

CASE REPORT

Pemetrexed による薬剤性間質性肺炎が考えられた 1 例

藤田 雄<sup>1</sup>・平野 聡<sup>1</sup>・竹田雄一郎<sup>1</sup>・  
杉山温人<sup>1</sup>・小林信之<sup>1</sup>・工藤宏一郎<sup>1,2</sup>

A Case of Drug-induced Interstitial Pneumonia Due to Pemetrexed

Yu Fujita<sup>1</sup>; Satoshi Hirano<sup>1</sup>; Yuichiro Takeda<sup>1</sup>;  
Haruhito Sugiyama<sup>1</sup>; Nobuyuki Kobayashi<sup>1</sup>; Koichiro Kudo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Japan; <sup>2</sup>Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pemetrexed is a multitarget antifolate agent approved for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer. The role of pemetrexed, especially in the treatment of lung cancer, continues to expand. Adverse drug reactions are mild, but there have been some reports of pemetrexed inducing interstitial pneumonitis. **Case.** A 76-year-old woman was admitted to our hospital because of exertional dyspnea. A chest X-ray film revealed a large right pleural effusion. Based on a systemic examination, she was given a diagnosis of non-small cell lung cancer (adenocarcinoma, T3N0M1a). She was given pemetrexed as 1st line chemotherapy. Ten days after the 3rd cycle, she suffered from exertional dyspnea and a dry cough. Chest high-resolution computed tomography findings showed diffuse, ground-glass opacities and interlobular septal thickening, mainly in the left lung. Transbronchial lung biopsy revealed alveolitis, and her bronchoalveolar lavage fluid showed marked lymphocytosis. A drug lymphocyte stimulation test was positive for pemetrexed. We began corticosteroid therapy, and her symptoms and radiographic findings improved. The clinical course suggested pemetrexed-induced interstitial pneumonitis. **Conclusion.** We present a case of drug-induced interstitial pneumonitis associated with pemetrexed in a patient with advanced non-small cell lung cancer. Because pemetrexed is being prescribed with increasing frequency, especially for non-small cell lung cancer, we believe that clinicians should be aware of this rare but severe pulmonary complication during the management of patients with treatment regimens including pemetrexed.

(JJLC. 2011;51:237-242)

**KEY WORDS** — Drug-induced interstitial pneumonitis, Drug lymphocyte stimulation test (DLST), Lung cancer, Pemetrexed

Reprints: Satoshi Hirano, Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: shirano@hosp.ncgm.go.jp).

Received February 21, 2011; accepted April 27, 2011.

**要旨** — **背景.** Pemetrexed は悪性胸膜中皮腫および進行期非小細胞肺癌を適応疾患とした複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害する抗癌剤である。近年、特に肺癌領域においてその重要性が増している。一般に薬剤副作用が少ないと言われているが、現在までに pemetrexed による薬剤性間質性肺炎の報告がいくつかなされている。**症例.** 症例は 76 歳女性。労作時呼吸困難を主訴に当院入院

となり、胸部 X 線にて右大量胸水を認めた。精査にて肺腺癌 (T3N0M1a) と診断された。1st line として pemetrexed 単剤治療を開始。3 コース目第 10 病日より労作時呼吸困難および乾性咳嗽を認め、胸部 CT で左肺優位にびまん性すりガラス陰影と小葉間隔壁の肥厚を認めた。気管支肺胞洗浄にてリンパ球分画上昇と経気管支肺生検にて胞隔炎の所見を認めた。また pemetrexed に対

<sup>1</sup>独立行政法人国立国際医療研究センター呼吸器科；<sup>2</sup>独立行政法人国立国際医療研究センター国際疾病センター。

別刷請求先：平野 聡，独立行政法人国立国際医療研究セン

ター呼吸器科，〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 (e-mail: shirano@hosp.ncgm.go.jp)。

