

症 例

パクリタキセル投与との関連が示唆された薬剤性肺炎の1例

谷口菜津子¹⁾ 品川 尚文¹⁾ 木下 一郎¹⁾ 南須原康行¹⁾
 山崎 浩一¹⁾ 山口 悦郎¹⁾ 秋田 弘俊²⁾ 西村 正治¹⁾

要旨：症例は79歳，女性．肺小細胞癌の再発に対し，カルボプラチン+エトポシドによる化学療法施行後，パクリタキセルによる化学療法を開始した．投与中，全身倦怠感と軽度の呼吸困難感の出現とともに，胸部レントゲン写真で両肺びまん性の肺野濃度上昇陰影が見られ，胸部CT検査にて気管支血管束の肥厚，小葉間隔壁の肥厚，淡い濃度上昇が認められ，気管支肺胞洗浄液所見ではリンパ球比率の上昇が見られた．悪性細胞は陰性で，結核や *Mycobacterium avium complex*，サイトメガロウイルス，カリニ原虫についてのPCR検査も陰性であった．パクリタキセルによる drug lymphocyte stimulation test は陰性であったが，パクリタキセルの投与中止で陰影の改善が見られ，同剤による薬剤性肺炎と診断した．プレドニゾロン内服治療を行ったところ，さらに自覚症状，画像所見，動脈血酸素分圧が改善した．パクリタキセルの副作用として，間質性肺炎が基礎疾患にない場合にも薬剤性肺炎を生ずる可能性があり注意が必要である．

キーワード：薬剤性肺炎，間質性肺炎，パクリタキセル，リンパ球刺激試験

Drug-induced pneumonitis, Interstitial pneumonitis, Paclitaxel, Drug lymphocyte stimulation test

はじめに

パクリタキセルは卵巣癌，乳癌，非小細胞肺癌，胃癌などに用いられる植物由来の抗癌剤で，微小管蛋白重合を促進することにより細胞分裂を阻害し，抗腫瘍活性を発揮する¹⁾．パクリタキセルによる副作用としては骨髄抑制，脱毛，末梢神経障害，関節痛，消化器症状などが知られている^{1,2)}．しかし，薬剤性肺炎の発現頻度は少なく，そのほとんどが基礎に間質性肺炎を合併していた症例である^{2,3)}．今回，間質性肺炎の合併のない肺小細胞癌症例に対するパクリタキセル単剤投与中に出現し，同剤による薬剤性肺炎が疑われた一例を経験したので過去の文献的報告例と合わせて報告する．

症 例

症例：79歳，女性．

主訴：肺腫瘍の精査加療希望．

既往歴：55歳より糖尿病，68歳より肝硬変，71歳時狭心症（PTCA 施行）．

喫煙歴：喫煙15本/日×37年（31歳～68歳），Brinkmann Index = 555．

現病歴：平成3年9月，左S³原発の肺小細胞癌（cT2N2M0，Stage IIIA）のため当科に入院し，シスプラチン（以下CDDP）およびエトポシド（以下ETP）による化学療法，胸部放射線療法（50 Gy/20 fr）の同時併用療法を施行しComplete Responseの治療効果を得た．さらに，予防的全脳照射を施行し，以後当科外来にて経過観察されていた．平成14年1月，大動脈に接する5.2×4.2 cmの腫瘤陰影および左上葉の部分的無気肺を胸部CT検査で認めたため，精査加療を目的として当科に再入院となった．自覚症状はなく，体重減少も認めなかった．

入院時現症：身長149.5 cm，体重58.0 kg，血圧139/73 mmHg，脈拍74/分，整，体温35.8℃，呼吸数24回/分，整．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上異常なし．肝を心窩部で2横指触知した．

入院時検査所見（Table 1）：肝硬変（nonB，nonC）のため血小板減少，軽度の肝機能障害を認めた．腫瘍マーカーではCEA 7.6 ng/ml，CA 19-9 73.9 U/ml，CYFRA 2.78 ng/mlと軽度の上昇を認めた．しかし，NSE 4.70 ng/ml，Pro-GRP 19.6 pg/mlと正常範囲内であった．呼吸機能検査では%VCが74%と低下を示したが，拡散能（V_A補正值）の低下は認めなかった．

