

●症 例

肺癌に対してペメトレキセドを含む化学療法施行中に 関節リウマチを合併した2例

穴澤 梨江^{a,b} 谷山 大輔^a 鎌田 浩史^a 宮本 京介^a 坂巻 文雄^a

要旨：症例1は69歳，男性．大細胞肺癌Ⅳ期．二次治療としてペメトレキセド（pemetrexed：PEM）単剤療法を2コース施行後より労作時の呼吸困難が出現した．薬剤性間質性肺炎の疑いで入院後に多関節炎を認め，リウマチ因子と抗CCP抗体高値などから関節リウマチと診断した．症例2は77歳，女性．肺腺癌Ⅳ期．二次治療としてカルボプラチン+PEMを4コース施行後より多関節炎を認め，抗CCP抗体高値などから関節リウマチと診断した．PEMを含む化学療法により，関節リウマチおよび間質性肺炎が惹起される可能性が示唆された．

キーワード：肺癌，ペメトレキセド，関節リウマチ

Lung cancer, Pemetrexed, Rheumatoid arthritis

緒 言

ペメトレキセド（pemetrexed：PEM）は，非小細胞肺癌および悪性中皮腫に対して抗腫瘍効果が認められた新規の葉酸代謝拮抗薬で，複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害する¹⁾²⁾．副作用としては貧血，好中球減少症，血小板減少症などの血液学的問題のほか，間質性肺炎の報告が数件なされている³⁾．また，肺癌に傍腫瘍症候群としての関節炎を合併した例は数件報告されている⁴⁾が，PEMを含む化学療法中の有害事象として関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の報告はこれまでない．今回我々は，肺癌に対してPEMを含む化学療法施行中に，RAおよび間質性肺炎を合併した2例を経験したので報告する．

症 例

【症例1】

患者：69歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：高血圧（内服治療中）．

喫煙歴：30本/日×50年．

現病歴：入院11ヶ月前より胸部X線写真にて異常陰影を指摘されたため，胸部CTを施行し左上葉に3cm大の腫瘤を認めた．胸腔鏡下生検を施行し，大細胞肺癌（large cell carcinoma，EGFR変異（+），pT3N0M1b，stage IV）と診断した．一次治療としてカルボプラチン（carboplatin：CBDCA）AUC=5，パクリタキセル（paclitaxel）200 mg/m²，ベバシズマブ（bevacizumab）890 mg/bodyを開始した．6コース目まで明らかな有害事象を認めなかった．CTを施行したところ左副腎転移の増大を認め効果判定は増悪とした．二次治療としてPEM 500 mg/m²単剤療法を開始した．2コース目終了後より労作時の呼吸困難が出現し，胸部X線写真，CTで両側の間質性陰影を認めた．PEMによる薬剤性間質性肺炎が疑われたため入院となった．

入院時現症：体温36.9℃，血圧：135/85 mmHg，脈拍105回/min・整，呼吸数20回/min，SpO₂ 94%（O₂ 2 L/min），両側全肺野にfine crackleを聴取，両手関節に圧痛と腫脹を認めた．

入院時血液検査所見（Table 1）：WBC 11,000/μl，Alb 2.9 g/dl，CRP 9.09 mg/dlと炎症反応高値と低アルブミン血症を認めた．KL-6は1,300 U/mlと上昇していた．

画像検査（Fig. 1）：胸部X線写真，CTでは両側全肺野に間質性陰影を認めた．肺は顕著ではなく，一部に器質化肺炎像を認めた．また，少量の胸水を認めた．

入院後経過：入院後より両手指関節や肩の疼痛，腫脹が出現したため傍腫瘍症候群が疑われた．しかしリウマチ因子（rheumatoid factor：RF）705 IU/ml，赤沈（erythrocyte sedimentation rate：ESR）94 mm/min，抗CCP

連絡先：谷山 大輔

〒108-0073 東京都港区三田1-4-17

^a 東京都済生会中央病院呼吸器内科

^b 聖隷浜松病院呼吸器内科

(E-mail: daisuketaniyama@gmail.com)

(Received 7 Aug 2012/Accepted 11 Dec 2012)

