

●症 例

小細胞肺癌・間質性肺炎の治療中に播種性水痘を発症し死亡した1例

大前美奈子^a 横村 光司^a 阿部 岳文^a
 秋山 訓通^a 野末 剛史^a 須田 隆文^b

要旨：症例は76歳，女性．間質性肺炎合併小細胞肺癌に対する化学療法中に間質性肺炎の増悪をきたした．Prednisolone 30 mg/日の内服で間質性肺炎は安定したが，1ヶ月後に水痘を発症し，多臓器不全・播種性血管内凝固症候群を併発してわずか1日の経過で死亡した．水痘発症の2週間前に夫が带状疱疹を発症していたことが判明し，感染源と考えられた．抗癌剤やステロイド使用中の免疫抑制状態にある患者が水痘を発症した場合，重症化し致命的な経過をとる場合もあることが報告されており，十分な注意が必要と考えられたため報告する．

キーワード：小細胞肺癌，間質性肺炎，易感染性宿主，播種性水痘，带状疱疹

Small cell lung cancer, Interstitial pneumonia, Immunocompromised host,
 Disseminated varicella zoster, Herpes zoster

緒 言

水痘は水痘・带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) による感染性疾患で，大半は小児期に罹患し終生免疫が獲得される予後の良い疾患であるが，成人の約10%はVZVに未感染で感染のリスクを有しており，免疫抑制状態においては再感染のあることも知られている¹⁾．成人や免疫抑制状態で発症した水痘は重症化しやすいとされ，播種性水痘から肺炎，脳炎・髄膜炎，肝炎，播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) などを併発して致命的な経過をたどる例もあることが報告されている²⁾．今回我々は，全身ステロイドおよび抗癌剤投与中に播種性水痘を発症し，短時間で死亡した間質性肺炎合併小細胞肺癌症例を経験した．带状疱疹は，VZV既感染者において細胞性免疫低下に伴い発症する発疹性疾患であるが，水痘と同様に接触・飛沫・空気感染によりVZVの周囲への感染源となりうるため，注意が必要である．医療現場において带状疱疹を発症する患者は少なくなく，他患者の致命的な感染症につながる可能性を認識しておく必要があると思わ

れ報告した．

症 例

患者：76歳，女性．

主訴：咳嗽・労作時呼吸困難．

既往歴：70歳，胃癌（幽門側胃切除術）．

生活歴：喫煙10本×26年（current-smoker）．

現病歴：20XX年5月に右下葉を原発とした小細胞肺癌 (cT2aN2M1b Stage IV) と診断され，同時に間質性肺炎を指摘された．1st lineの化学療法としてカルボプラチン (carboplatin: CBDCA) 300 mg/body + エトポシド (etoposide: VP-16) 113 mg/body を4コース行うも progressive disease (PD) と判定され，9月よりノギテカン (nogitecan: NGT) 1.1 mg/body による2nd lineの化学療法を開始したところ，10月に間質性肺炎の増悪をきたした．1ヶ月間のプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30 mg/日の内服治療により間質性肺炎は安定し PSL 25 mg/日へと漸減したが，小細胞肺癌は著明な増大傾向を認めたため3rd lineの化学療法導入目的で11月に入院となった．

現症：身長141 cm，体重33 kg，体温36.5℃，血圧114/62 mmHg，脈拍72/min，呼吸数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98%．

身体所見：両下肺背側で fine crackles を聴取する．

検査所見：末梢血では白血球 (WBC) 9,410/μl (好中球95.6%) と軽度の増多を認めたと，C反応性蛋白 (CRP) は0.1 mg/dl と上昇はみられなかった (表1)．肝機能は

連絡先：大前 美奈子

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学呼吸器内科

(E-mail: minako_o@sis.seirei.or.jp)

(Received 6 Mar 2015/Accepted 25 May 2015)