入院後経過：気管支鏡検査では，左上葉入口部に腫瘍病変を認め，生検の結果，小細胞癌と診断された．11年前と同じ部位，同じ組織型の腫瘍であることから肺小

〒060 8638 札幌市北区北15条西7丁目

¹⁾北海道大学医学部第1内科

²⁾北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野

（受付日平成15年1月16日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,300/ μ l	CRP	0.32 mg/dl
neutro	76.3%	Tumor markers	
lympho	12.9%	CEA	7.6 ng/ml
mono	6.6%	SCC	0.6 ng/ml
eosino	4.1%	CA19-9	73.9 U/ml
baso	0.1%	SLX	22.7 U/ml
RBC	$405 \times 10^4/ \mu$ l	CYFRA	2.78 ng/ml
Hb	11.4 g/dl	NSE	4.7 ng/ml
Ht	35.9%	Pro-GRP	19.6 pg/ml
Plt	$11.9 \times 10^4/ \mu$ l	Arterial blood gas analysis	
Biochemistry		pH	7.45
TP	7.3 g/dl	PaCO ₂	38.5 torr
Alb	3.8 g/dl	PaO ₂	89.1 torr
GOT	26 IU/l	HCO ₃ ⁻	26.3 mmol/l
GPT	18 IU/l	Pulmonary function	
LDH	414 IU/l	VC	1.54 l
γ GTP	54 IU/l	%VC	74%
Ch-E	342 IU/l	FEV _{1.0}	1.1 l
FBS	122 mg/dl	FEV _{1.0} /FVC	73.5%
BUN	14 mg/dl	%DLco	60%
Cr	0.6 mg/dl	%DLco/VA	102.1%
Na	133 mEq/l		
K	3.9 mEq/l		
Cl	96 mEq/l		

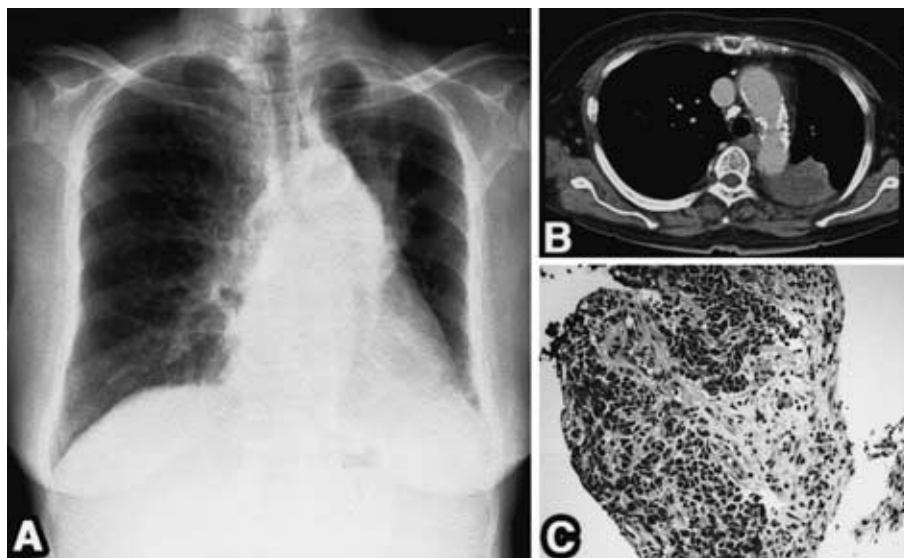


Fig. 1 Chest radiograph (A) and CT scan (B) findings before chemotherapy with paclitaxel, showing a tumor in the left upper lobe and absence of interstitial infiltrates. (C) Pathologic diagnosis of the tumor was recurrent small-cell carcinoma (H.E. staining $\times 20$)

細胞癌の再発と診断した(Fig. 1C). カルボプラチン(以下 CBDCA) および ETP による化学療法を 2 コース施行したが, No Change の評価となり, この組み合わせによる化学療法は中止となった. 胸部 X 線写真では入院時に認められた左上葉の部分的無気肺の改善が見られ

たが, 網状影の出現や肺野透過性低下などの所見は認めなかった(Fig. 1A). 胸部 CT 検査でも腫瘍および無気肺の部分的残存がみられたが, 間質性陰影は認めなかった(Fig. 1B, Fig. 2A, B).

