

●症 例

経気管支肺生検が診断に有用であった TS-1 による薬剤性肺障害の 1 例

伊藤 俊輔¹⁾ 山口 朋禎¹⁾ 森末 遼¹⁾
 小川ゆかり¹⁾ 宗像 一雄¹⁾ 福田 悠²⁾

要旨：症例は 67 歳男性。2010 年 5 月、胃癌 stageIV と診断され、TS-1, PAC, レンチナン (lentinan) による外来化学療法施行中であった。2010 年 11 月の投与後より呼吸困難、咳嗽が出現、低酸素血症と右下肺野にスリガラス陰影認め第 5 病日に入院した。感染症や癌性リンパ管症などを鑑別するために、同日気管支鏡検査を施行した。TBLB 所見から薬剤性肺障害が示唆され、薬剤リンパ球刺激試験 (Drug lymphocyte stimulation test: DLST) は TS-1 のみ強陽性であった。TS-1 の中止のみで呼吸状態安定し画像所見も改善を認めた。TS-1 は本邦のみで使用可能な薬剤で、毒性が軽微かつ経口薬のため、各種悪性疾患の治療薬として適応が拡大している。TS-1 による薬剤性肺障害は全投与患者の 0.03% と稀であり、その病理組織学的所見を得た報告は少ない。薬剤性肺障害は様々な画像所見を呈し、診断に苦慮する機会が多いが、本例のように、気管支鏡検査を早期に積極的に行い診断および治療方針を決定することが重要であると考えた。

キーワード：TS-1, 薬剤性肺障害, 経気管支肺生検

TS-1, Drug-induced pulmonary toxicity, Transbronchial lung biopsy

緒 言

薬剤性肺障害 (Drug-induced pulmonary toxicity) は様々な画像所見を呈し、基礎疾患を有することが多いため、診断に苦慮する機会が多い。臨床的には画像所見と薬剤リンパ球刺激試験 (Drug lymphocyte stimulation test; 以下 DLST) の結果などから総合的に診断し、診断的治療を開始することが多く、確定診断に苦慮することも多い。さらに薬剤性肺障害の病理学的所見は薬剤により様々な報告があり、一定の見解はない。薬剤性肺障害は、抗不整脈薬のアミオダロン (amiodarone)、抗リウマチ薬のメトトレキサート (methotrexate) などで認めるが、近年、ゲフィチニブ (gefitinib) に代表される抗悪性腫瘍薬による間質性肺疾患 (Interstitial lung disease; 以下 ILD) の報告も散見される。一方、TS-1 は本邦で胃癌や大腸癌、非小細胞肺癌などに頻用されているが、TS-1 が原因と思われる薬剤性肺障害の頻度は少なく、病理所見を得られた確定診断例はさらに稀であるため、文献的考察を含めて報告する。

症 例

67 歳、男性。

主訴：呼吸困難・咳嗽。

既往歴：50 歳：高血圧症、気管支喘息。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：鳶職、粉塵吸入歴なし。

生活歴：喫煙歴 30 本/日を 40 年、機会飲酒、ペット飼育歴なし。

現病歴：平成 22 年 5 月より、cT2N3M1 stageIV の進行胃癌の診断で、TS-1, パクリタキセル (paclitaxel; PAC), レンチナン (lentinan) による外来化学療法施行中であったが、11 月中旬より呼吸困難感、咳嗽が出現したため、翌日当科に紹介受診となった。低酸素血症と胸部 X 線上、右全肺野にスリガラス状陰影と網状影を認め、薬剤性肺障害を疑い、同日から TS-1 内服を中止とした。直ちに入院するよう勧めたが、入院の承諾を得られなかったため、内服中止後 4 日目 (発症第 5 病日) に入院となった。

入院時現症：身長 172.5 cm, 体重 65.0 kg, 体温 37.5°C, 血圧 100/56 mmHg, 脈拍 72/分, 整, SpO₂ 95% (室内気)。意識清明。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上、右中肺野胸部前面で捻髪音を聴取する。心雑音なし。

