

●症 例

パニツムマブとの関連が疑われた間質性肺疾患の3例

稲田めぐみ^a 下方 智也^a 杉下美保子^a 長谷川好規^b 安藤 雄一^a

要旨：パニツムマブ (panitumumab) は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、日本では2010年6月に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して認可された。当院では2011年5月までに13例に使用し、このうち3例において panitumumab との因果関係が否定できない間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) を経験した。3例は全例に肺転移があり、2例に喫煙歴があり、1例に panitumumab 投与前にILDを否定できない画像所見を認めていた。ILDの診断時期は panitumumab 開始日からそれぞれ54日、15日、15日であった。1例はILDの診断より22日後に死亡したが、他の2例は生存中である。死亡した1例を含む2例ではステロイドパルス療法が行われたが、他の1例は薬剤中止のみで回復した。日本人における panitumumab によるILDの頻度、病態、危険因子にはまだ不明な点が多いが、同じEGFRを標的とするゲフィチニブ (gefitinib) やエルロチニブ (erlotinib) ではILDが重大な副作用であることから、十分な注意が必要である。

キーワード：パニツムマブ、間質性肺疾患、抗上皮成長因子受容体抗体

Panitumumab, Interstitial lung disease, Anti-epidermal growth factor receptor antibody

緒 言

パニツムマブ (panitumumab) は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である。KRAS 遺伝子野生型の進行または再発大腸癌に対して、単剤またはFOLFOX療法 (5-フルオロウラシル (5-fluorouracil), レボホリナート (levofolinate), オキサリプラチン (oxaliplatin), 14日ごと) やFOLFIRI療法 (5-fluorouracil, levofolinate, イリノテカン (irinotecan), 14日ごと) との併用療法において有効性が示されており¹⁾²⁾、日本では2010年6月に認可された。

当院では2011年5月までに13例に使用し、このうち3例において panitumumab との因果関係が否定できない間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) を経験した。

症 例

【症例1】

患者：78歳、男性。performance status (PS) 1。

連絡先：稲田 めぐみ

〒466-8560 愛知県名古屋市中区鶴舞町65

^a名古屋大学医学部附属病院化学療法部

^b同 呼吸器内科

(E-mail: m-inada@med.nagoya-u.ac.jp)

(Received 6 Jun 2011/Accepted 31 Aug 2011)

主訴：発熱、呼吸困難

既往歴：75歳で急性心筋梗塞。慢性心房細動のためワルファリン投与中。

喫煙歴：60本/日、38年 (58歳まで)。

現病歴：2007年10月直腸癌にて高位前方切除術。2009年11月肺転移に対して肺葉切除術。術後にウラシル・テガフル配合剤 (UFT) を開始したが、ワルファリンとの相互作用によって凝固能のコントロールが不良となったため中止。2010年9月に肺転移を認めたため、同年10月よりFOLFOX + panitumumab 併用療法を開始した。開始時の胸部CTでは両側肺底部に軽度の網状・スリガラス状陰影を認めたが、その1年前の所見 (Fig. 1A) と比較して変化はなかった。3コース施行後に肺転移の縮小を認めたが、3コース目Day 13に食道潰瘍からの出血のため入院のうえ緊急クリッピング術を施行した (入院第1日)。ワルファリンと5-fluorouracilの相互作用による凝固能低下が原因と考えられた。入院第13日に38.2℃の発熱と胸部X線にて右中肺野に局限する浸潤影を認めたが、呼吸器症状の訴えはなかった。院内肺炎と診断し、セフェピム (cefepime : CFPM) の投与を開始した。第14日目に呼吸困難の出現と著明な低酸素血症を認めたためICU管理とした。胸部X線では両側の上中肺野優位に網状影を認めた。

ICU入室時所見：体温37.3℃、血圧116/68 mmHg、胸部聴診上ラ音なし。動脈血液ガス分析 (酸素マスク10L/min下)：pH 7.495、PaO₂ 69.4 mmHg、PaCO₂ 30.1