受付日：2011 年 2 月 21 日，採択日：2011 年 4 月 27 日。

する薬剤リンパ球刺激試験が陽性であった。ステロイド加療にて自覚症状と画像所見の改善を認め、臨床経過から pemetrexed による薬剤性間質性肺炎と診断した。結論、非小細胞肺癌に用いた pemetrexed による薬剤性間質性肺炎の 1 例を経験した。Pemetrexed は今後、特に非

小細胞肺癌において使用頻度の増加が予想され、投与の際は稀ではあるが時に重症ともなり得る薬剤性間質性肺炎の合併に注意すべきと考えられた。

**索引用語**—— 薬剤性間質性肺炎, 薬剤リンパ球刺激試験, 肺癌, Pemetrexed

## はじめに

Pemetrexed (alimta®) は、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより抗腫瘍効果を示す抗癌剤である。わが国では 2007 年 1 月に悪性胸膜中皮腫、2009 年 5 月には非小細胞肺癌を適応として承認され、その有効性と安全性から現在では両疾患における標準的薬剤として広く用いられている。特に非小細胞肺癌においては、組織型別解析での非扁平上皮癌に対する有効性や、<sup>1</sup> また初回治療後の維持療法における有用性が示唆されているなど、<sup>2</sup> pemetrexed は現在の肺癌治療において重要な役割を果たしており、今後も使用頻度の増加が予想される。一方、多くの新規抗癌剤の出現により薬剤性間質性肺炎の頻度も増加しているが、<sup>3</sup> pemetrexed は承認からの期間が短く報告も少ないため十分な検討がなされていない。今回我々は、非小細胞肺癌に対し初回治療に単剤で用いた pemetrexed が原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の 1 例を報告する。

## 症 例

症例：76 歳、女性。

主訴：労作時呼吸困難、乾性咳嗽。

既往歴：発作性心房細動。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 20 本/日×40 年、粉塵曝露歴なし。

現病歴：2008 年より発作性心房細動に対してワーファリンカリウム、フロセミド、塩酸ピルジカイニド内服にて経過観察されていた。2010 年 5 月にうっ血性心不全にて入院となった。その際の胸部 X 線にて右肺野結節陰影を指摘されたが、本人が精査を希望しなかったため経過観察となっていた。同年 9 月上旬より労作時呼吸困難を認め、胸部 X 線にて右大量胸水を指摘され入院となった。右下葉 S<sub>6</sub> に 1.5 cm 大、および S<sub>9</sub> に 2.5 cm 大の結節影を認め、経気管支肺生検にて S<sub>9</sub> の結節より腺癌を認めた。また右胸水の細胞診陽性（腺癌）であった。全身評価にて遠隔転移はなく肺腺癌 T3N0M1a stage IV の診断となった。悪性胸水に対して胸腔ドレーンを留置し、OK-432 10 KE およびミノサイクリン 200 mg にて胸膜癒着術を施行した。腫瘍組織の epidermal growth factor

receptor (EGFR) 遺伝子変異は陰性であり、高齢であることを考慮し同年 10 月中旬より 1st line として pemetrexed 単剤投与 (500 mg/m<sup>2</sup>) を開始した。1 コース目の第 7 病日に grade 2 の皮疹を認めた以外は重篤な有害事象は認めなかった。2 コース目終了時の評価にて原発巣の縮小を認めた (35% : RECIST)。3 コース目の第 10 病日より労作時呼吸困難 (Fletcher-Hugh-Jones III<sup>4</sup>) および乾性咳嗽を認めるようになり、12 月下旬の胸部 X 線にて両側肺野にすりガラス陰影を認め、精査治療目的にて同日入院となった。

