

## ●症 例

## セツキシマブと放射線療法の併用により間質性肺炎を発症した下咽頭癌の2例

吉川 匠 大塚 満雄 池田貴美之  
高橋 知之 山田 玄 高橋 弘毅

要旨：抗EGFRモノクローナル抗体セツキシマブと放射線療法の併用により間質性肺炎を発症した下咽頭癌の2例を経験した。症例1の78歳男性は、肺障害は器質性肺炎型で、ステロイド治療により改善した。症例2の77歳男性は、びまん性肺胞傷害型で、ステロイドパルス療法と人工呼吸管理により一時は改善に向かうも、細菌性肺炎と気胸を合併し死亡した。2例とも発熱、炎症反応、SP-D上昇を認めた。頭頸部癌におけるセツキシマブに関連する間質性肺炎の発症率は大腸癌よりも高く、放射線療法併用は発症リスクとなることが示唆された。

キーワード：セツキシマブ、薬剤性肺障害、間質性肺炎、頭頸部癌、放射線療法

Cetuximab, Drug-induced lung injury, Interstitial pneumonia, Head and neck cancer, Radiotherapy

## 緒 言

セツキシマブ (cetuximab) は、抗EGFRモノクローナル抗体であり、大腸癌と頭頸部癌の治療に使用されている。大腸癌の症例において薬剤性肺障害の発症率は1.2%で死亡率は0.5%と報告されているが<sup>1)</sup>、頭頸部癌については不明である。

今回、下咽頭癌において、セツキシマブに関連した間質性肺炎の2症例を経験した。いずれも放射線療法を併用しており、発症との関連が示唆された。

## 症 例

## 【症例1】

患者：78歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

既往歴：肺結核（6歳），胸部大動脈瘤ステント留置（76歳）。

喫煙歴：20本/日×45年間。

現病歴：20XX年6月に当院耳鼻咽喉科で下咽頭癌（T3N0M0, stage III）と診断，7月より放射線療法（66Gy/33Fr予定）とその8日後よりセツキシマブ700mg/body

の投与が開始された。放射線治療開始12日後から発熱，C反応性蛋白（CRP）上昇があり，2回目以降のセツキシマブの投与は中止されたが，27日後に胸部X線写真左上肺野に浸潤影が出現し当科に紹介となった。

当科初診時現症：体温38.0℃，血圧116/50mmHg，脈拍93回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）98%（室内気）。呼吸音に異常は認めなかった。

検査所見（表1）：CRP，SP-A，SP-Dの上昇を認めた。喀痰細菌検査と血液培養検査では異常は認めなかった。

画像所見：胸部X線写真（図1A）では，左上肺野に浸潤影，右下肺野に陳旧性炎症性変化を認めた。胸部CT（図1C）では，左上葉に浸潤影とその周囲のすりガラス様陰影を認めた。また，両側肺に傍隔壁型気腫と右下葉の背側胸膜の一部に石灰化を認めた。

病理組織検査：経気管支肺生検により採取された左上葉病変部の気管支周囲組織にリンパ球を主体にした炎症細胞浸潤と線維性変化，肺胞壁の浮腫を認めた。気管支肺胞洗浄は回収量が不十分であったため評価できなかった。

当科受診後の経過：当科初診時では細菌性肺炎を疑い，スルバクタム・アンピシリン（sulbactam/ampicillin：SBT/ABPC），メロペネム（meropenem：MEPM），レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）を順次投与し，放射線療法は治療開始43日後の66Gyまで継続した。しかし，抗生剤では改善せず，放射線治療開始44日後（当科初診17日後）の胸部X線写真と胸部CTではすりガラス様陰影と浸潤影が拡大し（図1B, D），放射線治療開始46日後に経気管支肺生検を施行した。経気管支肺生検の

連絡先：吉川 匠

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

(E-mail: takumi09161981@gmail.com)

(Received 26 Aug 2017/Accepted 9 Mar 2018)

表1 初診時血液検査所見

		症例1	症例2
Hematology			
WBC	/ $\mu$ L	3,600	13,200
Neutro	%	74.8	84.6
Lympho	%	11.9	3.3
Mono	%	7.5	6.4
Eos	%	5.5	5.5
Baso	%	0.3	0.2
RBC	$\times 10^4$ / $\mu$ L	317	408
Hb	g/dL	9.4	11.8
Plt	$\times 10^4$ / $\mu$ L	21.6	33.2
Biochemistry			
AST	U/L	22	58
ALT	U/L	37	98
LDH	U/L	142	219
ALP	U/L	274	317
Cre	mg/dL	0.55	0.64
Serology			
CRP	mg/dL	10.1	13.0
SP-A	ng/mL	45.6	28.6
SP-D	ng/mL	141	199
KL-6	U/mL	191	212
$\beta$ -D-glucan	pg/mL	<6	<6

