ペプロマイシン投与後に間質性肺炎のため 死亡した舌癌の 2 例

梅 田 正 博¹⁾ 尾 島 泰 公¹⁾ 小 松 原 秀 紀¹⁾
重 田 崇 至¹⁾ 南 川 勉¹⁾ 澁 谷 恭 之¹⁾
横 尾 聡¹⁾ 福 田 全 孝²⁾ 西 松 成 器³⁾
古 森 孝 英¹⁾

要旨：ペプロマイシン（PEP）に起因すると疑われた間質性肺炎のため死亡した舌癌の 2 例を経験したので報告する。症例 1 は 58 歳男性で、頬粘膜癌のため 7 年前に PEP 40mg の投与、放射線治療、レーザー手術を受けた既往がある。舌癌の診断のもと、PEP を 25mg 投与した後、根治手術を行った。しかし術直後より間質性肺炎を発症し、48 日目に死亡した。症例 2 は 71 歳女性の舌癌患者で、舌部分切除を施行したが、13 か月後に頸部後発転移を生じた。CDDP + 5FU + PEP による術前化学療法後に頸部郭清を予定したが、間質性肺炎を生じ、化学療法終了 17 日後に死亡した。年齢がそれほど高齢でなく、PEP の投与量が多くなっても、間質性肺炎の発症には十分な注意が必要と思われた。

キーワード：ペプロマイシン、間質性肺炎、舌癌

緒 言

ブレオマイシン（BLM）の誘導体であるペプロマイシン（PEP）は、BLM に比べ抗腫瘍効果が強くかつ肺毒性が少ないため、頭頸部扁平上皮癌に対して現在でも広く用いられている抗癌剤である。今回われわれは、PEP 投与後に間質性肺炎を発症し死の転帰をとった舌癌の 2 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

症例 1：58 歳、男性。

初診（再初診）：1998 年 12 月。

主訴：舌縁部の接触痛。

既往歴：13 歳時虫垂炎。47 歳時 A 型肝炎。52 歳時心内膜炎。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1991 年 7 月に左頬粘膜の違和感を主訴に新日鐵広畑病院歯科口腔外科を受診し、頬粘膜癌（高分化型扁平上皮癌，T2N0M0）の診断のもと、PEP を 20mg（5mg × 4 回）筋注後、外照射を 60Gy 施行した。腫瘍は臨床的に消失したが、1992 年 9 月に同部に局所再発を認めたた

め、レーザーにて腫瘍切除を行った。さらに 1994 年 7 月に左顎下リンパ節後発転移を生じたため、PEP を 20mg（5mg × 4 回）筋注後、左全頸部郭清術を施行した。その後腫瘍の再発は認めなかったが、1997 年 3 月頃より放射線性下顎骨壊死を生じ、口腔内への骨露出と顎下部瘻孔を認めていた。1998 年 12 月に左側舌縁部の潰瘍と接触痛を自覚したため、新日鐵広畑病院歯科口腔外科を再初診となった。

臨床所見：左舌縁部に 25 × 35mm の硬結を伴う潰瘍を認めた（写真 1）。右中内深頸部に直径 15mm 大の弾性硬のリンパ節を触知した。また、左下顎骨の口腔内への露出と左顎下部瘻孔を認めた。

画像所見：胸部 X 線には特に異常所見はみられなかった。パノラマ X 線では左下顎骨に放射線性骨壊死によると思われる境界不明瞭な X 線不透過像を認めた。CT、MRI では、左舌縁に腫瘍性病変と、右中内深頸部に転移リンパ節と思われるリンパ節腫大を認めた。

臨床検査所見：特記事項はなかった。肺機能検査も正常範囲内であった。

臨床診断：左舌癌（T2N2cM0）および放射線性下顎骨壊死。

処置および経過：舌の生検にて中等度分化型扁平上皮癌との回答を得た。手術予定が約 1 か月後と日数が空くため、腫瘍の増大を予防する目的で術前化学療法として PEP を 25mg（5mg × 5 回）筋注した。1999 年 1 月、全麻下に気管切開、右全頸部廓清、左舌半側切除、大胸筋皮弁による即時再建術を施行した。放射線性骨壊死となっていた左下顎骨は切除した。以前の放射線治療の影響で剝離

