

エベロリムスによる薬剤性肺障害の一部検例

柳内 充¹⁾, 辻 隆裕¹⁾, 原田 浩²⁾, 堀田記世彦²⁾, 原田太以佑³⁾,
白渕 浩明³⁾, 深澤雄一郎¹⁾

要 旨

分子標的薬投与後、致死性の薬剤性肺障害をきたし、病理解剖となった症例を経験したので報告する。症例は60代男性。腎移植時、移植床作成のため摘出された右腎に腎癌を認めた。2年間再発無く、腎移植をおこなった。移植後再発し、病勢の進行を認め、エベロリムスに薬剤を変更し化学療法を継続した。投与開始後49日より呼吸困難が出現し、画像所見とあわせ臨床的に薬剤性肺障害と診断された。ステロイド投与により画像上は改善を認めていたものの、初回投与から119日目に呼吸不全により死亡した。病理解剖所見では肺は多彩な組織像を呈しており、薬剤性肺障害として矛盾しない所見であった。本邦ではエベロリムスによる薬剤性肺障害の組織学的解析がなされた症例はなく、貴重な症例であると考えられる。

キーワード：薬剤性肺障害、腎癌、病理解剖

はじめに

近年、癌に対する化学療法として分子標的薬が登場した。薬剤の恩恵を受けた患者では生命予後やQOLの著しい改善が見られる。しかしながら社会問題化したゲフィニチブのように¹⁾、致死性の間質性肺疾患を引き起こすこともあり慎重な投与が必要とされる。分子標的薬は発売後まもない薬剤が多く、病理組織学的な検討がなされていないものも多い。今回、腎癌に対する分子標的薬であるエベロリムス（アフィニートール®）投与後致死性の薬剤性肺障害をきたし、病理解剖となった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：60代男性。

既往歴：常染色体優性多発性嚢胞腎（Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）、HBV reactivation後状態

現病歴：ADPKDにて末期腎不全となった。2005年、透析を経ずに腎移植が予定され、まず、移植床を作成のために、著明腫大した右自己腎を摘出した。移植術自体はドナー予定者が抗菌薬によるアナフィラキシーショックとなり、中止された。摘出腎を検索したところ腎癌（Clear cell carcinoma）が判明し、2年間再発ないことを確認後、ABO血液型不適合生体腎移植を施行した。術後腎機能は安定していたが、移植一年後に腎癌の再発転移を認めた。腸腰筋再発部には塞栓術、放射線療法を行い、縦隔転移に対しては放射線療法を施行した。肺転移に対しては動注化学療法と塞栓術を施行した。その後ソラフェニブを使用した化学療法を行ったが再発腫瘍の増大を認めた。また、胸水貯留が頻回となり、胸膜癒着術を施行した。このため、新規分子標的薬のエベロリムス（アフィニートール®）に薬剤を変更し投与した。

1) 市立札幌病院 病理診断科
2) 同 腎臓移植外科
3) 同 放射線診断科



図1 発症時の胸部造影CT
両側肺野下葉優位にすりガラス状濃度上昇とconsolidationを認める。

投与後49日頃より呼吸困難が出現した。画像上すりガラス陰影と浸潤影を認め（図1）、間質性肺炎と診断の上、エベロリムス投与を中止しステロイド治療を行った。画像上陰影は改善傾向を認めていたが、エベロリムス投与開始日から119日目に呼吸状態が急変し、死亡確認となった。

病理解剖所見

死後3時間30分で病理解剖が施行された。腹部正中、右下腹部に手術痕が認められる他は、体表所見に著変を示さなかった。腹水は、黄色清が少量貯留していた。胸水は、いずれも認めなかった。右胸腔は胸膜癒着術後である。

肺は、左右=550/740gで両側共に重量増加を示した。右肺は胸膜癒着術後で強固に癒着を認めた。両肺ともに含気は不良で、硬度も増していた。割面では、左肺では下肺野を中心として気管支の牽引性拡張が明らかであった（図2）。左中肺野に出血を認め、周囲は肺泡構造が不明瞭となり、灰白色調が増していた。また、小葉構造がはっきりする部分では胞隔の肥厚を認めた。左下肺野には腫瘍の転移を認めた。右肺には肺門部を中心として腫瘍の転移を認めた。組織学的には、両肺ともに含気が不良であったが、ほぼ正常とみなされる肺胞腔も存在しており、一様な所見ではなかった。

