

●症 例

FOLFOX療法によるアレルギー症状後に発症した薬剤性好酸球性肺炎の1例

伊藤 洋行^a 奥本 穰^b 坂本信二郎^b
 益田 武^b 岩本 博志^b 服部 登^b

要旨：症例は69歳男性。S状結腸癌術後再発に対しFOLFOX療法が開始された。7コース目以降は化学療法後に軽度の全身掻痒感を呈し、10コース施行後4日目に発熱、呼吸困難が出現した。CTで両肺斑状すりガラス陰影、気管支肺胞洗浄液で好酸球分画上昇を認め、FOLFOX療法による薬剤性好酸球性肺炎と診断され、ステロイド治療で改善した。同療法による薬剤性肺障害は治療中断やステロイド治療で改善を認めない症例も少なくないが、アレルギー症状後に発症した肺障害はステロイド反応性の好酸球性肺炎の可能性も考慮する必要がある。

キーワード：薬剤性好酸球性肺炎、オキサリプラチン、FOLFOX療法

Drug-induced eosinophilic pneumonia, Oxaliplatin, FOLFOX regimen

緒 言

オキサリプラチン (oxaliplatin), フルオロウラシル (fluorouracil : 5-FU), ロイコボリン [leucovorin (folinic acid)] の併用療法 (FOLFOX療法) は進行・再発大腸癌に対する標準治療の一つである¹⁾。FOLFOX療法はアレルギー反応を10.3%と高率に起こすことが知られている¹⁾。一方、FOLFOX療法による薬剤性肺障害の発症頻度は1.5%と比較的稀な副作用であり²⁾、さらに肺障害のなかで好酸球性肺炎の報告は過去に1例しかない。今回我々は、FOLFOX療法によるアレルギー症状後に発症した薬剤性好酸球性肺炎の1例を経験したため報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

現病歴：20XX年10月にS状結腸癌切除術を施行されたが、20XX+1年3月に再発が認められたためFOLFOX療法が開始された。7コース目以降は化学療法後に軽度の全身掻痒感を呈していたが、抗アレルギー薬の内服で改善していたため、治療は継続された。その後、10コー

ス目施行後に高熱・全身の皮膚紅潮を呈し、FOLFOX療法に伴うアレルギー反応と診断され、アドレナリン (adrenaline) とステロイドの投与が行われ症状は改善した。しかし、4日後に発熱と呼吸困難を主訴に当院を受診した。

既往歴：前立腺癌 (68歳時)。

内服薬：ビカルタミド (bicalutamide), オロパタジン (olopatadine)。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日×46年 (20~66歳)。

入院時現症：身長165cm, 体重67.9kg, BMI 24.9kg/m², 意識清明, 体温38.3℃, 血圧108/69mmHg, 心拍数81回/分・整, SpO₂ 94% (O₂ 2L/分 鼻カニューラ), 呼吸数24回/分, ECOG performance status 1. 胸部の聴診で両肺背側にfine cracklesを聴取した。皮疹は認めなかった。そのほか異常所見なし。

血液検査所見 (Table 1)：白血球の増加と好酸球数の増加を認めた。またLDHの増加とCRP 8.19mg/dLと炎症反応の上昇を認めたが、KL-6は基準範囲内であった。さらに、IgEの増加を認めた。膠原病関連の自己抗体やβ-D-グルカン、サイトメガロウイルス抗原はいずれも陰性であった。

画像所見：胸部CT (Fig. 1) では両肺末梢優位に多発性の斑状すりガラス陰影が認められ、一部では浸潤影も呈していた。

入院後経過：入院当日に診断のため気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 中の細胞数の増加ならびに好酸球分画と

連絡先：坂本 信二郎

〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3^b

^a JR広島病院呼吸器内科

^b 広島大学病院呼吸器内科

(E-mail: s-sakamoto@hiroshima-u.ac.jp)