¹⁾ 神戸大学大学院医学系研究科外科系講座口腔外科学分野（主任：古森孝英教授）

²⁾ 新須磨病院歯科口腔外科（主任：福田全孝医長）

³⁾ 三菱神戸病院歯科口腔外科（主任：西松成器科長）
〔受付：2006 年 4 月 14 日，受理：2007 年 6 月 29 日〕

写真1 症例1の再初診時の口腔内写真。左舌縁に25×35mmの硬結を伴う潰瘍を認める。

写真2 症例1の術後3日目の胸部X線写真。両側肺野に網状粒状影と右下肺野に斑状影を認める。

写真3 症例1の術後10日目の胸部X線CT像。両側肺野にびまん性のスリガラス影を認め、間質性肺炎と診断された。

写真4 症例2の初診時口腔内写真。左舌縁に22×14mmの硬結を伴う潰瘍を認める。

が困難で手術時間は10時間27分と長時間を要し、出血量も2294gと多量であったが、手術中には全身所見に特記事項はみられなかった。

術翌日には38℃台の発熱を認め、CRPが22.5 mg/dl、白血球数は14400/mm³、CPKは4459 IU/lと高値を示した。その後も発熱、CRPおよび白血球数の高値は続き、3日後の胸部X線写真にて両側肺野に網状粒状影と右下肺野に斑状影を認め、間質性肺炎が疑われたため(写真2)、内科に転科となった。胸部CT写真では両側肺野にびまん性のスリガラス影を認め、急性間質性肺炎と診断された(写真3)。

内科における治療として、抗菌薬の投与とステロイドパルス療法(ソルメドロール1000mgを3日間)を計6回施行した。しかし、CRPやLDHの一過性の低下を認めるものの、炎症の再燃を繰り返し、徐々に肺間質の線維化は進

行した。エンドキサパルス療法(エンドキサン500mg)も施行したが症状の改善は得られず、手術48日後に呼吸不全のため死亡した。剖検は施行できなかった。口腔内や頸部の創傷治癒は良好で、大胸筋皮弁も完全生着していた。

症例2: 71歳、女性。

初診: 2004年4月。

主訴: 舌縁部の接触痛。

既往歴: 58歳時より高血圧と痛風にて内科通院中。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 約6か月前より舌縁部に接触痛を自覚していた。徐々に症状が増悪するため、近医歯科を受診、当科を紹介された。

臨床所見: 左側舌縁部に22×14mmの潰瘍および硬結を伴う腫瘤を認めた(写真4)。頸部リンパ節の腫脹はな

写真 5 症例 2 の化学療法終了 5 日目の胸部 X 線写真。両肺野にびまん性の網状不透過像を認める。

写真 6 症例 2 の同時期の胸部 CT 写真。間質性肺炎に特徴的なびまん性の網状不透過像を認める。

かった。

画像所見：胸部 X 線には特に異常所見はみられなかった。CT, MRI では舌の病変は描出されず、頸部リンパ節にも転移を疑わせる所見はなかった。

臨床検査所見：心電図検査にて完全右脚ブロックを認め他は、特記事項はなかった。肺機能検査も特に異常所見はなかった。

臨床診断：左舌癌 (T2N0M0)

処置および経過：舌の生検にて中等度分化型扁平上皮癌との回答を得た。2004 年 6 月に全麻下にレーザーによる舌部分切除を施行した。手術時間は 1 時間 20 分、出血量は 150g で、術中や術後に特に合併症はみられなかった。その後外来で経過観察を行っていたが、2005 年 7 月に患側上内深頸部に後発転移を認め、転移巣は大きく内頸動脈と癒着も疑われたため、術前化学療法施行後に頸部郭清術を行うこととした。入院の上、CDDP：20mg/日・静注×5日間、5FU：500mg/日・持続静注×5日間、PEP：5mg/日・持続皮下注×5日間の regimen で化学療法を行った。化学療法中は嘔吐や食欲不振もほとんどなく、特記事項はなかった。終了 5 日目の血液検査では白血球数が $11800/\text{mm}^3$ 、CRP が $0.68 \mu\text{g}/\text{mg}$ と軽度上昇し、胸部 X 線 (写真 5) および CT (写真 6) で両側肺野に網状の不透過像を認めたため呼吸器内科に対診、間質性肺炎と診断された。抗菌剤および経口ステロイド剤 (プレドニン) を投与したが、終了 8 日後には 38°C 台の発熱を生じ、10 日後には CRP が $2.88 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、13 日後には $9.55 \mu\text{g}/\text{mg}$ まで上昇し、呼吸苦や SpO_2 の低下も認めたため、ステロイドパルス療法 (ソルメドロール 1000mg を 3 日間) を行った。しかしその後も全身状態はさらに悪化し、化学療法終