Table 1 Laboratory data on admission in case 1

Hematology		Biochemistry		Immunology	
WBC	11,100/ μ l	TP	6.9 g/dl	RF	705 IU/ml
RBC	345×10^3 / μ l	Alb	2.9 g/dl	ESR	94 mm/h
Hb	10.9 g/dl	Na	137 mEq/L	Anti-CCP	226 U/ml
Ht	31.5%	K	4.4 mEq/L	ANA	$\times 40$
Plt	18.6×10^3 / μ l	Cl	104 mEq/L	Speckled	$\times 40$
		Ca	8.3 mg/dl	Cytoplasmic	$\times 40$
Coagulation		UN	15 mg/dl	KL-6	1,300 U/ml
PT-INR	1.17	Cre	1.0 mg/dl	SP-D	266 ng/ml
APTT	29.4 s	UA	7.8 mg/dl		
		T-Bil	0.4 mg/dl	Arterial blood gas at room air inhalation	
		AST	26 IU/L	pH	7.423
		ALT	11 IU/L	PaCO ₂	44.8 mmHg
		LD	428 IU/L	PaO ₂	48.5 mmHg
		CK	69 IU/L	HCO ₃ ⁻	28.6 mEq/L
		CRP	9.09 mg/dl	SaO ₂	84.80%

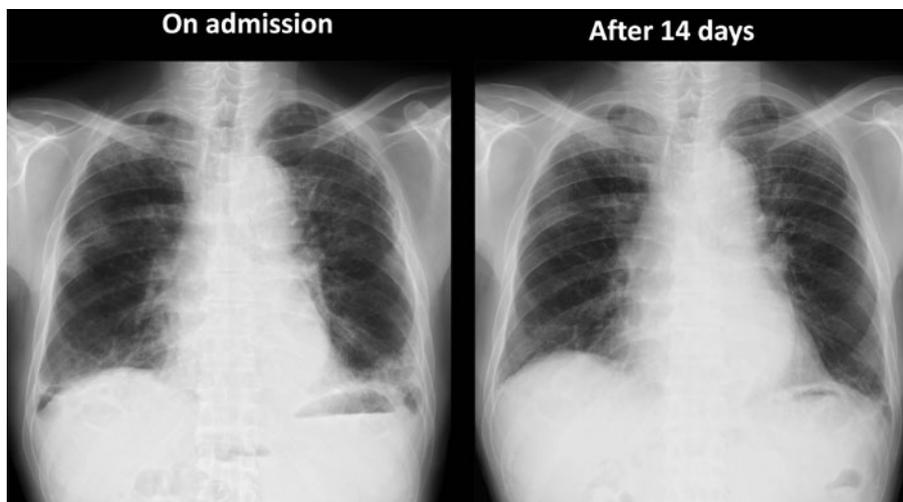


Fig. 1 X-ray and computed tomography of the chest of case 1 shows an interstitial shadow of bilateral lungs and partial organizing pneumonia, but a honeycomb lung is not clearly visualized.

抗体 226 U/ml と高値を認めたため、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) と診断した。また、以前認められなかった間質性陰影の合併もあることから気管支鏡検査は行わなかったが、薬剤もしくは RA に合併した間質性肺炎と診断しプレドニゾロン (prednisolone) 60 mg/日を開始したところ、間質性肺炎と多関節炎の症状は改善した (Fig. 2)。

【症例 2】

患者：77 歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧 (内服治療中)。

喫煙歴：なし。

現病歴：入院 1 年 6 ヶ月前より出現した咳嗽を主訴に

受診し、胸部 X 線写真にて右胸水貯留を認めた。精査の結果、肺腺癌 (adenocarcinoma, EGFR 変異 (+), T2bN3M1b, stage IV) と診断した。一次治療としてゲフィチニブ (gefitinib) 250 mg/日単剤療法を開始した。9 ヶ月後に施行した CT で原発巣の増大を認めたため、効果判定は増悪とした。二次治療として CBDCA AUC=5, PEM 500 mg/m² を 4 コース施行した。治療終了 2 ヶ月後より多関節炎を認め、その後呼吸困難が出現したため入院となった。

入院時現症：体温 36.9°C，血圧 132/67 mmHg，脈拍 81 回/min・整，呼吸数 12 回/min，SpO₂ 95% (room air)。両側下肺野に fine crackle を聴取。両手関節に圧痛と腫脹を認めた。