所見から感染性の肺炎は否定的で、間質性肺炎が疑われ、セツキシマブによる間質性肺炎と診断した。プレドニゾロン (prednisolone) 60mg/日 (内服) を開始したところ、症状と陰影は徐々に改善したため、同薬は漸減し、ステロイド治療開始20日後には胸部X線写真上陰影はほぼ消失し、退院となった。

## 【症例2】

患者：77歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

既往歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：20本/日 $\times$ 50年間。

現病歴：20XX年2月に当院耳鼻咽喉科で下咽頭癌 (T1N2bM0, stage IVA) と診断，3月より放射線療法 (64Gy/32Fr予定) とセツキシマブを初回に600mg/body 2回目より390mg/bodyで週1回投与の投与が開始された。放射線治療開始44日後に64Gyの放射線照射と計8回のセツキシマブの投与を終えたが，同日より発熱と咳嗽が出現し，画像所見から細菌性肺炎を疑い，SBT/ABPCが投与開始となり，治療開始45日後に当科に紹介

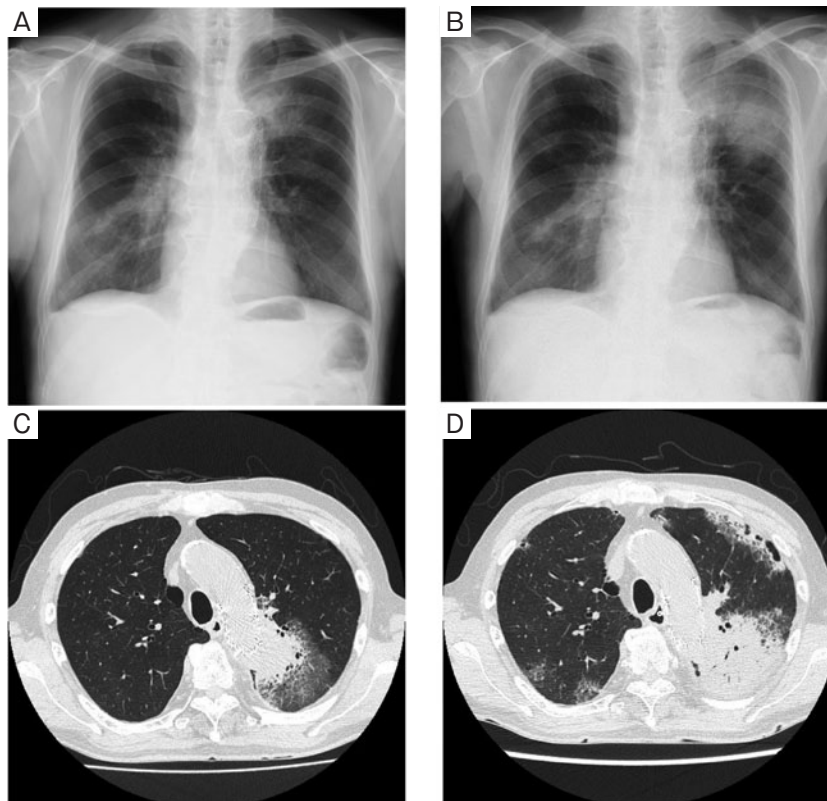


図1 胸部画像所見 (症例1). (A, C) 当科初診時 (放射線治療開始27日後) の胸部X線写真と胸部CT. 左上肺野に浸潤影と右下肺野に陳旧性炎症性変化を認める. (B, D) 当科初診17日後 (放射線治療開始44日後) の胸部X線写真と胸部CT. 左上葉主体に浸潤影とすりガラス様陰影の拡大を認めた.

