

●症 例

パニツムマブによる薬剤性肺障害が疑われた2例

巴山 紀子^a 阪口 真之^a 続 敬之^a
結城 秀樹^a 栗田 聡^b 中村 守男^a

要旨：パニツムマブは進行・再発大腸癌に対し使用される抗EGFRモノクローナル抗体である。当院で、本剤投与11例のうち2例に因果関係が疑われる間質性肺疾患（ILD）が発症した。症例1は79歳、男性。FOLFIRI+パニツムマブ2コース後に発症し、ステロイドパルス療法で改善。症例2は73歳男性。mFOLFOX-6+パニツムマブ7コース後に発症し、ステロイドパルス療法とPMX-DHP療法、シクロホスファミドパルス療法を行ったが第22病日に死亡し、剖検でびまん性肺胞障害を認めた。本剤は致死的なILDを発症する可能性があり、症例の蓄積と検討が重要と考えられる。

キーワード：パニツムマブ、間質性肺疾患、ポリミキシンB固定線維化カラムによる直接血液灌流療法、抗EGFRモノクローナル抗体、びまん性肺胞障害
Panitumumab, Interstitial lung disease (ILD),
Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP),
Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody,
Diffuse alveolar damage (DAD)

緒 言

副作用として間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）を起こす薬剤には、分子標的薬をはじめとする抗がん剤、関節リウマチ治療薬、免疫抑制剤などがあり、改訂された『薬剤性肺障害の治療・診断の手引き』でも広く紹介されている¹⁾。パニツムマブ（panitumumab）はKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の大腸癌に対し、単剤または併用で投与されるヒト型抗EGFRモノクローナル抗体である。肺悪性腫瘍に対する分子標的治療薬のゲフィチニブ（gefitinib）やエルロチニブ（erlotinib）による肺障害は広く知られているが、パニツムマブによる薬剤性肺障害の報告はいまだわずかである^{2,3)}。2012年8月までに、当院での本剤の投与は11例あり、そのうち2例に因果関係が疑われるILDを経験した。本剤による薬剤性肺障害の早期発見やリスク

因子について症例の蓄積と検討が重要と考え報告する。

症 例

【症例1】

患者：79歳、男性。performance status (PS) 1。
主訴：食欲不振、発熱、呼吸困難。
喫煙歴：40本/日×30年（50歳まで）。

現病歴：75歳時に大腸癌 T3N2M0, stage IIIb の診断で右半結腸切除術を施行、術後化学療法として5-フルオロウラシル（5-fluorouracil）を開始したが下痢のため2ヶ月で中断後、縦隔・腹腔内リンパ節転移を認め、2010年2月からmFOLFOX-6 [5-fluorouracil+leucovorin（ロイコボリン）+oxaliplatin（オキサリプラチン）]+bevacizumab（ベバシズマブ）を16コース施行した。縦隔リンパ節転移増大と肺転移出現のため、2011年4月からFOLFIRI [5-fluorouracil+leucovorin+irinotecan（イリノテカン）]+パニツムマブを2コース施行し、同年7月に3コース目施行目的で入院時に、胸部CTで間質性肺炎の所見を認めた。

入院時現症：体温37.1℃、血圧110/68mmHg、脈拍94回/min、SpO₂93%（酸素鼻カニューレ3L吸入下）、両側下肺で吸気時に軽度のfine cracklesを聴取した。

入院時検査所見：動脈血液ガス分析では（酸素鼻カニューレ3L吸入下）pH7.408、PaO₂55Torr、PaCO₂

連絡先：巴山 紀子

〒110-8645 東京都台東区東上野2-23-16

^a公益財団法人ライフエクステンション研究所付属永寿総合病院呼吸器内科

^b同 消化器内科

(E-mail: norico_hayama@yahoo.co.jp)

(Received 14 Nov 2012/Accepted 26 Feb 2013)



Fig. 1 Case 1. Chest CT scan on admission shows diffuse ground-glass opacities, interlobular septum thickening, consolidation, and pleural effusion.



