

症例報告

Paclitaxel 投与後に致死的な間質性肺炎を来した再発胃癌の1例

虎の門病院消化器外科

野口 忠昭 上野 正紀 宇田川晴司 江原 一尚
峯 真司 木ノ下義宏 堤 謙二 橋本 雅司
澤田 寿仁 渡辺 五朗

症例は77歳の男性で、胸部放射線療法や間質性肺炎の既往はない。2004年8月胃癌腹膜播種転移のためPaclitaxel(以下、PXLと略記)による化学療法を施行した。治療中、呼吸苦を生じ、胸部CTで両側に網状陰影を認めPXLによる間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法、人工呼吸管理を行って、一時改善傾向を認めたが全身状態が悪化し永眠された。癌化学療法としてのPXLによる間質性肺炎は14例の報告があり、うち本症例を含めて5例の死亡例があった。明らかな予後因子はなかったが本症例においてはKL-6が予後の指標として有効であった。PXLの投与を行う際には定期的な観察が必要である。さらに、つねに間質性肺炎の可能性を疑い、発症した際は、ただちに投与を中止し治療を開始しなければならない。

はじめに

Paclitaxel(以下、PXLと略記)は乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などに対して1990年代から使われてきたタキサン系抗癌剤である。近年、胃癌でも広く使われるようになってきている。PXLの副作用として間質性肺炎が知られているが、死亡例の報告は少ない。今回、我々はPXLが原因と考えられる間質性肺炎を発症し、それを契機として死の転帰をとった1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：77歳、男性

主訴：右側腹部痛、発熱

既往歴：原発性肺癌（2001年左肺上葉切除術扁平上皮癌、T1, N0, Stage I, 化学療法は施行していない）。

家族歴・嗜好歴：特記すべきことなし。

現病歴：1999年8月、胃癌で胃全摘腸体尾部脾合併切除術を施行した。胃癌取扱い規約第13版¹⁾に従ってT3, N3, H0, M0, stage IVであった。術

後、Cisplatin(以下、CDDPと略記)5mg + 5-FU 500mg × 5日/週(1コース4週)を2コース施行した。以後、ユーエフティ300mg/日を約1年半投与し無再発であった。術後約4年9か月たった2004年6月に右側腹部痛、その翌月には38度台の発熱を来し、腹部超音波検査で右水腎症を認めため、8月初旬に当院に入院となった。

入院時現症：身長171cm、体重54.8kg、体温36.4℃、血圧125/71mmHg、心拍数71回/分。

血液検査所見：白血球7,800/μl、CRP 4.8mg/dl、CEA 90μg/l(正常値0.8~4.8)、CA72-4 4,326U/ml(正常値4.0以下)、BUN 31mg/dl、Cr 1.6mg/dl。

入院後経過：尿路感染症に対して抗生剤投与を行うと同時に全身精査を行った。腹部CT、経静脈性尿路造影では右腎盂の拡張を認めたが明らかな閉塞原因は指摘されず、右の腎盂尿管移行部の狭窄が示唆された。骨シンチグラフィーでは多発骨転移を指摘された。胃癌の再発と診断し、水腎症は腹膜播種もしくは後腹膜浸潤が原因である可能性が高いと考えた。腎機能低下があるためPXLによる化学療法を行う方針とした。8月下旬よりPXL 106.5mg/body (64mg/m²)を3週投与、1

<2006年2月22日受理>別刷請求先：野口 忠昭
〒105-8470 港区虎ノ門2-2-2 虎の門病院消化器外科

Fig. 1 Chest X ray on admission.

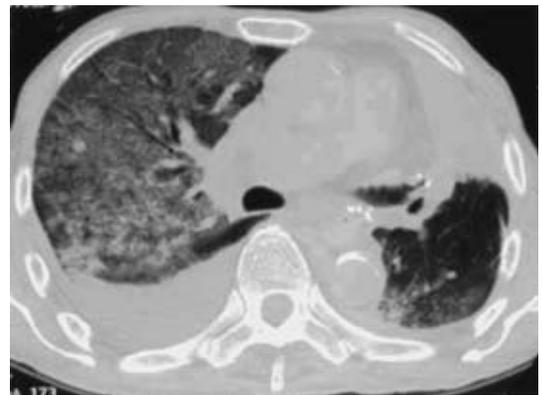


Fig. 2 Chest X ray after 2nd administration of paclitaxel showed patchy consolidation in the right upper lobe.



