（肺癌．2017;57:102-106）
© 2017 The Japan Lung Cancer Society

CASE REPORT

侵襲性肺炎球菌感染症のために死亡した小細胞肺癌の１例

矢島剛洋[1]・神宮大輔[1]・生方　智[1]・渡辺　洋[1]

Death due to Invasive Pneumococcal Disease During Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer

Takehiro Yajima[1]; Daisuke Jingu[1]; Satoshi Ubukata[1]; Hiroshi Watanabe[1]

[1]*Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital, Japan.*

ABSTRACT —— ***Background.*** We herein report a case of unexpected death due to invasive pneumococcal disease during chemotherapy for small cell lung cancer. ***Case.*** A 65-year-old man was diagnosed with extensive-stage disease small cell lung cancer, cT1bN3M1b (OSS, HEP), cStage IV. He had received cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy, amrubicin as second-line chemotherapy, and irinotecan as third-line chemotherapy. He developed a fever and expectorated purulent sputum on the 27th day of the second course of third-line chemotherapy and was hospitalized with right lower lobe pneumonia. Penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* was isolated from his sputum and blood. His respiratory condition rapidly worsened, and he was placed on a mechanical ventilator on the day of hospitalization. Despite antibiotic treatment and intensive care, he died due to acute renal failure and septic shock. He had never been given a pneumococcal vaccine. ***Conclusion.*** Patients treated with chemotherapy sometimes miss a chance to receive pneumococcal vaccination due to their tight chemotherapy schedule. Unvaccinated patients who receive chemotherapy should be vaccinated against pneumococcal disease proactively.

(*JJLC.* 2017;57:102-106)

KEY WORDS —— Lung cancer, Invasive pneumococcal disease, Pneumococcal pneumonia, Pneumococcal vaccine, Chemotherapy

Corresponding author: Takehiro Yajima.
Received September 24, 2016; accepted January 4, 2017.

要旨 —— 背景． 進展型小細胞肺癌の化学療法中に，侵襲性肺炎球菌感染症のために死亡した１例を経験したので報告する．**症例．** 65歳男性，進展型小細胞肺癌cT1bN3M1b（OSS，HEP），cStage IVと診断された．これまでCDDP＋ETPによる一次治療，AMR単剤による二次治療，CPT-11単剤（80 mg/m^2，Day 1，8，15）による三次治療を施行していた．三次治療２コース目Day 27から発熱，膿性痰があり，右下葉肺炎で入院した．喀痰と血液からペニシリン感受性の肺炎球菌が分離され，侵襲性肺炎球菌感染症の診断となった．急速に呼吸状態が悪化し，入院当日に挿管・人工呼吸器管理となった．急性腎不全や敗血症性ショックなどを呈し，集中治療の甲斐なく，入院後第９病日に死亡した．本症例は，肺炎球菌ワクチンが未接種であった．**結論．** 化学療法を施行している症例では，過密な治療スケジュールのためワクチン接種のタイミングを逃すことは多い．化学療法施行中であっても肺炎球菌ワクチン未接種であれば，積極的に接種すべきである．

索引用語 —— 肺癌，侵襲性肺炎球菌感染症，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌ワクチン，化学療法

[1]宮城厚生協会坂総合病院呼吸器内科．
論文責任者：矢島剛洋．
受付日：2016年９月24日，採択日：2017年１月４日．

症　例

症例：65 歳，男性.

主訴：発熱，湿性咳嗽.

既往歴：高血圧症.

生活歴：喫煙歴：20 本/日×44 年間（B.I. 880）．職業歴：大工．肺炎球菌ワクチン接種：未施行.