Fig. 2 Case 2. Chest CT on admission shows diffuse ground-glass opacities and consolidation.

28.7 Torr と低酸素血症を認め、WBC 7,000/ μ l, Hb 8.4 mg/dl, CRP 12.0 mg/dl, LDH 528 IU/L と、炎症反応および LDH の上昇がみられ、血清マーカーは SP-D 64.9 ng/ml, KL-6 202 U/ml, β -D グルカン 6.4 pg/ml と正常域であった。血清マイコプラズマ IgM 抗体や尿中レジオネラ抗原・肺炎球菌抗原は陰性であり、喀痰培養でも有意な所見を認めなかった。胸部 X 線写真で両側肺野に線状・網状陰影がみられ、胸部 CT (Fig. 1) ではびまん性すりガラス陰影、小葉間隔壁の肥厚や一部 air bronchogram を伴う浸潤影と少量の胸水を認めた。

入院後経過：画像上、細菌性肺炎のみでなくパニツムマブほか薬剤によるILDを考え、イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS) に加えてステロイドパルス療法：メチルプレドニゾロン [methylprednisolone (mPSL) 1 g/日, 3日間] を開始、後療法はプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 60 mg/日とした。LDH と CRP は速やかに改善し、酸素投与は入院時の鼻カニューレで 3 L/min から第 6 病日には終了可能となった。諸検査の結果から感染症は否定的と考えた。第 8 病日の胸部 CT ではすりガラス影は著明に改善し 24 病日には消失した。PSL を漸減し 30 mg/日で呼吸状態の安定を確認し退院となった。その後癌性リンパ管症の進行により入退院を繰り返すようになり、ILD 発症から約 4 ヶ月後に死亡した。

【症例 2】

患者：73 歳、男性、PS 0。

主訴：労作時呼吸困難、発熱。

既往歴：肺結核 (23 歳)、高血圧、脂質異常症。

喫煙歴：40 本/日 \times 50 年。

現病歴：71 歳時に S 状結腸癌・多発肝転移・腹腔リンパ節転移 (T3N2M1, stage IV) の診断で、Haltmann

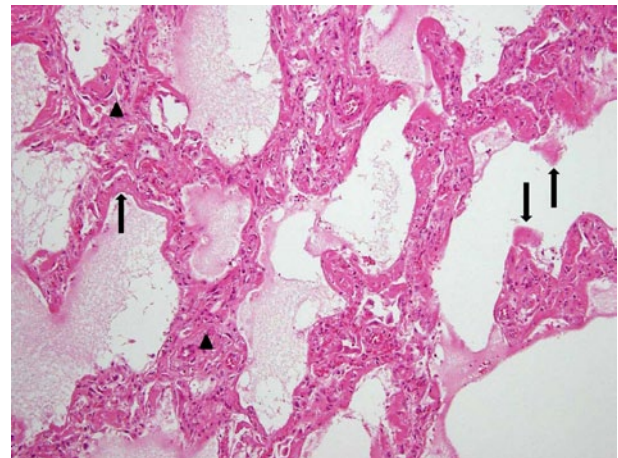


Fig. 3 Autopsy findings showed alveolar wall thickening caused by formation of a hyaline membrane (arrow) and a fibroblast proliferation (arrowhead), which are consistent with the proliferative phase of diffuse alveolar damage (hematoxylin and eosin staining, $\times 20$).

手術および人工肛門造設術を施行。術後化学療法として FOLFIRI 2 コース、FOLFIRI+ベバシズマブを 12 コース施行。肝転移の増大と腫瘍マーカーの上昇を認め、2011 年 4 月から mFOLFOX-6+パニツムマブに変更。7 コース目翌日から乾性咳嗽と呼吸困難、発熱も出現したため 8 日目に受診、胸部 CT で間質性肺炎が疑われ入院となった。

入院時現症：体温 37.7 $^{\circ}$ C、血圧 128/74 mmHg、脈拍 111 回/min、SpO₂ 92% (室内気吸入下)、両下肺で左側優位に吸気時に軽度の fine crackles を聴取した。