CBDCA + ETP 2 コース目開始から 38 日目, パクリ

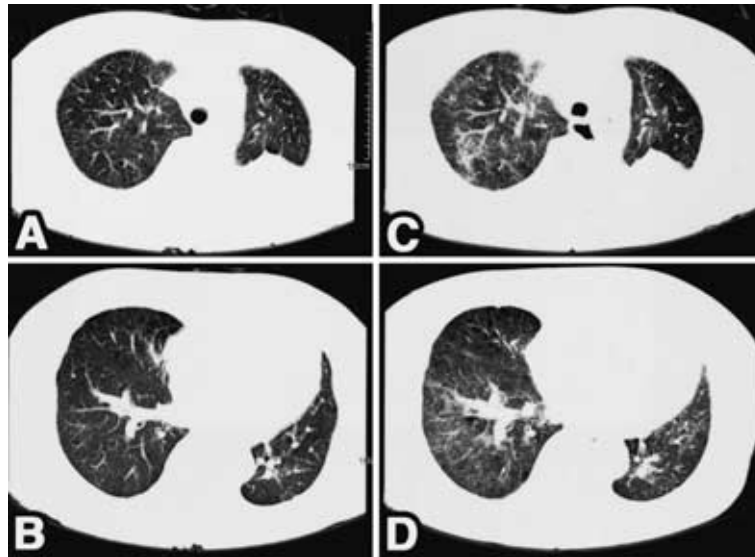
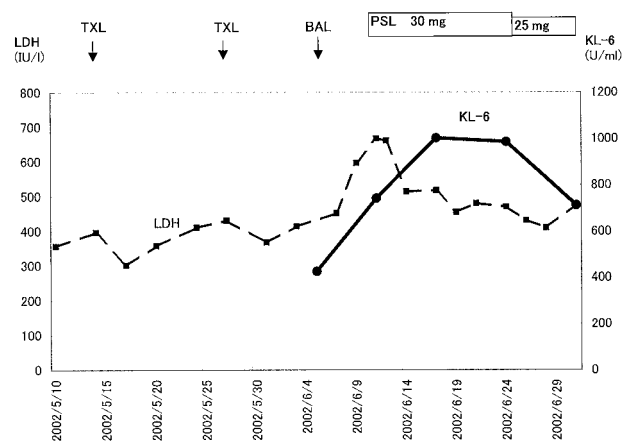


Fig. 2 A, B: Chest CT scan findings before chemotherapy with paclitaxel, showing absence of interstitial infiltrates. C, D: Chest CT scan findings on day 23, showing thickness of the bronchovascular bundle and infiltrates in the bilateral lung fields.

タキセル単剤 (60 mg/m²) の週 1 回投与に変更して化学療法を行った。day 1 は予定通り投与したが, day 8 の投与は骨髄抑制のため休薬した。day 13 より経皮酸素飽和度が軽度ではあるが徐々に低下し, day 15 のパクリタキセル投与後より全身倦怠感と軽度の呼吸困難を自覚するようになった。Day 23 の胸部 CT 検査では, 両肺に, 特に右肺に強く, 気管支血管束の肥厚, 肺野の淡い濃度上昇, 小葉間隔壁の肥厚などを認め, 薬剤性肺炎, 癌性リンパ管症, 各種感染症等が疑われた (Fig. 2 C, D)。

診断のため day 26 に右 B⁵ より気管支肺胞洗浄 (以下 BAL) を施行した。回収率は 33%, 総細胞数は 18.7 × 10⁴ / ml で, 細胞分画ではリンパ球が 45.2% と上昇していたが, 好酸球は 0.4% であり, CD4/CD8 比は 3.12 と上昇していた。また, 細胞診は class I, 結核菌, Mycobacterium avium complex, サイトメガロウィルス, カリニ原虫の PCR 検査はすべて陰性であった。TBLB は侵襲が大きく, また薬剤性肺炎の確定診断に至る病理学的特異的な所見はないため, 全身状態を考慮し本症例では見送った。パクリタキセルに対する drug lymphocyte stimulation test (以下 DLST) を行ったが結果は陰性であった。また, この期間にパクリタキセル以外に投与されていた薬剤はニコランジル, ファモチジン, ニ硝酸イソソルビド, 塩酸ベニジピン, フルニトラゼパム, 臭化水素酸デキストロメトルファン, ロキソプロフェナトリウム, テブレノン, ラクトミンである。これらの薬剤に関しては少なくとも間質影の出現前後 3 カ月は中止, 減量等は行っていない。



Abbreviations: TXL, Paclitaxel; PSL, Prednisolone; BAL, bronchoalveolar lavage

Fig. 3 Clinical course.

