

CASE REPORT

オシメルチニブによる肺胞出血が疑われた 1 例

小森麻衣¹・森本健司²・伊達紘二²・
河野秀彦²・岩崎 靖³

A Suspected Case of Alveolar Hemorrhage Caused by Osimertinib

Mai Komori¹; Kenji Morimoto²; Koji Date²;
Hidehiko Kawano²; Yasushi Iwasaki³

¹Department of General Internal Medicine, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Thoracic Surgery, Kyoto Chubu Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although drug-induced interstitial pneumonitis caused by epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is well recognized, reports of alveolar hemorrhage caused by EGFR-TKIs are very rare. **Case.** The patient was a 75-year-old woman who was diagnosed with lung adenocarcinoma (cT2bN0M0, stage IIA) in December 2015. An EGFR L858R mutation in Exon21 and the EGFR T790M mutation in Exon20 were identified before the start of therapy. She chose to undergo chemotherapy without surgery or radiotherapy. She started gefitinib treatment in February 2016. In October 2016, the primary tumor grew and metastasized within the same lobe. Gefitinib was thus discontinued, and osimertinib was started at 80 mg/day in November 2016. Tumor regression was immediately achieved, but bloody sputum was observed 2 months later. Chest computed tomography revealed diffuse ground-glass opacities in the bilateral lung fields. Bronchoscopy was performed, and the patient's bronchoalveolar lavage (BAL) fluid was bloody and showed hemosiderin-laden macrophages. Based on these findings, we diagnosed alveolar hemorrhage. Osimertinib was discontinued, and oral prednisolone was started at a dose of 25 mg/day, out of concern in relation to possible drug-induced alveolar hemorrhage. The patient's symptoms immediately improved. **Conclusion.** If osimertinib-treated patients show alveolar hemorrhage, the withdrawal of osimertinib and start of steroid therapy should be considered due to the possibility of drug-induced alveolar hemorrhage.

(JLCC. 2019;59:366-371)

KEY WORDS — Lung cancer, Osimertinib, Alveolar hemorrhage, Drug induced lymphocyte stimulation test (DLST)

Corresponding author: Koji Date.

Received November 22, 2018; accepted May 14, 2019.

要旨 — **背景.** 分子標的薬による肺障害は間質性肺炎が一般的だが、オシメルチニブによる肺胞出血を疑う 1 例を経験したので報告する。 **症例.** 75 歳女性。2015 年 12 月に右上葉原発の肺腺癌 (cT2bN0M0, stage IIA) と診断された。初回 EGFR 遺伝子変異の検索で、Exon21 の L858R 及び Exon20 の T790M を認めた。外科治療、放射線治療は患者が希望せず薬物治療の方針とした。2016 年 2 月からゲフィチニブを開始したが同年 10 月に原発巣の増大と同一肺葉内への転移がみられ、同年 11 月からオシメルチニブへ変更した。原発巣は縮小したが 2 か月

後に血痰を生じ胸部 CT で両側肺野にすりガラス影が出現して気管支鏡検査を施行した。ヘモジデリン貪食マクロファージを伴う血性の気管支肺胞洗浄液を確認し、肺胞出血と診断した。経過からオシメルチニブによる薬剤性の肺胞出血を疑い、同薬剤を中止しプレドニゾン 25 mg/日を開始したところ速やかに血痰は消失した。 **結論.** オシメルチニブ投与中に肺胞出血を認めた場合は、薬剤性の可能性も考慮し投与中止やステロイド治療などを早急に検討するべきであると考えた。

索引用語 — 肺癌, オシメルチニブ, 肺胞出血, 薬剤リ

京都中部総合医療センター¹総合内科, ²呼吸器内科, ³呼吸器外科。

論文責任者: 伊達紘二。

受付日: 2018 年 11 月 22 日, 採択日: 2019 年 5 月 14 日。

ンパ球刺激試験

背景

オシメルチニブは、日本では2016年3月に上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) に対する第一、第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) 抵抗性のEGFR T790M 変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌に、適応が認められた。2018年8月にはEGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞癌の一次治療としての使用が認められ、その適応が広がっている。

