

CASE REPORT

ゲフィチニブ投与 1 年後に発症した急性肺障害・間質性肺炎の 1 例

藤生浩一¹・鈴木弘行²・宮元秀昭¹・母里正敏¹

Gefitinib-induced Interstitial Lung Disease After 1-year Medication

Koichi Fujiu¹; Hiroyuki Suzuki²; Hideaki Miyamoto¹; Masatoshi Mori¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Southern Tohoku General Hospital, Japan; ²Department of Surgery I, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We present a fatal case of drug-induced interstitial lung disease which had been treated with gefitinib for 375 days. **Case.** The patient was 72-year-old man at the time of the diagnosis of interstitial lung disease. He was an ex-smoker, but he had no history of lung disease except for primary lung cancer. He received 5 cycles of cisplatin and vinorelbine for adenocarcinoma of the right lung with pleuritis carcinomatosa. After that he received 6 cycles of S-1 and cisplatin. In April 2007, he developed peritonitis carcinomatosa due to lung cancer. The cancer cells in the peritoneal effusion showed a mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene (exon 19 deletion), and administration of gefitinib (250 mg/day) was started. The medication favorably eliminated the peritoneal effusion. Late in May 2008, he felt shortness of breath. When he came to our hospital early in June, a chest radiograph showed a reticular shadow in the left lung. The chest CT revealed non-segmental diffuse ground glass attenuation with bronchial dilatation, which was compatible with acute interstitial lung disease. Intravenous administration of methylprednisolone (1 g/day, for 3 days) was started, but he died 4 days after the diagnosis.

(JLCC. 2009;49:183-186)

KEY WORDS — Gefitinib, Interstitial lung disease, Non-small cell lung cancer, Peritonitis carcinomatosa, Drug-induced lung disease

Reprints: Koichi Fujiu, Department of General Thoracic Surgery, Southern Tohoku General Hospital, 7-115 Yatsuyamada, Koriyama-shi, Fukushima 963-8563, Japan.

Received August 26, 2008; accepted November 4, 2008.

要旨 — **背景.** 癌性腹膜炎を伴う非小細胞肺癌に対してゲフィチニブが奏効したが、内服開始 375 日後に急性肺障害・間質性肺炎を発症した症例を経験した。ゲフィチニブ内服 1 年以降の発症はまれであり報告する。**症例.** 患者は急性肺障害発症時 72 歳の男性。2004 年 7 月癌性胸膜炎を伴う右肺腺癌と診断し、シスプラチン、ビンorelbine 併用療法を 5 コース行った。その後 S-1、シスプラチン併用療法を 6 コース行った。2007 年 4 月癌性腹膜炎を併発し、腹水内の癌細胞に EGFR 遺伝子変異 (exon

19 deletion) を認めたため、2007 年 5 月よりゲフィチニブ 250 mg/日を開始した。2008 年 5 月下旬より息切れを自覚、6 月上旬の外來受診時、胸部 X 線で左肺野に網状陰影を認めた。胸部 CT で左肺に非区域性びまん性にすりガラス陰影を認め、牽引性気管支拡張を伴っており、急性間質性肺炎と診断した。メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間行ったが、診断後 4 日目に死亡した。

索引用語 — ゲフィチニブ、急性肺障害・間質性肺炎、非小細胞肺癌、癌性腹膜炎、薬剤性肺障害

¹総合南東北病院呼吸器外科；²福島県立医科大学第 1 外科。
別刷請求先：藤生浩一，総合南東北病院呼吸器外科，〒963-8563

福島県郡山市八山田 7 丁目 115.

受付日：2008 年 8 月 26 日，採択日：2008 年 11 月 4 日。

はじめに

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発症は、投与開始後4週までが多く、8週までにほとんどの症例で発症し、8週以降の発症は少ないと報告されている。¹²今回我々は、ゲフィチニブ投与1年後に発症した急性肺障害・間質性肺炎の症例を経験した。1年以降の発症はこれまで3例報告³⁵されているのみであり、稀な症例と考え報告する。

症 例

症例：72歳（急性肺障害発症時）、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：62歳時より高血圧にて降圧剤内服。

喫煙歴：15本/日。18～38歳。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年7月高血圧で通院中の近医にて、胸部X線で右胸水を指摘された。胸部CTで右S1に腫瘤を認め、胸水の細胞診で腺癌と診断した。また¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PETにて右腋窩リンパ節への集積を認めた。以上より原発性肺癌（cT4N0M1 stage IV）と診断した。

