

CASE REPORT

## アムルビシン治療による間質性肺炎の急性増悪を来した胸膜肥厚を主体とする小細胞肺癌の1例

佐伯和彦<sup>1</sup>・中西徳彦<sup>1</sup>・森高智典<sup>1</sup>・  
井上考司<sup>1</sup>・前田智治<sup>2</sup>

### A Case of Small Cell Lung Cancer Mainly Composed of Pleural Thickening That Caused Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia After Amrubicin Treatment

Kazuhiko Saeki<sup>1</sup>; Norihiko Nakanishi<sup>1</sup>; Tomonori Moritaka<sup>1</sup>;  
Koji Inoue<sup>1</sup>; Toshiharu Maeda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Ehime Prefectural Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Small cell lung cancer arises in the central airway and exhibits a poor prognosis. We herein report a case of small cell lung cancer mainly composed of pleural thickening that caused acute exacerbation of interstitial pneumonia after amrubicin treatment. **Case.** A 62-year-old man was diagnosed with interstitial pneumonia in 2009. He was admitted to our hospital due to a fever and cough from February 2014, and a chest X-ray showed pleural thickening of the left upper lung. After CT-guided lung biopsy, small cell cancer was diagnosed. The patient received chemotherapy, consisting of six cycles of cisplatin and etoposide. After showing a partial response to the treatment, the patient was followed up as an outpatient. He developed a fever at the beginning of the October 2014, and a chest X-ray revealed local recurrence. The patient received second-line chemotherapy with amrubicin. However, he developed a fever in the middle of October 2014, and computed tomography of the chest showed acute exacerbation of interstitial pneumonia due to amrubicin. The patient was treated with steroid pulse therapy, and his condition improved. However, the small cell lung cancer progressed rapidly, and the patient eventually died. **Conclusion.** Small cell lung cancer which rapidly progresses through the pleura has a poor prognosis. Cases such as the present of small cell lung cancer with interstitial pneumonia should be carefully treated by chemotherapy due to the possibility of its acute exacerbation.

(JLCC. 2016;56:349-354)

**KEY WORDS** — Small cell lung cancer, Lung cancer with interstitial pneumonia, Acute exacerbation

Corresponding author: Norihiko Nakanishi.

Received November 30, 2015; accepted June 23, 2016.

**要旨** — **背景.** 小細胞肺癌は、中枢型で予後の悪い腫瘍である。今回我々は、胸膜肥厚を主体とする小細胞肺癌でアムルビシン治療による間質性肺炎の急性増悪を来した症例を経験したので報告する。**症例.** 62歳男性。2009年間質性肺炎の診断。2014年2月より発熱および咳嗽を主訴に受診し、胸部単純写真にて左上肺野胸膜肥厚を認めたため入院となった。CTガイド下生検の結果、小細胞肺癌と診断した。シスプラチン+VP-166コース終了後PRの診断であり経過観察されていた。10月上旬の外來時に発熱を認め、胸部単純写真にて再び左上肺野胸膜肥厚を認めた。2次化学療法としてアムルビシンを開始し

た。同月中旬に発熱し、胸部単純CTにてアムルビシンによる間質性肺炎の急性増悪としてステロイドパルス療法を施行した。アムルビシンによる間質性肺炎の急性増悪は軽快したが、原疾患の進行により永眠された。**結論.** 胸膜沿いに急速進展する小細胞肺癌は、予後不良である。さらにその間質性肺炎合併症例に対しての化学療法は、間質性肺炎の急性増悪の可能性もあり、慎重に行うべきである。

**索引用語** — 小細胞肺癌、間質性肺炎合併肺癌、急性増悪

## はじめに

小細胞肺癌は、原発性肺癌の約15%を占め、男性に多く、ほとんどが喫煙者である。<sup>1</sup> 発生部位は、中枢気管支が多く、気管支粘膜下を浸潤性に肺門・縦隔リンパ節と一塊となり増殖していくことが報告されている。<sup>1</sup> また、間質性肺炎は高率(4.4~38%)に肺癌を合併し、<sup>2</sup> その治療を行う場合には間質性肺炎の急性増悪が問題となる。<sup>3</sup> 今回、まれな進展形式をとる間質性肺炎合併小細胞肺癌の治療経過において間質性肺炎の急性増悪を認めた症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：62歳男性。