分子標的治療薬による肺障害は一般的に間質性肺炎が知られているが、肺胞出血は少数であり、オシメルチニブの属するEGFR-TKIに限ると数例の報告¹⁻³である。今回、オシメルチニブ投与中に血痰や両側肺野にびまん性

のすりガラス影が出現し、精査の結果肺胞出血と診断し、薬剤中止とステロイド治療が有効であった1例を経験したので報告する。

症例

症例：75歳、女性。

主訴：血痰。

現病歴：2015年12月右上葉原発の肺腺癌 (cT2bN0M0, stage IIA) と診断され、初回EGFR 遺伝子変異検索でExon21のL858R及びExon20のT790Mを認めた。外科治療、放射線治療に関しては患者が希望せず、薬物治療の方針となった。2016年2月にゲフィチニブを開始しstable disease (SD) で経過していたが、同年10月に原発巣の増大と同一肺葉内への転移を認めた

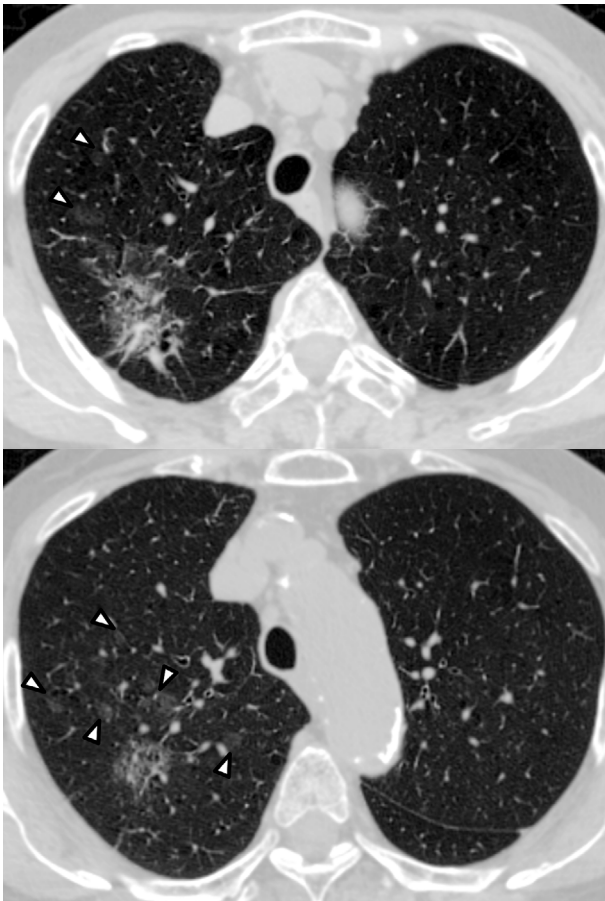


Figure 1. In October 2016, chest computed tomography showed that the primary tumor had grown and metastasized within the same lobe (\triangle).

