

●症 例

肺癌化学療法中に新型コロナウイルス感染症を発症した気腫合併肺線維症の1例

浅井麻依子 四方田真紀子 橋本 佳奈
 弥勒寺紀栄 福田 滉仁 細見 幸生

要旨：77歳，男性．気腫合併肺線維症を背景肺とした肺癌に対する化学療法中に肺炎を発症した．入院時は抗悪性腫瘍薬による薬剤性肺炎を疑ったが，鼻咽頭ぬぐい液による severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCR陽性であり，新型コロナウイルス感染症の診断となった．肺癌治療中の患者においては，治療に関連した急性肺障害と新型コロナウイルス関連肺炎との鑑別はしばしば困難であり，適切な感染対策を行ったうえで検査・治療を進めていく必要がある．

キーワード：間質性肺炎合併肺癌，新型コロナウイルス感染症，新型コロナウイルス

Lung cancer with interstitial pneumonia, Coronavirus disease 2019 (COVID-19),
 Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は2019年12月に中国湖北省武漢市で集団発生し，今もなお世界的な流行が続いている．特にがん患者においては重症化頻度が高く，重症化スピードも速い傾向があり¹⁾，より慎重で迅速な対応が必要である．一方で，がんに対する化学療法や放射線治療を受けている患者や，基礎疾患として間質性肺疾患や喫煙関連肺疾患がある患者においては，治療に関連した肺障害や背景肺の増悪と鑑別することはしばしば困難となる．

今回，我々は気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE) を有し肺癌に対する化学療法中にCOVID-19に罹患した症例を経験した．さまざまな呼吸器疾患を背景とした患者を診療するうえで，本症例のように背景に間質性肺疾患を有する症例での治療経過は有用な情報であると考えたため報告する．

症 例

患者：77歳，男性．

既往歴：洞不全症候群に対してペースメーカーを留置している．

喫煙歴：20本/日×57年間．

職業歴：内装業 (石綿曝露歴なし)．

現病歴：健康診断で胸部異常陰影を指摘され，近医で胸腹部CTを撮影したところ肺癌と肝転移が疑われ，当科を紹介受診された．気管支鏡検査やPET-CTなどによる全身精査の結果，肺腺癌cT3N3M1c (HEP, LYM) cStage IVBと診断された (Fig. 1)．また，背景肺は上肺野優位の気腫性変化を認め，下肺野末梢にはすりガラス陰影と網状影を認めた．間質性変化は肺底部に局限しており，明らかな蜂巢肺や牽引性気管支拡張など典型的な通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) パターンは認めなかった．重喫煙歴の既往もあり，CPFEと考えた．線維化マーカーであるKL-6は1,635U/mLと高値であったが，労作時の低酸素血症や心不全を疑う身体所見は認めなかった．ADLは良好であり，ECOG performance status (PS) 1のCPFE合併肺腺癌に対して化学療法はカルボプラチン (carboplatin, AUC5) + ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel, 100mg/m²) が開始された．2コース目投与5日目に37.7°Cの発熱があり，8日目に外来を受診した際，胸部単純X線検査で肺炎が疑われたため化学療法は中止され，緊急入院となった．

入院時身体所見：身長160.1cm，体重56.0kg，体温37.7°C，血圧146/79mmHg，脈拍96回/分・整，呼吸数30回/分，SpO₂ 93% (室内気)．心音整，心雑音なし，両肺でfine crackleを聴取した．ばち指は認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：白血球の上昇はなく，リンパ球数の減少を認めた．腎機能障害とLDH上昇，CRP上昇を認めた．KL-6は1,407U/mLであり，ベースライ

連絡先：四方田 真紀子

〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22

がん・感染症センター東京都立駒込病院呼吸器内科

(E-mail: myomota@cick.jp)

(Received 14 Jan 2021/Accepted 15 Mar 2021)

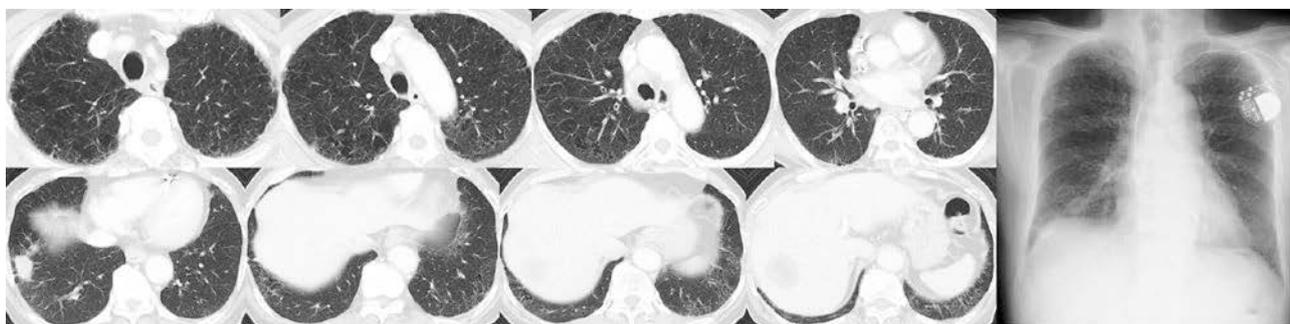


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) and X-ray findings before chemotherapy.

