

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本口腔外科学会雑誌 (2014.06) 60巻6号:342～347.

術後補助化学療法に使用したS-1が原因と思われる薬剤性間質性肺炎の  
1例

近藤英司、竹川政範、宇津木千鶴、吉田将亜、柴山尚大、  
松田光悦

## 術後補助化学療法に使用した S-1 が原因と思われる 薬剤性間質性肺炎の 1 例

近藤 英司・竹川 政範・宇津木千鶴  
吉田 将亜・柴山 尚大・松田 光悦

### A case of drug-induced interstitial pneumonia possibly caused by S-1 treatment as postoperative adjuvant chemotherapy

KONDOU Eiji・TAKEKAWA Masanori・UTSUGI Chizuru  
YOSHIDA Masatsugu・SHIBAYAMA Naohiro・MATSUDA Mitsuyoshi

**Abstract:** S-1 chemotherapy is widely used to treat head and neck cancer. Reports of interstitial pneumonia as a side effect of S-1 chemotherapy are very rare.

We report a case of interstitial pneumonia possibly caused by S-1 treatment as postoperative adjuvant chemotherapy.

We gave S-1 as postoperative adjuvant chemotherapy for mandibular gingival carcinoma in a 80-year-old woman. She had a fever 53 days after starting S-1 chemotherapy. The X-ray films and computed tomography (CT) showed reticular shadows in both lung fields, and the patient was given a diagnosis of interstitial pneumonia. The results of a drug-induced lymphocyte stimulation test were positive against S-1. The total dose of S-1 until the onset of symptoms was 3360 mg. We immediately started steroid therapy and withdrew S-1 chemotherapy, and then the symptoms remarkably improved, as did the abnormal findings on CT.

In conclusion, when a patient has a high fever and dyspnea during S-1 therapy, drug-induced interstitial pneumonia should be included in the differential diagnosis.

**Key words:** drug-induced interstitial pneumonia (薬剤性間質性肺炎), S-1 (S-1), drug-induced lymphocyte stimulation test (薬剤リンパ球刺激試験)

#### 緒 言

頭頸部領域における扁平上皮癌の治療は手術療法が主に  
行われているが、最近では動注化学放射線療法や Docetaxel,  
cisplatin, 5-FU の 3 剤併用した TPF 療法をはじめとする  
化学療法と放射線療法の併用治療も良好な成績が得られて  
いる<sup>1-4)</sup>。その反面、人口構成の高齢化により基礎疾患  
を有する癌患者が増加しているため、治療が制限される症  
例は増加している<sup>5,6)</sup>。

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (以下  
S-1) は頭頸部領域の癌における治療効果が報告されている  
経口抗癌剤である。本剤は副作用が少ないことから<sup>7,8)</sup>、

高齢者や基礎疾患を有する患者に対しても広く使用され、  
その治療効果も報告されている<sup>9,10)</sup>。副作用として間質性  
肺炎を生じるとされているが、その報告は非常にまれであ  
る。

今回われわれは、S-1 投与後に発症した間質性肺炎の 1  
例を経験したので報告する。

#### 症 例

**患 者:** 80 歳, 女性。

**主 訴:** 右側下顎肉内部疼痛。

**現病歴:** 2009 年 3 月に右側下顎肉の腫瘤を自覚したが  
放置していた。その後、増大傾向を認めたため、近歯科医  
院を受診した。腫瘍性病変が疑われたため、加療目的で紹介  
され 2009 年 9 月当科初診となった。

**既往歴:** 1992 年胃癌のため胃切除術。2005 年 1 月から  
2009 年 8 月まで骨粗鬆症でリセドロネート内服加療。

旭川医科大学医学部歯科口腔外科学講座  
(主任: 松田光悦教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Asahikawa  
Medical University (Chief: Prof. MATSUDA Mitsuyoshi)

受付日: 2012 年 7 月 17 日

採択日: 2014 年 3 月 25 日

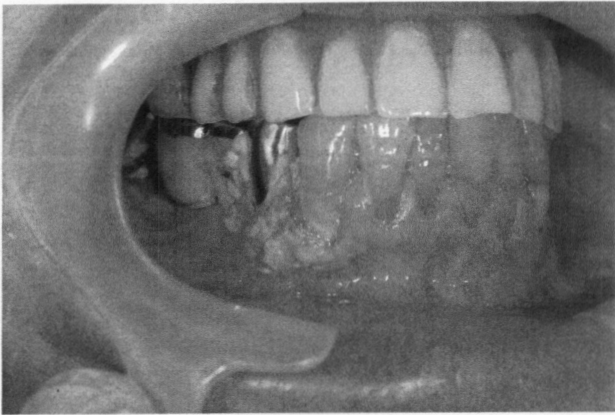


写真1 初診時口腔内写真

4] を中心とした右側下顎歯肉に白斑を伴う外向性の腫瘍を認める。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現 症：

