

症 例

ゲフィチニブによる間質性肺炎の詳細な経過を HRCT で追跡しえた肺腺癌の 1 例

瀧川奈義夫¹⁾ 柴山 卓夫¹⁾ 多田 敦彦¹⁾ 河田 典子¹⁾
木村 五郎¹⁾ 平野 淳¹⁾ 岡田 千春¹⁾ 宗田 良¹⁾
山鳥 一郎²⁾ 高橋 清¹⁾

要旨：肺腺癌症例に対しゲフィチニブを投与し，18 日目に軽度の労作時呼吸困難を生じた．胸部 X 線写真では不明瞭であったが，高分解能 CT にてすりガラス陰影を認め，間質性肺炎と診断した．2 度のステロイドパルス療法にて改善傾向にあったが，ステロイド剤の減量とともに再増悪した．発症後 46 日目に死亡されたが，計 8 回の高分解能 CT を施行し，間質性肺炎のステロイドに対する反応の詳細な経過を追跡しえた．すりガラス陰影は一時改善がみられたものの，消えることなく極めて難治性であった．病理解剖では，腺癌の意外に広範な肺内進展を認め，また小部分でびまん性肺胞傷害の像も認めた．死因は主に肺癌病変による呼吸不全で，ゲフィチニブによるびまん性肺胞傷害がそれを更に悪化させたと考えられた．

キーワード：ゲフィチニブ，間質性肺炎，肺癌，高分解能 CT，びまん性肺胞傷害

Gefitinib, Interstitial pneumonia, Lung cancer, High-resolution CT, Diffuse alveolar damage

緒 言

ゲフィチニブ（商品名：イレッサ）は，非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬として非常に有用な薬剤であることは相違ないが¹⁾，副作用として薬剤性肺障害が問題となっている²⁾．肺腺癌に対するゲフィチニブの投与後，間質性肺炎を発症し，high-resolution CT (HRCT) にて，間質性肺炎のステロイドに対する反応の詳細な経過を追えた症例を経験したので報告する．

症 例

症例：69 歳，女性．

主訴：咳嗽．

既往歴：心不全，不整脈（61 歳）．

家族歴：子宮癌（姉），糖尿病（兄）．

喫煙歴：なし．

現病歴：2002 年 8 月頃より咳嗽あり．10 月 7 日の住民検診で胸部異常影を指摘されていた．この頃より腰痛があり，10 月 28 日に近医整形外科を受診し，対症療法

を受けていた．また，同院循環器内科も受診し，高血圧，心不全，大動脈弁閉鎖不全症を指摘された．胸部異常影に関して，12 月 5 日に当院を紹介された．

入院時現症：身長 141.5 cm，体重 57.2 kg，体温 35.9℃，血圧 168/86 mmHg，脈拍 64/分，整．リンパ節は触知せず．心音は異常なく，両下肺野背側で捻髪音を聴取した．下部胸椎に叩打痛を認めた．Performance status は 3 であった．

入院後経過：胸部 X 線写真および胸部 CT にて，右上肺野（S²）に結節影と全肺野のびまん性の粒状影および小結節影を認めた．また，対側縦隔リンパ節（#4）の腫脹と両側胸水も認めた．右胸水穿刺にて Class IV adenocarcinoma，胸水中 CEA は 334.0 ng/ml（血清 CEA は 46.4 ng/ml）であった．骨シンチグラムおよび胸腰椎の MRI にて Th 11-12 への骨転移を認めた．以上より，T4N3M1 の IV 期の肺腺癌と診断した．治療経過を Fig. 1 に示す．12 月 13 日より 12 月 27 日まで，Th 11-12 への放射線治療 30 Gy（3 Gy/日 × 10 回）を施行し，腰痛は軽減した．2003 年 1 月 8 日には右胸腔ドレナージを施行し，1 月 10 日にピシバニール 5 KU を胸腔内注入後，1 月 15 日にドレーンを抜去した．

1 月 20 日の胸部 X 線写真を Fig. 2a に示す．1 月 21 日よりゲフィチニブ 250 mg/日の投与を開始し，1 月 25 日には呼吸困難および咳嗽も軽減してきており，2 月 4

