

症 例

ステロイド漸減中に増悪を来した肺癌術後放射線肺臓炎の1例

朝井 克之^{*1,*2}, 閨谷 洋^{*1}, 浅野 寿利^{*1}, 鈴木 一也^{*2}, 大井 諭^{*2,*3}
 伊藤 靖^{*2}, 高橋 毅^{*2}, 数井 暉久^{*2}

要 旨

症例は53歳, アルコール性肝硬変のある男性. 左肺腺癌に対し左肺下葉切除 ND2a 施行. pN2 (#7, #8) のため, 術後に両側肺門, 縦隔および鎖骨上部に放射線照射50Gy を追加した. 照射終了1週間後より, 発熱を認め放射線肺臓炎と診断した. prednisolone (PSL) 内服により軽快したが, PSL 減量中に再度高熱を認めた. CT で放射線非照射部位にもすりガラス様陰影を認め, 放射線肺臓炎の急性増悪の診断で, methylprednisolone (mPSL) によるパルス療法を行ったが, PSL による維持療法中に急性呼吸不全に陥った. CT では両肺全体にすりガラス様陰影の拡大を認めた. ステロイドパルス療法の追加により症状は改善し, また CT 上陰影も消失し, 入院後97日目に退院した. 経過中に血中 Cytomegalovirus antigenemia および Candida 抗原が陽転した. 放射線肺臓炎はステロイド漸減中にも急性増悪を来することがあり, ステロイド投与法および二次感染には十分な注意を要する.

索引用語: 肺癌, 放射線肺臓炎, ステロイド療法, サイトメガロウイルス
 lung cancer, radiation pneumonitis, steroid therapy, cytomegalovirus

はじめに

肺癌に対する放射線治療の合併症として, 放射線肺臓炎は比較的頻度の高いものであるが, 時に致命的な肺機能障害を起こすことがある. 今回我々は左肺癌の術後照射終了後早期に発生し, ステロイド漸減中に増悪を来した放射線肺臓炎の1例を経験したので報告する.

症 例

症 例: 54歳, 男性.
 主 訴: 発熱, 咳嗽.
 既往歴: アルコール性肝硬変.
 喫煙歴: 20本/日, 30年間.
 家族歴: 父は喉頭癌で, 姉は白血病で死亡.
 現病歴: 検診で発見された左肺腺癌に対し2000年3

月29日左肺下葉切除 ND2a 施行 (well differentiated papillary adenocarcinoma pT1N2M0-stageIIIA). 縦隔リンパ節 (#7, #8) に転移陽性であったため, 4月19日より5月26日まで両側肺門, 縦隔および鎖骨上部に放射線照射 (2Gy×25回, 計50Gy) を行い, 5月29日退院となった. 退院後より発熱, 咳嗽が出現した. 6月9日外来受診時 CT 上放射線肺臓炎と診断した. prednisolone (30mg/日) を開始し, 症状の軽快を認めた. しかし PSL を漸減中, 6月24日から39°C代の発熱が続く. 放射線肺臓炎の増悪の診断で6月26日入院となった.

入院時現症: 身長177 cm, 体重70 kg, 体温37.8°C, 血圧128/68mmHg, 脈拍86回/分, 両側上肺野に Velcro ラ音を聴取した. 前胸部にクモ状血管拡張を認めた.

入院時検査所見: 血液検査では白血球4,600/ μ l, 血小板9×10⁴/ μ l, 生化学検査では CRP は5.1mg/dl と高値で, T-Bil 1.6mg/dl, GPT 84IU/l, LDH 253IU/l と軽度の肝障害所見を認めた. 血中 Candida および Aspergillus 抗原, Cytomegalovirus antigenemia はす

*¹藤枝市立総合病院 心臓呼吸器外科
 *²浜松医科大学 第1外科, *³富士宮市立病院 外科
 原稿受付 2001年 7月12日
 原稿採択 2001年 10月3日

べて陰性であった。喀痰の抗酸菌および一般細菌検査も陰性であった。

入院時胸部 X 線写真：両側肺尖部縦隔側を中心に淡い濃度上昇域を認めた (Fig. 1)。

入院時胸部 CT：両肺上葉縦隔側放射線照射部に索条影を、その外側にすりガラス様陰影を認めた (Fig.