パクリタキセルの投与を中断し, 無治療にて経過観察していたところ, 画像上, 改善傾向が見られた。BAL の結果より感染症は否定的であり, 以上の臨床経過より, DLST は陰性であったが, パクリタキセルによる薬剤性肺炎が最も疑われた。LDH と KL-6 の上昇が認められたため, day 31 よりプレドニゾロン 30 mg/日の投与を開始した (Fig. 3)。プレドニゾロン投与後, LDH と KL-6 はともに低下し, 胸部 X 線写真および CT 検査上も間質性陰影の改善が見られた (Fig. 4)。PaO₂ は入院時には 89.1 Torr であったものが day 17 には 64.9 Torr まで低下していたが, 6 月 29 日の時点では 75.4 Torr まで回復した。

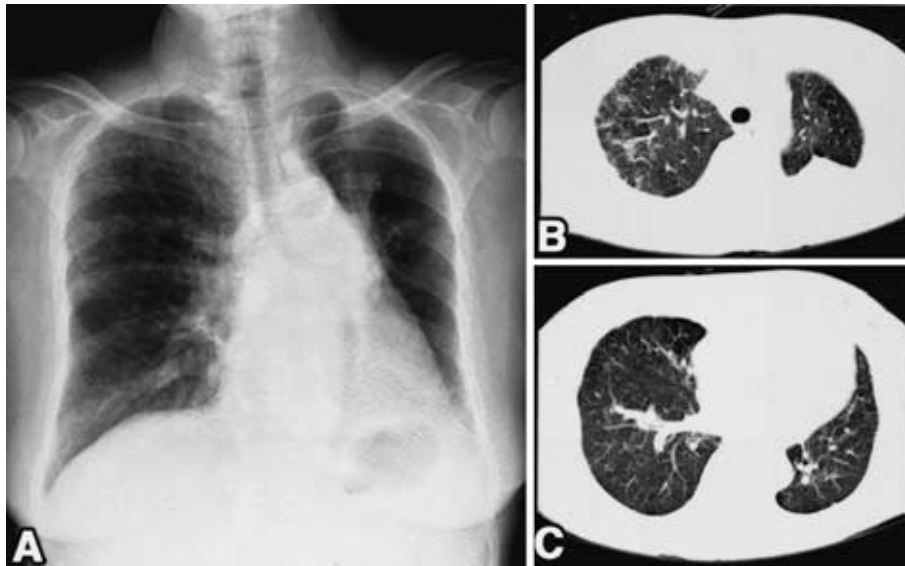


Fig. 4 Chest radiograph (A) and CT scan (B, C) findings two weeks after oral administration of prednisolone at a dose of 30 mg/day, showing improvement of the interstitial infiltration.

現在はプレドニゾロンを漸減し中止したが、間質性肺炎の増悪は認めていない。

考 察

薬剤性肺炎の発生機序については明らかではない点もあるが、細胞毒性によるものとアレルギー性によるものの2つの型が考えられている。又、危険因子としては投与量、年齢、同時又は以前の放射線療法、酸素療法、合併する呼吸器疾患などが考えられている⁴⁾。病理組織像には特異的なものはなく、usual interstitial pneumonia (UIP), diffuse alveolar damage (DAD), BOOP, eosinophilic pneumonia (EP)などが報告されており、同一薬剤で異なる組織反応を起こすこともあり、複数の組織像が混在することもある。プレオマイシンなどの抗腫瘍薬ではII型肺胞上皮細胞の増殖、肺胞間質への細胞浸潤、及び線維化が特徴とされているが、パクリタキセルによる薬剤性肺炎は報告が少なく病理組織学的特徴については言及されていない。薬剤性肺炎のBAL所見については一定の所見はなく、リンパ球、好中球、好酸球のいずれの増加も報告されている。CD4/CD8比はアザチオプリン、ピンクリスチン、金製剤などでは低下する事が多いと言われている^{5,6)}。DLSTは陽性率が低く、抗癌剤では33%程度と言われている⁷⁾。治療の基本は疑わしい薬剤の中止であるが、安全を期してステロイドの投与を行うことが多い⁸⁾。