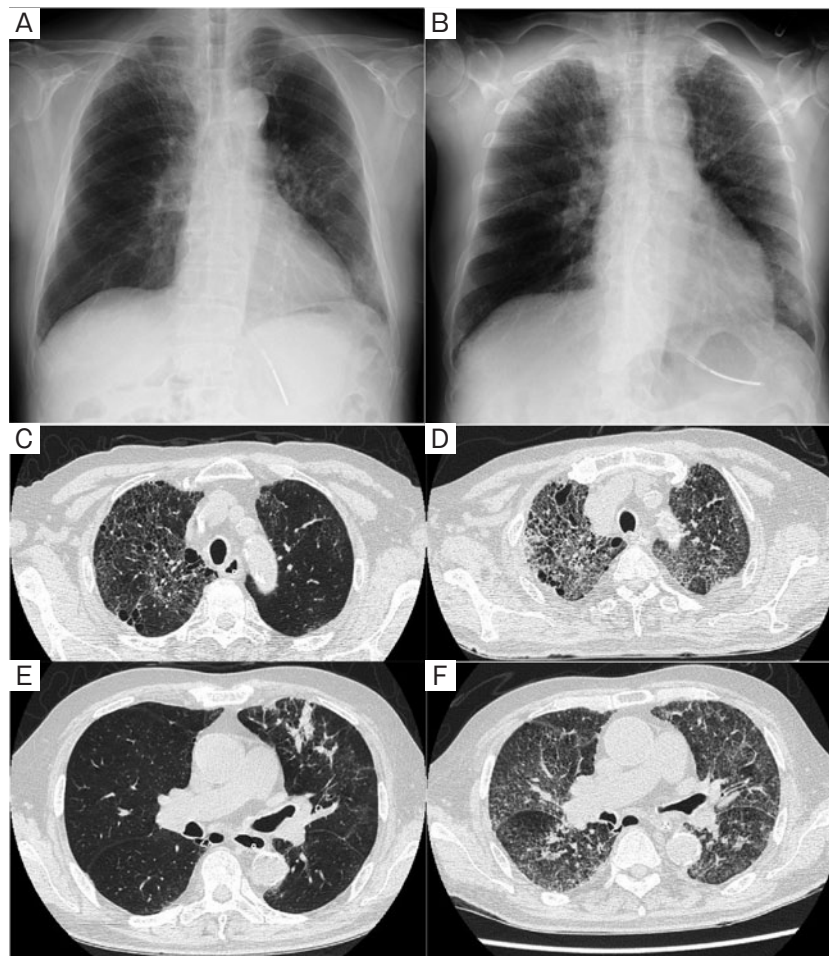


図2 胸部画像所見 (症例2). (A) 当科初診時 (放射線治療開始45日後), (B) 当科初診4日後 (放射線治療開始48日後) の胸部X線写真. (C, E) 当科初診時, (D, F) 初診4日後の胸部CT. 当科初診時は, 右上葉にすりガラス様陰影と, 左上葉に浸潤影を認めたが, 4日後には全肺にすりガラス様陰影の拡大を認めた.

となった.

当科初診時現症: 体温 38.5°C, 血圧 134/82mmHg, 脈拍 96回/分, SpO<sub>2</sub> 92% (室内気). 呼吸音に異常は認めなかった.

検査所見 (表1): WBC, CRP, AST, ALT, SP-Dの上昇を認めた. 喀痰細菌検査と血液培養検査では異常は認めなかった.

画像所見: 胸部X線写真 (図2A) では, 右上肺野にすりガラス様陰影, 左中肺野に浸潤影を認めた. 胸部CT (図2C, E) では, 右上葉にすりガラス様陰影を, 左上葉に浸潤影を認め, 背景に気腫性変化を認めた.

当科受診後の経過: 右上葉の間質性肺炎と左上葉の細菌性肺炎を疑い, 予定していたセツキシマブの投与は中止し抗生剤の投与を継続した. しかし, 放射線治療開始48日後 (当科初診4日後) には牽引性気管支拡張を伴うすりガラス様陰影は急速に拡大し (図2B, D, F), SP-A

111.6ng/mL, SP-D 1,840ng/mL, KL-6 1,663U/mLの上昇がみられ, 呼吸状態も悪化したためメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1,000mg/日, 3日間の点滴静注を開始し, 併せて人工呼吸管理を行った. その結果, 徐々に肺野の陰影と呼吸状態の改善を認め, 放射線治療開始55日後には人工呼吸器からの離脱に成功した. ステロイドはプレドニゾン60mgに減量し, 以後漸減した. しかし, その後, 右下葉の細菌性肺炎および左気胸を合併したため, 抗生剤と胸腔ドレナージ等の治療を行ったが病態は改善せず, 放射線治療開始78日後に永眠された.

