

塩酸イリノテカンによると思われる 薬剤性肺臓炎の1例

A Case of Drug-induced Pneumonitis Probably Due to Irinotecan Hydrochloride

鶴谷純司^{1,2}・福田 実²・福田正明³・高谷 洋²・岡三喜男²・河野 茂²

要旨：51歳，男性の進展型肺小細胞癌(T2N3M1)に対しシスプラチンとエトポシドの併用化学療法を2コース施行し，引き続き塩酸イリノテカン(以下CPT-11)を総計560mg(320mg/m²)投与した．CPT-11投与開始後7週目より乾性咳嗽と38℃台の発熱を認め，胸部レントゲン写真で両下肺野を中心にスリガラス様陰影，胸部CTでは両肺びまん性の肺野濃度上昇を認めた．臨床経過よりCPT-11による肺臓炎を疑い，静注メチルプレドニゾロンおよび経口プレドニゾロンを投与し，臨床症状の軽快と胸部レントゲン写真およびCTで陰影の改善を認めた．CPT-11による薬剤性肺臓炎の報告は少ないが，今後CPT-11を投与するにあたり十分な注意と発症時の早急な対処が必要である．

〔肺癌 39(1):57-61, 1999〕

Key words： CPT-11, Drug-induced pneumonitis, Small cell lung cancer, Cancer chemotherapy

はじめに

進展型肺小細胞癌の治療成績は限局型と異なり未だ不十分である．最近種々の新規抗癌剤が開発されてきており，その効果が期待されている¹⁾．その中でも塩酸イリノテカン(以下CPT-11)はDNAトポイソメラーゼIを阻害する新規抗癌剤で，単剤でも肺小細胞癌に効果が認められている²⁾．その主な用量制限毒性は骨髄抑制および下痢で，比較的少数例ながら肺臓炎が報告され，ときに致死的な場合がある²⁾．今回我々は，CPT-11によると思われる肺臓炎をきたした肺小細胞癌の一例を経験したので報告する．

症 例

症 例：51歳男性，会社員．

主 訴：右側胸部痛，労作時呼吸困難．

家族歴・既往歴：喫煙1日20本，30年間．

現病歴：平成6年11月より右胸部痛と労作時呼吸困難を自覚し，近医を受診した．胸部レントゲン写真で右肺門部に腫瘤影を指摘され，精査のため11月14日当科へ入院した．

理学的所見：身長175.5cm，体重75.0kg，右上肺野の呼吸音減弱．

入院時検査所見：血清LDH 664IU/L，CRP 1.49mg/dl，CEA 73.5ng/ml，NSE 36ng/mlと高値を示した．動脈血ガス分析ではpH 7.43，PaCO₂ 38.6mmHg，PaO₂ 79.8mmHgと軽度の低酸素血症を認めた．しかし，呼吸機能検査ではVC 3.16L，%VC 82.5%，FEV1.0% 73.8%，DLCO/VA 4.674mL/M/mmHg/Lと正常であ

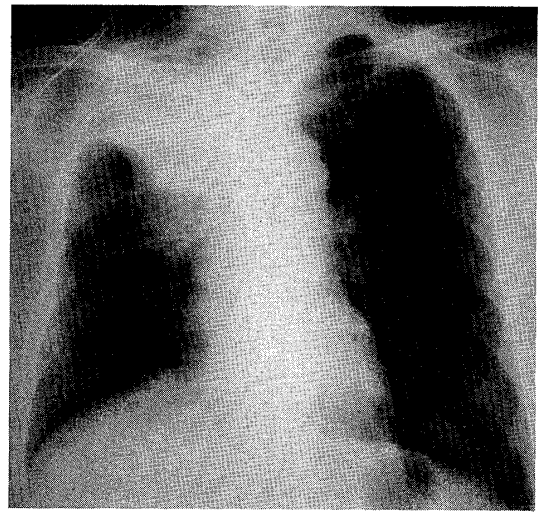
1. 国立療養所武雄病院内科
2. 長崎大学第2内科
3. 日赤長崎原爆病院内科

