

局所進行性膀胱癌に対する Gemcitabine-Cisplatin 療法中に 発症した間質性肺炎の 1 例

松村 英理¹, 芦刈明日香¹, 田崎 新資¹

原永 修作², 豊里 友常¹, 安次嶺 聡¹

町田 典子¹, 大城 吉則¹, 斎藤 誠一¹

¹琉球大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

²琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

A CASE OF INTERSTITIAL PNEUMONIA DURING GEMCITABINE AND CISPLATIN CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BLADDER CANCER

Eiri MATSUMURA¹, Asuka ASHIKARI¹, Shinsuke TASAKI¹,
Syusaku HARANAGA², Tomotsune TOYOSATO¹, Satoshi ASHIMINE¹,
Noriko MACHIDA¹, Yoshinori OSHIRO¹ and Seiichi SAITO¹

¹The Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

²The Department of Infection・Respiratory・Digestive Internal Medicine,
Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

A 76-year-old woman received chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC therapy) for local advanced bladder cancer. She suffered from dyspnea on day 19 during the first course of GC therapy. Both chest X-ray and computed tomography (CT) images revealed diffuse bilateral interstitial infiltrates. She was diagnosed as having drug-induced interstitial pneumonia. We identified gemcitabine as the causative agent based on the results of examinations (CT, X-ray, KL-6 level, drug lymphocyte stimulation test (DLST)). After three months of steroid therapy, her interstitial pneumonia was completely resolved on CT scans. Although gemcitabine-induced interstitial pneumonia is a rare adverse event, it should be considered a severe complication because delayed diagnosis and treatment can lead to a fatal outcome. Thus, early detection of drug-induced interstitial pneumonia is extremely important during GC therapy.

(Hinyokika Kiyo 57 : 81-85, 2011)

Key words : Drug-induced interstitial pneumonia, Gemcitabine

緒 言

尿路上皮癌に対する従来の標準化学療法は methotrexate・vinblastine・doxorubicin・cisplatin 療法 (MVAC 療法) であったが, gemcitabine-cisplatin 療法 (GC 療法) が MVAC 療法と同等の治療効果を示し, かつ忍容性と安全性が MVAC 療法より高いことが報告され¹⁾, わが国でも 2008 年に gemcitabine が尿路上皮癌に保険適応となったことから広く用いられるようになり, 新しい標準治療となりつつある. しかし gemcitabine 投与中に重篤な肺毒性が生ずることがあり, 薬剤性間質性肺炎は重篤な副作用として注意が必要である. 今回われわれは局所進行性膀胱癌に対する GC 療法中に, 薬剤性間質性肺炎を発症した 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 76 歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿, 右下肢の腫脹

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

生活歴 : 喫煙歴なし, 飲酒歴なし

合併症 : 高血圧症

内服薬 : なし

現病歴 : 2008 年頃より肉眼的血尿を認め, 2009 年 5 月頃より右下肢の腫脹と疼痛を自覚したため, 同月前医を受診した. 精査にて局所進行性膀胱癌 (cT4N3Mx) および右外腸骨静脈以下の深部静脈血栓症が疑われ, 同日治療目的に当院へ紹介入院となった.

入院時現症 : 身長 148.6 cm, 体重 48 kg, 表在リンパ節は触知されず. Performance status は 1.

入院時検査所見 : 血液生化学検査では, Hb 9.2 g/dl, HCT 28.9% と軽度の貧血を認めたが, その他に異常所見を認めなかった. 酸素飽和度は 99% (room air), 胸部レントゲン (胸部 Xp) 上明らかな異常陰影