治療経過1：シスプラチン（80 mg/m², day 1）、ビノレルビン（25 mg/m², day 1, 8）併用療法を5コース行った。2005年4月右癌性胸膜炎に対し、胸腔ドレナージを行い、胸水コントロール目的で右胸腔内にシスプラチン50 mgを注入した。2005年5月から2006年11月にかけて、S-1（100 mg/body, 3週投与）、シスプラチン（60 mg/m², day 8）併用療法を6コース行った。2007年4月陰嚢の腫脹を主訴として外来受診した。腹水貯留を認め、腹水の細胞診で腺癌を認め、肺癌による癌性腹膜炎と診断した。2007年4月カルボプラチン（AUC 2, day 1）、ゲムシタビン（800 mg/m², day 1, 7）併用療法を1コース行った。その後も腹水による腹部膨満のため食事摂取ができず、2コース以降のカルボプラチン、ゲムシタビン併用療法は困難と判断した。一方、腹水中の癌細胞にepidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異（exon 19 deletion）を認めたため、2007年5月中旬からゲフィチニブ（250 mg/日）内服を開始した。内服開始時のperformance status (PS)は2であった。その後腹水は消失し、PSも0と改善し、外来通院可能となった。また投与前のCEAは181.3 ng/mlと高値であったが、内服5ヶ月後の2007年10月には48.8 ng/mlと低下し、以後CEAの値はほとんど変化なかった。ゲフィチニブによると考えられる副作用は、Grade 2の皮疹以外には認めず、内服を継続した。2007年11月、右鼠径ヘルニア手術の際に腹膜播種を認め、この時採取した癌細胞に、

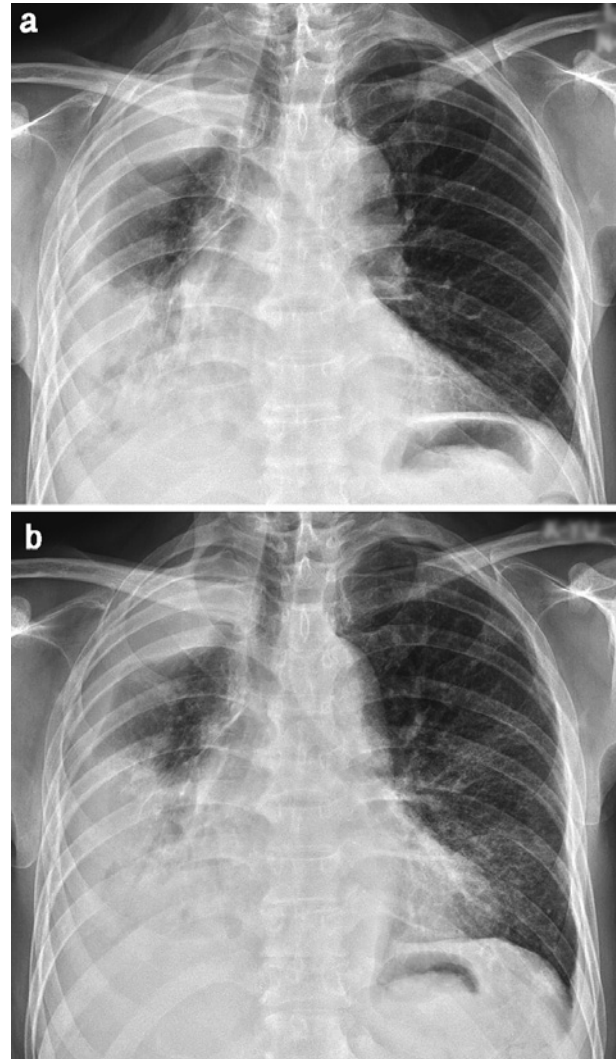


Figure 1. Chest radiograph showed no reticular shadow in the left lung in April 2008 (a), but reticular shadow appeared in June 2008 (b).

EGFR 遺伝子変異（exon 19 deletion）を認めた。2008年4月腰痛が出現し、腰椎の骨生検にて肺癌の骨転移と診断した。なお骨生検の際採取した癌細胞でも、EGFR 遺伝子変異（exon 19 deletion）を認めた。2008年4月のPET検査では右頸部・右鎖骨上・右腋窩リンパ節、右肺浸潤影部、右胸膜肥厚部、胸椎、腰椎、右上腕骨、左腸骨、左臼蓋、右仙腸関節へのFDGの集積を認め、右胸腔内腫瘍に加えて、多発骨・リンパ節転移と診断した。また脳MRI検査では多発脳転移を認めた。2008年5月疼痛コントロール目的で、第2～4腰椎に30 Gyの放射線照射を行った。