いずれの肺にも、散在する病変の中には、①肺胞内にマクロファージの集簇や出血、あるいは線維芽細胞のplug形成を認める bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia (BOOP/COP) に似た組織像を呈している部位（図3）や、②胞隔の著しい線維性肥厚、時相の不一致、fibroblastic fociをみる usual interstitial pneumonia (UIP) patternの部位（図4）、③時相の比較的一致したびまん性の胞隔の線維化を示す non-specific interstitial pneumonia (NSIP) patternの部位（図5）、胞隔の浮腫と毛細血管の拡張（図6）、肺胞腔内への硝子膜形成（図7）、を示す diffuse alveolar damage (DAD) の像を示す肺もみとめられる。扁平上皮化生も見られた（図8）。わずかではあるが気管支肺炎の像を呈する部分も認められた（図9）。肺に多発してみられた腫瘍は類円形核と淡明な胞体を有する腫瘍細胞が胞巣を形成し増殖する Clear cell carcinoma, G2 の像で（図10）、2005年手術時にみつかった腎腫瘍の転移として矛盾しない所見であった。

他の諸臓器では、肝臓、肺門部リンパ節、胸壁、腸腰筋付着部に転移を認めた。肝臓には直径数センチメートル程度の小嚢胞が多発しており、嚢胞は上皮の被覆をかくか、あるいは1層の円柱上皮に覆われた嚢胞で、ADPKDによる嚢胞として矛盾しない所見であった。背景の肝組織は新犬山分類A0, F0-1相当と考えられ、reactivationによる肝組織障害は軽微であった。残存腎臓は、5000gと著明な重量の増加を示していた。肉眼的には、数センチ大の嚢胞が多発する嚢胞腎で、内部には漿液の貯留を認めた。割面ではあきらかな転移は見られなかった。組織学的には、上皮の被覆を欠くか、あるいは単層の円柱上皮または扁平上皮からなる嚢胞が多発しており、嚢胞腎として矛盾のない所見を示した。移植腎は肉眼的にはきれいに保たれた著変のない腎臓の割面を呈し、組織学的にも、線維化や炎症細胞浸潤はほとんど見られず、糸球体も全節性硬化は5%以下であり良好な状態を示していた。

