

●症 例

メシル酸イマチニブによる結節を伴った間質性肺炎の1例

市川 晶博^{a,*} 竹田雄一郎^a 杉山 温人^a
 小林 信之^a 平井 理泉^b 猪狩 亨^c

要旨：症例は77歳，女性．慢性骨髄性白血病の診断のもと，メシル酸イマチニブで治療していた．治療開始後4ヶ月頃より呼吸困難出現，胸部CTで両側すりガラス陰影と右S₆に2cmの結節，両肺に小結節を認めた．確定診断のため気管支鏡下に生検を施行した．結節は間質性肺炎の所見で，イマチニブによる間質性肺炎と診断した．イマチニブ中止のみでは結節影の改善が乏しく，プレドニゾロンによる治療を行った．イマチニブによる結節を伴った間質性肺炎の頻度は少ない．本例ではすりガラス影に多発結節を伴い，ステロイド療法が必要であった．

キーワード：薬剤性肺障害，メシル酸イマチニブ，結節，間質性肺炎

Drug-induced respiratory disease, Imatinib mesylate, Nodular lesion, Interstitial pneumonia

緒 言

メシル酸イマチニブ (imatinib mesylate, 以下イマチニブ) は Bcr-Abl, c-Kit, PDGF レセプター (R) のチロシンキナーゼ選択的阻害薬である．Bcr-Abl チロシンキナーゼの選択的阻害は慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に著明な治療効果をもたらし，治療の第一選択薬である．また c-Kit チロシンキナーゼの選択的阻害作用により消化管間質腫瘍 (GIST) 患者に対しても有効である¹⁾．一方で特発性肺線維症 (IPF) の線維化病態に肺線維芽細胞の増殖や遊走因子としての PDGF の関与から，PDGF-R の阻害があるこの薬剤は治療薬として臨床試験が行われたが，有効性が証明されなかった²⁾．イマチニブはこの検討に合わせて，CML や GIST の臨床試験時にも，間質性肺炎，肺線維症の報告が散見されていた薬剤である．また，この間質性肺炎は複数の肺障害パターンを呈するが，肺の間質を主体に浸潤影を認めるパターンやすりガラス陰影を認めるパターンの報告が多い³⁾．我々は，過去の報告では頻度の少ない画像パターンの，イマチニブ

による結節を伴った間質性肺障害を経験した．

症 例

症例：77歳，女性．

主訴：呼吸困難．

既往歴，家族歴，アレルギー歴に特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒．職業は主婦．

現病歴：2010年9月全身倦怠感出現，同年10月国立国際医療研究センター病院血液内科を受診．精査の結果，CMLと診断され，11月2日よりイマチニブ400mg/日の治療を開始された．2011年3月頃より呼吸困難が出現し，増悪を認め，4月12日には胸部単純X線写真で異常陰影出現．4月22日に胸部CT検査を行った．胸部CTでは両肺野のすりガラス陰影と右下葉の結節を認め，呼吸困難もHugh-Jones III度となり，精査加療目的で入院となった．

入院時現症：身長148cm，体重58kg，体温36.2℃，血圧128/68mmHg，脈拍68回/min，呼吸数18回/min，SpO₂95% (室内気)．意識清明．表在リンパ節は触知せず．聴診上は心音異常なく，呼吸音は両側下肺野で軽度のfine cracklesを聴取した．腹部，四肢，神経学的所見に異常なし．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では好酸球分画が上昇，正球性正色素性貧血を認めた．生化学検査ではLDHが上昇し，総蛋白値，アルブミン値，尿酸値の低下を認め，凝固系ではフィブリノーゲン値とD-ダイマーの上昇を認めた．CRPは軽度上昇していたが，特殊検査では各種自己抗体はいずれも陰性，細菌学的検査も陰

連絡先：市川 晶博

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

^a 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

^b 同 血液内科

^c 同 病理部

* 現 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター呼吸器内科
 (E-mail: a-ichikawa@jikei.ac.jp)