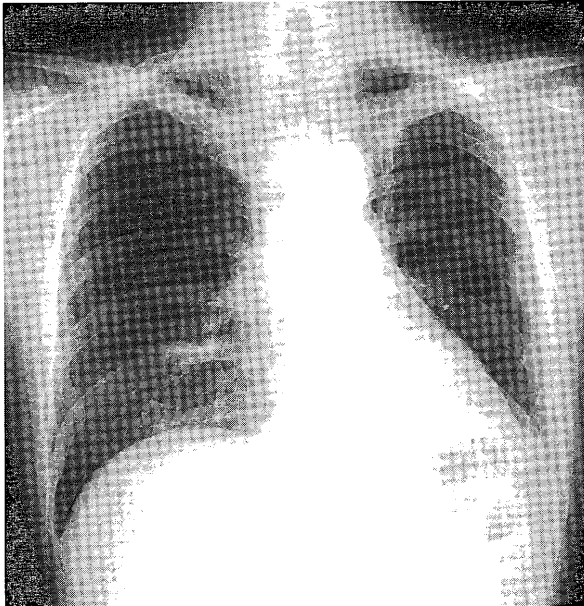


Fig. 1 Chest X-ray on admission showing faint fibrous changes in the mediastinal side of both upper lung fields (within the radiation portal).

2)。

入院後経過 (Table 1)：入院翌日の 6 月 27 日 38.0°C の発熱を認めたため、methylprednisolone (mPSL) 500 mg/日 × 3 日間のパルス療法を行った。これが奏効し発熱を認めなくなったため、6 月 30 日より PSL 30mg/日内服とした。しかし 7 月 2 日から再度発熱を認め、7 月 4 日より 40°C の発熱があり、7 月 6 日には 40.5°C の発熱とともに急速に進行する呼吸困難をも生じ、酸素 4 l/分マスク下で動脈血 PO₂ 49.0mmHg, PCO₂

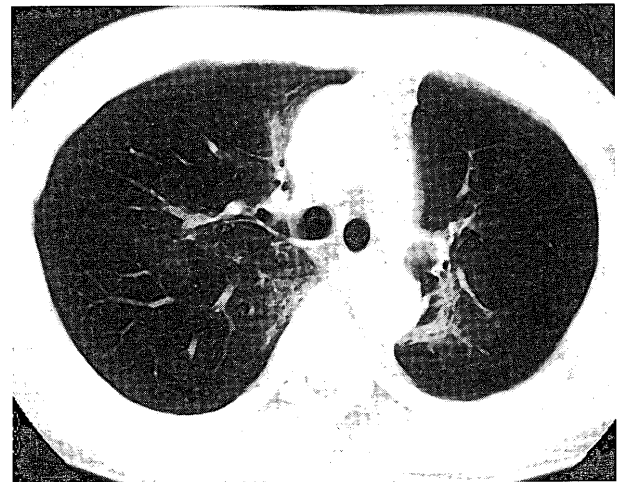
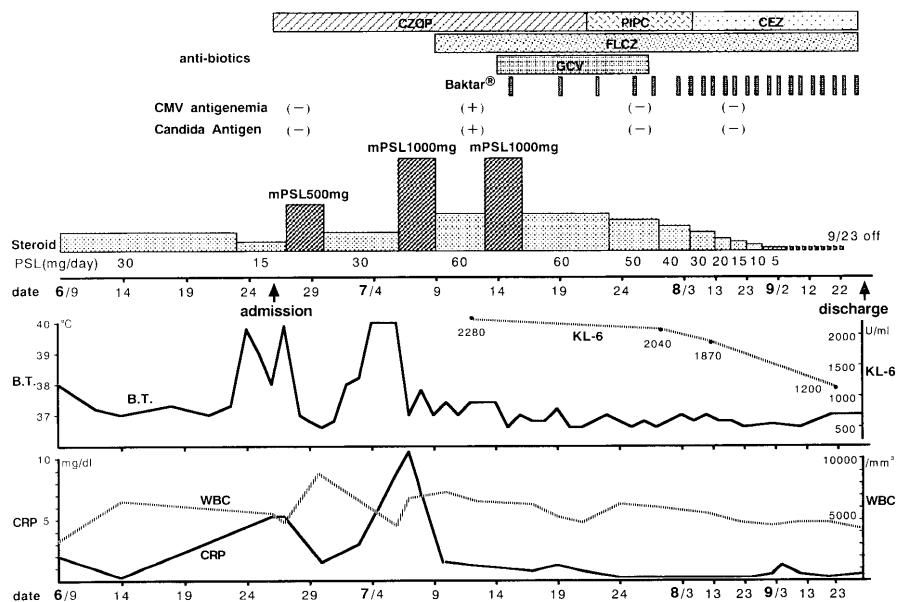