った。

画像所見：入院時の胸部レントゲン写真および胸部CTでは右肺門部の腫瘤とそれに伴う右上葉の無気肺，縦隔リンパ節腫脹を認めた(Fig. 1)。その他の肺野には異常を認めなかった。気管支鏡による右上葉からの擦過細胞診で肺小細胞癌と診断した。骨シンチにて肋骨，胸椎，右腸骨に多数の転移巣を認め，T2N3M1臨床病期Ⅳ期の進展型肺小細胞癌と診断した。

臨床経過(Fig. 2)：平成6年11月24日よりシスプラチン 90mg/m²(day 1)，エトポシド 100 mg/m²(day 1, 2, 3)による化学療法を2コース施行した。その結果，右上葉無気肺は改善し，動脈血ガスもPaO₂は93.5mmHgと正常化，2コース終了時点で効果はPRであった。しかし，血清クレアチニン値が2.1mg/dlと上昇し，腎機能障害を認めたため，3コース目以降は使用薬剤を変更し，CPT-11 80mg/m²を単剤投与した。平成7年2月9日，2月16日，3月9日，3月16日の計4回，総量560mg(320mg/m²)を投与したが，CPT-11による治療効果はNCであった。3月下旬より軽度の労作時呼吸困難と乾性咳嗽および37～38℃台の発熱を認めるようになり，

Fig. 1. Chest X-ray film on admission showing a right hilar mass and atelectasis of the right upper lobe.



3月27日の胸部レントゲン写真で両下肺野を中心にスリガラス様陰影を(Fig. 3A)，胸部CTでは右下肺野と左全肺野にびまん性の肺野濃度上昇を認めた(Fig. 3B)。血液検査では白血球数 19,000/mm³(分葉核球 62%，好酸球 5%，リンパ球 18%)，LDH 446IU/L，血沈1時間値 160mm/時，CRP 10.4mg/dlと高値を示し，動脈血ガス

Fig. 2. Clinical course after admission.

CDDP, cisplatin ; VP-16, etoposide ; CPT-11, irinotecan hydrochloride ; MPL, methylprednisolone ; PNL, prednisolone.