(Received 5 Apr 2013/Accepted 23 Jun 2013)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology		Immunology	
WBC	4,690/ μ l	AST	31 IU/L	CRP	2.15 mg/dl	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
Neu	34.9%	ALT	25 IU/L	Procalcitonin	<0.5 ng/ml	<i>Candida</i> Ag	(-)
Ly	20.3%	LDH	342 IU/L	KL-6	2,355 U/ml	Cytomegalovirus	(-)
Mo	6.2%	ChE	151 mU/ml	β -D-Glucan	3.6 pg/ml	antigenemia	(-)
Eos	37.1%	T-Bil	0.5 mg/dl	Quontiferon	(-)	Pulmonary function test	
Baso	1.5%	ALP	265 IU/L	TB-Nil	0.04	VC	2.04 L
RBC	273×10^4 / μ l	γ GTP	25 IU/L	Mitogen-Nil	4.89	%VC	94%
Hb	8.9 g/dl	TP	5.8 g/dl	Tumor marker		FEV _{1.0}	1.36 L
Ht	27.3%	Alb	3.2 g/dl	CEA	4.3 ng/ml	FEV _{1.0} %	72.0%
Plt	12.0×10^4 / μ l	CK	29 IU/L	SCC	5.3 ng/ml	PEF	3.99 L/s
Coagulation		BUN	12.6 mg/dl	Autoimmune Ab		%DL _{CO}	23.6%
PT	12.0%	Cr	0.56 mg/dl	Anti-dsDNA Ab	2.1	DL _{CO} /V _A	1.62 ml/min/mmHg/L
PT-INR	1.10	UA	2.1 mg/dl	Anti-Sm Ab	<5.0	Arterial gas analysis (room air)	
APTT	27.6 s	Na	139 mmol/L	Anti-RNP Ab	<5.0	pH	7.415
Fibrinogen	204.2 mg/dl	K	3.9 mmol/L	Anti-SS-A Ab	<5.0	PaCO ₂	35.7 Torr
D-dimer	2.2 μ g/ml	Cl	108 mmol/L	Anti-SS-B Ab	<5.0	PaO ₂	75.6 Torr
		Ca	7.9 mg/dl	Anti-Scl-70 Ab	<5.0	HCO ₃ ⁻	23.0 mEq/L
						SaO ₂	95.3%

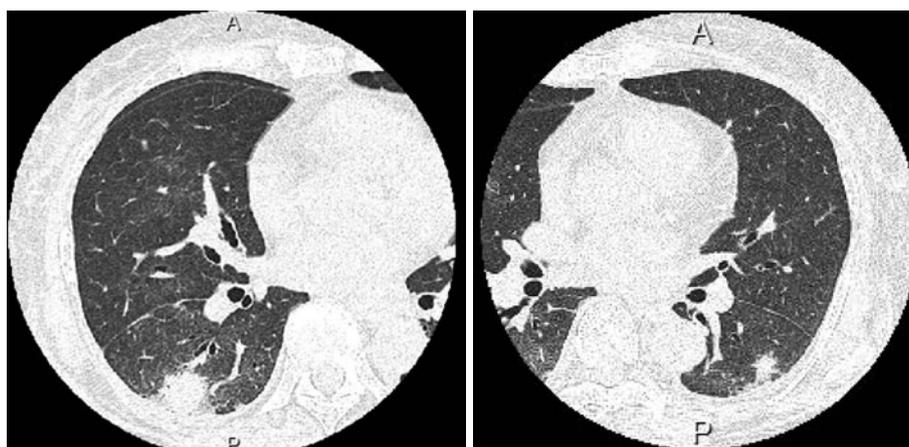


Fig. 1 High-resolution CT of the chest on admission revealed slight ground-glass opacity in the bilateral lower lobe of lung. Also, a solitary nodular lesion was found among the ground-glass opacity in the S₆ of the right lower lung.

性、腫瘍マーカーは SCC が軽度上昇していたが、喀痰検査を含め感染症や悪性所見は認めなかった。血液動脈ガス分析は室内気で PaO₂ 75.6 Torr と低下。肺機能検査では拡散能が低下し、KL-6 が異常高値を示した。

胸部単純X線写真：両側下肺野にすりガラス影を認め、右中肺野にはすりガラス影の中に結節を認めた。

高分解能胸部 CT (Fig. 1)：両側下葉を中心に淡いすりガラス影を認め、右 S₆ に長径 20 mm の辺縁不整な結節と両肺に 4 個の小結節を認めた。

経気管支肺生検 (TBLB)：非結節のすりガラス影に対し、非選択的に経気管支肺生検を行った。

超音波ガイド下経気管支肺生検 (endobronchial ultra-

sound-guided sheath method : EBUS-GS)：右肺 S₆ の結節に対し、結節内にガイドシースを到達させ、within echo を確認し、経気管支生検を行った。