入院時身体所見：身長 138 cm。体重 41 kg。体温 37.4°C と微熱を認めた。血圧 120/82 mmHg。脈拍 80 回/分。整。呼吸回数 16 回/分。酸素飽和度 89% (室内気)。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。頸静脈怒張なし。心音清、左胸背下部に fine crackles を聴取。腹部は平坦、軟であり、四肢に浮腫やばち指なく、皮疹も認めなかった。また神経学的所見に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血算では正球性正色素性貧血を認め、生化学検査では LDH、CRP の上昇を認めた。間質性肺炎のマーカーである KL-6、SP-D の上昇、また腫瘍マーカーでは CEA の上昇を認めた。血液ガス分析 (O<sub>2</sub> 4 l/min, nasal cannula) では PaO<sub>2</sub> 89.0 torr、PaCO<sub>2</sub> 33.6 torr と低酸素血症を認めた。呼吸機能検査では肺活量 1.28 l (68.1%)、%DL<sub>CO</sub> が 60.1% と低下し、拘束性換気障害と拡散能障害を認めた。

画像検査所見：入院時の胸部 X 線写真では、左肺優位に両側びまん性すりガラス陰影を認めた (Figure 1)。胸部 CT では左舌区および下葉を中心に非区域性に広がるすりガラス陰影と浸潤影を認め、また同部に小葉間隔壁の肥厚を認めた (Figure 2)。

入院後経過：入院同日に気管支鏡下肺胞洗浄および肺生検を施行。気管支内腔に異常所見を認めず、肺胞洗浄液および喀痰の細胞診では、悪性細胞、*Pneumocystis jiroveci*、サイトメガロウイルス封入体を有する細胞などを認めず、培養検査でも細菌、抗酸菌、真菌は陰性であった。また気管支肺胞洗浄液での *Pneumocystis jiroveci* DNA (polymerase chain reaction (PCR) 法) も陰性であった。血清学的にも血清マイコプラズマ、*Chlamydia psittaci*、*Chlamydia pneumoniae* の各種血清抗体は有意な上昇

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Immunology		Arterial blood gas (O <sub>2</sub> 4 l nasal)	
WBC	6940/ $\mu$ l	CRP	5.05 mg/dl	pH	7.416
Neu.	68.9%	BNP	18.5 pg/ml	PaCO <sub>2</sub>	33.6 torr
Ly.	17.4%	KL-6	1179 U/ml	PaO <sub>2</sub>	89.0 torr
Mo.	11.2%	SP-D	237 ng/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28.0 mEq/l
Eo.	2.1%	IgG	2366 mg/dl	Sputum	
RBC	365 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgA	446 mg/dl	Normal flora	
Hb	10.3 g/dl	IgM	92 mg/dl	Acid-fast bacteria	(-)
Ht	31.9%	CEA	17.0 ng/ml	Cytology	(-)
Plt	38.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\beta$ -D-glucan	<5.0 pg/ml	Bronchoalveolar lavage	
Coagulation tests		Procalcitonin	<0.5 ng/ml	Recovery	90/150 ml
PT	90%	RF	4.0 IU/ml	T.C.C	17.8 $\times$ 10 <sup>5</sup> /ml
APTT	30.5 sec	ANA	(-)	M $\phi$	67.4%
Fbg	544 mg/dl	Mycoplasma (CF)	<4	Ly.	27.4%
D-dimer	0.4 $\mu$ g/ml	<i>C. psittaci</i> (CF)	<4	Neu.	3.6%
FDP	3.1 $\mu$ g/ml	<i>C. pneumoniae</i> Ab		Eo.	1.6%
Biochemistry		IgA	0.59	CD4/CD8	5.9
BUN	11.4 mg/dl	IgG	1.02	Respiratory function	
Cr	0.57 mg/dl	CMV antigenemia	(-)	VC	1.28 l
AST	34 IU/l	Influenza	(-)	%VC	68.1%
ALT	17 IU/l	<i>Legionella</i> Ag	(-)	FEV <sub>1.0</sub>	1.10 l
LDH	412 IU/l			FEV <sub>1.0%</sub>	88.0%
ALP	294 IU/l			%DLCO	60.1%

