

臨床病理検討会報告

大腸癌化学療法 (XELOX 療法) 経過中に 急激な肺野病変の進行を認めた 1 剖検例

臨床担当：足立 周平 (研修医)・小寺 祐貴 (呼吸器内科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A Case of Progressive Pulmonary Disease in Patient Treated with XELOX

Syuhei ADACHI, Yuuki KODERA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : XELOX – Oxaliplatin – Interstitial lung disease

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】

70代 男性

主訴：呼吸困難

既往歴：高血圧 (1990年より)、腹部大動脈瘤、ASO、
冠動脈狭窄 (2008年)

生活歴：喫煙：20本/日 50年間、飲酒：360ml/日、
アレルギー：なし

【現病歴】

入院 8 か月前、S 状結腸癌 (SEN0M0 cstage II) に
対し腹腔鏡下 S 状結腸切除術施行。術前の精査にて
COPD の指摘あり、同月より当院呼吸器内科にてフォ
ローされていた。術後化学療法として XELOX 療法開
始され 8 か月後までに 9 回施行された。最後の外来化学
療法施行後の夜、呼吸困難を自覚し、その翌日に当院消
化器内科を受診した。CT で両肺の抹消中心性肺炎像
(図 1) を認め、同科入院の上治療とした。

入院後 TAZ/PIPC にて治療行われ、画像上改善は認
めなかったものの入院 4 日後に症状改善し退院となっ

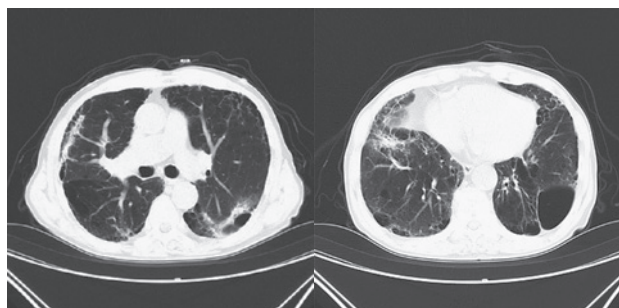


図 1 両側肺野に気腫性変化を認め、COPD の所見を
認める。両側下葉の外葉領域に 4 か月前の段階で
は認めなかった肺野の縮小を伴う斑状網状影を認
める

た。しかし、その翌日、症状の再増悪と認め、再受診
し、再入院となった。同様に TAZ/PIPC や MCFG で
の治療を開始されたが、症状の改善は得られず、精査加
療目的に当院呼吸器内科に紹介となった。重症肺炎・間
質性肺炎疑いとして転科とした。

【転科時現症】

酸素化：nasal 3L にて SpO₂ 92%

体温：37.6℃ 脈拍数：120回/分 血圧：156/74mmHg

【転科時画像所見】

胸部 Xp：両肺野に血管陰影の粗造化および粒状網状影
を認め COPD の所見を認める。右下葉を中心として新
規浸潤影の出現を認め、肺炎の合併を疑う。(図 2)

胸部 CT：転科 4 か月前にはみられなかった肺野の縮小
と網状影や GGO の範囲拡大を認める。(図 3)

【転科時検査所見】

<生化学>

T.Bil	0.8 mg/dl	BUN	11.0 mg/dl	Hb	10.4 g/dl
LDH	250 U/dl	Cre	0.80 me/dl	Hct	31.0 %
TP	6.0 g/dl	eGFR	71.2 ml/min/1.73m ²	MCV	96.6 fl
Alb	2.3 g/dl	Ca	7.4 mg/dl	MCHC	33.5 %
ALP	298 U/L	尿酸	2.0 mg/dl	WBC	140 × 10 ³ /μl
AST	19 U/L	CK	36 U/L	NE	76.3 %
ALT	10 U/L	血糖	170 mg/dl	Lymp	15.5 %
γGTP	45 U/L	CRP	12.74 mg/dl	Mono	6.9 %
AMY	63 U/L	A/G	0.62	Eo	0.9 %
NA	137 mEq/L			Plt	13.8 × 10 ⁴ /μl
K	3.6 mEq/L	< CBC >		Bas	0.4 %
CL	108 mEq/L	RBC	321 × 10 ² /μl		

【第 1 病日追加検査結果】

KL-6	1070 U/ml	プロカルシトニン	0.15 ng/ml	CYFRA CK19	12 ng/ml
SP-D	427 ng/ml	SLX	87 U/ml	C.ニューモニエ IgA	20 (+)
SP-A	94.0 ng/ml	寒冷凝集反応	128 倍	C.ニューモニエ IgG	55 (+)
βDグルカン	< 6 pg/ml	マイコプラズマ	40 倍未満	アスペルギルス抗原	0.6 (+)
CEA	20.1 ng/ml	カンジダ抗原	2 倍	C.ニューモニエ IgM	0.0 (-)



