

Gemcitabine , Docetaxel 併用化学療法による 間質性肺炎の検討

Interstitial Pneumonitis Observed in Patients With Combined Chemotherapy
Using Gemcitabine and Docetaxel

里内美弥子¹⁾・小谷義一¹⁾・加堂哲治¹⁾・遠藤正浩²⁾・大林加代子²⁾・高田佳木²⁾

要旨:平成 11 年 8 月より平成 13 年 4 月までに非小細胞肺癌に対し Gemcitabine (GEM) 800 ~ 1000 mg/m², day 1, 8), Docetaxel (TXT) 50 ~ 60 mg/m², day 8), 3 週毎投与の併用化学療法を施行し, 25 例中 5 例に間質性肺炎の有害事象を認めた。5 例共にほぼ同時期(2 コース目 day 15 ~ 18)に発症し, 発熱, 低酸素血症, LDH 上昇と胸部 X 線上的間質性陰影を認めた。5 例中 3 例には皮膚症状(皮疹, 掻痒)が先行していた。間質性肺炎はステロイド治療で全例回復した。GEM と他剤との併用療法は同期中に 30 例, TXT と他剤との併用療法は同期中に 46 例施行しているが, 肺毒性は認めなかった。GEM, TXT 併用療法による肺毒性の報告は少なく, 今後このような症例の集積や, 発症時期・機序等の検討が必要と考えられた。

[肺癌 41(6) 667 ~ 672, 2001, JJLC 41: 667 ~ 672, 2001]

Key words: Interstitial pneumonitis, Pulmonary toxicity, Gemcitabine, Docetaxel, Lung cancer

緒 言

近年, 非小細胞肺癌に対し比較的奏効率の高い新規抗癌剤が使用可能となり, これらの薬剤とプラチナ製剤の併用療法や, 新規抗癌剤同士の併用療法が行われてきている。これら新薬を含む併用療法の比較試験は現在国内外で多数進行中であるが, 奏効率や, 副作用に関する報告は未だ少ない。

今回我々は, 進行非小細胞肺癌に対し, Gemcitabine (GEM), Docetaxel (TXT) 併用化学療法を行い, 25 例中 5 例と高率に間質性肺炎の有害事象を認めた。GEM, TXT 併用療法による肺毒性の報告は少なく, 発症機序等に関する考察を加え報告する。

対象, 方法および効果

今回 GEM, TXT 併用療法を行った 25 例は, 年齢 40 ~ 76 歳(平均 58.7 歳), 男:女 = 15:10, 組織型は腺癌 22 例, 未分化非小細胞癌 2 例, 大細胞癌 1 例で, 初回治療例が 17 例(Stage IIIA 1 例, IIIB 2 例, IV 14 例), 既治療例 8 例であった。

薬剤の投与方法は, GEM 800 ~ 1000 mg/m² を day 1, 8

に, TXT 50 ~ 60 mg/m² を day 8 に投与し, これを 3 週サイクルで 2 ~ 6 コース繰り返した。day 8 の薬剤投与は TXT, GEM の順序で投与し, 全例でステロイドの前投与を行った。

25 例のうち, 1 例が Grade IV の好中球減少, 1 例が PD のため 1 コースのみの投与で治療中止, 1 例が皮疹のため 1 コースのみの投与で, 薬剤変更を行った。治療効果の評価可能であった 23 例では, PR 11 例, NC 9 例, PD 3 例で, 奏効率は 47.8% であった。肺毒性以外の主な有害事象は好中球減少(Gr. III: 6 例, Gr. IV: 5 例)であり, Gr. III の血小板減少が 3 例に認められた。肺, 血液毒性以外の Gr. III/IV の有害事象は認めなかった。皮膚症状は 6 例で認められた。

症 例

症 例 1: 63 歳, 女性。

現病歴: 平成 9 年 11 月背部痛出現。右上葉原発の腺癌。胸腔鏡下胸膜生検で胸膜播種を認め, T4N0M0, Stage IIIB と診断。平成 10 年 2 月より CDDP, TXT にて併用化学療法をおこなった(治療効果 PR)。CDDP, TXT 併用化学療法中に頸部, 体幹, 上肢に紅色小丘疹を認めていた。経過観察中の平成 11 年 9 月局所再発を認めた。