Fig. 2 Chest CT on admission showing fibrous shadows in the mediastinal side of both upper lung fields (within the radiation portal).

Table 1 Clinical course



CZOP: cefozopran, PIP: piperacillin, CEZ: cefazolin, FLCZ: fluconazole, GCV: ganciclovir, B.T.: body temperature

36.1mmHg と高度の低酸素血症の状態となった。CT ではすりガラス様陰影は照射野外にも広範囲に拡大し (Fig. 3), 放射線肺臓炎の急性増悪または二次感染による肺炎を疑い, ステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg/日×3日間) および抗菌薬 (cefazopran, fluconazole) 投与を行った。パルス療法により発熱も37°C代までとなり, 7月9日の胸部CTでも陰影は消失傾向にあったため, 7月13日より再度 mPSL 1,000mg/日×3日間のパルス療法を追加した。パルス療法間はPSL 60mg/日内服で維持した。急性増悪時の喀痰培養は陰性であったが, 7月12日提出の血液検体より Cytomegalovirus antigenemia および Candida 抗原が陽性であったため, 7月14日より ganciclovir 400 mg/日を投与開始した。その後発熱は認めず, 血中 Cytomegalovirus antigenemia および Candida 抗原も陰性化した。パルス療法後の維持療法は7月16日より PSL 60mg/日から開始し, 7月19日のCTでは両肺のすりガラス様陰影は消失していたため (Fig. 4), PSL をゆっくりと漸減し9月23日に離脱できた。9月30日退院となった。退院後5カ月経過した現在, 放射線肺臓炎の再燃は認めず経過観察中である。

考 察

肺癌術後のリンパ節転移制御のための放射線照射はこれまでいくつかの無作為比較試験が行われ, その是非について議論されてきた¹⁻⁶⁾。現在のところリンパ節転移の無いI期で完全切除されたものに対しては, 局所コントロールは得られるが, 生存期間延長には寄与せず, その有効性は否定的である。しかしN2症例に対してはまだその意義は明らかにされていない^{1,7)}。特に左肺原発肺癌では通常の上縦隔からのアプローチでは上縦隔の郭清は不十分になりやすいため, 当院では左肺癌のpN2で縦隔に癌遺残の可能性のある症例に対しては, 局所コントロール目的で術後に肺門から両側上縦隔, 症例により鎖骨上部までの照射を追加している。

放射線肺障害は早期障害 (放射線肺臓炎) と晚期障害 (放射線肺線維症) に分けられる。臨床的に問題となるのは放射線肺臓炎で, 20Gy以上の照射によりII型肺胞上皮細胞が障害され発症する間質性肺炎と言われている⁸⁾。