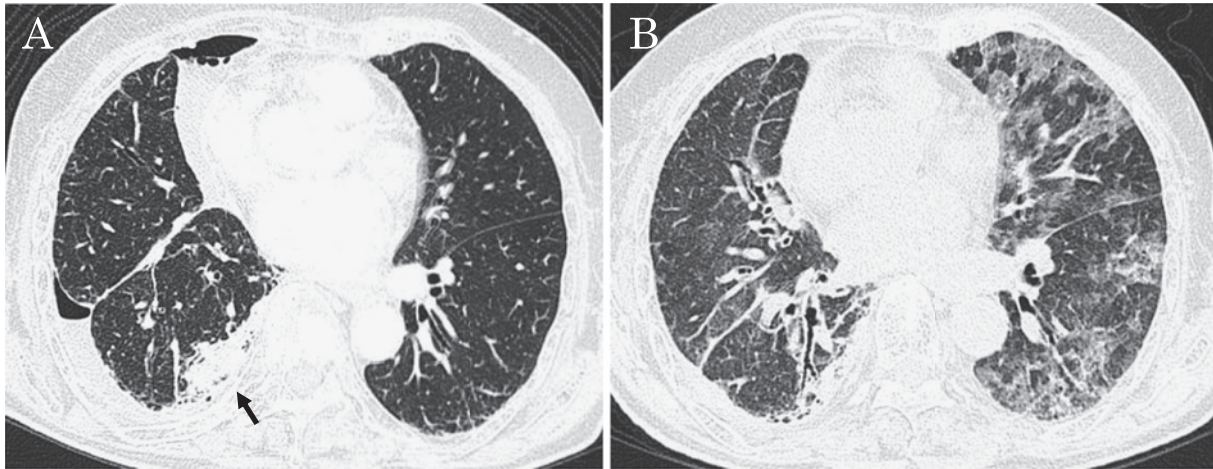
**Figure 1.** Chest X-ray film on admission, showing diffuse ground-glass opacities, mainly in the left lung.

を認めず、アスペルギルス抗原陰性、カンジダ抗原陰性、 $\beta$ -D グルカン < 5 pg/ml、サイトメガロウイルスアンチゲネミア陰性であり、感染症を示唆する所見を認めなかった。気管支肺胞洗浄は左 B<sup>5</sup> より施行し、総細胞数 1.78  $\times$  10<sup>5</sup>/ml であり、リンパ球比率 27.4% と増加を認め、CD4/CD8 比は 5.9 と高値であった。左 B<sup>8</sup> から施行した経気管

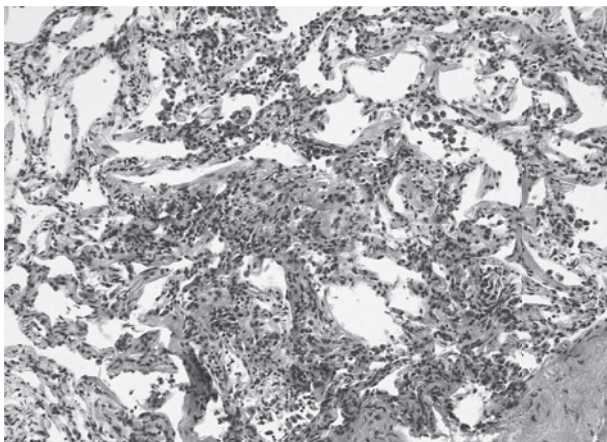
支肺生検では、胞隔壁の浮腫性肥厚および単核球を主とする炎症細胞浸潤を認め、胞隔炎の所見であった (Figure 3)。その他各種自己抗体はすべて陰性であり、膠原病疾患は否定的であった。また BNP の上昇はなく、心臓超音波検査においても心不全を示唆する所見は認めなかった。以上の結果や、既存の間質性肺炎像がないこと、化学療法後に発症していることを踏まえると、pemetrexed による薬剤性間質性肺炎が最も疑われた。気管支鏡検査後よりメチルプレドニゾロン 500 mg を 3 日間点滴投与し、その後プレドニゾロン 30 mg/日にて維持療法を開始した。ステロイド投与前の末梢血にて薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test ; DLST) を施行したところ、pemetrexed は stimulation index が 270% と陽性であり、その他の常用薬であるワーファリンカリウム、フロセミド、塩酸ピルジカイニド、レチノール・カルシフェロール配合剤はすべて陰性であった。Pemetrexed 投与は中止とし、他の常用薬はすべて継続とした。その後ステロイド内服にて自覚症状および画像所見の改善が得られ、ステロイド漸減後には酸素投与も必要なく軽快退院となった。退院後も間質性肺炎の再発は認めていない。以上の臨床経過から pemetrexed による薬剤性間質性肺炎と診断した (Figure 4)。