病理学的所見 (Fig. 2)：結節の組織は、肺胞腔内に組織球と小型リンパ球の集簇があり、少量のフィブリンが層状に滲出していた。また、一部に肺胞腔内のポリープ状の器質化も確認された。肺胞壁には小型リンパ球と少数の好酸球が浸潤し、肺胞上皮の腫大、肺胞壁の浮腫状の肥厚を伴っていた。線維化に乏しく、硝子膜形成なく、肉芽形成や血管炎の所見も認めなかった。一方、非結節のすりガラス影の組織は肺胞上皮の腫大がみられ、小型リンパ球と少数の好酸球が肺胞壁に浸潤し、肺胞壁が浮

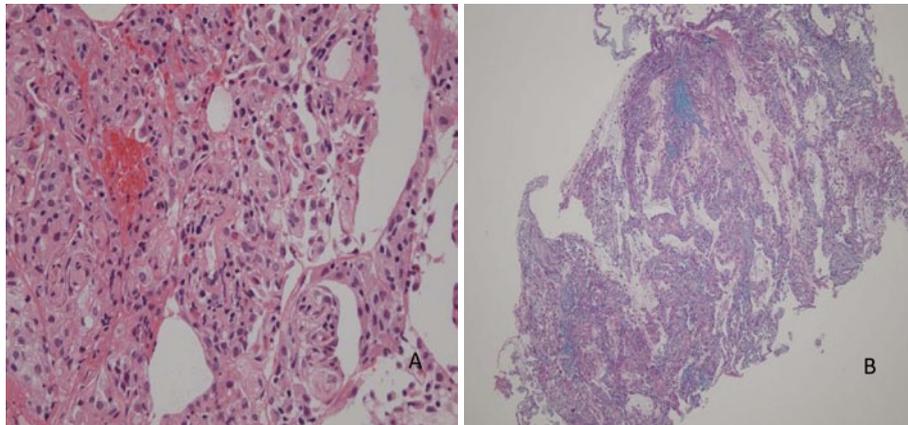


Fig. 2 Histological findings of nodules of right S₆ showing septal edema of alveolar wall with lymphocytic and eosinophilic infiltration (A) and polypoid organization of intra-alveolar space (B). A: hematoxylin-eosin stain; B: Alcian blue-PAS stain.

腫状にわずかに肥厚していた。結節部の組織と非結節部のすりガラス影の組織を詳細に比較すると、結節の一部に肺胞腔内のポリープ状の器質化を認めた以外には根本的な差はなく、滲出炎症細胞にも差は認めなかった。

以上の検査から、細菌培養陰性、各種真菌抗原陰性、Quontiferon 陰性、自己抗体を含む各種抗体反応も陰性であり、間質性肺炎の原因として感染症や膠原病などは否定的であった。また、イマチニブを開始してからの陰影の出現であること、呼吸困難は酸素分圧の軽度低下と拡散能の低下が原因であること、拡散能の低下は両側下肺野を中心としたすりガラス影が原因であり、右 S₆ の結節は EBUS-GS 下の生検の病理所見から結節を含め間質性肺炎による変化とわかり、イマチニブによる結節を伴った間質性肺炎と診断した。

経過：4月25日からイマチニブ内服中止としたが、陰影の改善に乏しかったため、気管支鏡検査後の4月29日からプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 0.5 mg/kg/日 (30 mg/body/日) を開始した。自覚症状の改善を認め、開始後1週間後の胸部単純写真では両側下肺野のすりガラス影は改善、右中肺野の結節も縮小し、LDHも低下を認めたため25 mg/日に減量した。その後も改善していったため、3日ごとに5 mg ずつ減量を行った。5月19日の胸部CTではすりガラス影の消失と右 S₆ 結節影の縮小が確認されたため、PSL 10 mg/日に減量し退院した。PSL 開始2ヶ月後には2.5 mg/日となり、以後は2.5 mg/日で維持した。3ヶ月後の胸部CTでは、すりガラス影の再発はなく、右 S₆ に索状影を残すのみとなった (Fig. 3)。また、検査値では4月26日入院時 LDH 197 U/L, KL-6 2,355 U/ml, 好酸球 37.1%であったが、退院前の5月19日には LDH 160 U/L, KL-6 1,606 U/ml, 好酸球 2.8%と改善を認めた。さらに、加療3ヶ月

