

I

抗悪性腫瘍薬（細胞障害性抗癌薬）

CASE

8

ステロイド投与後も発熱が遷延した
carboplatinとpaclitaxelによる薬剤
性間質性肺炎

ポイント

- ➔パクリタキセル（paclitaxel:PTX）による薬剤性肺障害の発症頻度は0.54%と高くはない。カルボプラチン（carboplatin:CBDCA）による薬剤性肺障害の発症頻度は0.1%未満とほとんどみられない。
- ➔本例はステロイド投与により肺病変は改善していたが、発熱は遷延した。発熱の原因として腫瘍熱の関与も考えられた。

症例

年齢, 性別	54歳, 女性
主訴	発熱, 労作時呼吸困難, 食思不振
合併症	卵巣がん(45歳より加療中)
生活歴	喫煙なし, 飲酒なし
アレルギー歴	特記事項なし
家族歴	特記事項なし
現病歴	X-9年6月, 卵巣がんに対して子宮全摘・付属器切除・大網切除・低位前方直腸切除術が施行された。 7月~9月, CBDCA+PTX 3コース施行。 10月, 追加手術(左骨盤内リンパ節切除)が施行された。 11月~X-8年10月, CBDCA+PTX 7コース施行。 X-5年6月, 再発し当院産婦人科紹介。 7月~X-2年9月, CBDCA+ドセタキセル(docetaxel:DTX) 13コース施行。 10月~X-1年5月, シスプラチン(cisplatin:CDDP)+イリノテカン(irinotecan:CPT-11) 3コース施行。 6月~X年2月, ペグ化リポソームドキシソルピシン(pegylated liposomal doxorubicin:PLD) 6コース施行。 3月, CBDCA+PTX開始。 X年7月下旬にCBDCA+PTX 4コース目が施行された。翌日より38℃台の発熱が出現し, 改善しないため10日後に婦人科を受診した。同日施行された胸部X線写真で両側下肺野の透過性低下を認め, 8月上旬に当科を紹介された。酸素化は保たれていたが発熱による食思不振があり, 精査加療目的に入院した。

転科時身体所見

身長	151.2cm
体重	49.8kg
体温	37.5℃
脈拍	58/分・整
血圧	110/58mmHg
SpO ₂ (室内気)	93%

表在リンパ節は触知しない。

両側下背部で吸気時に fine crackles を聴取する。

転科時検査所見

血算	
Hb	9.7g/dL
WBC	8,420/ μ L
Neu	90.0%
Lym	5.3%
Mon	2.0%
Eos	2.5%
Bas	0.2%
Plt	28.0万/ μ L

血液生化学所見	
TP	5.4g/dL
Alb	2.7g/dL
AST	22U/L
ALT	12U/L
ALP	153U/L
γ -GTP	11U/L
LDH	280U/L

T.bil	0.6mg/dL
BUN	10mg/dL
Cr	0.6mg/dL
Na	139mmol/L
K	4.0mmol/L
Cl	104mmol/L
KL-6	522U/mL

免疫学所見	
CRP	4.60mg/dL

膠原病関連検査	
RAPA	40倍未満
抗核抗体	40倍未満

薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)	
カルボプラチン	(-)
パクリタキセル	(-)

