

CASE REPORT

## EGFR-TKIによる薬剤性間質性肺炎との鑑別を要した肺クリプトコッカス症の1例

清水雄至<sup>1</sup>・高瀬亮太<sup>1</sup>・原田直之<sup>1</sup>・  
上野 学<sup>1</sup>・茂木 充<sup>1</sup>・小川 晃<sup>2</sup>

### Pulmonary Cryptococcosis Necessary in the Differential Diagnosis of Interstitial Pneumonitis Induced by an Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor

Yuji Shimizu<sup>1</sup>; Ryota Takase<sup>1</sup>; Naoyuki Harada<sup>1</sup>;  
Manabu Ueno<sup>1</sup>; Mitsuru Motegi<sup>1</sup>; Akira Ogawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Takasaki General Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** During the administration of EGFR-TKI, the appearance of interstitial pneumonitis should be noted. **Case.** An 81-year-old woman with adenocarcinoma of the lung, which expressed an EGFR point mutation, was administered gefitinib. However, she developed resistance to gefitinib, and therefore, the drug was switched to afatinib. Before the switch, a faint ground-glass opacity was observed in the right middle and lower lobe, which worsened after the treatment change. Subsequently, according to the findings obtained with Grocott's staining of lung biopsy tissue and positivity for serum *Cryptococcus* antigen, the patient was diagnosed with pulmonary cryptococcosis. **Conclusion.** If abnormal shadows on lung radiographs cannot be conclusively identified at the time of the differential diagnosis, then a lung biopsy should be actively performed, and further treatment should be decided only after making a definitive diagnosis.

(JJLC. 2015;55:1104-1107)

**KEY WORDS** — Pulmonary cryptococcosis, Adenocarcinoma of the lung, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), Transbronchial lung biopsy

Reprints: Yuji Shimizu, Department of Respiratory Medicine, Takasaki General Medical Center, 36 Takamatsu-cho, Takasaki, Gunma 370-0829, Japan.

Received July 1, 2015; accepted October 30, 2015.

**要旨** — **背景.** 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)投与の際には、間質性肺炎の出現に注意すべきである。 **症例.** 81歳、女性。EGFR点変異 (L858R) を認めている肺腺癌に対しゲフィチニブを投与していたが、治療抵抗性が見られたため、アファチニブに変更した。変更前より右中下葉に淡いスリガラス陰影を認めていたが、薬剤変更後、陰影の悪化を認め、

診断に難渋したため経気管支肺生検を施行。グロコット染色および血清クリプトコッカス抗原値より、肺クリプトコッカス症と診断した。 **結論.** 画像的に間質性肺炎と鑑別困難な場合、積極的に肺生検を施行し、確定診断の上、治療方針を決定すべきだと考えられた。

**索引用語** — 肺クリプトコッカス症、肺腺癌、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)、経気管支肺生検

## はじめに

EGFR-TKI (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor) は、非小細胞肺癌におけるEGFR 遺伝子変異を認める症例に対し、高齢であっても、第一選択で使用されることが勧められている。<sup>1</sup> しながら、投与中に重篤な間質性肺炎を発症することがあり、慎重な経過観察が必要である。今回、EGFR-TKI 投与中にスリガラス陰影を認め、間質性肺炎と鑑別を要した肺クリプトコッカス症の1例を経験したので、報告する。

## 症例

症例：81歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：X-1年9月、甲状腺腫瘍(後に肺癌の甲状腺転移と判明)の精査目的に施行された胸部CTにて右上葉に腫瘤影を指摘され、当院紹介受診。諸検査にて右上葉肺腺癌、T2aN2M1b(骨、脳、甲状腺転移あり)、stage IV、EGFR 遺伝子変異陽性(exon 21:L858R)と診断されたため、ゲフィチニブによる治療が開始された。治療前の胸部CTにて認めた右肺尖の腫瘍は、8ヶ月後の胸部CTにて縮小していたが、12ヶ月後に再増大を認めた。CEA値は腫瘍サイズにほぼ相関した。初診時150.5 ng/mlであり、ゲフィチニブが有効であった時には4~6 ng/mlで推移していたが、徐々に上昇に転じ、再増大時には18.6 ng/mlまで上昇した。そのため、ゲフィチニブをアファチニブに変更する目的で入院となった。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙、飲酒歴なし。アレルギー歴なし。居住地は田園地帯で、周囲に鳥小屋はなく、鳥類の飼育歴もない。

