

CASE REPORT

オシメルチニブ投与中の肺腺癌に発症した多発性筋炎

梶川茂久¹・岡田洋平²・藤城英祐¹・
丹羽淳一²・伊藤 理¹・久保昭仁¹

Polymyositis That Developed During Osimertinib Administration for Lung Adenocarcinoma

Shigehisa Kajikawa¹; Yohei Okada²; Eisuke Fujishiro¹;
Jun-ichi Niwa²; Satoru Ito¹; Akihito Kubo¹

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, ²Department of Neurology, Aichi Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Certain malignancies are known to occasionally occur in patients with polymyositis. Conversely, the occurrence of polymyositis during the treatment of lung cancer is rare. **Case.** We herein report a case of polymyositis that occurred during the treatment of lung adenocarcinoma with an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI). A 58-year-old woman who was diagnosed with stage IV lung adenocarcinoma with an EGFR mutation (exon 19 deletion) received the EGFR-TKI osimertinib. During treatment, she experienced progressive pain in the proximal muscles. Laboratory findings revealed an increase in creatine kinase (CK) levels. Upon a further examination, she was diagnosed with polymyositis as a paraneoplastic syndrome. Systemic steroids, immunosuppressive agents, and immunoglobulin were administered for polymyositis, and another EGFR-TKI, afatinib, was administered for lung adenocarcinoma. Even though the clinical courses of lung cancer and polymyositis were not parallel, both disease entities subsided. **Conclusion.** Polymyositis during lung adenocarcinoma treatment is rare; therefore, it should be considered as a coexisting entity when such patients exhibit elevated serum CK levels.

(JLCC. 2021;61:322-326)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Creatine kinase, Polymyositis

Corresponding author: Shigehisa Kajikawa.

Received February 17, 2021; accepted April 2, 2021.

要旨 — **背景.** 多発性筋炎に肺癌などの悪性腫瘍が合併することはよく知られているが、肺癌の治療中に多発性筋炎が発症するのは稀である。 **症例.** 58歳、女性。胸部異常陰影精査目的に来院し、肺腺癌 cT4N2M1c stage IVB (骨) と診断された。EGFR 遺伝子エクソン 19 欠失変異が検出され、オシメルチニブの投与を開始した。投与開始約 1 カ月後、腫瘍は縮小していたが近位筋のこわばりと高クレアチンキナーゼ (CK) 血症が出現し、次第

に症状が悪化した。入院して精査の結果、多発性筋炎と診断した。各々アファチニブによる化学療法とステロイド、免疫抑制剤、免疫グロブリン投与で病状は安定し、約 2 カ月後に退院した。 **結論.** 肺癌治療中に多発性筋炎が発症することは稀である。肺癌の治療中に高 CK 血症を認めた場合、多発性筋炎の存在を考慮する必要があると思われた。

索引用語 — 肺腺癌、クレアチンキナーゼ、多発性筋炎

はじめに

皮膚筋炎または多発性筋炎に悪性腫瘍が合併することはよく知られている。悪性腫瘍の合併は約15～30%に認められ、皮膚筋炎より多発性筋炎の方が合併する頻度は低く、合併する癌種は両者とも肺癌の頻度が最多であったとの報告がある。¹ 通常、皮膚筋炎、多発性筋炎の経過中に悪性腫瘍が見つかることが多いが、肺癌が先行し、その治療中に多発性筋炎が発症するのは稀である。²

症 例

症例：58歳，女性。

主訴：両上肢の筋力低下，把握痛。

既往歴：逆流性食道炎。

常用薬：イルソグラジンマレイン酸塩，ボノプラザンフマル酸塩，水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム，イトプリド塩酸塩。

喫煙歴：19～25歳，15本/日。

現病歴：X年6月の検診で胸部異常陰影を指摘され，7月に当院初診となった。胸部CTで右上葉(S³)に長径30mmの腫瘤と縦隔リンパ節の腫脹を認めた。8月に気管支鏡を施行し，肺腺癌と診断した。全身精査の結果，cT4N2M1c stage IVB(骨)と判断した。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子エクソン19欠失変異を認めたため，9月よりEGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)であるオシメルチニブ(80mg/日)を開始した(第1病日)。第7病日の胸部X線で腫瘍の縮小を認めたが，血液検査でgrade 1(Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0)のクレアチンキナーゼ(CK)値の上昇を認めた。第31病日より両肩，