〒701 0304 岡山県都窪郡早島町早島 4066

¹⁾国立療養所南岡山病院内科

²⁾国立病院岡山医療センター臨床検査科

（受付日平成 15 年 10 月 31 日）

日の胸部 X 線写真では腫瘍縮小効果を認めていた。しかしながら、2月6日に軽度の労作時呼吸困難を訴えた。ゲフィチニブ投与前日の動脈血液ガス分析では、鼻カニューレ 2 L/分で pO_2 62.2 torr, pCO_2 43.8 torr, 2月7日には、鼻カニューレ 3 L/分で pO_2 62.4 torr, pCO_2 44.0 torr であった。2月7日の血液生化学検査では、CRP は 8.72 mg/dL と高値を示したが、1月20日の 18.46 mg/dL よりも低下しており、LDH, KL-6, SP-A, SP-D は正常範囲であった (Table 1)。なお、ゲフィチニブに対するリンパ球幼若化試験の Stimulation Index は 128% と陰

性であった。同日の胸部 X 線写真 (Fig. 2b) では明らかではなかったが、胸部 CT (Fig. 3, Fig. 4b) では、投与前 (Fig. 4a) には存在しなかった両側肺野の淡いすりガラス陰影を認めた。ゲフィチニブによる間質性肺炎と考えこれを中止し、以下のステロイド治療を開始した (Fig. 1)。2月7日より9日まで、ステロイドパルス療法として、メチルプレドニゾロン 1g/日を投与し、10日の HRCT では改善傾向を認めた (Fig. 4c)。プレドニゾロン (PSL) 60 mg/日としたが、12日の HRCT では再増悪を認めたため (Fig. 4d)、14日より2度目のステ

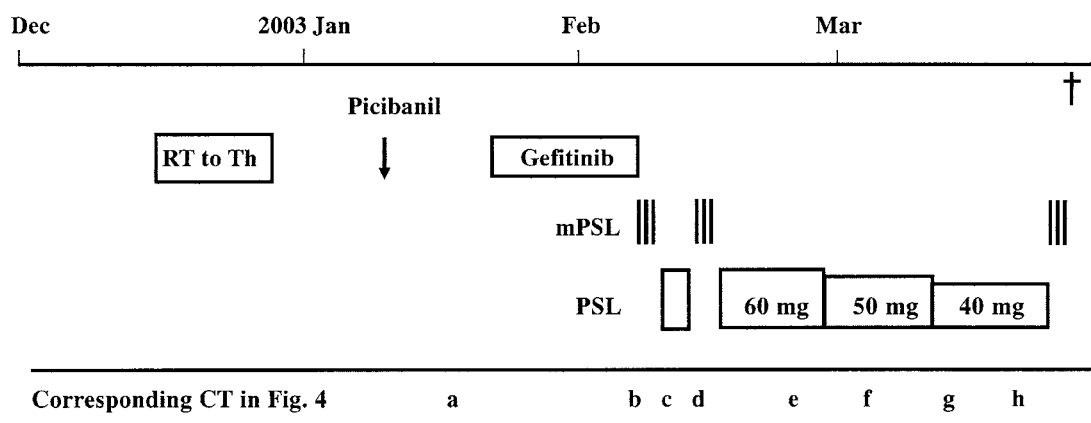


Fig. 1 Clinical course. RT, radiation ; mPSL : methylprednisolone, PSL, prednisolone.

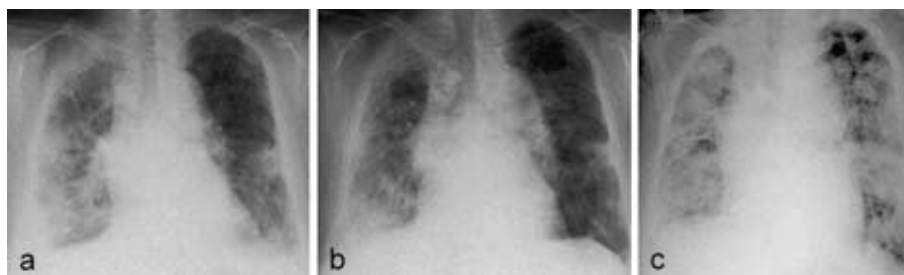


Fig. 2 (a): Chest radiograph on Jan 20, 2003 (the day before the initial gefitinib treatment) showing consolidation, nodules and reticulo-linear shadows bilaterally. (b): Chest radiograph on Feb. 7 showing no clear increase of interstitial shadow. Consolidation was a little improved. (c): Chest radiograph on March 24 (8 hours before death) showing consolidation and ground-glass opacity throughout the lung fields.