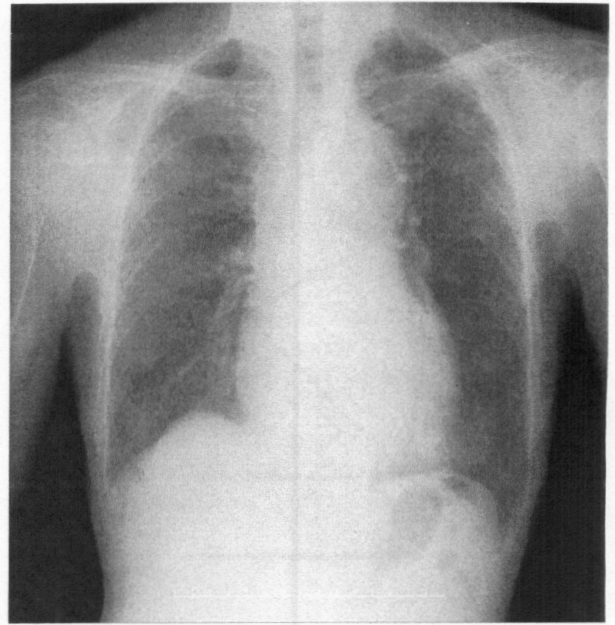
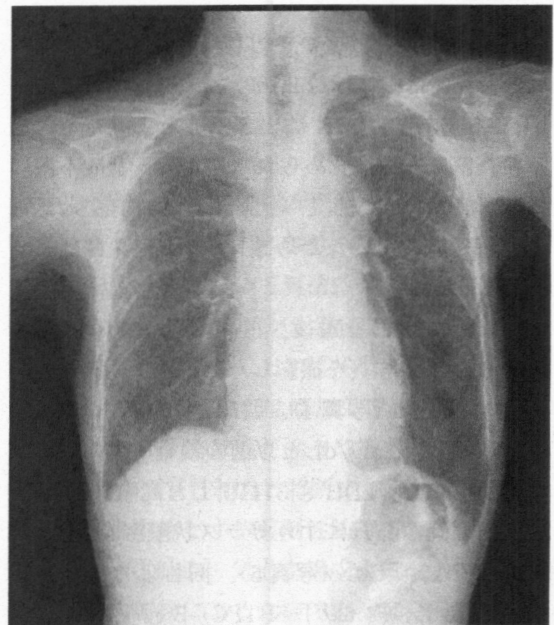
全身所見；身長 154.5cm，体重 40.7 kg と小柄で，Performance status (以下 PS) は 0 であった。

口腔外所見；顔貌は左右対称。所属リンパ節に異常は認めなかった。

口腔内所見；4] 部歯肉を中心に 13 × 15mm 大の内部に白斑を伴う外向性の腫瘍を認めた (写真 1)。

処置および経過；生検の結果，高分化型の扁平上皮癌であった。下顎歯肉癌 T1N0M0 Stage I の臨床診断の下に 2009 年 10 月に下顎辺縁切除術を施行した。病理組織学的診断で腫瘍組織が切除断端に近接して浸潤していることが確認され，2009 年 12 月より 2010 年 1 月まで術後放射線療法 (60Gy/30fr) を施行した。その後外来で経過観察していたが，2010 年 10 月に右顎下部にリンパ節転移を認めたため，右側保存的全顎部郭清術を施行した。術前に施行した胸部単純 X 線写真 (写真 2) に大きな問題は認めなかったが，肺機能検査では % 肺活量が 74.5%，一秒率が 74.7% と軽度の拘束性換気機能障害を認めた。術中管理は問題なく，周術期にも異常は認めなかった。病理組織学的診断では顎下リンパ節に節外浸潤を伴う転移を認め，右顎下腺内へ浸潤していた。