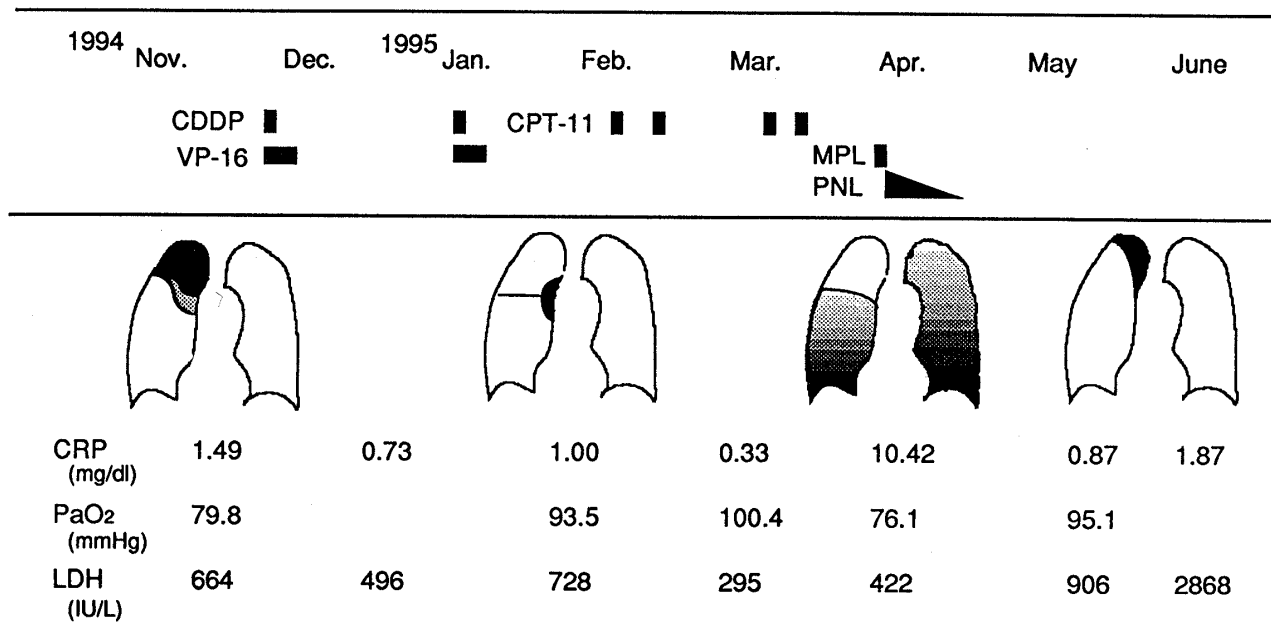
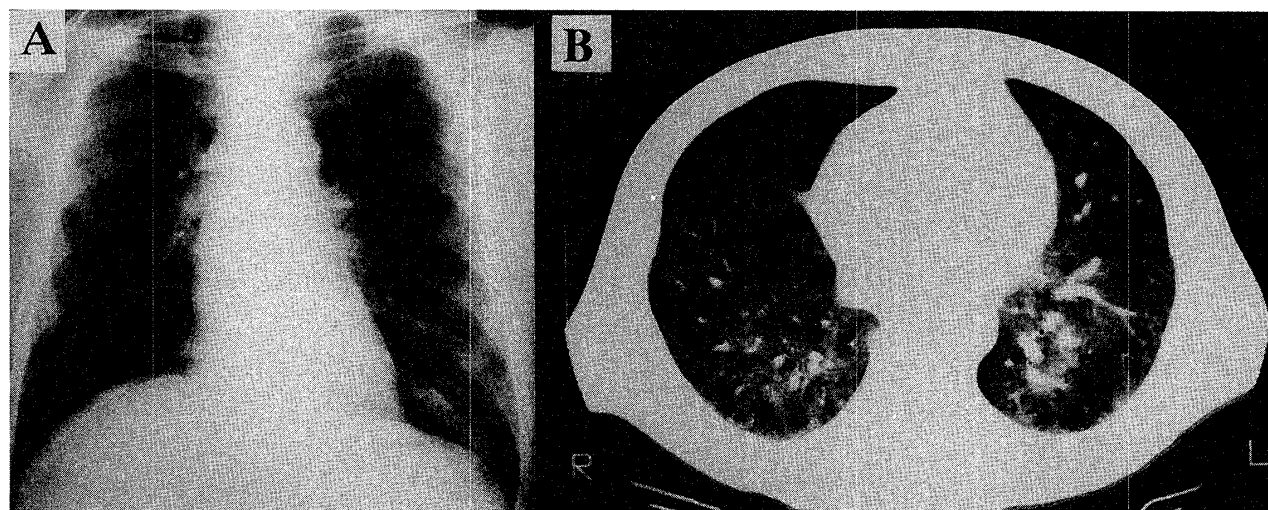
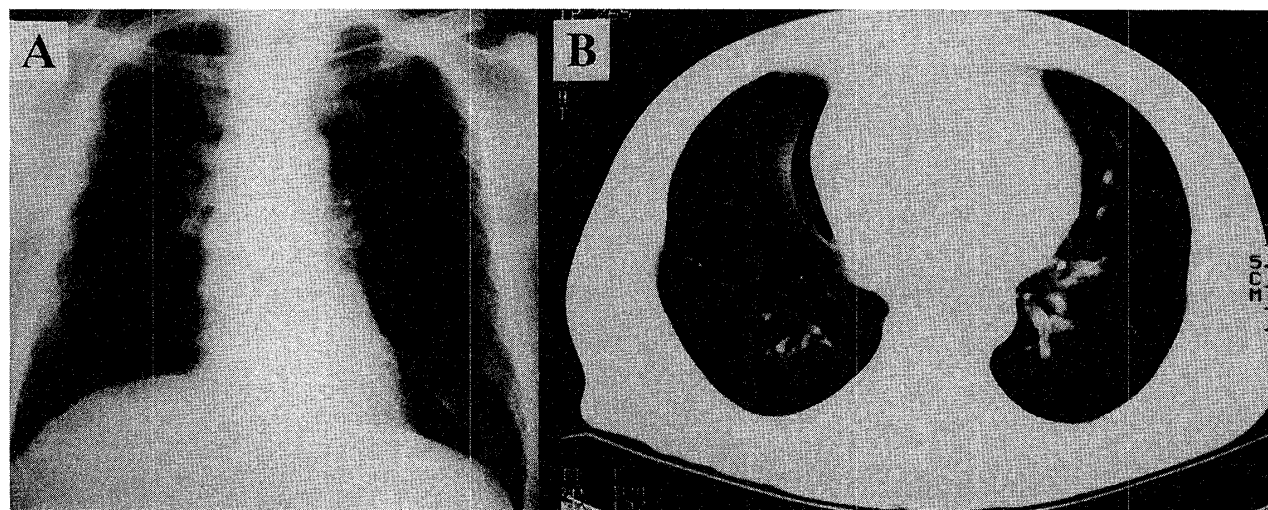


