

エルロチニブによる急性肺障害の軽快後、各種癌治療により  
肺障害の再燃を繰り返した1例

古塩 純・星野 芳史・田邊 嘉也・成田 一衛  
新潟大学医歯学総合病院第二内科

渡部 聡・吉澤 弘久  
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

田島 俊児  
済生会新潟第二病院呼吸器内科

張 仁美  
新潟市民病院呼吸器内科

馬場 順子・阿部 徹哉・田中 洋史  
県立がんセンター新潟病院内科

**Recurrent Interstitial Lung Disease Associated with Anti - neoplastic Therapies in a Patient  
Who Previously Developed Erlotinib - induced Interstitial Lung Disease**

**Jun KOSHIO, Yoshifumi HOSHINO, Yoshinari TANABE and Ichiei NARITA**

*Department of Medicine (II), Niigata University  
Medical and Dental Hospital*

**Satoshi WATANABE and Hirohisa YOSHIZAWA**

*Bioscience Medical Research Center, Niigata University  
Medical and Dental Hospital*

**Reprint requests to:** Satoshi WATANABE  
Bioscience Medical Research Center  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8520 Japan

**別刷請求先:** 〒951 - 8520 新潟市中央区旭町通 1 - 754  
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター  
渡部 聡

Syunji TAJIMA

Saiseikai Niigata Daini Hospital

Hiromi CHOU

Niigata City General Hospital

Junko BABA, Tetsuya ABE and Hiroshi TANAKA

Niigata Cancer Center Hospital

## 要 旨

症例は39歳，男性．非小細胞肺癌（腺癌），stage IV，上皮成長因子受容体遺伝子変異陰性と診断された．4次化学療法としてエルロチニブの内服を開始し，8日目に急性肺障害を発症した．副腎皮質ステロイド治療で急性肺障害は改善したが，骨転移巣に対する放射線照射，イリノテカン投与により急性肺障害の再燃を繰り返した．抗癌剤による急性肺障害の軽快後に照射や化学療法を行う際には，肺障害再燃の可能性を念頭におく必要がある．

キーワード：非小細胞肺癌，エルロチニブ，イリノテカン，放射線照射，急性肺障害

## 緒 言

エルロチニブは上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI）である．第Ⅲ相臨床試験でプラセボ群に比し生存期間と無増悪生存期間を有意に延長することが示され，既治療非小細胞肺癌の標準的治療の一つとなっている<sup>1)</sup>．一方でエルロチニブによる急性肺障害（interstitial lung disease; ILD）は発症率4.5%，致死率1.6%と極めて重篤な副作用である<sup>2)</sup>．エルロチニブによる急性肺障害の軽快後に，照射，化学療法で急性肺障害の再燃を来した稀な1例を経験したため，文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

患 者：39歳，男性．  
主 訴：右胸痛．  
既往歴：20歳虫垂炎手術，32歳発作性上室性頻拍．  
喫煙歴：7本/日×18年間．  
現病歴：2週間続く乾性咳嗽を主訴に前医を受

診した．胸部CTで右S5に5cm大の腫瘤と縦隔リンパ節腫大，右胸水を認め，胸水細胞診で腺癌と診断された．EGFR遺伝子変異は陰性であった．全身検索にて多発性骨転移巣を認め，非小細胞肺癌，cT4N2M1（OSS），stage IVと診断された．全身化学療法としてビノレルピン+パクリタキセル4コース，ペメトレキセド5コース，ドセタキセル2コースを施行された．2009年11月に4次化学療法目的に当科に入院した．

入院時現症：身長170cm，体重61kg，血圧118/75 mmHg，脈拍112/分，整，体温36.4℃，PS 1，意識清明．心雑音なし．右下肺野は呼吸音を聴取せず．右肺に胸膜摩擦音を聴取．

入院時血液ガス所見（室内気）：pH 7.383，PaCO<sub>2</sub> 44.6 Torr，PaO<sub>2</sub> 69.9 Torr，A-aDO<sub>2</sub> 24.4 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.0 mEq/L

