

●症 例

ゲフィチニブが原因と考えられた肺胞出血の1例

迫田 頼武 北里 裕彦 河野 裕子
水田 佑一 高田 昇平 川崎 雅之

要旨：分子標的薬ゲフィチニブによる薬剤性肺障害として、間質性肺炎はよく知られているが肺胞出血の報告例は稀である。症例は74歳女性。肺腺癌（臨床病期 IIIB, cT4N0M0）に対するセカンドラインの化学療法として2009年1月よりゲフィチニブの投与が開始された。しかし投与開始後2週間ほどで鼻出血や血痰が出現し、胸部コンピューター断層（CT）写真にて両側下葉を中心とするすりガラス状陰影を認めた。気管支鏡検査を行い、気管支肺胞洗浄にてヘモジデリン貪食像を伴う血性回収液が得られ肺胞出血と診断した。ゲフィチニブ投与中止のみで自覚症状や画像所見は改善傾向を認めた。ゲフィチニブ投与中に肺野のすりガラス状陰影を認めた場合、間質性肺炎のみならず肺胞出血の可能性も考慮すべきであると考えられた。

キーワード：薬剤性肺障害, ゲフィチニブ, 肺胞出血

Drug-induced lung injury, Gefitinib, Alveolar hemorrhage

はじめに

肺癌に対する化学療法において、近年分子標的治療薬の普及が進んでいる。ゲフィチニブ（イレッサ®）は上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）に対するチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であり、従来の化学療法と比較し、骨髄抑制や腎機能障害等が少なく、また内服薬のため quality of life（QOL）の低下も少ないなどのメリットを有する。しかし一方で、急性肺障害・間質性肺炎などの有害事象も多く報告されている。ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎はよく知られているが、肺胞出血についてはこれまで数例の報告のみと稀な病態である。今回我々は、ゲフィチニブ投与中に血痰の出現や両側下葉を中心とするすりガラス状陰影を認め、精査の結果肺胞出血と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳，女性。

主訴：鼻出血，血痰。

既往歴・生活歴・家族歴：特記事項なし。喫煙歴なし。

現病歴：2007年に右上葉を原発とする原発性肺癌（腺癌）と診断され、当時のTNM病期分類（肺癌取り扱い規約 改訂第6版）に基づきT4（胸膜播種，癌性胸水）

N0M0，臨床病期 IIIBと評価された。シスプラチンによる胸膜癒着術，およびカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を2コース施行されるも，嘔気などの副作用が強く本人希望にて治療を中止し経過観察されていた。2008年8月頃から肺内転移巣の出現や原発巣の増大傾向を認め，2008年12月頃より呼吸困難も出現したため在宅酸素療法を導入し，本人・家族への十分な説明と同意のもとで2009年1月よりゲフィチニブ250mg/日の内服を開始した（なおEGFR遺伝子変異検査は初回診断時の残存検体量が少なく施行しえなかった）。しかし内服開始後2週間ほどで鼻出血や血痰の出現を認め，ゲフィチニブを隔日投与に減量するも症状改善を認めず，投与27日目を最後に服薬を自己中止した。その5日後の外来受診時に，胸部単純X線写真および胸部CT写真にて両側下葉を中心とするすりガラス状陰影を認め，精査加療目的にて当科入院となった。

入院時現症：血圧122/73mmHg，脈拍数94/分，整。経皮的酸素飽和度（SpO₂）94%（経鼻カニューレ1.5L/分下）でありゲフィチニブ投与前と著変を認めなかった。心音正，右肺の呼吸音減弱を認めた。

入院時検査所見：ヘモグロビン値12.4g/dlと明らかな貧血の進行なく，血清C反応性蛋白（CRP）値も0.1mg/dlと陰性であった。その他の血算データや肝・腎機能にも著明な異常値は認めなかった。血清癌胎児抗原（CEA）値は111.6ng/mlとゲフィチニブ投与前（223.5ng/ml）に比しほぼ半減していた。シアリル化糖鎖抗原KL-6は1,588U/mlと高値を示したが投与前のデータがなく，間質性肺炎の出現によるものか肺癌由来のものか判

