

CASE REPORT

## オシメルチニブ投与中に器質化肺炎像の出現と自然消退を認めた肺腺癌の1例

伊藤徳明<sup>1,2</sup>・尾下豪人<sup>1</sup>・妹尾美里<sup>1</sup>・  
船石邦彦<sup>1</sup>・三玉康幸<sup>1</sup>・奥崎 健<sup>1</sup>

### A Case of Lung Adenocarcinoma with an Organizing Pneumonia Appearance Which Demonstrated a Spontaneous Resolution After the Administration of Osimertinib

Noriaki Ito<sup>1,2</sup>; Hideto Oshita<sup>1</sup>; Misato Seno<sup>1</sup>;  
Kunihiko Funaishi<sup>1</sup>; Yasuyuki Mitama<sup>1</sup>; Ken Okusaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Internal Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** In recent years, pulmonary lesions with a good prognosis, called transient asymptomatic pulmonary opacities (TAPOs), have been frequently reported during osimertinib administration. **Case.** A 76-year-old man was treated with osimertinib for lung adenocarcinoma, and his treatment course was good. An asymptomatic pulmonary infiltrative shadow appeared 36 weeks after the start of osimertinib administration, and pathological examination of a transbronchial lung biopsy showed findings consistent with those of organizing pneumonia. However, no worsening of the respiratory status was observed, and the patient strongly wished to continue the therapy. The infiltrative shadow disappeared after 9 weeks of osimertinib administration. **Conclusion.** In this case, TAPOs were suspected due to a spontaneous resolution despite the continuation of osimertinib administration. TAPOs are difficult to distinguish from the early stages of severe drug-induced lung injury and are therefore an important clinical problem that is sometimes associated with patients undergoing treatment for lung cancer.

(JJLC. 2020;60:202-206)

**KEY WORDS** — Transient asymptomatic pulmonary opacities (TAPOs), Osimertinib, Drug-induced lung injury, Organizing pneumonia (OP)

Corresponding author: Hideto Oshita.

Received February 28, 2020; accepted April 8, 2020.

**要旨** — **背景.** 近年、オシメルチニブ投与中に transient asymptomatic pulmonary opacities (TAPOs) と呼ばれる予後良好の肺病変を高頻度に認めることが報告されている。**症例.** 76歳の男性が肺腺癌に対してオシメルチニブを投与され、良好な治療経過を得ていた。36週目に無症候性の肺浸潤影が出現し、経気管支肺生検の病理学的検査では器質化肺炎に合致する所見であった。呼吸状態の悪化がみられず、患者が継続を強く希望したため、

オシメルチニブを慎重に継続したところ、9週間後に浸潤影は消退した。**結論.** 本症例はオシメルチニブ継続投与にも関わらず自然消退した経過からTAPOsが疑われた。TAPOsは重篤な薬剤性肺障害の初期段階との鑑別が難しく、肺癌診療における重要な臨床課題である。

**索引用語** — 一過性無症候性肺陰影、オシメルチニブ、薬剤性肺障害、器質化肺炎

<sup>1</sup>三原市医師会病院内科；<sup>2</sup>広島大学病院呼吸器内科。  
論文責任者：尾下豪人。

受付日：2020年2月28日，採択日：2020年4月8日。

## 緒言

オシメルチニブ (osimertinib) は epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M 陽性非小細胞肺癌にも有効な、第3世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬である。<sup>1,2</sup> 他のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬と同様に薬剤性肺障害に注意を要するが、近年、オシメルチニブ投与中に transient asymptomatic pulmonary opacities (TAPOs) と呼ばれる予後良好の肺病変を高頻度に認めることが報告されている。<sup>3</sup> 我々はオシメルチニブ投与中に無症候性の器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) を認め、自然消退した経過から TAPOs を疑った1例を経験した。TAPOs は肺癌診療における重要な臨床課題と考えられたため報告する。