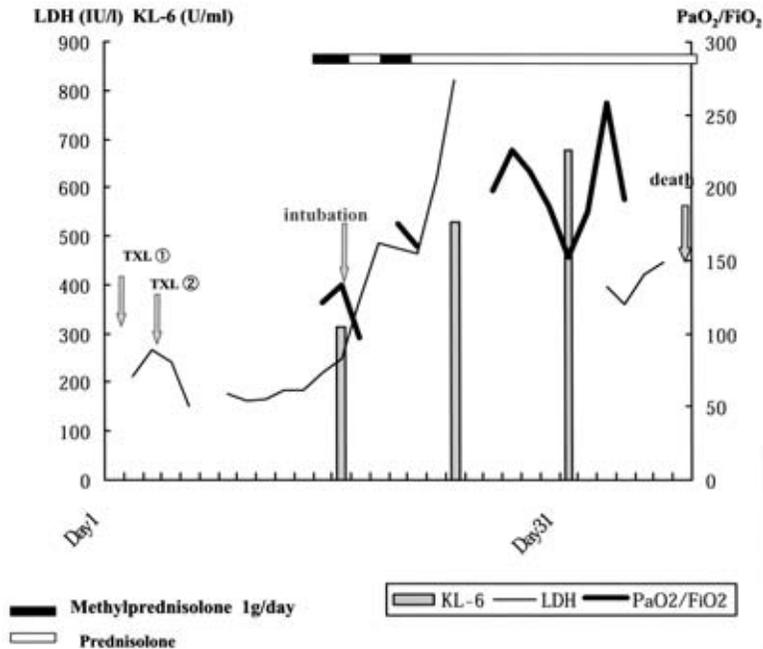
週休薬の毎週投与方法の予定で開始した。前投薬としてデキサメタゾン 10mg と塩酸ラニチジン 100 mg の静脈内投与、塩酸ジフェンヒドラミンジフェンヒドラミン 50mg の経口投与を行った。1 回目の投与では有害事象はなかったが、2 回目の投与では翌日に呼吸苦とともに 37 度台の発熱を

Fig. 3 High resolution CT showed reticular interstitial infiltration in the both lung field that were compatible with interstitial pneumonitis.



生じた。白血球、LDH は正常であったが数日前から膿性痰が出現していた。CRP は 3.7mg/dl であった。左肺上葉切除後であるため、今回の入院時の胸部単純 X 線写真において (Fig. 1)、胸郭の変形などが認められているが、症状が出現してから撮影された胸部単純 X 線写真で右上肺野に浸潤陰影を認めた (Fig. 2)。誤嚥性肺炎を疑って、抗癌剤治療は中止、絶飲食とし抗生剤を投与したが呼吸困難とともに陰影は増悪した。High resolution CT (以下、HRCT と略記) では両肺野に広がる斑状網状陰影がみられた (Fig. 3)。痰培養では緑膿菌が陽性、サイトメガロウイルス抗原は陰性、 β -D グルカンは正常範囲内、喀痰細胞診は Class II~IIIa (炎症由来の反応性変化)、血液中好酸球分画は正常範囲内、KL-6 は 313U/ml (正常値 500 未満) であった。また、発症 8 日目の LDH は 218IU/l (正常 103~190) と増加していた。以上から緑膿菌感染の可能性もあるが、経過および HRCT 所見から主体は PXL による間質性肺炎と診断し、気管内挿管、人工呼吸管理のうえ、ステロイドパルス療法 (1クール; Day 1~3 メチルプレドニゾン 1g/日, Day 4~7 プレドニゾン 30mg) を開始した。パルス療法 1クール施行後、単純 X 線写真および $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は改善し、LDH も低下した。2 回目のパルス療法後に間質性肺炎が再燃し、腎不全も併発して尿量低下を来し、発

Fig. 4 After initial steroid therapy PO₂/FiO₂ slightly got improved and LDH decreased. But KL-6 was increasing gradually.