Table 1 Blood test on admission

WBC	3,100/μL	Alb	3.9 g/dL	CRP	15.16 mg/dL
Neut	72.5 %	AST	48 U/L	Ferritin	1,974.0 ng/mL
Lymp	20.8 %	ALT	22 U/L	KL-6	1,407 U/mL
(Lymp #	650/μL)	LDH	419 U/L	SP-D	241 ng/mL
Mono	6.4 %	T-bil	0.6 mg/dL	Procalcitonin	0.5 ≤ < 2 ng/mL
Eosino	0.0 %	Na	132 mmol/L	β-D-glucan	6.9 pg/mL
Baso	0.3 %	K	3.4 mmol/L	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
RBC	373 × 10 ⁴ /μL	Cl	93 mmol/L	CMV antigen (C7-HRP)	(-)
Hb	12.4 g/dL	Ca	8.6 mg/dL	HIV antibody	(-)
Plt	22.6 × 10 ⁴ /μL	BUN	21 mg/dL		
		Cre	1.3 mg/dL		

Lymp #: number of lymphocytes granulocyte. CMV: cytomegalovirus, HIV: human immunodeficiency virus.

ンと比較して著明な上昇は認めなかった。β-D-グルカンの上昇は認めず、アスペルギルス抗原とサイトメガロウイルス抗原 (C7-HRP) は陰性であった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では右上肺野に透過性低下を認めた。CTでは両肺びまん性に広がる胸膜直下優位のすりガラス陰影を認めた。肺癌の原発巣、縦隔リンパ節転移、肝転移、腹腔内リンパ節転移はいずれも縮小していた。

入院後経過 (Fig. 2)：経過やCT所見から抗悪性腫瘍薬による薬剤性肺炎やCOVID-19を疑い、鼻咽頭ぬぐい液による severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCR検査を提出し、空気感染対策を行ったうえで、一般細菌を標的とした抗菌薬治療とプレドニゾロン (prednisolone) 60mg/日 (≒1mg/kg/日) の投与を開始した。入院2日目にSARS-CoV-2 PCR陽性が判明し、COVID-19の診断となった。追加した血液検査ではフェリチンは1,974.0ng/mLと高値であり、D-dimerも1.9μg/mLと軽度上昇していた。入院2日目からは酸素投与も必要となり、COVID-19中等症Ⅱとしてステロイドをプレドニゾロンからデキサメタゾン (dexamethasone) 6mg/日に変更し、レムデシビル (remdesivir) 投与と抗凝固療法を開始した。治療開始後も呼吸状態は増

悪傾向であったが、患者が肺癌治療開始前から人工呼吸器管理を希望していなかったことから気管内挿管は行わず、入院5日目に high flow nasal cannula (HFNC) による酸素投与を開始した。入院6日目からハーフパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500mg/日] を3日間行い、その後デキサメタゾン6mg/日から約1週間間隔で漸減した。レムデシビルは10日間で投与終了とした。呼吸状態は一時さらに悪化し、入院6日目にはFiO₂ 100%の酸素投与を必要としたが、13日目頃から呼吸状態の改善がみられ、16日目にHFNCを離脱した。入院43日目にSARS-CoV-2 PCR陰性2回目を確認し、隔離解除とした。CT所見では胸膜直下のすりガラス陰影に一部濃度上昇を認め、浸潤影も混在していたが、その後浸潤影は改善しすりガラス陰影は消退傾向を認めた (Fig. 3)。フェリチンは治療開始後から低下傾向となり、KL-6は入院15日目をピークに低下傾向となった。D-dimerは正常化し、抗凝固療法を終了した。現在、少量の酸素投与は必要だが、プレドニゾロン5mgの内服のみで病状は安定している。また、肺癌病変は縮小を維持したまま6ヶ月経過している。