術後補助化学療法の目的で術後 15 日目より S-1 を 100mg/日 で 14 日内服，7 日休薬を 1 コースとして開始した。高齢ではあったが，全身状態および臨床検査所見は問題なく，手術後の PS の低下もないことから，S-1 投与量に関して体表面積の推奨量を使用した。開始後まもなく軽度の倦怠感および食欲不振を訴えることはあったが，血液検査，胸部単純 X 線写真 (写真 3) に異常を認めなかったため，S-1

写真2 術前の胸部単純 X 線写真  
異常所見はない。写真3 S-1 内服開始後 11 日目の胸部単純 X 線写真  
異常所見はない。

の内服は継続し 1 コースは終了した。

投与量，投与スケジュールは 1 コース目と同様に，2 コース目を開始したが，開始後まもなく全身倦怠感，食欲不振が増悪し，2 コース終了日には自力歩行が困難になったため，原因の精査と栄養管理目的で同日入院となった。入

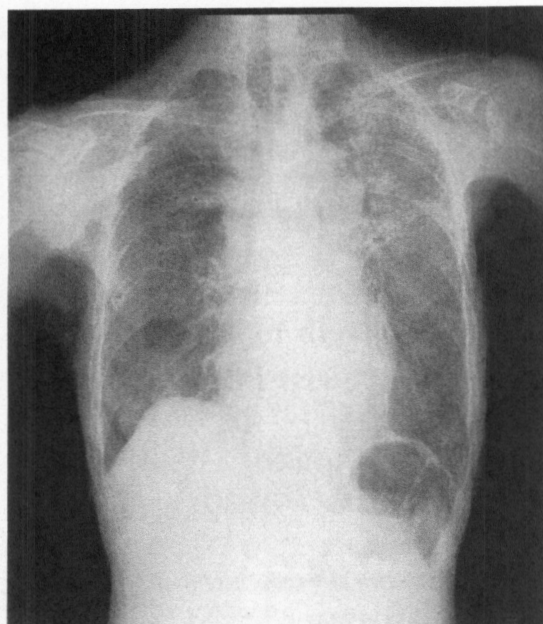


写真4 S-1 休薬から12日目の胸部単純X線写真  
両側肺野にびまん性不透過像を認める。

院時体温は36.5℃で、咳や息切れの訴えは認めなかった。臨床検査所見では白血球数2,100/ $\mu$ Lと低下、CRP 0.1mg/dL以下であったが、LDHは325IU/Lと上昇していた。その他の検査値に異常は認められなかった。食欲不振による経口摂取不良のため、補液、補食を用いて対応した。また、全身倦怠感が続いていたためS-1の3コース目は開始しなかった。

S-1 休薬から11日経過後、夜間に38.8℃の発熱を認めた。胸部単純X線写真を撮影したところ、両側肺野に間質影の増強を認めた(写真4)。臨床検査所見では白血球数3,520/ $\mu$ L、CRP 1.2mg/dLと以前の検査所見に比較して上昇していた。また、LDHも311IU/Lと高値を示していた。胸部CTでは両側肺野にすりガラス状陰影を認めたため、間質性肺炎と診断した(写真5)。同日よりスルタミシリントシル酸塩水和物(以下SBTPC)3g/日静脈投与を開始した。SBTPC投与2日経過後も解熱せず、当院呼吸器内科に対診したところ、ニューモシスチスおよびサイトメガロ感染による肺炎を疑い、ペンタミジンイセチオン酸塩(以下PI)120mg/日、ガンシクロビル(以下GCV)300mg/日の静脈投与を開始されたが、その後も臨床症状に改善は認めなかった。臨床検査においてサイトメガロウイルスは検出されず、(1→3) $\beta$ -Dグルカンは18.7pg/mLと正常値であった。