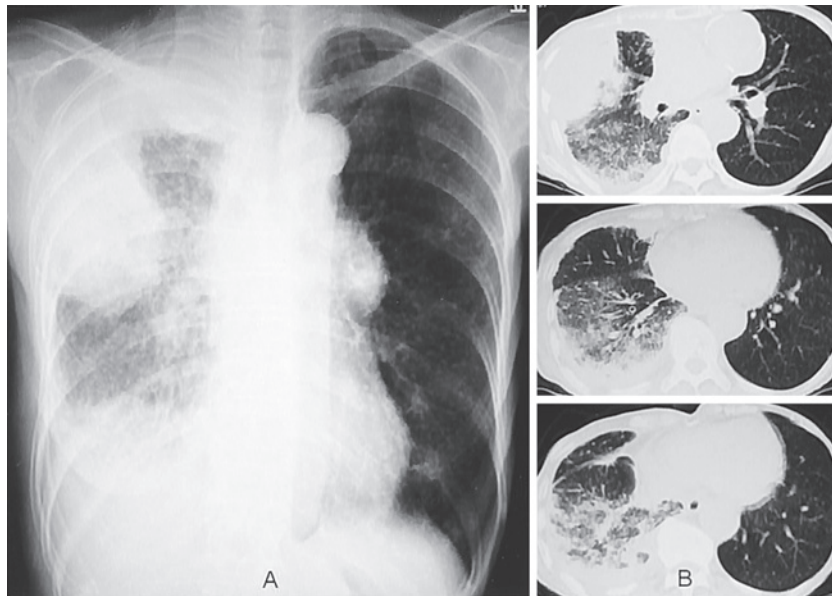


Fig. 1 Chest radiograph (A) and CT image (B) before the administration of gefitinib (January 2009) show a large mass shadow with pleural thickening, multiple nodules, and ground-glass opacities in the right lung field, suggesting advanced lung cancer with pleural dissemination, intrapulmonary metastasis, and lymphangitis carcinomatosa.

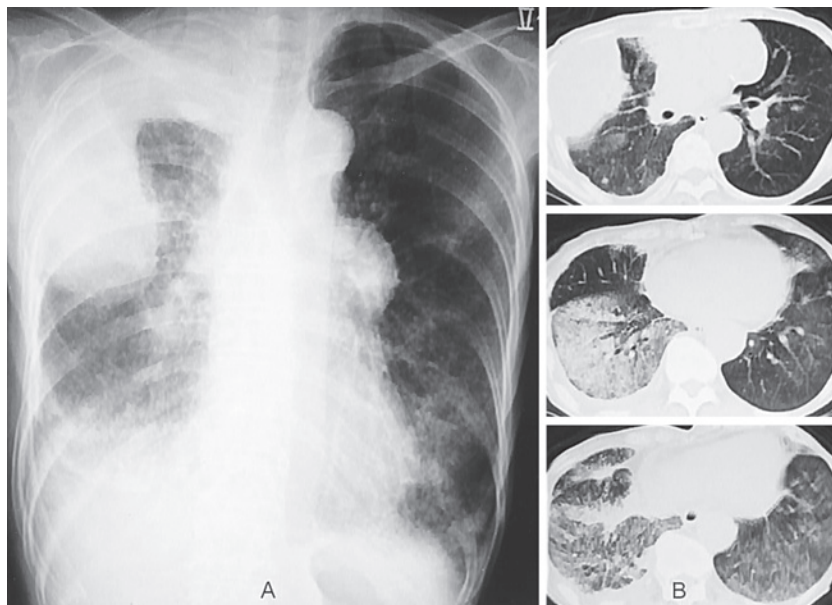


Fig. 2 Chest radiograph (A) and CT (B) after the administration of gefitinib (February 2009). Ground-glass opacities had become extensive in both lower lung fields.

断できなかつた。なお凝固系や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) に関する検査は施行していない。

画像所見の経過：胸部単純 X 線写真および胸部 CT 写真にて、ゲフィチニブ投与開始時 (Fig. 1) と比べ、既存病変の一部に改善傾向がみられたものの、両側下葉を中心として新たにすりガラス状陰影の出現・増悪を認

めた (Fig. 2)。

臨床経過：ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎や進行肺癌に合併した呼吸器感染症などの鑑別が必要と考えられた。しかし発熱や低酸素血症の増悪、炎症反応の亢進などを認めず、また鼻出血や血痰といった出血症状が認められたことから肺胞出血も鑑別疾患として挙げられ