現病歴：2013 年 6 月に進展型小細胞肺癌 cT1bN3M1b（OSS，HEP），cStage IV と診断された．CDDP＋ETP による一次治療，AMR 単剤による二次治療，CPT-11 単剤（80 mg/m^2，Day 1，8，15）による三次治療が施行されていた．CPT-11 1 コース目において血液毒性は軽微であったため，2 コース目は減量や遅延なく予定通りに施行され，G-CSF 製剤の予防的投与は行われなかった．また，2 コース目において，Day 15 に最大で白血球減少 Grade 1（2800/μl），好中球減少 Grade 2（1013/μl）が見られたが，G-CSF 製剤を使用せずに，Day 22 には白血球 3300/μl，好中球 1181/μl と回復したのを確認していた．2014 年 6 月上旬（三次治療 2 コース目 Day 27）より，38℃ 台の発熱や黄色痰を伴う湿性咳嗽が見られたため，同日当院外来を臨時受診した．低酸素血症や右下葉に浸潤影があり，肺炎の診断で当科に入院した.

身体所見：意識清明，身長 153 cm，体重 61.8 kg，血圧 114/52 mmHg，脈拍 119 回/分，体温 38.0℃，SpO_2 78%（室内気），呼吸回数 28 回/分，performance status（PS）1，胸部聴診では右下肺で coarse crackles を聴取する，心雑音聴取せず，表在リンパ節触知せず．頚静脈怒張なし.

入院時検査所見（Table 1）：炎症反応上昇，軽度の肝・腎機能低下，D-dimer 上昇があり，白血球減少（Grade 4），好中球減少（Grade 4）が認められた．動脈血液ガス分析（酸素マスク 5 *l*/min 投与下）において，PaO_2 の低下，乳酸アシドーシスが存在した．尿中肺炎球菌抗原は陽性であった．喀痰は Geckler 5 群の良質痰であり，グラム陽性双球菌の貪食が多数確認され，ペニシリン感受性肺炎球菌（penicillin-sensitive *Streptcoccus pneumoniae*：PSSP）が分離された.

胸部 X 線写真（Figure 1a：入院時）：左下肺野に結節影があり，右下肺野に浸潤影が認められた.

入院時胸部 CT（Figure 1b）：左下葉に結節影，右下葉に浸潤影が認められた.

入院後経過：入院時の喀痰鏡検所見や尿中肺炎球菌抗原陽性からは，肺炎球菌が起炎菌であると考えられた．アンピシリン 2 g による初期治療を開始したが，時間単位で呼吸状態が悪化し，さらに急性腎不全が進行した．酸素投与のみでは呼吸状態が維持できなくなり，入院当日に挿管・人工呼吸器管理となった．抗菌薬は 2 回目からメロペネム 3 g/日に変更し，持続血液濾過透析（continuous hemodiafiltration：CHDF）や免疫グロブリン製剤の投与が行われたが，呼吸状態は改善しなかった．第 2 病日に血液培養からも同様に肺炎球菌（PSSP）が分離され，侵襲性肺炎球菌性感染症と診断された．播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）や急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）も合併し，第 3 病日よりトロンボモジュリンを，第 6 病日からはシベレスタットを投

Table 1. Laboratory Findings on the Day of Admission

Blood chemistry		Blood analysis		Sputum	
CRP	39.1 mg/dl	WBC	1000/μl	Gram classification 5	
AST	55 U/*l*	RBC	231×10^4/μl	Stain GPDC	
ALT	25 U/*l*	Hb	7.9 g/dl	Culture *S. pneumoniae* 3＋	
T-Bil	0.4 mg/dl	PLT	12.4×10^4/μl	(MIC: PCG 0.016, ABPC 0.016)	
LDH	446 U/*l*	Neut	7.0%		
Na	135 mEq/*l*	Lympho	65.0%	Blood culture	
K	3.0 mEq/*l*	Mono	28.0%	*S. pneumoniae* 1＋(2 set)	
Cl	105 mEq/*l*	Eo	0.0%	(MIC: PCG 0.016, ABPC 0.016)	
Alb	3.8 g/dl	Baso	0.0%		
BUN	47.4 mg/dl	D-dimer	8.24 μg/ml	Arterial blood gas	
Cr	1.33 mg/dl			(O_2 mask 5 *l*/min)	
Glu	110 mg/dl	Tumor marker		pH	7.32
HbA1c	5.3%	ProGRP	535 pg/ml	PaO_2	57.8 mmHg
				$PaCO_2$	33.6 mmHg
		Urinary antigen		HCO_3^-	14.6 mmol/*l*
		S. pneumoniae	＋	BE	−10.1 mmol/*l*
		Legionella	−	Lac	38.6 mg/dl