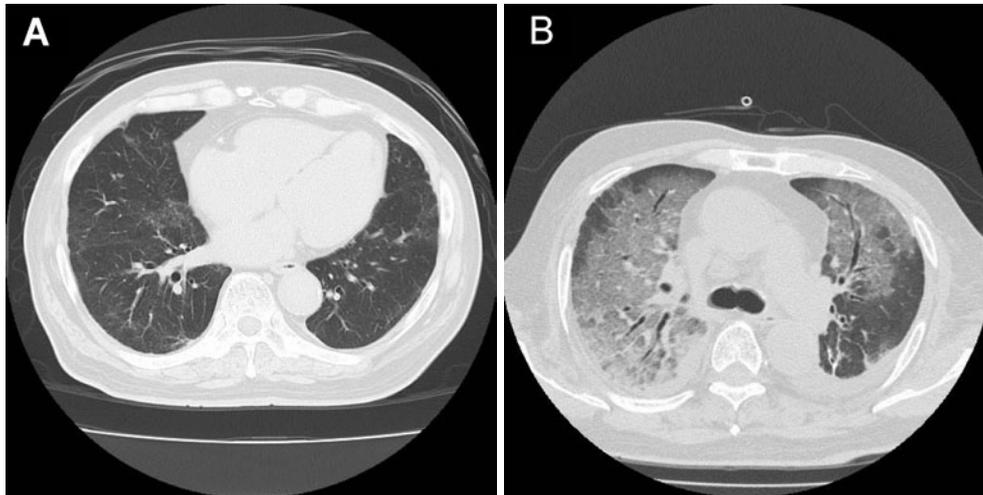


Fig. 1 Patient 1. (A) Chest CT scan before initiation of panitumumab shows slight ground-glass opacities in the bilateral lung bases. (B) A chest CT scan on admission demonstrates ground-glass opacities extensively in the bilateral lobes with traction bronchiectasis and bilateral pleural effusions.

mmHg, HCO_3^- 23.0 mmol/L, 血液検査：白血球 11,000/ μl (好中球 82%), CRP 7.82 mg/dl, KL-6 397 U/ml (基準値 0-499), SP-D 120 ng/ml (同<110), β -D グルカン 6.0 pg/ml 未満 (同<11). 胸部 CT にて牽引性気管支拡張を伴うスリガラス様陰影を両側の上葉優位に広範囲に認め、小葉間隔壁の肥厚、一部に浸潤影、両側胸水も認めた (Fig. 1B). 心駆出率 40% (panitumumab 開始前 42%).

治療経過：重症肺炎を考慮し抗菌薬をシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPFX) + イミペネム・シラスチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS) へ変更し、心機能低下に対して利尿剤を併用した。しかし、その後も胸部所見の改善を認めなかったため、薬剤性ILDの可能性を考慮し、第15日よりステロイドパルス療法 (コハク酸メチルプレドニゾロン 1 g/日, 3日間) を開始した。その結果、第18日には経鼻酸素 4L 下で動脈血ガス PaO_2 74.8 mmHg まで呼吸状態は改善し、胸部 X 線の両肺のびまん性間質影もやや改善を認めた。第18日よりプレドニゾロン 40 mg の維持量としたところ第22日に再び呼吸状態の悪化と胸部 CT 上の間質影の増悪を認めたため、同日より2回目のパルス療法を開始した。しかし自他覚所見の改善を認めず、その後も通算4回のパルス療法を施行したが、第36日死亡した。第33日 KL-6 2,291 U/ml, SP-D 462 ng/ml と上昇がみられ、薬剤性ILDとして矛盾しない結果であった。経過中喀痰および血液培養から有意な菌は検出されなかった。

【症例 2】

患者：76歳，男性．PS 1.

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：17歳で胸膜炎．60歳で高血圧症，脂質異常症．間質性肺炎なし (Fig. 2A).

喫煙歴：10本/日，30年 (55歳まで).

現病歴：2008年2月上行結腸癌に対して右半結腸切除術．2010年2月肺転移に対して肺葉切除術．同年10月気管内多発転移に対して気管ステント留置術．ステント留置後に細菌性肺炎発症．抗菌薬にて軽快したが，右肺上葉末梢側に淡い陰影が残存した (Fig. 2A)．同年11月より FOLFOX 療法を開始した．2011年1月 FOLF-
OX 療法 4 コース目と同時に panitumumab を併用した．Day 8 より 38℃ 台の発熱を認めた．Day 15 来院時に軽度の呼吸困難の訴えがあり，胸部 X 線で右肺野優位にスリガラス様陰影を認めたため薬剤性ILDを疑い入院治療を行った．