## 考 察

今回我々が経験した pemetrexed によると考えられる



**Figure 2.** Chest high-resolution computed tomographic image after chest tube drainage of the right pleural effusion before pemetrexed administration showing a tumor in the peripheral area of the right lower lobe (arrow) and no interstitial changes in both lung fields (A), and on admission, showing diffuse ground-glass opacities and thickening of the interlobular septum, mainly in the left lung (B).



**Figure 3.** Transbronchial lung biopsy specimen (left B<sup>8</sup>) with hematoxylin-eosin staining showing thickened alveolar septal walls with macrophage infiltrates, consistent with alveolitis.

薬剤性肺障害では、① pemetrexed 投与後に労作時呼吸困難および乾性咳嗽が出現し、②治療前には認められない胸部 CT での非区域性に拡がるすりガラス陰影や、気管支肺泡洗浄液でのリンパ球分画の増加、経気管支肺生検病理所見での形質細胞やリンパ球を主体とした間質への炎症細胞浸潤を認め、③ pemetrexed のみ DLST が陽性で、④ pemetrexed 休薬後、ステロイド治療により症状および画像所見の改善を認めた。以上の臨床経過は日本呼吸器学会の、薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドラインにおける、過敏性反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準 5 項目【1. 薬剤投与開始後に肺障害を認める。2. 初発症状として発熱・咳嗽・呼吸困難・発疹 (2

項目以上陽性)。3. 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める。4. 薬剤感受性テスト (DLST, パッチテスト) が陽性である。5. 再投与により肺炎が再現する。】のうち 1・2・4 を満たし、また他疾患の除外から临床上 pemetrexed による薬剤性肺炎と診断した。<sup>4</sup> 一般に薬剤性間質性肺炎の機序としては、toxic action と allergic reaction に大別され、allergic reaction は III 型アレルギー反応、IV 型アレルギー反応、時に I 型アレルギー反応が関与すると推測されている。本症例では、DLST 陽性、薬剤中止とステロイド投与で改善したことから allergic reaction と考えられ、III 型、IV 型のアレルギー反応の関与が考えられた。DLST に関しては、本症例にて診断のひとつの根拠ともなったが、すべての薬剤で同じ基準値を用いていることや偽陽性および偽陰性などの問題点がある。その解釈には一定の見解がなく診断上の有用性について否定的な意見もあり、<sup>5</sup> 本邦では補助的診断として利用されている。Pemetrexed は今後も薬剤性肺障害の報告が増えることが予想され、本剤における DLST の陽性率に関してなど、その有用性に関するさらなる検討が望まれる。

Pemetrexed は、新しい葉酸代謝拮抗薬であり、悪性胸膜中皮腫および非小細胞肺癌の治療薬として現在広く使用されている。開発初期は、骨髄抑制、消化器毒性、皮疹などの有害事象の発現頻度が高かったが、ビタミン B<sub>12</sub> および葉酸を併用することで毒性を軽減できることがわかり、<sup>6</sup> 実地臨床においてはその忍容性と有効性の高さから、特に非小細胞肺癌において現在重要な治療選択肢として頻用されている。一方で、こうした新規抗癌剤の導入に伴い、gefitinib に代表されるような薬剤性肺

