

前立腺癌のホルモン治療中に間質性肺炎を来した1例

独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター

藏 田 彩*

抄録:

症例は84歳, 男性。頻尿を主訴に来院した際の直腸診で石様硬の前立腺を触知した。前立腺癌を疑いPSAを測定したところ659.9 ng/mlと高値であった。精査の結果, 前立腺癌cT3bN0M0 (Gleason Score: 4+4=8)と診断した。ビカルタミド80 mgを2週間投与後にリュープロレリン酢酸塩3.75 mgの投与を行った。その3週間後, 強い倦怠感と食欲不振で来院, 脱水症の診断で入院した。補液で食欲は改善したが倦怠感は持続し, 血液検査ではCRPの著明な上昇を認めた。自覚的な呼吸器症状は認めなかったがCTで間質性肺炎の所見を認めた。ビカルタミドもしくはリュープロレリン酢酸塩による薬剤性間質性肺炎の診断でステロイドによる加療を開始した。治療は著効しCRPは低下, 倦怠感も消失した。

(西日泌尿. 82:277-282, 2020)

キーワード: 前立腺癌, 間質性肺炎, CAB治療

緒 言

抗アンドロゲン剤とLH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) アゴニストを併用するCAB (combined androgen blockade) 療法は本邦では前立腺癌に対する標準療法の1つとされている。CAB療法の副作用として呼吸器症状が出現することは少なく, さらにその中でも間質性肺炎を呈することは非常に稀とされている。しかし, 我々はビカルタミドとリュープロレリン酢酸塩を用いたCAB療法中に間質性肺炎を来した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 84歳, 男性

主訴 頻尿

既往歴 2型糖尿病 (インスリン治療), 左気胸, 慢性閉塞性肺疾患, 気管支喘息, 慢性心不全, 高尿酸血症

現病歴 2017年12月, 糖尿病の血糖コントロール目的に入院中, 頻尿を主訴に当科を初診。初診時の直腸診で石様硬の前立腺を触知した。PSA (prostate specific antigen): 659.9 ng/mlと異常高値を示していた。前立腺生検でGleason score: 4+4=8, adenocarcinomaを認めた。骨盤部MRI, 胸腹部CT, 骨シンチグラフィを

施行し前立腺癌cT3bN0M0と診断した。

CAB療法を行う方針とし2018年1月にビカルタミド (80 mg/日) 内服を開始した。2週間後, リュープロレリン酢酸塩 (3.75 mg) を投与した。しかし, その1週間後から倦怠感が出現, 3週間後に倦怠感の増悪と食欲不振を主訴に救急外来を受診した。

入院時現症

脈拍 114 bpm/min, 血圧 108/79 mmHg, 体温 36.7 °C, SpO2 97% (Room Air), 皮膚乾燥を認める。その他異常所見なし。

血液検査 WBC 3500 / μ l, Hb 16.0 g/dl, PLT 12.5 万 / μ l, TP 8.3 g/dl, AST 35 U/l, ALT 24 U/l, γ -GTP 44 U/l, LDH 266 IU/L, CK 241 IU/L, T-Bil: 0.5 IU/L, BUN 49.0 mg/dl, Cr 1.50 mg/dl, Na 129 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 81 mEq/l, Ca 10.0 mg/dl, P 4.6 mg/dl, CRP 4.78 mg/dl

胸部レントゲン 胸水なし, 心拡大なし (心胸郭比40%), 肺野異常なし

薬剤 ビカルタミド, ボグリボース OD, グリミクロン, フェブリク, マイスリー, ラシックス, アルダクトン, テブレノン, クラリシッド, ムコソルバン, テオフィリン, ホクナリンテープ, 速攻型インスリン

経過 食欲不振による脱水症の診断で入院し補液を行った。食欲不振の原因としてCAB療法の副作用も考えられたため, 入院後からビカルタミドの投与は中止し

* 〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005-1
TEL 0956-82-3121, FAX 0956-83-3710
E-mail: wtantanda@gmail.com

た。入院1週間目、食欲は回復したが、倦怠感の訴えのみが継続し、また、CRP 14.56 mg/dl と異常高値を認めた。発熱はなく身体所見上では胸腹部に異常は認めなかった。尿路感染も否定的であり感染症によるCRP症状ではないと考え経過観察していた。しかしその1週間後、さらにCRP 19.8 mg/dl と上昇した。胸部レントゲン、胸部CT検査で両肺の胸水貯留と、両肺野のすりガラス状陰影を認めたため、呼吸器内科医に併診を依頼した。

