レンバチニブ治療中に生じた急性胆道炎の3例

木 下 崇^{1,2)} 大 熊 雄 介¹⁾

佐々原 剛¹⁾ 佐々木 慶 太¹⁾

要旨：切除不能甲状腺癌患者に対するレンバチニブ治療中に生じた急性胆道炎の3例を報告する。女性1例，男性2例，年齢は63，65および72歳。レンバチニブ投与開始後12，100および212日後に右季肋部痛もしくは心窩部痛にて発症。採血上，肝胆道系酵素の上昇と炎症所見を認め，画像所見と合わせて2例が急性胆管炎，1例が急性胆嚢炎と診断された。レンバチニブ休止にていずれも軽快し，減量再開をしている。胆道結石は1例のみで，2例は無石性胆管炎であった。レンバチニブと急性胆道炎の因果関係をNaranjoスケールで検討したところ，いずれの症例も因果関係が否定できなかった。レンバチニブ治療を行うにあたっては急性胆道炎の合併を念頭に置く必要がある。

キーワード：レンバチニブ，急性胆嚢炎，急性胆管炎，合併症，甲状腺癌

Summary Three cases of acute cholangitis in patients with metastatic thyroid cancer treated with lenvatinib:

Takashi Kinoshita^{1,2)}, Yusuke Okuma¹⁾, Go Sasahara¹⁾ and Keita Sasaki¹⁾. ¹⁾ Department of Head and Neck Surgery, Chiba Cancer Center, ²⁾ Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Chiba University Hospital

One female and two male metastatic thyroid cancer patients (aged 72, 63 and 65) complained of right hypochondralgia or epigastralgia during lenvatinib treatment on day 12, 100 and 212, respectively. Laboratory tests showed abnormal liver function, hyper bilirubinemia and elevated CRP, and CT imaging showed dilated bile ducts. Two patients were diagnosed with acute acalculous cholangitis and one with acute cholecystitis with gallstones. All patients recovered after suspension of lenvatinib and treatment with antibiotics. Naranjo adverse drug reaction probability scale scores were 4 for all the patients, indicating a possible association between the events and lenvatinib.

Key words: lenvatinib, cholangitis, cholecystitis, complication, thyroid cancer

[Received May 14, 2018, Accepted Dec. 28, 2018]

はじめに

急性胆道炎（急性胆嚢炎および急性胆管炎）は胆道内に急性炎症が生じる炎症性疾患であるが，重症例では敗血症や臓器不全により死亡することもあり，臨床上重要な疾患である¹⁾。

レンバチニブは VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET 等の受容体型チロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。国際共同第Ⅲ相試験である SELECT 試験の結果，レンバチニブが放射性ヨード治療抵抗性分化型甲状腺癌患者に対して無増悪生存期間の延長を示し²⁾，本邦でも使用可能となった。当院ではこれまでに17例の切除不能甲状腺癌症例に対してレンバチニブによる治療を行ってきたが，このうち3例（17.6%）で急性胆道炎の合併を経験した。これは SELECT 試験における頻度

¹⁾ 千葉県がんセンター頭頸科

²⁾ 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科

[平成30年5月14日受付，平成30年12月28日受理]

表 1 Naranjo スケール

質問	はい	いいえ	不明
1. この有害事象は以前に報告されているか？	+1	0	0
2. 有害事象は疑われている薬剤が投与された後に出現しているか？	+2	-1	0
3. 有害事象は薬剤の中止もしくは拮抗薬によって改善されたか？	+1	0	0
4. 有害事象は薬剤の再投与により再び発生したか？	+2	-1	0
5. 有害事象を引き起こし得る別の原因はあるか？	-1	+2	0
6. プラセボの投与により有害事象が起きたか？	-1	+1	0
7. 血液もしくは体液中で薬剤が中毒濃度で検出されたか？	+1	0	0
8. 薬剤の増量により有害事象が悪化したか？もしくは、薬剤の減量により有害事象が軽減したか？	+1	0	0
9. 患者は以前に同様の薬剤で同様の症状を起こしたことがあるか？	+1	0	0
10. 有害事象は客観的な方法で証明されているか？	+1	0	0

