

セツキシマブ併用放射線治療中にニューモシスチス肺炎を発症し、 診断に苦慮した1例

平松 憲* 岩佐陽一郎 鬼頭良輔 工 穰

信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

A Case of Pneumocystis Pneumonia during Bioradiotherapy with Cetuximab

Ken HIRAMATSU, Yoh-ichiro IWASA, Ryosuke KITOH and Yutaka TAKUMI

Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

A 66-year-old man underwent bioradiotherapy (BRT) with cetuximab for oropharyngeal cancer. Six days after BRT he developed a fever and elevated inflammatory markers. His chest CT showed only mild radiation pneumonitis in the apex of his lung. After the initial treatment using antibiotics he showed diffuse ground glass opacity on his chest CT. He was finally diagnosed with pneumocystis pneumonia (PCP) by bronchoalveolar lavage. After oral administration of sulfamethoxazole-trimethoprim his clinical symptoms were immediately cured.

Cetuximab is a recombinant human/mouse chimeric epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody, which was approved for head and neck cancer in Japan in 2012. Pneumocystis pneumonia during BRT with cetuximab for head and neck cancer is extremely rare. We investigated 7 patients, including the present patient, treated by BRT with cetuximab in our hospital and found that all of the patients' lymphocytes during BRT were under 500/ μ l, which could be a risk factor for PCP. It should be recognized that the depletion of lymphocytes in BRT can result in PCP. *Shinshu Med J* 69: 245–251, 2021

(Received for publication March 3, 2021 ; accepted in revised form April 26, 2021)

Key words: cetuximab, bioradiotherapy, pneumocystis pneumonia, oropharyngeal carcinoma

セツキシマブ, 放射線治療, ニューモシスチス肺炎, 中咽頭癌

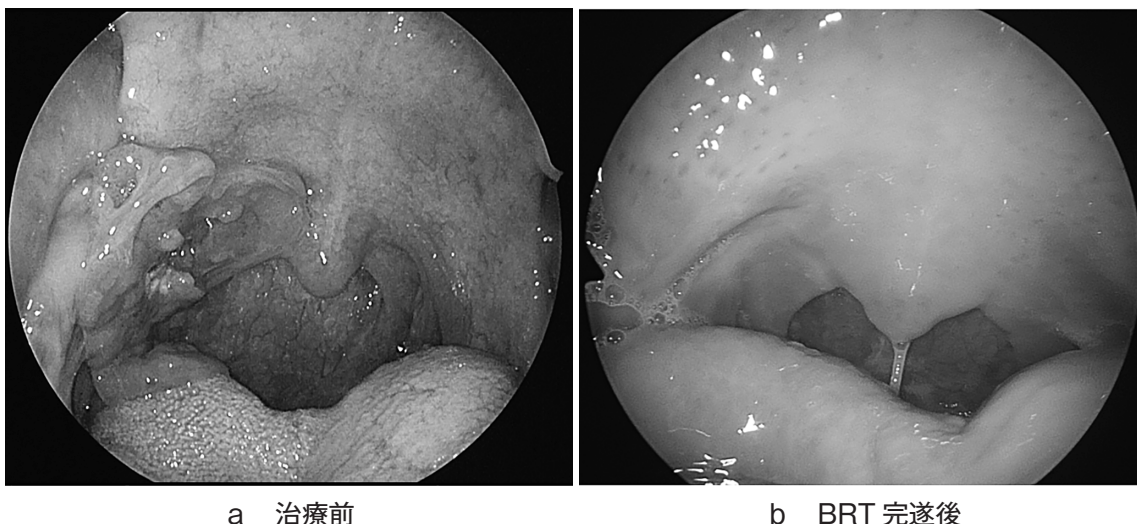
I 緒 言

ニューモシスチス肺炎（以下 PCP）は、*Pneumocystis jirovecii* が原因菌となる疾患であり、主に免疫能低下時（特に CD4陽性リンパ球数低下時）に発症し、重篤化すると致命的になり得る予後不良な疾患である。PCP は主に HIV 感染症など高度の免疫低下者に合併する日和見感染症として知られてきた。しかし近年、悪性腫瘍の治療中や臓器移植（造血幹細胞移植・固形臓器移植）の後や、膠原病（関節リウマチなど）の治療中に PCP を発症する non-HIV PCP が増加している。一方、頭頸部癌患者の治療中に PCP を