治療経過 (Fig. 1): 平成 11 年 10 月 7 日より, GEM, TXT 併用療法を開始した。GEM 1000 mg/m² day 1, TXT 60 mg/m² と GEM 1000 mg/m² day 8 を投与した。day 16 に好中球 325 /mm³ と Gr. IV の好中球減少を認め, G-CSF を投与した。2 コース目の治療は, GEM 800 mg/m², TXT

¹⁾ 兵庫県立成人病センター呼吸器科

²⁾ 同 放射線科

別刷請求先: 里内美弥子 兵庫県立成人病センター呼吸器科

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70

TEL: 078-929-1151

FAX: 078-929-2387

Fig. 1. Clinical course of case 1

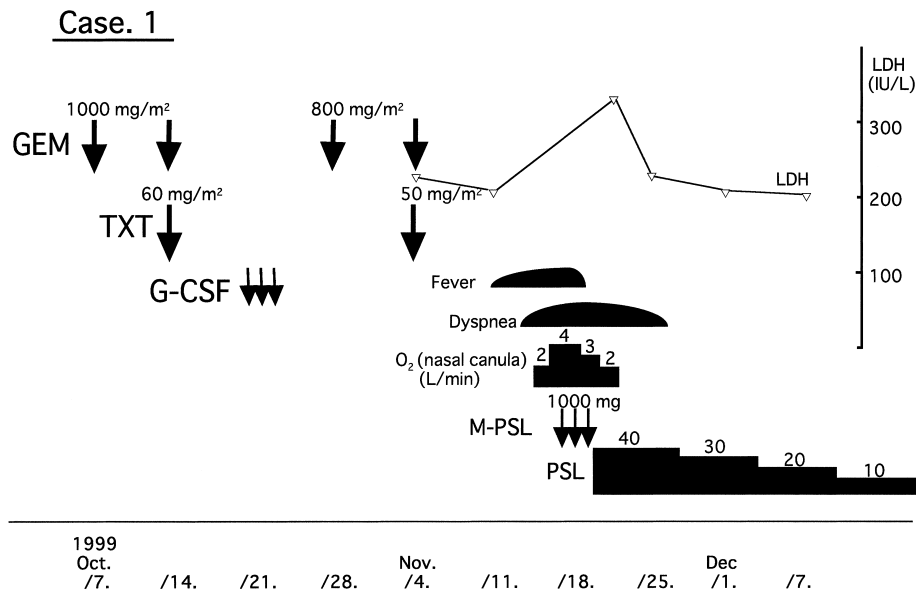
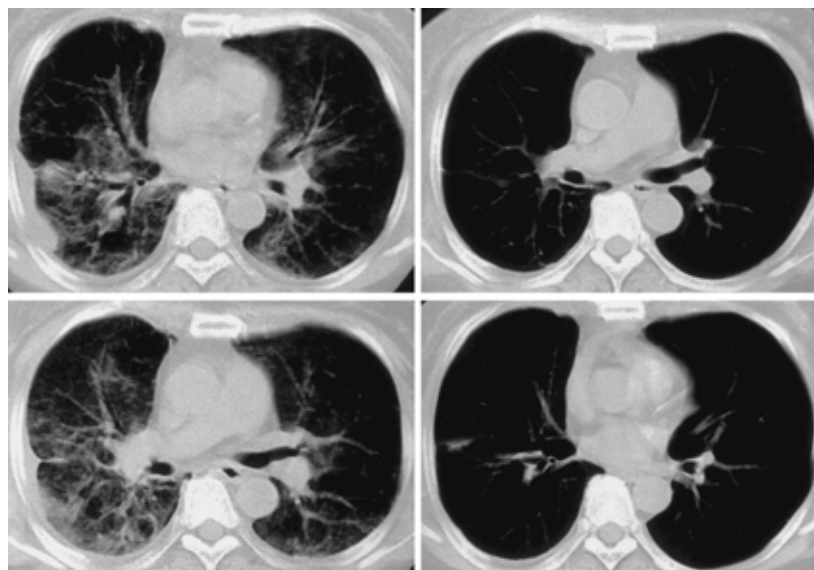