S-1を原因とした間質性肺炎の発症を疑い、薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: 以



写真5 S-1 休薬から12日目の胸部CT画像  
両側肺野にすりガラス状陰影が広がっている。

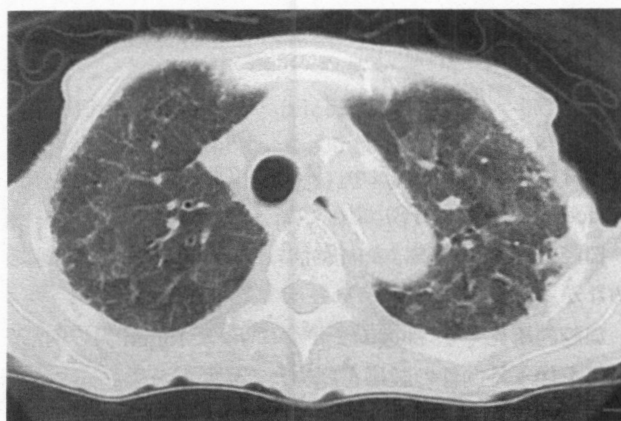


写真6 S-1 休薬後26日目の胸部CT画像  
両側肺野のすりガラス状陰影は一部残存するも改善がみられた。

下DLST)でS-1を評価したところ、陽性であった(cpm値: control 125cpm: S-1 618cpm, stimulation index (SI) 496%)。その後呼吸器内科医の指示により、パズフロキサシンメシル酸塩(以下PZFX)1,000mg/日、プレドニゾロン(以下PSL)20mg/日を投与した。S-1 休薬から22日後より解熱傾向を認め、休薬26日後の胸部CTにおいてすりガラス状陰影は、両側肺野に一部残存するも改善がみられた(写真6)。その後間質性肺炎の再燃は認めなかった(図1)。間質性肺炎の原因と考えられたS-1は患者に説明したうえで以後中止した。しかしS-1 休薬より約3か月経過した時点で右側下顎歯肉に硬結を触知する腫瘤を認め、画像所見において再発が疑われた。本人、家族と相談したところ、治療を望まなかったため、その後は当院緩和ケア科と対応し、再発から2か月後に原病死した。