発症することは稀である。

セツキシマブは本邦において2012年に頭頸部癌に適応が追加された EGFR（ヒト上皮増殖因子受容体）を標的とする IgG1モノクローナル抗体薬であり、腎機能障害や高齢などで白金製剤の使用が難しい患者の治療に用いられている。セツキシマブの注意すべき副作用として間質性肺炎が挙げられるが、PCP と臨床所見・画像所見が類似するため、両者の鑑別は容易ではない。今回我々は中咽頭癌に対しセツキシマブ併用放射線療法（Bioradiotherapy, 以下 BRT）施行中に PCP を発症し、診断に苦慮した1例を経験したので報告する。

* 別刷請求先：平松 憲 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室
E-mail: matsuken@shinshu-u.ac.jp



a 治療前

b BRT 完遂後

図1 口腔内所見

a：初診時。右口蓋扁桃に腫瘍性病変を認める。

b：BRT 終了時。腫瘍はほぼ肉眼的に消失している。

II 症 例

患者：66歳，男性。

主訴：咽頭痛。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，痛風。

生活歴：喫煙 20本/日・46年間，飲酒 日本酒コップ 3杯/日46年間。

薬剤歴：アムロジピンベシル酸塩，フェノフィブラート，ベンズプロマロン。

アレルギー：なし。

家族歴：なし。

現病歴：X年9月より咽頭痛あり。X年10月に近医を受診し，右扁桃に腫瘍性病変が疑われ当院紹介となった。右口蓋扁桃に腫瘍性病変を認め，精査の結果，中咽頭癌（扁平上皮癌 p16陽性 T2N0M0 Stage II (UICC7th)）の診断となった（図1 a）。血液検査で Cre 1.5 mg/dL と腎機能障害が認められたため，BRT 施行の方針とした。

入院後経過：X年10月12日 BRT 開始（第1病日）。セツキシマブ投与は計7回（初回400 mg/m²，2回目以降250 mg/m²）を週に1回の投与頻度で施行し，その際にインフュージョンリアクションの予防目的でデキサメサゾン6.6 mg を投与した。第55病日に放射線治療（70Gy/35Fr）を終了した。治療終了時の咽頭粘膜炎は Grade 3 (CTCAE v4.0) と比較的高度であったが，腫瘍は縮小傾向を認め BRT 終了時にはほぼ消失していた（図1 b）。第61病日より37.1度の発熱を

来し，第62病日には体温39.1度，CRP 14 mg/dl と著明な炎症反応の増高を認めた。セツキシマブによる間質性肺炎の鑑別のため胸部 CT を施行したが，放射線照射野内の両側肺尖部に軽度の間質陰影を認めるのみであり，放射線肺臓炎と考えられた（図2 a）。血清 KL-6は279 U/ml，LDH は165 U/l と正常範囲内であり，画像上も間質性肺炎を積極的に疑う所見は認めなかったため，咽頭粘膜の放射線性粘膜炎に伴う細菌感染を考え TAZ/PIPC 9 g/day の投与を開始した。その後は一時解熱し炎症反応は低下傾向を認めたものの，第70病日より再度38-39度台の発熱を認めるようになった。真菌感染の鑑別のため第71病日にβ-D グルカン を測定したが2.2 pg/mL（基準値：11.0 pg/mL 以下）であった。しかし発熱が遷延するため第75病日に再度β-D グルカン を測定したところ20.8 pg/mL と高値を呈した。胸部 CT でも両側肺野にびまん性のすりガラス様陰影が出現したため（図2 b），PCP を含む真菌感染症を鑑別に挙げ，抗菌薬を MEPM 2 g/day + MCFG 100 mg/day に変更し，第76病日より ST 合剤 4 g/day の投与を開始した。第77病日に気管支鏡検査を施行し，気管支肺胞洗浄液の PCR 検査で *P.jirovecii* が陽性であったため PCP の診断確定となった。第79病日よりプレドニゾロン（以下 PSL）80 mg/日から漸減投与を行った。治療開始後より速やかな解熱と炎症反応の低下を認め，その後の呼吸状態も安定していた（図3）。第84病日の胸部 CT ではすりガラス様陰影の改善も認められ，第92病日に全身

