

●症 例

カルボプラチンによる潰瘍性大腸炎様所見を呈した薬剤性腸炎の1例

吉村 彰紘 塩津 伸介 宇田紗也佳
栗栖 直子 佐川 友哉 平岡 範也

要旨：症例は47歳男性，局所進行非小細胞肺癌に対し，carboplatin (CBDCA) + paclitaxelを用いた化学放射線治療を施行中に血便が出現した．下部消化管内視鏡検査で潰瘍性大腸炎を疑う所見を認めた．しかし，無治療経過観察で症状と内視鏡所見は改善し，CBDCAを被疑薬とした薬剤性腸炎と考えた．我々がWeb検索した限りでは同薬剤による同所見を呈する薬剤性腸炎の報告はなかった．CBDCAによるⅣ型アレルギーの症状の一つに腸炎があることを認識する必要があると考えた．

キーワード：薬剤性腸炎，潰瘍性大腸炎，非小細胞肺癌，カルボプラチン，Ⅳ型アレルギー

Drug-induced colitis, Ulcerative colitis, Non-small cell lung cancer, Carboplatin, Type IV allergy

症 例

患者：47歳，男性．

主訴：血便．

既往歴：内痔核．

生活歴：喫煙20本/日×30年，アレルギーなし，職業：プラスチック製造．

家族歴：特記事項なし．

内服薬：トラマドール75mg，酸化マグネシウム990mg，牛車腎気丸7.5g．

現病歴：X年9月に持続する左背部痛を主訴に近医を受診し肺腫瘍を認め，10月に精査加療目的に当院紹介受診となった．精査の結果，非小細胞肺癌（低分化癌），cT4N0M0，病期ⅢA [Union for International Cancer Control (UICC) 分類第8版] と診断した．切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌で根治的放射線治療を選択し，11月よりweekly カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) (AUC = 2 day 1, 8, 15, 22, 29, 36) + パクリタキセル (paclitaxel : PTX) (40mg/m² day 1, 8, 15, 22, 29, 36) 療法に胸部放射線 (60Gy/30Fr) 同時併用療法を開始した．Grade 1の吃逆と白血球減少以外に有害事象を認めず，地固め療法に移行した．CBDCAは吃逆のため減量し，

PTXは有害事象軽減のため分割した¹⁾ 地固めCBDCA (AUC = 4 day 1 q28) + PTX (60mg/m² day 1, 8, 15 q28) 療法をX + 1年1月より開始した．1コース10日目より1日4回の粘血便を伴わない血便を認めた．

血便出現時身体所見：身長164cm，体重50kg，体温36.7℃，血圧116/89mmHg，脈拍89回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，呼吸数12回/min，心音整・雑音聴取せず，呼吸音清・左右差なし，腹部平坦・軟圧痛なし，腸蠕動音正常，下腿浮腫なし．

血便出現時血液・生化学検査：WBC 3,190/μL (Neu 57.7%)，C反応性蛋白 (CRP) 0.08mg/dLと炎症反応の上昇なく，Hb 11.8mg/dLとgrade 1の貧血を認めたが進行は認めなかった．血小板値低下なし．その他血液学的異常はなかった．

初診時検査所見：X年10月，胸部単純CT (図1a) で左S¹⁺²に40×30mmの腫瘍を認めた．肺門・縦隔リンパ節腫脹なく，胸水貯留なし．PET/CT (図1b) で左上葉腫瘍に異常集積を認めたものの直腸を含め他臓器に異常集積を認めなかった．頭部MRIで転移性脳腫瘍を認めなかった．CTガイド下生検 (図1c, d) で硝子化した膠原線維の沈着が広くみられ，多稜形の異型細胞の浸潤を認めた．免疫組織化学的にTTF-1 (-)，CD56 (-)，chromogranin A (-)，synaptophysin (-)であった．EGFR遺伝子変異，EML4-ALK融合遺伝子は認めなかった．

地固め療法終了後検査所見：X + 1年3月にPET/CT (図2 a) で左上葉腫瘍に有意な異常集積は認めなかったが (図2a-1)，直腸に筒状に異常集積を認めた (図2a-2)．下部消化管内視鏡検査 (colon fiberscope : CF) (図2 b)

連絡先：吉村 彰紘

〒605-0981 京都府京都市東山区本町15-749

京都第一赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: akihiro-yoshimura@kyoto1-jrc.org)