両上肢のこわばりが出現し，grade 2の高CK血症(442 U/l)を認めたため，オシメルチニブによる有害事象と考え休薬した。休薬後も自覚症状の改善は認めず，第52病日には，CK値は496 U/lに上昇した。抗核抗体40倍，各抗体は陰性であったが，炎症性筋炎の可能性を考慮し，精査を勧めた。しかし，同意が得られず，膠原病科併診のもと，炎症性筋炎としてステロイドによる治療を提案した。ステロイド治療に難色を示されたため，本人との話し合いの上で第97病日より低用量のプレドニゾロン(prednisolone, 以下PSL)20mg/日の内服を開始した。10日間の内服も効果は認められず，終了とした。第119病日，肺癌の悪化と両側近位筋の筋力低下，把握痛の出現，さらなる高CK血症を認めたため，入院とした。

入院時現症：身長161cm，体重49.0kg，意識清明，血圧125/80mmHg，心拍数78/分，体温37.5℃，経皮的動脈血酸素飽和度97%(室内気)。呼吸音清，皮膚所見：ヘリオトロープ疹なし，ゴットロン徴候なし，メカニクスハンドなし，皮膚硬化なし，頸部から両上腕に腫脹と圧痛あり。徒手筋力テスト：僧帽筋4+/4+，三角筋2/2，上腕二頭筋4-/4-，手関節5/5，腸腰筋4-/4-，大腿四頭筋5/5。

入院時検査所見：

血液検査：筋炎症状発症時および入院時の結果を示す(Table 1)。

胸部X線：右上肺野に腫瘤影を認めた(Figure 1a)。

胸部CT：右S³の胸膜陥入を伴う腫瘤影は長径35mmに増大しており，両側に多発小結節および右肺門リンパ節腫脹を認めた。

針筋電図：上肢帯筋主体に安静時に線維自発電位，陽性鋭波などの脱神経所見，および随意収縮時には早期リ

Table 1. Laboratory Findings

At the onset of myositis				On admission			
CK	322 U/l	Antinuclear antibody	×40	WBC	8,100/μl	TP	5.5 g/dl
CK-MM%	98%	Homogeneous	×40	Neu	84.8%	Alb	3.1 g/dl
CK-MB%	2%	Speckled	×40	Ly	6.6%	T-bil	0.58 mg/dl
CK-BB%	0%	Anti-MDA5 antibody	negative	Mo	7.4%	BUN	14.6 mg/dl
Myoglobin	107 ng/ml	Anti-Mi-2 antibody	negative	Eo	1.1%	Cre	0.46 mg/dl
Aldolase	5.2 U/l	Anti-TIF1-γ antibody	negative	Ba	0.1%	Na	139 mmol/l
		Anti-ARS antibody	negative	RBC	403×10 ⁴ /μl	K	4.4 mmol/l
		Anti-MuSK antibody	negative	Hb	12.3 g/dl	Cl	104 mmol/l
				Ht	37.2%	Ca	8.4 mg/dl
				PLT	28.4×10 ⁴ /μl	AST	123 U/l
						ALT	52 U/l
						ALP	177 U/l
						LDH	525 U/l
						CK	2,235 U/l
						CRP	0.13 mg/dl