症 34 日目に永眠された。KL-6 は発症 15 日目（パルス療法開始 7 日目）で 529U/ml，発症 23 日目（同 15 日目）で 678U/ml と漸増していた。パルス療法開始後は血糖は不安定だったが死亡直前まで白血球，CRP の上昇は軽微で感染の合併は最小限にとどめたと考えられる（Fig. 4）。

考 察

PXL は植物由来の新規抗癌剤で微小管蛋白重合を促進することにより細胞分裂を阻害し，抗腫瘍活性を発揮する²⁾。本症例では CDDP，5-FU，ユーエフティの投与歴があり，次に選択しうる抗癌剤としては PXL のほかに，TS-1 や CPT-11 などがある。TS-1 は奏効率が高く有害事象も軽微で，腹膜播種にも有効であるが，腎機能による投与制限がある上経口投与のため用いることができなかった。CPT-11 も経過中，麻痺性イレウスがあったため投与できなかった。PXL は肝代謝で，5-FU，CDDP などに交差耐性を示しにくく腹膜播種にも有効であるため今回は PXL を選択した。PXL の投与法は従来，3 週ごとの投与であったが，現在では毎週投与法が広く行われている。これは

PXL が細胞周期の G₂/M 期にのみ効果があり，さまざまな細胞周期の細胞が混在している癌組織では投与間隔を狭めたほうが有効と考えられるためである。

一般に，抗癌剤による肺障害の発生頻度は必ずしも高くなく，治験段階での発生頻度は 0~2.5% で，PXL では 1.7% である。肺疾患の既往や年齢，放射線照射の既往や同時照射，他の抗癌剤の併用，酸素療法などが危険因子とされており，間質性肺炎の合併は重要な危険因子とされている³⁾。したがって，投与前に問診，CT などで胸部の評価を行い，リスクを伴う場合は定期的に胸部写真を確認する必要がある。薬剤性肺炎の診断基準はいくつか報告されているが⁴⁾⁵⁾，臨床的には経過や画像所見から総合的に診断することが多い。本症例では経過と HRCT を主な診断根拠とした。

1994 年から 2004 年まで，PubMed および医学中央雑誌で「paclitaxel」と「間質性肺炎」を keyword として検索したところ 13 例の症例報告があった^{6)~16)}。これに本症例を加えた 14 例について生存群，死亡群に分けて検討した（Table 1）。年齢

Table 1 Previous reports of paclitaxel-induced pneumonitis (1994 ~ 2004)

No.	Author	Year	Age	Sex	Diagnosis	Lung disease	Smoking	RT	PXL (mg/m ²)	Combination chemotherapy	Outcome
1	Goldberg ⁶⁾	1995	44	F	BC	NP	NP	NP	175	None	Recover
2	Ramesh ⁷⁾	1996	66	F	LC	None	+	-	175	CBDCA	Recover
3	Ramesh ⁷⁾	1996	59	M	LC	None	+	-	175	CBDCA	Recover
4	Ramesh ⁷⁾	1996	61	M	LC	None	+	-	200	CBDCA	Recover
5	Fujimori ⁸⁾	1998	73	M	LC	IP	+	-	210	None	Recover
6	Sotiriou ⁹⁾	1998	59	M	LC	COPD	+	+	200	CBDCA	Recover
7	Wong ¹⁰⁾	2001	61	F	LC	NP	NP	+	175	CPA, DXR, ADR, 5-FU	Recover
8	Rachel ¹¹⁾	2002	69	M	LC	None	+	-	80	Gemcitabine Vinorelbine	Recover
9	Nakakubo ¹²⁾	2003	61	F	BC	None	NP	-	175	None	Death
10	Suwa ¹³⁾	2003	57	F	BC	None	NP	+	60	Herceptin	Death
11	McManamen ¹⁴⁾	2003	51	M	LC	NP	+	+	NP	CBDCA	Death
12	Taniguchi ¹⁵⁾	2004	79	F	LC	None	+	+	60	None	Recover
13	Hasegawa ¹⁶⁾	2005	61	M	GC	None	NP	-	90	None	Death
14	Our case		77	M	GC	LC	-	-	64	None	Death