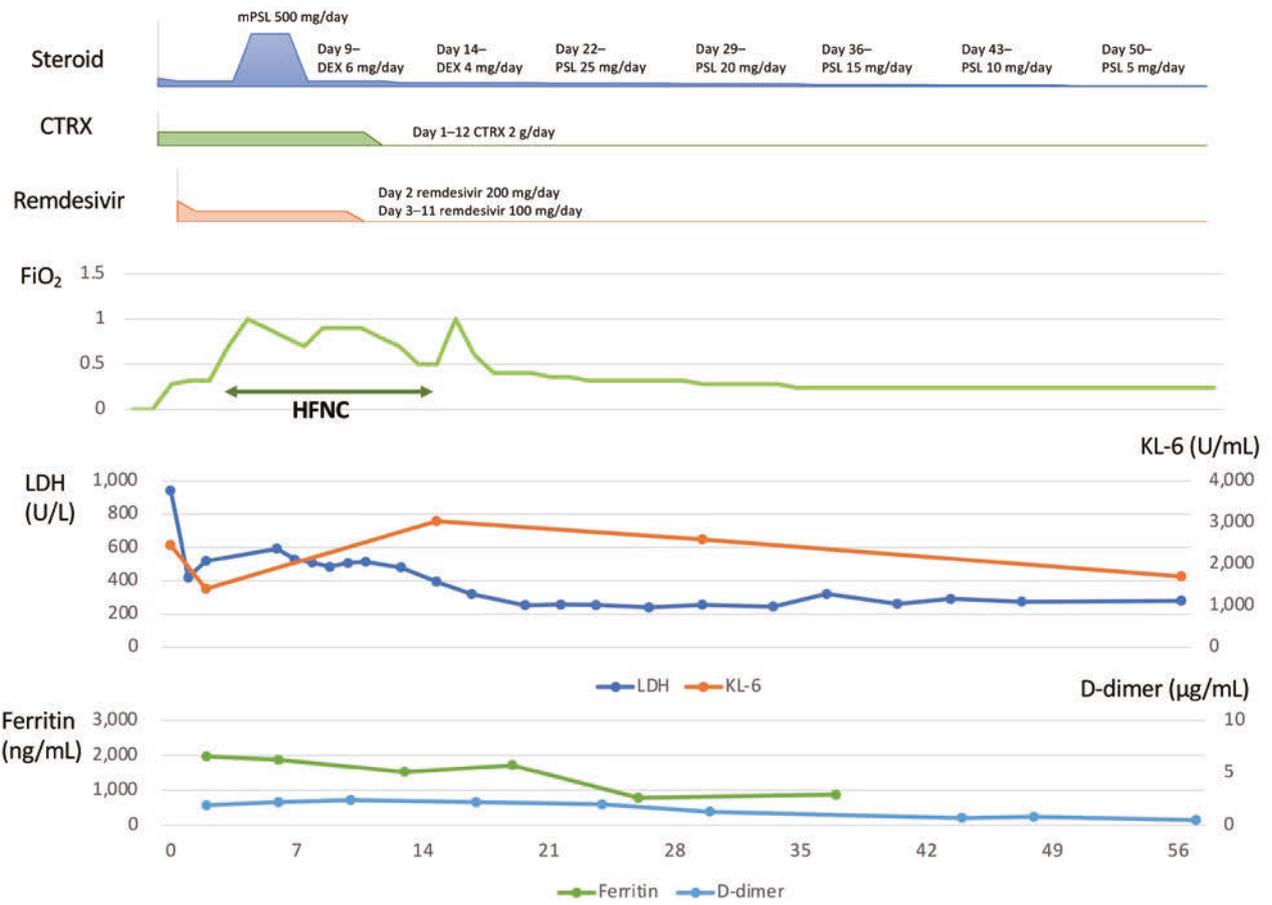


Fig. 2 Time course after the admission. mPSL: methylprednisolone, DEX: dexamethasone, PSL: prednisolone, CTRX: ceftriaxone, HFNC: high flow nasal cannula.