入院時胸部X線：右肺に胸水貯留，不整な胸膜肥厚を認める．

入院時胸部CT（図1）：右胸膜は全周性に不整な肥厚を認める．右肺に癌性リンパ管症を認める．

臨床経過：エルロチニブの内服8日目から発熱，低酸素血症の増悪，胸部CTで両肺びまん性にスリガラス陰影の出現を認めた（図2）．



図1 入院時胸部CT写真  
右肺に不整な胸膜肥厚と癌性リンパ管症に伴う  
気管支血管束の腫大、スリガラス陰影を認める。

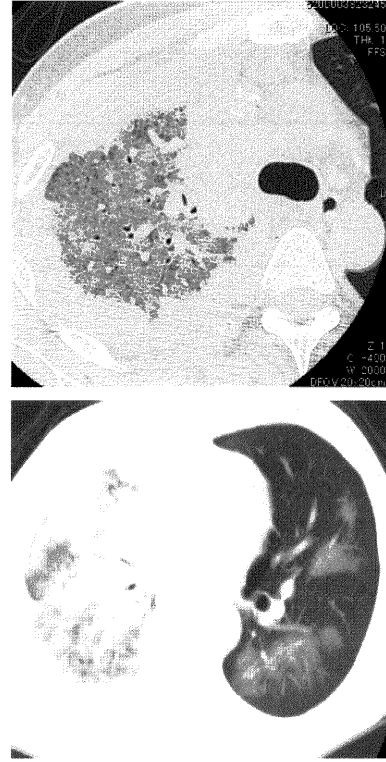


図2 エルロチニブ内服8日目胸部CT写真  
右肺のスリガラス影の濃度上昇と左肺にもスリ  
ガラス状の斑状影が出現している。

表1 エルロチニブ内服8日目検査所見

【末梢血所見】		【生化学所見】		【その他】	
WBC	<u>20880</u> /mm <sup>3</sup>	BUN	<u>14</u> mg/dl	インフルエンザA	(-)
Neu	<u>86.1</u> %	Cr	<u>0.79</u> mg/dl	インフルエンザB	(-)
Lym	<u>6.6</u> %	Na	<u>139</u> mEq/L	カンジダ抗原	(-)
Eo	<u>2.3</u> %	K	<u>4.0</u> mEq/L	アスペルギルス抗原	(-)
Ba	<u>0.2</u> %	Cl	<u>97</u> mEq/L	β-Dグルカン	< 1.2 pg/ml
Mo	<u>4.8</u> %	Ca	<u>8.7</u> mg/dl	プロカルシトニン	< 0.5ng/ml
RBC	<u>423</u> /mm <sup>3</sup>	P	<u>4.3</u> mg/dl	尿中肺炎球菌抗原	(-)
Hb	<u>11.9</u> g/dl	GOT	<u>33</u> IU/L	尿中レジオネラ抗原	(-)
Ht	<u>37.3</u> %	GPT	<u>17</u> IU/L		
Pit	<u>36.9</u> x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ALP	<u>413</u> IU/L		
		LDH	<u>785</u> IU/L		
		T.Bil	<u>0.9</u> mg/dl		
		CRP	<u>7.95</u> mg/dl		
		KL-6	<u>4580</u> U/ml		
		SP-D	<u>77.9</u> ng/ml		
【動脈血液ガス分析(O <sub>2</sub> 10L/min)】					
pH	<u>7.365</u>				
PaCO <sub>2</sub>	<u>49.6</u> Torr				
PaO <sub>2</sub>	<u>55.4</u> Torr				
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<u>27.7</u> mmol/L				
BE	<u>1.7</u> mmol/L				
SaO <sub>2</sub>	<u>88.4</u> %				

表2 入院後経過

経過表

	2009/11/12	19	20	25	12/8	2010/1/5	26
erlotinib	150mg/day						
			MEPM 1g/day				
			CPFX 0.6g/day				
mPSL (mg/day)	1000		500	250	PSL(mg/day)		
				40	35	30	25 20 15
LDH (IU/L)	653	785	714	499	392	324	396 551
WBC (/ $\mu$ L)	12980	20880	15790	16430	11310	17690	15200 19430
CRP (mg/dl)	1.25	7.95	9.64	1.35	0.36	0.11	0.74 2.23
SP-D (ng/ml)	55.0	77.9					22.8



図3 ステロイド治療後胸部CT  
両肺のスリガラス影は速やかに改善を認めている。



図4 放射線照射5日目胸部CT写真  
両肺に再度スリガラス影が出現している。

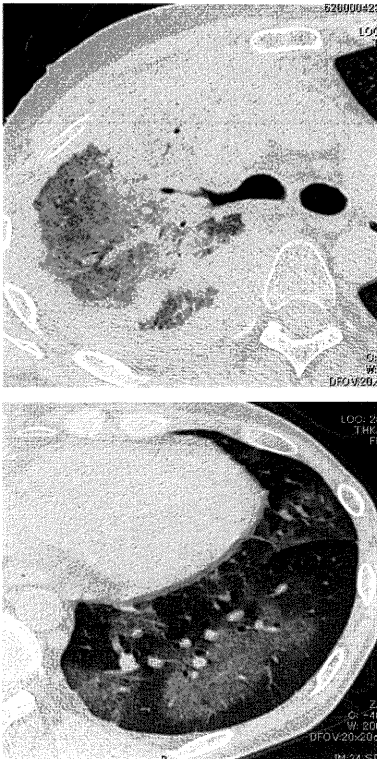


図5 イリノテカン投与22日目胸部CT写真  
右肺のスリガラス影は増強し、左肺にもスリガラス  
状の斑状影が出現している。

エルロチニブ内服8日目検査所見(表1):白血球数20880/μl, CRP 7.95 mg/dlと炎症反応の上昇, LDH 785 IU/L, KL-6 4580 U/mlと間質性肺炎マーカーの上昇を認めた。血液ガス(O<sub>2</sub> 10 L/min, mask)ではPaCO<sub>2</sub> 49.6 Torr, PaO<sub>2</sub> 55.4 Torr, A-aDO<sub>2</sub> 311 Torrと著明な低酸素血症を認めた。

