

肺癌術後のテガフル・ウラシル配合剤 (UFT[®]) による 致死的な薬剤誘起性肺炎

中島義明¹・柴田和男¹

要旨 — **背景.** 抗癌剤による薬剤誘起性肺炎の報告は多いが、テガフル・ウラシル配合剤 (以下 UFT) による肺炎の報告は稀である。我々は肺癌術後の UFT 内服中に、急激な経過をたどって死亡した症例を経験したので報告する。**症例.** 72 歳, 男性。原発性肺扁平上皮癌にて右肺下葉切除を受けた。術後 33 日目より UFT 300 mg/日の内服を始めたところ、乾性咳嗽の増加を訴え、開始 18 日目に発熱を伴う胸部レントゲンのスリガラス陰影を認め、緊急入院となった。入院 4 日目には低酸素血症が進み人工呼吸器管理となった。ステロイドを含む各種薬物療法を施行したが改善はみられず、入院 48 日目に死亡した。リンパ球刺激試験(DLST)は UFT のみが陽性で、UFT による薬剤誘起性肺炎と診断した。**結論.** 有害反応が一般に軽微と思われる UFT においても、慎重な観察が必要である。(肺癌, 2006;46:141-144)
索引用語 — ウラシル・テガフル配合剤, 薬剤誘起性肺炎, 肺癌

A Case of Severe Drug-Induced Interstitial Pneumonia Caused by Uracil/Tegafur (UFT)

Yoshiaki Nakashima¹; Kazuo Shibata¹

ABSTRACT — **Background.** Anti-cancer agents often induce interstitial pneumonia, while interstitial pneumonia induced by uracil/tegafur (UFT) is very rare. We describe here a case of acute interstitial lung disease/diffuse alveolar damage due to UFT. **Case.** A 72-year-old man with squamous cell carcinoma of the lung underwent right lower lobectomy. We initiated UFT (300 mg/day) from day 33 after the operation. He complained of exertional dyspnea and progressive dry cough at 14 days after initiation of UFT. Four days later, he was urgently hospitalized because of progressive dyspnea, high fever and ground-glass opacity on his chest radiograph. He received mechanical ventilation and drug therapy including a steroid hormone. Without any improvement, however, he died at 48 days after rehospitalization. Drug-induced interstitial pneumonia caused by UFT was diagnosed, because only UFT was positive by drug lymphocyte stimulation test. **Conclusion.** Although adverse reactions to UFT are thought to be rare, we must observe patient carefully while administering it. (*JJLC*. 2006;46:141-144)

KEY WORDS — Uracil/Tegafur (UFT), Drug-induced interstitial pneumonia, Lung cancer

はじめに

テガフル・ウラシル配合剤である UFT は、近年、臨

床試験により非小細胞肺癌における術後補助化学療法としての有効性が確認され、外来での経口投与が可能であり、有害反応が軽微であることから広く使用されている。

¹国立長寿医療センター呼吸器外科。

別刷請求先：中島義明, 国立長寿医療センター呼吸器外科, 〒474-8511 大府市森岡町源吾 36-3 (e-mail: m-toopua@me.ccnw.ne.jp).

¹Department of Pulmonary Surgery, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

Reprints: Yoshiaki Nakashima, Department of Pulmonary Surgery, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, Japan (e-mail: m-toopua@me.ccnw.ne.jp).

Received November 9, 2005; accepted February 10, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Data on Admission

Peripheral blood		Blood gas (room air)	
WBC	10700	pH	7.479
Neu.	94%	PCO ₂	30.9 mmHg
Lym.	5.0%	PO ₂	58.9 mmHg
Mon.	1.0%	HCO ₃ ⁻	22.4 mmol/l
Eos.	0.0%	O ₂ Sat	92.1%
Bas.	0.0%	Serology	
RBC	397 × 10 ⁴	Mycoplasma P	40 × >
Hb	13.0 g/dl	KL-6	1440 U/ml
Ht	39.0%	β-D-Glucan	5.0 > pg/ml
Plat	18.3 × 10 ⁴	Tumor markers	
Biochemistry		CEA	9.0 ng/ml
TP	7.7 g/dl	CA19-9	12.0 U/ml
ALP	450 IU/l	SCC	4.6 ng/ml
AST	25 IU/l	DLST (7 days after admission)	
ALT	11 IU/l	UFT	432%
BUN	11 mg/dl	Renivace	120%
CRE	0.7 mg/dl		
Na	137 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
CRP	15.82 mg/dl		

今回、我々は肺癌切除後に投与したUFTによる薬剤誘起性肺炎の死亡例を経験した。本剤による間質性肺炎の報告は極めて少ないが、その使用について注意を喚起する目的で報告する。