入院時検査所見：血液動脈ガス分析では (室内吸入下) pH 7.400、PaO₂ 56.1 Torr、PaCO₂ 25.6 Torr と低酸素血症を認め、WBC 2,400/ μ l、Hb 11.9 mg/dl、CRP 11.4 mg/dl、LDH 543 IU/L と化学療法の影響で白血球は減少していたが、CRP や LDH は上昇、血清マーカーも SP-D 1,680

Table 1 Reported cases of panitumumab-induced interstitial lung disease

	Age/sex	Combination therapy	Onset duration (days)	Administration (times)	Brinkman Index	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)	Treatment	Outcome
Inada et al. ²⁾	78/M	FOLFOX	54	3	2,280	397	120	mPSL pulse × 4	died
	76/M	FOLFOX	15	1	300	326	ND	mPSL pulse × 2	improved
	64/F	(no)	15	1	0	ND	ND	discontinuation	improved
Yamamoto et al. ³⁾	58/M	FOLFIRI	3	1	300	997	348.7	mPSL pulse × 1	improved
Case 1	79/M	FOLFIRI	85	2	1,200	202	64.9	mPSL pulse × 1	improved
Case 2	73/M	FOLFOX	190	7	2,000	1,130	1,680	mPSL pulse × 2, IVCY, PMX-DHP	died

ND, not described; IVCY, intravenous administration of cyclophosphamide.

ng/ml, KL-6 1,130 U/ml と上昇し, β -D グルカンは 6.4 pg/ml と正常域であった. 血清マイコプラズマ IgM 抗体や尿中レジオネラ抗原・肺炎球菌抗原, 血清 *Cryptococcus* 抗原は陰性で, 血清 *Chlamydomphila pneumoniae* IgM・G 抗体価も有意な上昇はみられなかった. 胸部 X 線で右肺に線状・網状陰影と浸潤影を認め, 胸部 CT (Fig. 2) では両側びまん性にすりガラス影が散在し, 一部浸潤影を認めた.

入院後経過: 経過と画像から薬剤性の ILD を疑い, 酸素吸入とステロイドパルス療法 (mPSL 1 g/日, 3 日間) を開始し, PSL 60 mg/日 を継続した. 細菌性肺炎の合併も考え, セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) とパズフロキサシン (pazufloxacin: PZFX) を併用したが, 諸検査の結果より感染症は否定的であった. CRP と LDH は減少したが, 呼吸状態と画像所見悪化のため, 第 7 病日に 2 回目のステロイドパルス療法を, 第 8 病日からポリミキシン B 固定線維化カラムによる直接血液灌流療法 (direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column: PMX-DHP) (1 日 6 時間 × 2 日間) を施行した. PMX-DHP 施行前後で (酸素リザーバー 10 L マスク下) PaO₂ 66.8 Torr から 81.9 Torr と酸素化は一時改善したが, 再び呼吸状態は悪化し第 10 病日に非侵襲的陽圧呼吸を装着, シベレスタット (sivelestat) を併用した. mPSL 120 mg/日 を継続し, 第 12 病日にシクロホスファミド (cyclophosphamide) パルス療法 (500 mg) を行ったが呼吸状態は改善しなかった. 同時期から播種性血管内凝固症候群を合併し, トロンボモジュリン α (thrombomodulin α) を併用したが効果はみられず, 呼吸不全が進行し第 22 病日に死亡した. 家族の承諾を得て病理解剖を行った. 剖検所見 (Fig. 3) では, 硝子膜形成や線維芽細胞の増生を伴う肺胞壁の肥厚と肺胞腔内に器質化物の充満を認め, びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD) の増殖期を主体とし, 部分的に急性期の像や器質性肺炎の像も加わった多

彩な間質性病変を示していた. 気管支肺炎や肺胞出血の像は一部に認められたのみであった.