検査所見

聴診 両下肺野に fine crackles を聴取

血液ガス所見 pH 7.533, $p\text{CO}_2$ 36.7 mmHg, $p\text{O}_2$ 50.0 mmHg, CH_3CO_3^- 30.7 mmol/L, BE 7.6 mmol/L

血液検査 IgG 849 mg/dl, IgA 308 mg/dl, IgM 144 mg/dl, CEA 定量 2.8 ng/ml, シフラ 7.6 ng/ml, 抗マイコプラズマ抗体価 <40 倍, クリプトコッカスネオフォルマンス抗原 陰性, アスペルギルス抗原 陰性, 抗核抗体 陰性, 抗dsDNA-IgG <10 IU/ml, 抗Sm抗体 3.8 U/ml, 抗SS-A抗体 3.0 U/ml, 抗SS-B抗体 4.1 U/ml, 抗Scl-70抗体 2.6 U/ml, 抗Jo-1抗体 1.0 U/ml, C-ANCA <1.0 U/ml, P-ANCA <1.0 U/ml, 抗ARS抗体 陰性, IgE-FEIA 473 IU/ml, IL-2R 1170 U/ml, Pro-BNP 295 pg/ml, KL-6 372 U/ml

喀痰抗酸菌培養 陰性

画像検査と聴診所見から、急性肺炎か間質性肺炎を疑うとのことであった。まずは急性肺炎を考慮し、SBT/ABPC (3 g, 1日2回, 点滴静注) の投与を開始した。3日間投与を行い胸部CT (Fig. 1), 胸部レントゲン (Fig. 2A) で評価をしたが改善を認めなかった。KL-6は正常値内であったが、総合的な判断から間質性肺炎も考慮しステロイド治療の併用を開始した。methylprednisolone (mPSL) (250 mg, 1日1回, 点滴静注) を3日間投与



Fig. 1 Chest computed tomography at the onset of interstitial pneumonia

後、CRP 4.55 mg/dl と著明に低下し、胸部レントゲンもすりガラス陰影が軽度改善した (Fig. 2B)。4日目から prednisolone (PSL) 40 mg 内服に変更し、抗菌薬投与は中止した。1週間目に PSL 30 mg に減量、2週間後にはすりガラス陰影と胸水はほとんど消失し (Fig. 2C), PSL 20 mg に減量した。PSL 投与は血液検査、画像で評価をしながら漸減し、3週間目 15 mg, 4週間目 12.5 mg, 5週間目 10 mg に減量した。その後は2週間おきに 1 mg ずつ減量、5 mg からは1カ月おきに 1 mg ずつ減量し8カ月後には投与を中止した。その間に間質性肺炎の再燃は認めなかった。

間質性肺炎の原因は前記のように感染症や自己免疫疾患の可能性は否定的であった。経過から薬剤性が最も疑

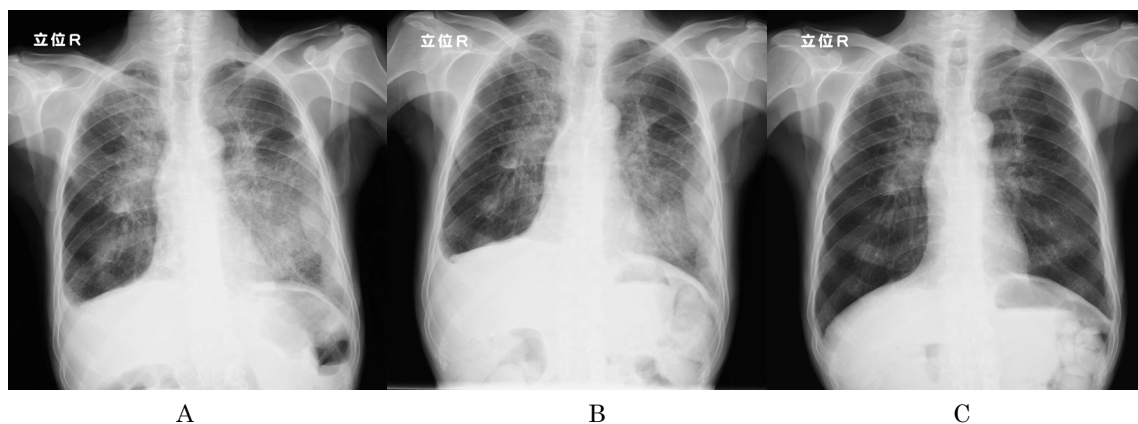


Fig. 2 (A) Chest X-ray at the onset of interstitial pneumonia (B) Chest X-ray one week after the start of therapy (C) Chest X-ray two weeks after the start of therapy