Fig. 3. Chest X-ray (A) and CT (B) films 43 days after the first CPT-11 treatment.**Fig. 4.** Chest X-ray (A) and CT (B) films after treatment with methylprednisolone.

ではPaO₂ 76.1mmHgと再度PaO₂の低下を認めた。喀痰検査では有意な菌は検出されず、画像で間質性陰影を呈していること、CPT-11投与後に急性発症している病変であることからCPT-11による薬剤性肺臓炎を強く疑った。3月30日からメチルプレドニゾン500mg/日を3日間静脈内投与とそれに引き続きプレドニゾン50mg/日の内服を開始した。メチルプレドニゾン投与後より解熱傾向を認め、CRPの低下と約2週間後の胸部レントゲン写真で間質性陰影の軽快(Fig. 4A)を認めた。胸部CTでも肺野濃度の正常化を認めた(Fig. 4B)。4月12日に施行した経気管支的肺生検では病理組織学的にも間質性病

変は認めず、ステロイドが著効したことが確認された。また、ステロイド治療前の保存血清では、サイトメガロウィルスやクラミジア、マイコプラズマの血清抗体価の上昇はなかった。肺臓炎回復後は抗癌剤の使用は行わず、原発巣のtumor volume reductionを目的として放射線照射を行ったが、原疾患の増悪により6月19日に死亡した。剖検では両肺ともに間質性病変は認めなかった。

考 察

近年、種々の薬剤による肺臓炎が問題となっている^{3),4)}。1990年の報告によると薬剤性肺臓炎

の原因は50.3%が抗癌剤および免疫抑制剤であり、23.8%が抗菌抗生剤である⁵⁾。従って、癌化学療法に併発する薬剤性肺臓炎は抗癌剤の重大な副作用の一つと考えられる。

新規抗癌剤であるCPT-11の開発治験における肺臓炎の発生は847例中11例(1.3%)であった。肺非小細胞癌に対するCPT-11毎週投与の第I相試験では1例(6%)⁶⁾、第II相試験では73例中6例(8%)に肺臓炎が出現している⁷⁾。さらに既治療肺小細胞癌16例に対する毎週投与の第II相試験では16例中2例(13%)にgrade 3とgrade 4の肺毒性が出現している⁶⁾。CPT-11の最高総投与量は1,000mg/m²で、最低総投与量は200mg/m²(平均総投与量611mg/m²)であった。CPT-11投与開始から症状発現までの期間は最長約6ヵ月、最短で14日であり、症例間に大きなばらつきはあるが、肺癌例9例中8例が3ヵ月以内に出現している。

さらに平成9年9月集計のCPT-11市販後の副作用発生状況調査によると⁸⁾、本邦では主に肺癌を含む1,014例にCPT-11が投与され、8例(0.8%)に肺臓炎を認めている。この8例はいずれも肺癌症例であり、合併疾患としては腎機能障害が1例、糖尿病が1例、慢性肝炎が1例であった。CPT-11投与開始から肺臓炎発症までの日数は最短で17日、最長で127日であり、平均44.3日であった。8例中1例は自然軽快し、残り7例に対してステロイドが投与され、4例が軽快し、3例が不変であった。

薬剤性肺臓炎は、その薬剤の障害機構から大きく細胞障害性と非細胞障害性の2つに分類される^{3),4)}。細胞障害性の薬剤はII型肺胞上皮や肺胞毛細血管を障害し、障害は薬物濃度依存性で不可逆的な場合が多い。非細胞障害性の場合には免疫学的機序を介して肺臓炎を引き起こす。