症 例

症例：72歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難，発熱。

既往歴：10年前からメニエール病，高血圧に対し他院でベンズプロマロン，マレイン酸エナラプリル（レニベース®），メシル酸ベタヒスチンを処方されている。

現病歴：平成17年5月，開胸術により右肺S¹⁰の扁平上皮癌に対し下葉切除術（ND2a）を施行した。病理検査結果は中分化型扁平上皮癌，pT2N0M0，stage IBであった。術後33日目の外来受診時には，術後より持続する乾性咳嗽を訴えていたがUFT 300 mg/日を処方した。2週間後の再来時に咳嗽の増加，軽度の労作時呼吸困難を訴えたが，同日の胸部レントゲン写真に異常がなく，UFTに加え鎮咳薬を処方した。しかしその4日後には乾性咳嗽のさらなる増加，労作時呼吸困難，38.0℃台の発熱を訴えて来院した。胸部レントゲン写真上左肺野全体にスリガラス陰影を認め，肺炎の診断で入院となった。UFTは前日まで内服していた。

入院時現症：身長160 cm，体重67.4 kg，意識清明，血圧131/79 mmHg，脈拍122/分，体温38.2℃，SpO₂は室内気で90%であったが会話や咳嗽により急激に80%台に低下した。呼吸速拍がみられたが，呼吸音は正常で

crackleは聴取しなかった。会話時に口唇，爪床にチアノーゼを認めた。

入院時検査所見（Table 1）：白血球10700/μl，CRP 15.82 mg/dlと上昇を示し，KL-6も1440 U/mlと高値であった。他にはβ-Dグルカン5 pg/ml以下，マイコプラズマ抗体，サイトメガロウイルス抗原は陰性であった。動脈血ガス分析は室内気でPaO₂ 58.9 mmHgと低酸素血症を呈していた。

入院時胸部レントゲン写真（Figure 1A）：術側と反対の左肺全体に均一なスリガラス陰影を認めた。右肺の透過性は概ね正常であるが，肺尖部に無血管野を認めブラと考えた。

入院時胸部CT写真（Figure 1B）：左上葉を中心に均一なスリガラス陰影を認めた。右胸腔には大きなfree spaceがあり，術後気管支断端瘻も疑ったが，手術時に残存肺の気腫性変化と中等大，複数のブラの存在を確認していたため術後増大したブラと判断した。

入院後の経過：臨床症状と画像所見より間質性肺炎を疑って，入院翌日からステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1.0 g/day，3日間）を行った。パルス療法後も低酸素血症が急速に進み，入院4日目に気管内挿管，人工呼吸器管理とした。同日より好中球エラストーゼ阻害剤，γグロブリン製剤の点滴，ST合剤の内服を開始した。薬剤誘起性肺炎を疑いUFT，レニベースについてリンパ球刺激試験（DLST）を行った結果，UFTが432%と陽性で，UFTによる薬剤誘起性肺炎と診断した。挿管翌日には播種性血管内凝固症候群（DIC）も併発している

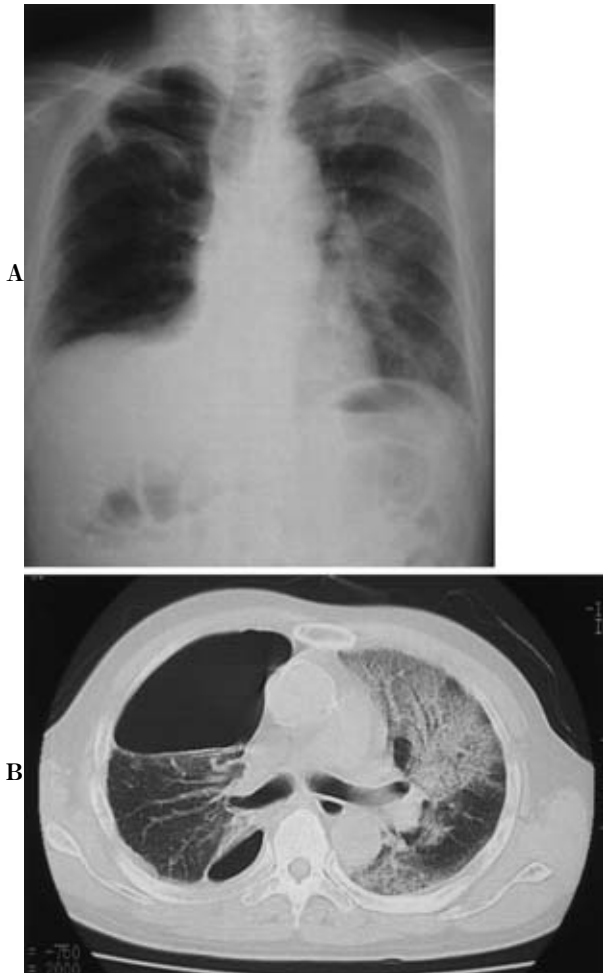


Figure 1. A. Chest radiograph on admission showing ground-glass opacity in the left lung and avascular space in the apex of the right lung. B. CT scan showing homogeneous interstitial shadow mainly in the left upper lobe and large bulla in the right lung.