わしいと判断した。原因薬剤特定のため DLST (drug-induced lymphocyte stimulation test, 薬剤リンパ球刺激試験) 検査を行ったが, ビカルタミド 328 cpm (96%), リュープロレリン酢酸塩 302 cpm (88%) とどちらも陰性で特定には至らなかった。しかし 2 剤とも禁忌薬剤として今後の使用は禁止した。

PSA の経過については, 入院時は 47.45 ng/ml と低下していた (Fig. 3)。その 1 カ月後 (間質性肺炎に対し PSL 15 mg 内服中) 15.38 ng/ml とさらに低下した。しかし, その 2 カ月後 (PSL 5 mg), 55.34 ng/ml まで上昇した。血性テストステロンは未測定であるが, 前立腺癌に対するホルモン治療を中止したためと考え, デガレリクス投与を開始した。現在のところ有害事象は呈していない。

考 察

適正使用した薬剤に伴って発症する肺障害は「薬剤性肺障害」と定義され, その頻度は薬剤による副作用の約 7% を占めている¹⁾。薬剤投与から肺障害発生までの時間に関しては, 投与後数分以内に発生するものから²⁾, 投与から数年を経て発症するもの³⁾ まで時間的経過は多様である。一般的には投与後 2～3 週間から 2～3 カ月で発症するものが多いとされている。臨床病型はさまざまだが薬剤性間質性肺炎の頻度が最も高い。薬剤性肺障害を疑った場合には, ①原因となる薬剤の摂取歴がある, ②薬剤に起因する臨床病型の報告がある, ③他の原因疾患が否定される, ④薬剤の中止により病態が改善する, ⑤再投与により増悪するなどの診断基準⁴⁾ に従って診断する。症状, 身体所見, 薬剤摂取歴・既往歴, 画像・病理所見など多岐にわたる情報を総合的に検討して初めて確定診断が可能となる。

自覚症状は診断する過程で重要であり, 薬剤開始や変更の時期, 薬剤摂取量, 期間と臨床症状との関連が薬剤性肺障害を疑う証拠となる。画像所見は非特異的で画像所見のみで確定診断は困難であるが, 薬剤投与開始前の所見と比較して判断し, 血性マーカー, 呼吸機能検査などを併用して既存の肺病変の悪化や感染症の検索を進める必要がある。検体検査はエビデンスレベルが総じて低いため, あくまで診断と病態把握の補助として利用されるべきである¹⁾。臓器非特異的な炎症反応を反映するマーカーとしては赤血球沈降速度, C 反応性蛋白 (CRP), 組織障害マーカーとしての乳酸脱水素酵素 (LDH), アレルギー反応マーカーとしての末梢血好酸球数などは, 薬剤性肺障害に特異的なものではなく鑑別診断に用いることはできないが, 病勢のモニタリングに有用である。血清 KL-6 値, SP-A 値, SP-D 値は薬剤性肺障害を反映する重要な指標である。KL-6 値は投与前値を参考値として経過を追うことが勧められ, 基準値内の変動でも薬剤性肺障害発症を疑う指標となる¹⁾。DLST は患者の末梢血中 T リンパ球と薬剤性肺障害の被疑薬 (抗体) を混合し, T リンパ球への 3H-thymidine の取り込みを測定することで, T リンパ球の増殖能を定量評価する検査法である。我が国では保険適応外ではあるが広く行われている。しかし, 薬剤性肺障害と診断された症例による DLST 陽性率は 55～70% と低く^{5) 6)}, 偽陽性や偽陰性の問題も少なからず指摘されており^{7) 8)}, DLST の結果のみで被偽薬を断定することは現状では不適切である。その他, 膠原病や血管炎に伴う呼吸器合併症の鑑別も忘れてはならない。