了 17 日後に呼吸不全のため死亡した。剖検は施行できなかった。

考 察

頭頸部領域の悪性腫瘍は扁平上皮癌が多く PEP が使用されることもあるが、PEP の重大な副作用の一つとして間質性肺炎があり、注意を要する¹⁻⁵⁾。当科では同時期に PEP を投与した患者は 230 例あり、死に至る間質性肺炎の発症率は 0.87% であった。一般的に薬剤誘起性肺炎は、毒性反応による場合とアレルギー反応による場合があるが、PEP による間質性肺炎は後者であり、その程度は一般に投与量と投与法に依存すると言われている。間質性肺炎の病態を悪化させる要素として、腎機能低下患者に対する投与、抗癌剤の多剤併用、手術による侵襲、術中・術後における高濃度の酸素、放射線の併用、肺感染症などが報告されている^{6,7)}。間質性肺炎が疑われた時点で、直ちにその起因薬剤の投与を中止し、ステロイドパルス療法、呼吸管理などの治療が行われるが、本症をいったん発症すると肺間質の線維化が進行する場合が多く、予後は不良とされている。間質性肺炎の予防については、下里ら⁸⁾がブレオマイシン類の肺障害の機序について言及しているが、ステロイド投与はプレドニン 10mg では臨床的に治療効果が認められないという報告もされている⁹⁾。また、岡田ら¹⁰⁾は動物実験において PEP 投与が肺血管内皮細胞に微小血栓形成と肺微小循環のうっ血・透過性の亢進を惹起し肺毒性を引き起こす事を指摘し、抗血小板凝集剤の投与によりこの微小血栓形成が阻害され PEP の肺毒性を軽減しようと報告している。しかし、臨床において抗血小板凝集剤の

投与は一般には行われていないのが現状で、今後 PEP 投与時には間質性肺炎の発症を予防する目的で抗血小板凝集剤を投与することも考慮する必要があると思われる。

また投与法と投与量に関しては、間質性肺炎の発症を最小限にするためには、総投与量を少なくすること、血中濃度を少なくする観点から静注よりも筋注、筋注よりも持続皮下注を選択すること、高齢者や肺機能障害のある患者への投与は避けることなどが必要とされている¹¹⁾。今回の報告では、PEP の投与量は症例 1 では 25mg (以前の投与と合計しても 65mg)、症例 2 では 25mg とそれほど多くなく、術前の胸部単純 X 線でも異常所見はみられなかったことから、間質性肺炎のリスクについてはあまり重大に考えなかった。しかし実際には急激な間質性肺炎を発症し死の転帰をとった。

今回このような転帰をとった原因として、症例 1 では手術侵襲が大きかったことと、初回の PEP 投与から長期間経過後の再投与の場合、総投与量が少なくても、以前の PEP 投与時にすでに何らかの感作を受けており、今回の投与後に急激に重篤な副作用として間質性肺炎が惹起された可能性があるものと考えられた。症例 2 では術前肺機能検査では特に問題はなかったものの、71 歳とやや高齢で、CDDP + 5FU との併用による多剤化学療法を行ったことが考えられる。副作用軽減のため持続皮下注による投与を行ったが、PEP の投与自体を再検討する必要があると思われた。

当科では最近では切除可能口腔癌に対しては、術前化学療法は施行せずに手術単独療法を標準的治療としている。しかし高度進展例や切除不能例、拒否例、あるいは手術までの待機期間が長くなる場合など、放射線療法や化学療法を選択する場合もある¹²⁾。口腔癌の化学療法の中心は CDDP を主体とした多剤併用化学療法あるいは動注化学療法であるが、PEP は血液毒性や消化器症状などの副作用が軽微であり、現在でもしばしば使用される抗癌剤である。抗癌剤の副作用には十分に注意することが必要であるが、化学療法は口腔癌の治療として重要であり、使用する機会も多い。今後 PEP を投与する場合には、必要最小限の量を持続皮下注すること、侵襲が大きな手術の術前には使用しないこと、多剤化学療法とは併用しないこと、胸部 CT 写真や肺機能検査などにより間質性肺炎が惹起されていないか