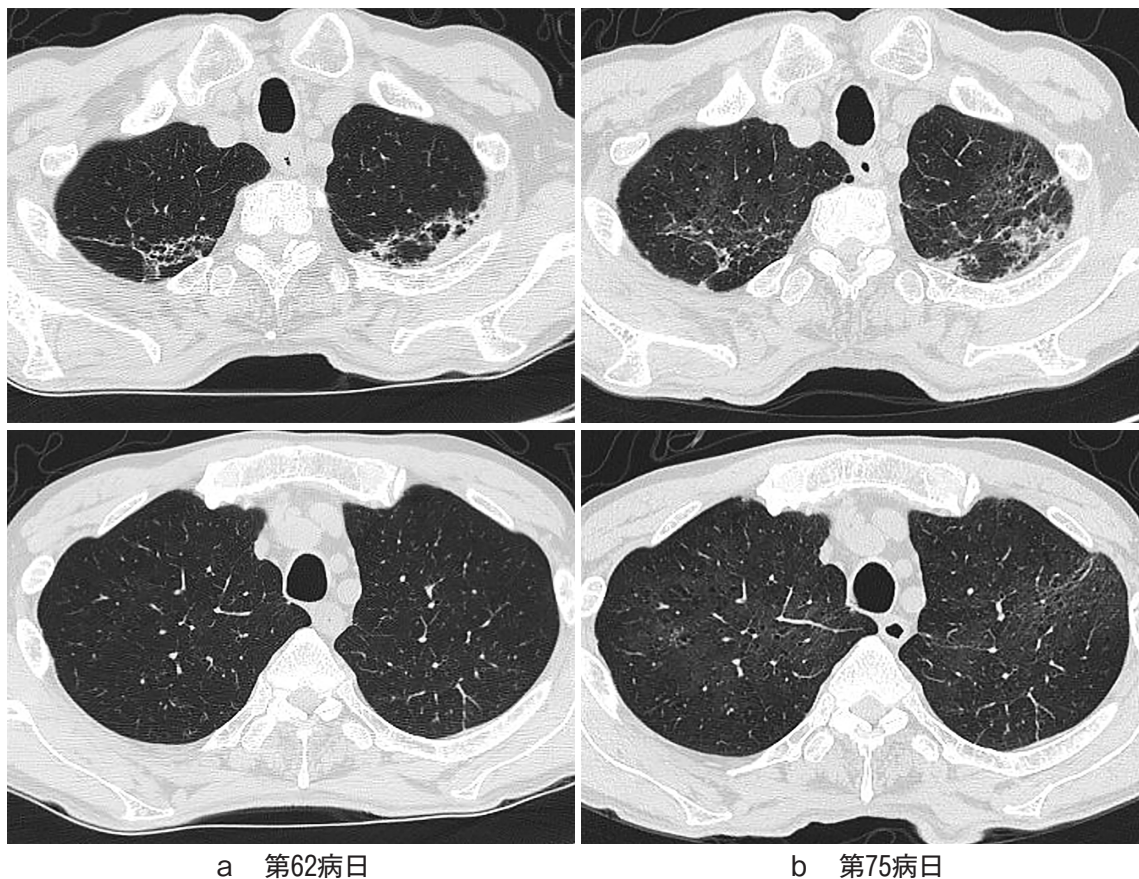


図2 胸部 CT 所見

a : 第62病日。両側肺尖部に軽度の放射性肺臓炎の所見を認めるのみで間質陰影は明らかではなかった。
 b : 第75病日。両側肺野にびまん性のすりガラス様陰影を認める。