考 察

今回我々は, パニツムマブとの因果関係が疑われた ILD を 2 例経験した. 症例 1 ではすりガラス陰影は広範囲にわたり, 低酸素血症を伴っていたが, KL-6 や SP-D などの血清マーカーは正常域でステロイドパルス療法により速やかに軽快した. 症例 2 では, 呼吸不全の急速な進行と KL-6, SP-D の上昇と画像所見の増悪があり, 集学的な治療を行ったが救命することができず, 剖検で DAD の所見を認めた. 薬剤性の DAD は予後不良であり, 血清 KL-6, SP-A, SP-D 値が上昇することが多いとされる⁴⁾. Eisner らによれば, ICU の急性肺損傷患者で, 予後と SP-A, SP-D との関連性を検討した結果, SP-D の上昇により死亡率の上昇や人工呼吸器装着までの日数が短いことが示されており⁵⁾, 薬剤性の ILD でも予後の指標となる可能性がある. 病理学的な所見として, ゲフィチニブやエルロチニブなどの薬剤性 DAD では新旧の時相の混在が目立つとされるが⁶⁾, 症例 2 では急性期と器質化期の像が共存しており, これに合致する所見であった.

PMX-DHP は, 特発性間質性肺炎の急性増悪をはじめとする間質性肺疾患に対し有効であるとの報告がなされており, 最近では薬剤性肺障害に対する施行例の報告も散見される^{7,8)}. 今回の症例 2 では, PMX-DHP により低酸素血症の一時的な改善はみられたが予後の改善には至らなかった. また本症例では発症後 8 日目に PMX-DHP を施行したが, ILD 発症後早期の施行で, より高い治療効果を期待できる可能性が示されており⁹⁾, 施行時期について検討する必要があると考えられる.

自験例ではパニツムマブによる ILD を疑ったが, 併用した FOLFOX や FOLFIRI 療法による薬剤性 ILD の発症頻度は 1.5% との報告もあり¹⁰⁾, これらが ILD の原

因薬剤である可能性は否定できない。さらに症例1で併用したイリノテCANは、添付文書で間質性肺炎の発症は0.9%と示されている。過去の報告^{2,3)}では併用療法でのILD発症が主であり、自験例でも原因薬剤の特定は困難であるが、従来のFOLFOX/FOLFIRI療法にパニツムマブを併用することで、致死的なILDを発症する可能性があることを理解し配慮することが重要と考えられる。

パニツムマブによるILDの頻度は、特定使用成績調査の第2回集計結果(2010年6月15日~2011年10月31日)によると39/3,005例(1.3%)で、死亡例は19/39例(48%)である¹¹⁾。先に大腸癌に適応が認められた抗EGFRモノクローナル抗体であるセツキシマブ(cetuximab)では、因果関係が否定できないとするILDの発症は2008年9月19日の発売から2011年10月2日までの集計で86/4,603例(1.8%)あり、うち死亡例は31/86例(36%)である¹²⁾。一方、海外ではパニツムマブによるILDの発症はまれとされ、2/1,467(0.68%)で¹³⁾、セツキシマブによるILDの発症は3/774例(0.38%)と報告されている¹⁴⁾。同じEGFRを標的とするゲフィチニブやエルロチニブと同様に、欧米と比べて我が国でのILDの発症頻度が異なる可能性がある。

国内でのパニツムマブとの関連が疑われたILDの報告は、稲田らの報告²⁾と山本らの報告³⁾に自験例を合わせて6例と少ない(Table 1)。稲田らの報告での死亡例ではパニツムマブの投与開始前に胸部CTで肺底部に軽度の網状・すりガラス影を認めているが、自験例では2例とも投与前の胸部CTにて間質性陰影はないことを確認している。既存の肺疾患がなくとも死亡に至る重篤なILDを発症する可能性があることが示唆される。死亡例と改善例の比較では、死亡例でB.I. 2,000以上の重喫煙歴や、投与開始からILD発症までの経過が長いこと(投与回数が多いこと)などがリスク因子として考えられる。ゲフィチニブによるILDの発症は投与開始から4週間以内に多いとの報告があるが¹⁵⁾、特定使用成績調査ではパニツムマブによるILDでは発症時期に一定の傾向はなく、10ヶ月以上の投与例でも死亡例がみられる¹¹⁾。喫煙歴はリスク因子として示唆されているが非喫煙者でもILDによる死亡例があり、非喫煙者や長期投与中であってもILDの発症に注意を払う必要がある。