a

b

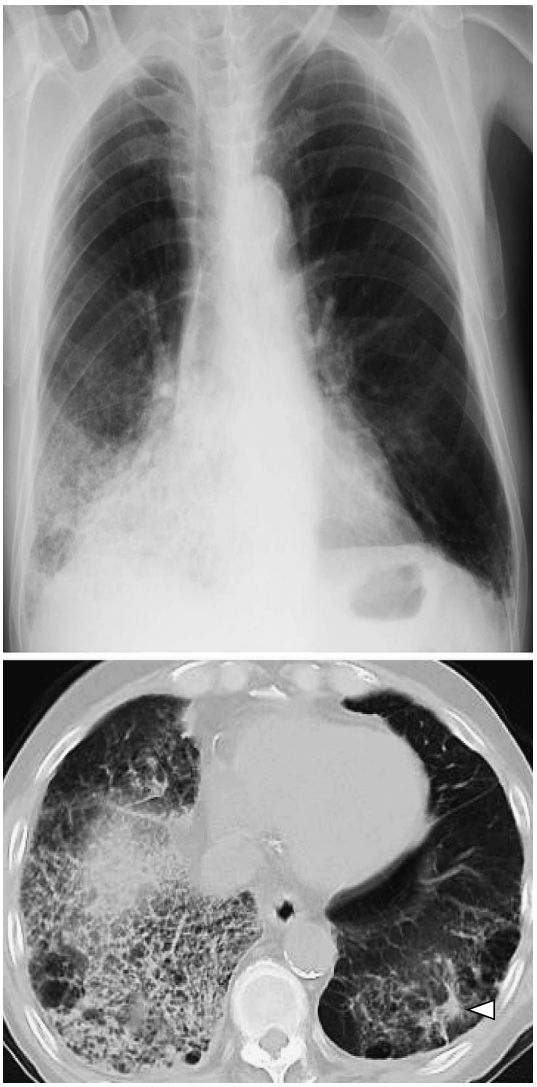

Figure 1. **(a)** Chest X-ray film at admission showing infiltration in the right lower field. **(b)** Chest computed tomography scans showing consolidation in the right lower lobe and a tumor in S^9 of the left lung (arrowhead).

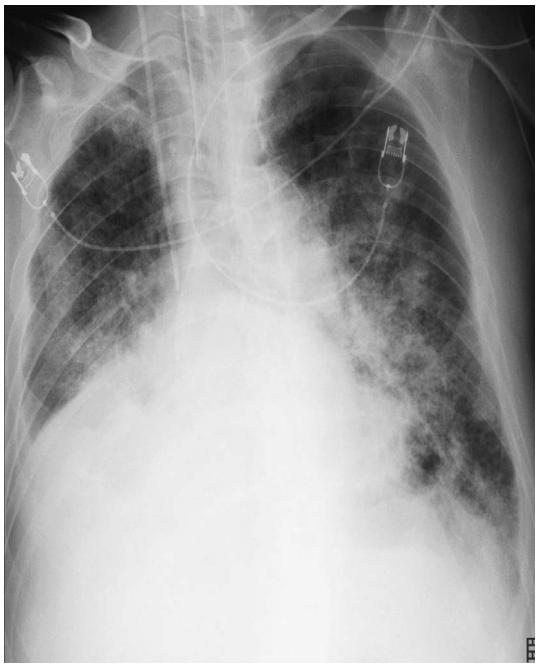

Figure 2. Chest X-ray film on the 8th day after admission showing exacerbation of the infiltration in the right lower field and new consolidation in the right upper and left middle lung field.

