

●症 例

テムシロリムスによると考えられた薬剤性肺炎の1例

串間 尚子 石井 寛 横山 敦
鳥羽 聡史 時松 一成 門田 淳一

要旨：症例は55歳，男性．46歳時に進行腎細胞癌に対して左腎摘出術を受け，その後肺転移および縦隔リンパ節転移に対して薬物療法を受けた．55歳時にリンパ節転移巣が増大したためテムシロリムス（temsirolimus）投与を開始したところ，4週後より発熱や呼吸困難が出現した．間質性陰影，気管支肺泡洗浄液中のリンパ球増多，肝機能障害および経過からテムシロリムスによる薬剤性肺炎と考え，投与を中止してステロイド治療を行ったところ陰影は改善した．本剤の適正かつ安全な使用に向けて我が国での症例蓄積が必要である．

キーワード：腎細胞癌，テムシロリムス，薬剤性肺炎

Renal cell carcinoma, Temsirolimus, Drug-induced pneumonia

緒 言

テムシロリムス（temsirolimus）はシロリムス（sirolimus）[ラパマイシン（rapamycin）]の誘導体であり，mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害により細胞増殖，血管新生，リンパ管増殖を抑制する．当初免疫抑制薬として認可を受けたが，腫瘍細胞増殖も抑制することから，我が国では2010年7月より根治切除不能または転移性腎細胞癌に対する治療薬として，使用可能となっている．今回，テムシロリムスによる薬剤性間質性肺炎と考えられた1例を経験したので報告する．

症 例

患者：55歳，男性．

主訴：発熱，労作時呼吸困難．

家族歴：父 脳梗塞．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：1日20本，20～50歳．

現病歴：46歳時に進行腎細胞癌に対して左腎摘出術，その後肺および縦隔リンパ節転移に対してインターフェロン α などの投与が行われた．55歳時に転移巣の再増大に対しテムシロリムス（25mgを週1回）が開始され，

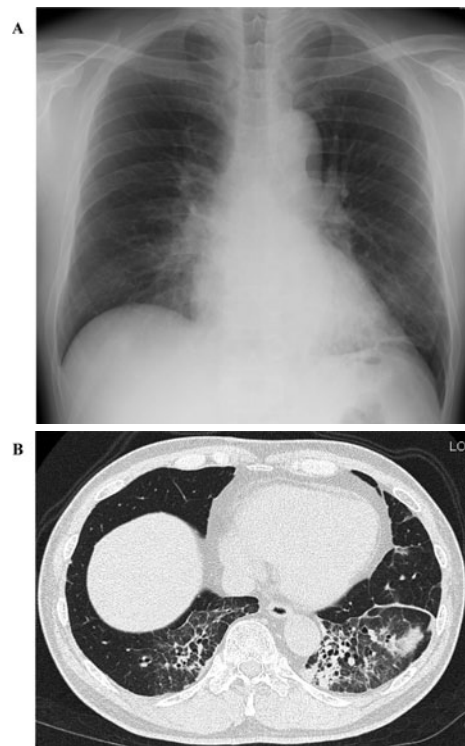


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission shows reticular shadows in the lower lung fields, bilaterally. (B) Chest CT shows ground-glass opacities and partial consolidation in both lower lobes.

連絡先：石井 寛

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部総合内科学第2講座

(E-mail: hishii@oita-u.ac.jp)

(Received 2 Dec 2011/Accepted 25 Apr 2012)