今後、外科や消化器内科とも連携して、KL-6/SP-Dなどでのフォローアップの必要性や、ILDの発症のリスク因子や予後因子についてさらなる検討が必要と考えられる。

本症例の要旨は、第199回日本呼吸器学会関東地方会(2012年5月26日)にて発表した。

謝辞：病理所見についてご教示いただきました、国家公務

員共済組合連合会立川病院病理科 緒方謙太郎先生に深謝いたします。

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) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会(編). 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪:メディカルレビュー社. 2012; 4.
- 2) 稲田めぐみ, 下方智也, 杉下美保子, 他. パニツムマブとの関連が疑われた間質性肺疾患の3例. 日呼吸会誌 2012; 1: 46-50.
- 3) 山本健太, 加藤俊夫, 進藤 丈, 他. FOLFIRI+ Panitumumab 療法中に発症した薬剤性肺障害に対してステロイド・パルス療法が奏効したS状結腸癌の1例. 癌と化療 2012; 39: 305-9.
- 4) 高橋弘毅, 白鳥正典. びまん性肺疾患と血清マーカー. 日内会誌 2006; 95: 986-92.
- 5) Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. Thorax 2003; 58: 983-8.
- 6) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会(編). 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪:メディカルレビュー社. 2012; 28.
- 7) Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment for drug-induced respiratory failure: report of three cases. Intern Med 2010; 49: 59-64.
- 8) 大久保仁嗣, 岡田真也, 瀬戸口康弘. ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎に対しPMX療法を試みた1例. 第74回間質性肺疾患研究会討議録 2006; 25-31.
- 9) 迎 寛. 間質性肺炎に対する血液浄化療法(PMX療法)の有用性. 総合臨 2011; 60: 2450-4.
- 10) 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: 2005-10.
- 11) 武田薬品工業株式会社. ベクティビックス® 特定使用成績調査 第2回集計結果報告. http://www.vectibix-takeda.com/t2_3.html
- 12) Merck Serono Co., Ltd. Bristol-Myers K.K. http://www.erbitux.jp/ja/safety_information/Safety_information.html
- 13) Giusti RM, Shastri K, Pilaro AM, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab for epidermal growth factor receptor-expressing meta-

- static colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1296-1302.
- 14) Chua W, Peters M, Loneragan R, et al. Cetuximab-associated pulmonary toxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 118-20.
- 15) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348-57.

Abstract

Two cases suspected of panitumumab-induced interstitial lung disease

Noriko Hayama^a, Shinji Sakaguchi^a, Keishi Tsuzuki^a, Hideki Yuki^a,
Satoshi Kurita^b and Morio Nakamura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Eiju General Hospital

^bDepartment of Gastrointestinal Medicine, Eiju General Hospital

Panitumumab is a human monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR), which was approved for advanced or recurrent KRAS wild-type colorectal carcinoma. Two of 11 patients who received panitumumab-containing chemotherapy in our hospital developed interstitial lung disease (ILD), and these onsets were supposed to be associated with panitumumab. Case 1, a 79-year-old man: After two courses of panitumumab and FOLFIRI therapy for recurrent colon cancer, he developed ILD and recovered by steroid pulse therapy after discontinuation of the drug. Case 2, a 76-year-old man: After seven courses of panitumumab and FOLFOX therapy as postoperative adjuvant chemotherapy, he developed ILD. Although he had steroid pulse therapy, cyclophosphamide pulse therapy, and direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) therapy, he died 22 days after admission. Autopsy findings showed a pattern of diffuse alveolar damage. Panitumumab may cause life-threatening ILD; therefore we must recognize and pay careful attention to this potential pulmonary toxicity.