表1 主要な血液検査所見の推移

	Day 0	Day 8	Day 11	Day 14		Day 15
	入院日		外泊前日	帰院時	帰院3時間後	帰院12時間後
AST (IU/L)	24	30	48	712	681	1,053
ALT (IU/L)	46	61	86	419	414	729
LDH (IU/L)	303	243	310	3,531	3,729	4,609
ALP (IU/L)	267	242	257	481	469	610
CPK (IU/L)	47	30	42	186	168	276
BUN (mg/dl)	12	20	13	43	47	53
Cre (mg/dl)	0.43	0.60	0.47	1.04	1.13	1.89
CRP (mg/dl)	0.1	0.1	0.1	0.4	0.5	1.0
WBC (/ μ l)	9,410	4,660	4,390	3,600	4,290	9,350
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	22.9	17.6	16.9	4.6	4.0	3.3
Fbg (mg/dl)					233.0	154.0
AT-III (mg/dl)					120	69
FDP-DD (μ g/ml)					143.6	109.3



図1 胸部X線所見。右中下肺野縦隔側に均等影を認めた。両肺野の末梢側主体に淡い浸潤影が広がり、両下肺野には粒状影・網状影を認めた。

総ビリルビン (T-Bil) 0.6 mg/dl, AST 24 IU/L, ALT 46 IU/L, LDH 303 IU/L, ALP 267 IU/L と, ALT, LDH はわずかに高値であったがこれまでと著変なく, HbA1c (JDS) は 5.6% と正常範囲内であった。KL-6 は 1,350 U/ml, surfactant protein D (SP-D) は 175 ng/ml と上昇しており, NSE 68 ng/ml, Pro GRP 4,700 pg/ml と腫瘍マーカーは著明に上昇していた。

胸部X線写真 (図1): 右中下肺野縦隔側に均等影を認めた。両肺野の末梢側主体に淡い浸潤影を、両下肺野には粒状影・網状影を認めた。

胸部単純CT (図2a): 両下肺背側を主体に、胸膜下に層状に重なる輪状影と周囲のすりガラス影を認めた。右下葉に腫瘤影と右肺門および縦隔リンパ節腫脹があり、右下葉枝は高度に狭窄していた。

臨床経過: 小細胞肺癌に対する 3rd line の化学療法として CBDCA を 300 mg/body で Day 1 に、パクリタキ

セル (paclitaxel: PTX) 80 mg/body を Day 1, 8, 15 に投与する予定で治療を開始した。初期の有害事象はみられず, Day 11 の血液検査ではわずかに肝酵素の上昇を認めた (表1) ものの骨髄抑制はなく, 経過に問題がなかったため Day 12 より外泊に出かけた。Day 13 から倦怠感・食欲不振が出現し, Day 14 正午に帰院した際には強い倦怠感と 37.4°C の微熱, 24 回/min の頻呼吸, 体幹を中心に水疱を伴う皮疹 (図3) を認めており, 皮膚科医の診察で水痘と診断された。胸部単純CT (図2b) では両側にすりガラス影および浸潤影が新たに出現し, 血液検査では肝酵素の著明な上昇と血小板減少, 凝固系マーカーの異常も伴っており, 肺炎, 急性肝炎と DIC を呈していると判断された。播種性水痘が疑われたためただちにアシクロビル (aciclovir: ACV) の静脈内投与を開始したが, 皮疹は短時間に頸部・四肢へと広がり, その後意識障害を併発してショック状態となり, 帰院後16時間の経過で治療に反応せず死亡した。

死亡後の問診の結果, 水痘発症の18日前より同居中の夫が顔面の帯状疱疹に罹患し, その後5日間は生活をもにしていたことが判明した。また, 発症時の血液検査では酵素免疫法 (enzyme immunoassay: EIA) 法で VZV IgM 0.43 mg/dl, VZV IgG < 2.0 mg/dl といずれも上昇は認めなかった。

考 察

水痘は, 水痘あるいは帯状疱疹患者より VZV が感染することで発症する感染性疾患で, 感染経路には接触・飛沫・空気感染がある。大半は幼少期に感染し, 約2週間の潜伏期間の後に発熱・倦怠感といった全身症状に加え特徴的な水疱を伴う皮疹で発症し, 自然寛解後に終生免疫が獲得される。成人の約10%は未感染のため VZV

