

ソラフェニブによる肝細胞癌治療中に発症した肺結核症の1例

小林 祐介 江村 正仁 中村 敬哉 張 孝徳
瀬戸瑠里子 野村奈都子 野溝 岳 五十嵐修太

要旨：症例は数個の肺結節影がみられる肝細胞癌の66歳の男性で、肺転移が疑われたためソラフェニブで治療が開始されていた。投与2カ月後に左上葉の結節影が空洞化し、新たに右上葉の胸膜直下の気腫部位に浸潤影が出現した。喀痰抗酸菌塗抹と結核菌PCRが陽性と判明し、少なくとも一部は活動性肺結核であると診断した。抗結核薬を投与開始し、排菌は停止したが、肝細胞癌が進行し永眠された。右上葉の結節影は経過中変化なく、陳旧性病変と考えられ、左上葉の空洞影は活動性病変と考えられた。ソラフェニブは肝外病変のある肝細胞癌において有効性が示された分子標的薬で、抗腫瘍効果として肺転移巣を含む腫瘍内部に壊死をきたし、空洞を形成することがある。しかしながら、本例のごとく肺結核症を合併する場合もあるので、慎重に鑑別診断をする必要がある。

キーワード：ソラフェニブ, 結核, 肝細胞癌

はじめに

原発性肝癌は、日本での悪性新生物についての罹患数が5番目に多く、死亡率も高いため¹⁾、治療法の開発が喫緊の課題となっている。その約95%を占める肝細胞癌は、併存する肝硬変に伴う汎血球減少や肝機能障害に加え、抗癌剤に抵抗性を示しやすく、従来の細胞障害性の抗癌剤の開発が困難な癌種であったが、近年分子標的薬の開発が進んでいる²⁾。その中でもソラフェニブは肺転移などの肝外病変のある肝細胞癌において初めて有効性が示され³⁾⁴⁾、抗腫瘍効果として腫瘍内部に壊死をきたすことがある⁵⁾⁶⁾。

今回われわれは肺転移を疑わせる肺結節影を伴う肝細胞癌に対して、ソラフェニブ投与中に肺結核症を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：66歳，男性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：61歳時にC型慢性肝炎。63歳時に肝細胞癌

に罹患した。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙10本/日50年。職業はトラック運転手。

現病歴：2008年1月に肝細胞癌と診断され、局所治療が行われてきたが、肝病変のコントロールが困難となったうえに、肝外病変として肺転移を疑わせる肺結節影出現もあり、2010年10月上旬よりソラフェニブ投与開始となった。咳や発熱等の症状はなかったが、11月下旬に肺陰影に変化があり、薬剤性肺障害または肺感染症を疑われ、ソラフェニブ投与を中止され、12月上旬に当科紹介となった。

当科初診時身体所見：身長163cm，体重48kg，体温37.2℃，SpO₂ 97%（室内気），呼吸音は右優位の吸気時 coarse crackle を聴取した。

検査所見：末梢血ではWBC 8500/ μ l，Neut 89.9%，Lymph 5.5%，Mono 4.4%，Eosin 0.1%，Baso 0.1%，RBC 353×10^4 / μ l，Plt 37.8×10^4 / μ l，TP 6.8 g/dl，Alb 2.7 g/dl，AST 51 U/l，ALT 20 U/l，ALP 427 U/l， γ -GTP 77 U/l，T-Bil 1.0 mg/dl，CRP 9.15 mg/dl，AFP 6430 ng/ml，PIVKA-II ≥ 75000 mAU/ml と、炎症反応上昇，軽度の肝障害，腫

瘍マーカー高値を認めた。ツベルクリン反応検査とインターフェロン γ 遊離試験は全経過を通じて施行せず。他は特記事項なし。

胸部X線：ソラフェニブ導入前の9月 (Fig. 1a) では、両側肺野末梢に若干気腫性変化を認めた。当科初診時の12月上旬 (Fig. 1b) では両側上肺野末梢に一部空洞を伴う浸潤影の出現を認めた。