著者例についてまとめると、基礎疾患として間質性肺炎は存在しないが、11年前ではあるものの胸部放射線療法を受けた既往があった。BAL所見ではリンパ球比

率の上昇が見られ、CD4/CD8比は上昇していた。DLSTはステロイド投与前に施行したが陰性であった。感染症は否定的であり、薬剤中止後に自然経過で改善がみられた臨床経過からパクリタキセルによる薬剤性肺炎と診断した。原因薬剤としては、その他の内服薬剤やG-CSFについても除外しなければならないが、すべて以前より継続投与されている、または投与歴があるものである点、パクリタキセルのみを中止し改善を得ている点から原因としては除外された。機序としては、細胞毒性とアレルギー性の両方が関与していると思われるが、薬剤中止によって改善した点、ステロイド治療に反応しほぼ投与前まで画像上回復した点からはアレルギー性の機序が主と考えられる。投与量については過去の報告例と比べて少なく、総投与量でも120 mg/m² (180 mg/body)であったが、薬物動態上、投与されたパクリタキセルの1~8%のみが腎排泄され、その他は肝臓で代謝され胆汁中に排泄されることが知られており¹⁾、著者例では合併症に肝硬変が存在したために薬剤の代謝と排泄が遅延したことが影響した可能性もある。

パクリタキセルによる薬剤性肺炎の報告は比較的稀で、今回我々が検索しえた限りでは10例の報告がある (Table 2)。症例1~3はパクリタキセル単剤の治験の国内第II相試験における報告であり、すべて基礎疾患として間質性肺炎が存在した症例であった^{2,3,9)}。また、その他に間質性肺炎の合併がない胃癌患者での1例も報告されており、grade 3以上の間質性肺炎の発現頻度は、総計382例中4例で1.0%であった (ブリストルマイヤーズ株式会社の集計による)。症例4~6はETP、サ

Table 2 Cases reported as paclitaxel-induced pneumonitis

No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication with IP	Previous chemotherapy	Previous thoracic radiotherapy	Regimen		References
							TXL (mg/m ²)	Combination	
1	73	M	NSCLC	(+)	(-)	(-)	210	(-)	3, 9
2	70s *	M *	NSCLC	(+)	(-)	(-)	210	(-)	2
3	60s *	M *	NSCLC	(+)	(-)	(-)	210	(-)	2
4	47	F	Breast cancer	(-)	Operation, CPA, MTX, 5-FU, TXL	(+)	200	ETP, CPA	10
5	63	M	Malignant lymphoma	(-)	CPA, DXR, VCR, PSL, ETP, PSL, Ara-C, CDDP	(+)	200	ETP, CPA	10
6	15	F	Hodgkin's disease	(-)	CPA, DXR, VCR, PSL, BLM, PCZ, VLB, DTIC	(+)	200	ETP, CPA	10
7	59	M	NSCLC	(-)	CBDCA, TXL	(-)	175	CBDCA, radiation	11
8	59	M	NSCLC	(-)	(-)	(-)	175	CBDCA	12
9	61	F	Breast cancer	(-)	CPA, DXR, 5-FU	(+)	175	(-)	13
10	44	F	Breast cancer	(-)	DXR	(-)	175	(-)	14
11	79	F	SCLC	(-)	CDDP, ETP, CBDCA	(+)	60 (weekly)	(-)	Present case

Abbreviations: IP, interstitial pneumonitis; NSCLC, non small-cell lung cancer; SCLC, small-cell lung cancer; CPA, Cyclophosphamide; MTX, Methotrexate; 5-FU, Fluorouracil; TXL, Paclitaxel; DXR, Doxorubicin hydrochloride; VCR, Vincristine sulfate; PSL, Prednisolone; ETP, Etoposide; Ara-C, Cytarabine; CDDP, Cisplatin; BLM, Bleomycin; PCZ, Procarbazine; VLB, Vinblastine; DTIC, Dacarbazine; CBDCA, Carboplatin.

* : Data from Bristol-Myers Squibb Company

イクロフォスファミドとの併用療法 (239 人, 528 コース中) における報告で, すべてパクリタキセル投与後数時間以内と急性の発症であり, I 型アレルギー反応による可能性があるため, 著者例やその他の報告例と同様に扱うべきかどうかは検討の余地がある。これら 3 例はすべて胸部放射線療法を過去に受けていた症例であったため, その関連性も示唆されている¹⁰⁾。症例 7 は CBDCA, 胸部放射線療法との併用例¹¹⁾であった。症例 8 はパクリタキセル投与後に肺野に異常影が出現した 3 例の報告の中で, 間質性肺炎と考えられた 1 例であり, CBDCA との併用例であった¹²⁾。症例 7 ~ 10 では, 間質性陰影が抗生物質の投与によっても改善を認めなかったこと, BAL や血液培養による微生物検索が陰性であったこと, ステロイド投与にて改善がみられたことから, パクリタキセルまたはその溶剤との関連性が示唆されている¹¹⁾⁻¹⁴⁾。