Fig. 2. Chest CT scan of case 1, showing diffuse increase in density in both lung fields. (lt) showing remarkable improvement after 3 weeks of corticosteroid therapy. (rt)



50 mg/m² に減量した。day 19 から 37 台，day 22 からは 38 台の発熱とともに，day 22 には労作時呼吸困難も出現した。血液ガス所見は PaO₂ 46.2 mmHg，PaCO₂ 34.2 mmHg であった。day 19 から抗生剤治療を行ったが効果なく，気管支洗浄液の細菌培養，各種ウイルス抗体，結核菌，*Cytomegaro virus*，*P. carinii* の PCR も全て陰性であった。胸部 X 線写真では，ほぼ全肺野に淡い肺野濃度上昇を認め，CT では特に下肺野で bronchovascular bundle に沿って分布するスリガラス状濃度上昇がみられた (Fig. 2)。間質性肺炎と診断し，メチルプレドニゾン 1 g/day 3 日間投与後プレドニゾン 40 mg/day 投与

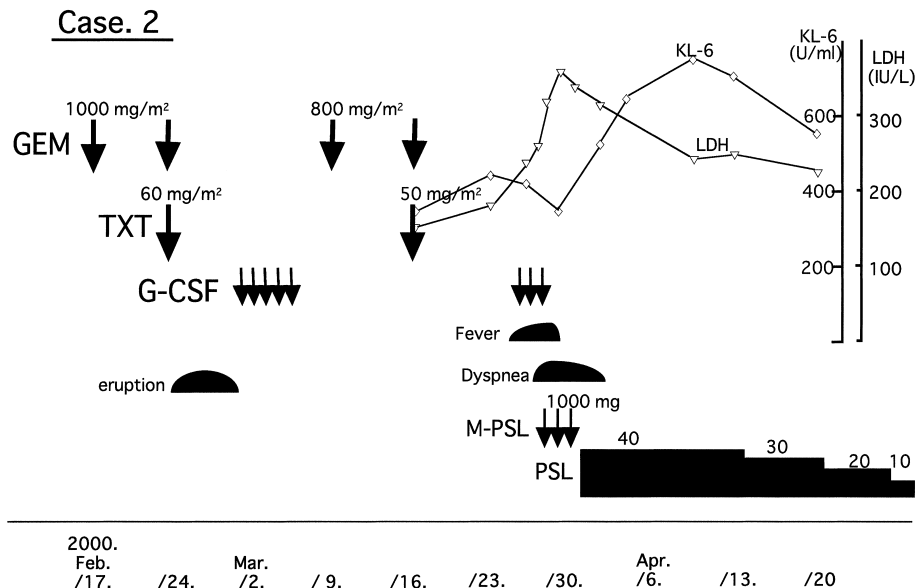
を行なったところ，ステロイド治療翌日には解熱，6 日で呼吸困難も回復するなど (ステロイド投与開始後 7 日目で PaO₂ は 69.6 mmHg と回復)，症状，画像所見ともに比較的速やかに改善し，ステロイド減量後も再燃はなかった。LDH は最高で 317 IU/L (正常上限 230) まで上昇し，治療後正常化した。KL-6 の上昇は認めなかった。

症例 2：57 歳，男性。

現病歴：平成 11 年 11 月，検診で左中肺野結節影を指摘され，近医受診。左鎖骨上窩リンパ節腫大，多発肺転移認め，腺癌 T4N3M1 Stage IV と診断した。