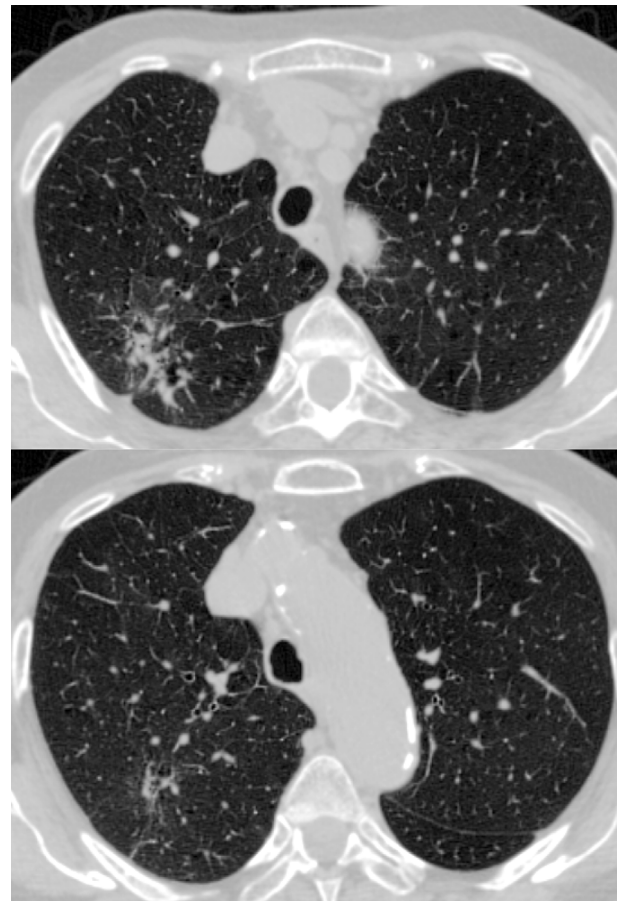


Figure 2. Chest computed tomography at 2 weeks after the initiation of osimertinib treatment showed tumor regression.

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Coagulation	
White blood cell count	5620/ μ l	PT	65%
Neutrophil	80.6%	PT-INR	1.25
Eosinophil	2.1%	APTT	33.9 s
Basocyte	0.4%	Fibrinogen	521 mg/dl
Lymphocyte	9.4%	Tumor marker	
Monocyte	7.5%	CEA	3.9 ng/ml
Red blood cell count	291×10^4 / μ l	NSE	13.3 ng/ml
Hemoglobin	9.2 g/dl	Blood gas analysis (room air)	
Hematocrit	28.1%	pH	7.35
Platelet count	11×10^4 / μ l	PaO ₂	70 mmHg
Biochemistry		PaCO ₂	33.1 mmHg
AST	17 IU/l	HCO ₃ ⁻	18.1 mmol/l
ALT	9 IU/l	SaO ₂	93.5%
LDH	241 IU/l	Immunology	
Urea nitrogen	29.0 mg/dl	Rheumatoid factor	<3.0 IU/ml
Creatinine	3.06 mg/dl	Anti-nuclear antibody	(-)
Sodium	138 mEq/l	IgA	230 mg/dl
Potassium	3.7 mEq/l	IgG	1163 mg/dl
Chloride	107 mEq/l	IgM	52 mg/dl
Glucose	128 mg/dl	IgE	31.3 IU/ml
Serology		PR3-ANCA	<1.0
CRP	2.5 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0
KL-6	501 IU/ml	Anti-GBM antibody	<2.0
SP-D	102 ng/ml		
CMV-C7HRP	(-)		
β -D glucan	17.8 pg/ml		
T-SPOT	(-)		

(Figure 1). 同年 11 月からオシメルチニブ (80 mg/日) へ変更し 2 週間で原発巣は縮小した (Figure 2). 2017 年 1 月に血痰が出現し、精査目的に当院当科に入院した。

既往歴、併存症：脂質異常症、高尿酸血症、2010 年右尿管狭窄、慢性腎臓病、2016 年 1 月透析導入。

生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒、アレルギーなし。

入院時内服薬：オシメルチニブ 80 mg/日、アトルバスタチン 10 mg/日、アロプリノール 50 mg/日。

入院時現症：身長 149.8 cm、体重 54.5 kg、BMI 23.0 kg/m²。血圧 132/62 mmHg、脈拍 105/分、整。体温 36.4°C、SpO₂ 94% (室内気)、PS は 0。呼吸音は両側肺野で減弱していた。心音、腹部に異常は認めなかった。胸背部の皮膚に鱗屑を伴う乾燥や両側手掌足底に発赤がみられたが、これはゲフィチニブ投与中から出現しており、分子標的治療薬による皮膚症状と考えた。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 5620/ μ l、CRP 2.5 mg/dl と炎症反応の上昇は軽度であった。Hb 9.2 g/dl の正球性正色素性貧血を認めた。腎機能は血清 Cr 3.06 mg/dl、BUN 29.0 mg/dl であったが、透析患者であり普

段の値と解離はなかった。

胸部 X 線 (Figure 3A)：両側上肺野にすりガラス影を認めた。

胸部 CT (Figure 3B)：両側肺野でびまん性に比較的時相の揃ったすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚を認めた。