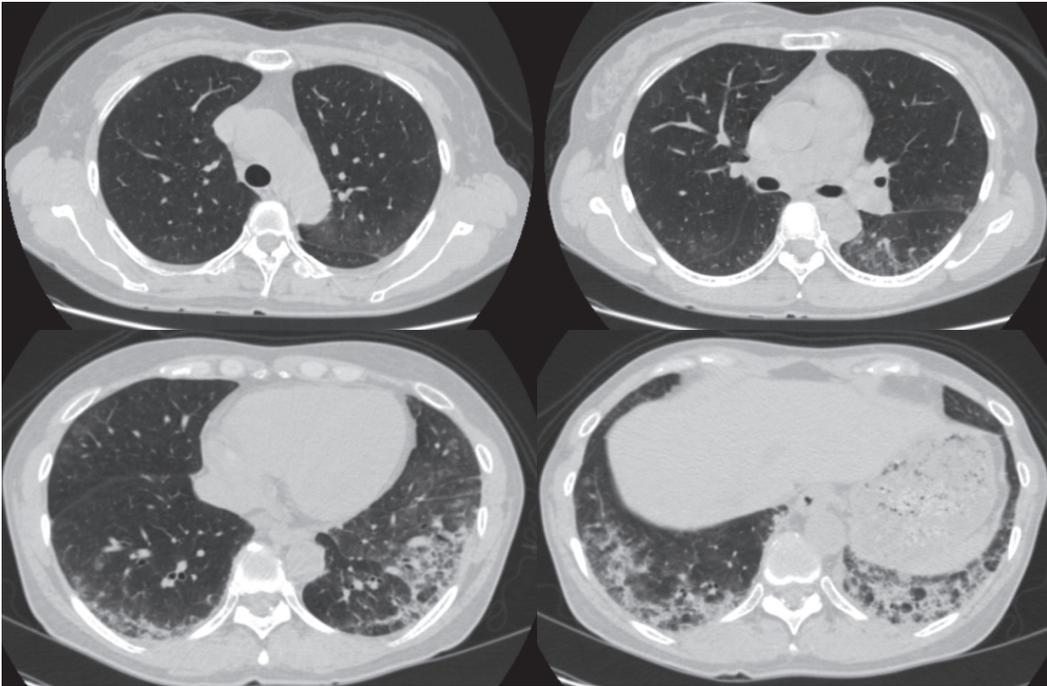
婦人科受診時胸部X線写真

当科入院3日前



両側下肺野に網状影を認める。左下肺野に浸潤影を伴う。両側肋骨横隔膜角 (CP-angle) は鋭角

入院前日胸部CT



両側上葉，中葉の背側優位にすりガラス様陰影を認め，下葉は気管支血管束沿いの浸潤影を認める。牽引性気管支拡張は明らかではない

入院後経過 (図1)

入院当日に気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄，経気管支肺生検：図2)を施行した。第2病日よりプレドニゾロン(prednisolone:PSL)35mg/日(0.75mg/kg/日)による加療を開始した。PSL投与後，発熱と食思不振は速やかに改善した。

しかし，第8病日頃より3日に1回38.0~39.0℃の発熱が出現した。腫瘍熱と考え，ナプロキセン錠200mg分2朝夕食後の内服を開始したが解熱しなかった。第21病日に胸腹部造影CTを施行したが，肺の間質陰影は改善しており，腹部リンパ節の一部が軽度増大している以外に発熱のフォーカスとなる所見は認めなかった。熱源検索目的に心臓超音波検査，下肢静脈超音波検査，歯科受診を行った。歯科受診で齲歯を指摘されたが，高熱の原因にはなり得ないと判断された。第41病日にガリウムシンチグラフィを施行したが，肺野の間質性変化に軽度集積を認めたのみだった。

第29病日よりセフェピム(cefepime:CFPM)2g，1日3回+クリンダマイシン(clindamycin:CLDM)600mg 1日2回を開始した。薬疹を疑うエピソード