主訴：発熱、咳嗽。

既往歴：2004年大腸ポリープ、2011年胆石症。

喫煙歴：1日30本を20~58歳。

内服薬：ST合剤1錠/日、シクロスポリン200mg/日、プレドニゾロン(PSL)10mg/日、エソメプラゾール10mg/日。

現病歴：2009年前医にて胸腔鏡下肺生検の結果、fibrotic-nonspecific interstitial pneumonia：f-NSIPと診断され、当院呼吸器内科へ定期受診していた。2012年4月以降f-NSIP治療薬としてシクロスポリン200mgおよびPSL10mgを内服していた。2012年9月には在宅酸素療法を導入(2lO<sub>2</sub>)していた。2014年2月末より37℃台の発熱および咳嗽を認め、3月上旬の定期受診日に胸部X線にて胸部異常陰影を認め入院となった。

入院時現症：体温37.3℃、血圧136/88mmHg、脈拍116/分、整、呼吸回数18回/分、頸部リンパ節腫脹なし、SpO<sub>2</sub>93%(2lO<sub>2</sub>)、胸部聴診では左肺背側にfine cracklesを聴取。

入院時検査所見(Table 1)：一般生化学検査では、AST、ALTが軽度上昇を認め、CRPは高値を示した。腫瘍マーカーは、CYFRAおよびCEAが軽度上昇しており、ProGRPは正常範囲内であった。

画像所見：2012年の胸部computed tomography(CT)肺野条件では(Figure 1C)、両側肺底部に網状影を認め、さらに牽引性気管支拡張を伴っていた。2014年1月初旬の胸部単純X線写真では、下肺野優位に両側びまん性網状影~スリガラス陰影を認めていた(Figure 1B)。今回の入院時には、左肺門部に径35mm大の腫瘤影、左上肺野には胸膜肥厚を伴っていた(Figure 1A)。胸部CT縦隔条件では、左胸膜の不整な肥厚(最大で3cm以上)を認めた(Figure 2A)。PET-CT検査では、左上葉胸膜に沿って集積を認め、一部縦隔側の胸膜にも高集積が認められていた(Figure 2B)。肺以外にはPET-CTの集積

は認めなかった。確定診断目的にCTガイド下生検を施行した。

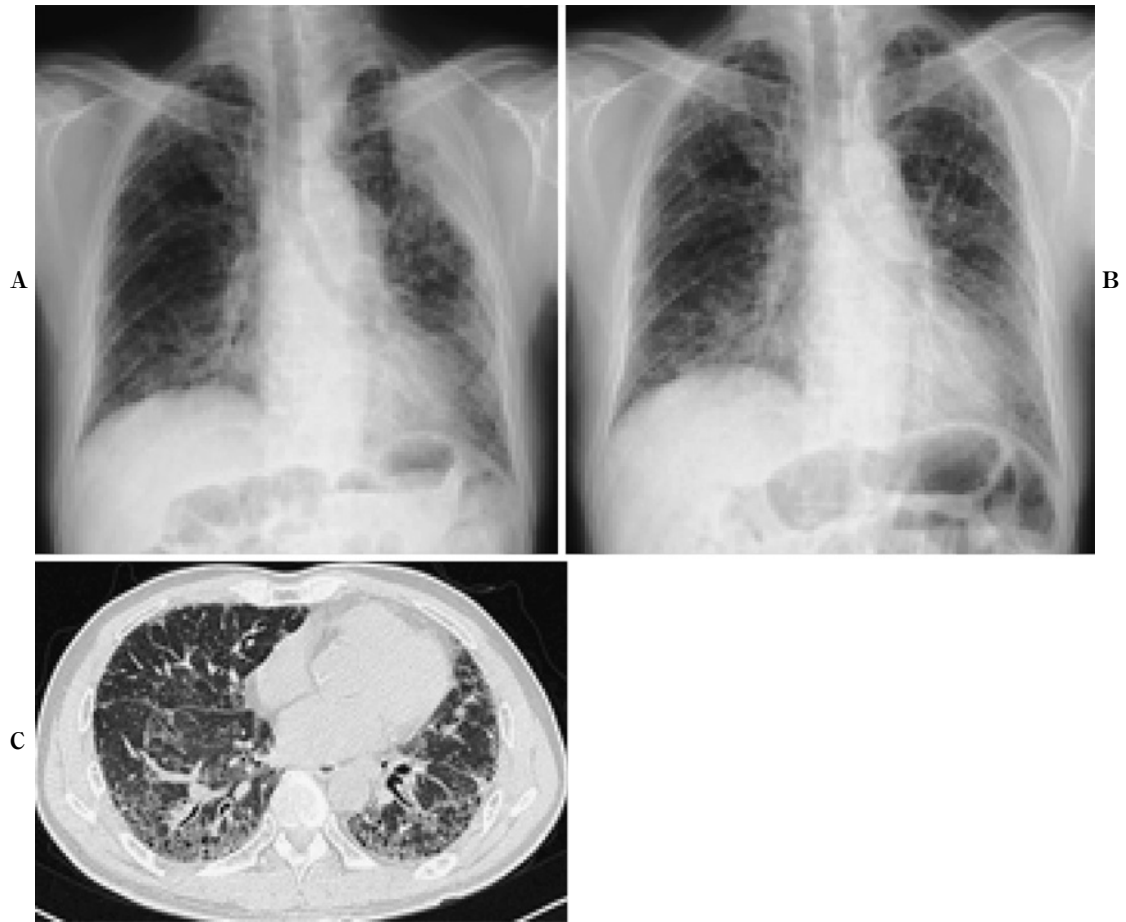
病理組織検査所見：HE染色では壊死を伴い、異型細胞が密に増殖する像が認められた。腫瘍細胞は、小型でクロマチン濃染核を有し、核分裂像が複数認められた(Figure 3A)。免疫組織染色では、synaptophysin陽性(Figure 3B)、thyroid transcription factor-1(TTF-1)陽性を示し(Figure 3C)、小細胞肺癌と確定した(limited disease small cell lung cancer：LD-SCLC)。<sup>4</sup> Leukocyte common antigen(LCA)、AE1/AE3、chromogranin A、CK5/6は陰性であった。