入院後経過：入院翌日に気管支鏡検査を行った。気管支粘膜は正常で明らかな出血源は認めなかったが、右 B3b で施行した気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage：BAL) では回収液は 1 回目から 3 回目にかけて濃い血性 (Figure 4) を示し、細胞診ではヘモジデリン貪食マクロファージ (Figure 5) がみられたため肺胞出血と診断した。BAL 液の細胞数は 800 個/ μ l (細胞分画は組織球 70%、リンパ球 20%、好中球 8%)、CD4/8 比は 0.39 と低下していた。BAL 液中の細菌・抗酸菌検査に有意な異常所見は認めず、悪性細胞も検出されなかった。血液検査で抗核抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、抗 GBM 抗体はすべて陰性で、オシメルチニブによる薬剤性肺胞出血の可能性を考慮し、オシメルチニブは中止し、プレドニゾン (prednisolone：PSL) 25 mg/日 (0.5 mg/kg/日) の

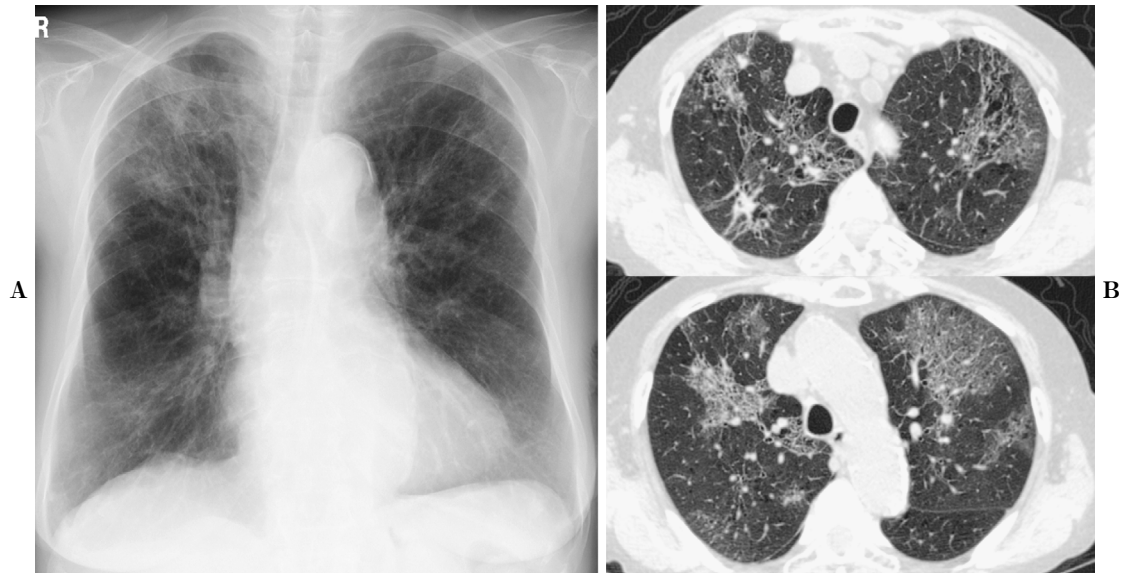


Figure 3. Chest roentgenography (A) and chest computed tomography (B) on admission showed ground-glass opacities in the bilateral lung.



Figure 4. The patient's bronchoalveolar lavage fluid (from the right B³b) was bloody.

内服を開始した。治療開始後、血痰は速やかに消失し、入院第7病日の胸部CTではびまん性にみられたすりガラス影は消退傾向 (Figure 6) となった。PSLは1週間で5 mg ずつ漸減し、最終的に中止した。後日判明したオシメルチニブによる薬剤リンパ球刺激試験 (drug induced lymphocyte stimulation test : DLST) は Stimulation Index 243% の陽性であった。PSL 中止後の1年間、肺胞出血の再燃は認めていない。なお原発巣はやや増大しているが、肺癌に対してはオシメルチニブは再開せず経過観察としている。

考 察

薬剤性肺障害で肺胞出血を起こす要因には、①抗凝固剤の使用、②血小板減少、③ANCA 関連疾患による毛細血管炎、④播種性血管内凝固などの重篤な薬剤性肺障害⁴ の4つが多いとされるが、本症例ではいずれも該当