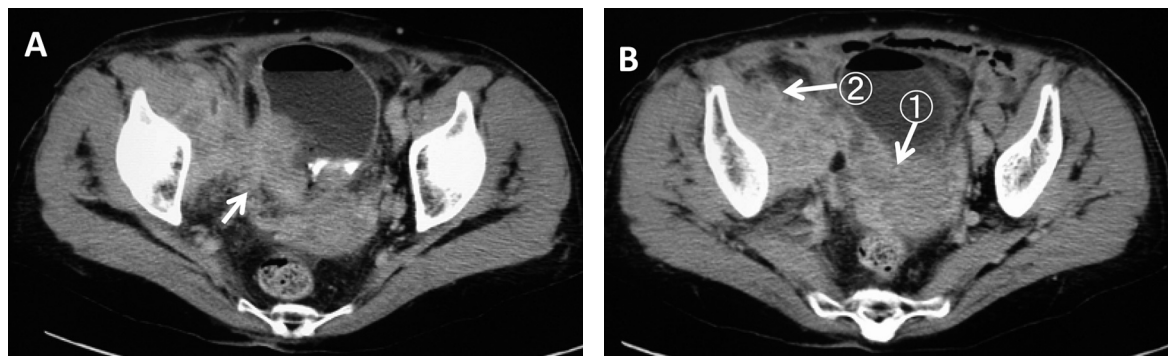


Fig. 1. Initial abdominal CT scan. A) The bladder tumor protrudes beyond the bladder wall. B) The bladder tumor invades to the uterus (arrow ①). Enlarged lymph nodes compress the external iliac vein (arrow ②).

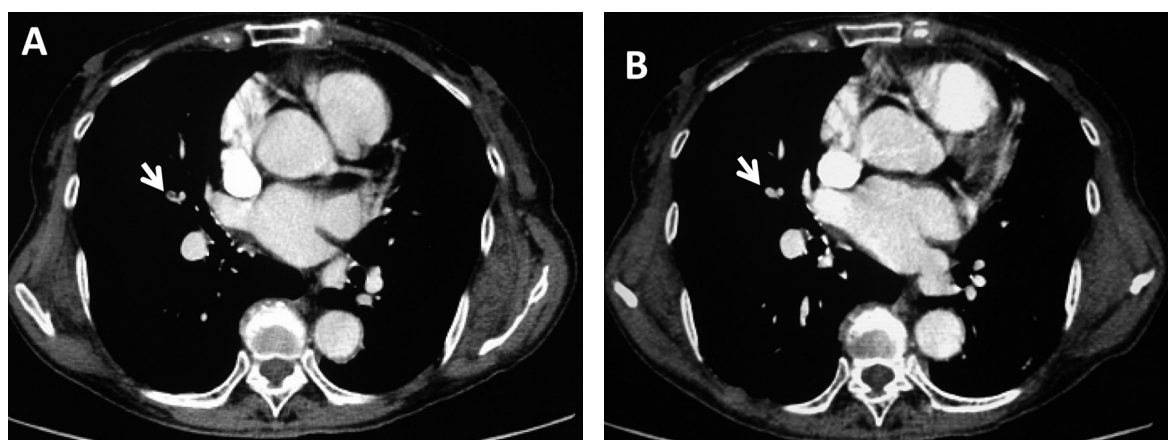


Fig. 2. A) Initial chest CT scan. The pulmonary artery is not enhanced (arrow). B) After anti-coagulant therapy, chest CT shows the pulmonary artery with enhancement (arrow).

を認めなかった。胸腹部 CT では、膀胱右側壁に最大径 54.2 mm の腫瘍を認めた (Fig. 1A)。腫瘍は子宮へ浸潤しており、さらに最大径 63 mm の右外腸骨リンパ節転移および右外腸骨静脈以下に深部静脈血栓症を認めた (Fig. 1B)。右肺上葉の動脈 (A4) に塞栓症を認めたが (Fig. 2A)、肺野には異常陰影を認めなかった。他臓器への転移は認めず、骨シンチでは異常集積を認めなかった。以上より膀胱腫瘍 cT4aN3M0 と診断した。

入院後経過：入院後より、深部静脈血栓症および肺動脈塞栓症に対し抗凝固療法（ヘパリンナトリウム持続静脈注射）および抗血栓療法（ワルファリンカリウム経口投与）を開始し、2週間後の胸部 CT では肺動脈塞栓は消失していた (Fig. 2B)。その後、組織診断を目的に、全身麻酔下に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理診断は urothelial carcinoma, grade 3, 筋層浸潤を認めた。浸潤性膀胱癌およびリンパ節転移の診断で、GC 療法を 6 月より開始した。Day 15 まで延期なく施行され、明らかな有害事象は認めなかった。Day 19 より労作時の息切れ、体重増加 (3 kg)、顔面浮腫が出現し、胸部 Xp では両側下肺野に軽度のスリガラス様陰影を認めたため、心不全を疑い心エ