現症：体温36.2℃、血圧140/86 mmHg、心拍数80回/分、整、SpO<sub>2</sub>95%(室内気)。意識清明。表在リンパ節を触知せず。呼吸音清。心雑音なし。腹部平坦、軟。下腿浮腫なし。瘡瘍様湿疹を体幹、手指に認めた。

入院時検査所見：血算、生化学、CRP値は正常範囲内。

臨床経過：アファチニブ投与開始前より、胸部単純X線および胸部CT (Figure 1A, 1B)にて、右肺中下葉に淡いスリガラス陰影を認めていたが、白血球6,400/μl、CRP 0.02 mg/dl、LDH 259 IU/l(正常119~229 IU/l)で、LDH高値はゲフィチニブ投与時より認めていた。入院時、LDH値は223 IU/lと正常化したため、間質性肺炎に伴う上昇でないと判断し、アファチニブを開始した。開始1週間後、胸部単純X線にて右下肺野の陰影が増強したため、アファチニブを中止した。白血球4,200/μl、CRP 0.38 mg/dl、LDH 239 IU/lで、間質性肺炎との鑑別を要し

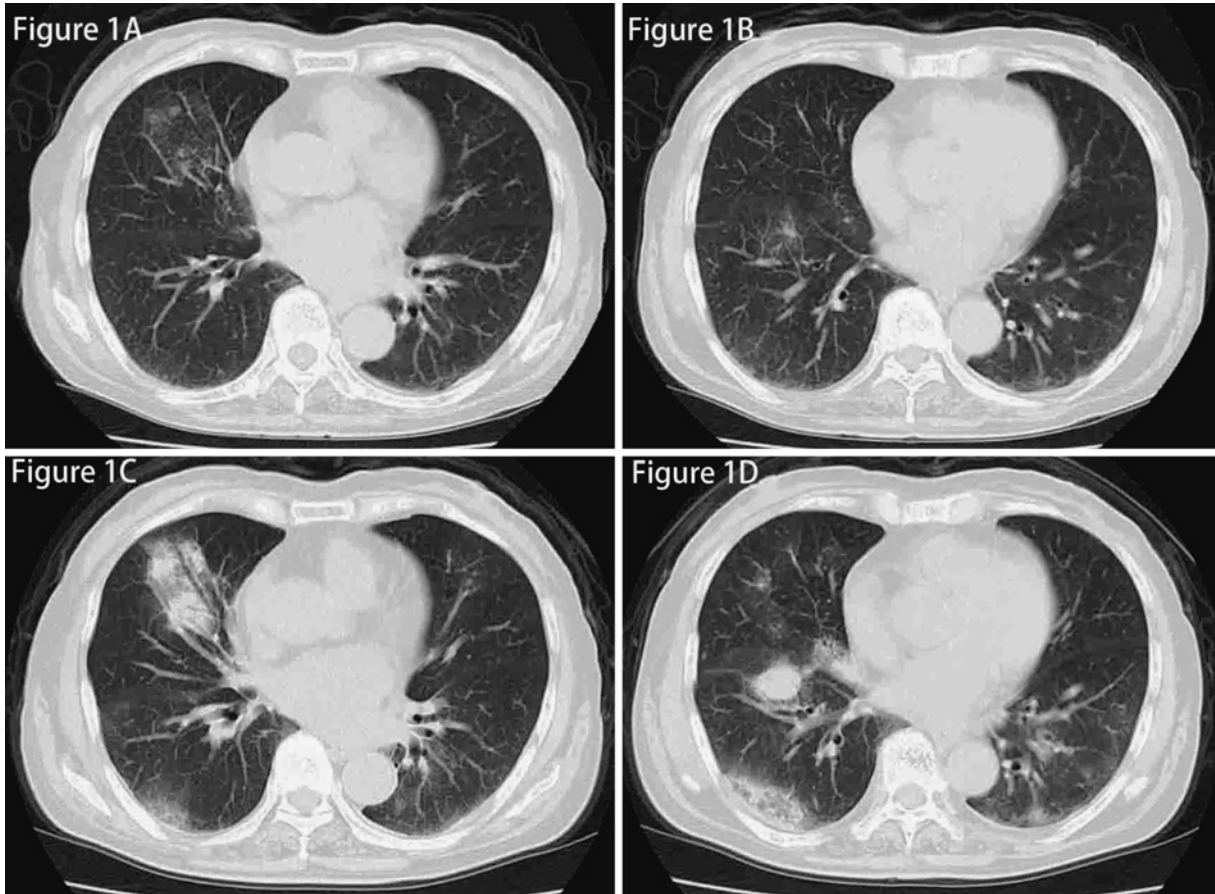
たが、SpO<sub>2</sub>97%であったため、中止のみでフォローした。KL-6 253 U/ml、SP-D 52.9 ng/mlと、間質性肺炎のマーカーは正常範囲内であった。中止2週間後、胸部単純X線、胸部CT (Figure 1C, 1D)にて、アファチニブ投与前に認められた右中葉のスリガラス陰影、右葉間胸膜に接する類円形の陰影や右肺下葉背側の左右に連続する陰影は浸潤影に変化し、増大していた。左肺S<sup>9,10</sup>の結節影、S<sup>8</sup>の不整形のスリガラス陰影もわずかに増大していた。しかしながら、CRPは0.21 mg/dlと陰性化し、白血球5,800/μl、LDH 246 IU/lと悪化はなく、SpO<sub>2</sub>98%と呼吸不全も認めなかったため、エンピリカルにはステロイド、抗菌薬の適応ではなかった。器質性肺炎を疑い、組織学的確定診断のため、気管支鏡を施行した。