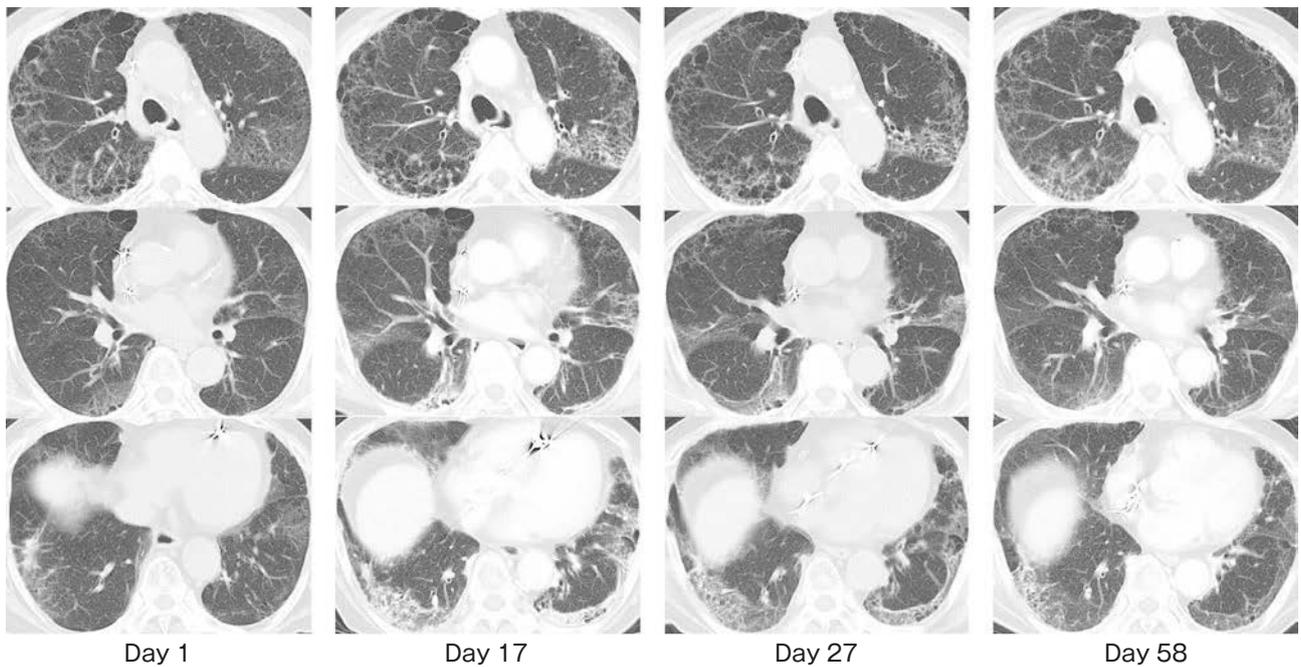


Fig. 3 Time course of unenhanced chest CT findings. On the first day of admission, diffuse bilateral ground-glass opacification (GGO) was observed in peripheral locations. On the 17th day of admission, the GGO had partially changed into consolidation. On the 27th and 58th days of admission, GGO and consolidation were disappearing gradually.

考 察

COVID-19感染者の70~80%は軽症であり、約20%が中等症以上、そのなかの5%前後が重症化し集中治療室管理が必要となる²⁾。COVID-19の重症化には急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) による呼吸不全、多臓器不全が関与しており、発症から8~10日で呼吸不全が悪化しARDSに進行することが報告されている³⁾。さらに、がん患者においては非がん患者と比較して重症化率が約5倍であり、1ヶ月以内の化学療法や手術がそのリスクに関与していること、悪化が急速であることが報告されている⁴⁾。

本症例は進行期肺癌に対して化学療法中であり、高齢でもあることから、COVID-19の重症化リスクは高い患者であった。血清学的検査のマーカーに関しては悪性腫瘍や化学療法による影響も考慮しなければならないが、リンパ球数減少や好中球/リンパ球比率の上昇、LDH・D-dimer・フェリチン上昇など、COVID-19の重症化に関与していると報告されている異常所見も認めていた。一方で背景肺にCPFEがあり、急性増悪や薬剤性肺炎の可能性も考慮しなければならなかったが、肺高血圧症に伴う症状やCT所見でのUIPパターンなど間質性肺炎急性増悪の明らかな危険因子はない患者であった。COVID-19ではCTですりガラス陰影を含む肺炎影を認めることが知られており、両肺または多葉性にみられること、下葉・末梢側優位であること、円形であることなどが特徴として報告されている⁵⁾。本症例の入院時のCTでは両肺胸膜直下末梢側優位に境界不明瞭なすりガラス陰影を広範に認めていた。これは重症COVID-19に矛盾しない所見ではあるものの、過去に報告されているようなCOVID-19典型例⁵⁾に比して分布が比較的びまん性であり、画像のみでの鑑別は困難であった。COVID-19のCT所見に関しては、発症から2週間はすりガラス陰影が浸潤影に変化していくことが報告されており、病勢の進行を反映していると考えられている。その後ピークを過ぎると寛解期に入り、異常陰影は消退していくが、その過程ですりガラス陰影や小葉間隔壁の肥厚を示す網状影を残すことがある⁶⁾⁷⁾。本症例におけるCT所見の変化をみると、治療経過で広範なすりガラス陰影は末梢に局限し、浸潤影への濃度上昇を認めている。その後一部線維化を残して改善しており、CT所見の経時的変化はCOVID-19の経過と一致するものであった。