胸部CT：ソラフェニブ導入前の10月上旬 (Fig. 2a) では、胸膜下に気腫性変化を認め、右上葉S¹に周囲血管を牽引し、線維性収縮をきたしているような結節影を1個、円形の小结節影を右中葉S⁴に1個と左上葉S¹⁺²に2

個、左S⁶に1個認めた。当科初診時直前の11月下旬 (Fig. 2b) では右中葉S⁴、左上葉S¹⁺²の結節影の空洞化を認めた。右上葉S¹結節影は変化がなかった。右上葉の胸膜直下には内部に小透亮像を伴う浸潤影も出現した。

経過：ソラフェニブの効果で肺転移巣が空洞化した可能性も考慮されたが、空洞化した左上葉の病変はむしろ拡大していること、また右肺にも広範な新規病変が出現したことから、活動性肺結核が疑われた。喀痰検査を施行したところ、抗酸菌塗抹と結核菌PCR検査が陽性であったことより、活動性肺結核と診断し、入院のうえ、抗結核剤3剤治療を12月上旬に開始した。イソニア

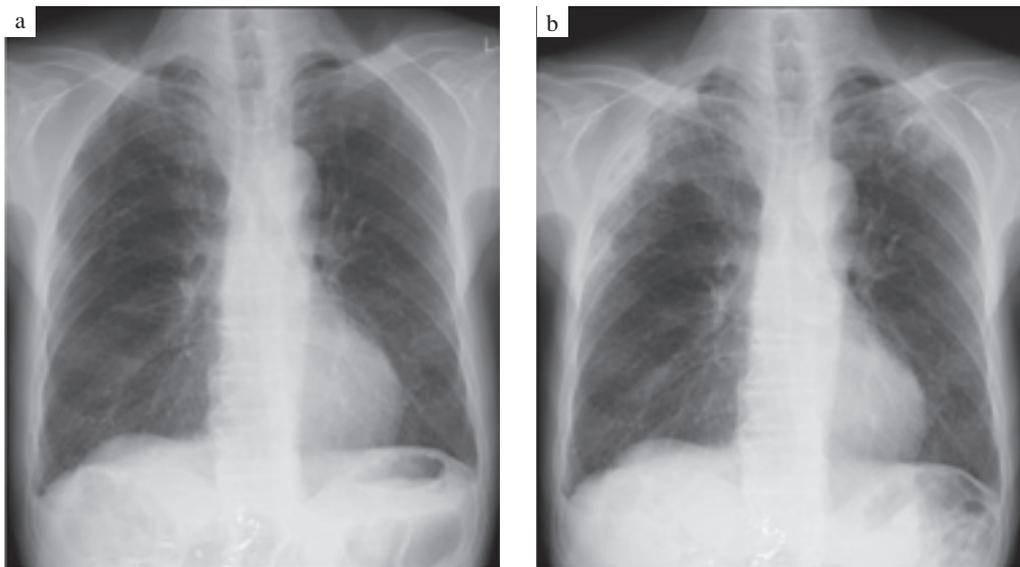


Fig. 1 Chest X-ray. a) In September 2010, before therapy with sorafenib, showing peripheral emphysematous changes in the bilateral lung fields. b) Early in December 2010, 2 months after therapy with sorafenib showing infiltrative shadows with small cavities in the bilateral upper lung fields.