表 2 Naranjo スケールの解釈

スコアの合計	有害事象の因果関係
9～14	確実 (definite)
5～8	可能性あり (probable)
1～4	起こりうる (possible)
-4～0	疑わしい (doubtful)

(1.2%) よりも高かったため、その症例を検討した。レンバチニブと有害事象の因果関係については、Naranjo スケール³⁾を用いて検討した。Naranjo スケールおよび解釈は表 1 および表 2 の通りである。

症例提示

症例 1：72 歳女性。

診断：甲状腺濾胞癌多発骨転移。

既往歴：胆石症 (54 歳、胆嚢摘出術)、高血圧症。

現病歴：レンバチニブ投与開始後 12 日目、24mg 投与中に上腹部痛が出現し来院された。

身体所見：上腹部を中心に圧痛および反跳痛あり。

検査所見：AST 165, ALT 80, LDH 736, ALP 491, T-Bil 2.5, CRP 6.3 と肝胆道系酵素の上昇と炎症所見を認めた。

画像所見：CT および MRI にて総胆管の拡張を認めるが胆道閉塞の原因となるような結石および腫瘍は認めず (図 1)。

診断：急性胆管炎。

経過：同日入院の上、レンバチニブを中止し、絶食、補液およびスルバクタム / セフォペラゾンの投与を開始した。発症翌日に超音波内視鏡を施行したが明らかな結石や腫瘍等の閉塞起点は認めず、乳頭機能不全による一過性の急性胆管炎と考えられた。その後腹痛の再燃なく発症後 10 日目で肝胆道系酵素および CRP 正常化を認めたため抗生剤を終了し経口摂取再開。発症後 16 日目にレンバチニブを

14mg にて減量再開するがその後胆管炎の再発を認めていない。

Naranjo スケールは 4 点であり、起こりうるとの判定であった。

症例 2：65 歳男性。

診断：甲状腺濾胞癌多発骨・肺・脾転移。

既往歴：胆石症 (59 歳時に胆石発作を一度経験するが無治療)。

現病歴：レンバチニブ投与開始後 36 日目、上腹部痛が出現。近医受診し軽症の胆石発作とのことで経過観察となった。レンバチニブ投与開始後 100 日目、14mg 投与中に心窩部痛が出現し来院された。

身体所見：心窩部に自発痛あり。

検査所見：AST 603, ALT 503, LDH 591, γ -GTP 534, ALP 539, T-Bil 2.2, CRP 0.53 と肝胆道系酵素の上昇と炎症所見を認めた。

画像所見：造影 CT にて胆嚢胆石を認め、胆嚢腫大、胆嚢壁の肥厚および壁周囲の脂肪組織の濃度上昇を認めた (図 2)。腹部超音波検査でも同様に胆嚢胆石、胆嚢腫大および胆嚢壁の肥厚を認めたが胆管拡張は認めず、総胆管結石通過に伴う一過性の急性胆管炎が疑われた。

診断：急性胆嚢炎および一過性の急性胆管炎の疑い。

経過：入院の上絶食、補液で保存的に治療開始。その後心窩部痛の再発なく、肝胆道系酵素低下を認めたため発症後 4 日目より経口摂取再開。発症後 7 日目よりレンバチニブ 10mg で減量再開した。その後約 1 年を経過した後に右季肋部痛が出現。レンバチニブ 10mg 継続のままで自然軽快したが胆嚢摘出術を希望されたため、腹腔鏡下に胆嚢摘出術施行。その後再発を認めていない。

Naranjo スケールは 4 点であり、起こりうるとの判定であった。

症例 3 : 63 歳男性。

診断 : 甲状腺髄様癌多発骨・肺・頸部転移。

既往歴 : 高血圧症, 緑内障。

現病歴 : レンバチニブ投与開始 212 日目, 14mg 投与中に心窩部痛および嘔吐があり来院された。

身体所見 : 心窩部に自発痛あり。

検査所見 : AST 230, ALT 111, LDH 464, ALP 467, T-Bil 1.4, CRP 0.71 と肝胆道系酵素の上昇と炎症所見を認めた。