以上の所見から、直接死因は薬剤性肺障害による呼吸不全と診断した。



図2 左肺割面像
出血および気管支の牽引性拡張をみとめる。

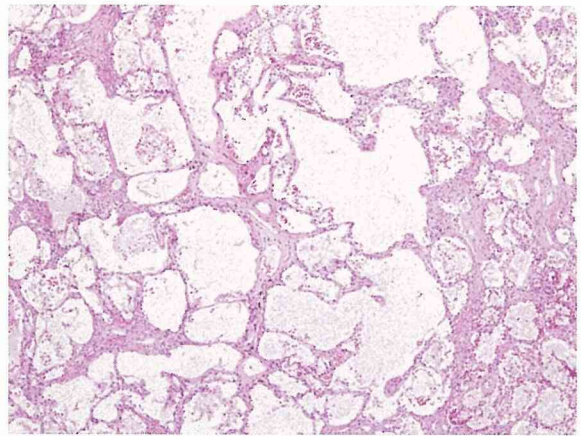


図5 左肺
胞隔はびまん性に一様の線維化をみる。

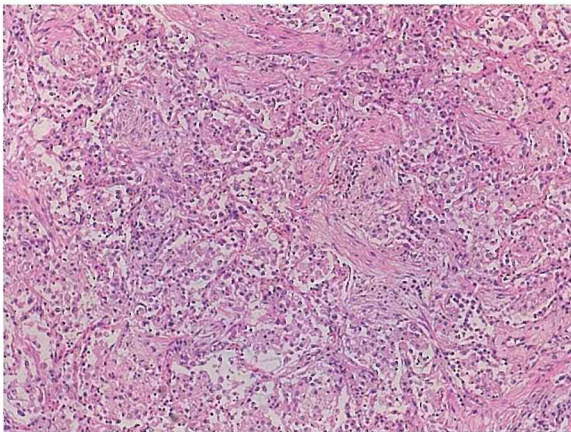


図3 左肺上葉
肺胞腔内を占拠する線維芽細胞の増殖（Masson体）の出現をみる。

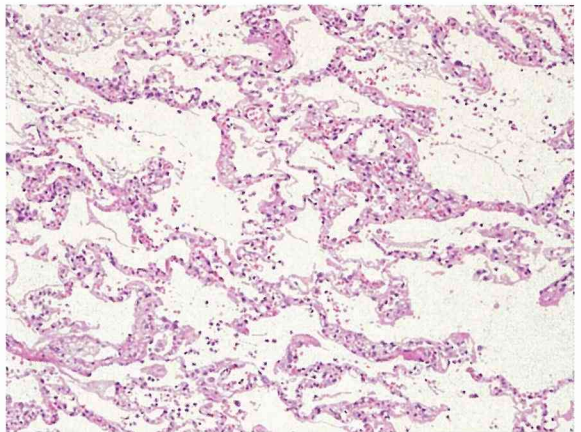


図6 右肺
胞隔は浮腫性に肥厚し、毛細血管の拡張をみる。

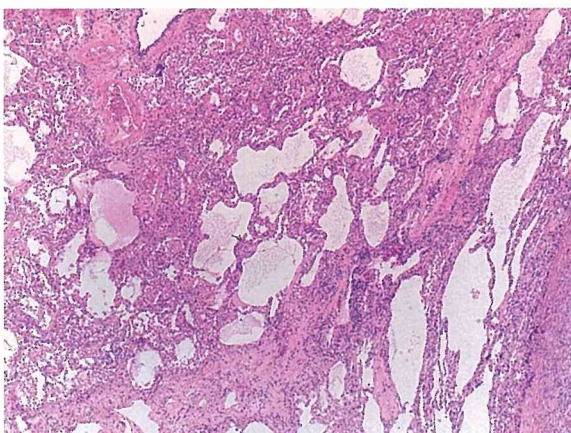


図4 左肺
UIP patternをとる間質性肺炎像。

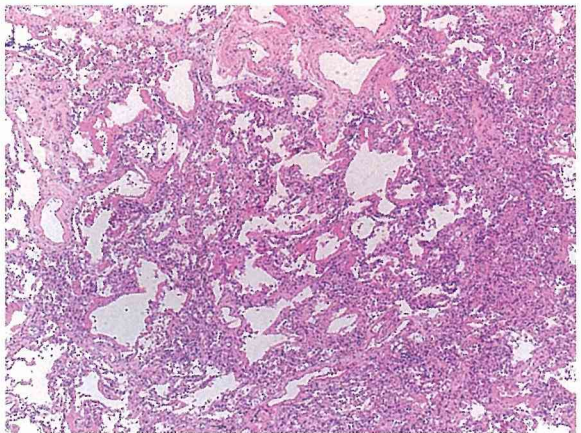


図7 右肺中葉
中央に好酸性の硝子膜の形成をみる。

考 案

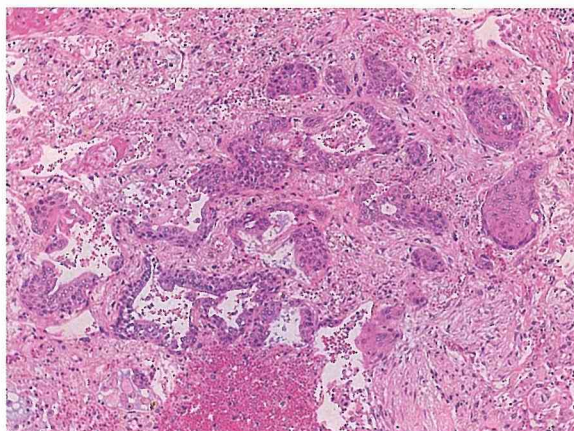


図8 右肺尖部
重層扁平上皮化生をみる。

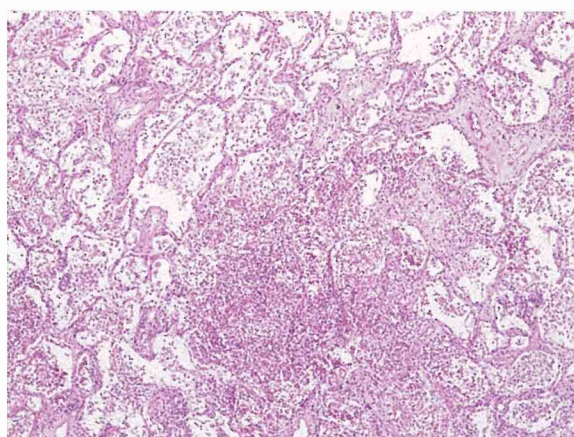


図9 右肺
炎症細胞浸潤をみる気管支肺炎像。

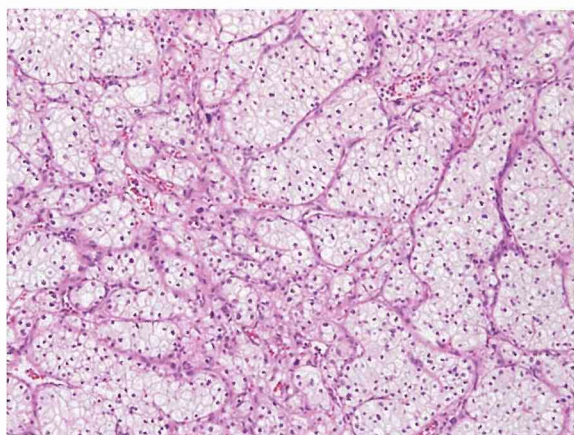


図10 転移性腫瘍
Clear cell carcinoma, G2の像である。

エベロリムスはmTOR (mammalian Target of Rapamycin、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質) 阻害薬として開発された分子標的薬である。mTORは、複雑な細胞内情報伝達機構の中心に位置するセリン/スレオニンキナーゼであり、細胞増殖、血管形成、オートファジー、脂質および糖代謝など多様な細胞内過程に関与している。