経気管支肺生検(右肺S<sup>5a</sup>)によって得られた肺組織のH-E染色(Figure 2A)では、線維芽細胞の増生、線維の増加に加え、球形の菌体の存在が疑われた。グロコット染色(Figure 2B)にて、円形で充実性の菌体が多数染色され、肺クリプトコッカス症が疑われた。そこで、血中抗クリプトコッカス抗原値を測定したところ、128倍と高値を示したため、肺クリプトコッカス症と診断した。なお、気管支肺胞洗浄液培養(右肺B<sup>4</sup>で施行)では、クリプトコッカスは検出されなかった。

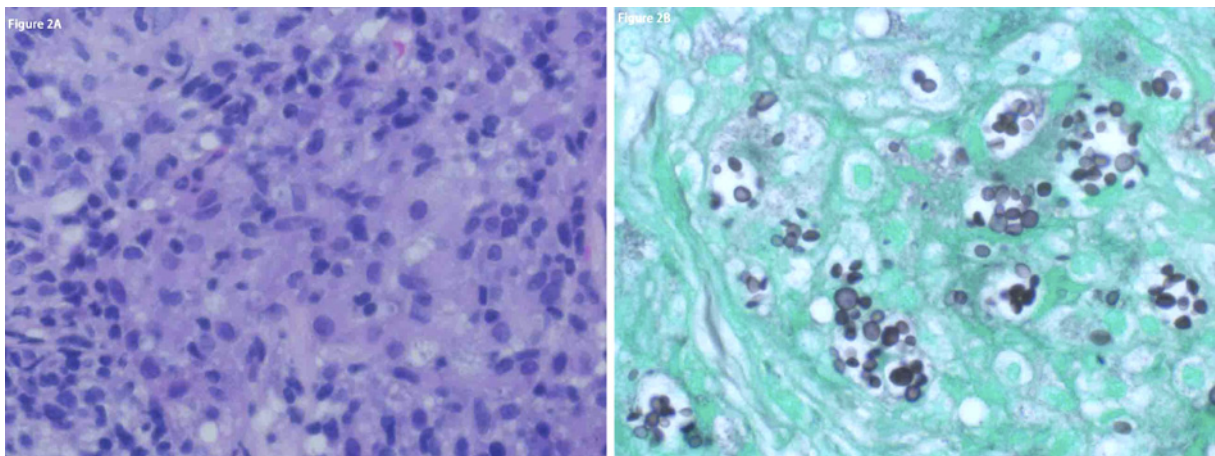
診断確定後、フルコナゾール投与を開始した。40日後、陰影は改善しているものの、消失するには至らず、抗クリプトコッカス抗原も改善を見なかったため、ポリコナゾールに変更した。28日後の胸部単純X線、胸部CTで陰影の改善を認め、抗クリプトコッカス抗原も16倍まで低下した。アファチニブは休薬のまま経過を見ていたが、ポリコナゾール開始2週間後、CEA値が51.8 ng/mlと、アファチニブ開始前の約3倍に増加し、胸部CTでも腫瘍の再燃が疑われたため、ドセタキセルによる全身化学療法を施行した。腫瘍縮小効果を認めたものの、肝機能障害(ALP 1,146 IU/l、γ-GTP 1,233 IU/l)を認め、ドセタキセルは1コースで中止、ポリコナゾールも5週間中止、以後投薬しなかったが、生存中クリプトコッカス症の再燃は見られなかった。

## 考察

EGFR-TKI投与時に最も注意すべきは、間質性肺炎の発症である。Table 1に、現在処方可能なEGFR-TKIによる呼吸器、胸郭および縦隔障害、急性肺障害、間質性肺炎、感染症および寄生虫症の発症数、発症割合を示した。<sup>25</sup> 呼吸器、胸郭および縦隔障害は3.21~6.95%に見られ、急性肺障害、間質性肺炎は1.66~5.8%に発症したと報告されている。感染症および寄生虫症との鑑別が困難になることが推測されるものの、報告されている症例数の中には爪囲炎が多数含まれている(ゲフィチニブ



**Figure 1.** Chest CT showed a faint ground-glass opacity in the right middle lobe (A) and both of the lower lobe (B) before the switch of gefitinib to afatinib. The ground-glass opacity worsened and partially changed to consolidation (C, D) after a week of afatinib administration.



**Figure 2.** (A) H-E staining of a transbronchial lung biopsy specimen (400×). (B) Grocott's stain of the biopsy specimen (400×).

1.44%, エルロチニブ 6.59%, アファチニブ 6.27%)。咽頭炎，気管支炎を含めた呼吸器感染症はゲフィチニブ 0.78%，エルロチニブ 0.48%，アファチニブ 0.18% であっ

た。さらに，起因菌が報告されているのはエルロチニブ投与の際のニューモシスティスジロヴェシ (3 例)，クラミジア，結核の計 5 例にすぎなかった。本例のように，

**Table 1.** Number and Rate of Respiratory and Infectious Diseases Induced by EGFR-TKI

EGFR-TKI	# of cases	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute lung injury and interstitial pneumonitis	Infections and infestations
Gefitinib	3,322	231 (6.95%)	193 ( 5.8%)	115 (3.46%)
Erlotinib	9,909	673 (6.79%)	429 (4.33%)	960 (9.69%)
Afatinib	3,304	106 (3.21%)	55 (1.66%)	244 (7.38%)