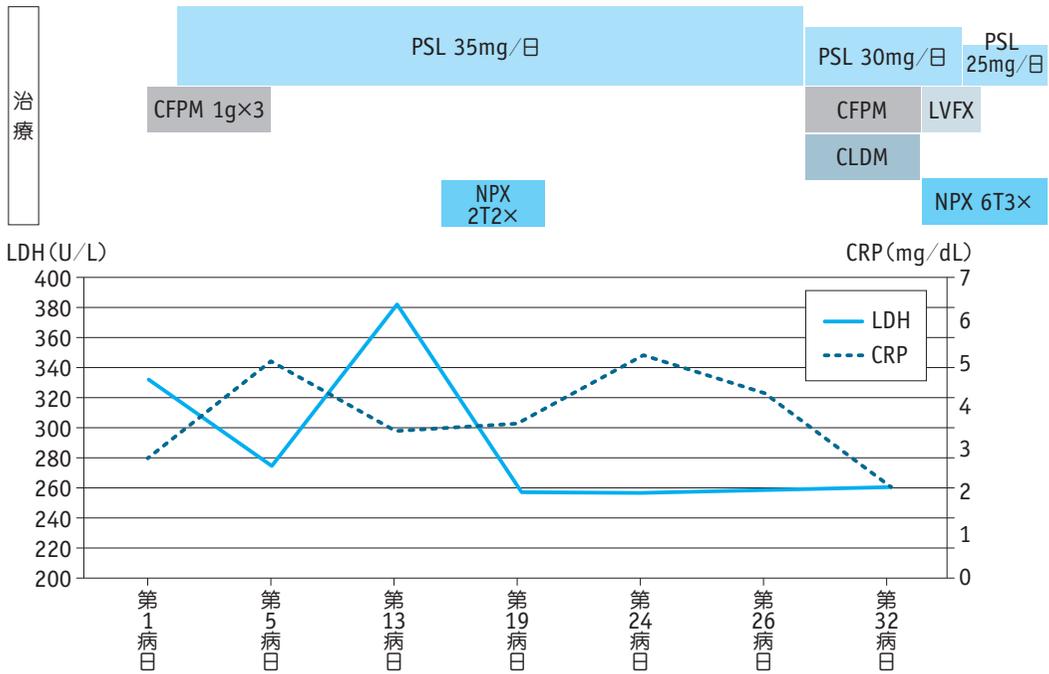


図1 治療経過

経過中、酸素投与を要しなかった。NPXを十分量使用した後に解熱した
 CFPM:セフェピム, CLDM:クリンダマイシン, LVFX:レボフロキサシン, NPX:ナプロキセン

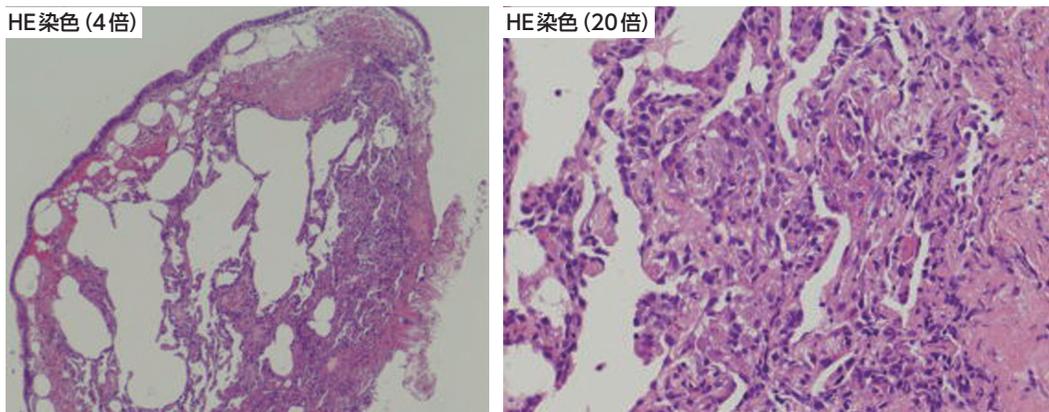


図2 病理組織所見 (transbronchial lung biopsy:TBLB, 右B^{8b})

肺胞内に軽度な組織球の浸潤, 線維芽細胞からなる肉芽組織の形成を伴う器質化を認める

があり第33病日よりレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 内服に変更したが、発熱のピークが日中から夜間に移ったのみだった。第36病日よりナプロキセン錠600mg分3毎食後を再投与したところ解熱した。