## 症例

症例：76歳、男性。

主訴：なし（胸部異常陰影）。

現病歴：20XX年3月に左上葉原発の肺腺癌 (cT2N3M1c, stage IVB) と診断された。頸椎転移による頸髄圧迫症状があったため、頸椎・胸椎および縦隔肺門へ放射線照射 (30 Gy) を施行された。EGFR 遺伝子変異 (exon21 の L858R) が陽性であったため、4月よりオシメルチニブ 80 mg/日を開始された。Grade 3 の肝障害のため 40 mg/日に減量されたが、原発病変、転移病変ともに縮小を認めた。6月末には縦隔に隣接した肺野に放射線肺炎を発症し、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 40

mg/日を開始され、漸減後 5 mg/日を維持投与された。12月の定期受診時に左下肺野の新規浸潤影を指摘され、精査目的で入院した。

既往歴：高血圧症、心房細動、S状結腸癌術後。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は15本/日を50年間 (肺癌診断時から禁煙)、飲酒は焼酎1合/日、職業は運転手。

入院時身体所見：身長165 cm、体重71 kg、体温36.3°C、血圧145/61 mmHg、呼吸数12回/分、脈拍54回/分・整、経皮的動脈血酸素飽和度92% (室内気)。左下肺野に fine crackles を聴取した。以前から左手指にしびれ、運動麻痺あり。その他に異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：軽度のCRP上昇を認めた。腫瘍マーカー、KL-6の上昇は認めなかった。

入院時画像所見：診断時からの胸部X線写真の推移および放射線照射野を Figure 1 に提示する。入院時には左下肺野に浸潤影を認めた (Figure 1e)。FDG-PET では診断時と比較し、原発病変、縦隔リンパ節、右副腎転移および多発性骨転移のFDG集積は著明に低下したが、左下葉に新たなFDG集積病変を認めた (Figure 2)。胸部CTでは左肺下葉に浸潤影が出現していた (Figure 3a)。

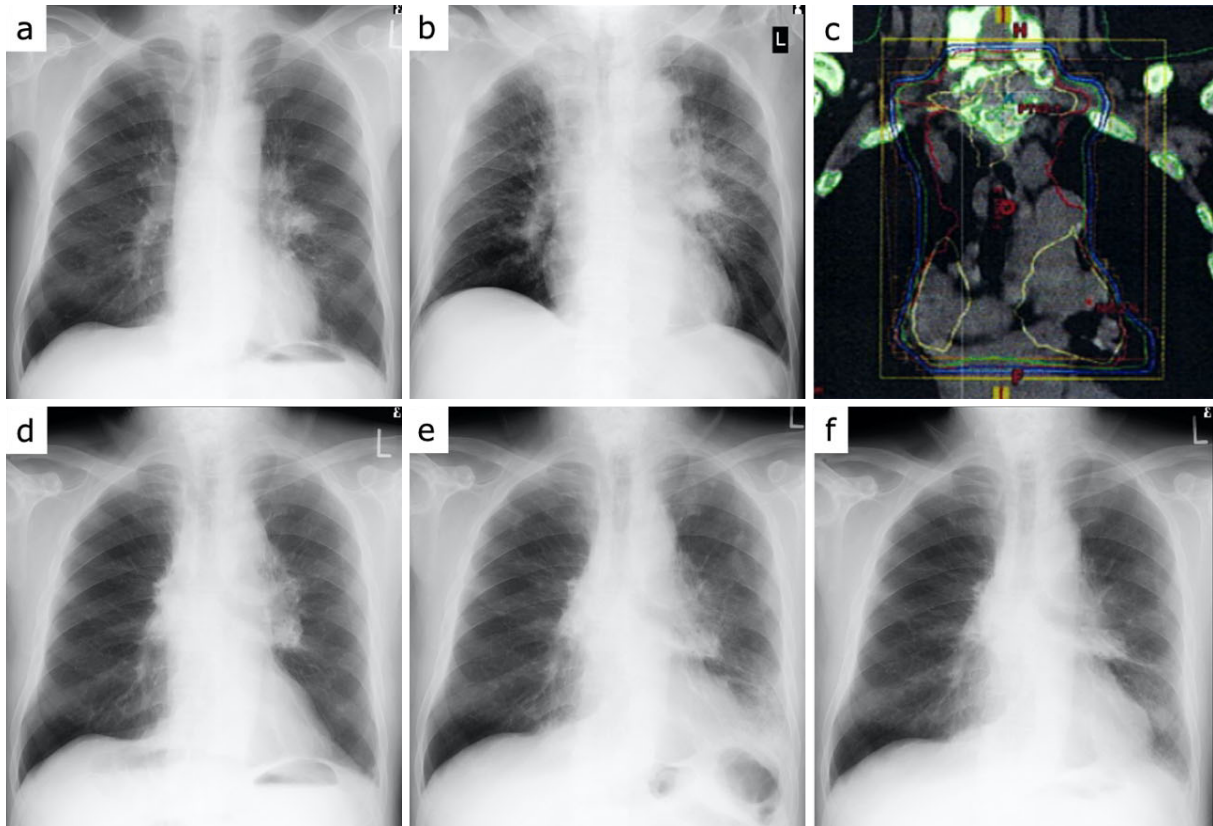
気管支鏡検査：左B<sup>8</sup>で気管支肺胞洗浄を行った後、左B<sup>8a</sup>から鉗子を挿入し、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行した。