(Received 2 Mar 2020/Accepted 2 Jul 2020)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	12,870/ μ L	T-bil	1.2 mg/dL	CRP	8.19 mg/dL
Neut	68.6 %	AST	29 U/L	IgG	1,715 mg/dL
Eos	7.0 %	ALT	18 U/L	IgA	296 mg/dL
(Eos #	900/ μ L)	LDH	574 U/L	IgM	43 mg/dL
Baso	0.4 %	γ -GTP	61 U/L	IgE	547 IU/mL
Lymph	9.8 %	Na	131 mmol/L	ANA	<80 titer
Mono	14.2 %	K	4.0 mmol/L	Anti-CCP ab	<1.3 U/mL
RBC	381×10^4 / μ L	Cl	99 mmol/L	Anti-SS-A ab	1.1 U/mL
Hb	12.6 g/dL	TP	7.0 g/dL	Anti-SS-B ab	<1.0 U/mL
Ht	38.4 %	Alb	2.8 g/dL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
MCV	100.8 fL	BUN	10.7 mg/dL	PR3-ANCA	<1.1 U/mL
Plt	17.7×10^4 / μ L	Cre	0.68 mg/dL	β -D-glucan	<6.00 pg/mL
		KL-6	324 U/mL	CMV antigen	(-)

Eos #: number of eosinophil granulocyte. CMV: cytomegalovirus.

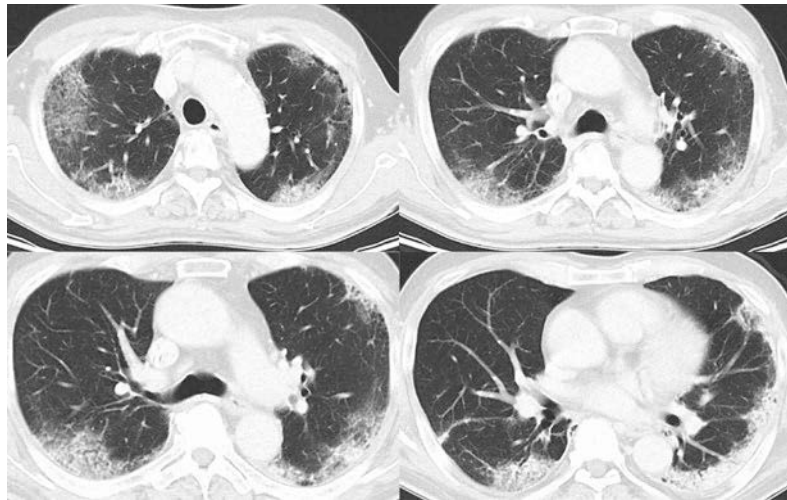


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) scan on admission revealed bilateral peripheral patchy ground-glass opacities with areas of consolidation.

Table 2 BALF findings

Segment	Light-sided B ^a	Bacteria	(-)
Recovery rate	44 %	Mycobacteria	
Total cell count	18.5×10^4 /mL	Smear	(-)
Differential cell count		Culture	(-)
Eos	28.3 %	PCR	(-)
Lymph	38.0 %	Cytology	class I
Neut	1.6 %		
Macrophage	32.1 %		

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

リンパ球分画の上昇を認めた (Table 2). BALFの各種培養, 細胞診はいずれも陰性だった. 組織診は検査中に呼吸状態が悪化したため施行できなかった. BALF中の好酸球分画の上昇 (25%以上) と各種培養検査から感染

症が否定されたこと, さらに臨床経過と併せて本症例はFOLFOX療法による薬剤性好酸球性肺炎と診断した. 第2病日から第4病日までステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/日] を施行し, 第5病日からプレドニゾロン (prednisolone) 40 mg/日の投与を行った. 治療開始後は自覚症状と炎症反応, 画像所見の改善 (Fig. 2) を認めたため, プレドニゾロンを第13病日から35 mg/日, 第29病日から30 mg/日に漸減し, 第31病日に退院した.