## 考 察

セツキシマブと放射線療法の併用により間質性肺炎を発症した下咽頭癌の2例を経験した. 症例1は, 器質性肺炎 (organizing pneumonia: OP) 型で, ステロイド療法により速やかに軽快した. 症例2は, 急速な進行を認



表2 頭頸部癌におけるセツキシマブによる間質性肺炎例の臨床所見

年齢	基礎疾患	放射線療法併用	放射線照射量	治療開始から発症までの期間	画像パターン	症状	CRP (mg/dL)	WBC (/ $\mu$ L)	SP-D (ng/mL)	KL-6 (U/mL)	転帰	文献
60代	中咽頭癌	あり	70Gy	5週間	OP型	発熱	10.6	3,560	—	—	改善	2
50代	扁桃癌	あり	—	6週間	DAD型	発熱, 喀痰	—	—	—	—	死亡	2
60代	中咽頭癌	あり	—	—	OP型/DAD型	発熱, 喀痰	23.9	11,400	—	—	改善	5
60代	下咽頭癌	あり	60Gy	57日	DAD型	—	15.0	8,080	—	—	改善	6
60代	下咽頭癌	あり	26Gy	26日	DAD型	—	30.1	15,000	—	761	死亡	6
70代	上咽頭癌	あり	70Gy	56日	OP型/HP型	—	10.4	7,200	—	311	改善	6
70代	中咽頭癌	あり	30Gy	14日	OP型	発熱	13.6	8,670	161	218	改善	6
60代	舌癌	あり	29.6Gy	51日	DAD型	発熱	12.1	10,500	—	—	死亡	6
70代	原発不明癌	あり	—	23日	DAD型	発熱	上昇	上昇	110	745	改善	7
78	下咽頭癌	あり	66Gy	27日	OP型	発熱, 咳	10.1	3,600	141	191	改善	症例1
77	下咽頭癌	あり	64Gy	44日	DAD型	発熱, 咳	13.0	13,200	199	212	死亡	症例2

—：不明，OP：organizing pneumonia，DAD：diffuse alveolar damage，HP：hypersensitivity pneumonia.

めたためステロイドパルス療法と人工呼吸管理による集中治療を行ったが、その後の合併症によって死亡した。症例2は病理学的な検索は行っていないが、CT所見や臨床経過からは、びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）型だったと推察する。頭頸部癌でのセツキシマブの市販後調査はわが国では行われていないため間質性肺炎の発症率や臨床の特徴は不明であるが死亡例の報告もあり注意を要する<sup>2)</sup>。

大腸癌の治療におけるセツキシマブによる間質性肺炎は、2,006例中24例（1.2%）に発症し、15例（0.75%）がGrade 3以上であり、10例（0.5%）が死亡したと報告されている<sup>1)</sup>。また、リスク因子として、65歳以上と既存の間質性肺炎の存在が報告されている<sup>1)</sup>。頭頸部癌では大規模な調査は行われていないが、放射線療法との併用31例のうち2例（6.5%）<sup>3)</sup>、また、口腔癌では145人のうち5人（3.4%）に間質性肺炎を発症したとの報告があり<sup>4)</sup>、大腸癌治療よりも発症頻度が高い可能性がある。また、2016年までの頭頸部癌治療におけるセツキシマブの薬剤性肺障害の報告は本例を含め11例あるが<sup>2)5)~7)</sup>、全例が放射線療法との併用であった（表2）。さらに、口腔癌に対する治療では、145例中5例に間質性肺炎の発症を認めしたが、全例が放射線療法併用例であり、化学療法併用例での発症はなかった<sup>4)</sup>。頭頸部癌では、セツキシマブと放射線療法との併用により間質性肺炎発症のリスクが高まる可能性が示唆された。

自験例では2例とも65歳以上であったが、間質性肺炎は既存していなかった。しかし、2例とも放射線療法を併用しており、いずれも放射線照射野はわずかに肺尖部を含んでいた。乳房放射線治療では照射野外に間質性肺炎が発症することが報告されている<sup>8)</sup>。乳癌の接線照射では照射野以外の肺内にもリンパ球が増加し<sup>9)</sup>、照射により惹起されるリンパ球の肺への集簇による過敏反応

が照射野外の間質性肺炎の発症に関与するとされる<sup>8)10)</sup>。頭頸部癌での放射線治療においても照射野は肺尖部を含むか接することから、同様に間質性肺炎の発症機序の一つとなり、発症リスクを高めている可能性がある。

薬剤性肺障害の発症の機序は、薬剤の直接的な細胞傷害と薬剤アレルギーによると考えられている。上皮細胞成長因子（epidermal growth factor：EGF）は上皮傷害には修復に作用するため、セツキシマブによるEGFR（epidermal growth factor receptor）阻害は肺傷害の修復を抑え、より悪化すると考えられる。