Table 1 Laboratory data on the day of the detection of interstitial pneumonia

<i>Hematology</i>	RBC	359 × 10 ⁴ /μL	ALP	281 IU/L	SP-A	4.3 U/mL
WBC	Hb	9.9 g/dL	LDH	209 IU/L	SP-D	17.2 U/mL
Neu	Ht	30.6%	γ GTP	40 IU/L	<i>Arterial blood gases</i>	
Ly	Plt	39.2 × 10 ⁴ /μL	T-Bil	0.2 mg/dL	(O ₂ 3L/min)	
Mo	<i>Biochemistry</i>		<i>Serology</i>		pH	7.469
Eo	AST	32 IU/L	CRP	8.72 mg/dL	PaO ₂	62.4 torr
Ba	ALT	17 IU/L	KL-6	80 ng/mL	PaCO ₂	44.0 torr

ロイドパルス療法を施行した .17 日より PSL 60 mg/日、28 日より PSL 50 mg/日、3 月 14 日より PSL 40 mg/日と漸減し、この間は HRCT 上も徐々に改善していた (Fig. 4e, 4f, 4g)。3 月 19 日の HRCT にてわずかに悪化傾向を認め (Fig. 4h)、21 日より 3 度目のパルス療法

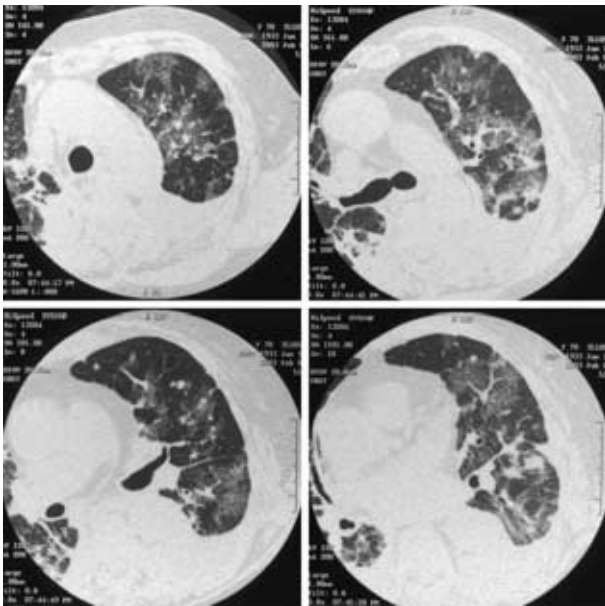


Fig. 3 Chest HRCT films (Feb. 7) show marked ground-glass opacity representing interstitial pneumonia.

を施行したものの、3 月 24 日に急速な呼吸不全のため死亡された。死亡 8 時間前の胸部 X 線写真 (Fig. 2c) では、両側肺に斑状影とすりガラス影が急速に広がっていた。喀痰からは、細菌、真菌ともに検出されなかった。喀痰のカリニ抗原 (Polymerase Chain Reaction 法) は陰性であった。血中サイトメガロウイルス抗原 (C7-HRP) は、発症日は陰性であったが、死亡日は 30,000 個中 15 個が陽性であった。

病理解剖所見

肺内の各所に広く、肺胞腔内面に沿ったクララ細胞型の腺癌の増生が認められた (Fig. 5a)。主に肺胞内面に沿った増生を示しており、小部分では、癌性リンパ管症の像も認められた。右肺上葉では、癌病巣の中の線維化部分が大きく、原発巣と考えられる病変が認められた。癌の進展の見られないところでは、部分的に硝子膜形成を示すびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) の像が認められた (Fig. 5b)。サイトメガロウイルス肺炎を示唆する細胞内封入体およびカリニ肺炎などの所見は認められなかった。

考 察

ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎の画像所見は、CT により 4 種類に分類されている³⁾。すなわち、(1) 肺野の中核側中心にびまん性に広がる淡いすりガラス陰影または浸潤影で、陰影の濃淡が目立ち、牽引性気