治療経過 (Fig. 3)：平成 12 年 2 月 17 日から，GEM，

Fig. 3. Clinical course of case 2



TXT 併用療法を行なった。GEM 1000 mg/m² day 1 β, TXT 60 mg/m² day 8 を投与した。day 8 の薬剤投与直後、両上肢、顔面、背部に発赤と膨疹が出現、また day 15 に白血球数 2300 /mm³ 好中球数 560 /mm³ と好中球減少を認め、G-CSF を投与した。day 15 には 2.6 万 /mm³ と Gr. III の血小板減少も認めた。2 コース目は、GEM 800 mg/m², TXT 50 mg/m² に減量した。2 コース目 day 18 より発熱、day 21 より労作時呼吸困難が出現した。血液ガス上 PaO₂ 58.7 mmHg, PaCO₂, 30.8 mmHg の低酸素血症を認め、胸部 X 線, CT で両肺のびまん性肺野濃度上昇を認めた。間質性肺炎と診断し、メチルプレドニゾン 1 g/day 3 日間投与後プレドニゾン 40 mg/day 投与を行い、症例 1 と同様に症状、画像所見ともに比較的速やかに改善した (ステロイド投与開始後 9 日目で PaO₂ は 69.2 mmHg と回復)。LDH は 353 IU/L まで上昇し、治療後正常化。KL-6 は症状出現時の day 19 には 340 U/ML (正常値 500 以下) と上昇はなく、day 28 には 610 U/ML まで上昇し以後正常に復した。

症例 3：69 歳，男性。

現病歴：平成 11 年 7 月より背部痛出現し、9 月に胸部異常陰影を指摘された。左上葉原発の腺癌。胸膜播種、多発骨転移を認め、T4N0M1 Stage IV と診断した。

治療経過：平成 11 年 11 月 18 日より、GEM, TXT 併用療法を開始した。GEM 1000 mg/m² day 1, TXT 60 mg/m² と GEM 1000 mg/m² day 8 を投与した。day 15 に好中球 860 /mm³ と Gr. III の好中球減少を認めたが、その他の有害事象は認めなかった。2 コース目の薬剤投与後、day 15 から 38 台の発熱を認めるとともに、day 17 には労作時呼吸困難も出現した (day 19 の PaO₂ 65.6 mmHg,

PaCO₂ 32.8 mmHg)。胸部 X 線, CT 上、ほぼ全肺野にスリガラス状の肺野濃度上昇を認め、間質性肺炎と診断し、メチルプレドニゾン 1 g/day 3 日間投与後プレドニゾン 40 mg/day 投与を行なったところ、症状、画像所見ともに比較的速やかに改善した。血液ガスではステロイド治療後 10 日目に PaO₂ 77.0 mmHg と回復した。LDH は最高で 367 IU/L まで上昇し、ステロイド治療で正常化した。

症例 4：67 歳，男性。

現病歴：境界型糖尿病で、近医で経過観察中、CEA 高値にて胸部 X 線撮影を受け、左肺に腫瘤を指摘された。脳、副腎に転移を認め、腺癌、T3N3M1 Stage IV と診断した。

治療経過：平成 12 年 10 月 23 日より、GEM, TXT 併用療法を開始した。GEM 800 mg/m² day 1, TXT 60 mg/m² と GEM 800 mg/m² day 8 を投与した。

day 5 に臀部を中心に膨疹が出現し、ベタメサゾン塗布を行った。2 コース目の薬剤投与と投与後、day 15 から 38 台の発熱を認め、day 17 には労作時呼吸困難 (PaO₂ 50.0 mmHg, PaCO₂ 41.1 mmHg) も出現した。胸部 X 線上、肺野にスリガラス状の肺野濃度上昇を認め、間質性肺炎と診断し、メチルプレドニゾン 1 g/day 3 日間投与後プレドニゾン 60 mg/day 投与を行なったところ、症状、画像所見ともに比較的速やかに改善した。血液ガスでは、ステロイド治療後 15 日で PaO₂ 76.0 mmHg まで回復した。LDH は治療前より高値で評価困難であり、KL-6 は間質性肺炎出現後 17 日目に 604 と軽度上昇を認めただのみであった。