ことが判明しメシル酸ガベキサート、ヘパリンを投与した。DICは治癒したが、ステロイドの投与に対し呼吸状態や胸部レントゲン所見の改善はみられず、気管内挿管後2週目から免疫抑制剤としてシクロホスファミド200mg/日を6日間点滴、その1週間後からは好中球の作用阻止を目的にコルヒチンの内服を試した。シクロホスファミド終了時点のKL-6値は2620U/mlとさらに上昇していた。ステロイドパルス療法は約1週間間隔で合計4回行ったが呼吸状態は増悪し、人工呼吸器装着から43日目に死亡した。死亡後に経気管支肺生検を施行した。病理所見は線維化が目立ち、マクロファージとII型上皮の集簇、リンパ球の浸潤を認め、特発性肺線維症(IPF/UIP)に類似の所見を呈していたが、癌細胞は認めなかった(Figure 2)。

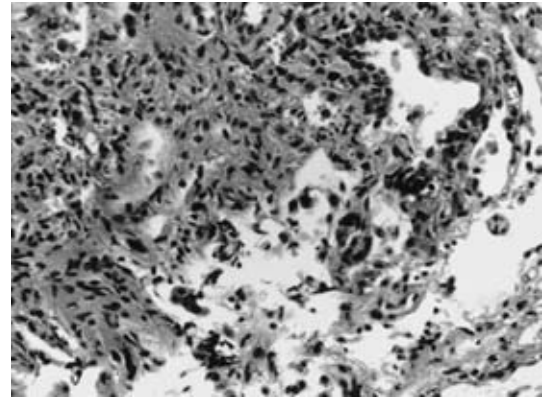


Figure 2. TBLB specimen revealed a UIP pattern with marked fibrosis and collection of macrophage and type II alveolar epithelial cell (H&E stain, $\times 200$).

考 察

I期非小細胞肺癌完全切除例における術後補助療法としてのUFTの有効性がメタアナリシスによって確認され、米国臨床腫瘍学会においても術後化学療法の有効性が認識されるようになった。これに伴いEvidence-based Medicine手法による肺癌診療ガイドラインでも術後化学療法の意義について2005年にはIB期、II期の完全切除例に対しては行うことが強く勧められるグレードAに改められた。我々もIB期非小細胞肺癌の術後補助療法やII期以上の術後化学療法後の維持療法としてUFTの服用を勧める機会も増加している。

UFTの有害反応には食欲不振や下痢、白血球減少、肝障害など軽微なものが多く、全体の発現率は14.8%とされている。重大な有害反応として記載されている白質脳症、嗅覚脱出、消化管出血などを経験することは少なく、外来では使い易い薬剤である。今回我々が経験した間質性肺炎は、製薬会社の報告によると頻度は0.1%以下と極めて稀ではあるが重大な有害反応に含まれている。自験例は田村による過敏反応による薬剤誘起性肺炎の診断基準¹に従えば、5項目中“偶発の再投与により肺炎が再現する”を除く4項目を満たしており、確定診断となった。UFTによる薬剤誘起性肺炎の報告例は、我々が調べ得た限りでは6例が存在した。このうち内容が記載されている5例と自験例をTable 2に示した。²⁶男性が多く、原発癌の種類はまちまちである。UFT内服開始から間質性肺炎の発症までの期間は自験例の2週間が最も短く、内服開始から2ヵ月程度の比較的早期発症のものと、半年以上の遅い時期から発症するものがあつた。本症はIII型ないしIV型アレルギーによる肺炎でDLSTが原因薬剤の同定に有用であり、6例中5例でUFTに対し陽性を示していた。予後はステロイド療法が行われた4例

Table 2. Reports of Interstitial Pneumonia Caused by UFT

Cases	Report	Year	Age/Gender	Primary Cancer	Onset	Steroid	DLST	Outcome
1	Ishida et al.	1989	ukn	Colon ca.	ukn	ukn	pos.	ukn
2	Numata et al.	1995	54/Female	Breast ca.	2 mos.	yes	pos.	recovered
3	Yamashiro et al.	1995	83/Male	Pharynx ca.	2 mos.	yes	pos.	recovered
4	Ootuka et al.	1998	62/Male	Prostate ca.	8 mos.	yes	neg.	recovered
5	Ootani et al.	2003	60/Male	Lung adenoca.	9 mos.	none	pos.	recovered
6	Present case	2005	72/Male	Lung Sq.C.Ca.	0.5 mos.	yes	pos.	dead

mos.:months, ukn; unknown, pos.:positive, neg.:negative.