初診時検査所見 (Table 1)：血算, 血清・生化学所見では、軽度の炎症所見の上昇と正球性正色素性の貧血を認め、腫瘍マーカーは CEA のみ軽度上昇を認めた。ま

〒211-8533 神奈川県川崎市中原区小杉町 1-396

¹⁾ 日本医科大学武蔵小杉病院内科

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5

²⁾ 日本医科大学解析人体病理学

(受付日平成 23 年 4 月 25 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Immunochemistry	
WBC	12,100/ μ l	CEA	5.1 ng/ml
Neu	92.8%	CA19-9	13 U/ml
Lymph	3.8%	KL-6	409 U/ml
Mono	3.4%	SP-A	51.5 ng/ml
Eos	0.0%	SP-D	47.8 ng/ml
Bas	0.0%	BNP	46.3 pg/ml
RBC	335×10^4 / μ l	β -D glucan	170 pg/ml
Hb	11.0 g/dl	Rheumatoid factor	negative
Ht	33.3%	Antinuclear Ab	negative
Plt	15.5×10^4 / μ l	IgE	5 mg/dl
Biochemistry		MPO ANCA	negative
TP	6.6 g/dl	PR-3 ANCA	negative
Alb	4.2 g/dl	Cytomegalovirus Ag	negative
GOT	26 IU/l	Chlamydia-N Ag	negative
GPT	31 IU/l	Legionella Ag (Urine)	negative
LDH	203 IU/l	Arterial blood gas (room air)	
CPK	69 IU/l	pH	7.467
ALP	319 IU/l	pO ₂	68.7 mmHg
γ GTP	148 IU/l	pCO ₂	30.7 mmHg
BUN	17.9 mg/dl	BE	-0.5 mmol/l
Creat	0.53 mg/dl	SaO ₂	94.1%
Na	142 mEq/l	A-aDO ₂	46.3 mmHg
K	4.2 mEq/l	BAL (Rt. B5)	
Cl	104 mEq/l	Total cell count	2.3×10^5 /ml
FBS	164 mg/dl	Eosin	2%
HbA1c	5.5%	N. Seg	28%
CRP	0.36 mg/dl	Lympho	10%
DLST		M ϕ	60%
TS-1	1,284 cpm, 372%	CD4/8 ratio	0.89
TXL	275 cpm, 79%	Culture of bacteria	negative
control	345 cpm	Culture of mycobacteria	negative

BAL: bronchoalveolar lavage, DLST: drug lymphocyte stimulation test

た、 β -D グルカンが170 pg/ml と上昇していたため、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎や真菌感染症を疑い血清アスペルギルス抗原、カンジダ抗原の測定や喀痰によるニューモシスチス-PCR 検査等施行したが異常は認めず、気管支鏡検査によるBALFやTBLBによる組織学的検査においても否定的であった。二週間後の再検時には正常値であり、レンチナン (lentinan) が併用されていたことによる偽陽性と考えた。

血液ガス上、低酸素血症とA-aDO₂の開大を認め、DLSTでは、PACは陰性で、TS-1のみが強陽性であった。レンチナン (lentinan) については発症2週間以上前が最終投薬であったため、DLSTは施行しなかった。各種細菌培養・抗酸菌培養は陰性であった。

胸部画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1A) では、右中下肺野胸膜下優位にびまん性のスリガラス状陰影、粒状網状影の混在が認められた。胸部単純CT (Fig. 2a~c) では両肺の気腫性変化のほか、右中下葉胸膜下優位のびまん性すりガラス状陰影、気管支血管周囲束の肥厚