診断基準に「再投与により増悪する」という項目があるが, 一般的に誘発試験は勧められておらず, その薬剤が患者にとって必須で誘発試験の安全性が確保される場

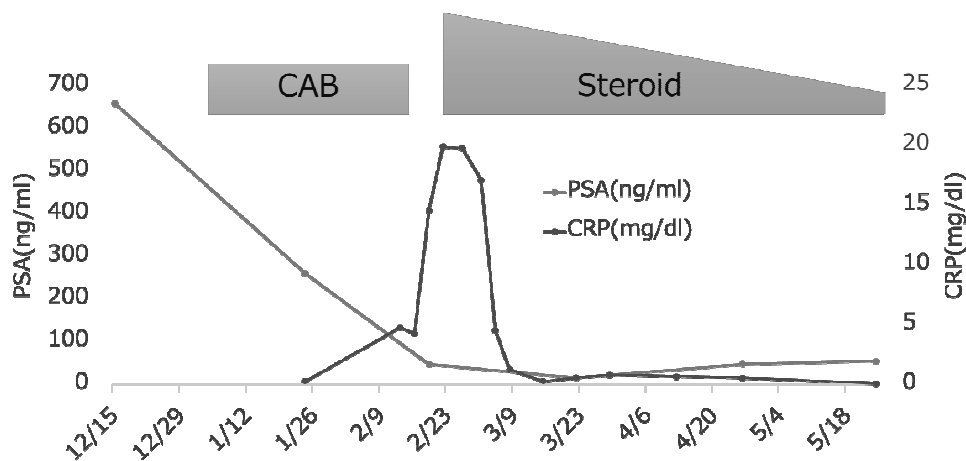


Fig. 3 CRP rapidly decreased after starting steroids. PSA increased slowly after CAB was stopped.

合に限り行われる¹⁾。

薬剤性肺障害の治療の基本は、①被疑薬の中止、②副腎皮質ステロイドの投与、③呼吸不全管理である¹⁾。呼吸不全がなく肺障害の重症度が軽症の場合は、被疑薬中止のみで、肺病変の経過を慎重に観察する。重症度が中等症の場合はprednisolone (PSL) 換算で0.5～1.0 mg/kg/日を投与する。治療期間に定まった基準はないが、おおよその目安は2カ月程度で、改善があれば1カ月以内、改善が悪ければ3カ月以上要することもある。ステロイドを中止する場合は漸減し中止する。重症例はmethylprednisolone (mPSL) 500～1,000 mg/日を3日間投与するパルス療法を行い、PSL換算で0.5～1.0 mg/kg/日で継続し、治療反応をみながら漸減する。ステロイド抵抗性で重度の呼吸不全症例に対しては、免疫抑制薬や好中球エラスターゼ阻害薬が用いられる。呼吸不全症例に対しては、酸素投与、非侵襲的陽圧換気法、気管挿管下の人工呼吸管理が状況に応じて行われる。

本症例では感染症状に乏しく、抗菌薬の反応もなかったため、強く薬剤性間質性肺炎を疑った。ビカルタミドとリュープロレリン酢酸塩以外の薬剤は数年にわたり使用していたこと、症状出現時期からこの2剤を被疑薬と考えた。進行性前立腺癌に対するCAB療法では、倦怠感や多汗症、頭痛などの症状は6%程度で認められるが、呼吸苦、咳、胸痛などの呼吸器関連の有害反応を呈することはほとんどなく²⁾、CAB療法中に間質性肺炎を呈することは非常に稀なことである。しかし、症例報告レベルでの発症は認めている。検体検査から感染症や膠原病による肺病変も否定的であった。DLSTはビカルタミド、リュープロレリン酢酸塩ともに陰性で、薬剤再投与

も行っておらず原因薬剤の特定には至らなかった。しかし、薬剤を中止し、ステロイド投与で症状が改善したことからこの2剤のうちのいずれかが薬剤性間質性肺炎を誘起したと考えている。治療に関しては、呼吸症状は乏しかったが動脈血酸素分圧は低く肺障害の程度は重症であったため、ステロイドパルスを行った。高齢であったため推奨されるmPSLの量よりも減量して行った。治療の効果判定はCRP、CTや胸部写真を用いて行った。漸減・中止に関しては慎重に時間をかけて行ったが、ステロイドが著効し再燃の兆候はなく、糖尿病も合併していたため、もう少し短期間で中止まで至ってもよかったかもしれない。