入院後経過(Figure 4)：間質性肺炎合併小細胞肺癌としてシスプラチン(CDDP)(80mg/m<sup>2</sup>)/エトポシド(VP-16)(100mg/m<sup>2</sup>)による化学療法を開始した。Grade3の好中球減少を認め、CDDP/VP-16を減量しながら治療を行った。6コース目(CDDP/VP-16最終投与日：2014年8月上旬)には発熱性好中球減少症を発症し、セフェピム(CFPM)にて加療軽快した。6コース終了後の効果判定ではpartial response(PR)であった。

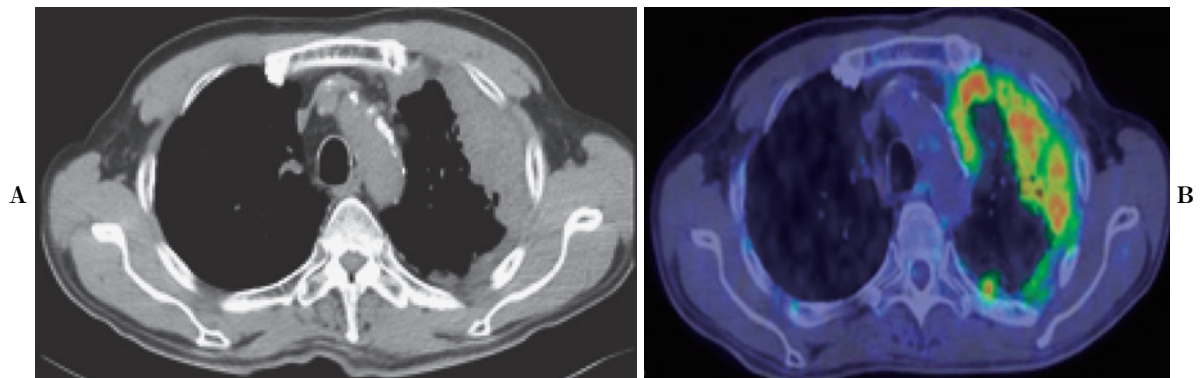
経過観察中の2014年10月上旬発熱にて外来受診された。発熱は認めるものの全身状態はよく、画像上から原疾患増悪による腫瘍熱と考え、non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)を開始し、3日後には解熱した。本症例は、化学療法が奏効し、治療終了後から増悪までが60日未満であり、refractory relapseと判断した(Figure 5A)。今後の治療方針に関しては、化学療法の継続を希望され、間質性肺炎の急性増悪のリスクをインフォームの上、2nd lineとしてアムルビシン(AMR)(40mg/m<sup>2</sup>, day 1~3)投与を開始した。投与10日後に発熱、乾性咳嗽、低酸素血症(SpO<sub>2</sub>97%, 5lO<sub>2</sub>)にて来院した。血液検査ではCRP上昇のみであり、また体幹部CTでは、肺野条件において右肺上葉に新たなスリガラス