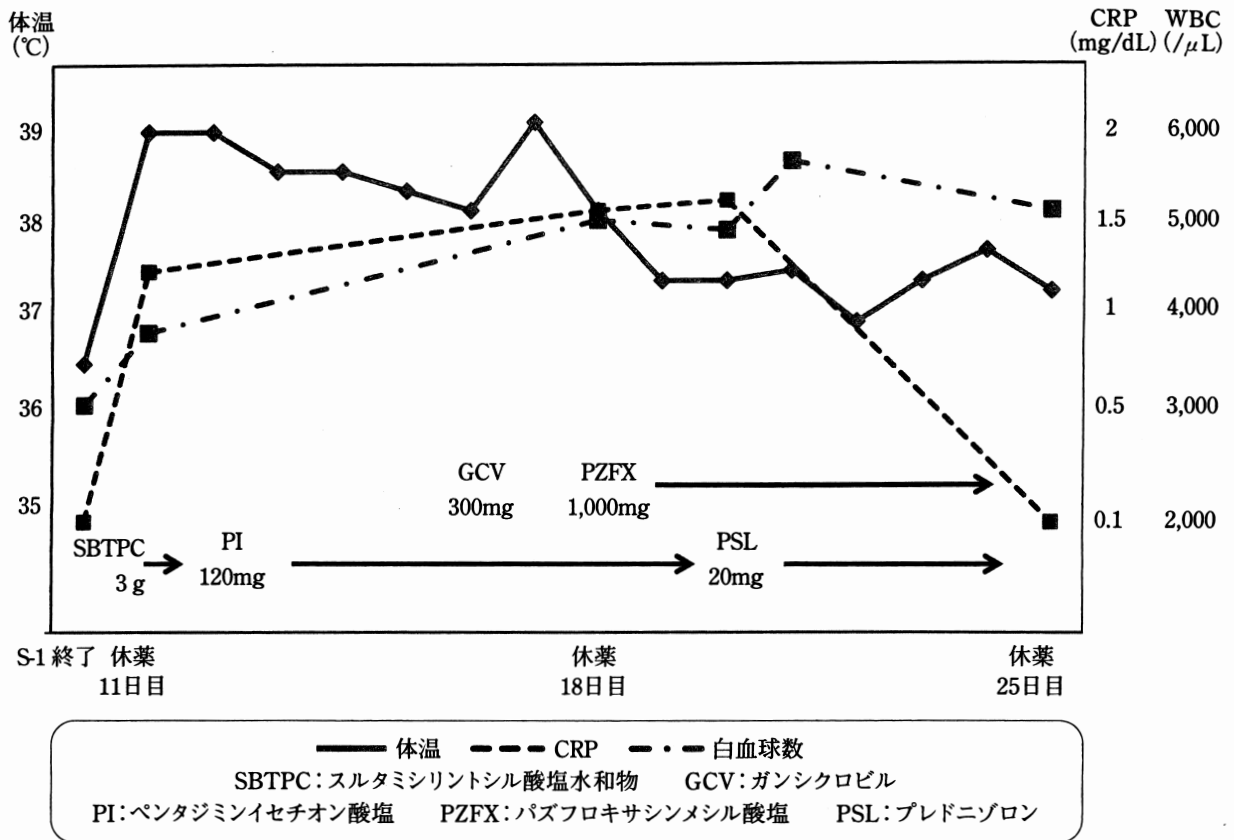


図1 臨床経過

考 察

S-1は、5-FUのプロドラッグである Tegafur (以下 FT) に、5-FUの分解酵素である Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の拮抗阻害剤 Gimeracil (以下 CDHP) と 5-FUの消化管毒性を抑制する Otercil potassium (以下 Oxo) という2種類の modulator を配合した経口抗癌剤である。S-1による化学療法の適応症としては、進行癌の治療後など腫瘍の再発、転移が想定される場合の補助療法、もしくは重複癌、手術拒否例などの手術不能症例が挙げられる<sup>11,12)</sup>。S-1は重篤な副作用の少なさから、通院下での化学療法としても広く使用されている。S-1の主な副作用は消化器症状や骨髄抑制であり、間質性肺炎の頻度は0.0287%とかなり低いものである<sup>13)</sup>。S-1が原因と考えられた間質性肺炎の報告例は僅かで、本邦の報告例は、自験例を含め9例であった<sup>14~21)</sup>。とくに口腔癌症例に使用したS-1を原因とした間質性肺炎は自験例を含め2例<sup>17)</sup>のみであった。治療後もしくは手術不能症例に対する化学療法は患者の体力、免疫力の低下が予想され、S-1の使用についても厳重な経過観察が必要と考えられる。また、S-1が原因と考えられた間質性肺炎の発症により死亡した例<sup>15,16)</sup>も報告されており、十分な注意が必要と考える。

薬剤性間質性肺炎は、類似の病態を示す疾患との鑑別が難しく、診断に難渋することが多いとされている<sup>22)</sup>。自験例では、①臨床検査において真菌感染および間質性肺炎時に高値となる $\beta$ -Dグルカンが正常値であり、サイトメガロウイルスも陰性であったこと、②S-1によるDLSTが陽性であったこと、③抗菌薬がほぼ無効であったこと、④S-1の内服開始後、全身倦怠感が徐々に増悪していたことからS-1を原因とした間質性肺炎と診断した。

薬剤性肺炎を主体とする薬剤性肺障害の発症機序は未だ不明であるが、①肺胞・気道を構成する細胞を障害する薬剤およびその代謝物による直接障害、②免疫細胞の賦活化による過敏反応(アレルギー反応)による障害の2つと考えられている<sup>23~25)</sup>。さらに、これらは①遺伝的要因(薬剤代謝系遺伝子、免疫関連遺伝子など)、②固体の年齢的背景(加齢現象)、③肺における先行病態(とくに慢性炎症性肺疾患の存在)、④併用薬剤との相互作用など多様な背景因子で修飾されていると考えられている<sup>25)</sup>。しかし、いずれの説も推測の域は出ていない。アレルギーに関してはI~IV型のすべての型の反応がありえるが、III型ないしIV型の反応が主体と考えられている<sup>26)</sup>。S-1はフルオロウラル系代謝拮抗薬のため、薬剤性肺炎の発症機序は

S-1による直接障害を第一に考えるが、自験例ではDLSTが陽性であることからアレルギー反応が関与した発症機序が疑われた。

DLSTは薬剤性アレルギーを簡便に評価する*in vitro*試験法として汎用されているが、その判定基準は確定されたものではなく、薬剤によっては陽性となりやすいものもある。とくに5-FU系抗癌剤に関しては、その薬理学的作用によりthymidineの取り込み亢進作用があることから、3H-thymidine取り込み量を指標とするDLSTの試験法は、アレルギー評価を正確に行えない可能性が指摘されている<sup>25)</sup>。また、疑陽性が多いことから臨床症状などの評価とあわせて慎重に判断することが推奨されている<sup>27)</sup>。S-1はFT、CDHPおよびOxoの3成分を含有する薬剤であるが、自験例ではそれぞれの成分に対してのDLSTは行っていない。Tadaら<sup>17)</sup>は個々の成分についてDLSTを施行し、FTに陽性所見を認め、またOxoについてもわずかに陽性所見が認められたとしている。また、FTを主成分とするUFTの投与が原因と考えられた間質性肺炎は本邦で3例報告されている<sup>28-30)</sup>。