と軽度の牽引性の気管支壁拡張が認められた。

臨床経過：症状、経過と画像所見から、TS-1による薬剤性肺障害を疑い、外来受診日からTS-1内服を中止とした。内服中止後4日目に本人の了承が得られ、当科入院となった。 β -D グルカン高値であり、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎をはじめとする真菌を含めた感染症や癌性リンパ管症などの鑑別、さらには薬剤性肺障害の病理組織学的所見を明らかにするために、入院同日、気管支鏡検査を施行した。肉眼的に特記すべき所見はなく、右B5よりBAL、右B6よりTBLBを施行した。

生検組織診 (Fig. 3) では急性から亜急性の肺胞壁傷害所見であり、全体的な肺胞壁間質の浮腫と肥厚、線維芽細胞増生、肺胞上皮細胞の剝離とII型肺胞上皮細胞増生 (HE染色：黒矢印) を認めた。腔内にはフィブリン沈着、ポリープ型、壁在型の線維化 (EMG染色：赤矢印) が観察された。異型性のある再生II型肺胞上皮細胞と好酸球浸潤から、薬剤性肺障害が示唆された。悪性細胞や細菌、真菌感染の存在は認めなかった。

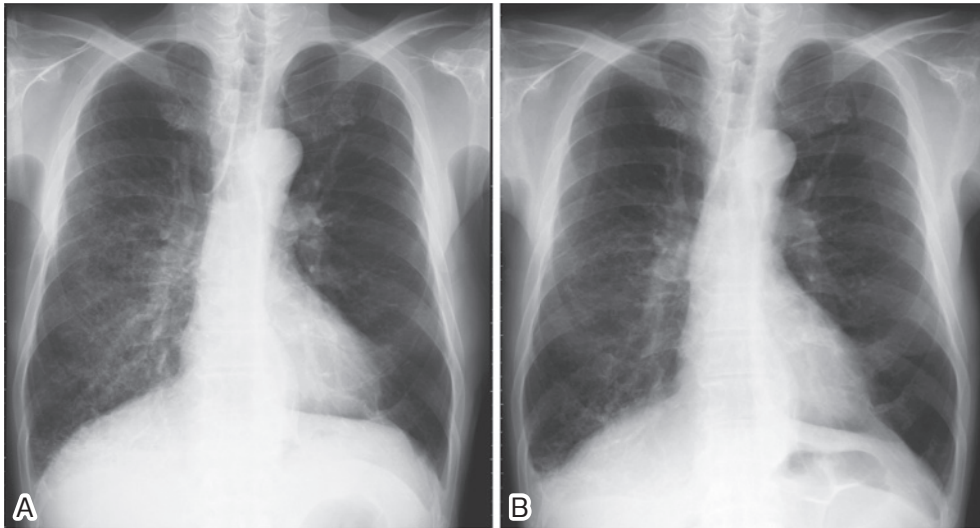


Fig. 1 Chest X-ray films as an outpatient (A), and after the discontinuation of TS-1 (B) show diffuse ground-glass opacities in the right lower lobe and marked improvement after the withdrawal of TS-1.