入院時所見：体温 36.7℃，血圧 151/81 mmHg，胸部聴診上ラ音なし． SpO_2 93% (室内気)．白血球 8,800/ μl (好中球 84%)，CRP 17.47 mg/dl，KL-6 326 U/ml，プロカルシトニン 0.2 ng/ml (基準値<0.5)， β -D グルカン 6.0 pg/ml 未満．胸部 CT にて辺縁優位の斑状スリガラス様陰影および浸潤影を右肺全体に認めた (Fig. 2B)．気管支内視鏡検査では気管支腔内の末梢側に膿性痰は認めなかった．気管支肺胞洗浄液細胞分画 (右 B3b)：総細胞数 $8.2 \times 10^5/\text{ml}$ ，好中球 63%，リンパ球 6%，肺胞大食細胞 31%．CD4/CD8 比 4.2．経気管支肺生検の病理所見：間質の肥厚と増生，好中球主体の炎症細胞浸潤を認めた．

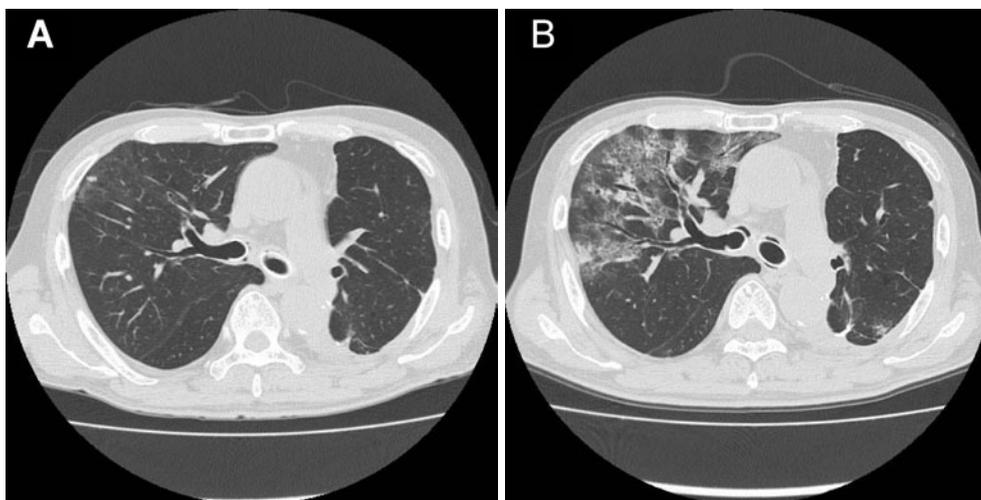


Fig. 2 Patient 2. (A) Chest CT scan before initiation of panitumumab shows no findings of ILD. (B) Chest CT scan on admission demonstrates ground-glass opacities and consolidation in the right upper lobe as well as in the endotracheal stent in the two main bronchi.

治療経過：臨床経過，画像所見および気管支内視鏡検査の結果より，細菌性肺炎，薬剤性ILDいずれの可能性もあると判断し，入院第1日よりセフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）およびステロイドパルス療法を開始した。第2日には呼吸症状と胸部X線にてスリガラス様陰影の改善を認めた。第8日より2回目のパルス療法を行い，その後はプレドニゾロンを漸減した。経過中喀痰，血液培養および気管支洗浄液培養から有意な菌は検出されなかった。パルス療法への反応が良好であったこと，感染症が否定的であったこと，panitumumab開始直後の発症であったことからpanitumumabによる薬剤性ILDの可能性が最も高いと考えられた。第38日にFOLFOX療法を再導入したが，その後もILDの増悪は認めなかった。労作時の呼吸困難が遷延したため，在宅酸素療法を導入して退院した。

【症例3】

患者：64歳，女性，PS 1.

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難.

既往歴：57歳で慢性C型肝炎，肝硬変を指摘。61歳より糖尿病に対しインスリン治療中。間質性肺炎なし。なお，右肺下葉の葉間胸膜後方の淡い陰影は，1スライス頭側の肺転移病変の部分体積効果によるものである（Fig. 3A）。

喫煙歴：なし.