厳重に経過観察すること、などの点に十分に注意を払うとともに、患者と十分なインフォームド Consent を行った上で慎重に投与する必要があるものと思われた。また、特に症例 1 のような手術待機のための化学療法としては、TS-1 など比較的副作用の少ない抗癌剤を使用することも検討したい。

結 語

PEP を投与後に間質性肺炎を発症し予後不良となった舌癌の 2 例を経験したので、その概要を報告した。

文 献

- 1) 高岡哲郎, 大熊敦子, 他: peplomycin (PEP) による肺線維症 2 例の経験. 耳鼻 37: 163-170, 1991.
- 2) 清水勲君, 小野誠治, 他: peplomycin 静注直後, 急性び慢性間質性肺炎を併発した 1 肺癌再発例. 癌と化学療法 17: 1941-1944, 1990.
- 3) 沖津 修, 乾 泰延, 他: peplomycin による肺線維症を合併した卵巣癌の 1 症例. 臨婦産 47: 665-669, 1993.
- 4) 小松 滋, 田中泰之, 他: ペプロマイシン (PEP) によるびまん性間質性肺炎の 2 症例. 日胸 48: 491-497, 1989.
- 5) 樽沼修二, 岡本善弘, 他: 急激な経過をとり死亡した硫酸ペプロマイシンによる間質性肺炎の 1 例. 岐阜歯学誌 12: 277-283, 1985.
- 6) 尾原秀史, 前川信博, 他: 高濃度酸素と肺損傷. 臨床麻酔 12: 329-337, 1992.
- 7) Muggia, F.M.: Pulmonary toxicity of antitumor agents. Cancer Treatment Reviews 10: 221-243, 1983.
- 8) 下里幸雄, 馬場謙介, 他: 抗癌剤による肺の病変. 癌の臨床 17: 21-34, 1971.
- 9) 中井祐介, 今野 淳: プレドニンの BLM 肺臓炎に対する予防効果. 第 1 回制癌剤による肺毒性の防止に関する研究会記録 23-25, 1981.
- 10) 岡田峯明, 浴本久雄: 抗血小板剤のプレオマイシン類肺毒性に及ぼす影響. 第 8 回制癌剤の至適投与法研究会記録 8-17, 1987.
- 11) 佐竹一郎, 田利清信, 他: 持続皮下注入法による peplomycin の高齢者に対する肺毒性軽減効果の検討. 日癌治 20: 1349-1356, 1985.
- 12) Umeda, M., Komatsubara, H., et al.: Lack of survival advantage in patients with advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity receiving induction chemotherapy with cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and 5-fluorouracil (5FU). Kobe J Med Sci 50: 189-196, 2004.

Two cases of tongue cancer who died of interstitial pneumonia after chemotherapy with peplomycin

Masahiro Umeda¹⁾, Yasutaka Ojima¹⁾, Hideki Komatsubara¹⁾,
Takashi Shigeta¹⁾, Tsutomu Minamikawa¹⁾, Yasuyuki Shibuya¹⁾,
Satoshi Yokoo¹⁾, Masataka Fukuda²⁾, Naruki Nishimatsu³⁾
and Takahide Komori¹⁾

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University
Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Takahide Komori)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinsuma Hospital
(Chief: Masataka Fukuda)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Mitsubishi Kobe Hospital
(Chief: Naruki Nishimatsu)

Abstract

Two cases with tongue cancer who died of interstitial pneumonia probably caused by peplomycin (PEP) are presented. Case 1 was a 58-year-old male with carcinoma of the tongue. He had a past history of carcinoma of the buccal mucosa 7 years before the first visit, which was treated by chemotherapy with PEP (40mg), radiotherapy and laser surgery. He underwent chemotherapy with PEP again (25mg), followed by radical operation. Immediately after surgery, interstitial pneumonia occurred and he died 48 days after the operation. Case 2 was a 71-year-old female with carcinoma of the tongue. She underwent partial glossectomy, but 13 months later late neck metastasis appeared. She underwent induction chemotherapy with CDDP, 5FU and PEP (25mg), and neck dissection was scheduled. However, interstitial pneumonia occurred, and she died 17 days after the chemotherapy. Great caution seems to be necessary for the occurrence of interstitial pneumonia even if the patient is not so old and the total dose of PEP is not high.

Key words : peplomycin, interstitial pneumonia, tongue cancer

Requests for reprints to: Dr. Umeda M., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunoki-Cho, Chuo-Ku, Kobe, 650-0017 Japan