

肺癌術後外来化学療法通院中に ARDS を発症した 1 例

馬庭知弘¹・齊藤朋人¹・金田浩由紀¹・
南健一郎¹・齊藤幸人¹

要旨—— **背景**. 外来抗がん剤治療中で軽度の呼吸器感染症状を認めることがあるが、重度の好中球減少を伴わない場合は抗菌剤投与で経過をみることが多い。今回、外来化学療法中の症例で突然の呼吸不全を生じた症例を経験したので報告する。**症例**. 68歳男性。2007年7月中旬に右中葉肺扁平上皮癌 (pT4N0M0) に対して右中葉切除術施行。術後補助療法として外来にて CBDCA + TXL を 3 コース施行中に、数日前より継続する咳、膿性痰の増悪、さらに早朝からの 38°C の発熱のため外来受診。胸部 CT では末梢の気腫性病変周辺に淡い浸潤影を認め、白血球数 3300/mm³、CRP 値 6.43 mg/dl であった。同日 14 時 50 分の時点では、著変なく経過していたが、15 時 15 分より突然の呼吸苦、38.9°C の発熱、ピンク色の泡沫状痰が出現し、酸素を投与するも経皮的酸素飽和度は 80~90% であった。ICU へ移室し気管内挿管施行。人工呼吸管理を含む集中治療にて救命しえた。**結語**. 外来抗がん剤治療中に軽度の好中球減少や呼吸器感染を示す症例の中で ARDS へ移行する症例があり、慎重な外来観察を要する。(肺癌. 2008;48:221-226)

索引用語—— 肺癌, 術後補助化学療法, COPD, 敗血症, ARDS

ARDS in a Patient with Lung Cancer During Postoperative Adjuvant Chemotherapy

Tomohiro Maniwa¹; Tomohito Saito¹; Hiroyuki Kaneda¹;
Kenichiro Minami¹; Yukihito Saito¹

ABSTRACT—— **Background**. Most outpatients receiving adjuvant chemotherapy for lung cancer show no severe neutropenia, and even though mild respiratory tract infection occurs, antibacterial treatment is usually effective. We report a patient who developed acute respiratory distress syndrome during adjuvant chemotherapy for lung cancer in absence of severe neutropenia. **Case**. A 68-year-old man who had received postoperative adjuvant chemotherapy with 3 cycles of carboplatin and paclitaxel visited our institution because of fever (38.0°C), progression of productive cough with purulent sputum. Chest computed tomography revealed a mild degree of interstitial changes around emphysematous lesions. Laboratory data showed a slight decrease of WBC (3300/mm³) and elevated C-reactive protein (6.43 mg/dl). On the day of admission, there were no symptoms about half an hour before, but he suddenly developed a fever of 38.9°C, dyspnea and pink frothy sputum. He was immediately treated with oxygen inhalation, but his oxygen saturation remained at 80-90%. He was transferred to the intensive care unit, underwent tracheal intubation, and was subsequently rescued from this crisis. **Conclusion**. Even if outpatients with chronic obstructive pulmonary disease receiving adjuvant therapy for lung cancer have no severe neutropenia, mild infection may trigger ARDS. Early detection and treatment are required for such patients. (*JJLC*. 2008;48:221-226)

¹関西医科大学附属枚方病院呼吸器外科.

別刷請求先: 馬庭知弘, 関西医科大学附属枚方病院呼吸器外科,
〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1 (e-mail: maniwat@hirakata.kmu.ac.jp).

¹Department of Thoracic Surgery, Kansai Medical University
Hirakata Hospital, Japan.

Reprints: Tomohiro Maniwa, Department of Thoracic Surgery,
Kansai Medical University Hirakata Hospital, 2-3-1 Shinmachi,
Hirakata-shi, Osaka 573-1191, Japan (e-mail: maniwat@hirakata.kmu.ac.jp).