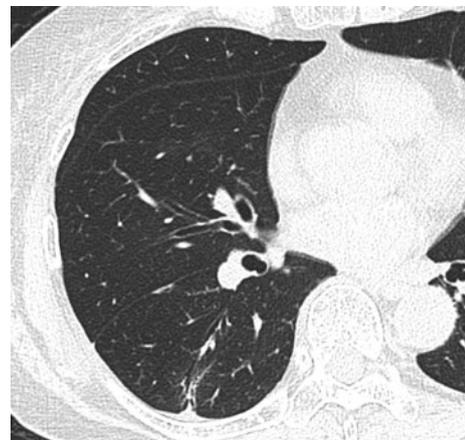


Fig. 3 High-resolution CT of the chest after corticosteroid treatment shows disappearance of solitary nodular lesion.

後のCT施行時にはKL-6 447 U/mlまで改善した。一方、6月22日の骨髓生検でCMLの再燃所見があり、治療再開の必要があった。イマチニブで間質性肺炎の出現があったため、イマチニブの再投与は避け、7月4日からニロチニブ (nilotinib) による治療を600 mg/日に減量しCMLに対する治療を再開した。同系統薬剤での間質性肺炎の再燃を懸念し、PSLは2.5 mg/日のまま継続使用することとした。その後1年9ヶ月経過したが、ニロチニブでCMLの治療経過もよく、間質性肺炎の再燃も認めていない。

考 察

この患者は、CMLに対するイマチニブ 400 mg/day の治療開始から170日目に咳嗽・呼吸困難を認め、両側下肺野のすりガラス影と右 S₆ に2 cm の結節を伴った

間質性肺炎を発症した。薬剤中止とステロイド療法で治療し、1ヶ月後にはすりガラス影はほぼ消失したが、結節消失には3ヶ月を要した。Ohnishiらは、27例のイマチニブによる間質性肺炎を報告し、画像的特徴は一定の傾向はないとしているが、画像を hypersensitive reaction (HR) pattern, interstitial pneumonia (IP) pattern, peribronchovascular bundle (PBVB) pattern, cryptogenic-organizing pneumonia (COP) pattern, nodular pattern, diffuse alveolar damage (DAD) pattern と、6種類に分類し報告している⁴⁾。この27例ではDAD pattern はなく、PBVB 4例、HR 8例、IP 7例、nodular 3例、COP 4例、分類不能が1例と報告され、ほとんどはステロイド治療が奏効しやすいとしている。しかし、nodular pattern の3例中2例はステロイド治療が奏効しなかった。この nodular pattern はびまん性の多発小結節で気管支血管束に沿った分布をするものを指していた。これは、我々が経験した2cm 径を最大とする少数結節とは異なる画像と考えられる。一方、The Drug-induced Respiratory Disease Website (PNEUMOTOX ON LINE) の2012-v2では⁵⁾、イマチニブによる薬剤性呼吸障害の間質性肺炎の項目は acute ILD, subacute ILD, eosinophilic pneumonia, pulmonary alveolar proteinosis の pattern が各10例以下の頻度で報告がなされているが、さらに頻度が少なく、ILD with granulomatous component があげられている⁶⁾。我々の経験した間質性肺炎はこの型とも異なるが、EBUS-GSによる生検で結節が間質性肺炎の関連で生じたことを証明できた。また、この薬剤による間質性肺炎はびまん性の間質影であることが多く、原病の進行のために間質性肺炎出現後の再投与をし、再度陰影が出た場合の変化として一部結節状にみえることも報告されている⁷⁾。我々の症例ではこの型とも異なり、すりガラス影の出現とほぼ同時にその陰影のなかに結節を認め、ステロイド反応性も比較的良好で、すりガラス影の消退に呼応して結節も縮小する経過であった。

本例ではすりガラス影と結節影の両方より組織を採取したが、結節影の一部に肺胞腔内のポリープ状の器質化を認める以外に大きな違いを認めなかった。また、壁在型腔内線維化が主体で気腔内線維化は散見される程度であり、病理学的には cellular nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern と考えられた。この cellular NSIP pattern の壁在型腔内線維化主体のすりガラス影に、気腔内ポリープまで伴ったことで画像上結節状になったと考えられた。