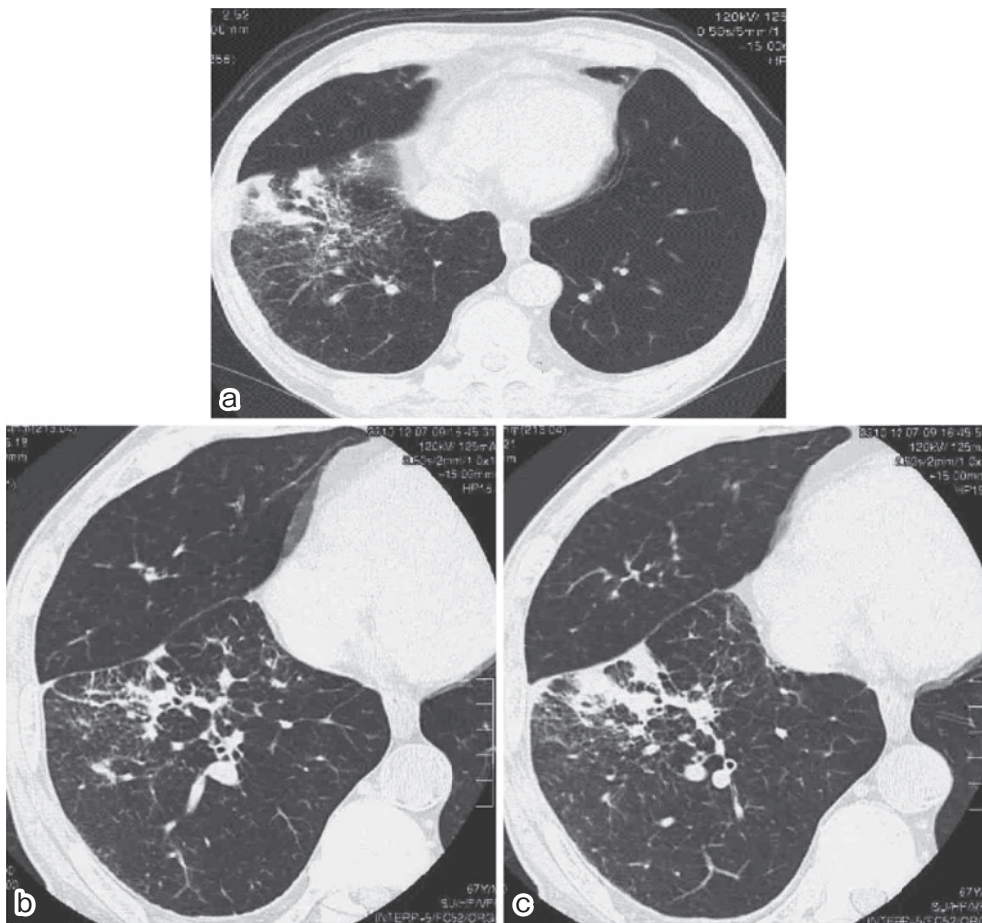


Fig. 2 Chest computed tomographic images on admission show diffuse ground-glass opacities and thickening of the bronchovascular bundles in the right lower lobe, with bilateral pulmonary emphysema.

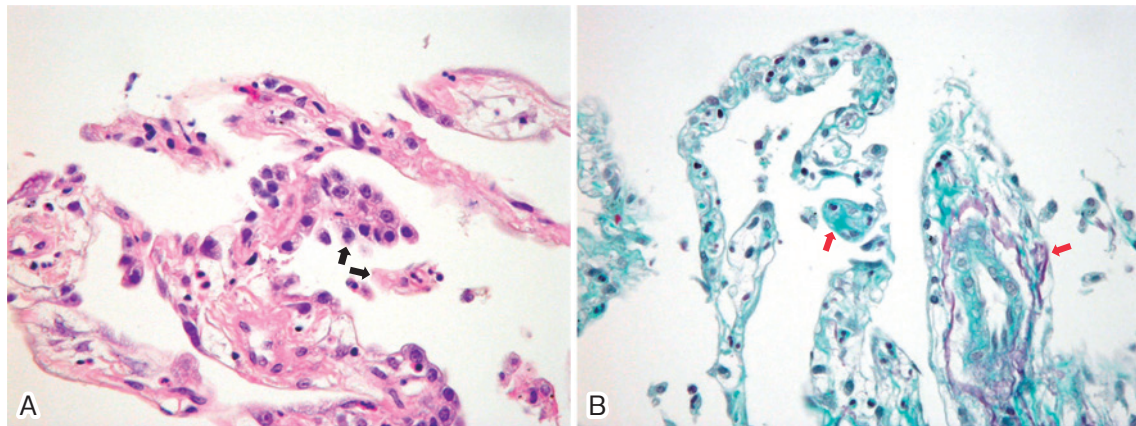


Fig. 3 Pathological findings. (A) Lung specimens from TBLB of the right S6 show pneumocytes of atypical type II hyperplasia (black arrows), hyperplasia of fibroblasts and eosinophil infiltration in the alveolar walls (hematoxylin-eosin stain). (B) Mural-type fibrosis and polyp-type intra-alveolar fibrosis (red arrows) show as collagen globules (Elastica-Masson-Goldner stain).