Received January 31, 2008; accepted April 9, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — Lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Sepsis, Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

はじめに

近年、医療側の診療体制の充実、支持療法の進歩を基盤に患者側の要望も加味され、外来抗がん剤治療が普及して来た。¹ 外来抗がん剤治療は比較的安定に行いえるようになって来たが、稀に予想外の経過をたどる症例もあり、基礎疾患を有する患者の外来治療中は慎重な経過観察が重要となる。今回、COPD 合併の肺癌術後患者で、外来術後補助化学療法中に ARDS を生じた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：68 歳男性。

主訴：発熱。

既往歴：COPD、糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：事務職。アスベスト曝露歴なし。

喫煙歴：15 本×48 年間。

現病歴：2007 年 7 月中旬、右中葉肺癌に対して右中葉切除術施行（扁平上皮癌 p-stage T4N0M0：T4 は同一肺葉内転移）。術後補助化学療法として Carboplatin (AUC 6) + weekly Paclitaxel (70 mg/m²) を外来化学療法センターで 2 コース施行。2 コース目まで骨髄抑制は認められなかった。3 コース目の Day 8 来院時、全身状態は良好であったが 37.0℃ の微熱と咳、少量の膿性痰を認め気道感染を疑い、化学療法を延期し、経口抗菌剤を投与し帰宅とした。その後、微熱は軽快し特変なく経過していた。Day 11 の早朝に 38℃ の発熱、さらに膿性痰、咳の増悪を認めため、当院へ午前 9 時に来院した。全身状態は良好であったが肺癌術後の抗がん剤治療中の発熱であり、入院による経過観察とした。

入院時理学的所見：チアノーゼは認めず、呼吸音左右ともに清。入院後は非ステロイド性抗炎症剤を投与し、解熱、咳、膿性痰は認めるものの、呼吸苦はなく、昼食を全量摂取した。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球 3300/mm³、好中球 88.0%、ヘモグロビン 8.3 g/dl、血小板 11.1 万/mm³、CRP 6.43 mg/dl であった。肝、腎機能障害は認められなかった。喀痰一般細菌検査では常在菌が検出されたが、血液培養、尿培養は陰性であった。

胸部単純写真 (Figure 1A)：左右の中肺野に淡い陰影を認めた。

胸部 CT (Figure 2B)：術前胸部 CT (Figure 2A) と比較すると、左上葉を中心に末梢の気腫性病変周辺に淡い浸潤影を認めた。

臨床経過：14 時 50 分、36.5℃、経皮的酸素飽和度 (SpO₂) は 95% であり、呼吸苦、発汗、胸痛は認めなかった。15 時 15 分に 38.9℃ の発熱とともに進行する呼吸苦を来し、SpO₂ は 74% に低下し、呼吸数は 44 回/分となった。酸素投与を開始するも呼吸苦は改善しなかった。リザーバマスクで酸素投与 (12 l/分) するも SpO₂ は 80~90% にとどまり、心拍数は 140~160/分、血圧 162/98 mmHg であった。心電図は洞性頻脈を呈した。咳嗽とともに多量のピンク色の泡沫痰を喀出するようになり ARDS の発症を疑った。酸素投与継続、Methylprednisolone 500 mg 投与するも呼吸状態が改善しないため人工呼吸管理に移行した。挿管後の血液データは白血球 9200/mm³、CRP 7.34 mg/dl であった。動脈血ガス分析では P/F 値は 77.9 (PaO₂ : 62.3 mmHg, FiO₂ : 0.8), pH : 7.249, BE : -13.1 mEq/l であり、胸部 X 線 (Figure 1B) では、両肺野にび慢性のすりガラス陰影の出現を認めた。心電図、心エコー、薬剤負荷心筋シンチでは有意な所見はえられなかった。数日前からの症状を考え気道感染から ARDS へ移行したと判断した。人工呼吸管理 (mode : Bi-level positive airway pressure, FiO₂ : 0.8, PEEP : 10 cm H₂O) を開始し、カルバペネム系抗菌剤 (Meropenem for intravenous drip infusion, 1 g/日 : 10 日間)、シベレスタットナトリウム (250 mg/日 : 4 日間) を投与し呼吸状態は改善した。人工呼吸管理開始後 4 日目に人工呼吸から離脱し、ARDS 発症後 22 日目に軽快退院した (Figure 3)。

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	3300/mm ³	Na	141 mEq/l
Neutro	88.0%	K	3.6 mEq/l
Baso	0.0%	Cl	110 mEq/l
Eosino	0.0%	BUN	25 mg/dl
Lympho	11.0%	Cr	0.65 mg/dl
Mono	1.0%	Alb	3.0 g/dl
Blast	0.0%	GOT	40 U/l
		GPT	19 U/l
Hb	8.3 g/dl	T-Bill	0.7 mg/dl
PLT	11.1 × 10 ⁴ /mm ³	LDH	230 U/l
		CRP	6.43 mg/dl