考 察

FOLFOX療法は進行・再発大腸癌に対する標準治療として長年用いられている¹⁾. FOLFOX療法による薬剤性肺障害の頻度は1.5%と低いが, 重症化する症例が多いことが報告されている²⁾. FOLFOX療法による薬剤性肺

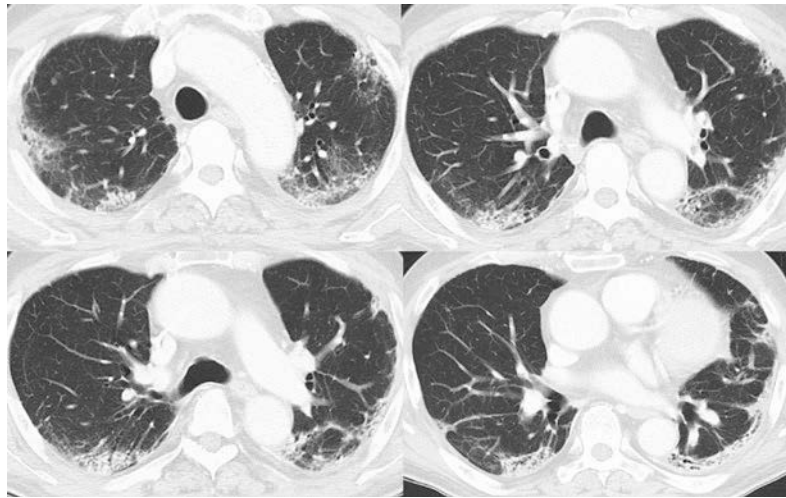


Fig. 2 Chest CT findings. Twenty-six days after corticosteroid administration, the bilateral peripheral patchy ground-glass opacities with areas of consolidation had reduced.

Table 3 Reported cases of oxaliplatin-induced eosinophilic pneumonia

No.	Reported year	Age/ Sex	BALF (eosinophil fraction)	IgE (IU/mL)	Eos # (/ μ L)	Allergic reaction	No. of cycles	Total dose of oxaliplatin (mg/m ²)	Outcome
1 ⁶⁾ *	2002	60/F	done (>25%)	NA	700	-	8	680	remission
2 (this case)	2019	69/M	done (>25%)	547	900	+	10	790.5	remission

* Reference. F: female, M: male, NA: not available.

障害はこれまで45例の報告があり³⁾, そのなかでロイコボリンによる肺障害の報告はこれまでになく, フルオロウラシルによる肺障害の報告もわずか1例のみである⁴⁾. 一方で, オキサリプラチンについては, 薬剤誘発性リンパ球刺激試験が陽性であった報告例がある⁵⁾ ことや, FOLFOX療法中に肺障害を発症した症例に対しオキサリプラチンを除いたレジメンで治療を再開した場合に症状の再燃を認めなかった報告が散見される^{5)~7)} ことから, FOLFOX療法による肺障害の被疑薬の大部分はオキサリプラチンであると考えられている³⁾. 本症例では薬剤誘発性リンパ球刺激試験やオキサリプラチンを除いた治療は施行していないが, これまでの報告からオキサリプラチンが被疑薬である可能性が高いと考えられた.

FOLFOX療法による薬剤性肺障害45例³⁾のうち, 組織学的診断のついた症例の多くはびまん性肺胞傷害と器質化肺炎であった. また45例のうちFOLFOX療法の中断のみで改善した軽症例が5例(11.1%)あった一方, びまん性肺胞傷害を呈した症例ではステロイド治療を行っても改善しない重症例も少なくなく, FOLFOX療法による薬剤性肺障害の致死率は37.8%とされる³⁾. さらに, FOLFOX療法ではアレルギー反応が10.3%と高率に起こることが知られており¹⁾, FOLFOX療法によるアレルギー反応後

に肺障害を起こしたが, 呼吸不全を合併していたために気管支鏡検査は施行されず, ステロイド治療が実施され, 改善が得られた症例も報告されている⁵⁾. FOLFOX療法による薬剤性肺障害のうち好酸球性肺炎と診断された症例は過去に本例を含めて2例だが (Table 3), いずれの症例もステロイド治療により改善を認めており, ステロイド反応性が良好であることが示唆された.