Table 1. Laboratory Data on Admission

Biochemistry		Peripheral blood	
TP	7.6 g/dl	WBC	8590/μl
AST	59 IU/l	Neutro	76.5%
ALT	69 IU/l	Lymph	16.0%
LDH	466 IU/l	Baso	0.5%
BUN	15.1 mg/dl	Eosino	0.5%
CREA	0.72 mg/dl	Mono	6.5%
Na	138 mEq/l	RBC	471 × 10 <sup>4</sup> /μl
K	4.6 mEq/l	Hb	13.9 g/dl
Cl	98 mEq/l	PLT	45.2 × 10 <sup>4</sup> /μl
CRP	10.1 mg/dl	Tumor markers	
eGFR	85 ml/min	CEA	7.7 ng/ml
		ProGRP	39.7 pg/ml
		CYFRA	4.6 ng/ml



**Figure 1.** (A) Chest X-ray on admission shows pleural thickening the left upper region. (B) Chest X-ray taken 2 months prior to the admission. (C) Chest CT scan taken 2 years prior to the admission.



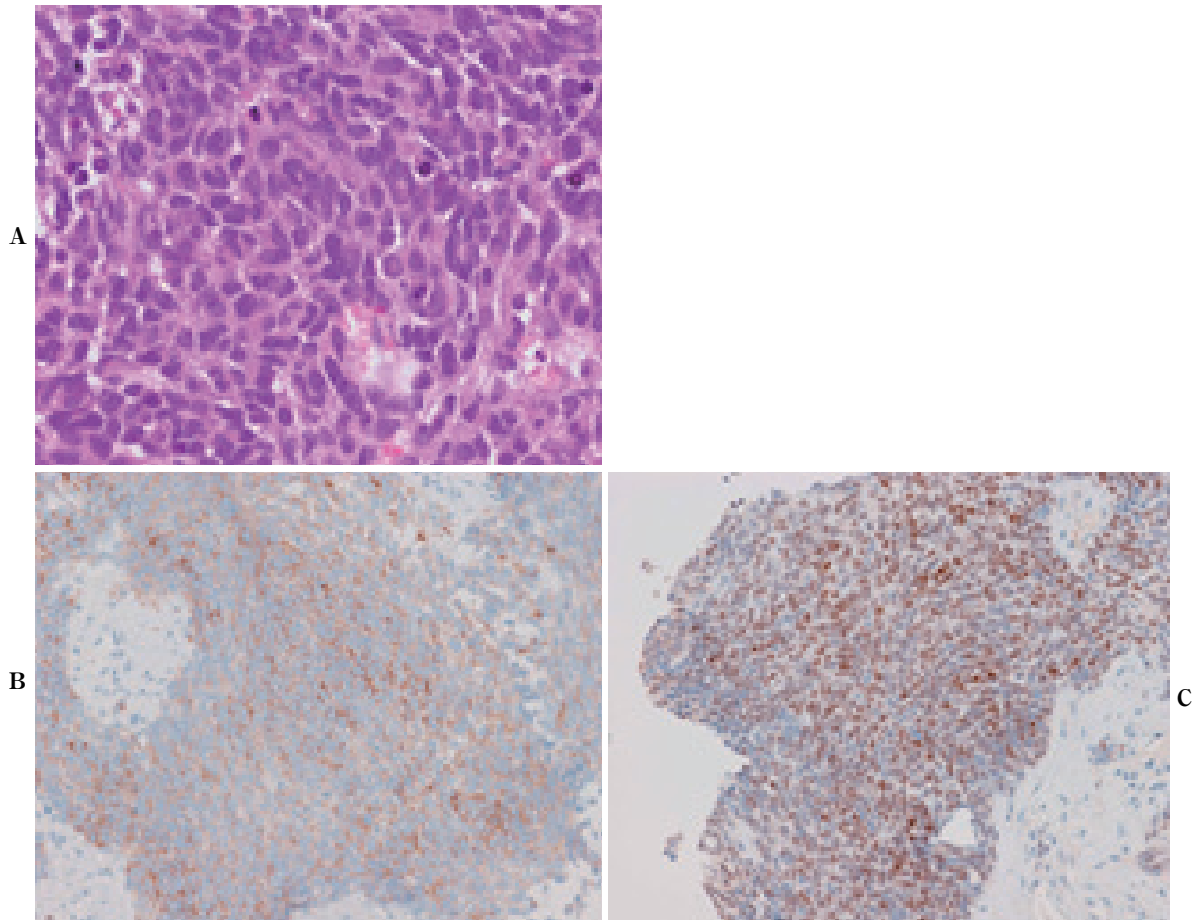
**Figure 2.** (A) Chest CT scan showing an irregular extensive left pleural lesion. (B) Positron emission tomography showing abnormal 2-deoxy-2-(fluorine-18)fluoro-D-glucose uptake corresponding to the irregular extensive left pleural lesion (SUVmax: 7.0).