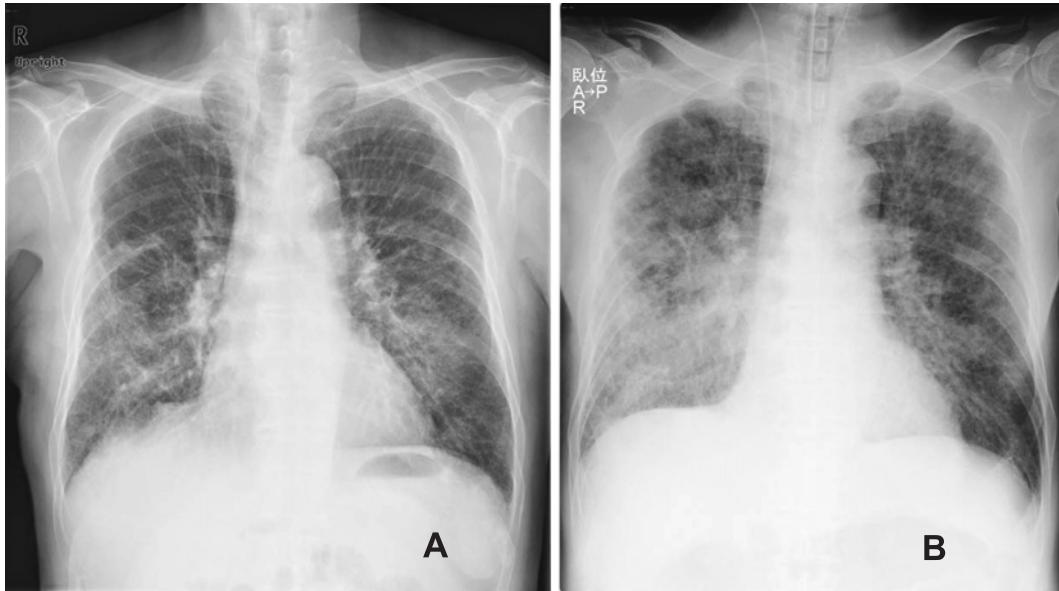


Figure 1. **A:** Chest X-ray on admission. **B:** Chest X-ray after tracheal intubation. Infiltration is evident in the right and left lower lung field.