S-1は4週間連続投与し、2週間の休薬を行う1コース6週間の投与方法(4週法)が基本とされている。しかし、2週間連続投与し、1週間の休薬を行う1コース3週間の投与方法(2週法)が従来の投与方法に比べて有害事象が減少したとの報告が散見されるようになった<sup>31,32)</sup>。木村ら<sup>31)</sup>は副作用発現頻度が4週法では92%、2週法では71%に認め、Grade 3以上の副作用は4週法では21%、2週法では8%であったことを報告している。自験例は高齢者であり、手術後で体力の低下も予想されたため、2週間連続投与方法を選択したが、間質性肺炎を生じた。

薬剤性肺炎の治療法としては、軽症例では原因薬物の投与中止のみでも軽快するとされている。肺障害の程度により、原因薬物の投与中止に加えて、副腎皮質ステロイド薬の投与が推奨されている<sup>25)</sup>。自験例もS-1の投与中止に加えてステロイド薬を使用し、症状の軽快を得た。肺炎の原因は不明であったため、肺炎症状出現初期より呼吸器内科医に対診した。抗菌薬をはじめとした使用薬剤や、原因の検索について相談を繰り返し、S-1を原因とした間質性肺炎の診断に至った。癌化学療法に際し、呼吸器内科をはじめとした関連各科と連絡を密にする重要性を改めて実感した。

口腔領域の癌に対してS-1は、今後使用される機会が増加していくと考えるが、治療中における呼吸状態にも十分な注意をおき、早期対応することが重要であると考えられた。工藤<sup>33)</sup>はゲフィニチブ、レフルノミドの薬剤性肺炎に対して「男性」、「喫煙歴」、「既存の肺線維症ないし間質性肺炎」が共通の発症リスク因子としている。自験例ではS-1を開始する以前の肺機能検査で、軽度の拘束性換気

機能障害を認めていた。このような場合には乾性咳嗽や労作時呼吸困難などの自覚症状の有無、経皮的動脈血酸素飽和度の変化、胸部聴診にて捻髪音などの異常呼吸音の有無を確認し、CTなど胸部の精査を詳細に行うことによって、早期対応できた可能性があったと思われる。

## 結 語

今回われわれは、S-1投与が原因と考えられた間質性肺炎を経験したので、その概要に文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第30回日本口腔腫瘍学会総会(2012年1月、埼玉)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

- 1) Robbins KT, Kumar P, et al: Targeted chemotherapy for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head and Neck* 22: 687-693, 2000.
- 2) 山本憲幸, 藤内 祝, 他: 口腔癌に対する浅側頭動脈よりの超選択的動注法(HFT法)を用いた連日同時放射線化学療法. *頭頸部癌* 33: 6-10, 2007.
- 3) 池田陽一: TPF療法. 有吉寛監修; エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック. 第1版, メディカルレビュー社, 大阪, 2004, 32-33頁.
- 4) 藤井正人: 頭頸部がんⅡ. TPF療法の現状. *癌と化学療法* 38: 1098-1102, 2011.
- 5) 大西雅司, 中城公一, 他: 超選択的動注化学療法, 放射線同時併用療法を施行した超高齢者舌癌の1例. *日口誌* 20: 169-173, 2007.
- 6) 石橋美樹, 増田典男, 他: 手術不能進行下顎肉癌に対しS-1併用の放射線化学療法が有効であった1例. *癌と化学療法* 34: 1837-1839, 2007.
- 7) 犬山征夫, 木田亮紀, 他: 進行・再発頭頸部癌患者に対するS-1の後期臨床第Ⅱ相試験—他施設共同研究—. *癌と化学療法* 28: 1381-1390, 2001.
- 8) 古賀 真, 青木将虎, 他: 口腔癌症例に対するS-1による姑息的化学療法の臨床評価. *癌と化学療法* 34: 719-723, 2007.
- 9) 山本和美, 尾原清司, 他: 頬粘膜から上顎肉, 上顎洞へと進展した口腔扁平上皮癌に対しTS-1単独療法によりCRが得られた1例. *癌と化学療法* 31: 635-637, 2004.
- 10) 田村隆行, 谷尾和彦, 他: 低用量S-1単独療法が奏功した超高齢者の進展口腔癌の3例. *癌と化学療法* 39: 1107-1109, 2012.
- 11) 佃 守, 石戸谷淳一, 他: 頭頸部進行扁平上皮癌に対するS-1補助化学療法. *癌と化学療法* 33: 172-178, 2006.
- 12) 永橋立望, 鈴木章之, 他: 頭頸部癌再発症例, 肺転移症例に対する外来化学療法としてのTS-1使用効果. *頭頸部腫瘍* 30: 111-115, 2004.
- 13) 弦間昭彦, 吉村明修, 他: TS-1特定使用成績調査(間質性肺炎)の検討結果について. *日癌治* 41: 484, 2006.