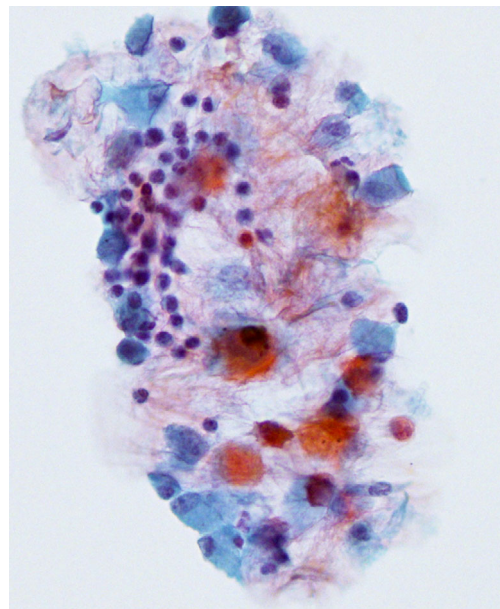


Figure 5. Cytology revealed hemosiderin-laden macrophages (Papanicolaou staining, ×40).

しなかった。本症例は透析患者であり抗凝固剤 (ヘパリン) を使用しているが、ステロイド中止後もヘパリンを継続し肺胞出血の再燃がみられないことから、抗凝固剤が肺胞出血の主因であったとは考えづらい。また定期内服薬にも抗血栓薬など出血を惹起する薬剤も含まれておらず、肺胞出血の要因となるものはみられなかった。

薬剤性肺障害の発生機序は主に、細胞障害性薬剤によ

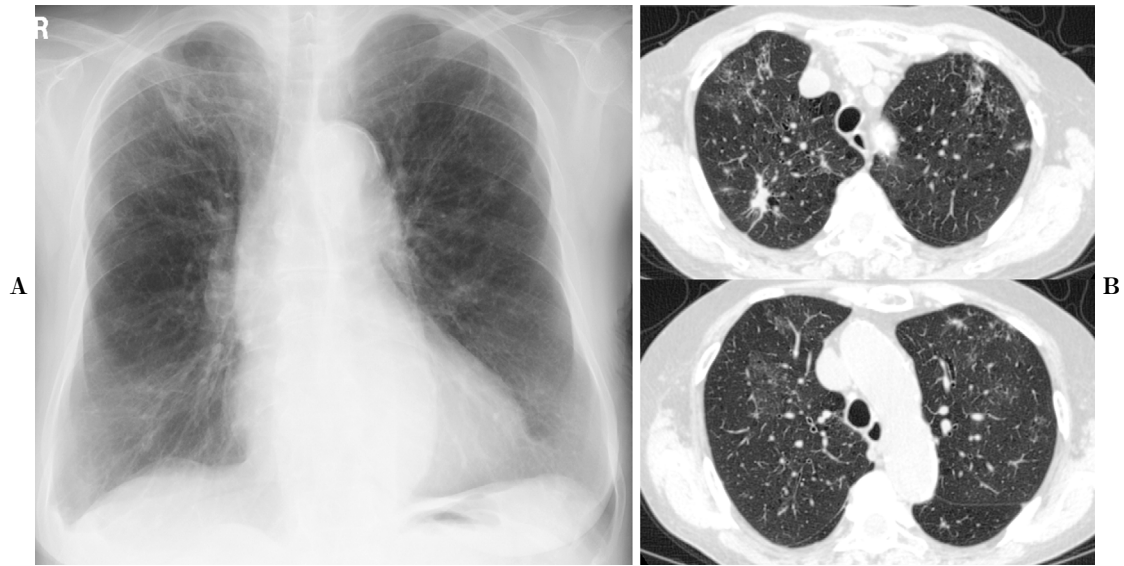


Figure 6. Chest roentgenography (A) and chest computed tomography (B) at 2 weeks after the withdrawal of osimertinib and the initiation of PSL therapy revealed that the ground-glass opacities had improved.