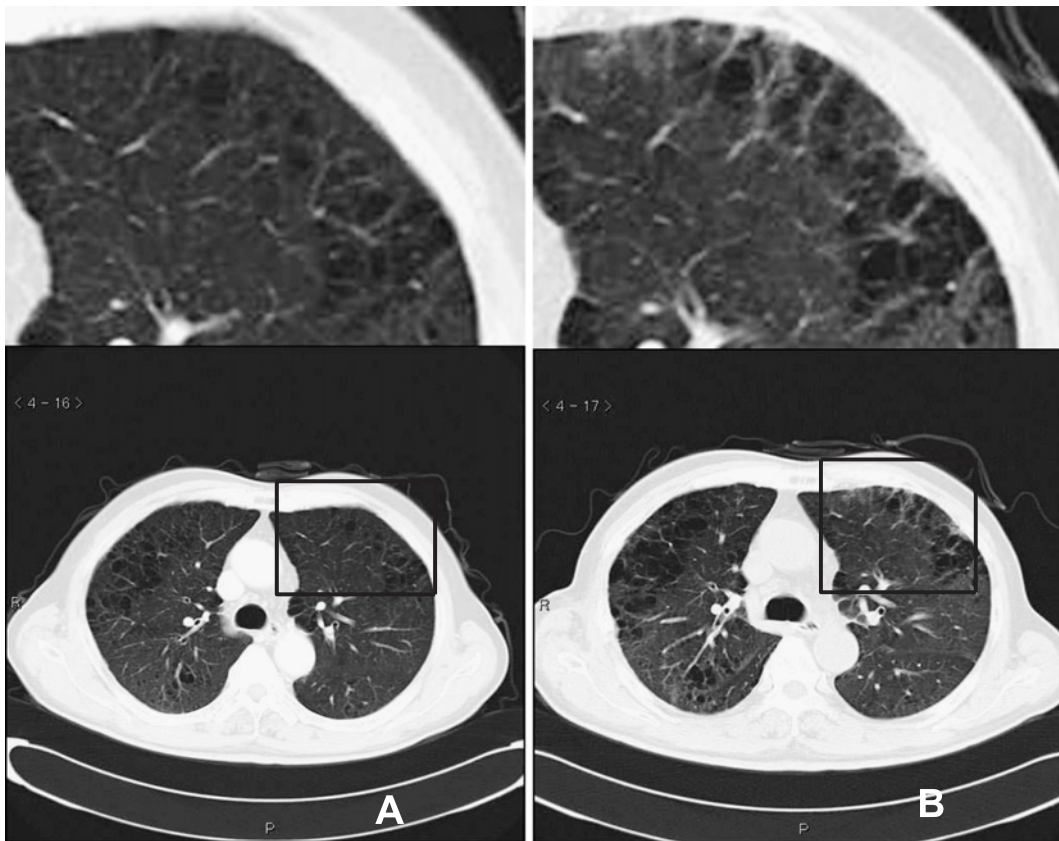


Figure 2. **A:** Chest CT before surgery. **B:** Chest CT before development of ARDS. Mild degree of interstitial changes are evident in the left upper lung field.

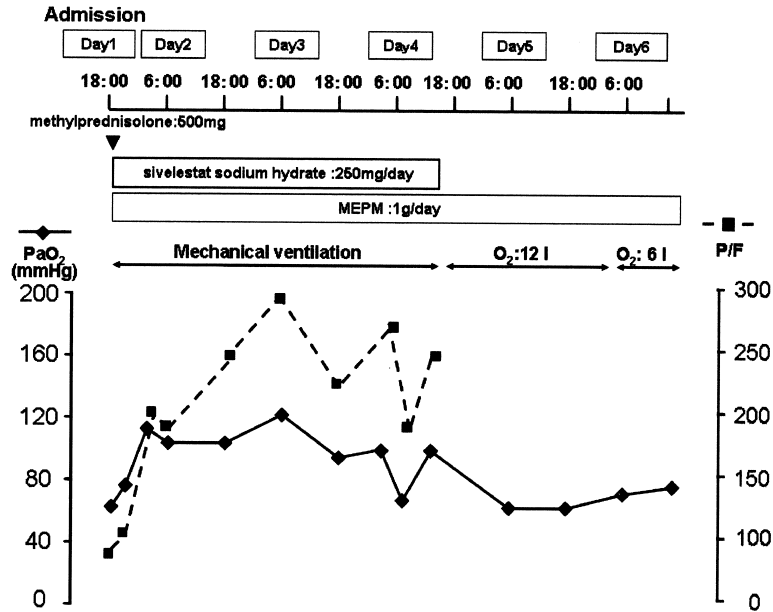


Figure 3. P/F ratio was improved partly due to administration of sivelestat sodium hydrate. MEPM: Meropenem for intravenous drip infusion.

考 察

ARDSの発症原因は肺への直接損傷と間接損傷による2つに大別される。² 直接損傷によるものは重症肺炎、誤嚥などがあり、間接損傷では最も多いものは敗血症によるものである。敗血症では炎症性サイトカインが肺に好中球の集積を招来し、肺での炎症を惹起させることが主たるARDS発症機序と考えられている。^{2,3}

化学療法中のARDSは多く報告されているが、好中球減少が著明なものが多い。⁴ しかし、自験例においては好中球減少が軽度であったにもかかわらず (Figure 4)、短期間にARDSへ進行した。その要因は2つ推察される。1番目はCOPD患者にみられる潜在性気道感染である。自験例において外来通院時の症状は慢性的な咳、そして階段昇降時には呼吸困難感を自覚されており、Fletcher-Hugh-Jones II度であった。⁵ また術前呼吸機能検査では1秒量2.90 l、努力性肺活量4.77 lであり1秒率が60.8%と閉塞性換気障害を認めていた。喫煙歴は15本を48年間あり、胸部CTは気腫病変が癒合して大きな低吸収領域が認められ、Goddard分類2 (Figure 5)のCOPDに相当すると判断した。^{5,6} COPDは気道や肺泡領域において既存構造に病理学的変化がみられ、気道の線維化、肺泡破壊による肺弾性収縮圧の減弱、気道内の炎症細胞、粘液の貯留、気道の平滑筋収縮などにより気流制限をきたす。⁶ そのため、気道に細菌感染を生じやすいとされている。^{6,7} 数日前より咳、膿性痰、微熱を認めており、気道感