治療経過2：内服開始375日後の2008年5月下旬より息切れが出現し、6月上旬に呼吸困難のため外来受診した。

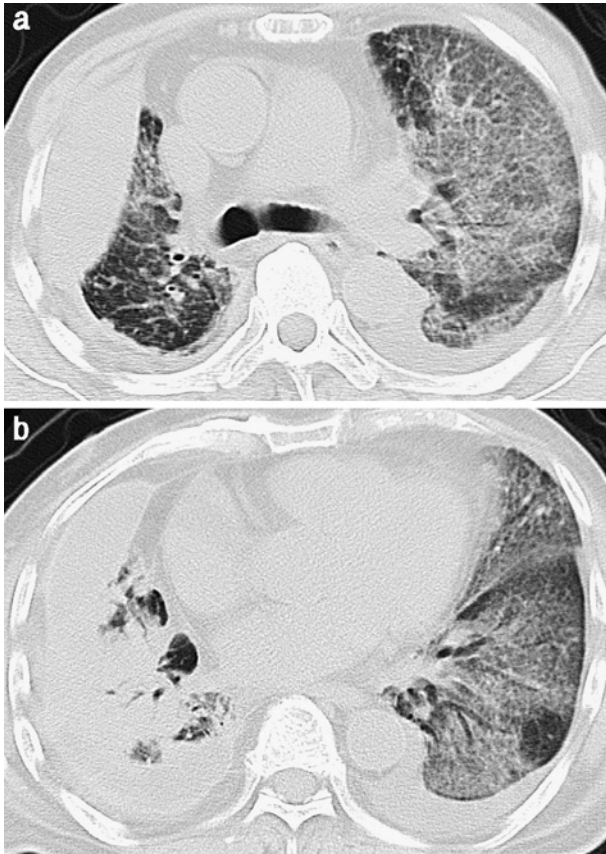


Figure 2. Chest CT scan showed the diffuse ground glass attenuation with bronchial dilatation (a, b).

来院時現症：発熱なし。努力性呼吸を認め、左肺野で crackle を聴取した。パルスオキシメーターにて酸素飽和度は room air で 54% であった。なお喀痰喀出はなく、喀痰の培養検査はできなかった。

来院時血液検査所見：WBC 10,400/ μ l, RBC 384 \times 10⁴/ μ l, Hb 10.1 g/dl, Ht 33.2%, Plt 21.2 \times 10⁴/ μ l, TP 5.6 g/dl, T-Bil 0.61 mg/dl, BUN 24.8 mg/dl, Cr 0.85 mg/dl, AST 24 U/l, ALT 19 U/l, ALP 617 U/l, LDH 335 U/l, CK 38 U/l, AMY 35 U/l, Na 142 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 103 mEq/l, CRP 19.52 mg/dl, CEA 44.8 ng/ml, KL-6 1,774 U/ml, SP-D 131.0 ng/ml. なお KL-6 はゲフィチニブ内服開始前も 1,330 U/ml と高値であった。

胸部単純 X 線所見：右肺野の腫瘍、胸水の状況は以前と同様であったが、2008 年 4 月に撮影した胸部単純 X 線 (Figure 1a) では認めなかった網状陰影を左下肺野に認めた (Figure 1b)。

胸部単純 CT 所見：右胸水、右肺の consolidation、胸膜肥厚は以前から認めたが、左肺に牽引性気管支拡張を伴った非区域性びまん性のすりガラス陰影と左胸水の出

現を新たに認めた (Figure 2a, 2b)。なお右肺にはすりガラス陰影の出現はなかった。急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP) と診断した。

入院後経過：ゲフィチニブ内服歴と CT 画像所見より、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の可能性が高いと判断し、入院加療を開始した。メチルプレドニゾロン 1 g/日によるステロイドパルス療法を 3 日間行ったが反応なく、治療開始 4 日目に呼吸不全にて永眠された。病理解剖は行えなかった。

考 察

日本人のゲフィチニブ投与後 12 週までの急性肺障害・間質性肺炎の頻度は 4.5% であり、その 31.6% が死亡すると報告⁶されている。急性肺障害の発現時期を発生率 (各観察期間でその副作用が発現した症例数を、その観察期間の観察人週で割った値 [人週]) で示すと、4 週以内 0.796, 4 週以降 8 週以内 0.190, 8 週以降 12 週以内 0.244 と 4 週以内が多い。⁶

ゲフィチニブ投与 1 年以降に急性肺障害・間質性肺炎が発症した報告は 3 例あり、投与 475 日後、425 日後、約 1 年後に発症していた。³⁵ 頭川ら⁵によると、肺腺癌脊椎多発転移を有する 52 歳男性に、カルボプラチンとドセタキセルによる併用化学療法 2 コース後にゲフィチニブを投与し、症状の改善と CEA の低下が得られたが、約 1 年後に間質性肺炎で死亡している。