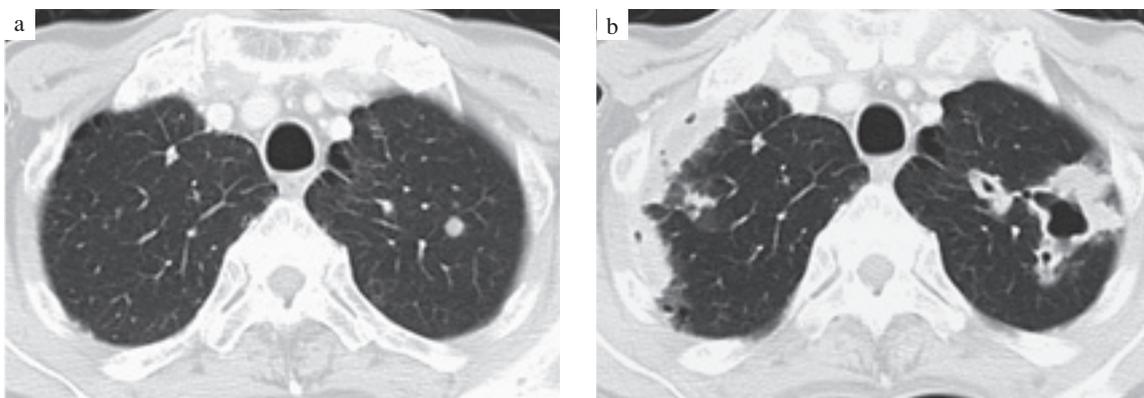


Fig. 2 Chest CT. a) Early in October 2010, before therapy with sorafenib, showing peripheral emphysematous changes in the bilateral lung fields, a nodule in the right S¹ area and two nodules in the left S¹⁺² area. b) Late in November 2010, showing infiltrative shadows with cavities in the left S¹⁺² area and infiltrative shadows in the subpleural emphysematous areas of the right upper lobes.

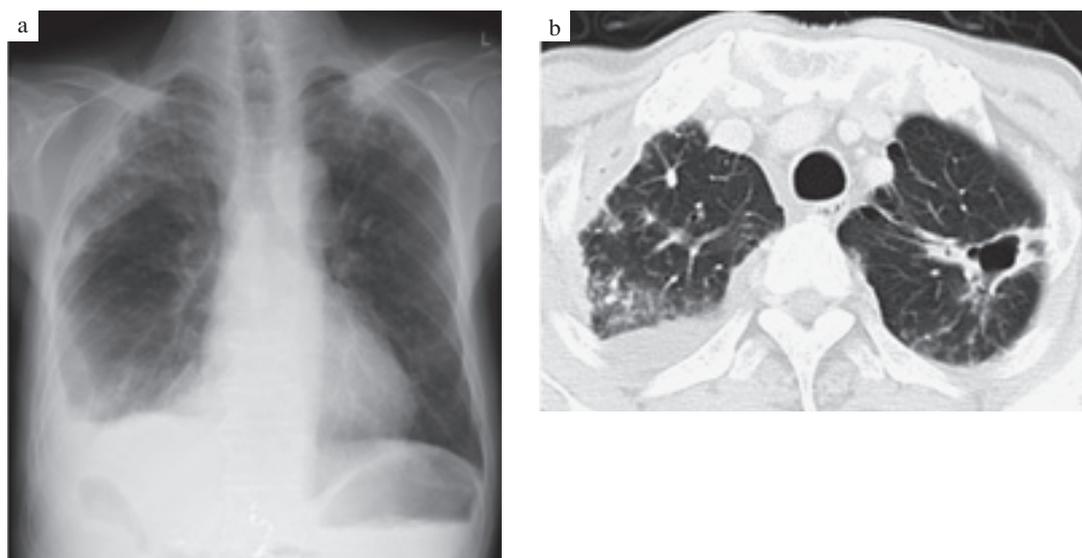


Fig. 3 a) Chest X-ray. b) Chest CT. In March 2011, after therapy with treatment with antituberculosis drugs, showing slightly reduced infiltrative shadows with cavities in the left S¹⁺² area, an aggravated infiltrative shadow in the subpleural areas in the right upper lobe and right pleural effusion.

ジド (isoniazid: INH) 300 mg/日, リファンピシリン (rifampicin: RFP) 450 mg/日, エタンブトール (ethambutol: EB) 750 mg/日とし, 副作用なく経過し, 排菌は停止した。薬剤感受性も良好であった。

その後, 喀痰抗酸菌培養陰性化し, 2011年3月の胸部X線 (Fig. 3a), 胸部CT (Fig. 3b) において左上葉空洞性病変は収縮傾向にあった。しかし, 陳旧性病変と思われる右S¹の結節には変化がないものの, それ以外の陰影は拡大し, 右胸水も加わった。2011年4月, FDG-PET検査を施行したところ, すべての病変に中等度の集積亢進が認められたが, 結核と転移性病変との鑑別はできなかった。その後, 肝細胞癌による肝不全と黄疸の進行により5月に永眠された。剖検は得られず, 増悪した肺病変を明らかにすることはできなかった。