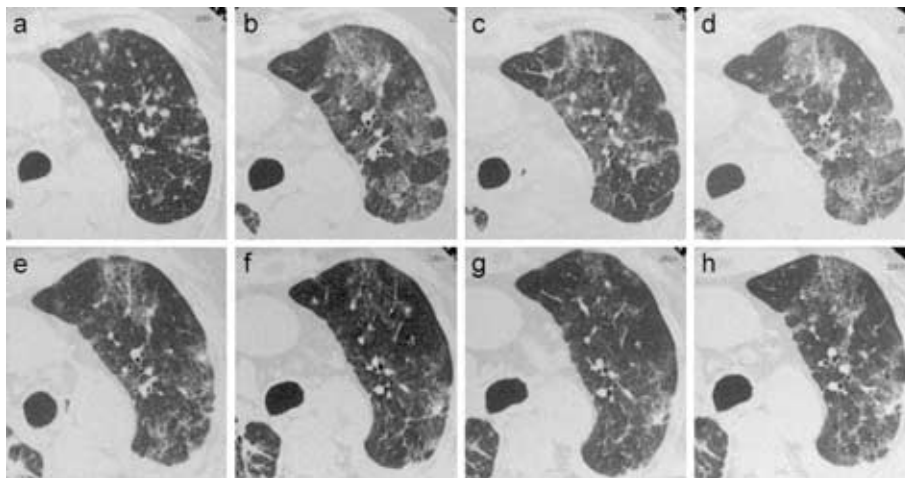


Fig. 4 Chest HRCT film showing fine nodules considered to be pulmonary metastases (Jan. 16, 2003; before treatment with gefitinib (a)) Chest HRCT films showing marked ground-glass opacity representing interstitial pneumonia (Feb. 7) (b); and slight reduction of the opacity on Feb. 10 (after 1st steroid pulse therapy (c)) Chest HRCT films showing increasingly dense ground-glass opacity (Feb. 12; during treatment with PSL 60 mg (d)); slight decrease of the opacity on Feb. 20 (after 2nd steroid pulse therapy (e)); further reduction of the opacity on March 3 (during treatment with PSL 50 mg (f)); no particular change on March 12 (during treatment with PSL 40 mg (g)); and slight deterioration of the ground-glass shadow on March 19 (h)

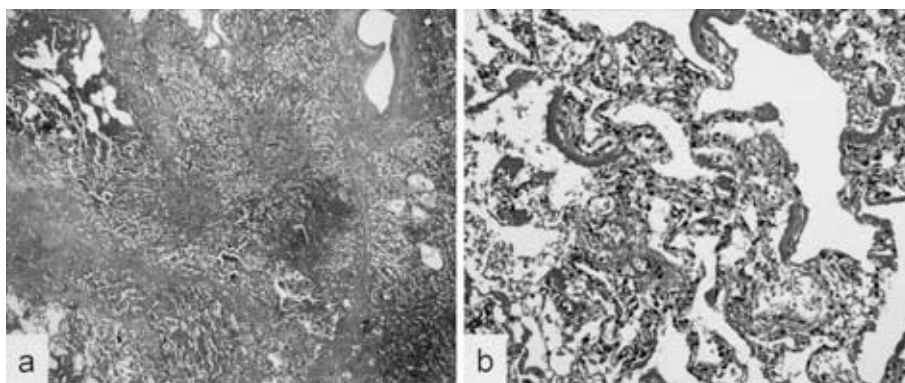


Fig. 5 Histology of the lung at autopsy. Widespread adenocarcinoma in the alveolar architecture (a, HE stain) Diffuse alveolar damage showing formation of an intraalveolar hyaline membrane (b, HE stain)

管支拡張所見などの構造改築に伴う acute respiratory distress syndrome (ARDS) パターン ; (2) 肺野末梢に非区域的に分布する斑状の浸潤影ないしすりガラス陰影の cryptogenic organizing pneumonia (COP) パターン ; (3) 肺野の斑状のすりガラス陰影または浸潤影でしばしば多小葉中心性分布を示し、陰影内部に小葉内網状影を伴うことが多い acute eosinophilic pneumonia (AEP) パターン ; (4) 肺野に広がる淡いすりガラス陰影で、肺野の縮小は認めない non-specific infiltration のパターンの 4 分類である .

本症例は、構造改築所見は認められない非区域性的の淡いすりガラス陰影で、初期の間質性肺炎と考えられ、non-specific infiltration のパターンであった . 通常の薬剤性肺炎の場合、本症例のように早期に発見しステロイド剤を十分投与し、ゆっくりと漸減すれば改善するものが多い . ステロイド療法にもかかわらず画像所見の改善までに 2~3 カ月を要する薬剤性肺炎として、アミオダロンによるものがある⁴⁾ . アミオダロンの血中半減期は 13 日から 60 日と非常に長く⁵⁾、その代謝物の細胞内蓄積と画像所見の緩慢な改善との関係が想定されている⁴⁾ . それに比し、ゲフィチニブの血中半減期は 34 時間から 65 時間と短く⁶⁾、また肺障害の作用機序も不明であり、その解明と治療法の確立が切に望まれる .