コー施行したが、心機能低下は認めなかった。しかし労作時の息切れは悪化し、day 21 には安静時の酸素飽和度の低下 (93% room air) を認め、酸素吸入を開始した。胸部 Xp では両下肺野の他に右中葉、右肺門にも中等度のスリガラス様陰影を認め (Fig. 3A)、CT では蜂窩様変化も認めた (Fig. 3B)。血液検査所見は、WBC 3,500/ μ l, CRP 4.31 mg/dl であった。KL-6 は 1,415 U/ml (基準値 < 500 U/ml) と上昇し、drug lymphocyte stimulation test (DLST) では gemcitabine が陽性であった。以上の所見および臨床経過から、呼吸器内科より同剤による薬剤性間質性肺炎と診断された。Day 27 よりデキサメタゾン 50 mg/日開始し、day 31 より安静時の酸素飽和度が改善したため、酸素吸入を終了した。労作時の息切れは約 2 カ月間認めたが、徐々に改善し (Fig. 4)、発症後 3 カ月目には呼吸器症状、胸部レントゲンおよび胸部 CT 所見の異常所見はすべて消失した。デキサメタゾンは開始後 15 日から漸減し、同年 12 月に中止可能となったが、原疾患の進行による緩和ケア目的に 5 mg/日を維持投与した。KL-6 はデキサメタゾン開始後から 650~790 U/ml で推移した。GC 療法 1 コース終了後、原発巣は 30% 以上の縮小効果を認めたが、GC 療法は中止し

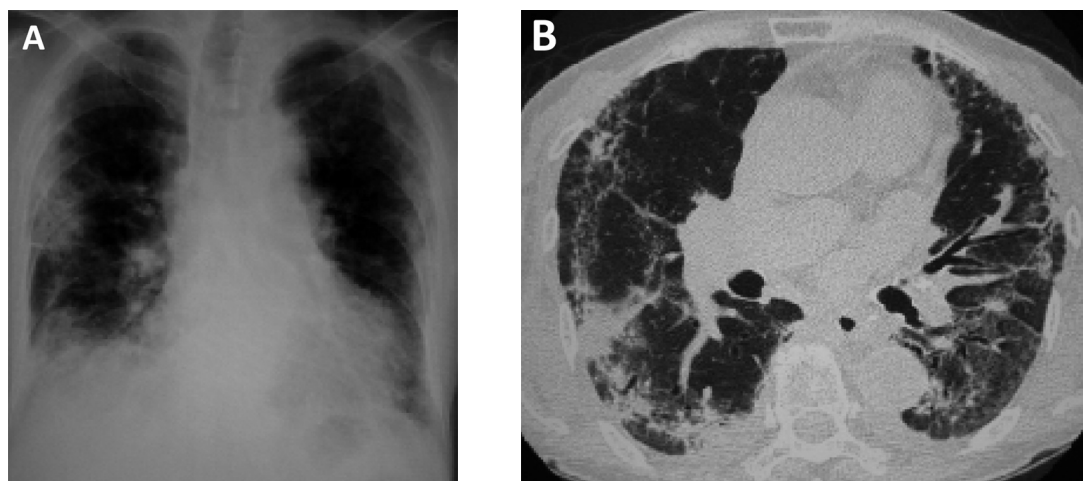


Fig. 3. The chest X-ray film (A) and CT scan (B) obtained 21 days after the start of GC therapy.