考 察

ソラフェニブは肺転移などの肝外病変のある肝細胞癌において有効性が示された数少ない分子標的薬である³⁾⁴⁾。病勢制御割合が高く, 増悪までの期間を延長することで, 延命に寄与するため, その使用が増えつつある²⁾。作用機序としては, 腫瘍増殖のシグナル伝達系のキナーゼを阻害する。さらに VEGFR-2/PDGFR- β シグナル伝達を介して腫瘍血管の増殖を抑制し, 腫瘍内部の血流を低下させることから, 腫瘍細胞が壊死に陥りやすくとされている⁵⁾⁶⁾。そのため, 肝細胞癌の肝外病変として最も多い肺転移巣⁷⁾において, ソラフェニブの抗腫瘍効果により空洞が出現することがある。

一方で, ソラフェニブの有害事象として結核発症の報告がある。肝細胞癌に対するソラフェニブ投与に関する特定使用成績調査 (全例調査) によると, 第2回中間報告において安全性解析が行われた1049例中1例の肺結核が報告されている⁸⁾。そして, ソラフェニブによる肺結核発症の機序については, NK細胞やT細胞による IFN- γ などの産生⁹⁾を, ソラフェニブが阻害することにより肺結核が再活性化したと考えられる報告¹⁰⁾がある。そのため, 本症例においても結核の既往は明らかではないが, 陳旧性結核病変を思わせる病変もあり, ソラフェニブによる結核再活性化の可能性はある。

担癌患者であること自体が結核発症の危険因子であり¹¹⁾, また, 転移性肺腫瘍と肺結核の画像所見が類似し, 鑑別が問題となることがある¹²⁾。肝細胞癌の肺転移の95%は多発性であり¹³⁾, 胸部CT所見では多くが下肺野末梢優位に分布し, 境界明瞭かつ平滑な結節として認められることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例においては, 上肺野優位ではあったが, 境界明瞭な円形結節が多発していたことと AFP, PIVKA-IIの著明な上昇とから肺転移と考えられソラフェニブが投与されていた。結核診断後は, 治療により改善した左上葉の病変は別として, それ以外の陰影については転移性病変と結核性病変との鑑別は困難であった。全身状態不良で侵襲的な検査が困難な場合, 画像・腫瘍マーカー・細菌学的検査および経時的变化を加味して総合的に判断すべきであるが, 両病変混在の可能性がある本例においてはきわめて難しい状況であった。

さまざまな分子標的薬治療中の肺結核発症に関しては関節リウマチに対するインフリキシマブなどの生物学的製剤¹⁶⁾が広く知られているが、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ¹⁷⁾や腎細胞癌に対するテムシロリムス¹⁸⁾の報告もある。ソラフェニブに関してはわれわれが調べたかぎり、腎細胞癌治療中の症例報告が1例¹⁰⁾あるが、肝細胞癌治療中は前述の有害事象報告⁸⁾のみであった。分子標的薬はその使用の歴史が浅いこともあり、今後のさらなる症例蓄積による詳細な検討が望まれる。

以上、肝細胞癌に対しソラフェニブ投与中にもととの肺結節影から比較的急速に空洞性陰影が形成された肺結核症の1例を報告した。肝外病変のある進行肝細胞癌においてソラフェニブは有効性があり、今後も使用が増えると考えられるが、肝外病変として最も多い肺転移例での肺転移巣の壊死と肺結核の空洞病変の画像上の鑑別が本症例のように困難なこともあるため、再活性化を含めて肺結核合併の可能性を常に念頭におくことが必要である。