症例 5：56 歳，男性。

Table 1. Summary of 5 cases

	Case. 1	Case. 2	Case. 3	Case. 4	Case. 5
Age, Sex	63-yr-old, Female	57-yr-old, Male	69-yr-old, Male	67-yr-old, Male	56-yr-old, Male
Clinical Stage	III B Local recurrent	IV	IV	IV	IV
Prior Treatment	CDDP, TXT	(-)	(-)	(-)	(-)
Effect	PR	PR	NC	PR	PR
Cutaneous Toxicity	(-)	(+) wheal, rash day 8 of cycle 1	(-)	(+) wheal, rash day 5 of cycle 1	(+) itch day 15 of cycle 2
Pulmonary Toxicity					
Onset	day 16 of cycle 2 Fever	day 18 of cycle 2 Fever	day 15 of cycle 2 Fever	day 15 of cycle 2 Fever	day 17 of cycle 2 Fever
PaO ₂	46.2 mmHg	58.7 mmHg	65.6 mmHg	50.0 mmHg	53.1 mmHg
LDH (<230)	317 IU/L	353 IU/L	367 IU/L	268 IU/L	343 IU/L
Treatment	M-PSL1 g, 3 days PSL 40 mg	M-PSL1 g, 3 days PSL 40 mg	M-PSL1 g, 3 days PSL 40 mg	M-PSL0.5 g, 3 days PSL 60 mg	M-PSL1 g, 3 days PSL 60 mg
Duration of Symptoms	Fever 7 days Dyspnea 12 days	Fever 4 days Dyspnea 9 days	Fever 5 days Dyspnea 8 days	Fever 4 days Dyspnea 14 days	Fever 6 days Dyspnea 9 days

現病歴：平成 13 年 1 月胸部不快あり，近医で右肺門腫大指摘．頸部リンパ節転移肺内転移を認め，腺癌，T 4N3M1 Stage IV と診断した．

治療経過：平成 13 年 2 月 15 日より，GEM，TXT 併用療法を開始した．GEM 800 mg/m² day 1，TXT 50 mg/m² と GEM 800 mg/m² day 8 を投与した．1 コース目，2 コース目の薬剤投与を予定通り行った後，2 コース目 day 15 には上肢，day 16 からは全身の掻痒が生じた．day 17 から 38 日の発熱，day 21 には労作時呼吸困難も出現した(PaO₂ 53.1 mmHg，PaCO₂ 35.4 mmHg)．胸部 X 線上，肺野にスリガラス状の肺野濃度上昇を認め，間質性肺炎と診断．メチルプレドニゾロン 1 g/day 3 日間投与後プレドニゾロン投与を行い，症状，画像所見ともに比較的速度やかに改善した．ステロイド治療 9 日目で，SpO₂ は 97 % まで回復した．LDH は治療前より高値で評価困難だったが，KL-6 は 1360 まで上昇した．

肺毒性を生じた 5 例中，化学療法中およびステロイド治療中に好酸球増多をきたした例はなく，浮腫や頻脈，血圧変動，in-out balance の変化など心不全を疑わせる自覚所見を認めた例もなかった．

5 例共に肺毒性が生じた段階で，本併用療法を中止した．この内 2 例においてこののち，カルボプラチン，タキソールで再発治療を行うも，肺毒性は認めなかった．

考 察

TXT は微小管の重合促進と脱重合抑制により細胞周期の G2/M 期に作用し抗腫瘍効果を示し，GEM は細胞内でデオキシシチジンに拮抗して DNA 合成を阻害する非小細胞肺癌に対し有効性が示された新規抗癌剤である．それぞれ異なった機序で抗腫瘍効果を示し，TXT と GEM は特に TXT GEM の順で human tumor cell lines