現病歴：2003年12月S状結腸癌にてハルトマン手術。2006年11月腹腔内リンパ節再発のため，FOLFOX療法を開始。2007年4月肺転移に対して肺葉切除術。oxaliplatinによる薬剤過敏症（上肢および体幹部皮膚の掻

痒感および発赤を認め，薬剤中止により回復）のため同年10月よりFOLFIRI療法へ変更。2008年3月より肺転移の再発のためS-1単剤へ変更。2009年3月肺転移の増悪のためセツキシマブ（cetuximab）単剤へ変更。その後はcetuximabを約1年8ヶ月継続していたが，前投薬として投与されるデキサメサゾンによって血糖コントロールが悪化したため，2010年12月より前投薬が不要であるpanitumumabへ変更した。Day 15の来院時に咳嗽と労作時の呼吸困難の訴えがあり，胸部CTにて右下葉の胸膜直下に限局するスリガラス様陰影を認めた（Fig. 3B）。発熱はなく，胸部X線では有意な変化を認めなかった。

所見：SpO₂ 94%（室内気）。なお，panitumumab開始前にはSpO₂を測定していない。胸部聴診上，右背側下部にfine crackleを聴取。白血球7,300/μl（分葉核球68%），CRP 0.38 mg/dl。その他の一般生化学検査では有意な検査値異常を認めず。

経過：panitumumab開始後に呼吸症状が出現しており，薬剤性ILDの可能性を考慮してpanitumumabを中止し，軽症のため外来で経過観察のみとした。2週後の来院時にはSpO₂ 94%であり，Day 15の発症時と著変なかったが，呼吸症状が消失し，胸部CTではスリガラス様陰影は消失していた。原因として原疾患の増悪や感染症は否定的であり，薬剤中止による回復していることから，薬剤性ILDの可能性が高いと考えられた。panitumumabの再投与は行わず，再びcetuximabへ変更した。

考 察

今回提示した3例は，それぞれpanitumumab開始か

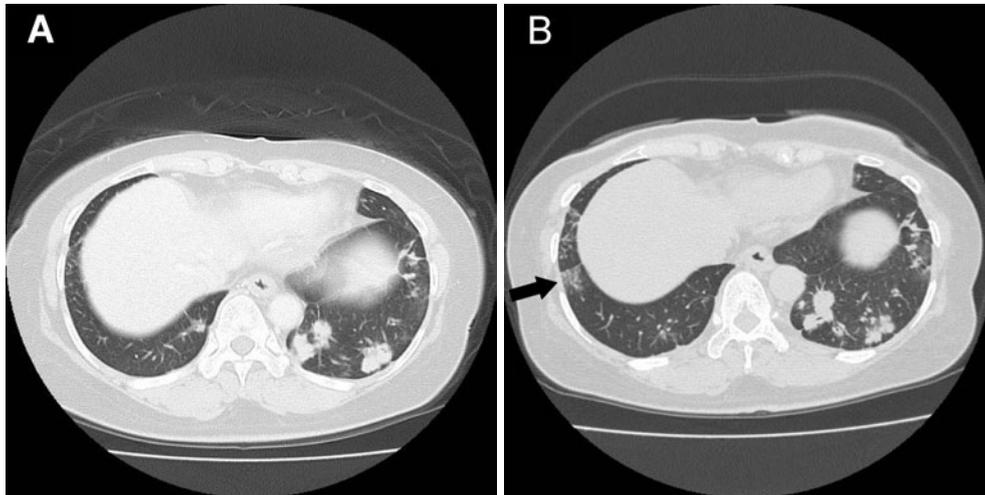


Fig. 3 Patient 3. (A) Chest CT scan before initiation of panitumumab shows no findings of ILD. (B) A chest CT scan on day 15 demonstrates ground-glass opacity in the right lower lobe (arrow) and small nodules in the bilateral lobes.

ら54日、15日、15日目にILDと診断した。細菌培養検査などからは感染を積極的に疑う所見は乏しく、またpanitumumab開始から比較的早期に発症したことから、臨床的に薬剤性ILDと診断した。なお、Shimuraらの734例の解析によるとFOLFOXおよびFOLFIRI療法による日本における薬剤性ILDの発現頻度は1.5%とされており³⁾、症例1および症例2におけるILDの原因となった可能性は否定できない。しかし、症例2ではILD回復後にFOLFOX療法を再施行してもILDの再燃を認めなかったことから、原因薬剤はpanitumumabと推定できる。

panitumumabの添付文書では、重大な副作用としてILDの注意喚起がなされているが、頻度不明とされている。国内外で行われた臨床試験ではpanitumumabの薬剤性ILDの発現頻度は高くなく、gefitinibやerlotinibなど同じEGFRを標的とする小分子化合物ほどは有害事象として注目されていない。海外の臨床試験におけるpanitumumabに関連したILDの発現頻度は1%未満であり⁴⁾、また国内の市販直後調査では約3,800例が登録され、2010年6月15日から2011年5月6日までに41例のILDが報告されている⁵⁾。しかし、国内の市販直後調査では死亡例の約半数はILDによる死亡例であること、日本人では薬剤性ILDの発現頻度が欧米に比べ高い傾向にあることより⁶⁾、panitumumabに関連したILDの頻度や病態は慎重に検討する必要がある。また、panitumumabの治療対象が主に既治療例であることから、薬剤性ILDが肺転移や癌性リンパ管症の増悪、感染症と認識されている可能性も否定できない。