状態良好にて退院とした。経過で KL-6, LDH を複数回測定したが上昇は認めなかった。

Ⅲ 考 察

頭頸部はヒトにとって最も根源的な機能ともいえる発声・嚥下機能を備えているため、頭頸部癌の治療に際しては可能な限りの臓器温存を目的として局所進行癌を除いては化学放射線療法が治療方法として選択されることが多い。セツキシマブは2012年に頭頸部癌に対して保険適応となった分子標的薬であり、腎機能障害や高齢で白金製剤の使用が難しい症例などで用いられており、放射線治療への上乗せ効果が報告されている¹⁾。その一方で、ざ瘡様皮疹やインフュージョンリアクションなど従来の殺細胞性抗がん剤とは異なる副作用が注目されるようになっており、中でも間質性肺炎は重症化するリスクが高く、本邦における BRT による間質性肺炎の発症率は6.2-11%、また間質性肺炎による死亡率は BRT 症例全体の0-5.3%と報告さ

れているため最も注意すべき副作用と認識されている²⁾。吉川ら³⁾は頭頸部癌におけるセツキシマブによる間質性肺炎発症までの期間として、治療開始から最短14日、最長57日であったと報告している。本症例では発熱・炎症反応高値を呈したのが BRT 開始後61日目であり、まず間質性肺炎を第一に疑い精査を始めた。一方 PCP は免疫抑制状態の患者に発症する疾患であるため、高度な免疫抑制状態をきたす治療として認識されていない BRT 中に鑑別疾患として想起することは困難である。また両者の臨床症状（咳嗽、呼吸困難、発熱）・画像所見（CT 検査におけるすりガラス様陰影）が酷似しているため、その鑑別は容易ではない。今回の症例では、①胸部 CT を繰り返し施行してすりガラス様陰影の出現を見過ごさなかったこと、②β-D グルカンが一度は陰性であったものの、臨床所見の改善が認められなかった際に繰り返し検査を提出したこと、③速やかに呼吸器内科医へコンサルトして気管支鏡検査で精査できたことが比較的早期に