本症例ではCMLの治療中断後に悪化が認められ、治療再開の必要があった。間質性肺炎の再燃を懸念し、イマチニブは避け、同系統であるニロチニブに変更した。

Bcr-Abl, PDGF-R および c-Kit チロシンキナーゼを発現した細胞株の増殖に対するニロチニブとイマチニブの増殖阻害効果を比較したところ⁸⁾、ニロチニブはBcr-Abl に対し、イマチニブに比べ26倍の阻害活性を示したが⁸⁾、PDGF-R および c-Kit に対しては0.68倍と0.78倍の阻害活性であった。このことから、ニロチニブはBcr-Abl チロシンキナーゼに対する選択性が高く、かつ強い阻害活性を持つと考えられている。これはこの薬剤がBcr-AblのATP結合部位に結合しやすく設計され、Bcr-Ablの阻害活性を示す量を使用した場合に、イマチニブに比べ、c-KitやPDGF-Rへの阻害効果が低いことを示唆している。ニロチニブはイマチニブ抵抗性のCMLに使用されるが、本例ではイマチニブに忍容性のない初発慢性期の使用としてニロチニブに変更した。しかし、この薬剤でも0.2%未満の間質性肺炎の報告があり、イマチニブ抵抗性の場合よりも減量した投与量ではあるが、PSL 2.5 mg/日を併用してニロチニブを使用した。ニロチニブ使用開始後1年6ヶ月経過しているが、懸念された間質性肺炎の再燃は認めていない。PDGF-Rの阻害効果が少ない薬剤を減量して使用できていることと少量ステロイドが関与し、間質性肺炎の再燃を予防できていると思われる。

謝辞：本例の病理所見についてご指導いただいた公立学校共済組合関東中央病院病理科 岡 輝明先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 西岡安彦, 他. イマチニブ. 日胸臨 2005; 64: 131-8.
- 2) Daniels CE, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 604-10.
- 3) 寺田正樹, 他. ICUにおける重症肺疾患の早期診断・治療および予防. 薬剤性間質性肺炎. ICUとCCU 2010; 34: 25-33.
- 4) Ohnishi K, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. Leukemia 2006; 20: 1162-4.
- 5) PNEUMOTOX ON LINE: Camus P. The Drug-induced Respiratory Disease Website 2012 ver.2. <http://www.pneumotox.com>
- 6) 小出 卓, 他. 胸腔鏡下肺生検で類上皮細胞性に肉芽腫を認めたメシル酸イマチニブの薬剤性肺障害の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 465-71.
- 7) Seki N, et al. Irreversible Imatinib-induced pneumo-

nititis following long-term imatinib administration.

Intern Med 2007; 46: 1941-2.

8) Weisberg E, et al. Characterization of AMN107, a

selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl.

Cancer Cell 2005; 7: 129-41.

Abstract

A patient with imatinib mesylate-induced pneumonitis with nodules under treatment for chronic myeloid leukemia

Akihiro Ichikawa^{a,*}, Yuichiro Takeda^a, Haruhito Sugiyama^a, Nobuyuki Kobayashi^a,
Risen Hirai^b and Tohru Ikari^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

^bDepartment of Hematology, National Center for Global Health and Medicine

^cDepartment of Pathology, National Center for Global Health and Medicine

*Present address: Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Katsushika Medical Center

A 77-year-old woman with chronic myeloid leukemia was treated with 400 mg/day of imatinib mesylate from November 2, 2010. She had dyspnea from March 2011. On April 12, reticular opacities appeared in her chest X-ray, and her symptoms got worse. The X-ray films and high-resolution computed tomography (HRCT) of her chest showed ground-glass opacities in the bilateral lung field with 2 cm of nodule in the right S₆ segment with 4 small nodules. These findings suggested imatinib-induced pneumonitis with some infectious or granulomatous disease. Imatinib was discontinued from April 25. A transbronchial lung biopsy specimen from ground-glass opacities and an endobronchial ultrasound-guided sheath biopsy specimen from a big nodule demonstrated both interstitial pneumonia findings. Under diagnosis of imatinib-induced pneumonitis with nodules, 30 mg/day of prednisolone was given from April 29. The ground-glass opacities disappeared 4 weeks later, and it took 3 months to improve a big nodule by HRCT of her chest. Reports of imatinib-induced pneumonitis with nodules are becoming less frequent. It was necessary to treat the above pneumonitis by steroid therapy because improvement of the nodular lesion took longer than that of ground-glass opacities.