gefitinibのプロスペクティブ調査では急性肺障害・間

質性肺炎の発現率は5.8%あり、その発現因子はPS2以上、喫煙歴、投与開始時の間質性肺炎の合併、化学療法歴であり、発症後の予後不良因子は男性、PS 2以上がそれぞれ示された⁷⁾。今回死亡転帰となった症例1は投与開始前に特発性間質性肺炎と考えられる所見を認めていた。既存の間質性肺炎の急性増悪と薬剤性ILDを明確に鑑別することは困難であるが、一方で既存の間質性肺炎が薬剤性ILDのリスクファクターとなる可能性はある。また、3例全例に肺転移と手術歴があることから、これらもpanitumumabにおけるILD発現の危険因子または予後不良因子である可能性がある。今回報告した3症例のILD診断時期はpanitumumab開始日からそれぞれ54日、15日、15日であり、panitumumab投与回数はそれぞれ3回、1回、1回であった。gefitinibでは投与開始より4週以内のILD発症の頻度が高く、発症までの期間が短い症例ほど予後不良であることが知られているため、panitumumabによるILDの発症までの期間、回数に関してもさらに検討が必要である。

また、症例3はILD改善後cetuximabの再投与を行った。ILDが軽症であったこと、panitumumab投与前にcetuximabを1年8ヶ月継続していた経過を考慮して再投与が行われたが、panitumumabによりいったん惹起されたILDが同じ抗EGFR抗体薬によって悪化する可能性は十分に考えられる。本症例ではcetuximab変更に明らかなILDの増悪を認めなかったが、今後検討すべき課題である。

panitumumab投与患者において呼吸器症状が出現した場合、肺転移を有する症例でもILDの可能性を念頭におき、速やかに胸部CT検査を行うなどの対応が必要

である。また, panitumumab の投与法は2週間ごとであり, 初期症状が出現してからILD診断までに時間がかかる状況が想定されるため, 呼吸症状が出現した場合の対応を患者によく説明しておく必要もあると考えられる。EGFRを標的とする分子標的薬は今後も広く使用されるため, 消化器科医と呼吸器科医のさらなる連携が必要である。

謝辞: 症例についてご教示くださいました名古屋大学医学部附属病院腫瘍外科 上原圭介先生, 消化器外科 中山吾郎先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (13): 1658-64.
- 2) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (31): 4697-705.
- 3) Shimura T, Fuse N, Yoshino T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 (10): 2005-10.
- 4) Highlights of prescribing information Vectibix. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf
- 5) ベクティビックス市販後の安全性情報. http://www.vectibix-takeda.com/t3_0.html
- 6) Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003; 8 (4): 303-6.
- 7) 吉田 茂. ゲフィチニブプロスペクティブ調査(特別調査)結果報告. *医薬ジャーナル* 2005; 41 (2): 772-89.

Abstract

Three cases of panitumumab-induced interstitial lung disease

Megumi Inada^a, Tomoya Shimokata^a, Mihoko Sugishita^a, Yoshinori Hasegawa^b and Yuichi Ando^a

^aDepartment of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nagoya University Hospital

Panitumumab, a fully-human monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR), is used as standard chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer. From June 2010 to April 2011, 3 of 13 patients who received panitumumab-containing chemotherapy in our hospital developed interstitial lung disease (ILD); in all 3 we suspected a causal relationship between panitumumab and the ILD. The 3 had multiple lung metastases; 2 had a smoking history; and 1 had signs of suggestive unspecified interstitial change on a CT scan at the beginning of the panitumumab therapy. The ILD was diagnosed 54, 15, and 15 days after initiation of the panitumumab therapy, respectively. The first patient died 22 days after the diagnosis of ILD, and the second and third recovered and remain alive. The first and second patients received steroid pulse therapy after discontinuation of the drug, and the third recovered without steroid therapy. The frequency and clinical features of panitumumab-associated ILD remain to be elucidated. However, since gefitinib and erlotinib, which also target EGFR may cause serious ILD, careful monitoring of ILD is necessary in patients who receive panitumumab therapy.