本症例はFOLFOX療法による皮膚アレルギー症状に引き続いて生じた好酸球性肺炎であり, 気管支肺胞洗浄により診断を得ており, 本療法に伴う薬剤性肺障害の病態生理を考えるうえで貴重な症例と考える. オキサリプラチンによる薬剤性肺障害は, 免疫反応を介した間接的細胞傷害作用と抗癌剤の直接的細胞傷害作用の二つの機序によって起こると考えられているが, いまだ未解明な点が多い⁵⁾. 免疫反応を介した間接的細胞傷害作用としては, 以下の機序が考えられている. オキサリプラチンと同じシスプラチン (cisplatin) やカルボプラチン (carboplatin) といった白金製剤が繰り返し投与された場合, 血液中の形質細胞から特異的なIgE抗体が産生され, 同時に肥満細胞・好塩基球のIgE受容体が過剰発現する⁸⁾. ここで, IgE抗体がこれらの受容体に結合することにより肥満細胞・好塩基球が活性化して, アレルギー反応が

生じる⁸⁾。続いてTh2型炎症が活性化して、好酸球が肺組織へ遊走し、major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP) を産生することにより肺障害が生じる⁹⁾。この過程が持続的に生じると、肺胞上皮細胞の基底膜が破壊され、肺胞隔壁と連続する肺胞腔内の線維化も生じると考えられている¹⁰⁾。本症例のアレルギー症状や好酸球性肺炎は間接的細胞傷害作用が大きく影響したものと考えられた。

今回、我々はFOLFOX療法によるアレルギー症状後に発症した薬剤性好酸球性肺炎の1例を経験した。FOLFOX療法による薬剤性肺障害は治療中断やステロイド治療で改善を認めない症例も少なくないが、アレルギー症状後に発症した肺障害はステロイド反応性良好の好酸球性肺炎の可能性も考慮する必要がある。

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

引用文献

- 1) André T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
- 2) Shimura 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.
- 3) De Weerd A, et al. Prognosis and treatment of FOLFOX therapy related interstitial pneumonia: a plea for multimodal immune modulating therapy in the respiratory insufficient patient. *BMC Cancer* 2017; 17: 586-96.
- 4) 安藤博彰, 他. Fluorouracilによる薬剤性肺臓炎の1症例. *日胸疾患会誌* 1997; 35: 1080-3.
- 5) Homma T, et al. Oxaliplatin-induced lung injury with allergic reaction. *Chin J Cancer Res* 2011; 23: 232-5.
- 6) Gagnadoux F, et al. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 388-90.
- 7) Muneoka K, et al. Interstitial pneumonia arising in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX). *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 457-9.
- 8) Iwamoto T, et al. Carboplatin-induced severe hypersensitivity reaction: role of IgE-dependent basophil activation and Fc ε RI. *Cancer Sci* 2014; 105: 1472-9.
- 9) 鈴木慎太郎, 他. 急性好酸球性肺炎. *昭和医学会誌* 2015; 75: 414-20.
- 10) 持丸 博, 他. 急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の臨床病理学的相違. *日呼吸会誌* 2007; 45: 223-32.

Abstract

A case report of eosinophilic pneumonia following allergic symptoms in a patient being treated with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin

Hiroyuki Ito^a, Joe Okumoto^b, Shinjiro Sakamoto^b, Takeshi Masuda^b, Hiroshi Iwamoto^b and Noboru Hattori^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, JR Hiroshima Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima University Hospital

A 69-year-old male patient with recurrent sigmoid colon cancer after sigmoid colectomy began treatment with the oxaliplatin, fluorouracil (5-FU), and leucovorin (folinic acid) (FOLFOX) regimen. Mild generalized pruritus developed following the 7th cycle of this regimen. After receiving the 10th cycle of chemotherapy, he developed fever and dyspnea. Chest computed tomography scan revealed patchy ground-glass opacities in the bilateral lung fields. A high eosinophil count was observed in his bronchoalveolar lavage fluid. Therefore, a case of drug-induced eosinophilic pneumonia due to the FOLFOX regimen was diagnosed. Steroid therapy led to improvement in the pneumonia. Discontinuation of the oxaliplatin or steroid therapy is ineffective in some patients with FOLFOX therapy-induced lung injury, and is associated with relatively high mortality. However, the possibility of steroid-responsive eosinophilic pneumonia should be considered in patients with pulmonary infiltrate following allergic symptoms to the FOLFOX regimen.