我々は前立腺癌のホルモン治療中に間質性肺炎を呈した症例の報告を9例認めた (Table 1^{10)~18)})。ホルモン治療の内訳はCAB治療5例、抗アンドロゲン剤のみ4例であった。high stage 症例で初回治療にホルモン治療を選択したためか初診時PSAは高値の症例が多い印象であった。治療開始から間質性肺炎を発症するまでの期間は2カ月以内が半数以上であった。間質性肺炎に対する治療は全例でステロイド投与が行われており、2例は人工呼吸器管理をされていた。そのうち1例は呼吸不全で死に至っている。治癒した症例のステロイドの投与期間はさまざまだが最終的に全例中止可能となっていた。発症時、呼吸苦、咳などの呼吸器症状をすべての症例で呈していた。本症例では倦怠感のみで呼吸器症状は認めなかったが、入院中でありADLがほとんどベッド上であったことや、比較的早期に発見されたため呼吸器症状に乏しかったのではないかと考えている。呼吸器疾患の既往や喫煙について9例中6例で記載されていたが、う

Table 1 Reported cases of interstitial pneumonitis related to combined androgen blockade for prostate cancer

Author	Age	PSA (ng/ml)	Smoker	Lung disease	Drug	Time to onset	Treatment
Wieder JA ⁸⁾	68	4.5	—	—	leuprolin nilutamide	2 months	steroid → 23 days
McCaffrey JA ¹²⁾	69	20.9	+	—	bicalutamide	8 months	steroid → 4 months
Azuma T ⁹⁾	75	202			leuprorelin flutamide	8 days	steroid → death due to respiratory failure after 1 month
Shioi K ⁷⁾	79	18	—	—	① bicalutamide ② leuprorelin	① 4 weeks ② 2 weeks	steroid → 10 months
Nomura M ¹¹⁾	88	10.8	+	—	Flutamide	3 weeks	steroid → 12 days
Shioi K ¹⁾	72	800			① bicalutamide ② leuprorelin	② second time	Respirator, steroid → 45 days
Masago T ⁶⁾	78	1418			bicalutamide	8 months	steroid → 3 months
Lourenço EP ¹⁰⁾	86		—	—	nilutamide	1 month	steroid → 14 days
Hsem Ern Tan ⁵⁾	66		—	—	① cyproterone ② leuprorelin	① 5 weeks ② next day	Antibacterial drug → steroid → 3 months

ち喫煙歴のあるものが2例, 呼吸器疾患の既往は1例もなく, CAB療法による間質性肺炎の発症に呼吸器疾患や喫煙の関与は低いと考えられる。

抗アンドロゲン剤による過敏性肺炎の症例をまとめた報告¹⁹⁾では, Bicalutamide: 0.01%, Flutamide: 0.04%, Nilutamide: 0.77%の頻度であったと述べている。発症年齢の中央値はいずれも70代半ばで, 内服から発症までの期間の中央値は7.5, 5.8週でおおよそ2カ月以内に発症しているものが多かった。呼吸不全での死亡率は25, 44.8%と高かった。

我々泌尿器科医としてはめったに遭遇することのない前立腺癌の内分泌治療による薬剤性間質性肺炎だが, 発見や治療が遅れると重篤な呼吸不全を来し死に至る場合もある。内分泌治療開始後に感染症状を伴わない呼吸器症状を訴える患者がいた場合, まずは胸部レントゲン写真を撮影し治療前との比較をすることが重要である。そういった日常診療の積み重ねが, その他の薬剤による薬剤性肺障害の早期発見にも役立つと考える。

結 語

前立腺癌のホルモン治療による間質性肺炎は非常に稀とされている。しかし, 発症後は的確な診断と治療が行われない場合, 呼吸不全で死に至る症例も少なくない。内分泌治療中には呼吸器疾患の副作用にも注意しておく必要がある。

文 献

- 1) 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: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き, 第2版 2018. 一般社団法人日本呼吸器学会, 東京, 2018.
- 2) Biron, P. et al.: Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *CMAJ*. **145**: 28-34, 1991.
- 3) Kanji, Z. et al.: Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy*. **19**: 1463-1466, 1999.
- 4) Camus, P. et al.: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. **71**: 301-326, 2004.
- 5) Enomoto, Y. et al.: Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients. *Respir Investig*. **55**: 138-144, 2017.
- 6) 近藤有: 薬剤による肺障害(薬剤肺炎). *結核*. **74**: 33-41, 1999.
- 7) 千田金吾: 薬剤性肺障害におけるリンパ球幼稚

化試験の意義と限界. *呼吸器内科*. **20**: 158-162, 2011.