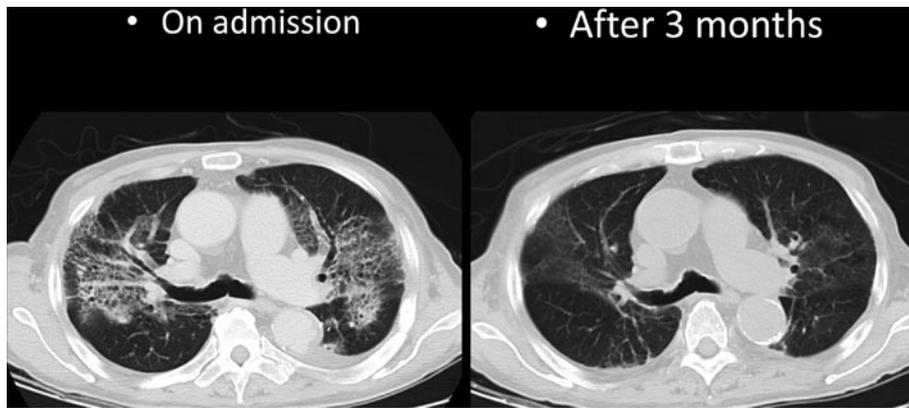


Fig. 2 In case 1, treatment with prednisolone was started, and interstitial shadow on computed tomography (left) improved after 3 months (right).

Table 2 Laboratory data on admission in case 2

Hematology		Biochemistry		Immunology	
WBC	5,200/ μ l	TP	6.5 g/dl	RF	34 IU/ml
RBC	344×10^4 / μ l	Alb	3.4 g/dl	ESR	>100 mm/h
Hb	9.0 g/dl	Na	142 mEq/L	Anti-CCP	58.7 U/ml
Ht	27.8%	K	4.2 mEq/L	ANA	$\times 80$
Plt	28.5×10^4 / μ l	Cl	100 mEq/L	Homogeneous	$\times 80$
		Ca	8.6 mg/dl	Speckled	$\times 80$
		UN	18 mg/dl	Nucleolar	$\times 40$
Coagulation		Cre	0.6 mg/dl		
PT-INR	1.06	UA	4.5 mg/dl		
APTT	25.9 s	T-Bil	0.3 mg/dl		
		AST	15 IU/L		
		ALT	13 IU/L		
		LD	250 IU/L		
		CRP	2.6 mg/dl		

入院時血液検査所見 (Table 2): 低アルブミン血症 (3.4 g/dl), および CRP 2.6 mg/dl と炎症反応高値を認めた。また RF 34 IU/ml, ESR >100 mm/min, 抗 CCP 抗体 58.7 U/ml と高値を認めた。

画像検査: 胸部 X 線写真, CT では両側全肺野に軽度の間質性陰影を認めた。

入院後経過: 両手関節の圧痛と腫脹を認め, 血液検査で RF や抗 CCP 抗体の高値を認めたため RA と診断した。PSL 5mg/日, サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) 1 mg/日の内服を開始し, 多関節炎は改善を示した。また, 間質性肺炎が原因と思われた呼吸困難に関しても PSL 開始後に胸部 X 線写真の改善に伴い, 軽快した。

考 察

今回経験した 2 例は, いずれも PEM を含む化学療法中に RA の分類基準を満たす関節炎を認めた。悪性腫瘍に傍腫瘍症候群として関節炎を認めた症例はいくつか報

告されており, Rugiené らの報告では傍腫瘍症候群として関節炎の有病率は 7.3% であるが, RA と診断した例はなかった¹⁾。また, Larson らは非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に抗 CCP 抗体陽性の多関節炎を認めた症例を報告しているが, 多関節炎が肺癌の診断に先行していることから, 傍腫瘍症候群と診断している²⁾。一方で菊地と稲垣は, NSCLC に抗 CCP 抗体陽性の多関節炎を合併した症例を報告しているが, RA の分類基準を満たしており RA を発症したと結論づけている³⁾。我々が経験した 2 例は肺癌が存在するため, 傍腫瘍症候群は完全には否定できないが, 傍腫瘍症候群では通常抗 CCP 抗体は陽性とならない点, 左右対称性の関節炎があり, 抗 CCP 抗体陽性などの RA の分類基準を満たす点から, 傍腫瘍症候群に分類するよりも RA に分類するのが妥当であると考えた。2 例とも治療開始前の RF, 抗 CCP 抗体は測定していないが, 少なくとも RA を思わせる関節炎などの症候はなく, 治療開始後に顕在化し