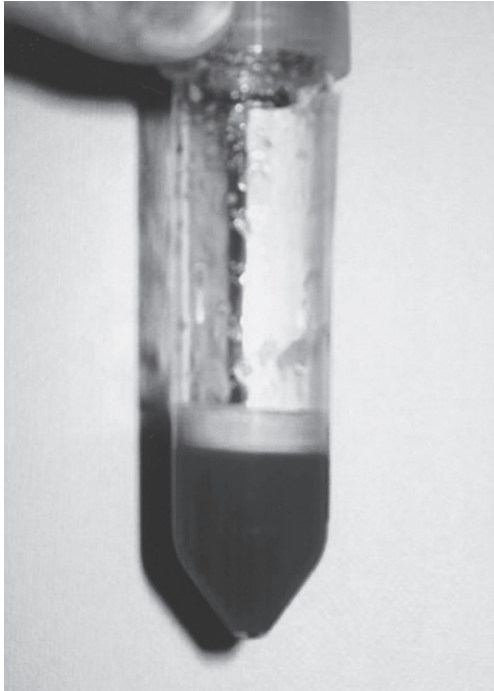


Fig. 3 Bronchoalveolar lavage fluid (from the right B⁸). Fresh, blood-like fluid was collected.

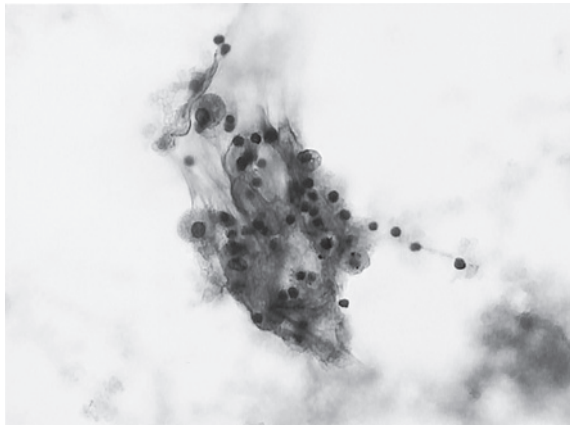


Fig. 4 Hemosiderin-laden macrophages were identified cytologically (Papanicolaou stain, $\times 40$).

た。入院後に気管支鏡検査を施行，両側下葉枝を中心として血性分泌物の排出を認めた。右B⁸より気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage；以下BAL) を行ったところ血性回収液 (Fig. 3) が得られ，BAL液の細胞診にてヘモジデリン貪食像が認められた (Fig. 4)。なおBAL液の細菌・抗酸菌検査に有意な異常所見は認められなかった。以上より本例を肺胞出血と診断し，ゲフィチニブの中止のみにより次第に自覚症状や画像所見の改善を認めた (Fig. 5)。なお患者はその後，支持療法にて経過観察としたが徐々に肺癌の進行を認め，退院後約3カ月



Fig. 5 Chest radiograph after the withdrawal of gefitinib (March 2009). Her ground-glass opacities had reduced, particularly in the left lung.

で他院にて死亡された。

考 察

EGFR-TKIであるゲフィチニブは2002年に臨床導入されて以来，その有用性に関する多くの報告があるが¹⁾²⁾，一方では様々な副作用も報告されており，皮膚障害，肝障害，消化器症状などのほか急性肺障害・間質性肺炎が特に有名である^{3)~5)}。

しかし本例のような，ゲフィチニブが原因と考えられる肺胞出血については，これまでに数例が報告^{6)~9)}されているのみの比較的稀な病態である。なおアストラゼネカ株式会社による「イレッサ[®]錠250副作用情報一覧 (第10回安全性定期報告)」¹⁰⁾によれば，これまでに9例の肺胞出血と2例の肺出血が報告され，うち3例が死亡したと記載されている。肺胞出血の原因としてはANCA関連血管炎や膠原病関連疾患で比較的頻度が高く¹¹⁾，他に凝固異常，感染症，薬剤性などが挙げられている。さらに本例では鼻出血の肺野への吸い込みや肺癌からの出血も鑑別すべき病態である。本例は凝固系やANCAに関する検査が不十分であり，またゲフィチニブ投与前より右肺野の一部にすりガラス状陰影を認めていたことから，肺癌からの出血の可能性も完全には否定できない。しかし鼻出血の量は少量であり肺野への吸い込みの影響は考えにくいこと，本例では非癌側である左肺にも広範なすりガラス状陰影が出現し，ゲフィチニブ投与中止のみで改善したこと，また病歴や臨床検査所見とあわせ，本例はゲフィチニブによる薬剤性肺胞出血の可能性が高