エルロチニブによるILDと診断し、エルロチニブを中止、副腎皮質ステロイド投与を開始した。ILDは速やかに改善し(図3)、ILD発症20日目に退院した(表2)。その後、骨転移による疼痛が増強し、2010年1月から骨転移巣に対する放射線照射が開始された。肺野を極力含まないように照射野を設定したが、照射開始5日目にILDの再燃を認めた(図4)。照射の中止、副腎皮質ステロイ

ド投与によりILDは改善した。同年3月から5次化学療法としてイリノテカン単剤療法が施行されたが、イリノテカン投与後22日目から発熱、呼吸困難、両肺スリガラス陰影(図5)が出現し、ILDの再燃と診断された。副腎皮質ステロイド投与を繰り返し施行されたが、ILDによる呼吸不全と原病の進行を認め、同年5月に永眠された。

## 考 察

抗癌剤による肺障害発生の機序として、抗癌剤やその代謝産物による直接的な細胞傷害と免疫系細胞の賦活化による間接的傷害の2つの機序が考えられている。更に、遺伝的素因、放射線療法歴、呼吸器疾患、喫煙歴などの背景因子により修飾を受けるとされる<sup>3)~5)</sup>。

直接的細胞傷害作用による肺障害は、肺毛細血管内皮細胞や肺胞上皮細胞が直接傷害されることにより発症し、一般的に投与量に依存して発症し慢性の臨床経過をとる<sup>6)</sup>。

一方、間接的細胞傷害による肺障害は投与量に無関係に発症し、急性あるいは亜急性、時に慢性の臨床経過をとる<sup>7)</sup>。本症例では癌性リンパ管炎、喫煙歴を背景因子とし、エルロチニブ、イリノテカンのいずれも初回投与後に肺障害の発症を認めていることから間接的細胞障害による機序で肺障害が発症したものと推察される。

抗癌剤投与によるILDの発症頻度は0.5~2%程度(イリノテカン0.9%)、EGFR-TKIでは5%程度と報告されている<sup>8)</sup>。また放射線照射による肺障害、いわゆる放射線肺臓炎で臨床症状を呈する頻度は5~15%である<sup>9)</sup>。

本症例はエルロチニブによるILD軽快後に施行された放射線照射、イリノテカン投与の両方でILDを発症しており、エルロチニブによるILDがその後のILD発症に影響を及ぼしたと考えられる。

同じEGFR-TKIであるゲフィチニブによる肺障害と診断された剖検例8例の病理組織所見はいずれもdiffuse alveolar damageであったと報告されている<sup>10)</sup>。Diffuse alveolar damageは進行性の

病態であり，本症例のエルロチニブによるILDは画像上改善を示していたが，肺障害は残存していたものと考えられる．ILDを繰り返した機序について，①放射線照射やイリノテカン投与がエルロチニブで障害された細胞に炎症反応を想起させた，②エルロチニブにより障害された細胞の遺伝子変異や組織幹細胞数の減少が起こったため，追加された癌治療に不耐となり炎症反応を起こしたなどの機序が推測される．

今回我々はエルロチニブによる急性肺障害の軽快後に，種々の癌治療で肺障害の再燃を来した1例を経験した．抗癌剤による急性肺障害の軽快後に他の癌治療を行う際には，肺障害再燃の可能性を念頭におく必要があると考える．

## 文 献

- 1) Shepherd FA, et al: N Engl J Med 2005.
- 2) タルセパ錠特定使用成績調査 2007/12/18-2011/5/18.
- 3) Camus P: Interstitial lung disease, 2003.
- 4) Cooper JAD, White DA and Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 321 - 340, 1986.
- 5) Cooper JAD, White DA and Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 488 - 505, 1986.
- 6) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. in Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 81 - 111, 1997.
- 7) Kudoh S and Yoshimura A: Jpn J Cancer Chemother 31: 679 - 684, 2004.
- 8) 小澤雄一，乾 直輝：医学のあゆみ. 229: 589 - 593, 2009.
- 9) 青島正大：治療 vol.85 No.6 2003.
- 10) ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議最終報告. アストラゼネカ株式会社, 2003年3月26日.

(平成24年9月12日受付)