

卵巢癌の再発に対しイリノテカン塩酸塩投与中に間質性肺炎を発症した 1 例

岡 眞萌・濱田 史昌・中野 祐滋

高知県立幡多けんみん病院 産婦人科

Interstitial pneumonia during irinotecan (CPT-11) treatment for recurrent ovarian cancer: a case report

Maho Oka · Fumiaki Hamada · Yuji Nakano

Kochi Prefectural Hata Kenmin Hospital

イリノテカン塩酸塩 (CPT-11) による間質性肺炎の発症頻度は0.88%と低率であるが、重症化し、致命的になることがある。今回、子宮体癌・卵巢癌の再発に対しCPT-11投与中に間質性肺炎を発症した1例を経験したので報告する。症例は57歳、G0P0。X-12年に子宮体癌Ⅱa期、卵巢癌Ⅰa期 (FIGO1988) と診断され、再発を繰り返し様々な化学療法を行っていた。X年に再発しリボソーム化ドキソルビシン (PLD) + ベパシズマブ (Bev) 療法を施行していたが、PLDの供給が困難となり、weekly CPT-11療法に切り替えた。CPT-11 療法1 サイクル目第26日目に呼吸障害を認めた。発熱、軽度咽頭痛を認めたが新型コロナウイルス・インフルエンザ核酸増幅検査 (LAMP法) は陰性であった。血液検査で炎症反応上昇認め、造影CT検査で両側下肺野にびまん性すりガラス陰影を認めた。画像所見から感染性より薬剤性間質性肺炎の可能性が高く、追加した血液検査でKL-6、肺サーファクタントプロテインD高値であったため、CRT-11による薬剤性間質性肺炎と判断した。同日よりプレドニゾロン、予防的に抗菌薬を投与し、ネーザルハイフロー (NHF) による呼吸管理を開始した。炎症反応改善がみられCPT-11療法第36日目 (肺炎発症第11日目) に抗菌薬投与、NHFを終了した。プレドニゾロンは漸減し、CPT-11療法第73日目 (肺炎発症第48日目) で中止した。その後化学療法再開し呼吸障害なく治療できた。本症例は新型コロナウイルス感染症流行時期に発症し、感染性肺炎の可能性も考えられたが造影CT所見より薬剤性肺炎が疑わしいと判断し、迅速に対応することで治療継続につなげることができた。CPT-11による間質性肺炎は発症頻度は少ないものの重症化することがあるため、注意が必要である。

Although the incidence of interstitial pneumonia caused by irinotecan (CPT-11) is low (0.88%), it can be severe or fatal. Herein, we report a case of interstitial pneumonia during CPT-11 treatment. A 57-year-old woman, G0P0, was diagnosed with stage IIa uterine cancer and stage I a ovarian cancer (FIGO1988) in X-12 and treated with various chemotherapy regimens with repeated recurrences. Respiratory distress was observed on day 11 of the third cycle of CPT-11. Fever and mild pharyngeal pain were observed; however, the novel coronavirus nucleic acid amplification test was negative. Blood tests revealed an elevated inflammatory response, and contrast-enhanced computed tomography revealed diffuse frosted shadows in the bilateral lower lung fields. Additional blood tests revealed elevated levels of KL-6 and pulmonary surfactant protein D. Therefore, we concluded that the woman had drug-induced interstitial pneumonia caused by CPT-11. Prednisolone and prophylactic antibacterial agents were administered on the same day, and respiratory management using nasal high flow was started. The inflammatory response improved, and on CPT-11 therapy day 21 (pneumonia onset day 11), antimicrobials were administered, and nasal high flow was terminated. Prednisolone was tapered off and stopped on CPT-11 day 58 (pneumonia onset day 48). Chemotherapy was resumed, and the woman was treated without any respiratory failure. The case occurred during the epidemic period of a novel coronavirus infection; although infectious pneumonia was considered a possibility, drug-induced pneumonia was suspected based on the contrast-enhanced computed tomography findings, and caution should be exercised.