EGFR-TKI 投与時に肺クリプトコッカス症を合併することは稀である。

LUX-Lung 4 試験において、ゲフィチニブ、エルロチニブ治療に対し耐性を獲得した場合、アファチニブに変更して有効性が認められることが報告されている。<sup>6</sup> 本例においても、CEA の上昇傾向、胸部 CT での腫瘍の再増大を認め、薬剤変更を考慮するも、Figure 1A, 1B に示す肺内の異常陰影をどうとらえるかが検討された。呼吸困難、発熱はなく、炎症反応、LDH 値上昇も認めないため、アファチニブ投与の禁忌にはあたらないと判断し、アファチニブを開始した。陰影は悪化するものの、炎症反応、LDH 上昇を認めず、診断に難渋した。そこで、器質性肺炎を疑い、経気管支肺生検を施行、H-E 染色にて肺クリプトコッカス症が疑われ、グロコット染色、血清クリプトコッカス抗原検査を追加したところ診断に至り、治療方針が決定され、適切な治療が開始された。

肺クリプトコッカス症は、自然界に広く生息する *Cryptococcus neoformans* を経気道的に吸入して発症する。AIDS などの細胞性免疫不全、膠原病や悪性腫瘍を有する場合、また、ステロイドや免疫抑制薬投与などが感染のハイリスクとなるが、明らかな基礎疾患を有していない健常人にも発症することがある。<sup>7</sup> 無症状で、健康診断の胸部 X 線異常で偶然指摘されることもあり、陰影も、胸膜直下の多発性の境界明瞭な結節影を認め、肺癌との鑑別を要する症例<sup>8</sup> や、肺炎様の air bronchogram を伴う consolidation を示す症例もいるため、診断が困難な場合がある。

本例では、アファチニブ投与前より右中下葉に淡いスリガラス陰影を認めていたため、アファチニブによる薬剤性間質性肺炎とは診断されなかった。Figure 1C, 1D で見られた陰影は上記のごとき所見を呈していたが、Figure 1A, 1B で示した陰影から、CRP の上昇なく浸潤影その他多彩な陰影に変化しており、診断に難渋した。ゲフィチニブ投与開始後約 1 年経過しているため、ゲフィチニブによる間質性肺炎の可能性も低いと考えられた。しかしながら、ステロイド治療を導入するような呼吸不全や炎症反応亢進は見られなかった。また、細菌性肺炎としてエンピリックな治療が開始されれば、病状の悪化、抗菌薬による薬剤性肺炎の出現、さらに耐性菌の

出現が懸念され、薬剤投与は見合わせていた。上述した EGFR-TKI 投与時に発症した呼吸器感染症のうち、原因が確定できなかった感染症が含まれていた可能性がある。

EGFR-TKI を含む薬剤による器質性肺炎や肺胞出血などの肺障害を、画像的に通常の病原微生物による肺炎と区別することは困難である。<sup>9</sup> したがって、特に免疫抑制状態にある場合には、常に結核を含む細菌、マイコプラズマ、ウイルス、真菌感染症などを念頭に注意深く鑑別する必要がある。

本例のように、画像的に鑑別困難な肺疾患への対応策として、進行性の病変であれば、経気管支肺生検や気管支肺胞洗浄を積極的に行い、病理学的確定診断をつけた上で適切な治療方針を決定すべきだと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- EBM の手法による肺癌診療ガイドライン。日本肺癌学会、編集。東京：金原出版；2014:109-110.
- アストラゼネカ。プロスペクティブ調査。イレッサ添付文書。イレッサ錠 250。2004.
- 中外製薬。特定使用成績調査。非小細胞肺癌。タルセバ錠。2012.
- 日本ベーリンガーインゲルハイム。ジオトリフ副作用件数一覧。2014.
- Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, Johkoh T, Ando M, Yamazaki N, et al. Postmarketing surveillance study of erlotinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis of 3488 patients (POLARSTAR). *J Thorac Oncol*. 2012;7:1296-1303.
- Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol*. 2013;31:3335-3341.
- 掛屋 弘, 河野 茂. 肺クリプトコッカス症. 呼吸. 2011; 30:262-268.
- 山本 純, 服部有俊, 島内正起, 橋詰寿律, 梅津泰洋, 田中 徹, 他. 肺癌との鑑別に苦慮した肺クリプトコッカス症の 1 例. 気管支学. 2011;33:124-128.
- 横山彰仁. 薬剤性肺障害と鑑別が必要な呼吸器疾患. 薬事. 2015;57:208-212.