4回目投与後より発熱，倦怠感，呼吸困難が出現したが，主治医に申告せず投与は継続された．胸部聴診では明らかな異常は認められなかったが，症状は徐々に悪化し，

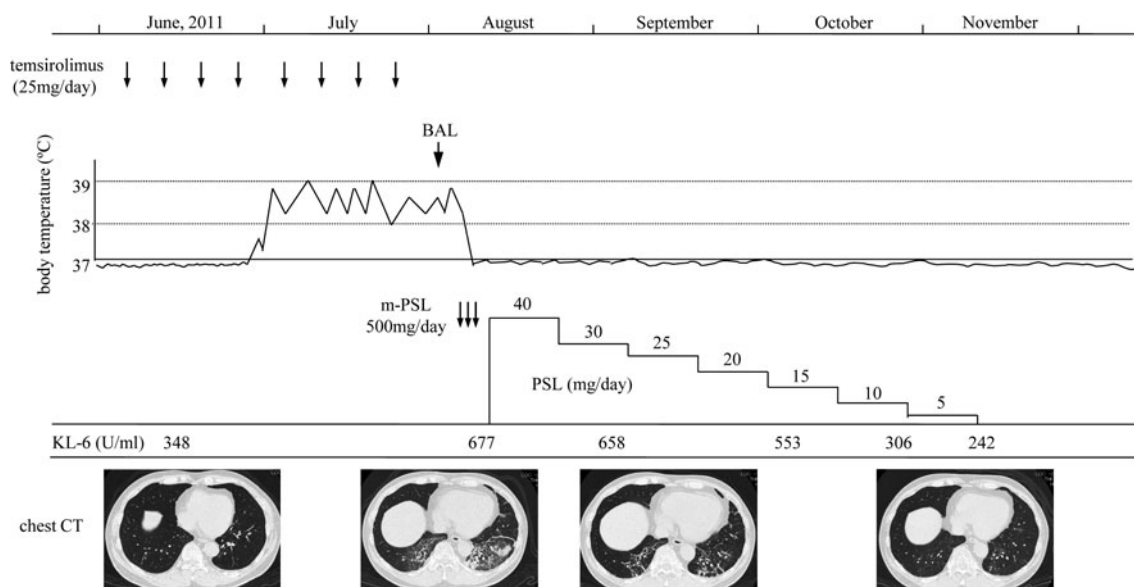


Fig. 2 Clinical course. BAL, bronchoalveolar lavage; m-PSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.

8回目の投与後7日目に施行されたCTで間質性陰影を認めたため同日入院となった。

入院時現症：身長176 cm，体重77 kg，呼吸数16回/min，体温37.6°C。表在リンパ節は触知せず，皮疹は認めなかった。胸部聴診では両側にfine cracklesを聴取した。その他特記所見はなかった。

入院時検査所見：白血球2,900/ μ l（好中球70%），ヘモグロビン10.9 g/dlと軽度低値であったほか，CRP 5.8 mg/dl，AST 50.5 IU/L，ALT 59.2 IU/Lと異常値を認めた。KL-6は677 U/mlと上昇していた。 β -D-グルカンおよびサイトメガロウイルスアンチゲネミアは陰性であった。PaO₂は室内気で71 Torrと低値であった。呼吸機能検査では肺活量は正常で，%DLco 45.8%と拡散能の低下を認めた。

画像所見（Fig. 1）：胸部CTで両側下葉優位に小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス影，一部consolidationを認めた。両上葉，中葉，舌区にもすりガラス影が散在していた。

経過（Fig. 2）：入院翌日に施行した舌区での気管支肺胞洗浄（BAL）では，細胞濃度 4.3×10^5 個/ml，リンパ球比率16.2%と増加し，CD4/8比は1.87であった。BAL液の一般細菌・真菌培養は陰性，抗酸菌検査では塗抹，PCR，培養のいずれも陰性であった。テムシロリムスの中止のみで解熱傾向がみられたが，呼吸症状や画像所見の改善が乏しかったため，入院7日目よりステロイド治療を追加して改善した。肝酵素異常もその後正常化し，以上の所見と経過よりテムシロリムスによる薬剤性肺炎・肝障害と判断した。