病理組織学的検査 (Figure 4)：肺胞の肉芽組織増生とリンパ球浸潤を認め、OPの所見として矛盾しなかった。

入院後経過：気管支鏡検査後に合併症を認めなかつ

**Table 1.** The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	8700/μl	TP	7.3 g/dl	CEA	4.1 ng/ml
Neu	67.9%	ALB	2.7 g/dl	SLX	43 U/ml
Lym	19.1%	T-Bil	0.2 mg/dl		
Eos	2%	AST	35 U/l	Arterial blood gas (room air)	
Mono	10.3%	ALT	6 U/l	pH	7.433
RBC	452×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	182 U/l	PaCO <sub>2</sub>	36.9 mmHg
Hb	13.7 g/dl	Na	139 mEq/l	PaO <sub>2</sub>	68.3 mmHg
Plt	30.3×10 <sup>4</sup> /μl	K	4.7 mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.1 mmol/l
		Cl	108 mEq/l		
		BUN	14.3 mg/l	Bronchoalveolar lavage fluid (Left B <sup>8</sup> )	
		Cre	0.82 mg/dl	Recovery rate	20/150 ml (13%)
		HbA1c	6.2%	CD4	44.6
		CRP	1.59 mg/dl	CD8	39.9
		β-D glucan	11.5 pg/ml	CD4/CD8	1.12
		RF	4 IU/ml	Cell count	1.8×10 <sup>5</sup>
		ANA	<×40	Neu	44%
		C-ANCA	<1.0 U/ml	Lym	28%
		P-ANCA	<1.0 U/ml	Eos	7%
		KL-6	208 U/ml	MΦ	21%



**Figure 1.** Chest X-rays. Chest X-rays before radiation therapy (a), at the onset of radiation pneumonia (b), after the administration of corticosteroids (d), at this admission (e), and after the disappearance of organizing pneumonia (f) were shown. The radiation field was limited to the superior mediastinum and middle mediastinum (c).