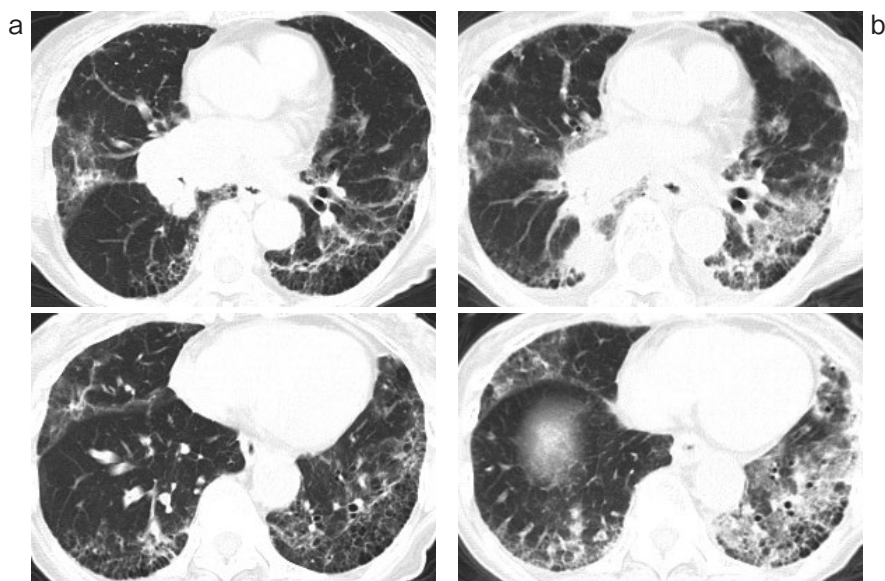


図2 胸部単純CT。(a)入院時。両下肺背側を主体に、胸膜下に層状に重なる輪状影と周囲のすりガラス影を認めた。右下葉に腫瘤影と右肺門および縦隔リンパ節腫脹があり右下葉枝は高度に狭窄していた。(b)Day 14。左下葉主体に広範なすりガラス影と斑状の浸潤影が急速に出現した。



図3 腹部皮膚所見。体幹を中心に、一部に痂皮を伴う数ミリメートル程度の丘疹、水疱が散在している。これらの皮疹は数時間のうちに頸部から四肢にも広がった。

の感染リスクを有しているとされ、また、免疫抑制状態においては再感染がみられることも知られている¹⁾。幼少期の水痘が一般に予後良好であるのに対して、成人に発症した際には皮膚局所への細菌感染や肺炎の合併に加え、髄膜炎や脳炎といった中枢神経系の合併症をきたしやすく、死亡率は小児の約25倍にも及ぶ²⁾とされている。Alineらは、ステロイド投与中の気管支喘息患者が劇症肝炎を合併した播種性水痘を発症し、その13日後に死亡したと報告しているが、臓器移植後、ステロイド剤や免疫抑制剤の投与中、AIDSといった免疫不全患者においては、劇症肝炎や重症肺炎に続きDICや横紋筋融解など

を呈する播種性水痘を発症し致命的な経過をとる例が報告されており、注意が必要である^{3)~5)}。

本症例は高齢で、抗癌剤治療・全身ステロイド投与が行われており高度の免疫不全状態にあったと考えられ、特徴的な皮疹と劇症肝炎、DICの併発から播種性水痘と診断した。胸部CTで斑状のすりガラス影および浸潤影が短期間出現しており、播種性水痘を契機とした間質性肺炎の増悪や急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS)、水痘肺炎に典型的とされる小結節は認めなかったが水痘肺炎⁶⁾の可能性も考えられた。水痘罹患歴やワクチン接種歴は確認できなかったが、帯状疱疹を発症した夫との接触歴があり、発症時の血液検査でVZV IgM、VZV IgGともに低抗体価であったことから夫からのVZVの初感染が疑われた。

免疫不全患者が水痘を発症した際には発症後早期のACVの静脈内投与が推奨されている²⁾が、免疫不全患者では皮疹に先行して腹痛や背部痛など非典型的な症状で発症する場合があります。診断までに時間を要することも少なくない^{5,7)}。本症例では診断2日前の採血ではわずかな肝機能の異常を認めるのみで症状もなく、その後の発症を予測することは困難であった。また、倦怠感が出現した翌日には水疱を伴う皮疹を確認し、ただちにACVの静脈内投与を開始したが劇症肝炎・DICを併発し、救命しえなかった。このように発症後では速やかに治療を試みても救命不能な患者が少なからず存在すると思われ、発症予防や重症化を防ぐための対策がきわめて重要と考