図2 両肺野に広範囲に網状粒状影を認める

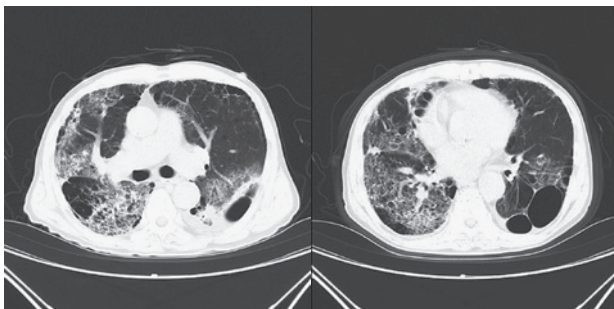


図3 肺野のさらなる縮小と網状影やGGOの範囲拡大を認める。間質性肺炎悪化によるびまん性肺胞障害や気腫性変化に合併して重症細菌性肺炎の可能性を考えた

【第1病日】 感染性肺炎の場合ステロイドによるマスクや症状悪化の可能性があるので、まずは抗生剤をさらに広域のものに変更し反応を確認する方針とした。抗生剤をTAZ/PIPCからMEPM, AZMに変更した。動作時に酸素化の低下 (SpO₂ 80%台) を認め、O₂投与のベースは5L (nasal) に悪化。

【第2病日】 酸素化悪化が進行しリザーバマスクにてO₂ 15L投与開始。薬剤起因性の肺障害の可能性も考慮しエルプラット (オキサリプラチン), アロキシ (パロノセトロン) をDLSTに提出。後に陰性が判明した。抗生剤不応性かつ呼吸状態、陰影悪化しており間質性肺炎の急性増悪として、ステロイドパルス療法を開始 (1000mg/日) した。

【第3病日】 現在の喀痰内の菌の同定目的に喀痰培養検査を再提出した。さらにNasal High Flow (以下NHF) をFiO₂ 65%, O₂ 30Lにて導入した。しかし、食事時90%以上キープできず、O₂ 85%へ変更し対応した。

【第4病日】 酸素化さらに悪化し、NHF FiO₂ 100% O₂ 45L投与へと変更した。二次性の間質性肺炎鑑別



図4 ステロイドパルス終了時 陰影の改善は得られていない

目的の各種膠原病に対する抗体検査提出するも全て陰性であった。

【第5病日】 ステロイドパルス終了とした。

mPSL 60mg/dayへ減量し継続とした。(図4)

【第6病日】 NHF FiO₂ 100%, O₂ 65LにてSpO₂ 92%前後、呼吸苦困難訴える状態になりBiPAPをCPAPmode: PEEP 5 FiO₂ 75%で導入。しかし、SpO₂ 88%以上を保てず、FiO₂ 80%へ変更しSpO₂を維持した。

【第7, 8病日】 酸素化は徐々に悪化しFiO₂を100%へ変更した。第3病日で提出した喀痰から高度耐性菌が確認された。明らかな起炎菌の可能性は高くなかったが、同菌による細菌性肺炎の可能性を考慮しMEPM, VCM, LVFXへと抗生剤は変更した。

【第11病日】 ステロイドによる治療反応性に乏しく、耐性菌による細菌性肺炎であった場合ステロイドの長期投与は不利益が大きいと判断し、ステロイド投与を全7日間で中止した。

【第13病日】 夕より酸素化悪化。次第に心拍数低下し、心停止。21:15死亡確認とした。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 肺の陰影がCOPDに合併した細菌性肺炎の病理像なのか、もしくは肺の線維化や器質化などを伴う間質性肺炎の病理像なのかの確認
- 間質性肺炎だった場合、びまん性肺胞障害型や好酸球性肺炎型、器質化肺炎型などの病変パターンの確認
- 腫瘍浸潤やリンパ管症など腫瘍による肺野病変の有無

Ⅲ. 病理解剖所見

身長160cm 体重41.6kg。

皮下脂肪厚胸部 0.2cm。胸水は黄色透明で左 80ml, 右 70ml。左右横隔膜の胸膜には白色, 平坦で一部顆粒状の肥厚した斑状の病変が散在しており, 胸膜肺腫を疑う。左肺 635g, 24×14.5×5 cm。下葉尾側に6.5×4×4 cmのプラが形成され, 横隔膜と癒着していた。右肺 555g, 20.5×11.5×6.5cm。左右ともにびまん性に硬化, 線維化見られ, 細菌性肺炎よりは間質性肺炎を第一に考えたい肉眼所見であった。左右ともに上葉頭側外側胸膜直下に著明な気腫性変化を伴っていた。その気腫性変化は右の方が強く, 右では嚢胞形成や中枢側に向かった気腫性変化の進行が見られた。左右ともに上葉より下葉の方が硬化していた。(図5)