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の危険因子として、PS 2 以上、喫煙歴、間質性肺疾患の合併、化学療法歴、¹ また吉村ら² や Ando ら⁷ によれば男性、喫煙歴、組織型 (扁平上皮癌)、間質性肺疾患の合併が挙げられている。他に胸部 CT で正常肺の部分が減少している症例も危険とされている。⁶ 自験例においては、従来言われているリスク因子の内、男性、喫煙歴、化学療法歴、正常肺の減少を認めた。

ゲフィチニブによる急性肺障害の発生機序として、ゲフィチニブによるサーファクタント蛋白産生の減少が関与しているのではないかと報告⁸がある。自験例においても、ゲフィチニブの投与と、癌の進展による全身状態低下により、サーファクタント蛋白が減少したことが急性肺障害を来したとも推察される。なお自験例では、急性肺障害発症前 1 ヶ月以内に腰椎に放射線照射 30 Gy を行っているが、急性肺障害の発生にどの程度関与したかは不明である。

抗癌剤による肺障害の診断は、抗癌剤の投与歴と臨床症状、検査所見、画像所見、病理所見に基づいて総合的に行われるが、画像所見、病理所見は非特異的であるため確定診断を下すことは困難なことが多い。⁹ 本症の診断において画像情報、特に高分解能 CT の情報が不可欠

とされている。⁹ 自験例では、経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄は呼吸困難症状が強く、実施不可能であった。また剖検組織も得られていない。

自験例においては、胸部 CT 画像所見とゲフィチニブの内服歴から、ゲフィチニブによる急性肺障害の可能性を否定できない。鑑別診断としては、癌性リンパ管症、肺炎、ゲフィチニブ以外の薬剤性肺炎などが挙げられる。癌性リンパ管症は、胸部 CT にて気管支血管束の不均一な肥厚がないこと、葉間胸膜や小葉間隔壁の肥厚がないことから、画像上は否定的である。肺炎は、発熱や喀痰がなく、誤嚥のエピソードもなく、また胸部 CT にて非区域性の病変の分布であることから考えにくい。ゲフィチニブ以外の薬剤性肺炎の可能性は完全には否定できない。同時に使用していた薬は、プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、ファモチジン、フェンタニル、プロクロルペラジンなどであるが、ロキソプロフェンナトリウム、ファモチジンに関しては頻度不明ながら間質性肺炎の副作用報告がある。ロキソプロフェンナトリウムは肺障害発生の3ヶ月前から連日内服しており、それ以前にも長期間使用の経歴がある。ファモチジンは1年2ヶ月前から連日内服していた。しかし内服開始時期と急性肺障害発症時期とから、関連は低いと思われる。

治療は、ゲフィチニブの中止、酸素療法、ステロイドパルス療法が一般的に行われる。自験例でも行ったが、症状の悪化が急激で、治療開始4日後に死亡した。症状出現から受診まで約1週間経過しており、治療開始の遅れも急激に不幸な転帰をとった一因と考えられる。

肺癌による癌性腹膜炎に対し、他の抗癌剤が無効であったが、ゲフィチニブを投与し、腹水のコントロールが可能であったとの報告がある。¹⁰ 腹水による食欲不振の状態では通常の化学療法の継続は困難なことがある。しかし、ゲフィチニブは通常の抗癌剤と副作用が異なり食欲不振などが少なく、効果の発現も早く、腹水中の癌

細胞に EGFR 遺伝子変異を認めた自験例においては非常に有効であった。

ゲフィチニブの長期投与例が今後増加すると考えられるが、投与1年以降も急性肺障害の発症があり得ることを念頭に、診療にあたる必要がある。

REFERENCES

1. アストラゼネカ株式会社. イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査 (特別調査) に関する結果と考察. 2004.
2. 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎—専門家会議最終報告—. 肺癌. 2003;43:927-932.
3. 西山 理, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 勝田知也, 野間 聖, 他. gefitinib による急性肺傷害症例の予後. 肺癌. 2004;44:524.
4. 工藤翔二, 吉村明修, 弦間昭彦. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発生状況. 日胸. 2003;62:489-495.
5. 頭川峰志, 中野正人, 高木寛司, 平野典和, 水橋啓一, 品川俊治. 肺癌の骨転移にゲフィチニブが著効した1例. 整形外科. 2007;58:193-196.
6. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
7. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:2549-2556.
8. Inoue A, Xin H, Suzuki T, Kanehira M, Kuroki Y, Fukuhara T, et al. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci*. 2008;99:1679-1684.
9. 工藤翔二, 吉村明修. 抗癌剤による肺障害—その現状と問題点—. 癌と化学療法. 2006;33:881-886.
10. 中田寛章, 辻 忠克, 大崎能伸. Gefitinib が有効であった肺腺癌転移による癌性腹膜炎の1例. 癌と化学療法. 2004;31:87-89.