ス陰影の出現を認め (Figure 5B), AMR による間質性肺炎の急性増悪と診断した。ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g 3 日間) を行った。10 月下旬の画像では、間質性肺炎の急性増悪は軽快していたが、原疾患の

進行により永眠した。

#### 考 察

本症例における臨床学的特徴は、左胸膜沿いに急速に



**Figure 3.** Staining of the specimen with hematoxylin and eosin revealed small, round cells with scant cytoplasm (A). A neuroendocrine origin was suspected due to positive (B) and thyroid transcription factor-1 (C) immunostaining.

進展発育を示した間質性肺炎合併小細胞肺癌で、2次治療のAMRで間質性肺炎の急性増悪を来した点である。

本症例は、アスベスト曝露歴はないものの2ヶ月で急速な左胸膜肥厚を認め、一部環状胸膜肥厚を認めることから鑑別診断として悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、および原発性肺癌を考慮した。確定診断目的にCTガイド下生検を施行し、病理組織検査や免疫組織学的検査を行い小細胞癌と判明した。また、PET-CT検査にて肺以外の集積を認めなかったことから小細胞肺癌と診断した。

Attanoosらは、<sup>5</sup> 胸膜に沿って進展した原発性肺癌の剖検を含む47症例に関して病理・免疫組織学的に検討した結果、腺癌が34例と最も多く、小細胞癌は2例のみであった。またFalconieriらは、<sup>6</sup> 胸膜中皮腫に類似した進展形式を示す肺小細胞肺癌4例を報告した。病巣は左肺3例、右肺1例で左肺に多い傾向が認められ、年齢分布は50～60歳代で、いずれも男性であり、重喫煙者が多く、全例に悪性胸水が認められた。1例を除いて化学療法あるいは放射線治療、あるいはそれらの併用療法が施行

されたが、予後は平均8.5ヶ月であった。本症例では悪性胸水は認めていなかったものの、年齢、性別、喫煙歴は一致し、病巣は左胸膜主体であった。さらに、本症例は化学療法4コース後一時的にPRが得られてはいたものの、2ヶ月間という短期間で再増悪していたことから予後不良であることが考えられた。またKossらは、<sup>7</sup> 胸膜肥厚を主体とする腺癌15症例の予後を検討し、平均で6ヶ月と報告した。本症例はLD-SCLCではあるものの、小細胞肺癌は一般的に予後不良である。<sup>1</sup> 胸膜肥厚を主体とする肺癌の予後は、組織型にかかわらず予後不良であることが示唆された。

間質性肺炎患者における肺癌合併率は、4.4～38%と高率であることが報告されている。<sup>2</sup> 間質性肺炎合併肺癌患者における化学療法による間質性肺炎の急性増悪率は10～30%と、非合併肺癌患者の薬剤性肺障害発症率0.5～2.5%に比較して10～20倍程度高いことが報告されている。<sup>8</sup> 間質性肺炎合併肺癌に対する2nd line化学療法が検討されており、磯部らの報告では、<sup>9</sup> 小細胞肺癌13例