染が示唆され、一連の病態変化はCOPDを基礎疾患とした感染が契機と判断した。

2番目の要因として肺葉切除が挙げられる。肺葉切除後においてARDSは術後早期に生じると報告されている。⁸ 術中の高濃度酸素による肺障害に加え、人工呼吸器で換気が行われる際に肺胞上皮細胞が伸展され好中球の遊走、サイトカインの放出により急性肺障害が生じやすい状態となる。⁹ 確かに自験例は術後4ヶ月目の発症であり、肺切除とARDSの直接的な因果関係は考えにくい。しかし、肺葉切除により残存肺への血流量増加、肺動脈圧の上昇による肺循環の変化は、¹⁰ ARDSの発症に何らかの影響を及ぼしたと推察する。

化学療法中のARDSとして考えられるものとして細菌感染による敗血症のほかに、抗がん剤原因の薬剤性肺炎が存在する。^{11,12} 自験例は前述のようにCOPDを罹患し、数日前から気道感染症状が存在した。症状の経過から薬剤性肺炎は否定的と判断した。また、薬剤性肺炎は間質性肺炎が基礎疾患にあれば生じやすいとされているが、^{11,12} 手術時の切除標本においてusual interstitial pneumonia (UIP)、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)、cryptogenic organizing pneumonia (COP)、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)などを示唆する病理学組織所見は認められなかった。

ARDSの治療については呼吸管理と肺保護のための薬物治療、そしてARDS発症原因に対する根本治療が基本と考えられている。肺保護の観点からはシベレスタッ

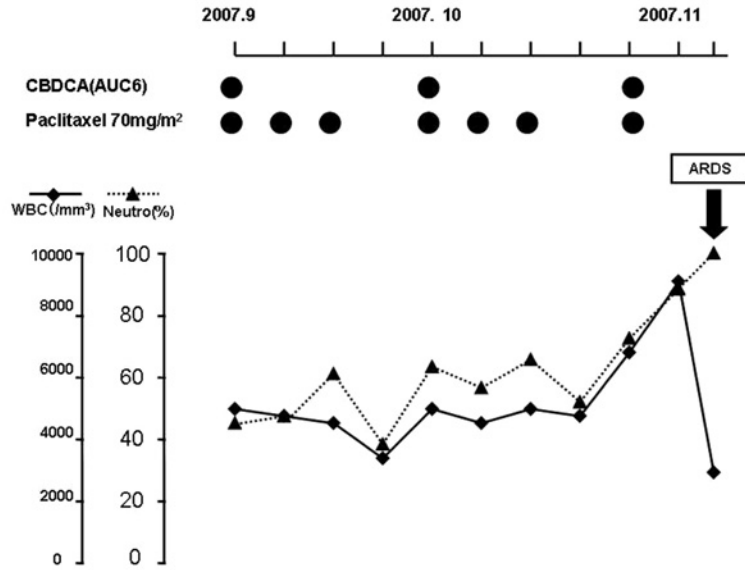


Figure 4. During the 3rd course of carboplatin and paclitaxel, the WBC count dropped suddenly to 3300/mm³.