経過およびDLSTを含む各検査所見，病理所見を総合して，TS-1による薬剤性肺障害と診断した．TS-1の内服中止後は，スリガラス状陰影は改善（Fig. 1B）を認め，呼吸状態も安定していたため，ステロイド治療は施行せずに薬剤中止のみで経過観察とした．その後，症状再燃認めず，第25病日に独歩退院，現在外来経過観察中である．尚，胃癌に対しては，外来化学療法にてイリノテカン（irinotecan）単剤投与中，無増悪再発生存中である．

考 察

薬剤性肺障害は，様々な画像所見，病理所見を呈し，その病態や臨床像も多彩である^{1)~3)}．2004年4月時点での日本医薬品集に掲載されている薬剤のうち，副作用として1,232品目，重大な副作用として1,185品目が示されている⁴⁾．その機序については，肺組織を直接障害する場合とアレルギーなどの免疫反応による場合の2つに大別される．しかし，少数の薬剤を除き未だ不詳な点が多い．細胞障害性機序による薬剤では，その投与量や投与期間と相関するといわれ，ブレオマイシン（bleomycin）が代表的である⁵⁾．アレルギーなどの免疫反応による肺障害は，初回投与や少量にもかかわらず惹起されることがあり，その病態の代表は好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia：EP）などであるが，なぜ好酸球の肺組織への遊走が惹起されるのかなど，その機序は明瞭には証明されていない．薬剤性肺障害の臨床病型はARDS/ALI，AIP，NSIP，OP，EP，肺胞出血など非常に多岐にわたり，病理診断も同様である．しかし，臨床的・画像所見的にDADパターンであっても，病理組織学的にはNSIPパターンであった報告もあり⁶⁾，現時点

では必ずしも病理組織診断が臨床病型や画像所見と合致しない場合があるという点に注意が必要である．

本症例では画像所見はNSIPパターンに類似していたが，病理組織学的には急性から亜急性で，NSIPパターンとOPパターンが混在していた（Fig. 3）．薬剤性肺障害の発症時期と病理所見はほぼ一致していた．

薬剤性肺障害の原因薬剤として，抗癌剤は代表的な薬剤である．その中でもこれまで述べたように分子標的薬のゲフィチニブ（gefitinib）による薬剤性肺障害の報告⁷⁾が多いが，その他にもゲムシタビン（gemcitabine）やドセタキセル（docetaxel）など肺癌の治療領域の薬剤の報告が多い⁸⁾⁹⁾．TS-1は主に胃癌や結腸，直腸癌などの消化器癌に多く使用されてきたが，近年，消化器癌以外でも非小細胞肺癌をはじめ，頭頸部癌，再発乳癌など各領域で，奏効率が高くかつ毒性が軽微な経口薬として汎用¹⁰⁾されている．TS-1はテガフル（FT），ギメラシル（CDHP），およびオテラシルカリウム（Oxo）の3成分を含有する製剤であり，経口投与後の抗腫瘍効果は体内でFTから徐々に変換される5-FUに基づいている．TS-1の副作用としては骨髄抑制，肝障害や下痢・嘔吐などの消化器症状が比較的高頻度¹⁰⁾であるが，2005年8月末までの本邦において，TS-1累積使用推定患者数264,369人のうち76件（0.0287%）に間質性肺炎が報告されている⁶⁾．本邦における文献的報告は極めて少なく，詳細は明らかになっていない．さらに，病理所見を得た文献的報告は著者らが検索した範囲では，1例のみであった¹¹⁾．