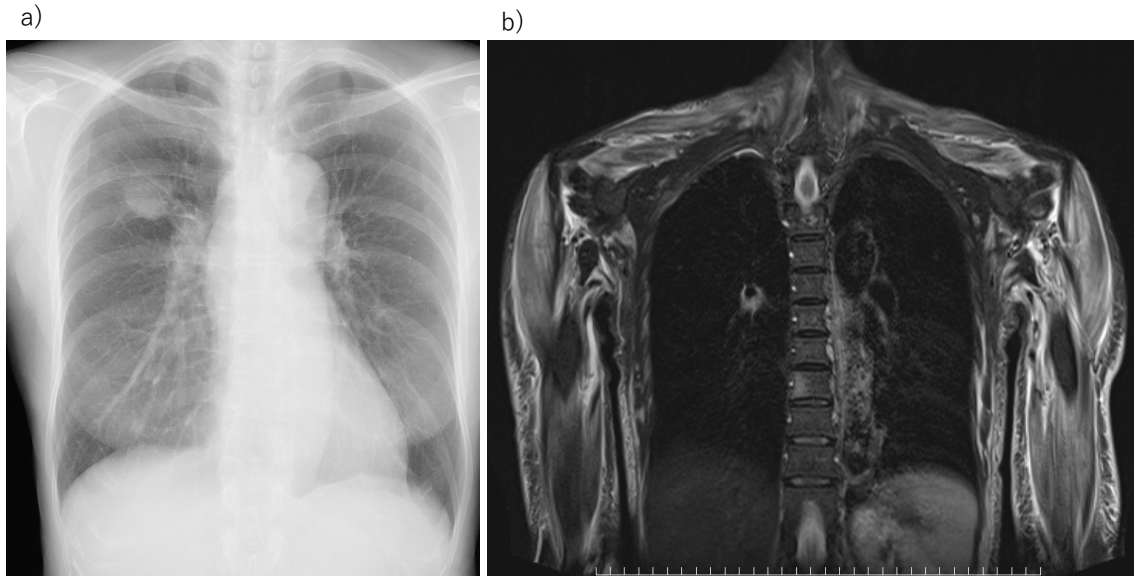


Figure 1. a) Initial chest X-ray shows a mass in the right upper lung field. b) MRI of the upper body reveals a high intensity in the proximal muscles and their fascia on STIR imaging. MRI: magnetic resonance imaging, STIR: short TI inversion recovery.

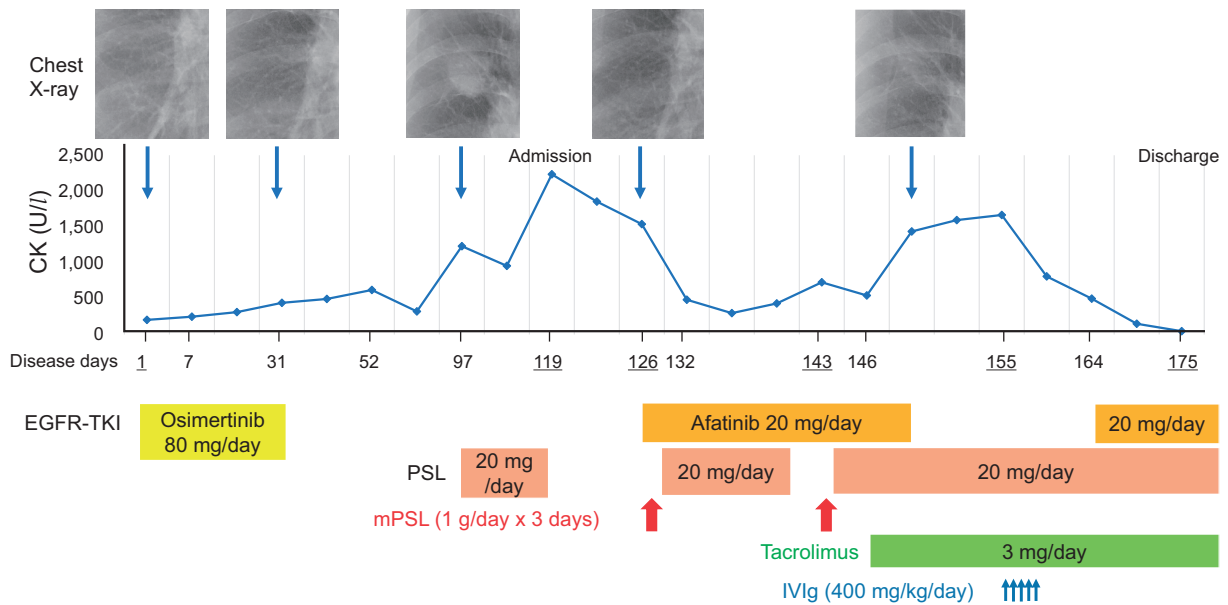


Figure 2. Clinical course showing chest X-ray findings focusing on the primary tumor, serum CK levels, and treatments for lung cancer and polymyositis. CK: creatine kinase, EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin.