考 察

近年腎細胞癌に対する特異的成長経路を標的にした薬剤開発が進み，米国食品医薬品局はテムシロリムスを含め6つの薬剤を承認している。mTORはPI₃キナーゼ/Aktの下流に位置し，蛋白質合成を制御し，細胞の分裂や成長生存における役割を担っている。テムシロリムスは腫瘍細胞内でmTORを介したシグナル経路を阻害することによりvascular endothelial growth factor産生を抑制し，血管新生を阻害することで間接的な腫瘍増殖抑制作用を発揮する。本薬剤は進行期腎細胞癌を対象とした臨床試験において，インターフェロン α よりも有意に生存率を改善した¹⁾。しかし重要な副作用の一つとして間質性肺炎があり，発症機序は不明なものの免疫反応の可能性が示唆されている²⁾。

テムシロリムスによる間質性肺炎のCT所見では，33%ですりガラス影とconsolidationを認め³⁾，同系薬剤であるシロリムスによる間質性肺炎のBALではリンパ球の増加がみられ²⁾⁴⁾⁵⁾，本症例の所見と類似していた。テムシロリムスによる間質性肺炎の発生率はアジアで17.1%とされているが，報告により差がある（2~36%）^{6)~9)}。シロリムス誘導体による間質性肺炎は薬剤の中止のみで回復する場合もある²⁾。しかし，我が国の販売後調査では死亡例もあり，また本症例ではステロイド治療を要したことから，重症度は個々の症例に応じて判断すべきである。

本薬剤の開始から間質性肺炎発現までの期間は約60%が8週間以内で，画像で間質性肺炎像を呈した時点

では、何らかの呼吸器症状が31%にみられたとされている³⁾。本症例も開始から4週間で発熱などを呈しており、その時点ですでに発症していた可能性が高く、より軽症の段階で薬剤中止などの対応ができたと思われる。現在、テムシロリムス適正使用ガイドでは2ヶ月ごとに胸部CTを行うことが推奨されているが¹⁰⁾、2ヶ月以内であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難といった症状が発現した場合には、血清KL-6の測定や胸部画像による確認を行い、日和見感染症の鑑別と同時に薬剤性肺炎を考慮すべきであろう。

我が国ではテムシロリムスの販売開始後から特定使用成績調査が行われるとともに肺疾患評価委員会が設けられ、適正使用のための評価が行われているが(2012年3月現在)、呼吸器科領域での症例報告はない。テムシロリムスによる薬剤性肺炎と診断しても画像所見のみで症状がない場合は投薬を継続するなど、従来の薬剤性肺炎の対応と異なっている。画期的薬剤である一方で間質性肺炎が高頻度で発生することが予測され、特殊な薬剤における薬剤性肺炎の発症には人種による差異もあることから¹¹⁾、適正かつ安全な使用に向けて引き続き症例の蓄積が必要である。

引用文献

- 1) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
- 2) Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006; 144: 505-9.
- 3) Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell

carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1750-6.

- 4) Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 787-90.
- 5) Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 77: 1215-20.
- 6) Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008; 19: 1387-92.
- 7) Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.
- 8) Duran I, Siu LL, Oza AM, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1875-80.
- 9) Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5294-304.
- 10) トーリセル点滴静注液 25 mg 適正使用ガイド (第3版). 東京: ファイザー株式会社. 2010.
- 11) 日本呼吸器学会 (編). 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. 東京: メディカルレビュー社. 2006.

Abstract**Drug-induced pneumonia possibly associated with temsirolimus**

Hisako Kushima, Hiroshi Ishii, Atsushi Yokoyama, Satoshi Toba, Issei Tokimatsu and Jun-ichi Kadota
Internal Medicine 2, Oita University Faculty of Medicine

A 55-year-old male with a 9-year treatment history of advanced renal cell carcinoma was treated for metastatic mediastinal lymphadenopathy with temsirolimus, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR). A month after the initiation of temsirolimus administration (25 mg/week), the patient started to reveal pyrexia, malaise, and dyspnea. A chest computed tomography taken after an additional month showed interstitial pneumonia. Laboratory tests showed an inflammatory reaction, liver dysfunction, and a high serum level of KL-6. There was lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage fluid. This course suggested that temsirolimus caused drug-induced pneumonia, and the patient had been successfully treated with corticosteroids. In Japan, more cases of mTOR inhibitor-induced pneumonia should be collected for the proper and safe usage of temsirolimus.