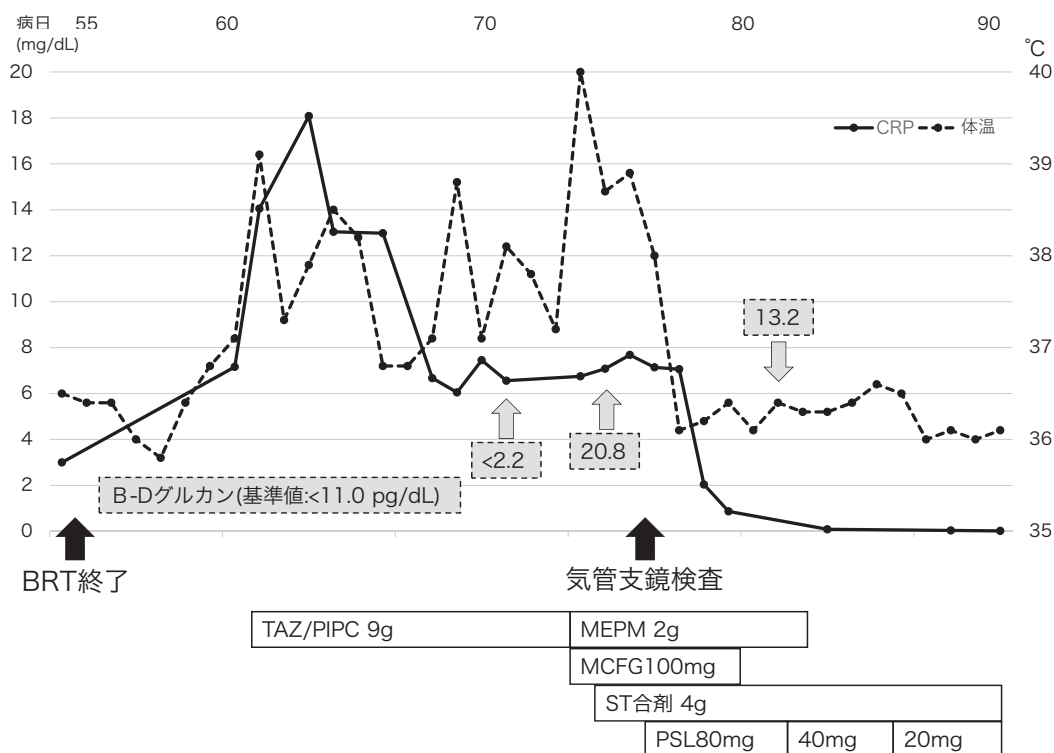


図3 治療経過および体温、CRPの推移

第61病日より発熱・CRP上昇を認めた。TAZ/PIPC投与開始し一旦改善傾向となるも第70病日頃より再度発熱を認めた。ST合剤、PSLの投与を開始したところ速やかな治療効果が認められた。

PCPの診断に至った要因であると考えられる。BRT中にPCPを発症した症例は国外での報告を含め、渉猟しうる限り本邦での報告1例のみ⁴⁾であるが、その症例はPCPにより呼吸不全をきたし人工呼吸管理となっている。PCPの死亡率は33.3%との報告⁵⁾もあり予後不良な疾患であるが、中でもnon-HIV PCPはHIV関連のPCPに比べ、急速な発症をきたし、呼吸不全がより重篤になりやすいとされている⁶⁾。同疾患を見逃さないためにも、必要に応じて血液検査や画像検査を繰り返して、専門科との連携を行った上で速やかに治療に結びつけることが重要であると考えられる。

免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防基準⁷⁾によると、PCPのリスク因子として、①末梢血CD4陽性Tリンパ球数<200/ μ lであること、②50歳以上かつi) PSL 1.2 mg/kg/day以上、ii) PSL 0.8 mg/kg/dayと免疫抑制剤を併用、iii) 免疫抑制剤使用中で末梢血リンパ球数500/ μ l以下であること、のいずれかに該当することが示されている。本症例ではBRT開始以降は徐々に血中リンパ球数が低下し、第20病日以降は500/ μ lを下回っている(図4)。本症例ではCD4陽性リンパ球数の測定は行っていないが、

リンパ球の約75%がTリンパ球、Tリンパ球の約65%がCD4陽性Tリンパ球であることを考えると、本症例のBRT中のCD4陽性リンパ球数はPCPの発症リスクとなるレベルにまで減少していたと考えられる。当施設で2014年以降に頭頸部癌に対してBRTを施行した7症例(本症例も含む)について検討したところ、全例で加療中にGrade 3以上(CTCAE v4.0)のリンパ球減少(500/ μ l未満)を呈し、うち2例がGrade 4(200/ μ l未満)と高度の低下を認めた(表1)。リンパ球が500/ μ l以下に低下していた期間は、1回の採血時のみ下回った症例から40日間を超える症例まで様々であったが、本症例が46日間と最も長期間に及んでいた。また、BRT中にはセツキシマブ投与時にインフュージョンリアクションの予防目的でステロイド投与を行うことが一般的であるが、本症例においてもデキサメサゾン6.6 mgを週に一回投与していた。これはPSL換算で一回量41.25 mg、本患者の体重(52.6 kg)で0.78 mg/kg/weekに相当し、連日持続投与ではないため上記に示されるPSL連日投与の項目には厳密には当てはまらないが、長期間リンパ球が低値であったこと、その間定期的なステロイド投与が行われてい