キーワード：イリノテカン、薬剤性間質性肺炎、薬剤性肺障害、子宮体癌、卵巢癌

Key words : Irinotecan, drug-induced interstitial pneumonia, drug-induced lung injury, endometrial carcinoma, ovarian cancer

緒 言

抗癌剤による肺障害は時に重篤な呼吸不全をきたし死に至り得る重要な副作用である。イリノテカン塩酸塩

(CPT-11) は、DNAトポイソメラーゼⅠの作用を阻害することにより高い抗癌活性を示し、卵巢癌や大腸癌などに対して広く用いられている。CPT-11による間質性肺炎の発症頻度は0.88%と低率であるが¹⁾、重症化し致

命的になることがある重要な副作用である。比率として男性が多く²⁾、肺癌、直腸癌などへの使用による間質性肺炎の報告は見受けられるが、婦人科癌への使用による間質性肺炎の報告は少ない。今回、子宮体癌・卵巣癌の再発に対しCPT-11投与中に間質性肺炎を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者) 57歳、女性

妊娠分娩歴) 未妊

既往歴) 8歳時、交通事故の後遺症で症候性てんかんあり

家族歴) 特記事項なし

治療経過) X-12年、下腹部痛を主訴に当院に救急搬送された。造影CT検査で子宮充実性腫瘍、左卵巣腫瘍と卵巣出血、腹水貯留を認め、当科へ紹介となった。血液検査で炎症反応の上昇があり、左卵巣腫瘍莖捻転の疑いで緊急腹腔鏡下左卵巣摘出術を施行した。病理組織検査結果は、Endometrioid borderline tumor and well differentiated endometrioid adenocarcinoma Grade 1, pT1aであった。術後17日目、子宮内膜細胞診はAdenocarcinoma suspected、子宮内膜組織診は壊死組織のみで内膜細胞は含まれていなかった。異常子宮出血が持続し、術後22日目に診断治療目的に単純子宮全摘術、右付属器切除術、大網切除術を施行した。病理組織検査結果は、Endometrioid adenocarcinoma Grade 1, pT2aであった。子宮内膜より体部筋層への浸潤はなく、左卵巣の病変は漿膜まで浸潤しておらず、子宮体癌、左卵巣癌がそれぞれ孤発した可能性が考えられ、子宮体癌Ⅱa期、卵巣癌Ⅰa期(FIGO1988)と診断した。術後TC療法(パクリタキセル; PTX, カルボプラチン; CBDCA)を6サイクル施行した。その後、再発を繰り返し、いずれもPlatinum Free Interval (PFI) が6か月以上あったためプラチナ感受性としてTC療法を施行していたが、X-5年、掻痒感と呼吸困難感を認め、CBDCAアレルギーと判断した。プラチナ感受性再発であり、TN療法(PTX, ネダプラチン; NDP)に変更した³⁾。X-3年、再発認め、TN療法を施行したが、呼吸困難感、酸素化不良を認め、NDPアレルギーと診断した。X-2年、PFI 5か月で再発を認め、weekly PTX療法施行するも、再発病変の増大を認めたため、PLD+Bev療法(リボソーム化ドキソルビシン; PLD, ベバシズマブ; Bev)に変更した。X-1年、CA125 49.7 U/mLと上昇あり、造影CT検査で右胸壁に転移、腹膜再発病変の増大傾向を認めた。PLD+Bev療法(PLD: 40 mg/m², Bev: 15 mg/kg) 4サイクル後、海外製造元の出荷遅延によるPLDの供給困難⁴⁾のため、X年よりWeekly CPT-11療法(第1, 8, 15日