放射線肺臓炎は肺癌に対する放射線治療の合併症と

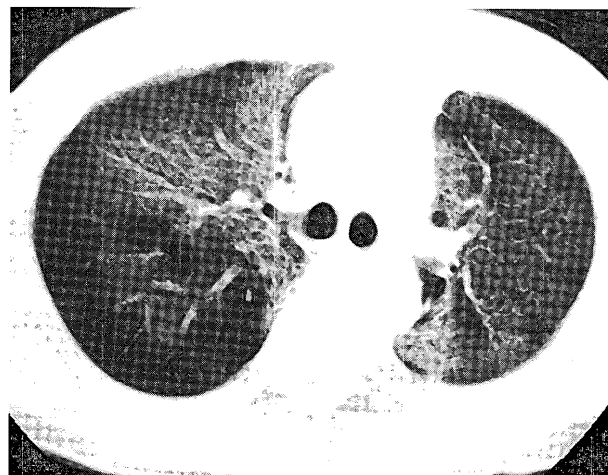


Fig. 3 Chest CT findings on July 6 showing spread of ground glass attenuation in the whole lung field (beyond the radiation portal).

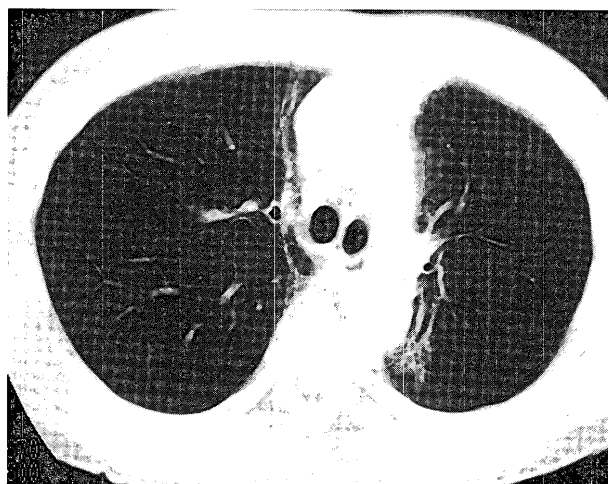


Fig. 4 Chest CT findings on July 19 after steroid pulse therapy shows a marked reduction in ground glass attenuation.

しては比較的頻度の高いものであるが, 多くの場合無症状で特別な治療を要さないことが多い。しかし時として重篤な肺機能障害を来し, 致命的となることもある。その発症に関与する因子としては, 照射条件 (総線量, 分割様式および照射容積), 患者背景 (併存疾患, 化学療法の併用等) などが挙げられる。術後照射は一般的には気管支断端を含む肺門から縦隔にかけて計50~60Gy (2Gy/日×25~30回) であることが多い。肺野病変に対する照射に比べ術後の縦隔肺門照射では症状を有す放射線肺臓炎の発生頻度は少ないとされているが, 症例毎に照射条件が異なるためか, 報告によりその頻度はさまざまである。放射線肺臓炎の有無を

臨床症状で診断するか、CTを用いるのか、その定義自体も曖昧であるが、術後照射によるものについては、Leeら⁹⁾は3.3% (7/211) に grade2以上の放射線肺臓炎を、Mayerら¹⁰⁾は27.6% (23/155) に呼吸困難や乾性咳嗽を、7.1% (11/155) にCTで放射線肺臓炎の所見を認めたと報告している。また Lafitteら³⁾は1.6% (1/60) に放射線肺臓炎による死亡例を報告している。

放射線肺臓炎の典型的な症例では、その発症時期は照射終了後2～3カ月後のことが多いが、これより早く発症し急速な経過をとる症例の報告もある。一般的に発症時期が早いほど、重篤で臨床経過も長いとされているが¹¹⁾、本症例も照射終了後1週間で発症しており、発症時から重症型の肺臓炎であることが予想された。