BRT 中に PCP を発症した 1 例

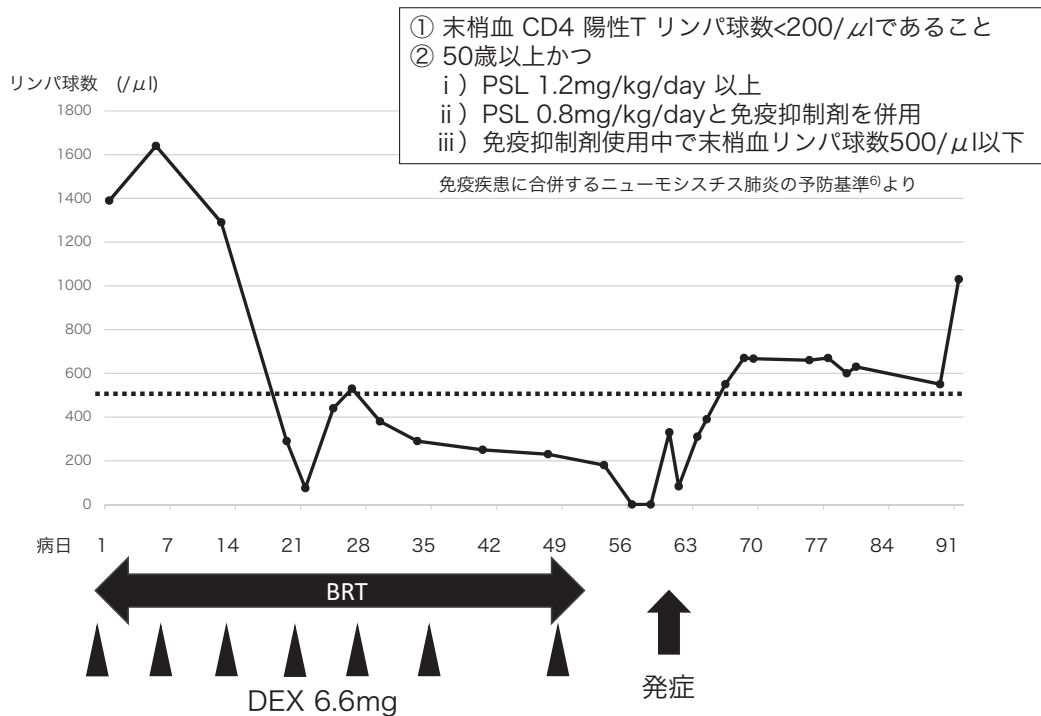


図4 入院期間中におけるリンパ球数の推移
BRT 開始後よりリンパ球数の減少を認めており、PCP のリスク因子となる水準まで低下していたものと考えられる。(点線はリンパ球500/ μ lを示す。)

たことなどが PCP の発症リスクとなったと推察される。

放射線治療中にリンパ球が減少するメカニズムとして、照射回毎に循環リンパ球が細胞死を誘発する放射線量を受けること、もしくは照射期間中のリンパ球への DNA 損傷の蓄積により致死線量に至ることなどが要因として考えられている⁸⁾。Ping ら⁹⁾は中咽頭癌に対する放射線治療の検討において、照射範囲が広域で頸部の大血管（頸動脈など）へ線量分布が及ぶことがリンパ球減少に関与する可能性があるとして述べており、本症例（中咽頭癌）のように頭頸部の広範囲に照射が及ぶ場合には高度なリンパ球減少をきたす可能性があることに留意すべきであろう。また、人種間の副作用頻度の違いにも注目したい。Bonner ら¹¹⁾は BRT の海外第三相試験において10%を超えた全 Grade の有害事象について報告しているが、その中でリンパ球減少は挙げられていない。その一方、Okano ら¹⁰⁾による BRT の国内第二相試験の報告では、14%の患者が Grade 3以上のリンパ球減少を呈している。当施設における結果も考慮すると、日本人における BRT 中のリンパ球減少の発症・重篤化の頻度が国外のそれと大きく異なっている可能性がある。これと同様に、セツ

キシマブによる間質性肺炎についても海外報告では問題視されていないが、日本人においては重症化リスクが指摘されており、何らかの遺伝的背景の違いが発症リスクに関与する可能性が示唆されている²⁾。BRT においても人種間で有害事象の発生頻度が異なる可能性は十分に考えられる。

今回の検討から、BRT においてもリンパ球減少が高頻度で生じ得ること、PCP をはじめとする日和見感染の潜在的なリスクを生じることを認識した上で治療に臨むことが必要であると考えられた。