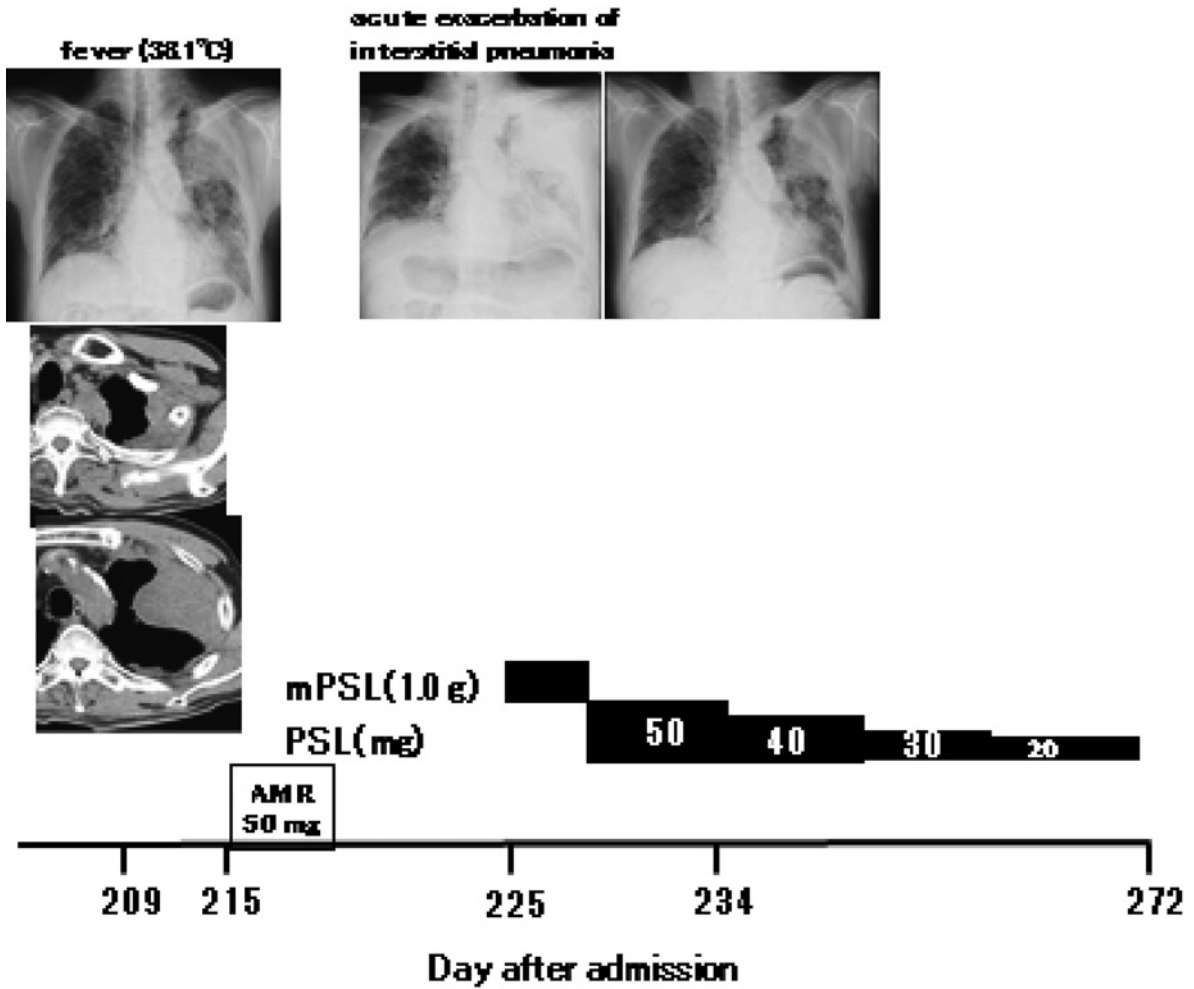


Figure 4. Clinical course. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, AMR: amrubicin.

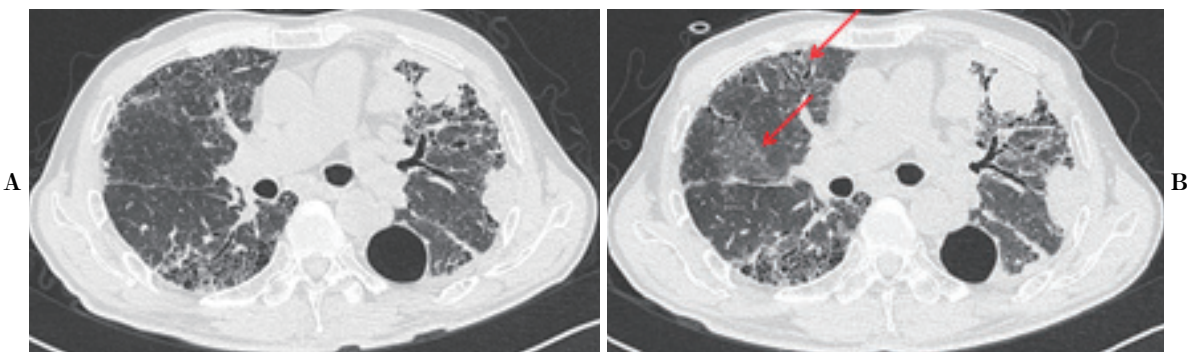


Figure 5. (A) Chest CT scan before treatment with amrubicin. (B) A chest CT scan after 10 days of amrubicin treatment newly showed ground-glass opacities (arrow).