本症例は、ゲフィチニブ投与前に胸椎への放射線治療を施行したが、肺は照射野外であり、放射線肺炎は考えにくかった . ビシバニールの胸腔内注入による間質性肺炎⁷⁾も否定はできないが、臨床経過からもこれまでのゲフィチニブによる肺障害の報告^{2,8,9)}に合致する症例と考えている .

死亡 5 日前の HRCT、死亡 8 時間前の胸部 X 線写真 (Fig. 2c) から、間質性肺炎による ARDS を主たる死因と考えていた . 肺癌の経過中におこる間質性肺炎として

は、サイトメガロウイルス肺炎あるいはカリニ肺炎なども考慮しておく必要がある . 本症例はステロイド剤を約 7 週間使用し、しかも血中サイトメガロウイルス抗原が死亡日には陽性となっており、サイトメガロウイルス肺炎の合併も疑われた . しかしながら、病理解剖からはその所見は認められなかった . 剖検標本では、肺癌の肺内進展は意外に広範で、それに比較すると DAD は小部分に過ぎず、肺癌が呼吸不全の主たる原因で、ゲフィチニブによる DAD が更にそれを悪化させたと考えられた . ゲフィチニブによる急性肺障害の頻度は本邦において 1.9%、そのうち約 30% が死亡したと報告されている⁸⁾ . 死亡報告例の中には、本症例のようにゲフィチニブによる急性肺障害を過大視していた事例が含まれている可能性があり、HRCT など画像診断の発達した現在においても、病理解剖の重要性を再認識した症例でもあった .

結 語

ゲフィチニブによる間質性肺炎のステロイドに対する反応の詳細な経過を HRCT で追えた本症例は、貴重なものと考えられ報告した .

本論文の要旨は、第 38 回日本呼吸器学会中国四国地方会 (平成 15 年 7 月 18 日、下関市) において発表した .

文 献

- 1) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
- 2) Inoue A, Saijo Y, Maemoto M, et al: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137-139.

- 3) 酒井文和, 楠本昌彦, 上甲 剛: ゲフィチニブ (イレッサ) による肺障害: 画像診断. 日本胸部臨床 2003; 62: 496-505.
- 4) Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, et al: Amiodarone pulmonary toxicity. Ann Intern Med 1982; 97: 839-845.
- 5) Joelson J, Kluger J, Cole S, et al: Possible recurrence of amiodarone pulmonary toxicity following corticosteroid therapy. Chest 1984; 85: 284-286.
- 6) Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al: ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2240-2250.
- 7) 海老名雅仁, 梅津康生, 高橋 徹, 他: OK-432 免疫療法による間質性肺炎. 分子呼吸器病 1997; 1: 187-194.
- 8) アストロゼネカ社. ゲフィチニブ (イレッサ錠 250) の急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) に関する専門家会議最終報告. 2003. 3. 26.

Abstract

Interstitial Pneumonia due to Gefitinib Followed in Detail by High-Resolution CT in a Patient with Adenocarcinoma of the Lung

Nagio Takigawa¹⁾, Takuo Shibayama¹⁾, Atsuhiko Tada¹⁾, Noriko Kawata¹⁾, Goro Kimura¹⁾, Atsushi Hirano¹⁾, Chiharu Okada¹⁾, Ryo Soda¹⁾, Ichiro Yamadori²⁾ and Kiyoshi Takahashi¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital, 4066 Hayashima-cho, Tsukubo-gun, Okayama 701-0304, Japan

²⁾Department of Clinical Pathology, National Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Okayama, 701-1192, Japan

We describe the case of a 69-year-old woman with advanced adenocarcinoma of the lung, in whom interstitial pneumonia was induced by gefitinib. The shadow was not clear on chest radiography, but diffuse ground-glass opacity was detected on high-resolution CT. Two treatments with pulse corticosteroids improved the lung injury temporarily. However, it became worse on reduction of the steroids. The improvement and deterioration of the pneumonia had been followed in detail by 8 examinations by high-resolution CT. The ground-glass opacity seen in the CT did not completely disappear or progress rapidly under steroid therapy. The patient died 46 days after the onset of the pneumonia. Autopsy disclosed marked cancerous invasion of the lung, and diffuse alveolar damage was also recognized in parts. The cause of death was considered to be respiratory failure due mainly to cancer progression and additionally to diffuse alveolar damage induced by gefitinib.