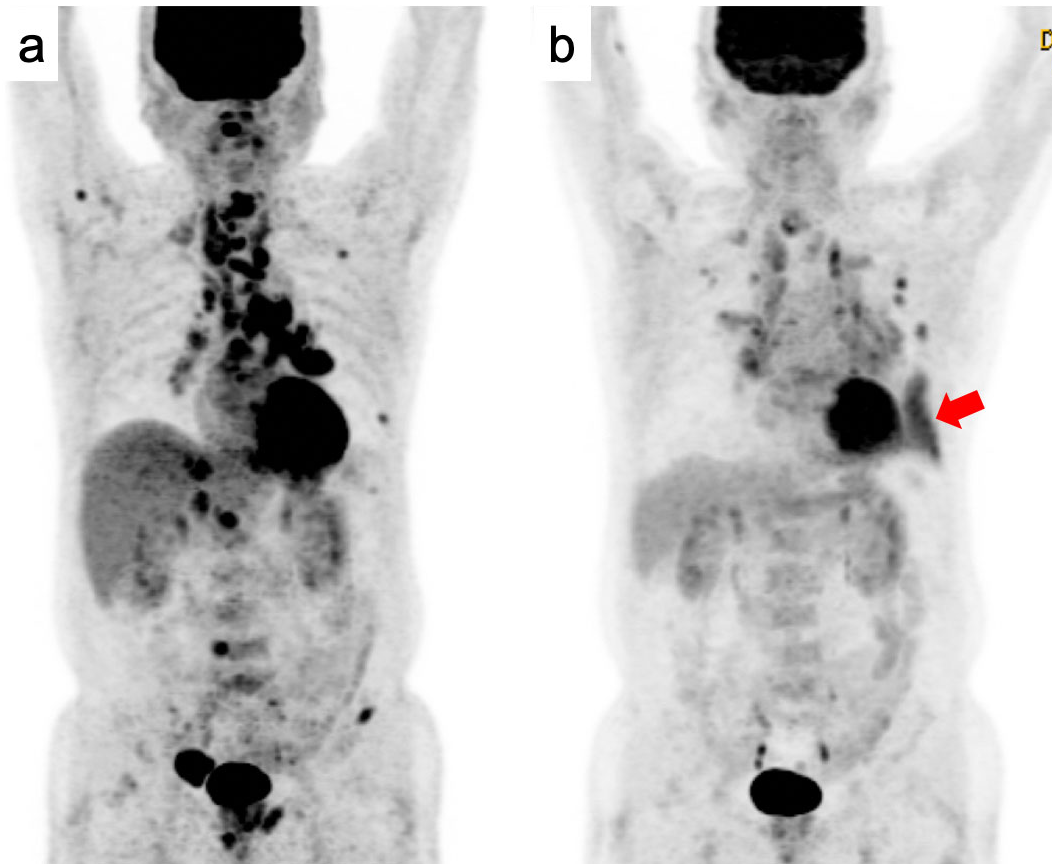
た。気管支肺胞洗浄液の培養で有意な病原菌の発育を認めず、細胞診・組織診でも異型細胞は認めなかったため、感染性肺炎や肺癌の増悪は否定的と考えた。また、新規陰影の局在が放射線照射野と一致せず、照射後9ヶ月経過しての出現であることから、放射線肺炎として典型的でないと考えた。オシメルチニブによる薬剤性肺障害の可能性があったため休薬を検討したが、著明な腫瘍縮小効果を認めており、呼吸不全や自覚症状もなかったこともあって患者が治療継続を強く希望された。薬剤性肺障害の可能性を十分説明し、症状があればすぐに受診するよう指導したうえで、オシメルチニブ投与を継続した。退院後も慎重に経過観察したところ、9週間後のCTで左肺下葉の浸潤影はほぼ消退した (Figure 3b)。KL-6は経過中に上昇を認めなかった。肺癌病変の増大はないため、オシメルチニブ投与を継続している。