TS-1は経口薬で投与方法も簡便なため，抗癌剤治療が外来化学療法に傾倒している現状では，入院ではなく外来で投与される場合が多い．その場合は患者が薬剤性肺

障害と自覚せずに感冒などと判断して外来受診せず、内服を継続し重症化することもありえる。抗癌剤に限らず、投与中、投与終了後においても、あらゆる薬剤で肺障害を発症することを十分に患者に説明するとともに、常に薬剤性肺障害を念頭において診療にあたるべきであり、患者が呼吸器症状を訴えた場合は本例のように、薬剤性肺障害を疑い、速やかに薬剤を中止することが重要である。しかし、確定診断は困難なことも多く、TS-1に対するDLSTは偽陽性が多い¹²⁾ことなどから、臨床経過に加え、画像所見やDLST等施行しても診断に難渋する症例では、呼吸状態が許す限り、気管支鏡検査によるTBLBやBALを積極的に施行することが診断の確定と、その後の治療方針および患者の予後に関与すると考えられた。メソトレキセート(methotrexate)などでBALF中リンパ球によるDLSTが診断の一助になる可能性が示唆された報告があるが¹³⁾、TS-1に関しては偽陽性が多い点や、BALF中リンパ球数の変動による信頼性など、その有用性については議論の余地があると考ええる。本症例ではDLSTが陽性であったため、BALFによるDLSTは追加しなかった。TS-1による薬剤性肺障害ではBALを施行された報告は少ない¹¹⁾ため、所見として定まったものはないが、それら報告例においてはリンパ球や好酸球の増多、CD4/CD8比が上昇する例が多かった。本例では好中球、好酸球の増多が認められ、好中球の増多は喫煙による影響も考えられた。薬剤性肺障害において、気管支肺胞洗浄は、他の鑑別疾患や細菌・真菌感染症を除外するために有用であり、本例においても感染症の否定の上で、非常に重要であったと考える。特に胃癌においては近年レンチナン(lentinan)を併用することで延命とQOLの向上が期待できることが報告¹⁵⁾¹⁶⁾されており、TS-1と併用されることも多い。本例のようにβ-Dグルカンの高値を認めた場合、レンチナンの投与による偽陽性¹⁷⁾と、感染症との鑑別が必要であり、今後同様の症例が増えることが予測され、気管支鏡検査の重要性が高くなると考えられる。

TS-1による有害事象としての間質性肺炎は決して頻度は高くはなく、比較的予後は良好ではあるが⁶⁾、今後、使用頻度が増加することが予想され、また死亡例の報告⁶⁾¹⁸⁾もあり、重症例あるいは画像上DADパターンを認めた場合は、薬剤の中止とともにステロイド投与が必要となることから、TBLBによる早期の診断確定と治療方針の決定が重要であると考えた。

TS-1をはじめ多くの薬剤性肺障害の治療方針は未だ確立しておらず、今後、症例の蓄積とともに、原因薬剤ごとの画像と病理所見の特徴、対比が必要である。その観点から、TS-1による薬剤性肺障害でかつ極めて発症早期にTBLBを施行した症例報告は著者が検索した限

りでは本邦では初めてであり、貴重であると考えた。経過、画像、患者背景、DLSTなどの検査所見とともにその病理所見が診断と治療方針の決定において、有用であると考えられた。