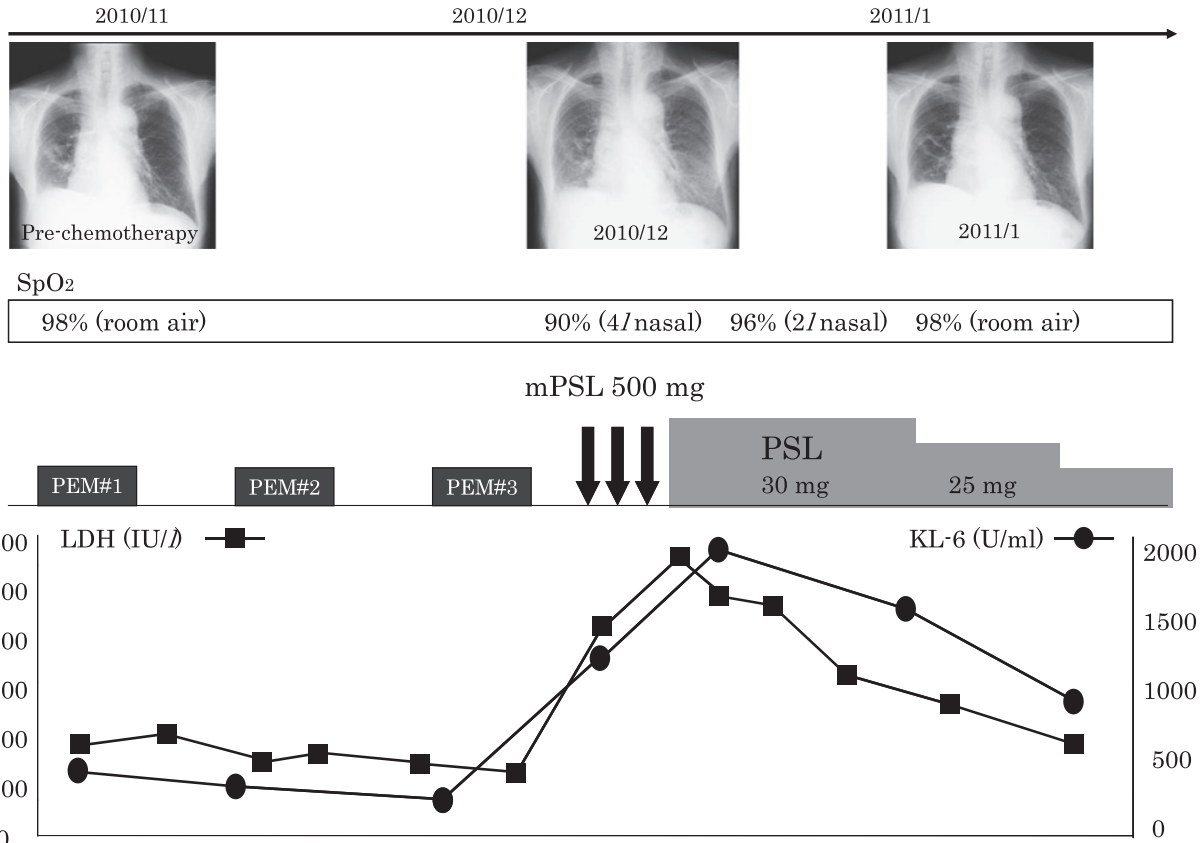


Figure 4. Clinical course of the case. PEM, pemetrexed; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.

障害の問題もまた大きな関心を集めるようになった。Pemetrexedも例外ではなく、開発臨床試験において間質性肺炎が報告され、単剤による非小細胞肺癌を対象とした国内第II相臨床試験においても225名中8名(3.6%)に同様の事象が出現している。<sup>6</sup>その後、市販直後調査および特定使用成績調査により現在も症例が蓄積されているが、現状としてその詳細な特徴や治療反応性および予後は不明である。