いと考えられた。

薬剤性肺胞出血の発症機序としては、肺胞・間質領域の障害によるものと、血管炎に起因するものが考えられている⁵⁾¹²⁾が、ゲフィチニブによる肺胞出血の機序については明らかではない。しかし最近、ゲフィチニブなどのEGFR-TKIは抗腫瘍効果のみならず、血管新生の阻害作用や血管内皮細胞のアポトーシス誘導作用を有することが報告されている⁶⁾¹³⁾。本例においてもゲフィチニブが抗腫瘍効果に加え血管内皮細胞を障害し肺胞出血を惹起させた可能性があるかもしれない。今後の症例の集積によるさらなる検討が必要と考えられた。

肺胞出血の画像所見は浸潤影・すりガラス状陰影など多彩であり¹²⁾¹⁴⁾特徴的所見はない。そのため診断には気管支鏡検査やBAL所見が有用である。肺胞出血はBALにて血性の回収液やヘモジデリンの貪食像を認めることで診断が可能とされており¹⁵⁾、本例においても気管支鏡検査・BAL所見により確定診断に至った。本例およびこれまでの文献報告例では、ゲフィチニブによる肺胞出血は早期の薬剤中止やステロイド投与により多くが改善を認めており、ゲフィチニブ投与開始後の患者に血痰・咯血の出現や肺野のすりガラス状陰影の出現を認めた場合、肺胞出血の可能性も考慮し、気管支鏡検査による早期の診断が治療と予後に重要であると考えられた。

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 (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237—2246.
- 2) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947—957.
- 3) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137—139.
- 4) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45: 93—104.
- 5) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会編. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 2006; 19—20.
- 6) Ieki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J* 2003; 22: 179—181.
- 7) 川崎敏史, 稲山真美, 岸 潤, 他. ゲフィチニブが原因と考えられた肺胞出血の1例. (抄録) *肺癌* 2003; 43: 755.
- 8) 中川英之, 山本勝丸. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (ゲフィチニブ) が原因と考えられた肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 213 (抄録).
- 9) Yano S, Nakataki E, Ohtsuka S, et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res* 2005; 15: 107—111.
- 10) アストラゼネカ株式会社. イレッサ[®]錠 250 副作用情報一覧 (第10回安全性定期報告). 2010年12月.
- 11) 山木戸道郎, 磯部 威. 肺胞出血. *日内会誌* 1996; 85: 1845—1849.
- 12) 迎 寛. 肺胞出血. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No8 呼吸器症候群 I (第2版). 日本臨牀社, 大阪, 2008; 487—491.
- 13) Hirata A, Ogawa S, Kometani T, et al. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 2002; 62: 2554—2560.
- 14) Seo JB, Im JG, Chung JW, et al. Pulmonary Vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol* 2000; 73: 1224—1231.
- 15) 荻原恵理. 肺胞出血. *日内会誌* 2001; 90: 1393—1398.

Abstract**A case of alveolar hemorrhage caused by gefitinib**

Yoritake Sakoda, Yasuhiko Kitasato, Yuko Kawano, Yuichi Mizuta,
Shohei Takata and Masayuki Kawasaki

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka-Higashi Medical Center

Although drug-induced interstitial pneumonitis caused by gefitinib is well recognized in Japan, reports of alveolar hemorrhage caused by gefitinib are very rare. We encountered a case of alveolar hemorrhage thought to be caused by gefitinib. A 74-year-old woman with non-small cell lung cancer (adenocarcinoma; cT4N0M0, stage IIIB) had been receiving gefitinib as second-line therapy from January 2009. However, bloody sputum and nasal bleeding were observed 2 weeks after the initiation of gefitinib therapy. Chest radiography and computed tomography revealed ground-glass opacities predominantly in the lower lung fields. Bronchoscopy was performed, and the bronchoalveolar lavage fluid obtained from the right B⁸ was bloody. Her symptoms and chest ground-glass opacities improved after the withdrawal of gefitinib. Based on these clinical findings, we diagnosed alveolar hemorrhage caused by gefitinib. If chest radiography or computed tomography findings of gefitinib-treated patients show ground-glass opacities, the possibility of not only interstitial pneumonitis, but also alveolar hemorrhage should be considered in the differential diagnosis.