与したが，呼吸状態は改善せず，浸潤影は徐々に拡大した（Figure 2）．さらに，急性腎不全や敗血症性ショックを呈し，集中治療の甲斐なく，第 9 病日に死亡した．

考　察

今回，進展型小細胞肺癌に対して化学療法を施行中に，侵襲性肺炎球菌感染症を発症して急速に死亡した症例を経験した．

入院時における Grade 4 の白血球減少，好中球減少については Day 22 の時点で血球が回復傾向であることを確認していたことから，化学療法による有害事象のみではなく，重症感染症による影響も関与していたと考えた．喀痰グラム染色や尿中抗原から肺炎球菌を想定してアンピシリンによる初期治療を行い，結果としては抗菌薬投与前の喀痰や血液培養では肺炎球菌以外の菌は分離されておらず，培養結果もペニシリン感受性菌であった．そのため，入院後にアンピシリンで初期治療を開始したことが重症化に影響したかは定かではないものの，発熱性好中球減少症，敗血症として当初よりカルバペネム系や第 4 世代セフェム系抗菌薬などの広域抗菌薬で対応すべきであったと反省している．しかし，奏効が期待できる抗菌薬を投与したのにもかかわらず時間単位で状態が悪化したことから，侵襲性肺炎球菌感染症の発症や重症化に影響した因子も考える必要があり，化学療法に伴う易感染性以外に，肺炎球菌ワクチンが接種されていなかったことが挙げられる．

血液や髄液などといった無菌検体から肺炎球菌が分離される侵襲性肺炎球菌感染症は，小児の死亡率は 1.4% であるのに対して，成人の死亡率が 22.1% と高いことが報告されている．[1] Wong らは，肺癌や血液悪性腫瘍といった担癌症例では，それ以外よりも侵襲性肺炎球菌感染症の発症率がそれぞれ 13.0 倍，61.3 倍高かったと報告しており，肺癌や血液悪性腫瘍は侵襲性肺炎球菌感染症の危険因子の一つとされている．[2] Centers for Disease Control and Prevention（CDC）による報告では，肺炎球菌ワクチン接種推奨者に iatrogenic immunosuppression

を挙げており，免疫抑制薬やステロイド，放射線療法，化学療法などを必要とする症例では肺炎球菌ワクチンが推奨されている.[3] また，Garcia-Vidal らは，担癌症例における侵襲性肺炎球菌感染症の 72.4% は 23 価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV23）がカバーしている血清型による発症であったと報告している.[4] このような報告からも肺癌症例において肺炎球菌ワクチン接種の重要性は高いといえる.

肺癌症例における肺炎球菌ワクチンの効果に関する報告は英文 2 編のみであり，1986 年のベルギーにおける，化学療法や放射線療法を受けた症例における 17 価肺炎球菌ワクチンの報告では，ワクチン接種例 26 例，非接種例 21 例において侵襲性肺炎球菌感染症の発症はいずれも 1 例ずつであり，有意差はなかった.[5] 2015 年の Chiou らからの肺癌症例におけるワクチンの効果に関する報告[6] では，台湾の国民健康保険調査データベース（National Health Insurance Research Database）をもとに，2007 年から 2010 年までに登録された肺癌症例 33297 例のうち，75 歳未満と，癌の診断から 6 か月未満に死亡した症例，癌の診断前もしくは診断後 6 か月以上経過してから肺炎球菌ワクチンを接種した症例を除いた，PPSV23 接種群 157 例と非接種群 628 例において，肺炎発症率や全生存期間を比較検討している．接種群は非接種群と比較して 2 年間における肺炎の発症率はそれぞれ 37.1%，55.4%（$p<0.001$）と接種群が有意に低かった．また，2 年生存率はそれぞれ 46.6%，26.2%（$p<0.001$）と接種群が約 2 倍高かった．同報告では，肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症に限った検討はされていない．また，外科的切除や放射線治療などの根治例が過半数を占めており，化学療法施行例は全体の約 3 割程度にすぎなかった.