臨床経過以外での薬剤との関連性については, leukocyte migration inhibition test (LMIT) が陽性であったのは症例 1 のみで, その他の症例においては記載がなかった。BAL 所見については症例 1 で総細胞数の増加, リンパ球, 好酸球比率の上昇, CD4/CD8 比の低下が見られたが, その他の症例では記述がなかった。病理学的検討は 2 例で行われている。症例 1 では, 胞隔・間質の単核球浸潤・浮腫, 肺泡マクロファージの増加が認められた。症例 9 では, 不明瞭な肉芽腫を伴う間質への単核球浸潤と肺胞内の粗な線維粘液栓が認められた。治療については自然経過で改善がみられた例もあるが, 報告されている全例でステロイドが使用されて改善している。

薬剤性肺炎は報告が少ない薬剤であっても, 早期に疑うこと及びその薬剤の中止, 場合によってはステロイドの使用による治療を行うことが重要である。

まとめ

パクリタキセルの副作用として, 報告は少ないが, 間質性肺炎が背景にない場合にも薬剤性肺炎を生ずる可能性があり, パクリタキセル投与中にびまん性間質性陰影が出現した場合の鑑別診断として十分な注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (taxol) N Engl J Med 1995; 332: 1004 1014.
- 2) Furuse K, Naka N, Takada M, et al: Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel previously untreated stage III and IV non-small cell lung cancer. Oncology 1997; 54: 298 303.
- 3) Sekine I, Nishiwaki Y, Watanabe K, et al: Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in previously untreated non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Res 1996; 2: 941 945.
- 4) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1 Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321 340.
- 5) Akoun GM, Cadrenal JL, Milleron BJ, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug associated pneumonitis (except amiodarone) Chest 1991; 99: 98 104.
- 6) Danel C, Israel-Biet D, Costabel U, et al: Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): drug induced pneumonitis. Eur Respir J 1990; 3: 952 953, 961 969.
- 7) 近藤有好: 薬剤による肺障害 (薬剤肺炎). 結核 1999; 74: 33 41.

- 8) Takahashi T : Drug induced interstitial pneumonitis. THE LUNG perspectives 7 : 29 33.
- 9) Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, et al : Paclitaxel-induced cell mediated hypersensitivity pneumonitis. Oncology 1998 ; 55 : 340 344.
- 10) Khan A, McNally D, Tutschka PJ, et al : Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. Ann Pharmacother 1997 ; 31 : 1471 1474.
- 11) Sotiriou C, van Houtte P, Klastersky J : Lung fibrosis induced by paclitaxel. Support Care Cancer 1998 ; 6 : 68 71.
- 12) Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM, et al : Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. Chest 1996 ; 110 : 289 292.
- 13) Wong P, Leung AN, Berry GJ, et al : Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis : radiographic and CT findings. Am J Roentgenol 2001 ; 176 : 718 720.
- 14) Goldberg HL, Vannice SB : Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 534 535.

Abstract

A case of paclitaxel-induced pneumonitis

Natsuko Taniguchi¹⁾, Naofumi Shinagawa¹⁾, Ichiro Kinoshita¹⁾, Yasuyuki Nasuhara¹⁾, Koichi Yamazaki¹⁾, Etsuro Yamaguchi¹⁾, Hirotohi Akita²⁾ and Masaharu Nishimura¹⁾

¹⁾First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

²⁾Department of Medical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine
North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo, 060 8638, Japan

A 79-year-old woman with small-cell lung cancer was treated weekly with paclitaxel after previous treatment with carboplatin and etoposide. Within the first course of paclitaxel, chest radiography and CT revealed thickening of the bronchovascular bundle and interlobular septa, and infiltrates in both lung fields. A marked increase in the number of lymphocytes was found on bronchoalveolar lavage (BAL) Microorganisms such as Cytomegalovirus, Mycobacteria, and Pneumocystis carinii were absent from the BAL fluid. Interstitial infiltration was partially improved simply by stopping paclitaxel administration, without the need for any additional therapy. Drug-induced pneumonitis caused by paclitaxel was diagnosed on the basis of the clinical course and findings, although a drug lymphocyte stimulation test yielded negative results for paclitaxel. Interstitial infiltrates on imaging, symptoms and arterial blood gas results improved with administration of oral prednisolone. The possibility of pneumonitis induced by paclitaxel should be considered even in cases without interstitial lung disease.