えられる。予防策としてはワクチン接種が最も有用とされ、全身ステロイド投与など免疫不全をきたす治療の導入前には水痘の罹患・ワクチン接種歴を確認し、既往のない患者に対しては治療導入前のワクチン接種を検討する必要がある⁸⁾⁹⁾。また、免疫不全患者がVZVに曝露した際にはACVの内服やvaricella zoster immune globulinが水痘の発症あるいは重症化の予防につながる事が報告されており²⁾⁶⁾⁹⁾、投与の検討が必要となる。本症例においても我々がVZV感染の既往の有無を事前に確認しておけば、ワクチン接種などの予防策を講じることができた可能性がある。また患者やその家族に帯状疱疹患者との接触による感染のリスクをあらかじめ説明し、曝露後は速やかに受診することの必要性を説明していれば、曝露を避けられたか、あるいは曝露後の予防内服等により播種性水痘の発症を防ぐことができた可能性もある。固形癌患者においては播種性水痘の発症は認めなかったとする報告もあるが¹⁰⁾、全身ステロイド投与中や血液腫瘍、骨髄移植患者等においては播種性水痘をはじめとした重症の水痘発症リスクが指摘されており、我々呼吸器科領域においても医療者側の認識を高めるとともに、患者および家族への教育が重要であると思われた。また現時点で免疫抑制患者に対する水痘の予防方法について定められたものはなく、事前検査の要否なども含めて一定の指針を設けることも望まれる。

本論文の要旨は、第101回日本呼吸器学会東海地方学会(2012年6月、名古屋)にて発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 山下裕之, 他. 成人に発症した水痘再感染による水痘肺炎および水痘. 感染症誌 2012; 86: 306-9.
- 2) Heininger U, et al. Varicella. Lancet 2006; 368: 1365-76.
- 3) Mona M, et al. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. J Infect Dis 2008; 197 (Suppl 2): S94-100.
- 4) Ursula H, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and rhabdomyolysis in fulminant varicella infection—case report and review of the literature. Infection 1998; 26: 306-8.
- 5) Aline CP, et al. Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain: a case report and review of the literature. Dig Dis Sci 2006; 51: 1221-5.
- 6) Mohsen AH, et al. Varicella pneumonia in adults. Eur Respir J 2003; 21: 886-91.
- 7) 加藤亜紀子, 他. 白血病維持療法中に激しい腰痛で発症した重症水痘の1例. 小児臨 1999; 9: 1799-803.
- 8) Ana MC, et al. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. J Infect Dis 2004; 8: 259-70.
- 9) Marin M, et al; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-40.
- 10) Seung T, et al. Varicella zoster virus infection during chemotherapy in solid cancer patients. oncology 2012; 82: 126-30.

Abstract**A case of unexpected rapid death due to disseminated varicella zoster that developed during treatments for metastatic small cell lung cancer and interstitial lung disease**

Minako Omae^a, Koshi Yokomura^a, Takefumi Abe^a, Norimichi Akiyama^a,
Tsuyoshi Nozue^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital

^bSecond Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 76-year-old female with interstitial lung disease (ILD) was diagnosed as metastatic small cell lung cancer in May 20XX and treated with systemic chemotherapy. During the 2nd line treatment, the ILD progressively deteriorated and prednisolone was administered orally by 30 mg/day. After 4 weeks, blisters suddenly erupted on her body with fever elevation, and she died in just one day with multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Although both specific IgG and IgM for varicella zoster did not elevate in the current case, it was highly suspected to be disseminated varicella zoster infection according to the characteristic skin eruption and surprisingly rapid death. Later, it became apparent that her husband had herpes zoster two weeks before her blisters eruption. Our current case indicates that it could be quite difficult to treat disseminated varicella zoster once developed, and, in addition to our attention, we should bring more patient and family attention to the herpes zoster infection during systemic chemotherapy or immunosuppressive treatments.