(Received 20 Feb 2017/Accepted 07 Aug 2017)

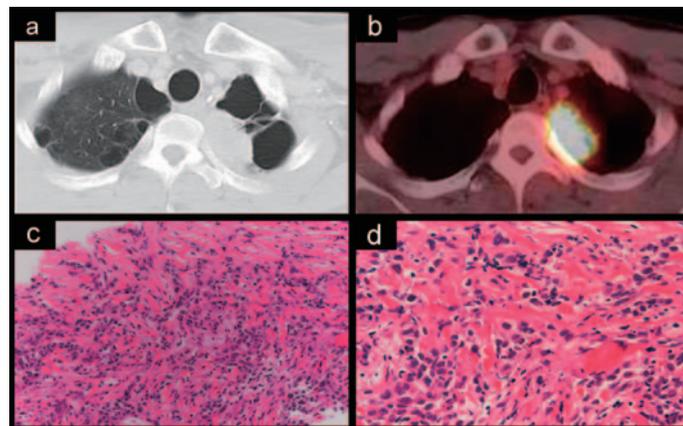


図1 初診時検査所見. X年10月, 胸部単純CT (a) で左S¹⁺²に40×30mmの腫瘤を認めた. PET/CT (b) で左上葉腫瘤に異常集積を認めた. CTガイド下生検 (c, d) で硝子化した膠原線維の沈着が広くみられ, 多稜形の異型細胞の浸潤を認めた.

で直腸に限局して発赤・浮腫状粘膜と血管透見性の消失を認めた. 膿性分泌物が付着していたが, 明らかなびらんや潰瘍に加えて直腸粘膜に静脈うっ血は認めなかった. 病理所見で粘膜への形質細胞とリンパ球主体の炎症性細胞の浸潤があり, 陰窩膿瘍 (crypt abscess) や陰窩炎 (cryptitis) がみられ, 杯細胞の減少を認めた. 細胞内に封入体や腸管表面に細菌を認めなかった.

臨床経過: 血便は軽度で発熱なく身体所見や血液検査に異常を認めず, 内痔核の既往もあり, 患者希望より地固め療法を継続した. 便培養・CDトキシン検査は実施していないが, 地固め療法終了時に血便は無処置で軽快していた. 治療終了後のPET/CTで直腸に異常集積あり, 施行したCFでは内痔核は否定的で潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) に矛盾しなかった. プラチナ治療中にUCに加え, 虚血性腸炎, 偽膜性腸炎など合併症がすでに報告されているが, その後も腹痛などの消化器症状や発熱や炎症所見も認めなかった臨床経過から, これらは典型的ではなく薬剤性腸炎の可能性を疑った. CBDCAとPTXに対して薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulating test: DLST) を施行した. CBDCA, PTXのstimulation index (正常値180%未満) はそれぞれ205%, 86%という結果でCBDCAが陽性と判定された. X+1年6月および8月のCF再検 (図2c, d) で改善を認め, 現在まで再発はなく, CBDCAを被疑薬とした薬剤性腸炎と考えた. 肺癌に関しては化学放射線治療終了後の効果判定で部分奏効を獲得したが, 残存しておりサルベージ目的にX+1年4月, 根治的胸椎合併肺切除術を施行し病理学的に完全奏効と診断され, 現在まで再発なく経過している.

考 察

本症例はCBDCAが被疑薬とした薬剤性腸炎の1例であった. 薬剤性腸炎は治療目的で投与された薬剤により引き起こされる腸炎であり, 一般的に薬剤による副作用は投与した薬剤との因果関係を判断する必要がある. これに関しては, 再投与によって有害事象の再発がある, 被疑薬中止により有害事象が軽減する, 発症時期が副作用として妥当である, 事象を引き起こす他の要因がないことが挙げられている²⁾. 本症例は地固め療法終了後にCBDCAを再投与しておらず再投与による再発は確認できていないが, 被疑薬中止のみで血便の改善を認め薬剤性腸炎が疑われた.