- 8) 安井正英: 薬剤性肺炎の診断. *分子呼吸器病*. **8**: 459-464, 2004.
- 9) Marberger, M. et al.: Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a new sustained-release leuprolide acetate 3.75 mg depot formulation for testosterone suppression in patients with prostate cancer: a Phase III, open-label, international multicenter study. *Clin. Ther.* **32**: 744-757, 2010.
- 10) Shioi, K. et al.: Successful recovery from interstitial pneumonitis, induced by bicalutamide and leuprorelin acetate given as treatment for prostate cancer. *Hinyokika Kiyo*. **51**: 211-214, 2005.
- 11) Tan, H. E. and Lake, F.: Interstitial pneumonitis secondary to leuprorelin acetate for prostate cancer. *Respirol. Case Rep*. **4**: 1-4, 2016.
- 12) Masago, T. et al.: Interstitial pneumonitis induced by bicalutamide given for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol*. **16**: 763-765, 2011.
- 13) Shioi, K. et al.: Interstitial pneumonitis induced by bicalutamide and leuprorelin acetate for prostate cancer. *Int. J. Urol*. **10**: 625-626, 2003.
- 14) Wieder, J. A. and Soroway, M. S.: Interstitial pneumonitis associated with neoadjuvant leuprolide and nilutamide for prostate cancer. *J. Urol*. **159**: 2099, 1998.
- 15) Azuma, T. et al.: Interstitial pneumonitis related to leuprorelin acetate and flutamide. *J. Urol*. **161**: 221, 1999.
- 16) Lourenço, E. P. et al.: Lung caught in Nilutamide treatment. *BMJ Case Rep*. bcr2016216590. 2016.
- 17) Nomura, M. et al.: Interstitial pneumonitis related to flutamide monotherapy for prostate cancer. *Int. J. Urol*. **11**: 798-800, 2004.
- 18) McCaffrey, J. A. et al.: Interstitial pneumonitis following bicalutamide treatment for prostate cancer. *J. Urol*. **160**: 131, 1998.
- 19) Bennett, C. L. et al.: Pneumonitis associated with nonsteroidal antiandrogens: presumptive evidence of a class effect. *Ann. Intern. Med*. **137**: 625, 2002.

(2020年1月20日受理)

INTERSTITIAL PNEUMONITIS INDUCED BY BICALUTAMIDE AND LEUPRORELIN ACETATE TREATMENT FOR PROSTATE CANCER

SAYA KURATA

National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center, Nagasaki, Japan

Abstract:

An 84-year-old man was evaluated due to a serum prostate-specific antigen (PSA) level of 659.9 ng/ml. Prostate biopsy revealed poorly differentiated adenocarcinoma (Gleason Score: 4+4= 8). Bone scan and computed tomography (CT) showed no metastasis (cT3bN0M0). Accordingly, combined androgen blockade (CAB) therapy, comprising oral bicalutamide (80 mg/day) plus depot leuporelin acetate (3.75 mg by subcutaneous injection once a month) was started, with bicalutamide administered two weeks before the first depot injection of leuporelin acetate. Three weeks after the administration of leuporelin acetate, the patient presented with fatigue and loss of appetite. He was hospitalized for dehydration. Infusion improved his appetite, however fatigue persisted, and C reactive protein (CRP) increased. Although respiratory disturbance was not observed, CT showed the findings of interstitial pneumonia. We diagnosed interstitial pneumonia caused by bicalutamide or leuporelin acetate. The patient then received steroid pulse therapy. Following steroid therapy, his symptoms resolved, chest X-ray findings improved and the level of CRP decreased.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 277-282, 2020)

key words : prostate cancer, interstitial pneumonitis, combined androgen blockade therapy