目, 1週間休薬, イリノテカン; CPT-11: 60 mg/m²)に変更した。CPT-11療法1サイクル目第26日目、全身倦怠感と呼吸困難感を認めた。呼吸数は42回/分, SpO₂は52%, 上下肢に網状チアノーゼ, 爪床にチアノーゼを認め、体温は39.0℃であった。酸素10 L/分(リザーバマスク)投与するも呼吸数48回/分, SpO₂ 93%と改善せず、酸素を15 L/分まで上げSpO₂ 98%に改善した。発熱、酸素化不良、軽度咽頭痛を認めたが、新型コロナウイルス・インフルエンザ核酸増幅検査(LAMP法)は陰性であった。血液検査は、白血球 4,700 /μL, CRP 17.30 mg/dLであった。造影CT検査で両側下肺野にびまん性すりガラス陰影、気管支拡張を認め(図1 a)、感染性より薬剤性間質性肺炎が強く疑われ、被疑薬としてCPT-11が挙げられた。追加で施行した血液検査でKL-6 534 U/mL(基準値 500 U/mL未満)、肺サーファクタントプロテインD 230 ng/mL(SP-D)(基準値110 ng/mL)であったため、薬剤性間質性肺炎と判断し、同日よりメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(500 mg/day)の投与を開始した(図2)。感染予防としてタゾバクタム・ピペラシリン(4.5 g × 4回/日)の投与を開始し、ネーザルハイフロー(NHF)による呼吸管理を開始した。CPT-11療法第28日目(肺炎発症第3日目)に血液検査で白血球 5,240 /μL, CRP 9.55 mg/dLと改善し、呼吸状態は改善を認めた。CPT-11療法第29日目(肺炎発症第4日目)よりプレドニゾロン(40 mg)内服に切り替え、5 mgまで漸減した。CPT-11療法第34日目(肺炎発症第9日目)に施行した単純CT検査でびまん性すりガラス陰影はほぼ消失した(図1 b)。CPT-11療法第36日目(肺炎発症第11日目)に抗菌薬投与、NHFを終了した。CPT-11療法第57日目(肺炎発症第32日目)にPLD+Bev療法(PLD: 40 mg/m², Bev: 15 mg/kg)で原疾患に対する治療を再開した。プレドニゾロン内服はCPT-11療法第73日目(肺炎発症第48日目)で終了した。化学療法再開後は呼吸障害なく経過でき、PLD+Bev療法を3サイクル施行した。肺炎発症第107日目で施行した単純CT検査で間質性肺炎の再発は認めなかった(図1 c)。

考 案

CPT-11は、DNAトポイソメラーゼⅠの作用を阻害することにより、婦人科系癌や小細胞肺癌、非小細胞肺癌などに高い抗癌活性を示す。CPT-11そのものの抗癌活性は低く、主に肝のカルボキシルエステラーゼ(carboxylesterase: CE)により活性本体のSN-38に変換される。さらにUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UDP-glucuronosyltransferase: UGT)によりグルクロン酸抱合され非活性体のSN-38になり、胆汁とともに腸管へ排出される⁵⁾。