## 考 察

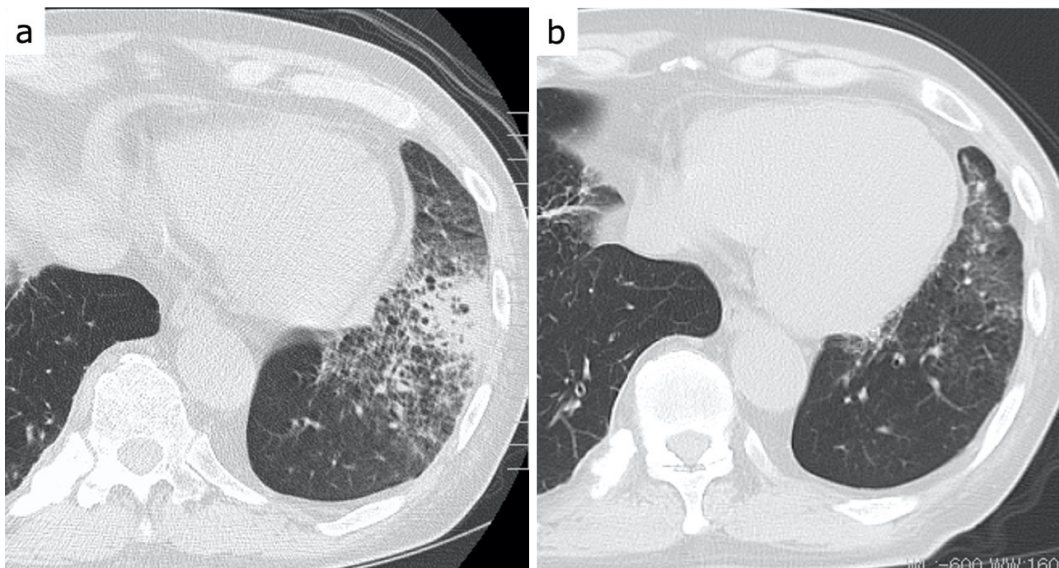
薬剤性肺障害はオシメルチニブを含むEGFRチロシンキナーゼ阻害薬で起こり得る重要な有害事象であり、重篤化することもある。しかし近年、オシメルチニブ投

与中にはTAPOsと呼ばれる一過性で無症候性の肺陰影が高頻度に観察されることが報告されている。<sup>3</sup> Noonanらは、オシメルチニブ内服中の20人中7人(35%)に、Leeらは、74人中15人(20.3%)にTAPOsを認め、ほとんどの症例でオシメルチニブが継続されたが、陰影は自然消退したと報告している。<sup>3,4</sup> Leeらの検討では、オシメルチニブ開始からTAPOsの出現までの期間は中央値24週間(1~72週間)、陰影消退までの期間は中央値6週間(5~24週間)であった。<sup>4</sup> 画像所見としては、OPや好酸球性肺炎と類似したパターンを呈することが多いが、すりガラス陰影、結節影などもみられると報告されている。<sup>3,5</sup>

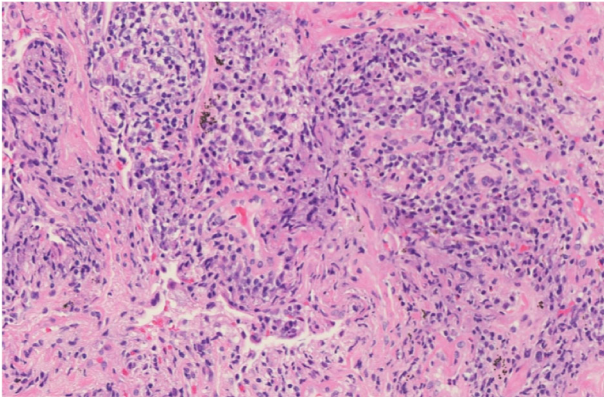
本症例はオシメルチニブ投与開始から36週目に新規陰影を認め、画像所見や病理所見からOPパターンの薬剤性肺障害が疑われた。慎重にオシメルチニブを継続したところ、9週間後のCTで陰影の消退を認めた。出現時期や自然消退した経過からTAPOsに該当すると考えられた。放射線肺炎は照射野外にも発生し得るものの、本症例の発生時期やステロイド増量なしで自然消退した経過からは否定的と考えられた。ただし、Noonanらは、



**Figure 2.** FDG-PET at diagnosis (a) and at admission (b). Although the FDG uptake in lung cancer and multiple metastatic lesions markedly decreased, a new abnormal FDG uptake was observed in the left lower lobe (red arrow).