Abbreviations : RT, radiation therapy ; LC, lung cancer ; BC, breast cancer ; GC, gastric cancer ; CBDCA, carboplatin ; CPA, cyclophosphamide ; DXR, doxorubicin ; ADR, adriamycin ; IP, interstitial pneumonitis ; COPD, chronic obstructive pulmonary disease ; NP, not precised.

は平均 63 歳 (44~79 歳) で生存群では 63 歳, 死亡群では 61 歳であった。明らかな性差はない。原病は肺癌がもっとも多く 9 例, 乳癌 3 例, 胃癌 2 例である。肺癌, 乳癌では同時放射線照射が多い。放射線照射や肺疾患の既往は生存群, 死亡群でそれぞれ 5 例, 3 例にみられている。喫煙歴は肺癌で多くみられるが他では記載が乏しい。PXL の 1 回投与量, 同時投与抗癌剤の有無も 2 群間で明らかな差はない。原病の進行度, 間質性肺炎の程度や発症から治療開始までの期間などは詳細な情報が乏しく検討は困難である。以上のように, 調べうる範囲内では予後に関与すると思われる因子はなかった。

本症例では, KL-6 の推移が予後予測に有用である可能性が示唆された。急速進行性間質性肺炎に対するパルス療法で, 開始 1 週間後で KL-6 が不変あるいは低下した症例では上昇した症例よりも予後が良いという報告がある¹⁷⁾。谷口ら⁶⁾の報告でもパルス療法後に KL-6 が低下しており予後も良好であった。KL-6 は肺胞 II 型上皮細胞の障害に特異的とされるムチン糖蛋白である。間質性肺炎や薬剤性肺炎で活動性に比例して増加するが細菌, マイコプラズマ, クラミジアなどの感染性肺

炎, 胃癌などでは上昇しないため診断上も有用とされる^{18)~20)}。今回, パルス療法開始時の KL-6 は正常で診断には有効ではなかったが治療終了時で漸増しており予後の予測には有効であったと思われる。

診断が得られたら速やかに治療を開始する。軽症ではプレドニゾロンを 1mg/kg 体重で開始し, 4~6 週継続しその後漸減していき, 重症例ではステロイドパルス療法が行われる²¹⁾。ステロイド治療が 2 次感染の誘因となる可能性もあるため, 血糖管理, 感染対策にも十分留意する必要がある。呼吸管理は ARDS に準じて行う。