に暴露した際に相乗的な抗腫瘍効果を示すことが報告されており¹⁾，臨床においても非小細胞肺癌をはじめ，各種固形癌に対してこの 2 剤の併用療法が試みられ，至適投与方法，効果，安全性を検討する種々の臨床試験の成績が報告されてきている．現在報告されている Phase I，II study では，GEM 800 mg/m² を day 1，8，15 に投与し，TXT 85～100 mg/m² を day 15 に投与する 4 週サイクルの投与方法や，GEM 800～1250 mg/m² を day 1，8 に投与し，TXT 60～100 mg/m² を day 8 に投与する 3 週サイクルの投与方法が検討されており²⁾，また 3 週サイクルの投与方法においては day 8 の TXT，GEM の投与順序が TXT GEM の順のほうが毒性が低いことが報告されている³⁾．Georgoulis は Stage IIIB，IV (71% が Stage IV) の非小細胞肺癌に対し GEM 900 mg/m² (day 1，8) と TXT 100 mg/m² (day 8) を 3 週ごとに繰り返し投与を行う Phase II study を行い，PR 37.5%，SD 31.4%，1-year survival 50.7% と良好な成績を報告している⁴⁾．我々はこれらの報告を参考にすると共に本邦での TXT の用量が 60 mg/m² であることを考慮して，GEM 800～1000 mg/m² を day 1，8 に，TXT 50～60 mg/m² を day 8 に投与し，これを 3 週サイクルで繰り返すこととした．

TXT，GEM 併用療法での肺毒性については Dunsford らが transitional cell carcinoma の 5 例にこの 2 剤の併用療法を行い 3 例に肺毒性を認めたとする報告⁵⁾があるのみで，Phase I，II study の報告を見ても特に肺毒性が多いという記載はなく，実際にこの併用療法で肺毒性が生じやすいのか否か，また肺毒性の機序については今のところ不明である．

GEM 投与時の呼吸器系の有害事象は，軽微なものを含めると 8% 程度と少なくないが，その多くが治療を必要としない程度の Bronchospasm であり，pulmonary infil-

trate を伴う肺障害は 1% 以下と報告されている⁶⁾。この pulmonary infiltrate を伴う肺障害の中には血管内皮障害により生じた capillary leak による ARDS も含まれる⁷⁾が、薬剤中止やステロイド治療で軽快するものが多い。

TXT の非血液毒性としては、アナフィラキシーを含む過敏反応や、fluid retention が良く知られており、呼吸器系の有害事象も Bronchospasm や胸水が頻度が高い。TXT による pulmonary infiltrate を伴う肺障害についてはいくつかの報告があるが⁸⁾、Etienne らは我々の症例と同様のステロイドに速やかに反応するびまん性間質性陰影を生じた 2 例を報告し、その原因としてアレルギー性の機序と考察している⁹⁾。我々の症例は 5 例共に 2 コース目の day 15~18 とほぼ同時期に発現しており、3 コース、4 コースの投与を行った例では発症しておらず、薬剤の用量に依存しない発現であり、ステロイド治療に速やかに反応しており、発症の時期、用量依存性がないこと、治療反応性より内皮障害等の細胞障害性機序は考え難くアレルギー性の機序が考えられる。また、ステロイド剤の前投与で防止できなかったこと、発症のタイミング、好酸球比率の変化がなかったことより、遅延型アレルギーが考えられる。

両薬剤ともに単剤投与においても比較的過敏反応の起こりやすい薬剤であり、またアレルギー性機序の考えられる pulmonary infiltrate の報告もあることより、その併用により今回のような間質性肺炎が起こる頻度が高くなる可能性は考えられる。

我々の症例では 5 例中 2 例に皮疹が 1 例で全身掻痒が先行しており、残る 2 例中 1 例も前治療中に皮疹が生じており、皮疹としては薬疹と断定できないものであ

たが、やはりアレルギー機序が働いていたことが疑われるとともに、治療中に皮疹が生じた症例や薬疹の既往のある症例では特に注意を要するものと考えられた。

我々の症例において LDH, CRP, KL-6 等を可能な限りモニタリングしたが、いずれも肺陰影の出現後に上昇が明かとなっており、早期に異常を示唆するようなマーカーは認めなかった。