ラパマイシンは公式一般名シロリムスともいわれ、マクロライド系免疫抑制薬として発見、開発された。エベロリムスはラパマイシンのアナログであり、構造的にも類似性を示す。シロリムスおよびエベロリムスはイムノフィリンであるFKBP-12と複合体を形成したのち、mTORに結合する。mTORを阻害することにより、免疫抑制作用を発揮するほか、近年、mTORを介する細胞増殖シグナルを阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制し、さらに、血管新生を阻害することによっても腫瘍の増生を抑制することが明らかとなった。日本においては、エベロリムスは当初2007年から心移植に対する免疫抑制薬として低容量製剤が発売されているが、2010年に、高用量製剤が根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して適応となり販売となった。治験時より間質性肺疾患が約12%程度に生じることが言われており²⁾、販売後の調査でも日本では74例の間質性肺疾患が報告され、発売から半年間で5例の死亡例も報告されている³⁾。しかしながら間質性肺疾患の組織学的検討がなされた報告はなく、画像的あるいは臨床的に判断された症例⁴⁾であった。筆者らが検索し得た範囲で組織学的検討がなされたのはびまん性肺胞出血を認めた例⁵⁾しか報告が無く、本邦での報告例は1例もなかった。本症例はエベロリムスによる薬剤性肺障害を剖検により詳細に検討し得た貴重な症例である。

薬剤性肺障害は多彩な組織学的所見をとることで知られる⁶⁾。本症例においてもBOOP/COP, UIP pattern, NSIP pattern, 出血像、DAD、気管支肺炎像と多彩な形態をとっていた。エベロリムスの組織像の解析は前述の通りないものの、シロリムスによる薬剤性肺障害に関しては組織学的な解析がなされ、BOOP/COP、間質性肺炎像、肉芽形成、出血、DAD、肺胞蛋白症が報告され