本要旨は第578回日本内科学会関東地方会で発表した。

謝辞：本例の診断につき、病理所見をご指導いただきました日本医科大学解析人体病理学教授、福田悠先生に深謝致します。

引用文献

- 1) 酒井文和. 薬剤性肺障害の画像診断. 成人病と生活習慣病 2007;37:263-272.
- 2) 福田 悠. 薬剤性肺障害の病理. 成人病と生活習慣病 2007;37:295-300.
- 3) 松島秀和, 高柳 昇, 徳永大道, 他. 薬剤性肺炎のCT所見の検討 組織所見に基づいたCT所見の特徴と亜分類の試み. 日本呼吸器学会雑誌 2004;42:145-152.
- 4) 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. メディカルレビュー社, 東京, 2006.
- 5) Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M, et al. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. Chest 1992;101:97-101.
- 6) 弦間昭彦, 吉村明修, 酒井文和, 他. TS-1 特定使用成績調査(間質性肺炎)の検討結果について. 日本癌治療学会誌 2006;41:484.
- 7) 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎: 専門家会議最終報告. 肺癌 2003;43:927-932.
- 8) Rosado MF, Kett DH, Schein RM, et al. Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. Am J Clin Oncol 2002;25:31-33.
- 9) Behrens RJ, Gulley JL, Dahut WL. Pulmonary toxicity during prostate cancer treatment with docetaxel and thalidomide. Am J Ther 2003;10:228-232.
- 10) ティーエスワンカプセル 20・25 添付文書. 大鵬薬品工業.
- 11) 野原 淳, 野口哲男, 坂口泰人, 他. TS-1 投与開始から12か月後に発症したと疑われる薬剤性間質性肺炎の1例. 日本呼吸器学会誌 2008;46:206-209.
- 12) 川端留美, 小井田雅弘, 蟹江尚平, 他. TS-1 に対するアレルギー試験としてのリンパ球刺激試験(DLST)の意義. 癌と化学療法 2006;33:345-348.
- 13) 小林良樹, 安場広高, 北 英夫, 他. BALFリンパ球を用いたDLSTがメソトレキセートに陽性を示した間質性肺炎の1例. 気管支学 2004;26:88-91.
- 14) 平田信太郎, 熊谷和彦, 石川暢久, 他. TS-1 によ

- る薬剤性肺障害3例の検討. アレルギー 2006;55:428.
- 15) 中川泰生, 柳川憲一, 松永伸郎, 他. S-1/Paclitaxel/Lentinan 併用化学療法が奏功した大動脈周囲リンパ節転移胃癌の1例. 癌と化学療法 2010;37:1131-1134.
- 16) 吉野茂文, 裕 彰一, 河岡 徹, 他. レンチナンにおけるエビデンス. Biotherapy 2006;20:403-409.
- 17) Ohno N, Emori Y, Yadomae T, et al. Reactivity of Limulus amoebocyte lysate towards (1→3)-β-D glucans. Carbohydrate Research 1990;207:311-318.
- 18) 久保田未央, 原田有香, 立川 良, 他. TS-1 投与による間質性肺炎を発症し死に至った非小細胞肺癌の1例. 肺癌 2006;46:387-388.

Abstract

The value of transbronchial lung biopsy findings in the diagnosis of a case of TS-1-induced pulmonary toxicity

Shunsuke Ito¹⁾, Tomoyoshi Yamaguchi¹⁾, Ryo Morisue¹⁾, Yukari Ogawa¹⁾, Kazuo Munakata¹⁾ and Yuh Fukuda²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Musashikosugi Hospital

²⁾Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

We report the case of a 67-year-old man with a diagnosis of stage IV stomach cancer in May 2010 who was treated with outpatient chemotherapy using TS-1, paclitaxel and lentinan. Dyspnea and coughing developed after drug administration in November and the patient was hospitalized on day 5 after the appearance of symptoms due to hypoxemia and the presence of ground-glass opacities in the right middle and lower lung fields. On the same day, bronchoscopy was performed for differentiation from infection and lymphangitic carcinomatosis. A transbronchial lung biopsy suggested drug-induced pulmonary toxicity, and a drug lymphocyte stimulation test was highly positive for TS-1. Discontinuation of TS-1 alone improved his respiratory status and imaging findings. TS-1 is available only in Japan, and because it is administered orally and its toxicity is minimal, its use has been expanded to treat a variety of malignancies. Drug-induced pulmonary toxicity due to TS-1 occurs in only 0.03% of all cases, and there are few reports regarding the histopathological findings of TS-1-related pulmonary toxicity. Although it can be difficult to diagnose drug-induced pulmonary toxicity because it demonstrates a variety of imaging findings, the present case suggests that it is important to proactively perform transbronchial lung biopsy at the early stage of diagnosis and promptly determine a course of treatment.