組織学的には, 繊維芽細胞が肺胞空内, 肺胞壁内で充実に増生する器質化の所見が肺のほぼ全体にびまん性に見られており Organizing pneumonia パターン優位の間質性肺炎の所見であった。線維化の乏しい領域でうっ血, 水腫, 一部に硝子膜がみられること, 線維化している部分で武村の壁在型線維化や閉塞型線維化相当と考えられる所見も見られることから, 器質化期びまん性肺胞障害 (organizing DAD) を第一に疑う。右肺上葉中枢側に可能性炎症性所見が若干見られ, 細菌感染を契機として間質性肺炎を発症した可能性は否定しきれない所見であった。細気管支腔内線維化はほとんど見られず, 肺胞壁の線維化もみられ COP は否定的な所見であった。(図6)

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 本症例において重篤な肺病変の進行がみられたが, その発症を予見することは経過中に可能であったか。

本症例においては9回目のエルプラットの投与後に突然呼吸困難を主訴に発症しており, カルテ記載上はそれ以前には肺野病変の進行を示唆する所見は見受けられなかった。

エルプラット, ゼローダともに間質性肺炎は副作用として添付文書上は記載があるが, その頻度は少ないとされており, KL-6などの間質性肺炎の活動度を示すマーカーを検索すれば上昇していた可能性はあるが, 現実的には本症例の経過を予見することは困難であったと思われる。

Ⅴ. 症例のまとめと考察

S状結腸癌に対する, 化学療法施行中に急激に悪化し

た重症肺炎の一例であった。胸部画像上では間質性肺炎を疑わせる所見であった。しかし, ステロイドパルスに対する反応性も乏しく, 喀痰より高度の耐性菌も検出されていることから, 細菌性肺炎の要素があったことも否定できない。また化学療法中の発症であったことから, 薬剤性間質性肺炎の可能性もある。

薬剤性間質性肺炎はあらゆる薬剤で起こる可能性があり, また肺障害のパターンも気質化肺炎型, 好酸球性肺炎型, びまん性肺胞障害型など多様性がある。薬剤性間質性肺炎では, 薬剤による肺胞の直接的障害とアレルギーを介した機序が想定される。本症例では被疑薬剤に対するDLSTは陰性だったが, 偽陽性偽陰性の多い検査であり, 起因薬剤の断定は難しい。本症例ではオキサリプラチン, カペシタビンによる抗がん剤治療が複数回行われており, 同薬によるびまん性肺胞障害型の薬剤性肺胞障害の経過としては矛盾しない。びまん性肺胞障害型の間質性肺炎は原因によらず非常に予後不良でありステロイドパルス含む多くの治療が応酬することも多い。文献検索では, オキサリプラチン含むFOLFOX療法施行中の間質性肺炎についての報告は散見されるが, カペシタビンについての報告は少なかった。しかし, 先に述べたとおり付文書上は副作用としての間質性肺炎の発症については記載がある。

オキサリプラチンは第三世代のプラチナ製剤であり, FOLFOX, XELOX療法をはじめとした進行・再発結腸癌に対する化学療法におけるkey drugである。頻度の高い副作用としては嘔気, 下痢, 末梢神経障害が知られている。副作用としての間質性肺炎も知られているが, 頻度は不明とされ, エルプラット全例調査報告では4998投与例中13例との報告であった。同報告では, 間質性肺炎の発症時期としては, 初回発現までのサイクルは平均9.1回, 日数は平均161.2日, 累積投与量は665.4mg/m²であった。初回投与例でも発症が見られており, 容量依存性のみが原因とは言いにくい, 死亡例では累積投与量平均が964.8mg/m²であった。なお死亡の転機をたどるほどの重篤な症例の報告は少ない(4998例中5例)。また, 過去の報告例では, 治療に対しては高容量のステロイドが用いられ, 半数に改善を認めたとされる。本症例での肺炎発症は9コース終了後であると思われ, オキサリプラチンの累積投与量は1440mg(160mg×9回)であった。投与回数, 投与量ともに, オキサリプラチンを今回の間質性肺炎の被疑薬として挙げるのは順当であるといえる。しかし, 本症例は非常に急速かつ重症な経過を辿っており, オキサリプラチンによる薬剤性間質性肺炎だとしては非常に稀なcaseだったといえるだろう。