に対してノギテカン (NGT) 6 例, ニムスチン (ACNU) + パクリタキセル (PTX) 4 例, AMR 2 例, イリノテカン 1 例を使用し, ACNU+PTX および AMR 症例では 50% に急性増悪が認められた。また, 吉田らは,<sup>10</sup> 間質性肺炎

合併小細胞肺癌の 2nd~3rd line 化学療法を検討しており, AMR は 17 例に投与され, 急性増悪は 3 例 (17.6%) に認められたことを報告している。さらに, その 3 例中 2 例で AMR は 1 コース目に急性増悪を引き起こしてい

ることも報告している。一方、小細胞肺癌に対する 2nd line 化学療法に関して AMR と NGT を比較した Phase III 試験の結果,<sup>11</sup> sensitive relapse および refractory relapse を合わせた OS は、有意な生存期間の延長が認められなかった（生存期間の中央値：AMR 7.5 ヶ月、NGT 7.8 ヶ月）。しかし、refractory relapse のみのサブグループ解析では、<sup>11</sup> NGT に比較して AMR 治療は、生存期間の改善をもたらした（生存期間の中央値：AMR 6.2 ヶ月、NGT 5.7 ヶ月）。

本症例は refractory relapse であり、レジメン変更を検討した。前述のように間質性肺炎合併肺癌の 2nd line 以降の治療は確立しておらず、今後の治療方針に関して BSC、化学療法の継続の選択肢があることを説明した。化学療法継続の場合、間質性肺炎合併例に原則禁忌（CPT-11、AMR）、慎重投与（NGT）の薬剤<sup>12</sup>があること、これまでに検討された間質性肺炎合併肺癌に対する報告を説明した。<sup>9-11</sup> これらの説明の後、ご本人およびご家族と相談した結果、再発小細胞肺癌治療薬の中で延命率および奏効率を重視して AMR を選択された。<sup>13,14</sup> 投与後 10 日後には急性増悪を引き起こした。少なくとも 1 コース終了までは、間質性肺炎の急性増悪の有無を入院して管理すべきであったと考えられた。

また現時点では、間質性肺炎合併肺癌の化学療法による治療関連急性増悪の予測因子や、予後因子に明らかなものはない。<sup>3,9,10</sup> 今後、増加することが示唆される間質性肺炎合併肺癌の 2nd line 以降の治療の確立、および間質性肺炎合併肺癌の化学療法による治療関連急性増悪の予測因子や予後因子を明らかにすることが、緊急の課題と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:78-98.
2. Raghu G, Nyberg F, Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(Suppl 2):S3-S10.
3. 佐藤和弘, 島岡雄一, 林 芳樹, 鈴木信明, 江部佑輔. 間質性肺炎合併肺癌の化学療法後の急性増悪例の臨床的検討. *癌と化学療法*. 2009;36:1493-1497.
4. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3248-3254.
5. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology*. 2003;43:444-452.
6. Falconieri G, Zanconati F, Bussani R, Di Bonito L. Small cell carcinoma of lung simulating pleural mesothelioma. Report of 4 cases with autopsy confirmation. *Pathol Res Pract*. 1995;191:1147-1152.
7. Koss M, Travis W, Moran C, Hochholzer L. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol*. 1992;9:117-123.
8. 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.
9. 磯部和順, 秦 美暢, 籀木教平, 坂本 晋, 高井雄二郎, 栃木直文, 他. 間質性肺炎合併肺癌に対する 2nd line 化学療法の検討. *肺癌*. 2014;54:761-766.
10. Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, et al. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res*. 2013;33:1175-1179.
11. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:4012-4019.
12. 小澤雄一, 乾 直輝. 間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法. *医学のあゆみ*. 2009;229:589-593.
13. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Calciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23:1697-1699.
14. Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung Cancer*. 2014;84:67-72.