ている⁷⁾。本症例では、肉芽形成と肺胞蛋白症の組織所見は得られなかったが、その他の所見はシロリムスと同様であった。本症例の結果からは、薬剤構造の類似性、および薬剤の作用機序が同一であることから、アナログであるエベロリムスに関してもシロリムスで見られる肺障害と同様の組織像をとる可能性が考えられた。

DADについては、通常のSIRS例では発症から2日程度までにみられる浮腫、1日目からおこり5日目に最大となる硝子膜形成、発症後一週間程度からみられる間質の線維化と肺呼吸上皮の過形成というように、時間の経過とともに得られる組織像が変化していき、時相が一致して広範囲に見られるのが通常であるが、本症例では様々な時相の組織所見が局所的に混在していた。薬剤性のDADでは時相の乱れはよくみられ⁵⁾、副作用が短期的に急激な経過ではなく、多発的および局所的に起こっている病態を表しているとされ、早期発見と早期の薬剤中止により改善が見込める根拠とされている。本症例では、発熱、呼吸障害といった自覚的・多角的症状を発現した後すみやかにCTを撮影し、間質性肺疾患と診断の上、エベロリムスの中止とステロイド治療を行ったが、一時的な改善はみたものの最終的には死亡に至った。mTOR阻害薬は肝のCYP3A4で代謝され、その代謝経路にはかなりの個人差があるとされる。レトロスペクティブにカルテを見直すと顕著な症状の発現する3日前に微熱とKL-6上昇が記載されていた。発症を疑い撮影された胸部単純写真では変化が確認できなかった。進行癌患者でもあり、微熱程度で薬剤中止の選択をするのは現実的には難しいが、中止か継続か、適切な選択方法は今後とも考慮の余地がある。

ま と め

多彩な組織像を呈した薬剤性肺障害の剖検例を報告した。本症例では残念ながら不幸な転帰をたどったが、今後症例を蓄積し、取り得る組織像などを解析し画像所見や検査所見にフィードバックできれば、副作用発症の抑制・発症時の治療の向上につながる可能性も考えられ、今後も検討していきたい。

参考文献

- 1) 薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会 編集: 薬剤性は胃障害の評価、治療についてのガイドライン. 2006
- 2) Motzer. RJ, Escudier. B., Oudard. S. et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372 : 449-56, 2008
- 3) 市販直後調査の副作用集計. ノバルティス・ファーマ株式会社, 2010
- 4) Alexandru. S., Ortiz. A., Baldovi. S. et al: Severe everolimus-associated pneumonitis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3353-5, 2008
- 5) Vandewiele. B., Stefaan. JV, Lieve. V., et al: Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. *Chest* 137 : 456-9, 2010
- 6) 福田悠, 高橋美紀子: 薬剤性呼吸器障害b) 病理. *病理と臨床* 27 : 721-7, 2009
- 7) Katzenstein. A., Myers. JL, El-Zammar. O.: Pathology of Drug-Induced Lung disease. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 4th ed. 85-125, Elsevier, Philadelphia, 2006

Everolimus-induced lung injury : An autopsy case report

Mitsuru Yanai¹⁾, Takahiro Tsuji¹⁾, Hiroshi Harada²⁾, Kiyohiko Hotta²⁾,
Taisuke Harada³⁾, Hiroaki Usubuchi³⁾ and Yuichiro Fukasawa¹⁾

1) Department of Pathology, Sapporo City General Hospital

2) Department of Renal Transplantation, Sapporo City General Hospital

3) Department of Medical Imaging, Sapporo City General Hospital

Summary

One of mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors, everolimus is also known to be a proliferative signal inhibitor. It was originally used as an immunosuppressant for organ transplant patients, but recently, it has demonstrated efficacy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Pulmonary toxicity is a well-known complication of everolimus, which may cause a fatal disease, but histopathological analysis of such toxicity has not been reported. We herein report the first autopsy case of a renal cell carcinoma patient who developed fatal everolimus-associated pneumonitis and the histological findings.

Keywords : everolimus, drug induced lung injury, autopsy