第40病日頃から心窩部不快感を認め、第46病日に上部消化管内視鏡検査を施行したところ、非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) およびPSLが原因と考えられる多発潰瘍を認めた。その後、患者の希望でナプロキセンを漸減、終了したが、発熱は再燃しなかった。

第29病日よりPSLの漸減を開始し、20mgまで漸減して、第52病日に退院した。以降外来で漸減し、第67病日にPSLを終了した(図3)。

その後CDDP単剤による化学療法を開始した。5カ月後に咳嗽と呼吸困難が出現し、当科に再入院した。胸部CTで経時的に増大する多発結節、縦隔リンパ節腫大に加えて左下葉の間質性変化の増強を認めた。気管支鏡検査は咳嗽が強く困難であった。薬剤性肺障害の可能性も考えられたため、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) パルス療法後にPSL 40mgで治療したが、症状は改善せず、卵巣がんの多発肺転移およびがん性リンパ管症と診断した。

初回薬剤性肺障害発症から10カ月後に永眠した。

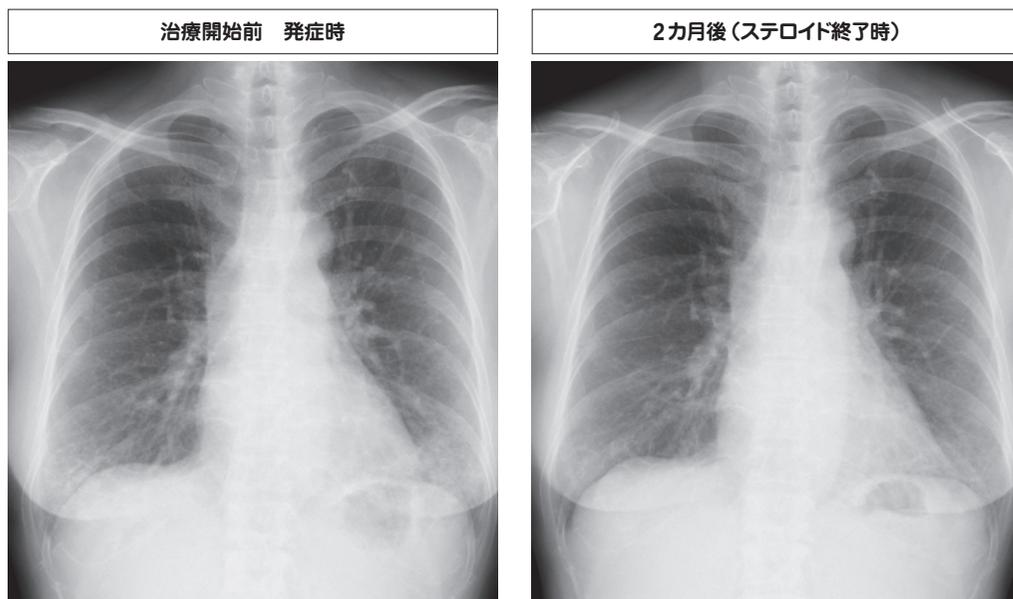


図3 胸部X線写真

治療前と比べて、ステロイドを終了した2カ月後のX線写真では両側下肺野の透過性が改善している

本症例のまとめと考察

被疑薬	パクリタキセル
原疾患・症状	卵巣がん
投与から発症までの期間	約4カ月
画像パターン	NSIPパターン
DLST	CBDCA:陰性, PTX:陰性
BAL所見	マクロファージ72%, リンパ球21%, 好中球6%, 好酸球1%, 好塩基球0%
病理組織所見	肺胞内に軽度な組織球の浸潤, 線維芽細胞からなる 肉芽組織を伴う器質化を認める (TBLB)
臨床診断	薬剤性間質性肺炎
治療	被疑薬中止, 酸素投与, ステロイド, NSAIDs
転帰	軽快