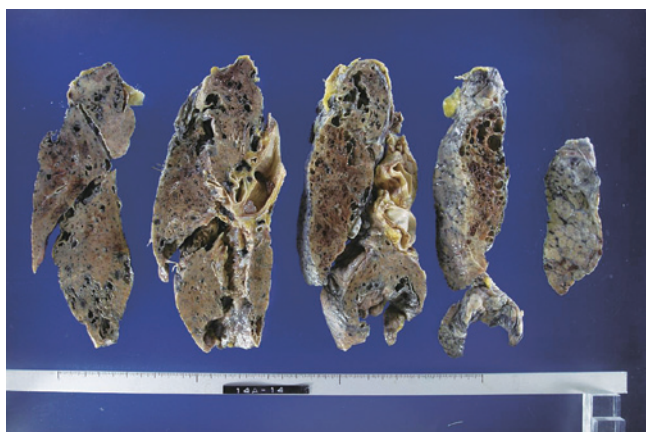


図5 肺断面の肉眼像 線維化著明であり、有効な換気を行えるような肺胞の面積は極めて少ない

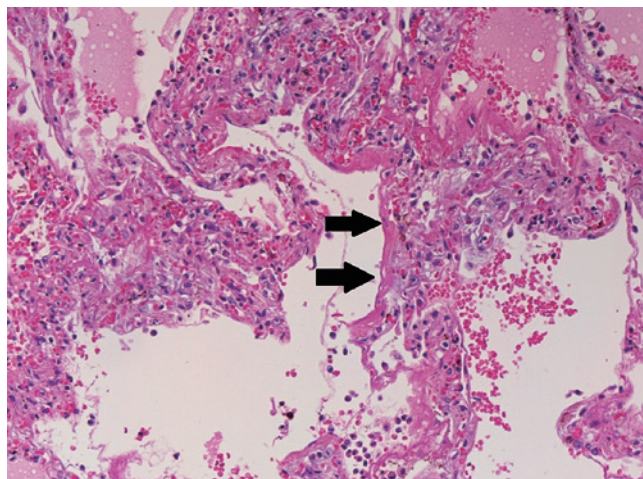


図6 肺 HE 対物20倍 びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage) 硝子膜形成 (矢印) が認められる

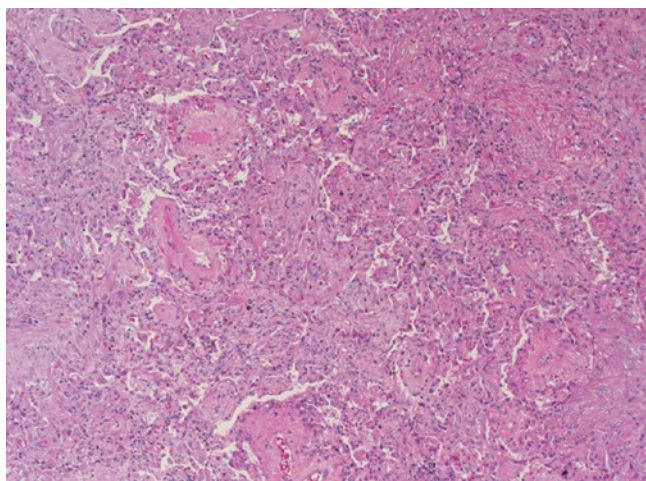


図7 右下葉の器質化所見 対物10倍

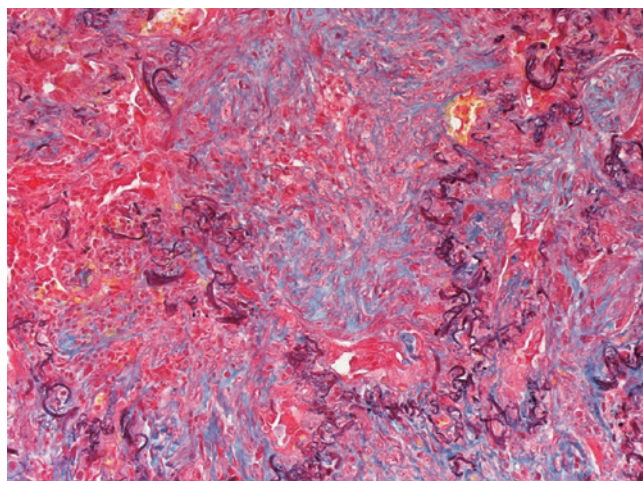


図8 対物20倍 Elastica Masson 染色 器質化部分の弾性線維染色。黒色に染まる弾性線維部分が肺胞壁。肺胞腔に線維芽細胞が増生し、器質化している