IV ま と め

中咽頭癌に対する BRT 中に PCP を発症し、診断に苦慮した 1 例を経験した。当院における BRT 施行患者は全例で Grade 3以上のリンパ球減少（500/ μ l 未満）をきたしており、BRT 施行においては non-HIV PCP の発症リスクが生じうることを認識して治療に当たるべきであると考えられる。PCP を疑った際には β -D グルカンの測定や画像検査を繰り返し行い、適切なタイミングで呼吸器内科との連携を行うことが重要であると考えられた。

表1 当院におけるBRT施行症例

No.	年齢	性別	原発巣, 進行度	既往歴	セツキシマ ブ投与回数	他の抗癌剤 使用歴	放射線 照射量	BRT期間中 リンパ球数最 低値 (/μL)	Grade (CTCAE v4.0)*	Grade 3 以上であった 期間	備考
本症例	66	男性	中咽頭癌 (T2N0M0)	高血圧, 高脂血症, 痛風	7クール	なし	70Gy	80	4	46日	
1	71	男性	下咽頭癌 (T1N2cM0)	狭心症, 糖尿病, 結腸癌, 膀胱癌	8クール	なし	70Gy	290	3	14日	
2	75	男性	中咽頭癌 (T4N2bM0)	なし	7クール	なし	70Gy	300	3	28日	
3	69	男性	中咽頭癌 (T4aN2bM0)	僧帽弁・三尖弁閉 鎖不全, 片腎摘出	7クール	なし	70Gy	190	4	7日	
4	67	男性	中咽頭癌 (T3N2cM0)	B型肝炎, 肺結核	3クール	CDDP**	70Gy	300	3	40日	先行治療のCDDP**にて全身状態 増悪あり, 途中でBRTに切り替え
5	76	男性	中咽頭癌 (T2N2bM0)	高血圧, 高脂血症, 高尿酸血症	2クール	CDDP**	70Gy	400	3	4日	先行治療のCDDP**にて白血球減 少あり, 途中でBRTに切り替え
6	70	男性	中咽頭癌 (T2N3M0)	脳出血	6クール	なし	70Gy	370	3	1回の採血 時のみ	

*Grade 3 : <500-200/μL, Grade4 : <200μL

**CDDP : シスプラチン

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

本研究は信州医学会の定める患者プライバシー保護に関する指針，ヘルシンキ宣言を遵守して行われた。

文 献

- 1) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006
- 2) 若崎高裕：頭頸部癌治療における薬剤性肺障害. *耳鼻と臨床* 65:96-100, 2019
- 3) 吉川 匠, 大塚満雄, 池田貴美之, 高橋知之, 山田 玄, 高橋弘毅：セツキシマブと放射線療法の併用により間質性肺炎を発症した下咽頭癌の 2 例. *日呼吸誌* 4:7, 2018
- 4) 篠原あさの, 古後龍之介, 瓜生英興, 安松隆治, 中島寅彦, 小宗静男：セツキシマブ併用放射線治療後にニューモシスチス肺炎を来した 1 例. *日耳鼻* 119:204-209, 2016
- 5) Rey A, Losada C, Santillán J, et al: Pneumocystis jiroveci infection in patients with and without HIV. *Rev Chilena Infecto* 32:175-180, 2015
- 6) Gerrard JG: Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust* 162:233-235, 1995
- 7) 免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防基準. 厚生労働省免疫疾患の合併症と治療法に関する研究班 2004年度報告書, 2004
- 8) Ekstrand KE, Plunkett S, Heise ER, Dixon RL, Raben M: Lymphocyte migration and radiation lymphopenia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1451-1455, 1981
- 9) Ping S, Bahig H, Jethanandani A, et al: Lymphopenia during radiotherapy in patients with oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 145:95-100, 2020
- 10) Okano S, Yoshino T, Fujii M, et al: Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 43:476-482, 2013

(R 3. 3. 3 受稿；R 3. 4. 26 受理)