CPT-11は濃度依存性に細胞の分化誘導やアポトーシスを惹起することが知られており^{9),10)}、細胞障害性肺臓炎を起こすことは十分考えられる。しかし、本例のようにステロイドに良く反応する症例もあり、アレルギー反応の関与も考えられる。

Masudaらの報告によると¹¹⁾、CPT-11による肺臓炎の経気管支肺生検組織所見では、一部の肺胞腔はフィブリン浸出物によってできたヒアリン様膜で埋められ、間質は線維芽細胞の増殖とリンパ球の浸出を伴う浮腫を示し、多くの肺胞上皮細胞は異常に膨化していた。CPT-11においてもブレオマイシンと同様に上記肺障害機序の存在が疑われるが、詳細については今後の検討が待たれる。

治療は原因薬剤の中止とステロイドの早期投与であり、アレルギー機序のものは速やかに改善するが、細胞障害性の場合には不可逆的なことが多い。CPT-11第I相試験の肺臓炎の1例はステロイドによく反応し治癒している。肺非小細胞癌を対象とした第II相試験においてみられた肺臓炎6例中1例は胸部CTでのみ検出できる軽症であり、残りの5例はステロイドの投与が行われ、4例は治癒したが、1例は反応せず呼吸不全で死亡している。既治療肺小細胞癌第II相試験の2例では、1例はステロイドが奏効したが、1例は反応せず死亡している。我々の症例では、ステロイド使用により自覚症状と血ガスおよび胸部レントゲン写真の改善を認め、経過よりCPT-11による肺臓炎が強く疑われたが、剖検による肺の病理所見では間質性肺炎を示唆する所見はなかった。これは比較的早期にステロイドによる治療を行い著効したためと思われた。CPT-11投与後は薬剤性肺臓炎発症の可能性を念頭に置き、慎重な臨床的観察が必要と考える。

文 献

- 1) Chemotherapy : New agents, Combinations in small cell lung cancer. Lung Cancer 18 (Suppl 2) : 23-27, 1997.
- 2) Masuda N, Kudoh S, Fukuoka M: Irinotecan (CPT-11) : pharmacology and clinical applications. Crit Rev Oncol / Hematol 24 : 3-26, 1996.
- 3) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 1 : Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133 :

- 321-340, 1986.
- 4) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 2 : Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133 : 488-505, 1986.
 - 5) 近藤有好：間質性肺炎。最新医学 45 : 962-973, 1990.
 - 6) Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al : Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83 : 1164-1168, 1991.
 - 7) Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al : A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10 : 16-20, 1992.
 - 8) カンプト注，ヤクルト本社，東京，1998.
 - 9) Aller P, Rius C, Mata F, et al : Camptothecin induces differentiation and stimulates the expression of differentiation-related genes in U-937 human promonocytic leukemia cells. *Cancer Res* 52 : 1245-1251, 1992.
 - 10) Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al : Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 87 : 1876-1883, 1995.
 - 11) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al : CPT-11 : a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10 : 1225-1229, 1992.

(原稿受付 1998年6月12日／採択 1998年11月16日)

A Case of Drug-induced Pneumonitis Probably Due to Irinotecan Hydrochloride

*Junji Tsurutani^{1,2}, Minoru Fukuda², Masaaki Fukuda³
Hiroshi Takatani², Mikio Oka² and Shigeru Kohno²*

1. Internal Medicine, National Takeo Hospital, Saga;

2. Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki;

3. Internal Medicine,

Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital, Nagasaki, JAPAN

A 51-year-old patient with extensive small cell lung cancer was treated with a total of 560mg (320mg/m²) of irinotecan hydrochloride (CPT-11) following two cycles of cisplatin and etoposide. In the seventh week after the start of CPT-11 therapy, the patient complained of hacking cough and exertional dyspnea with a high fever. Chest X-ray film and chest computed tomogram showed ground-glass opacity mainly in both lower lung fields. Drug-induced pneumonitis due to CPT-11 was strongly suspected, and prednisolone was orally administered and methylprednisolone was administered intravenously. After the steroid therapy, the symptoms and lung opacity gradually disappeared. Although CPT-11-induced pneumonitis is rare, oncologists should be aware of the possibility of its occurring during or following CPT-11 administration.