クルートメント、低振幅などの筋原性変化を認めた。

筋MRI：short TI inversion recoveryにて僧帽筋、三角筋、上腕二頭筋、およびそれらの筋膜で高信号を認めた (Figure 1b)。

臨床経過 (Figure 2)：厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の診断基準において、高CK血症、近位筋優位の筋力

低下、筋肉痛および筋電図変化の4項目を満たし、皮膚症状がないことから多発性筋炎と診断した。腫瘍随伴症候群としての多発性筋炎と判断し、肺腺癌に対して、第126病日からアファチニブ(20 mg/日)を開始した。多発性筋炎に対して、第127病日よりステロイドパルス療法(1 g/日、3日間)を施行後、PSLを20 mg/日で継続とし

た。胸部 X 線で腫瘍縮小を認め、一時的に筋症状の改善、CK 値の低下を認めたが、第 132 病日に嚥下障害が出現した。第 143 病日に再度両上肢の筋症状と CK 値が悪化したため 2 回目のステロイドパルスを施行し、PSL 20 mg/日を継続とした。筋症状の改善は乏しく、第 146 病日よりタクロリムス (3 mg/日) を追加した。しかし、CK 値がさらに上昇したため、アファチニブの影響を考慮し第 150 病日に休薬した。休薬後も CK 値の上昇を認めたため第 155 病日から 5 日間、免疫グロブリン (IVIg) (400 mg/kg/日) を投与したところ、自覚症状と CK 値が改善した。第 164 病日に同量のアファチニブを再開後も病状は安定し、CK 値も正常範囲となったため、第 175 病日に退院となった。その後も肺癌は縮小を維持しており、筋炎の症状、CK 値の再燃は認めておらず同治療継続中である。

考 察

本症例は、肺癌治療中に、肺癌の病勢はコントロールされている状態で発症した多発性筋炎の 1 例である。治療開始時に軽度の高 CK 血症 (205 U/l) を認めたが、筋症状はなかったため、本症例は腫瘍随伴症候群として続発した多発性筋炎と考えられた。

本邦では多発性筋炎の診断に厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の診断基準などが用いられる。³ 本症例の場合、皮膚所見を除く 4 項目が合致するため、多発性筋炎と診断した。鑑別診断として、封入体筋炎や免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, 以下 iNM) などの炎症性筋疾患が挙げられるが、前者は遠位筋の緩徐な筋力低下が見られるため否定された。後者は臨床像が多発性筋炎に類似しており、病理所見が重要となる。

一方、皮膚筋炎と多発性筋炎は筋生検の病理像や癌の合併率から、別の疾患であるとの見方もある。組織所見において、皮膚筋炎では筋束周辺部萎縮と筋内鞘小血管への補体複合体の沈着が特徴とされる液性免疫の関与が考えられており、多発性筋炎は CD8 陽性リンパ球が MHC-class I を認める非壊死筋組織に侵入する所見を呈するとされる。⁴ 今回、筋生検に同意が得られず MRI での評価を行った。炎症性筋疾患に対する筋 MRI は筋炎の評価や補助診断に有用であったとの報告があり、⁵ 本症例でも筋炎を示唆する所見を呈した。多発性筋炎における筋 MRI での特異的な所見はないが、iNM では広範囲の筋浮腫、萎縮と脂肪置換が強いとされるため、⁶ iNM は否定的と考えられた。

皮膚筋炎または多発性筋炎の診断前に何らかの悪性腫瘍を認めていたのは 29 例中 11 例 (38.0%) で、中でも肺癌は 5 例との報告があるが、その 11 例中の皮膚筋炎と多

発性筋炎の割合は記されていない。⁷ 別の報告では悪性腫瘍に合併する皮膚筋炎と多発性筋炎の比は 2.31 : 1 とされ、⁸ 本邦での既知の肺癌に合併した多発性筋炎の報告は我々が調べ得た限りでは 2 報であった。^{2,9}