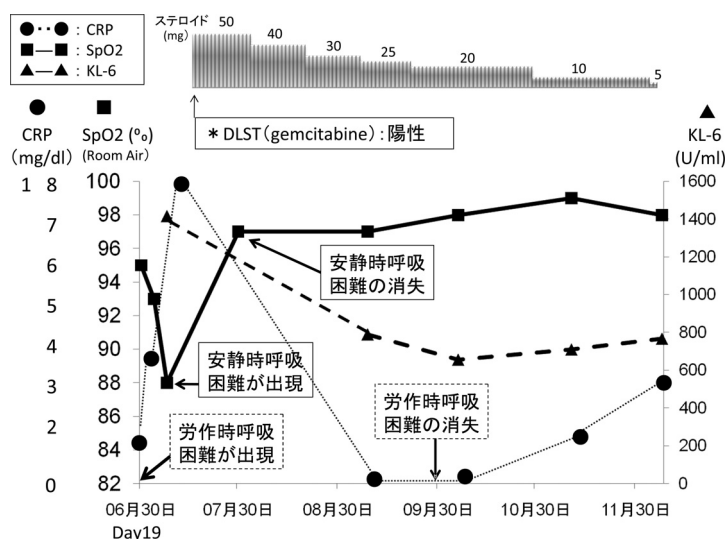


Fig. 4. Time course of biochemical parameters after the onset of interstitial pneumonia.

MVAC 療法へ変更した。MVAC 療法 2 コース施行中に grade 3~4 の消化器症状, 全身倦怠感を認め, 施行後の CT にて原発巣は増大傾向であった。本人の強い希望により以後の化学療法は中止した。同年12月膀胱癌の増大, 右下肢腫脹の悪化, 肉眼的血尿などが出現したため放射線治療 (全骨盤へ 40 Gy 照射) を行い, 2010年1月緩和ケア病院へ転院されたが, 2010年4月永眠された。

考 察

Gemcitabine は副作用として骨髄抑制が最も多く, 肺毒性の頻度は高くない。しかし, 国内臨床試験における間質性肺炎の発症は 2~3% で死亡例も認めており^{2~4)}, 海外の非臨床試験 (症例数 217, 400) では 0.02% という報告や⁵⁾, 肺癌以外の固形癌では 0~5% 認めるとの報告がある⁶⁾。尿路上皮癌に対する gemcitabine 投与による薬剤性間質性肺炎の報告は, 自験例を合わせて現在までに 3 例あり⁷⁾ (Table 1),

その発症機序は, 薬剤による肺毛細血管内皮障害により毛細血管透過性亢進が惹起されるためと考えられているが⁸⁾, 未解明な部分も多いとされている。一方で, すべての抗癌剤は, 肺の正常組織に障害を与える可能性があり, 直接的な cytotoxic な薬理作用による場合 (azathioprine, bleomycin, busulfan など) と免疫学的な機序 (non-cytotoxic) を介する場合 (arabino-side, methotrexate など) の 2 つのメカニズムが想定されており, この両者の機序は混在することが多く, これらによる肺障害の結果として肺胞隔炎が引き起こされるという考えもある⁹⁾。

近年, 薬剤性肺障害の報告数は増加し, 日本人では欧米人に比べて発生頻度が著しく高いこと, 同一薬剤が複数の肺障害パターンを呈し, びまん性肺胞障害を来たした場合は致死的になることが明らかになった^{10~11)}。その発症の予測は困難とされているが, これまでの薬剤性肺障害の解析から, 危険因子として, 高齢者, 喫煙者, performance status 不良のほか, 既存

Table 1. Summary of 3 cases of gemcitabine-induced interstitial pneumonia

症例	報告者	年齢	性別	原疾患	化学療法	コース *1	GEM 総投与量 (mg)	検査	KL-6 (U/ml) (治療前)	治療
1	丹司	69	M	上部尿路 癌, 膀胱 癌	GEM*2・ CBDCA*3	5	10,400	高解像度 CT, KL- 6, 喀痰培養検査	862	ツロブテロール, ステロ イドパルス療法, ST 合 剤, 在宅酸素療法
2	丹司	66	F	上部尿路 癌	GEM・CBDCA GEM	5 NR*4	15,000 NR	高解像度 CT, KL- 6, 気管支鏡下生検	1,055	経過観察 (薬剤中止の み)
3	自験例	76	F	膀胱癌	GEM・CDDP*5	1	4,200	CT, KL-6, DLST	1,415	ステロイド投与, 酸素吸 入

*1: 薬剤性間質性肺炎を発症した際の化学療法コース数, *2: GEM = gemcitabine, *3: CBDCA = carboplatin, *4: NR = Not reported, *5: CDDP = cisplatin.