**Figure 3.** Chest CT. Chest CT on admission showed an infiltrative shadow related to the left lower lobe (a). Chest CT after 9 weeks showed the shadow to have disappeared (b).



**Figure 4.** Histopathological findings (hematoxylin and eosin staining, ×40). Granulation tissues in the alveolar ducts and lymphocyte infiltration were observed within the lung tissue, and these findings were consistent with those observed in patients with organizing pneumonia.

TAPOsを生じた7例中3例に放射線照射歴があり、TAPOsを認めなかった症例(13例中3例)よりもその割合が高かったことを指摘している。<sup>3</sup> 本症例でも以前の放射線照射がTAPOs発生になんらかの影響を及ぼした可能性はある。

薬剤投与に伴って生じる肺病変であることから、TAPOsも薬剤性肺障害の範疇に入ると考えられる。そのなかでのTAPOsの位置付けについてはまだ定まっていないが、NoonanらはTAPOsがCTCAE version 4.0で定義される薬剤性肺炎のgrade 1に相当すると述べている。<sup>3</sup> 本邦の薬剤性肺障害の診療の手引きでは、薬剤性肺障害が疑われる場合には軽症であっても薬剤中止が推奨されており、<sup>6,7</sup> 本症例でも薬剤性肺障害が疑われた以上はオシメルチニブを中止すべきだったかもしれないが、患者の強い希望により慎重に継続した。KobayashiらはTAPOsが疑われた症例において、オシメルチニブを一時中断して経過をみながら慎重に再開する、“stop-and-go”を提案している。<sup>8</sup> 重篤な肺障害の初期段階とTAPOsを正確に見分けることは困難であるため、休薬の判断は妥当と思われるが、一方で中断期間が長くなるとオシメルチニブで制御し得たはずの肺癌の増悪を招く危険性もある。実際に本症例では、オシメルチニブを継続することで肺癌は良好に制御された。

薬剤性肺障害はEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の重大な有害事象であり、致命的になり得る。本症例のみを根拠として、TAPOsが疑われる症例においてオシメルチニブ継続を推奨することは到底できない。海外で報告されているような頻度でTAPOsが発生するとすれば、オシメルチニブの継続・休薬の判断が問題となる症例は数多く存在すると考えられ、TAPOsは肺癌診療における重要な臨床課題である。今後症例を集積してTAPOsの日本人での頻度、放射線照射歴との関係、重篤な薬剤性肺障害との鑑別点などを明らかにするとともに、なぜオシメルチニブでTAPOsが起こるのかも含めて病態の解明が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

#### REFERENCES

1. Papadimitrakopoulou VA. AURA3 trial: does Tagrisso (osimertinib) have the potential to become the new standard of care for second-line treatment of patients with EGFR T790M mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC. *Lung Cancer Manag.* 2017;5:159-162.
2. Mok TS, Wu YL, Papadimitrakopoulou VA. Osimertinib in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376:1993-1994.
3. Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol.* 2016;11:2253-2258.
4. Lee H, Lee HY, Sun JM, Lee SH, Kim Y, Park SE, et al. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities During Osimertinib Treatment and its Clinical Implication. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1106-1112.
5. Lu H, Dowell J. Osimertinib in Pulmonary Manifestations: Two Case Reports and Review of the Literature. *In Vivo.* 2020;34:315-319.
6. 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 第2版. 東京:メディカルレビュー社;2018.
7. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 2013;51:260-277.
8. Kobayashi K, Naoki K, Kuroda A, Yasuda H, Kawada I, Soejima K, et al. EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Accompanied by Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Successfully Treated with “Stop-And-Go” Osimertinib. *Intern Med.* 2018;57:1007-1010.