腫瘍随伴症候群には、腫瘍の産生する液性因子が関与するものと、腫瘍と標的組織の共通抗原と反応する特異抗体が血清に検出されて症状を起こすものがある。¹⁰ また、悪性腫瘍関連の多発性筋炎において何らかの特異抗体が検出されたのは 65 例中 52 例との報告があり、癌と筋炎の臨床症状が並行したのは特異抗体陽性例において 50% であったのに対し、特異抗体陰性例では 13 例中 3 例 (23.1%) であった。¹¹ 本邦における肺癌での報告では抗体価と臨床経過は必ずしも一致しておらず、^{2,10,12,13} 本症例も各自己抗体は陰性であり、経過も並行しなかった。

腫瘍随伴症候群の治療は、原疾患の治療を優先する。本症例の肺癌治療は、オシメルチニブの再投与を推奨したが、今回のエピソードから筋症状の再燃を懸念されたため、同意が得られなかった。細胞障害性抗癌剤の投与も拒否されたため、別の EGFR-TKI であるアファチニブを提案し、低用量投与から開始することで同意を得た。また、多発性筋炎に対し、免疫抑制剤併用下で低用量ステロイドは許容される。¹⁴ 本症例は同意が得られなかったことから、低用量ステロイドのみで治療開始となったが、最終的には免疫抑制剤と免疫グロブリンの投与を行った。

CK は様々な原因で上昇し、悪性腫瘍において高 CK 血症を認める場合、薬剤性や腫瘍産生によるものを考慮する。EGFR-TKI であるオシメルチニブとアファチニブの添付文書には、有害事象として筋肉痛 (両者 10% 未満)、高 CK 血症 (それぞれ頻度不明、1% 未満) と記されている。本症例は各 EGFR-TKI の投与、中断でも症状と CK 値の変動と相関はなかったため EGFR-TKI による有害事象は否定された。

結 語

肺癌の経過中に高 CK 血症を認めた場合は、多発性筋炎などの腫瘍随伴症候群も鑑別に挙げる必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本稿の要旨は第 118 回日本呼吸器学会東海地方会 (2020 年 11 月 Web 開催) にて発表した。

REFERENCES

- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a

- population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
2. 石川 立, 本田宏幸, 小野貴広, 中田尚志, 北村公一, 森裕二. 腫瘍随伴症候群が疑われる多発性筋炎を発症した肺扁平上皮癌の1例. *肺癌*. 2016;56:278-283.
 3. 難病情報センターホームページ (アクセス確認日 2020/9).
 4. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-982.
 5. Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, Hogrel JY, Reed AM, Christopher-Stine L, et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:303-318.
 6. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, Lahouti AH, Basharat P, Albayda J, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:681-687.
 7. Motomura K, Yamashita H, Yamada S, Takahashi Y, Kaneko H. Clinical characteristics and prognosis of polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 25-year retrospective study. *Rheumatol Int*. 2019;39:1733-1739.
 8. András C, Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Csiki E, Dankó K. Retrospective analysis of cancer-associated myositis patients over the past 3 decades in a Hungarian myositis cohort. *Pathol Oncol Res*. 2020;26:1749-1755.
 9. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Yang Y, Fukunaga Y, Hojo S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001;20:81-84.
 10. 沼田尊功, 川畑絢子, 藤田 雄, 坊野恵子, 田村久美, 三上慈郎, 他. 化学療法による骨髄抑制時に皮膚筋炎の再燃を繰り返した小細胞肺癌の1例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2008;46:1059-1064.
 11. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:259.
 12. 磯野泰輔, 小川尚彦, 谷まゆ子, 西辻 雅, 西 耕一. 腫瘍随伴症候群としての抗 TIF1- γ 抗体陽性皮膚筋炎を合併した進展型小細胞肺癌の1例. *肺癌*. 2019;59:158-162.
 13. 友田義崇, 春田泰宏, 目井孝典, 宮崎佑介, 餘家浩樹. 腫瘍随伴症候群として皮膚筋炎を発症した肺腺扁平上皮癌の1例. *肺癌*. 2013;53:870-875.
 14. Nzeusseu A, Brion F, Lefèbvre C, Knoops P, Devogelaer JP, Houssiau FA. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:441-446.