中3例が治癒し、ステロイドが使われなかった1例もUFTの中止だけで治癒している。

薬剤誘起性肺炎は多くの薬剤で発生することが知られ、その頻度は0.06~0.73%とされている。初期には抗癌剤や免疫抑制剤が原因薬剤の80%以上を占めブレオマイシンやペブレオマイシン、シクロホスファミド、ニトロソウレア系抗癌剤などがよく知られているが、最近では抗生物質や化学療法剤、金製剤によるものが増加している。^{7,8} また近年、ゲフィチニブで問題になっているように日本人にだけで高頻度に発現する可能性も示唆されており、今後注意が必要である。

薬剤誘起性肺炎は急性型と慢性型に分けられる。今回の集計例では内服開始から2ヵ月までの急性型と半年以後に発症する慢性型の両者がみられた。薬剤誘起性肺炎を細胞傷害性と非細胞傷害性に分ける分類もある。UFTを含む抗癌剤や免疫抑制剤は細胞傷害性に分類され、用量依存的に間質性肺炎を起こし、その修復過程として非可逆性の肺線維症に進展する。自験例も瀰漫性の線維化による肺性心から呼吸不全、右心不全に至った。しかし自験例が内服開始直後より発症していることや、半年以後の発症でも治癒例があることから必ずしも用量依存性とも考えられない。

血清KL-6値は肺炎の活動性の評価や予後の予測に有用で、より重症のdiffuse alveolar damage typeで上昇することが多く、さらに経過中に増加を示す例で予後が悪いとされている。⁹ 自験例でも治療中に増加を示し、治療の効果を反映していたと思われる。

薬剤性を含む間質性肺炎の治療には有効なものはなく、急性型に対しては緊急避難的にステロイド療法が行われる。時にアザチオプリン、シクロホスファミド、コルヒチン、D-ペニシラミン、メソトレキセートなど免疫抑制剤も併用されるが効果は不確かである。¹⁰ 自験例もステロイドパルス療法を4回行い、シクロホスファミド、コルヒチン、さらには好中球エラスターゼ阻害剤も試みたが、胸部レントゲン所見の改善や呼吸状態の好転はみられなかった。自験例において救命の機会が存在したとするならUFT開始後2週間目の受診時に本症を疑い、

UFTを休業して治療を開始することであったと考えられる。しかし2週目の聴診でcrackleは聴取せず、胸部レントゲン写真にはretrospectiveにみても間質陰影は認めなかった。乾性咳嗽は、肺切除術後に一過性に貯留する胸水の胸膜に対する刺激によりしばしばみられる症状と考えた。しかし咳嗽も労作時呼吸困難も術後経過とともに軽減するものであり、その持続や増加の訴えにはもっと注目すべきであった。

特発性を含めた間質性肺炎の予後は一般に悪いが、今回集めたUFTの報告例に死亡例はなかった。自験例が唯一の死亡例であるが、薬剤誘起性肺炎には報告されていない症例の存在の可能性もあり正確な治療成績や予後は不明である。我々はUFTの初回投与に際しその有害反応を観察する目的で処方を短期間にするにしている。今回の経験からは重篤な有害反応が少ないUFTといえども、投与中は本症も念頭においた注意深い観察を行うことが肝要と思われた。

REFERENCES

- 田村昌士. 過敏反応による薬剤誘起性肺炎の診断基準案. 三上理一郎編. 内科MOOK 22 間質性肺炎とその周辺. 東京:金原出版;1983:262-270.
- 石田正文, 高梨信吾, 佐藤洋湖, 他. UFTによると考えられる薬剤誘起性肺炎の1例. 日胸疾会誌. 1989;27:107.
- 沼田博行, 長谷川英之, 坂本 洋, 他. UFTによると思われた間質性肺炎の1例. 日内会誌. 1995;84:122-123.
- 山城清二, 雀 承彦, 白浜雅司, 他. UFTにより薬剤性間質性肺炎を発症した1例. 内科. 1995;76:796-799.
- 大塚篤史, 大野俊一, 畑 昌宏, 他. 前立腺癌に対する内分泌化学療法中に間質性肺炎をきたした1例. 泌尿紀要. 1998;44:217.
- 大谷哲史, 安藤俊二, 雨宮由佳, 他. UFTによる薬剤性肺臓炎の1例. 第26回日本気管支学会九州支部総会. 2003;23.
- 藤村直樹, 谷川幹夫, 岸 裕人. 薬剤誘発性肺炎と耳鼻咽喉科. 耳喉頭頸. 2000;72:18-29.
- 近藤有好. 間質性肺炎. 最新医学. 1990;45:962-972.
- 大成洋二郎, 横山影仁, 河野修興. 間質性肺炎と血清マーカー. 呼吸. 2005;24:308-313.
- 安藤正幸. 特発性間質性肺炎の治療. 呼吸. 1994;13:1090-1097.