BAL:気管支肺胞洗浄, DLST:薬剤リンパ球刺激試験, NSIP:非特異性間質性肺炎

被疑薬

CBDCAによる薬剤性肺障害の発症頻度は0.1%と考えられている。CBDCA使用例の薬剤性肺障害は報告が散見されるが、ほとんど多剤併用で用いられており¹⁾、CBDCA単剤での発症報告は気管支動脈に注射した1例のみであった²⁾。

PTXによる薬剤性肺障害の発症頻度は0.5~1%未満と考えられている³⁾。

投与数時間で発症するアレルギー性反応による肺障害は、PTXの溶媒であるポリオキシエチル化ヒマシ油 (Cremophor[®]EL) による過敏性反応も原因の1つと考えられている³⁾。過敏性反応が原因の肺障害は肺の構造変化を伴わないすりガラス様陰影が主の過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) 類似様の高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) 所見を呈することが多い⁴⁾。

PTX投与により末梢血リンパ球から放出される白血球遊走阻止因子 (leukocyte migration inhibitory factor: LMIF) や⁵⁾、マクロファージからの腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) - α やインターロイキン (interleukin: IL) - 1 の mRNA 発現の増加により誘導されたサイトカイン⁶⁾ が肺障害の原因の1つと考えられている。病理学的に肉芽腫形成を伴う cellular interstitial pneumonia, びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) 等も報告されている³⁾。本症例の病理組織は線維芽細胞からなる肉芽組織の形成を伴う器質化像を呈していた。

本症例では、薬剤性肺障害診断の参考所見として用いられる薬剤リンパ球刺激試

験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) において, CBDCA と PTX はともに陰性だった。抗悪性腫瘍薬の DLST 陽性率は 33% と報告されており⁷⁾, 陰性だったから被疑薬ではないということではなく, 報告頻度と使用薬剤より, 本症例では PTX が最も疑わしい薬剤と考えられた。

腫瘍熱

腫瘍熱の発症機序として, 腫瘍自体が産生する発熱性サイトカインによる発熱と, 腫瘍が産生する炎症性サイトカインや腫瘍の壊死ならびに虚血による炎症によって炎症細胞あるいは間葉系細胞を介して産生される発熱性サイトカインによる発熱がある⁸⁾。

発熱性サイトカインには IL-1, IL-6, TNF- α , インターフェロン (interferon: IFN) 等が知られている。これらが血流によって視床下部近傍の血管網の内皮細胞に運ばれ, そこでプロスタグランジン (prostaglandin: PG) E₂ の産生が促進される。増加した PGE₂ が視床下部の体温中枢に作用して, 体温中枢のセットポイントが上昇することで発熱する⁹⁾。

1984年に Chang らが, 腫瘍熱患者に対してプロピオン酸系の NSAIDs であるナプロキセンを経口投与し解熱が得られたが感染による熱には不応であったと報告した¹⁰⁾。作用機序はシクロオキシゲナーゼ阻害作用による PGE₂ 合成抑制と推測されており, 1日 600mg 分3から開始し, 熱型が安定したら漸減し, 2週間投与を目安に中止を検討するとされている⁸⁾。本症例も十分量のナプロキセンを投与後は解熱が得られ, 中止後も発熱は再燃しなかった。

文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2018. 第2版. メディカルレビュー社, 2018, p71.
- 2) 佐々木秀文, 他: 日呼外会誌. 1997; 11(4): 537-41.
- 3) 荒川浩明: 臨画像. 2008; 24(2): 216-23.
- 4) 酒井文和, 他: 治療. 2007; 89(12): 3149-55.
- 5) Fujimori K, et al: Oncology. 1998; 55(4): 340-4.
- 6) Ding AH, et al: Science. 1990; 248(4953): 370-2.
- 7) 近藤有好: 結核. 1999; 74(1): 33-41.
- 8) 藤原豊博: 月刊薬事. 2009; 51(7): 1071-3.
- 9) 柏木清輝, 他: 緩和医療学. 2000; 2(2): 241-2.
- 10) Chang JC, et al: Am J Med. 1984; 76(4): 597-603.