本症例はCFでUCに矛盾しない所見であった. UCは寛解, 増悪を繰り返す炎症性腸疾患であり, 軽症の場合でも寛解状態を維持するために治療介入が必須とされる³⁾. しかし, 無治療経過観察のみで自覚症状およびCF所見は改善し1年以上再発なく, 制吐予防にUC治療薬でもあるステロイドが抗癌剤とともに投与されたが投与後に血便が出現しておりUCは否定的と考えた. CFでUC所見を呈するものの臨床的にはUCが否定的な腸炎を「UC様所見を呈した腸炎」と定義した. その他の鑑別疾患として虚血性腸炎や感染性腸炎が挙げられる. 便培養検査は実施していないが, 経過中の乏しい自覚症状や発熱・炎症反応の上昇がないこと, 病理学的に細胞内の封入体や腸管表面の細菌を認めず, これらは否定的と考えた.

薬剤性腸炎はCappellらにより①虚血型, ②偽性腸閉塞型, ③感染・壊死型, ④アレルギー・炎症型, ⑤その他に分類され, さまざまな病像をとると報告されている⁴⁾. そのなかにUC様所見を呈した腸炎が報告されており, ④に分類される非ステロイド性抗炎症剤 (non-steroidal

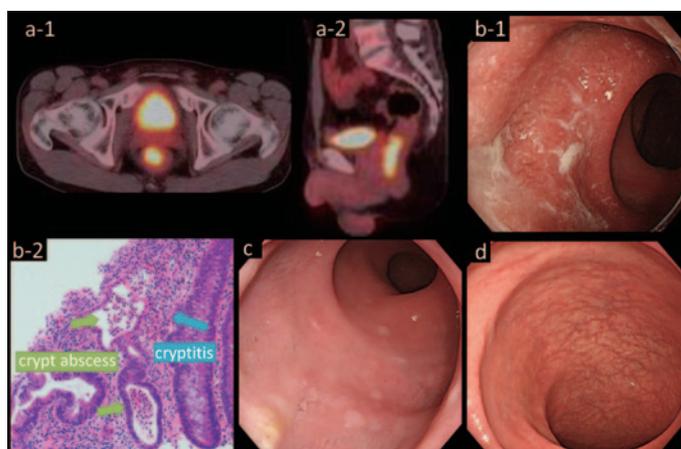


図2 地固め療法終了後検査所見。X + 1年3月，PET/CT (a) で直腸に筒状に異常集積を認めた (a-2)。下部消化管内視鏡検査 (colon fiberscope : CF) (b) で直腸に局限して発赤・浮腫状粘膜および血管透見性の消失を認めた。膿性分泌物が付着していたが，明らかなびらんや潰瘍は認めなかった。病理所見で粘膜への形質細胞とリンパ球浸潤および陰窩膿瘍 (crypt abscess)，陰窩炎 (cryptitis) を認めた。X + 1年6月 (c)，X + 1年8月 (d) の下部消化管内視鏡検査 (colon fiberscope : CF) で血管透見性は徐々に改善し粘膜の正常化を認めた。

anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 起因性腸炎はその代表例である⁵⁾。機序は胃粘膜障害でみられるようなプロスタグランジンが関与していると考えられている⁶⁾が，それだけでなく，アレルギーの関与も推測され，DLSTも陽性になると報告されている⁷⁾。本症例はNSAIDsの内服歴はなく否定的と考えた。化学療法中の薬剤性腸炎に関しては，免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitors : ICIs) による免疫関連有害事象でUC様所見を呈する大腸炎が報告されている⁸⁾。

肺癌診療ガイドラインでは化学療法と根治的胸部放射線治療の併用療法が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはプラチナを含む化学放射線療法を行うよう勧められ，放射線治療に同時併用する化学療法の推奨レジメンの一つにCBDCA + PTX療法が挙げられる⁹⁾。本レジメンではCBDCAは放射線治療中に6回，地固め療法に2回の計8回投与されることになる。そのため，肺癌に対する他のプラチナを含む治療レジメンと比較して全治療期間におけるCBDCAの総投与回数が増えている。一方でCBDCAは投与回数が増加するにつれてIV型アレルギーの頻度が上昇すると報告されている¹⁰⁾。MarkmanらはCBDCAの投与6回以下では1%未満の発生率であったアレルギー反応が投与7回以上で27%に増加したと報告している¹¹⁾。本症例は地固め療法1コース目，CBDCAの7回目投与後に血便が出現しており，薬剤との因果関係において発症時期は妥当と考えられ，他の要因もなくCBDCAを被疑薬とした薬剤性腸炎と考えた。CBDCAのアレルギー発症の機序は判明していないが，白金化合物を抗原としたサイトカインによりTリンパ球が活性化し