本症例では薬剤性肺炎の診断が比較的速やかになされ, ただちに治療を開始した。人工呼吸管理, パルス療法で呼吸状態が一時的に改善した。しかし, 間質性肺炎の遷延化により全身状態の悪化を来し, 腎不全の進行を伴って死の転帰をとるに至った。PXL による薬剤性肺炎で生存群と死亡群とを比較した報告は調べたかぎりなかった。本症例の直接死因は腎不全を含む多臓器不全と考えられるが, 薬剤性肺炎が遷延化しており, KL-6 が予後の予測に有用であったと考えられる。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取り扱い規約. 第13版. 金原出版, 東京, 1999
- 2) Rowinsky E, Donehower R : Paclitaxel. *N Engl J Med* **332** : 1004—1014, 1995
- 3) 吉村明修：抗癌薬による薬剤性肺炎. *呼吸器科* **4** : 18—22, 2003
- 4) 田村昌士：薬剤誘起性肺炎. 三上理一郎編. 間質性肺炎とその周辺. 内科 Mook No22. 金原出版, 東京, 1983, p262—270
- 5) Searles G, McKendry R : Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis : potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* **14** : 1164—1171, 1987
- 6) 谷口菜津子, 品川尚文, 木下一郎ほか：パクリタキセル投与との関連が示唆された薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* **42** : 158—163, 2004
- 7) 中久保善敬, 直江和彦, 奥芝知郎ほか：Paclitaxelによる間質性肺炎で死亡した進行乳癌の1例. *日臨外会誌* **64** : 823—826, 2003
- 8) 長谷川久美, 丸山道生, 江瀬正和ほか：死亡原因がpaclitaxelによる間質性肺炎と考えられた胃癌の1剖検例. *癌の臨* **51** : 447—453, 2005
- 9) 諏訪裕文, 小川博暉, 大塚直紀ほか：HerceptinとPaclitaxelの併用療法を施行中, 重症呼吸障害を発症した転移性乳癌の1例. *乳癌の臨* **18** : 149—153, 2003
- 10) Ash-Bernal R, Browner I, Erlich R : Early detection and successful treatment of drug-induced pneumonitis with corticosteroids. *Cancer Invest* **20** : 876—879, 2002
- 11) Wong P, Leung AN, Berry GJ et al : Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis : radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* **176** : 718—720, 2001
- 12) Goldberg HL, Vannice SB : Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. *J Clin Oncol* **13** : 534—535, 1995
- 13) McManamen L : Interstitial densities following radiotherapy. *Clin J Oncol Nurs* **7** : 209—211, 2003
- 14) Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y : Paclitaxel-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. Diagnosis using leukocyte migration test, bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy. *Oncology* **55** : 340—344, 1998
- 15) Sotiriou C, van Houtte P, Klastersky J : Lung fibrosis induced by paclitaxel. *Support Care Cancer* **6** : 68—71, 1998
- 16) Ramesh KR, Vundyal VR, Michael JH et al : Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. *Chest* **110** : 289—292, 1996
- 17) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H et al : Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **158** : 1680—1684, 1998
- 18) 中島正光：薬剤性肺炎の最近の動向. *呼吸器科* **4** : 1—6, 2003
- 19) Kohno N, Akiyama M, Koizumi S et al : Detection of soluble tumor associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **18** : 203—216, 1988
- 20) Hamada H, Kohno N, Hiwada K : A new serum tumor marker, CAM 123-6, highly specific to pulmonary adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res* **85** : 211—219, 1994
- 21) 谷口博之, 近藤康博, 西山 理：急速進行性の間質性肺炎の管理. *呼吸* **21** : 738—746, 2002

A Case of Recurrent Gastric Cancer followed by Fatal Interstitial Pneumonitis after Paclitaxel Administration

Tadaaki Noguchi, Masaki Ueno, Harushi Udagawa, Kazuhisa Ehara,
Shinji Mine, Yoshihiro Kinoshita, Kenji Tsutsumi, Masaji Hashimoto,
Toshihito Sawada and Goro Watanabe
Department of Gastrointestinal Surgery, Toranomon Hospital

A 77-year-old man with no history of thoracic radiotherapy or interstitial pneumonitis was administered paclitaxel (PXL) for peritoneal dissemination of gastric cancer in August 2004. After PXL, he had dyspnea, and high resolution CT (HRCT) showed reticular infiltrations in both lung fields, yielding a diagnosis of paclitaxel-induced pneumonitis. Steroid pulse therapy and mechanical ventilatory support improved his condition temporarily, but general state got worse and he died. There have been 14 reports of PXL-induced pneumonitis for cancer patients. Only 5 cases, including ours, were fatal. There is no significant prognostic factor, but KL-6 seemed to be a good prognostic factor in our case. It is therefore important to check the patient's condition when PXL is administered. Pneumonitis should be noted and, when it is suspected, chemotherapy must be stopped and treatment should be started immediately.

Key words : drug-induced pneumonitis, paclitaxel, gastric cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1487—1492, 2006]

Reprint requests : Tadaaki Noguchi Department of Gastrointestinal Surgery, Toranomon Hospital
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, 105-8470 JAPAN

Accepted : February 22, 2006