GEM, TXT 併用療法は、比較的高い効果が報告されており、我々データでも 25 例と症例数は少ないが、その大半が既治療例あるいは Stage IV という対象において 47.8% と良好な奏効率で、プラチナ製剤を含まない併用法でもあり、今後外来治療などでも期待される併用療法である。ただし、このような肺毒性が生じることは注意を要することであり、安易に投与すべきではないと考える。本併用療法は高頻度に肺毒性を認めたが、比較的奏効率が良かったこと、回復性が良かったこともあり、我々は本療法を完全に中止するのではなく、他療法無効例など限られた症例に対して続行している。本療法施行時には、薬剤アレルギー歴のある症例はさけること、肺毒性についての informed consent を充分にとること、肺毒性についての観察を慎重にすることと、1 コース目に皮疹のあった症例については投与を中止することを原則としている。

今後このような有害事象の頻度、発現時期、初発症状やマーカーとなる検査異常等につき症例を集積し、個々の症例のデータを詳細にモニタリングし、その発症機序の解明、早期の対応・予防策等の検討をしてゆくことが重要と考えられる。

文 献

- 1) Zoli W, Ricotti L, Susino MD, et al: Docetaxel and gemcitabine activity in NSCLC cell lines and in primary cultures from human lung cancer. *Br J Cancer* 81: 609-615, 1999.
- 2) Allan TO: Docetaxel (Taxotere) and Gemcitabine Phase I and early Phase II studies: results to date and an overview of ongoing studies. *Semin Oncol* 26: 8-11, 1999.
- 3) Dumez H, Louwerens M, Tonelli D, et al: A Phase I study of taxotere (T) and genzar (G) in patients with advanced solid tumors: impact of drugs sequence and feasibility. *Abstracts and Proceedings from ECCO 10: Abstract 1145*, 1999.
- 4) Georgoulas V, Kourousis C, Androulakis N, et al: Docetaxel (Taxotere) and Gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 24: 514(22-25) 1997.
- 5) Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC, et al: Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol* 10: 943-947, 1999.
- 6) Aapro MS, Martin C, Hatty S: Gemcitabine-a safety review. *Anticancer Drugs* 9: 191-201, 1998.
- 7) Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, et al: Fetal pulmonary toxicity resulting from treatment with Gemcitabine. *Cancer* 80: 286-291, 1997.
- 8) Merad M, Cesne AL, Baldeyrou P, et al: Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol* 8: 191-194, 1997.
- 9) Etienne B, Perol M, Nesme P, et al: Acute diffusing interstitial pneumonitis with docetaxel treatment. *Rev Mal Respir* 15: 199-203, 1998.

Interstitial Pneumonitis Observed in Patients With Combined Chemotherapy Using Gemcitabine and Docetaxel

Miyako Satouchi¹, Yoshikazu Kotani¹, Tetsuji Kado¹, Masahiro Endo²,
Kayoko Obayashi² and Yoshiki Takada²

Devison of Rrspiratory Medicine, Hyogo Medical Center for Adults¹

Devison of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults²

Background: There are a few reports of pulmonary toxicity concerning combined chemotherapy with gemcitabine (GEM) and docetaxel (TXT) In this report, we describe five cases with non-small cell lung cancer which developed interstitial pnemonitis as drug adverse reaction under the treatment of combined chemotherapy with GEM (800-1000 mg/m², day 1 & 8) and TXT (50-60 mg/m², day 8) every 3 weeks.

Cases: Out of 25 patients treated with combined chemotherapy from August 1999 to April 2001, five patients showed interstitial pneumonitis, and all showed the same toxicity pattern on days 15-18 in the 2nd course with the same events, such as fever, hypoxia, LDH elevation and interstitial shadow on X-ray film. These patients responded to steroid therapy and recovered quickly. Three of these 5 patients showed cutaneous toxicity (eruption or itch) before pulmonary toxicity.

We observed this pulmonary toxicity only in this combination, and not in other combinations such as TXT and other (none out of 46 cases) or GEM and other (none out of 30 cases) in this period.

Conclusion: Careful attention should be paid in these rare cases. It is necessary to investigate incidences and mechanisms of this toxicity in the future.

[JJLC 41: 667 ~ 672, 2001]