生じると考察されている¹²⁾。薬剤性腸炎におけるDLSTの感度および特異度は不明ではあるが，薬剤性肺障害における報告ではDLSTの感度は66.9%と決して高くはないため，結果の解釈には注意が必要である¹³⁾。本症例ではPTXはDLST陰性だけでなくアレルギー反応が即時型であり投与初期に発症する¹⁴⁾ため発症時期からも否定的と考えた。Web検索した限り，他の投与された薬剤による薬剤性腸炎の報告はなく，下血後も投与しているが症状は改善しており否定的と考えた。IV型アレルギーを検出するDLSTでCBDCA陽性だけでなく，発症にCBDCAのIV型アレルギーの関与が示唆され，Cappellらの④アレルギー・炎症型の薬剤性腸炎に分類されると思った。NSAIDs長期内服中の患者の60~70%に無症状の腸管障害を認めた⁶⁾と報告しており，本症例も血便出現時に腹痛なく，NSAIDs起因性腸炎と臨床症状も類似しており，本症例の発症に関して同様の機序が推測された。

我々がWeb検索した限りではCBDCAが被疑薬と疑われたUC様所見を呈した薬剤性腸炎の報告はなく稀な症例と考えた。本症例はCBDCAのIV型アレルギーに関連した腸炎の可能性があり，ICIsの免疫関連有害事象の大腸炎と類似したCF所見を呈していた。ICIsによる免疫関連有害事象はT細胞の活性化が遷延するが，IV型アレルギーは投与後48時間をピークに減少するため，本症例は免疫介在性大腸炎に比して休薬のみで症状が改善した可能性がある。両者とも活性化したリンパ球が関与するという共通項があるが詳細は不明であり，今後の症例集積が待たれる。

ICIsの登場とともにUC様所見を呈する薬剤性腸炎は

周知されてきたが, CBDCAの使用においても投与回数の増加によりリスクが上昇すると考えられ, 治療経過中にUC様所見を呈した腸炎を認めた場合, 薬剤性腸炎の可能性もあり得るという点に留意することが肝要と考える.

本論文の要旨は, 第57回日本肺癌学会学術集会(2016年12月, 福岡)において発表した.

謝辞: 本症例に関して多大なる貴重なご意見を賜りました当院消化器内科 奥山祐右先生, 松村晋矢先生, 病理診断科 浦田洋二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) Belani CP, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 468-73.
- 2) 大島康雄. Evidence-based Medicine (EBM) 有害事象と医薬品の因果関係評価について. *日内会誌* 2011; 100: 2323-33.
- 3) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成27年度改訂版(平成28年1月31日). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班) 平成27年度分担研究報告書. 2016; 435-41.
- 4) Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1175-90.
- 5) Kurahara K, et al. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 473-80.
- 6) Bjarnason I, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
- 7) 本多啓介, 他. 薬剤性大腸炎. *日本大腸肛門病会誌*. 2001; 54: 932-8.
- 8) Rizvi NA, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-65.
- 9) 日本肺癌学会編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2016; 97-102.
- 10) Makrilia N, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010; 1-11.
- 11) Markman M, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1141.
- 12) Santini D, et al. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *Ann Oncol* 2001; 12: 132-3.
- 13) 近藤有好. 薬剤による肺障害(薬剤肺炎). *結核*. 1999; 74: 33-41.
- 14) Markman M, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: Experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 102-5.

Abstract

A case of carboplatin-induced colitis resembling ulcerative colitis

Akihiro Yoshimura, Shinsuke Shiotsu, Sayaka Uda,
Naoko Kurisu, Tomoya Sagawa and Noriya Hiraoka

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

A 47-year-old man was diagnosed with locally advanced non-small cell carcinoma and received chemoradiation therapy with carboplatin/paclitaxel. During therapy he suddenly noticed blood in his stools, and colonoscopy revealed what was suspected to be ulcerative colitis. However, we considered the colitis to be drug-induced from carboplatin, because the bloody stool resolved without treatment. Our search of the literature revealed no reports of carboplatin causing colitis that on endoscopy resembles ulcerative colitis. It should therefore be noted that colitis is one of the hypersensitivity reactions that can be caused by carboplatin.