る II 型肺胞上皮細胞，気道上皮細胞，あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性といった細胞障害性機序と，免疫系細胞の活性化の 2 つの機序が考えられている。⁵

既報^{1,3,6-8}では，TKI による肺胞出血の発症機序には前者の細胞障害性機序が想定されている。EGFR-TKI は抗腫瘍効果だけでなく，血管新生の阻害作用や，血管内皮細胞のアポトーシス誘導作用も有することが報告されている。^{2,3} また，epidermal growth factor (EGF) は II 型肺胞上皮細胞に多く発現しており，EGFR-TKI が，以前の化学療法や放射線治療により生じた肺胞上皮細胞の修復を妨げ肺胞出血を起こす可能性も示唆されている。⁶

本症例でも，オシメルチニブの血管新生の阻害作用や，血管内皮細胞のアポトーシス誘導作用により肺胞出血が生じ，さらに EGF を阻害し II 型肺胞上皮細胞の修復を妨げ，より出血を助長した可能性がある。

免疫細胞の活性化，すなわち IV 型アレルギーに代表される過敏反応が関与した薬剤誘発性の肺胞出血には，薬剤刺激により感作されたリンパ球から種々のサイトカインが放出され，マクロファージが集積して活性化マクロファージがリソソーム酵素を放出し，血管壁を障害する機序が疑われている。⁹ 過敏性反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準⁵のうち，本症例では薬物治療後に肺障害を認めたこと，薬剤感受性テスト（本症例では DLST）が陽性であること，の 2 点が該当し，過敏性反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準を満たす。しかし，分子標的治療薬による肺胞出血の報告例で DLST の結果が示されたものはマルチターゲット TKI であるソラ

フェニブを使用した 1 例¹⁰のみであり，分子標的治療薬の肺胞出血における DLST の感度と特異度は不明であることから，本症例で過敏性反応の関与もあったとは言い切れない。

分子標的治療薬による肺胞出血の多くは被疑薬の中止やステロイドが奏効しているが，治療を行っても死亡している症例も散見され，⁷ オシメルチニブ投与中に肺胞出血を認めた場合は，薬剤性の可能性も考慮し投与中止やステロイド治療開始など，治療介入を早急に検討することが重要であると考ええる。

結 論

オシメルチニブは今後使用が広がると想定されるが，投薬中に肺胞出血を生じた場合は薬剤性も考慮し，投薬中止やステロイド治療を検討する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 迫田頼武，北里裕彦，河野裕子，水田佑一，高田昇平，川崎雅之. ゲフィチニブが原因と考えられた肺胞出血の 1 例. 日呼吸会誌. 2011;49:506-510.
2. Yano S, Nakataki E, Ohtsuka S, Inayama M, Tomimoto H, Edakuni N, et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res*. 2005;15:107-111.
3. Ieki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possi-

- ble adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J*. 2003;22:179-181.
4. Camus P. Drug-induced infiltrative lung disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial Lung Diseases*. 4th ed. Hamilton: BC Decker; 2003:485-534.
 5. 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会, 編集. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 2018. 東京: メディカルレビュー社; 2018:5-7, 14.
 6. Zhao CH, Liu RR, Lin L, Liu JZ, Ge FJ, Li SS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after erlotinib combined with concurrent chemoradiotherapy in a patient with esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4492-4497.
 7. 西川彰則, 藤原慎一郎, 畑野かおる, 佐藤一也, 松山智洋, 上田真寿, 他. ダサチニブ投与により肺出血, 膀胱出血を認めた移植後再発 Ph-ALL. *臨床血液*. 2009;50:1168.
 8. Sakoda Y, Arimori Y, Ueno M, Matsumoto T. A Suspected Case of an Alveolar Haemorrhage Caused by Dasatinib. *Intern Med*. 2017;56:203-206.
 9. 若林規良, 門脇 徹. Propylthiouracil 内服開始 35 年後に肺胞出血を呈した 1 例. *日老医誌*. 2012;49:612-616.
 10. 馬嶋恒博, 大山恭平, 東海林忍, 稲見真木子, 樋口晃久, 中村仁美, 他. ソラフェニブ投与中に肺胞出血を合併した 1 例. *肝臓*. 2010;51 (Suppl 2):A567.