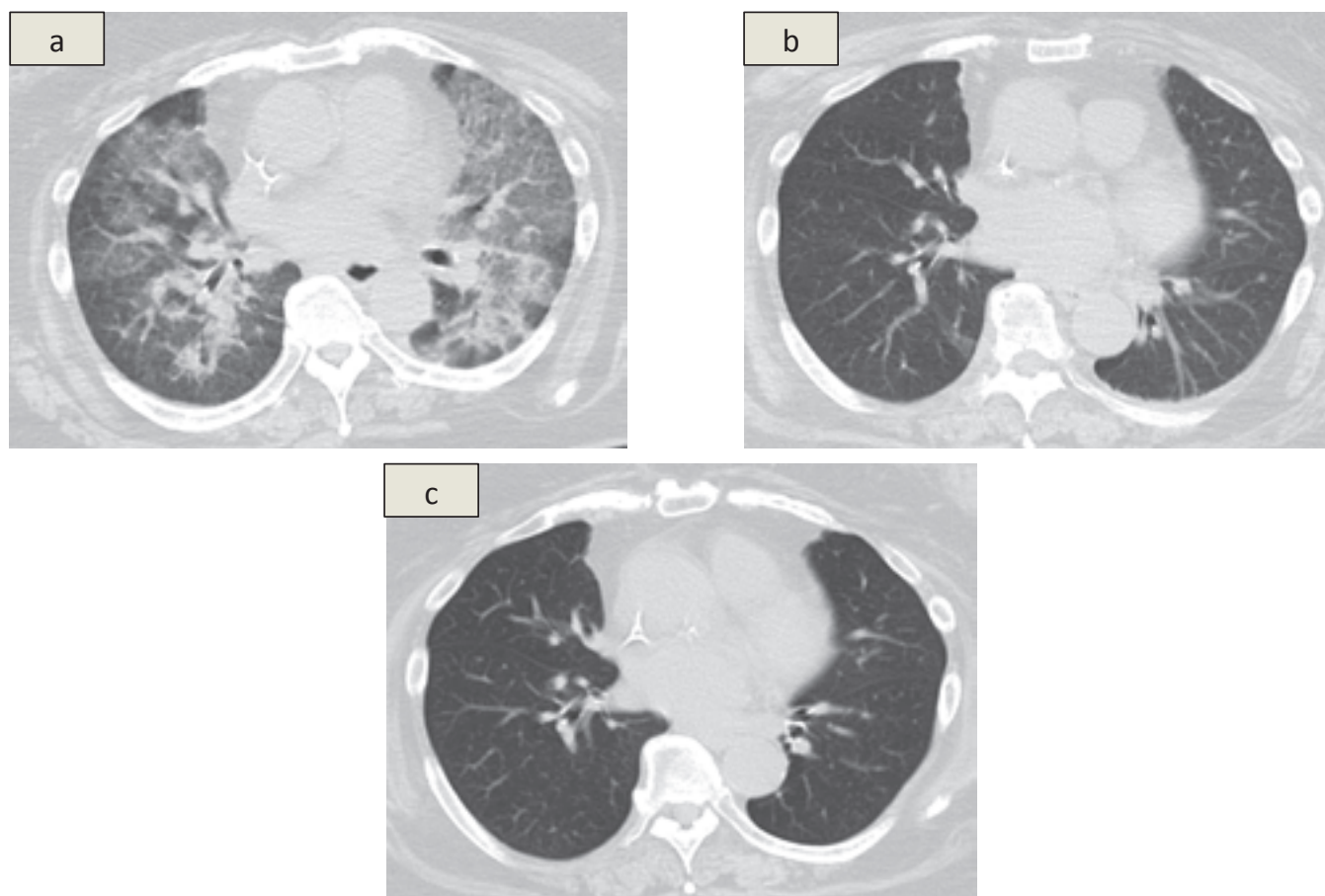


図1 CT画像所見

- a. CPT-11療法第26日目（肺炎発症第1日目）：両側下肺野にびまん性スリガラス陰影
 b. CPT-11療法第34日目（肺炎発症第9日目）
 c. 肺炎発症第107日目