画像所見 : 造影 CT にて胆嚢腫大, 総胆管胆の拡張および胆嚢頸部から総胆管周囲の脂肪組織の濃度上昇を認めた (図 3)。明らかな結石は認めなかった。

診断 : 急性胆管炎。

経過 : 入院の上, 同日内視鏡的逆行性胆道膵管造影を施行したが明らかな結石は認めなかった。乳頭切開も施行したが胆泥が流出するも胆石は認めず。レンバチニブ中止, 絶食, 補液およびセフトリアキソン投与を開始。その後症状消失し, 肝胆道系酵素の低下を認めたため発症 3 日目に経口摂取再開し, 発症 4 日目に抗生剤を終了。胆管炎発症 21 日目で

レンバチニブ 10mg にて減量再開しその後再発を認めていない。

Naranjo スケールは 4 点であり, 起こりうるとの判定であった。

なお, 髄様癌である本症例では第Ⅲ層試験で有効性が示されているバンデタニブが治療選択肢として考えられたが, 当院では未採用であり用いなかった。

考 察

急性胆管炎は胆管内圧の上昇に伴って胆管に起きる急性炎症で, 死亡率 2.7 ~ 10% と報告されている¹⁾。胆管結石, 良性胆管狭窄, 悪性腫瘍が原因となり, 全身の炎症所見, 胆汁うっ滞および胆管病変の画像所見から診断される。急性胆嚢炎は胆嚢に急性炎症を生じたもので, 死亡率は 1 % 未満と報告されている¹⁾。そのほとんどは胆石に起因し, 局所の炎症所見, 全身の炎症所見および特徴的な画像所見から診断される。

自験例のまとめを表 3 に示した。2 例が急性胆管炎, 1 例が急性胆嚢炎と診断された。急性胆道炎の

図 1 症例 1 の画像

単純 CT 冠状断像 (A) および単純 MRI 冠状断像 (B) にて総胆管の拡張を認めた。胆道閉塞の原因となるような結石および腫瘍は認めなかった。

図 2 症例 2 の画像

造影 CT 軸断像にて胆嚢胆石 (A) および胆嚢腫大, 胆嚢壁の肥厚および壁周囲の脂肪組織の濃度上昇 (B) を認めた。

図3 症例3の画像
造影CT軸断像にて胆嚢腫大を認めた(A)。造影CT冠状断像にて総胆管胆の拡張および胆嚢頸部から総胆管周囲の脂肪組織の濃度上昇を認めた(B)。明らかな結石は認めなかった。

図4 症例3の腹部造影CTの経時的変化
A：レンバチニブ治療前（Day -4）の造影CT。総胆管の拡張を認めていなかった。B：胆管炎発症以前（Day 199）に撮影した治療効果判定目的の造影CT。無症状で肝胆道系酵素の上昇がないにもかかわらず、総胆管の拡張と胆嚢腫大を認めていた。C：胆管炎発症日（Day 212）の造影CT。Day 199と同様に総胆管の拡張と胆嚢腫大を認めた。

表3 症例のまとめ

症例	年齢	性別	胆管炎	胆嚢炎	結石	胆道炎発症日 (レンバチニブ開始後日数)	発症時レンバチニブ 内服量 (mg)	Naranjo スケール
1	72	F	あり	なし	なし	Day 12	24	4
2	65	M	疑い	あり	あり	Day 100	14	4
3	63	M	あり	なし	なし	Day 212	14	4

原因の殆どは結石が原因と言われているが、自験例で結石を認めたのは1症例のみであった。急性胆道炎のうち3.7～14%が結石を伴わない無石性胆道炎であると言われており^{4,5)}、手術、外傷、長期の

ICU 滞在、感染症、熱傷や経静脈栄養などが危険因子とされている⁶⁾。自験例ではこれら危険因子には該当せず、レンバチニブがその要因として否定できないと考えられた。