頭頸部癌におけるセツキシマブと放射線の併用療法の海外臨床試験では、有害事象としての間質性肺炎発症の報告はみられない<sup>11)12)</sup>。また、大腸癌での、セツキシマブによる間質性肺炎の発症率は、諸外国に比し、わが国で明らかに高いことが報告されている<sup>1)</sup>。ゲフィチニブ（gefitinib）やレフルノミド（leflunomide）などでは日本人は欧米人と比べて薬剤性肺障害の発症率が高いことが報告されているが<sup>13)14)</sup>、セツキシマブによる発症にも人種差が存在する可能性がある。

これまでの頭頸部癌におけるセツキシマブによる間質性肺炎例の報告例を表2に示す。全例で放射線療法が併用されており、発症までの放射線量は26Gy以上であった。放射線治療開始から発症までの期間は最短14日で、57日後に発症した症例のみみられた。画像では器質化肺炎型とびまん性肺胞傷害型があり、びまん性肺胞傷害型では死亡例のみみられた。検査所見では炎症反応亢進とSP-D上昇がみられた。また、集計では発症初期はSP-D上昇を認めたが、KL-6は正常範囲内にある症例が多かった。KL-6は、器質化肺炎型の薬剤性肺障害においては陽性例が少ないことから<sup>15)</sup>、セツキシマブによる間質性肺炎発症のモニタリングにはSP-Dが有用と考えられた。

下咽頭痛におけるセツキシマブに関連する間質性肺炎

の2例を経験した。頭頸部癌におけるセツキシマブと放射線療法との併用療法は間質性肺炎の発症リスクの可能性があり、今後、症例の蓄積により、リスク因子についてさらに明らかにされることが期待される。

謝辞：本症例についての情報提供にご協力いただきました当院（当時）耳鼻咽喉科の野村一顕先生、放射線治療に関する貴重なデータ提供にご協力いただきました当院放射線治療科の北川未央先生に、この場をお借りして深謝いたします。

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) Satoh T, et al. Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 1032-9.
- 2) Achermann Y, et al. A rare but severe pulmonary side effect of cetuximab in two patients. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
- 3) Kurokawa M, et al. Initial experience of radiotherapy plus cetuximab for Japanese head and neck cancer patients. *J Radiat Res* 2015; 56: 849-55.
- 4) 藤内 祝, 他. 口腔癌に対するセツキシマブの安全性と有効性に関する多施設共同後ろ向き観察研究. *日口腔腫瘍学会誌* 2016 ; 28 : 169-79.
- 5) De Vos FY, et al. Cetuximab-induced pneumonitis in head and neck cancer patient. *Oral Oncol* 2012; 48: e17-8.
- 6) メルクセローノ株式会社. アービタックス®注射液 100mg 間質性肺疾患とその対策.
- 7) 松井雅裕, 他. 当科におけるセツキシマブ併用放射線療法. *口腔咽頭科* 2015 ; 28 : 149-53.
- 8) 山本佑樹, 他. 乳癌放射線治療後に出現した照射野外肺野病変の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2013 ; 2 : 169-74.
- 9) Martin C, et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J* 1999; 13: 727-32.
- 10) Roberts CM, et al. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 1993; 118: 696-700.
- 11) Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
- 12) Lefebvre JL, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 853-9.
- 13) Ando M, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2549-56.
- 14) McCurry J. Japan deaths spark concerns over arthritis drug. *Lancet* 2004; 363: 461.
- 15) Ohnishi H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58: 872-5.

**Abstract****Two cases of hypopharyngeal carcinoma with interstitial pneumonia due to combination therapy with cetuximab and radiotherapy**

Takumi Yoshikawa, Mitsuo Otsuka, Kimiyuki Ikeda,  
Tomoyuki Takahashi, Gen Yamada and Hiroki Takahashi

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

Cetuximab is a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor. We encountered two cases of hypopharyngeal carcinoma that developed interstitial pneumonia caused by the combination of cetuximab and radiotherapy. Case 1: A 78-year-old male with organizing pneumonia-type lung injury was treated with prednisolone and improved. Case 2: A 77-year-old male with diffuse alveolar damage-type lung injury was treated with methylprednisolone pulse therapy and respirator management. However, after an improvement in the pulmonary lesions, he developed bacterial pneumonia and a pneumothorax, and died. Both cases demonstrated high fever, increased inflammatory response, and elevated serum levels of surfactant protein D. It is suggested that the incidence of interstitial pneumonia related to cetuximab for head and neck cancer is higher than that for colorectal cancer and the onset of interstitial pneumonia due to cetuximab may be related to its being administered in combination with radiotherapy.