ていることから肺癌および治療を含めたその経過が、RA 発症に関与していると考えた。2例に共通するのは CBDCA と PEM を含む化学療法を行った点であり、このことからこれらのいずれかが、RA と間質性肺炎の発症に関与している可能性が考えられた。CBDCA の副作用として間質性肺炎の報告は少ないことから原因と考えにくく、PEM を含む化学療法施行後、特に症例 1 は PEM 単剤による二次治療後に多関節炎を発症しており、PEM が発症の誘因となった可能性のほうが高いと考える。PEM の添付文書に有害事象として関節痛の記載があるが、多関節炎に関しては二次治療で PEM 単剤投与を行った検討で痛風様症状の報告があるのみである⁴⁾。RA の治療薬に用いるメトトレキサート (MTX) を低用量で用いた際に間質性肺炎の発症が比較的高頻度で報告されており、何らかのアレルギー性機序がその発症機序に関与すると考えられている⁵⁾。葉酸代謝拮抗薬の PEM は MTX と類似の化学構造式を有しており、その肺障害の発生にアレルギー性機序が関与している可能性が存在するのではないかと推測されている⁶⁾。これらの報告をふまえると、葉酸代謝拮抗薬の使用によりアレルギー性機序で間質性肺炎が発症し、さらに PEM 特有の機序が加わり、RA 症候が分類基準を満たすほどに顕在化した可能性が考えられる。我々が調べた範囲では、PEM で RA を発症したという報告はないが、今後 PEM の使用頻度の増加が予想されるため、同剤使用例における注意深い観察が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第 585 回日本内科学会関東地方会において発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、患者管理に貴重なご助言をい

ただいた慶應義塾大学リウマチ内科助教安岡秀剛博士に、心より謝意を捧げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 373-80.
- 2) Larson E, Etwaru D, Siva C, et al. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1635-8.
- 3) 菊地基雄, 稲垣俊明. 傍腫瘍症候群として関節リウマチを発症した非小細胞肺癌の 1 例. *日老医誌* 2011; 48: 190-1.
- 4) Grønberg BH, Bremnes RM, Aasebø U, et al. A prospective phase II study: high-dose pemetrexed as second-line chemotherapy in small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63: 88-93.
- 5) Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, et al. Methotrexate induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 231-6.
- 6) 高橋雅士, 加藤晃史, 野間恵之, 他. 進行非小細胞肺癌に対するペメトレキセド (アリムタ®) と薬剤性間質性肺炎—第 II 相臨床試験より—. *日胸臨* 2008; 67: 149-57.

Abstract

Two cases of rheumatoid arthritis after anticancer chemotherapy with pemetrexed for nonsmall-cell lung cancerRie Anazawa^{a,b}, Daisuke Taniyama^a, Hirofumi Kamata^a, Keisuke Miyamoto^a and Fumio Sakamaki^a^aDepartment of Respiriology, Tokyo Saiseikai Central Hospital^bDepartment of Respiratory, Seirei Hamamatsu General Hospital

Case 1 was a 69-year-old man with stage IV large cell carcinoma of the lung. A frontline chemotherapy regimen with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab was started. He was then offered a second treatment with pemetrexed (PEM). After 2 cycles, he presented exertional dyspnea. He was diagnosed as having pemetrexed-induced interstitial pneumonitis and was admitted to our hospital. During hospitalization, he had swelling and stiffness of bilateral multiple joints of extremities. Laboratory data from a blood sample showed elevated white blood cells (WBCs), C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF), as well as positive titer for anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody. He was diagnosed as having rheumatoid arthritis (RA), and treatment with prednisolone was started. Consequently, the interstitial pneumonitis on chest X-ray and polyarthrititis improved. Case 2 was a 77-year-old woman with stage IV adenocarcinoma of the lung. The disease continued progress nine months after starting therapy with gefitinib, and she was offered a second treatment with carboplatin and PEM. After 4 cycles of the chemotherapy regimen, she presented polyarthrititis. Laboratory data showed elevated WBCs, CRP, and RF, as well as positive titer for anti-CCP antibody. She was diagnosed as having RA. Treatment with prednisolone and salazosulfapyridine was started, and the polyarthrititis improved. These 2 cases suggest that anticancer chemotherapy with PEM may induce RA.