の肺病変 (肺気腫, 肺線維症, 肺腫瘍など) が考えられており¹⁰⁻¹¹⁾, Barlesi らは発症例の62.5%に既存の肺病変を認めたと報告している⁶⁾. また, 間質性肺炎とは肺の間質を炎症の場とする200種以上の疾患の総称であるため¹²⁻¹³⁾, 様々な臨床病型があり, 薬剤性間質性肺炎の確定診断は容易ではない. 画像診断では一般的にはスリガラス状陰影, 蜂窩様変化が特徴的で, 最近では感染症などとの鑑別に高解像度 CT が有用 (典型的な間質性肺炎で蜂窩様変化があれば陽性予測値は92%) との報告があるが¹⁴⁾, 実際は多彩な画像所見があり, 画像のみで確定診断を得ることは困難である¹⁵⁾. 気管支鏡検査や肺生検は, 薬剤性間質性肺炎に特異的な所見があるわけではないが, 感染症との鑑別ができる点で意義が大きい¹⁵⁾. しかし侵襲性が高く利便性に欠け, 必ずしも確定診断が得られないとの報告⁷⁾もあり, 近年は間質性肺炎の診断や活動性の指標として, 肺胞Ⅱ型上皮細胞の障害に特異的な KL-6 やサーファクタント蛋白 (SPs) である SP-A, SP-D が登場し, 補助診断として汎用されている. 特に血清中の KL-6 は間質性肺炎の再生肺胞上皮細胞に強く発現するため, 間質性肺炎において高率に異常高値を示し¹⁶⁾, 感度は93.9%, 特異度は96.3%と報告¹⁷⁾され有用性が高い. しかし感染性肺炎や肺気腫などでも高値を示す場合があることや, 肺癌, 乳癌, 肝癌では進行すると50%前後の症例が KL-6 の高値を示す報告もあり¹⁶⁾, あくまでも補助的に診断に利用することが肝要である. 尿路上皮癌の進行と KL-6 の上昇の関連については, これまでに丹司らが1例報告している⁷⁾のみで明らかではない. 本症例における KL-6 は, 膀胱癌の進行では上昇せず, 間質性肺炎の活動性と一致しており, 間質性肺炎の診断や活動性のモニタリングの上でよい指標になったと考えられる.

本症例では gemcitabine による間質性肺炎を疑い, 補助診断としてDLSTを追加した. 薬剤性肺障害のDLST 陽性率は全体の66.9%と報告されている¹⁸⁾. 低侵襲で簡便であるが偽陰性や偽陽性の報告¹⁹⁾や, 薬剤により偽陽性となりやすいものが知られており²⁰⁾, この結果も参考程度に扱うことを念頭に置く

必要がある.

薬剤性間質性肺炎の治療の基本は, 早期の確定診断, 疑わしい薬剤の中止, 副腎皮質ステロイド薬の投与, 呼吸不全への対策, 全身管理とされている¹⁵⁾. 副腎皮質ステロイド薬の使用法は, 臨床病型により反応性が異なるため, 非特異の間質性肺炎型であれば, プレドニゾロン 0.5~1.0 mg/日から開始し, 症状改善後は早めに減量する¹⁵⁾. びまん性肺胞障害や急性呼吸窮迫症候群様の重症な臨床病型の場合は, メチルプレドニゾロン 1 g/日を3日間試み¹⁵⁾, パルス療法後は通常プレドニゾロン 40~60 mg/日を投与し, 反応を見て漸減する⁹⁾. パルス療法に反応が乏しい場合には, cyclophosphamide, azathioprine 50~100 mg/日の併用療法や好中球エラスターゼ阻害薬の持続点滴などが考慮されるが, 効果に関して一定の見解はない^{9,15)}. 本症例は, Fig. 4 に示すように労作時の呼吸困難感が遷延していたため, デキサメタゾンの減量を慎重に行った. Table 1 に示した症例1は, ステロイドを使用せず投薬中止のみで症状が一旦軽快したが, 労作時呼吸困難が再発しステロイドを開始された. しかし酸素飽和度は改善せず, 最終的には在宅酸素療法を導入されている. 薬剤性間質性肺炎には様々な臨床病型があり, その中には重症化するもの, 症状の遷延や再燃を来すものがあることを考慮して, おのおのの症状や病型に合った治療と十分な経過観察期間が必要と考えられる. また, 前述したような薬剤性間質性肺炎を来す危険因子をもつ症例に, gemcitabine などの重篤な肺障害を来す可能性のある薬剤を使用する際には, 薬剤使用開始前からの定期的な画像, 血液生化学的検査で経時的な変化を把握することが, 薬剤性肺障害の早期発見につながると考えられる.