症例3に関して後方視的に検討すると、胆管炎発症前であるレンバチニブ投与開始199日目の造影CTで、無症状で肝胆道系酵素の上昇も認めないにもかかわらず、胆嚢腫大と総胆管拡張が認められていた(図4B)。レンバチニブ治療前のCTではこの所見は認めておらず(図4A)、造影CTにおける胆嚢腫大と総胆管拡張がレンバチニブによる胆管炎に先行して現れている可能性が示唆された。レンバチニブ治療中の患者を診察する際は、急性胆道炎の症状や検査所見の変化に先行して造影CTにおいて胆道所見に変化が現れることがあるため、効果判定目的の撮影時には肝胆道系にも注意して読影する必要があると考えられた。

渉猟し得た限り、これまでにレンバチニブに関連した胆道炎の論文報告はない。しかし、レンバチニブと似たチロシinkinase阻害スペクトラムを持つスニチニブにおいては、2症例の無石性の胆嚢炎の報告がある^{7,8)}。いずれも投与開始後4週目で発症し、Naranjoスケールが5点でありスニチニブとの因果関係の可能性あったと報告している。機序は明らかとなっていないが、局所の内皮損傷による胆道虚血が原因と推測されている。

自験例では因果関係の検討に、過去の報告でも使われていたNaranjoスケールを用いた。全症例で4点となり、起こりうる(possible)との判定となったがスコアとしては高いものではなかった。Naranjoスケールを改良したLiverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool⁹⁾を用いて再度検討を行ったが、3例とも同様に、起こりうる(possible)との判定であった。いずれの判定方法においても、過去に有害事象の報告があるかどうかの判定基準に含まれており、過去に報告のない本事象は可能性が低く見積もられていると考えられた。

SELECT試験におけるレンバチニブ治療群の胆道系合併症の発症率は1.2%と、自験例の17.6%よりも低く報告されている²⁾。しかしSELCT試験のレンバチニブ治療群の合併症の中で上腹部痛(13%)および腹痛(11%)などの消化器症状は、軽症の胆管炎および胆嚢炎、もしくは前駆症状として出現している可能性も否定できない。

レンバチニブの添付文書が2018年1月に改定され、重大な副作用に急性胆嚢炎(頻度不明)が新たに追加された。今後レンバチニブ治療を行うにあたっては急性胆道炎の合併の可能性を念頭に置くことが必要と考えられる。

結 語

レンバチニブ治療中に生じた急性胆道炎の3例を報告した。いずれの症例もレンバチニブ投与と急性胆道炎の因果関係が否定できなかった。レンバチニブ治療中に上腹部痛および腹痛の訴えがあった際は、急性胆道炎の発症も念頭において精査を行うべきであると考えられた。

謝 辞

本論文作成にあたり、患者の精査・加療、画像提供およびNaranjoスケールの検討にご協力頂いた喜多絵美里生(千葉県がんセンター消化器内科)に深謝いたします。

本論文の要旨は第28回日本頭頸部外科学会(2018年1月、宇都宮)にて口演した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改定出版委員会: 急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン [第2版], 医学図書出版, 2013.
- 2) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372 : 621-630, 2015.
- 3) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30 : 239-245, 1981.
- 4) Ryu JK, Ryu KH, Kim KH: Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol* 36 : 166-169, 2003.
- 5) Wang AJ, Wang TE, Lin CC, et al: Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol* 9 : 2821-2823, 2003.
- 6) Laurila J, Syrjala H, Laurila PA, et al: Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 : 986-991, 2004.
- 7) de Lima Lopes G Jr, Rocha Lima CM: Emphysematous cholecystitis in a patient with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Pharmacotherapy* 27 : 775-777, 2007.
- 8) Gomez-Abuin G, Karam AA, Mezzadri NA, et al: Acalculous cholecystitis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 7 : 62-63, 2009.
- 9) Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al: Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One* 6 : e28096, 2011.