肺癌以外の悪性腫瘍のうち肺炎球菌ワクチンの効果を論じている報告は，Hodgkin 病，多発性骨髄腫などに代表される血液悪性腫瘍や頭頸部癌の領域で散見された.[7-13] しかし，これらの報告では，脾摘や放射線治療などにより抗体反応が低下しやすいことが論じられているものの，ワクチン接種の有無による肺炎球菌感染症の発症率などは議論されていない.

当院におけるデータでは，2010 年 1 月～2015 年 3 月に当院で診断された肺癌症例 228 例について，診療録をもとに PPSV23 接種歴の有無を調べたところ，PPSV23 を接種した群（以下，接種群）は 38 例（平均年齢 78 歳），PPSV23 を接種していない群（以下，未接種群）は 56 例（平均年齢 62 歳），記載がなく接種の有無が不明である群は 134 例であった．接種群，未接種群における全肺炎，肺炎球菌性肺炎を発症した症例の割合は，接種群がそれぞれ 10 例（26.3%），5 例（13.2%），未接種群はそれぞれ 7 例（12.5%），4 例（7.1%）と，接種群のほうがむしろ高い結果であった．しかし，肺炎による死亡例 3 例（うち，1 例は本症例）は全て未接種群かつ化学療法施行例であった．肺炎による死亡例の起炎菌は，本症例を含む 2 例が肺炎球菌であり，1 例がモラキセラであった.

化学療法施行例における肺炎球菌ワクチン接種時期に関して，肺炎球菌ワクチンを接種後に抗体価が上昇するまでは 2～3 週間かかるといわれている.[14] 肺癌などの固形腫瘍では報告はないが，Hodgkin 病においては化学療法，放射線療法，脾摘の後にワクチンを接種すると，抗体価が上昇しにくいことが複数報告されている.[7-10] そのため，肺癌症例においても化学療法開始から少なくとも 2 週間以上前に肺炎球菌ワクチンを接種することが望ましい．しかし，小細胞肺癌など進行の速い症例では，治療前に 2 週間以上確保することが困難なことも少なくない．そのような場合においても，全身状態が接種可能な状況であれば，抗体価が十分上昇しない可能性はあることを説明したうえで，化学療法中であっても積極的に肺炎球菌ワクチンを接種すべきだと考える.

結　論

肺癌，かつ化学療法が予定されている症例では，その過密なスケジュールから肺炎球菌ワクチンを接種するタイミングを逃してしまうことは少なくない．肺炎球菌ワクチン未接種であれば，可能な限り化学療法開始から 2 週間以上前に接種すべきである.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 56 回日本肺癌学会学術集会（2015 年，横浜）にて発表した.

REFERENCES

1. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.* 2010;138:61-68.
2. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect.* 2010;138:1804-1810.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816-819.
4. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Gudiol C, Cuervo G,

Calatayud L, Bodro M, et al. Clinical and microbiological epidemiology of Streptococcus pneumoniae bacteremia in cancer patients. *J Infect.* 2012;65:521-527.
5. Klastersky J, Mommen P, Cantraine F, Safary A. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22:807-813.
6. Chiou WY, Hung SK, Lai CL, Lin HY, Su YC, Chen YC, et al. Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine.* 2015;94:e1022.
7. Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, Weinstein HJ, Schiffman G. Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1978;299:442-448.
8. Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med.* 1979;90:887-892.
9. Levine AM, Overturf GD, Field RF, Holdorf D, Paganini-Hill A, Feinstein DI. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood.* 1979;54:1171-1175.
10. Addiego JE Jr, Ammann AJ, Schiffman G, Baehner R, Higgins G, Hammond D. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. Children's Cancer Study Group Report. *Lancet.* 1980;2:450-452.
11. Schmid GP, Smith RP, Baltch AL, Hall CA, Schiffman G. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis.* 1981;143:590-597.
12. Lazarus HM, Lederman M, Lubin A, Herzig RH, Schiffman G, Jones P, et al. Pneumococcal vaccination: the response of patients with multiple myeloma. *Am J Med.* 1980;69:419-423.
13. Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. *Rev Infect Dis.* 1981;3(Suppl):S184-S197.
14. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis.* 1990;161:728-735.