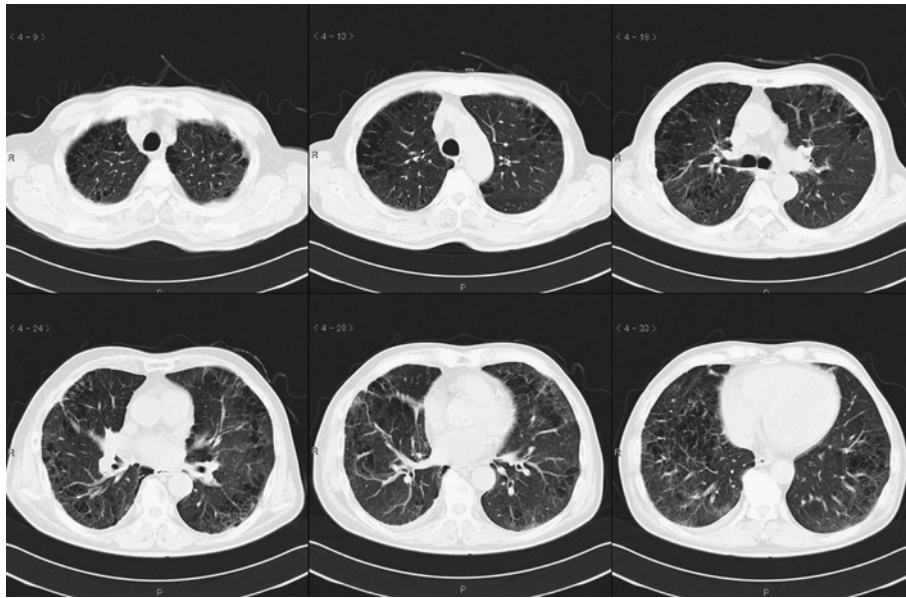


Figure 5. Chest CT, demonstrating emphysematous changes.

トナトリウムは好中球エラスターゼ阻害剤であり、ARDSにおける肺微小循環の急性変化を軽減するとされている。¹³ 自験例では人工呼吸管理、抗菌剤、シベレスタットナトリウムの早期投与により呼吸状態の早期改善を認め、救命しえた。なお、ステロイドパルスを当初検討したが、発症2日目には解熱、泡沫状の痰の消失、酸素化の著明な改善を認め、耐糖能異常、感染の増悪など

の副作用を懸念し、発症1日目だけの投与とした。

当院の外来化学療法は週1回の通院であり、血液データ、問診、胸部単純写真などにより当日の抗がん剤投与施行の最終決定をしている。白血球減少、特に好中球が500/mm³以下になると感染症を発症しやすくなり、好中球が100/mm³以下では敗血症などの重篤な感染症の発症率が高くなるとされているが、¹⁴ 日常臨床上では重度

の好中球減少を伴わない発熱であれば入院させることは少ない。しかし、自験例に関しては入院したことで急速に進行する呼吸状態の変化に対応でき、救命しえたものと考えられる。

COPD、肺葉切除後患者、外来化学療法中の患者の中で、軽度の感染から重篤な呼吸状態悪化へ進行する症例を選別することは容易ではないが、軽度感染例の中にも重篤なARDSへ移行する症例が存在することを念頭に、より安全な外来抗がん剤治療を確立せねばならないことを再認識した。

結 語

COPD 合併肺癌手術例での外来補助抗がん剤治療は感染が重症化する症例もあり、より慎重な経過観察が必要である。

REFERENCES

1. 安藤昌彦, 坂 英雄. 外来通院がん治療に関する2002年度全国病院調査結果報告. 癌と化学療法. 2005;32:647-651.
2. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 日本呼吸器学会, 編集. 東京: 秀潤社; 2005:7-10.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-824.
4. Bochud PY, Calandra T, Francioli PB. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med.* 1994;97:256-264.
5. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 日本呼吸器学会, 編集. 第2版. 東京: メディカルレビュー社; 2004:14-17.
6. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol.* 1982; 33:379-387.
7. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002;346:988-994.
8. Dulu A, Pastores SM, Park B, Riedel E, Rusch V, Halpern NA. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest.* 2006;130:73-78.
9. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:1328-1342.
10. Haniuda M, Kubo K, Fujimoto K, Aoki T, Yamanda T, Amano J. Different effects of lung volume reduction surgery and lobectomy on pulmonary circulation. *Ann Surg.* 2000;231:119-125.
11. Furuse K, Naka N, Takada M, Kinuwaki E, Kudo S, Takada Y, et al. Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in patients with previously untreated stage III and IV non-small cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *Oncology.* 1997;54:298-303.
12. 谷口菜津子, 品川尚文, 木下一郎, 南須原康行, 山崎浩一, 山口悦郎, 他. 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. 日本呼吸器学会雑誌. 2004;42:158-163.
13. Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, Kubota T, Hirasawa H, Ishizaka A, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17:271-279.
14. 浦部晶夫. 骨髄障害とその対策. 栗原 稔, 佐々木常雄, 編集. がん化学療法の有害反応対策ハンドブック. 第4版. 東京: 先端医学社; 2004:180-192.