- 14) Kurakawa E, Kasuga I, et al : Interstitial pneumonia possibly due to a novel anticancer drug, TS-1: First case report. *Jpn J Clin Oncol* 31: 284-286, 2001.
- 15) 鶴田 敦, 田中新司, 他 : TS-1 によると思われる間質性肺炎で死亡した胃癌骨転移症例. *京大医大誌* 114: 151-158, 2005.
- 16) Kohei S, Masaki M, et al : A case of suspected S-1 induced interstitial pneumonia. *Jpn J Cancer Chemother* 34: 619-622, 2007.
- 17) Tada Y, Takiguchi Y, et al : Pulmonary toxicity by a cytotoxic agent, S-1. *Intern Med* 46: 1243-1246, 2007.
- 18) 野原 淳, 野口哲男, 他 : TS-1 投与開始から 12 か月後に発症したと疑われる薬剤性間質性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 46: 206-209, 2008.
- 19) 山本直人, 大島 貴, 他 : 胃癌に対する S-1 投与中に発生した間質性肺炎の 1 例. *癌と化学療法* 35: 1935-1937, 2008.
- 20) 上山庸佑, 山本大悟, 他 : 乳癌術後骨転移に対し S-1 投与中に急性間質性肺炎を合併した 1 例. *癌と化学療法* 37: 1603-1606, 2010.
- 21) 久賀祥男, 田中友隆, 他 : 進行大腸癌に対する S-1 + CPT-11 療法中に発症した薬剤性間質性肺炎の 1 例. *癌と化学療法* 38: 469-472, 2011.
- 22) 阪本哲一, 坂下正典, 他 : フルオロウラシルによると思われる薬剤性間質性肺炎の 1 例. *総合臨床* 51: 1074-1077, 2002.
- 23) Cooper JAD Jr : Drug-induced pulmonary disease. Part1-cytotoxic drugs-. *Am Rev Respir Dis* 133: 321-340, 1986.
- 24) Cooper JAD Jr : Drug-induced pulmonary disease. Part2-noncytotoxic drugs-. *Am Rev Respir Dis* 133: 488-505, 1986.
- 25) 三藤 久 : 薬剤性肺炎—呼吸不全を招く疾患. *Medicina* 47: 1404-1408, 2010.
- 26) 小畑秀登, 城戸優光 : 間質性肺病変. *別冊日本臨床領域別症候群* 4: 825-827, 1993.
- 27) 川端留美, 小井田雅弘, 他 : TS-1 に対するアレルギー試験としてのリンパ球刺激試験 (DLST) の意義. *癌と化学療法* 33: 345-348, 2006.
- 28) 山城清二, 崔 承彦, 他 : UFT により薬剤性間質性肺炎を発症した 1 例. *内科* 76: 796-799, 1995.
- 29) 松島秀和, 高柳 昇, 他 : UFT による薬剤性肺炎の 1 例. *日胸* 59: 801-805, 2000.
- 30) 大谷哲史, 安藤俊二, 他 : UFT による薬剤性肺臓炎の 1 例. *日本呼吸器内視鏡* 25: 578 2003.
- 31) 木村 豊, 吉川宣輝, 他 : 副作用軽減を目的とした TS-1 の 2 週投与 1 週休薬投与法. *癌と化学療法* 29: 1403-1409, 2002.
- 32) 鈴木麻衣子, 吉澤泰昌, 他 : 口腔癌患者における TS-1 投与で生じる有害事象の検討—2 週投薬 1 週休薬によって発現する皮疹を中心に—. *日口外誌* 57: 193-198, 2011.
- 33) 工藤翔二 : 日本人にとっての薬剤性肺障害. *日胸* 65: 963-970, 2006.