放射線肺臓炎の範囲は照射野に一致することが多いが、本症例のように照射野以上に広範囲に広がることもある。肺臓炎が照射野以上に拡大した症例の頻度については、渡辺ら¹²⁾は25% (5/20)、Makimotoら¹³⁾は15.3% (17/111) であったと報告している。Fulkersonら¹⁴⁾は胸部放射線照射後の成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)による3死亡例について報告しているが、その正確な機序は明らかにされていない。そのrisk factorについては、Makimotoら¹³⁾は照射前に存在する肺の間質性変化と肺病巣の対側縦隔への40Gy以上の照射を挙げている。最近 Mossら¹⁵⁾は慢性的なアルコールの濫用はARDSのrisk factorとなることをラットを用いた実験から推測しており、本症例もアルコール性肝硬変を併存していることから興味を持たれる報告である。

放射線肺臓炎の治療は一般的には経過観察のみのことが多いが、臨床症状が著明なときにはPSL30～40mg/日からの投与が一般的に行われている。しかし放射線肺臓炎に対するステロイドの有用性は動物実験では証明されているが、これまでに人体での臨床比較試験は行われておらず経験的根拠により投与されているのが現状である¹⁶⁾。ARDSの状態になるような重症例にはmPSLによるパルス療法が有効なこともあるが、ステロイドパルス療法自体の理論的根拠、およびARDSに対するステロイド療法の効果は現在のところ確立されておらず (後者については現在ARDS networkによるrandomized prospective phase III trial

が進行中¹⁷⁾、これも経験的根拠によるものである。ステロイドは放射線肺臓炎の治療薬の中心的役割を担っているが、投与開始時には良好な反応を示すものの、減量時に肺臓炎の悪化を認めることがあることも知られている¹⁸⁾。本症例でもPSL投与開始時およびmPSLによるパルス療法時には良好な反応を示したが、PSL30mgから15mgへの減量直後、およびmPSL500mgによるパルス療法後のPSL30mgの維持療法開始直後に肺臓炎の増悪を認めた。結果的にmPSLによるパルス療法の追加およびPSLの減量をゆっくりと行うことで対処可能であったが、増悪のトリガーとなったと思われる2回のステロイド減量時に漸減量をもう少し少なくしていれば肺臓炎の増悪を予防できたかもしれない。ステロイドの減量時には肺臓炎の悪化に対し十分な注意を要する。

Cytomegalovirus (CMV) はcompromised hostに重篤な感染症を引き起こすことがあり、長期間または大量のステロイド投与はCMV感染症、特にCMV肺炎の重要なrisk factorであるとされている¹⁹⁾。診断としては最近ではCMV antigenemia法が感度、特異度ともに高く、また早期診断が迅速にできる優れた検査法として用いられている²⁰⁾。本症例ではCMV antigenemiaは入院時には陰性であったが、2回目のステロイドパルス療法後に陽転した。大量のステロイド投与がその誘因と思われた。2回目のステロイドパルスにより臨床症状も軽快し、また胸部CT上も改善傾向にあったためCMV肺炎の可能性は低いと考えられたが、antigenemia陽性は活動的なCMV感染巣の存在を示唆するため、ganciclovirの投与を開始した。以降CMV antigenemiaは陰性となった。経過中喀痰および血液の培養検査からは有意な病原体は検出されなかった。当然のことながら、大量および長期にわたるステロイド投与時には十分な感染症対策が必要である。

術後の追加照射や再発に対する照射に加えて、近年縦隔リンパ節転移陽性肺癌に対する術前導入療法として化学療法と併用して放射線照射が行われる機会も増加している。コントロール不良な放射線肺臓炎により手術のタイミングを逸する可能性もあり、呼吸器外科医にとっても放射線肺臓炎に対する認識は一層重要なものになると思われる。

結 語

左肺癌術後の放射線照射後に発症しステロイド治療中に増悪を来した放射線肺臓炎の1例を経験した。放射線肺臓炎の治療に際しては、ステロイド投与法および二次感染には十分な注意を要する。