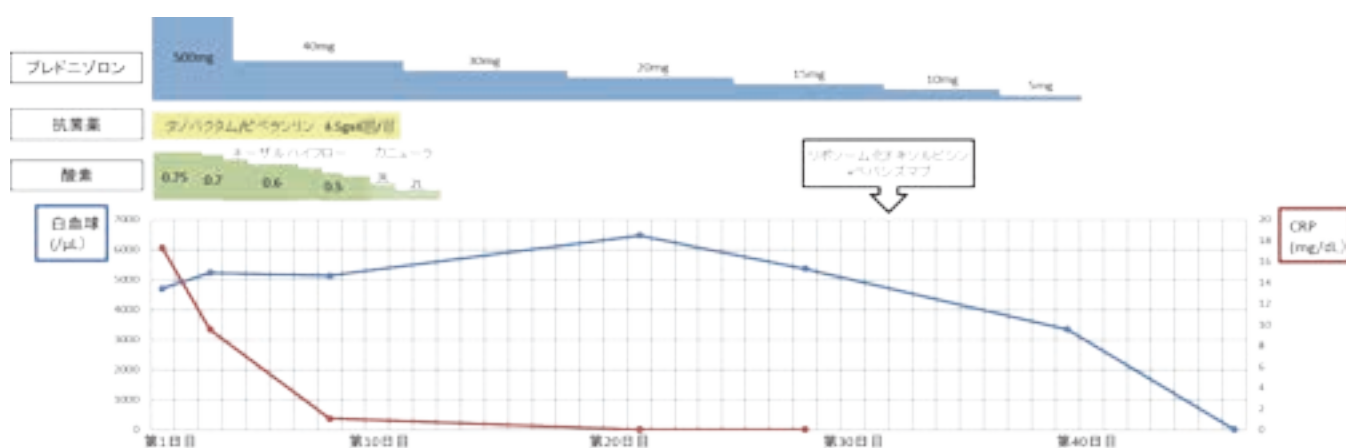


図2 イリノテカンによる薬剤性間質性肺炎の治療経過

一方で、骨髄抑制や下痢といった重大な有害事象を招くことでも知られている。市販後の全例調査では、白血球減少73.1%，ヘモグロビン減少57.3%，血小板減少28%，下痢43%，悪心・嘔吐52.5%，食欲不振48.1%と

骨髄抑制および消化器症状の副作用発現を高頻度に認めている。間質性肺炎に関しては、0.88%と発現頻度は高くないものの、発症例のうち24.9%で死亡に至ったと報告されている¹⁾。男女比は男性83%，女性14%と男性が

多く、癌種別は肺癌43%、結腸・直腸癌27%、胃癌16%と報告されている²⁾。薬剤性間質性肺炎の被疑薬は抗癌剤が55.8%と最多とされており、近年、薬剤性間質性肺炎の報告が増加してきている分子標的治療薬に分類される薬剤は25.1%とされている⁶⁾。

治療は被疑薬の中止と副腎皮質ステロイドの投与である⁶⁾。薬剤性間質性肺炎の機序は、①薬剤と代謝産物による肺上皮細胞と肺毛細血管内皮細胞の直接障害、②過敏反応が考えられている⁷⁾。一般的にアレルギー反応によって発生した薬剤性肺障害にステロイド治療の効果が高いとされており過敏性肺炎、好酸球性肺炎、器質化肺炎のタイプはステロイドへの反応性が高い。一方でびまん性肺胞障害型の肺障害ではステロイド治療の効果が乏しいとされている⁶⁾。CPT-11が原因となった薬剤性間質性肺炎61症例に対してステロイド治療を行った結果では35症例(57.4%)でしか効果を得られなかったと報告がある¹⁾。またCPT-11が原因となった薬剤性間質性肺炎に対しステロイド治療をするも29%が死亡したという報告もある⁸⁾。CT画像検査では、過敏性肺炎は高吸収域であるスリガラス陰影域と低吸収域のモザイクパターンを特徴としており⁹⁾、びまん性肺胞障害型の肺障害では両側びまん性スリガラス陰影、気管支拡張を特徴としている¹⁰⁾。本症例ではCT画像検査で両側びまん性スリガラス陰影、気管支拡張がみられ、びまん性肺胞障害型の肺障害と考えられたが、化学療法前に肺疾患がなかったこと、発症より早く対応できたことから、ステロイド治療が著効したと考えられた。