結 語

薬剤性間質性肺炎の診断は, 感度・特異度などの問題から決定的な検査法はなく, 複数の検査を施行して総合的に診断する必要があるため時間を要する. したがって速やかに診断, 治療を開始するためには, gemcitabine 投与中は常に間質性肺炎の発症に注意し

ながら, 症状や定期的な画像・血液生化学的検査の経時的変化を把握することが大切である。そして治療開始後は中長期にわたる十分な経過観察が必要と考えられる。

文 献

- 1) von der Maase H, Hassen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **31**: 7-12, 2000
- 2) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al.: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 7-12, 2001
- 3) 福岡正博, 根来俊一, 工藤信三, ほか: LY188011 (塩酸) Gemcitabine の非小細胞がんに対する後期第Ⅱ相試験. *癌と化療* **23**: 1681-1688, 1996
- 4) 横山 晶, 中井祐之, 米田修一, ほか: 非小細胞癌に対する塩酸 Gemcitabine (LY188011) の後期第Ⅱ相試験. *癌と化療* **23**: 1681-1688, 1996
- 5) Shaib W, Lansigan F, Cornfeld D, et al.: Gemcitabine-induced pulmonary toxicity during adjuvant therapy in patient with pancreatic cancer. *JOP* **9**: 708-714, 2008
- 6) Barlesi F, Vallani P, Doddoli C, et al.: Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol* **18**: 85-91, 2004
- 7) 丹司 望, 沢田雄一郎, 小田眞平, ほか: 尿路上皮癌に対して Gemcitabine 投与中に発生した間質性肺炎の2例. *西日泌尿* **72**: 84-88, 2010
- 8) Linskens RK, Goldig RP, Groeningen CJ, et al.: Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Neth J Med* **56**: 232-235, 2000
- 9) 石岡伸一: 肺癌治療に随伴する間質性肺炎. *癌と化療* **24**: 432-438, 1997
- 10) 吾妻安良太, 工藤翔二: 疫学Ⅰ. 薬剤性肺炎と日本人. *日内会誌* **96**: 1077-1082, 2007
- 11) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al.: Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* **177**: 1328-1357, 2008
- 12) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会・編: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004
- 13) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 277-304, 2002
- 14) Gotway MB, Freeman MM and King TE Jr: Challenges in pulmonary fibrosis. 1: use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* **62**: 546-553, 2007
- 15) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルビュー社, 2004
- 16) 石川暢久, 河野修興: 間質性肺炎と肺癌. *癌と化療* **37**: 6-9, 2010
- 17) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 378-381, 2002
- 18) 近藤有孝: 薬剤による肺障害. *結核* **74**: 33-34, 1999
- 19) 中山雅之, 坂東政司, 細野達也, ほか: 複数回のDLSTが被疑薬同定に有用であった propiverine による薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* **46**: 336-340, 2008
- 20) 寺田正樹: 特発性および膠原病性間質性肺炎と薬剤性肺障害: 間質性肺炎と合併症—肺癌からメタボリック症候群まで. *医のあゆみ* **229**: 615-621, 2009

(Received on August 3, 2010)

(Accepted on October 7, 2010)