本論文の要旨は第77回日本呼吸器学会近畿地方会（大阪）で発表した。

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

文 献

- 1) 田中英夫, 細野覚代, 伊藤秀美: 肝臓の疫学. 臨床外科. 2012; 67 Suppl: 138-142.
- 2) 池田公史, 奥坂拓志: 肝臓の治療 分子標的治療 (sorafenibなど). 日本臨牀. 2009; 67 Suppl 3: 587-591.
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *NEJM*. 2008; 359: 378-390.
- 4) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 25-34.
- 5) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al.: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4293-4300.
- 6) 高見裕子, 藤本勝洋, 龍 知記: 肝内胆管癌多発肺転移に対してSorafenibが有効であった1症例. 「肝細胞癌の分子標的治療」, 工藤正俊編, アークメディア, 東京, 2010, 187-191.
- 7) 日本肝臓学会: 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). *肝臓*. 2010; 51: 460-484.
- 8) バイエル薬品製造販売後調査等管理責任者: ネクサバール特定使用成績調査第2回中間報告書 (切除不能な肝細胞癌). バイエル薬品, 大阪, 2012.
- 9) van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW: Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 294-309.
- 10) Teo M, O'Connor TM, O'Reilly SP, et al.: Sorafenib-induced tuberculosis reactivation. *Onkologie*. 2012; 35: 514-516.
- 11) Kim HR, Hwang SS, Ro YK, et al.: Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology*. 2008; 13: 413-419.
- 12) 鈴木 光, 藤田 明, 大塚十九郎, 他: 多発結節性陰影を呈した肺結核の4例. *日呼吸会誌*. 1999; 37: 538-542.
- 13) Levy JI, Geddes EW, Kew MC: The chest radiograph in primary liver cancer—an analysis of 499 cases. *S Afr Med J*. 1976; 50: 1323-1326.
- 14) Hirakata K, Nakata H, Haratake J: Appearance of pulmonary metastases on high-resolution CT scans: comparison with histopathologic findings from autopsy specimens. *AJR*. 1993; 161: 37-43.
- 15) 中川 徹: 転移性肺腫瘍のCT—形態, HRCT所見および病理組織像との対比. *日本医学放射線学会雑誌*. 1996; 56: 1032-1038.
- 16) 高坂直樹, 豊田恵美子, 島田昌裕, 他: 関節リウマチに対しインフリキシマブ投与後に発症した結核症の2例. *日呼吸会誌*. 2010; 48: 60-65.
- 17) Daniels JM, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJ, et al.: Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*. 2009; 33: 670-672.
- 18) Coriat R, Mir O, Ropert S, et al.: Reactivation of tuberculosis during temsirolimus therapy. *Invest New Drugs*. 2011; 29: 1494-1496.

Case Report

A CASE OF TUBERCULOSIS THAT OCCURRED DURING TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH SORAFENIB

Yusuke KOBAYASHI, Masahito EMURA, Takaya NAKAMURA, Takanori CHO, Ruriko SETO, Natsuko NOMURA, Takeshi NOMIZO, and Shuta IGARASHI

Abstract A 66-year-old man with hepatocellular carcinoma (HCC) and suspicion of lung metastasis consulted us because of an abnormal chest shadow as seen on a radiograph. He had been treated with sorafenib for 2 months. A chest CT scan showed cavitating nodules in the left upper lobe that were present before therapy with sorafenib, and infiltrative shadows in the subpleural areas of the right upper lobe. The shadows were diagnosed, at least in part, as pulmonary tuberculosis by using a nucleic acid amplification test for *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum that yielded a positive result. Treatment with antituberculosis drugs resulted in a good clinical response. However, the patient died of HCC. We concluded that the nodule in the right upper lobe was old pulmonary tuberculosis, because it did not change during the course of the disease and because the cavities in the left upper lobe were active lesions. Sorafenib is a molecularly targeted

agent that has been proven effective for treating advanced HCC with extrahepatic metastasis. It may also cause necrosis within lung metastases as an anti-tumor effect. Therefore, pulmonary tuberculosis, including reactivation, should be considered in the differential diagnosis when treating a patient with sorafenib.

Key words: Sorafenib, Tuberculosis, Hepatocellular carcinoma

Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital

Correspondence to: Yusuke Kobayashi, Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital, 1-2, Mibuhigashi-takadacho, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8845 Japan. (E-mail: y.kobayashi930@gmail.com)