一般に抗癌剤による薬剤性肺障害は時に致死的であり、投与の際には事前のハイリスク症例の抽出と投与後の早期発見が重要となる。例えば、gefitinibによる薬剤性肺障害の検討は多くなされているが、その発現因子として喫煙歴、既存の間質性肺疾患、performance status(PS)が2以上、55歳以上、心血管系合併症などが報告されている。<sup>7</sup>実際、これらの発現因子に基づいたハイリスク症例の抽出によりgefitinibによる薬剤性肺障害の報告が減少している。本症例においてもこれらの発現因子が複数該当したが、一方で個々の薬剤により肺障害の病態に差異があり、pemetrexedにおいてどのような発現因子が関与しているのか、今後の症例蓄積に伴い検討されることが望まれる。

我々が検索した限り pemetrexed による薬剤性間質性肺炎の報告は過去に4報(計5例)ある。<sup>8-11</sup>この5例のうち3例はステロイド治療に抵抗性であり、薬剤性間質性肺炎にて死亡している。本症例はステロイド治療が奏功し薬剤性間質性肺炎の寛解が得られたが、これら過去の報告の中には diffuse alveolar damage (DAD) を呈する重症例も存在しており、<sup>8,10</sup> 今後は発現因子のみならず予後不良因子についても十分な検討がなされるべきである。一方で高橋ら<sup>12</sup>は、国内第II相臨床試験において報告された薬剤性間質性肺炎の中から代表的な2症例に関して画像所見を中心に検討を行っている。これら2症例のCT上陰影はいずれも、斑状あるいはびまん性の薄い濃度上昇が主体で structural distortion は認めず、ステロイドに対する反応性は良好であったと報告している。本症例もこれらに合致する陰影を呈しており non-specific faint infiltration pattern に相当するものと考えられ、<sup>13</sup> また治療経過も類似していた。一般に薬剤性間質性肺炎の画像所見やその病理像は多岐に渡り、<sup>14</sup> pemetrexed においても様々な所見を呈する可能性があるが、本症例のようにステロイド反応性の症例がある一方で、ステロイド抵抗性の DAD pattern を呈する致死的な

経過を呈する症例も存在することから、薬剤性間質性肺炎を疑った際にはその経過に十分な注意が必要であると考えられた。

薬剤性肺炎の診断は容易ではないが、診断の遅れは重症化に直結する。Pemetrexedによる薬剤性間質性肺炎の頻度は従来の抗癌剤と比較して際立って高くはないものの、投与後は臨床症状を十分に観察し、定期的な胸部X線などの画像検索に基づいた早期診断および早期治療が重要である。

## 結 論

Pemetrexedによる薬剤性間質性肺炎を来した1例を報告した。今後の使用頻度の増加に伴いその副作用報告も増える可能性があり、pemetrexed使用時に呼吸器症状が出現した際には薬剤性間質性肺炎も念頭に置き、発症時には早期治療介入が重要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. 2009;14:253-263.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug- induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:479-519, vi.
- 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会, 編集. 東京: メディカルレビュー社: 2006;33-52.
- Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology*. 2001;158:1-10.
- Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4206-4212.
- 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.
- 坂本 晋, 楠木教平, 阪口真之, 佐野 剛, 杉野圭史, 磯部和順, 他. Pemetrexed (alimta<sup>®</sup>)による薬剤性肺障害が疑われた1例. 日呼吸会誌. 2009;47:415-420.
- Loriot Y, Ferte C, Gomez-Roca C, Moldovan C, Bahleda R, Wislez M, et al. Pemetrexed-induced pneumonitis: a case report. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:364-366.
- Kim HO, Lee SY, Shim JJ, Kang KH, Shin BK. A case of pemetrexed-induced acute lung injury in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:401-402.
- Nagata K, Kaji R, Tomii K. Fatal pemetrexed-induced lung injury in patients with advanced mesothelioma: a report of two cases. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1714-1715.
- 高橋雅士, 加藤晃史, 野間恵之, 工藤翔二. 進行非小細胞肺癌に対するペメトレキセド(アリムタ<sup>®</sup>)と薬剤性間質性肺炎—第II相臨床試験より—. 日胸. 2008;67:149-157.
- 酒井文和, 楠本昌彦, 上甲 剛. Gefitinibによる肺障害. 臨放. 2004;49:1-8.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20:1245-1259.