薬剤性肺障害は、臨床所見、画像や血液検査といった検査所見から総合的に判断することが多い。薬剤性肺障害ではKL-6、SP-Dが上昇することがある¹¹⁾。本症例発症時は新型コロナウイルス感染症流行時期であり、新型コロナウイルス感染症肺炎も鑑別にあがった。新型コロナウイルスLAMP法は陰性であり、CT検査所見、血液検査から薬剤性肺障害と診断した。新規に開始したCPT-11を被疑薬とし中止し、ステロイド治療をすることで、全身状態は改善し、原疾患治療を継続することができた。

CPT-11の副作用の発現率に関しては、代謝に関わるUGTの遺伝子型を事前に調べておくことで予測することができるが、間質性肺炎の予測は難しい。UGTには遺伝子多型が存在するため、蛋白量や蛋白機能に違いが生じ、代謝物の代謝・排泄に個人差をもたらす、副作用発現に関わる可能性があると考えられている。SN-38の代謝に関与する主な分子種はUGT1A1であることが知られており、近年遺伝学的にUGT1A1活性が低い患者はCPT-11による重篤な好中球減少症の発現率が高くなると報告されている¹²⁾。UGT1A1活性を調べることで、CPT-11による重篤な副作用の発現率をあらかじめ予測

できる可能性がある。

CPT-11による間質性肺炎はまれではあるが、重篤化することが比較的多い注意すべき副作用の一つである。CPT-11を使用した際の酸素化不良や呼吸器症状を認めた場合は、間質性肺炎を疑い、すみやかに診断し、CPT-11の中止、ステロイド治療をする必要がある。

文 献

- 1) 持田製薬株式会社. イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」 イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」適正使用ガイド. 2016, <https://med.mochida.co.jp/tekisei/iri2809.pdf> [2025.01.28]
- 2) Tadokoro J, Kakihata K, Shimazaki M, Shiozawa T, Masatani S, Yamaguchi F, Sakata Y, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Post-marketing surveillance (PMS) of all patients treated with irinotecan in Japan: clinical experience and ADR profile of 13,935 patients. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1101-1111.
- 3) Michikami H, Minaguchi T, Ochi H, Onuki M, Okada S, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Yoshikawa H. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 330-335.
- 4) 富士製薬工業株式会社 学術情報課. 「ドキシル® 注20mg」の供給に関するお知らせとお詫び. 公益社団法人 日本産科婦人科学会. 2023, https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20230308_shuuchiirai.pdf [2025.01.28]
- 5) 井上勝一, 兼俊明夫. トポイソメラーゼ I 阻害薬(塩酸イリノテカン). *日本臨床* 2010; 68: 500-504.
- 6) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の手引き第2版 2018. 東京: メディカルレビュー社, 2018.
- 7) Baba K, Matsubara Y, Hirata Y, Ota Y, Takahashi S, Boku N. Case report: Irinotecan-induced interstitial lung disease in an advanced colorectal cancer patient resurfacing decades after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia; a case report and narrative review of literature. *Front Oncol* 2023; 13: 1-7.
- 8) Oshii N, Suzuki T, Nagashima M, Kon A, Kakihata K, Gemma A. Clarification of clinical features of interstitial lung disease induced by irinotecan based on postmarketing surveillance data and spontaneous reports. *Anticancer Drugs* 2011; 22:

563-568.

- 9) 上甲剛, 王駿平, 吉留江吏子. ガイドラインにおける過敏性肺炎の画像診断. 日サ会誌 2023; 43: 70-76.
- 10) 遠藤正浩. 薬剤性肺障害の画像: 分類, 特徴. 呼吸臨床 2020; 4: 1-8.
- 11) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Higaki J, Ikezoe J, Kohno N. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax. 2003; 58: 872-875.
- 12) Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol 2004; 22: 1382-1388.

【連絡先】

岡 真萌

高知大学産科婦人科学講座

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1

電話: 088-880-2383 FAX: 088-880-2384

E-mail: k44069670@kochi-u.ac.jp