COVID-19による肺障害の病態生理についてはまだ不明な点が多いが、ARDSの早期に類似した炎症細胞の浸潤と肺胞腔内の浮腫およびヒアリン膜の形成が起こるとされており⁸⁾、また重症例では病理学的にびまん性肺胞傷害が生じることが報告されている⁹⁾。改善後に線維化を

残すかどうかは不明である。本症例の経過を追うと、すりガラス陰影は一部濃度上昇を認めたがその範囲は胸膜直下に局限し、その後消退傾向となっている。境界不明瞭なすりガラス陰影・浸潤影は正常肺への炎症細胞の浸潤や肺胞空隙を充填する硝子膜を反映したARDS浸出期の所見であり、病勢改善とともに一部線維化を残して消退したと考える。線維化については背景肺のCPFEの進行によるものの可能性があるが、線維化を起こした範囲が当初すりガラス陰影の出現していた範囲に限られており、ウイルス感染が起こった部位に局限した線維化であるとも考えられる。

入院の時点では両者をふまえて空気感染予防管理とし、SARS-CoV-2 PCR検査を提出した。ステロイドの全身投与については、その有害性の観点から初期・軽症のCOVID-19患者に対しては推奨されていないが、酸素投与を必要とする中等症~重症例では予後改善効果が報告されている¹⁰⁾。本症例は重症化リスクが高く、薬剤性肺炎の可能性もあることからステロイド治療の早期導入によるメリットが高いと考え、入院同日よりプレドニゾン1mg/kg/日の投与を開始した。入院後も呼吸不全の進行がみられ治療反応性は不良と思われたが、発症16日頃から改善傾向が得られた。COVID-19重症化の指標の一つであると考えられているフェリチンは入院後から低下傾向となり、D-dimerの上昇は入院時から軽度であったが、抗凝固療法の継続により正常化した。KL-6はCPFEや肺癌の背景から入院時における評価は困難であったが、その後上昇傾向となり入院15日目をピークに低下傾向となった。本症例では、早期診断により抗ウイルス薬や抗凝固療法などCOVID-19に対する治療や合併症予防が適切に行われたことで、重症化を防ぐことができた可能性がある。

また、肺癌患者はCOVID-19の重症化リスクを複数有していることが多く、COVID-19流行期の治療は慎重に検討する必要がある。日本肺癌学会から発表されているエキスパートオピニオンでは、PSが良好なドライバー遺伝子変異/転座陰性のIV期非小細胞肺癌においては3剤併用療法またはプラチナ製剤併用療法の治療を優先させることが推奨されており、本症例も化学療法の導入においては積極的に検討される症例であった。化学療法は2コース目のday 1までしか投与されていないが、腫瘍縮小効果は良好で治療開始後6ヶ月再発なく経過しており、化学療法の効果は得られたものと考えられる。

COVID-19は現在市中でも広がっており、特定のsick contactがなくても感染を疑う疾患となっている。肺炎をきたした場合の画像所見は多様であり、その他の急性肺障害を呈する疾患との鑑別は来院時の画像のみではしばしば困難である。肺炎患者においてはCOVID-19を念頭

に感染予防策を行いながら診療し、慎重に管理することが必要である。

謝辞：本症例の診療に関わった医療スタッフおよび本論文発表に際し同意いただきました患者様に感謝申し上げます。

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) World Health Organization. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
- 2) Liang WH, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000562.
- 3) Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 4) Liang W, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-7.
- 5) Caruso D, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020; 296: E79-85.
- 6) Pan F, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020; 295: 715-21.
- 7) Ye Z, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020; 30: 4381-9.
- 8) Wiersinga WJ, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
- 9) Calabrese F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European pulmonary pathologists. *Virchows Arch* 2020; 477: 359-72.
- 10) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.

Abstract

A case of coronavirus disease 2019 pneumonia with advanced lung cancer and interstitial pneumonia

Maiko Asai, Makiko Yomota, Kana Hashimoto,
Kie Mirokuji, Akito Fukuda and Yukio Hosomi

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer
and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

The patient was a 77-year-old man who developed acute pneumonia during chemotherapy for lung cancer with concomitant interstitial pneumonia. Although drug-induced pneumonia was suspected due to the patient's background and clinical course, a severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) PCR test was positive, and he was diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. It is often difficult to distinguish COVID-19 from other forms of acute pneumonia. Therefore, we should be alert in cases of patients who have respiratory symptoms, and test and treat them appropriately.