文 献

- 1) PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* **352**: 257-263, 1998.
- 2) Lung Cancer Study Group: Effect of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* **315**: 1377-1381, 1986.
- 3) Lafitte JJ, Ribet ME, Prévost BM, et al: Postresection irradiation for T2 N0 M0 non-small cell carcinoma: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* **62**: 830-834, 1996.
- 4) Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, et al: The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2 N1-2 M0 disease. *Br J Cancer* **74**: 632-639, 1996.
- 5) Smolle-Juettner FM, Mayer R, Pinter H, et al: "Adjuvant" external radiation of mediastinum in radically resected non-small cell cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* **10**: 947-951, 1996.
- 6) Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, et al: Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* **14**: 99-107, 1996.
- 7) Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al: The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* **80**: 1399-1408, 1997.
- 8) Fajard LF: Morphologic patterns of radiation injury. *Front Radiat Ther Oncol* (Vaeth ed), Basel Karger **23**: 75-84, 1989.
- 9) Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al: Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology* **213**: 845-852, 1999.
- 10) Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al: Postoperative Radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest* **112**: 954-959, 1997.
- 11) Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al: Pulmonary radiation injury. *Chest* **111**: 1061-1076, 1997.
- 12) 渡辺 浩, 壽賀昌子, 土橋佳子, 他: 過去10年間における放射線肺臓炎の臨床的検討. *日胸疾会誌* **33**: 384-388, 1995.
- 13) Makimoto T, Tsuchiya S, Hayakawa K, et al: Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* **29**: 192-197, 1999.
- 14) Fulkerson WJ, McLendon RE, Prosnitz LR, et al: Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer* **57**: 1941-1946, 1986.
- 15) Moss M, Guidot DM, Wong-Lambertina M, et al: The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. *Am J Respir Care Med* **161**: 414-419, 2000.
- 16) Jantz MA, Sahn SA: Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* **60**: 1079-1100, 1999.
- 17) Matthay MA: Conference summary acute lung injury. *Chest* **116** (suppl): 119s-126s, 1999.
- 18) Pezner RD, Bertrand M, Cecchi GR: Steroid-withdrawal radiation pneumonitis in cancer patients. *Chest* **85**: 816-817, 1984.
- 19) 酒井 力, 高木敏之, 松浦康弘, 他: 悪性腫瘍に合併した劇症型サイトメガロウイルス肺炎の6例—臨床的および病理組織学的検討—. *日胸* **54**: 569-574, 1995.
- 20) Eizuru Y, Minematsu T, Minamishima Y, et al: Rapid diagnosis of cytomegalovirus infections by direct immunoperoxidase staining with human monoclonal antibody against an immediate-early antigen. *Microbiol Immunol* **53**: 1015-1022, 1991.

Steroid-withdrawal radiation pneumonitis after postoperative radiotherapy for a primary lung cancer

*Katsuyuki Asai**^{1,*2}, *Hiroshi Neyatani**¹, *Shigetoshi Asano**¹, *Kazuya Suzuki**², *Satoshi Ohi**^{2,*3}
*Yasushi Itoh**², *Tsuyoshi Takahashi**², *Teruhisa Kazui**²

*¹Department of Cardiothoracic Surgery, Fujieda Municipal General Hospital, Shizuoka, Japan

*²First Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

*³Department of Surgery, Fujinomiya City Hospital, Shizuoka, Japan

A 53-year-old man with alcoholic liver cirrhosis underwent left lower lobectomy for primary lung cancer, well differentiated adenocarcinoma, pT1N2M0-IIIa. He received postoperative radiation therapy of a total dose of 50 Gy in 25 fractions to the bilateral hilar, mediastinal and supraclavicular regions. A week after the completion of radiation therapy, he developed radiation pneumonitis, and prednisolone, at a dose of 30mg/day, was initiated. While tapering prednisolone, the pneumonitis was exacerbated. Although the patient responded immediately to methylprednisolone pulse therapy, the condition exacerbated again when maintenance therapy of prednisolone was started after pulse therapy. Subsequently, the patient developed acute respiratory insufficiency. Adding methylprednisolone pulse therapy improved the pneumonitis, and prednisolone was tapered gradually from 60mg/day and the withdrawal of glucocorticoids was successful. At the second exacerbation, Cytomegalovirus and Candida antigens were seropositive. In treating radiation pneumonitis with glucocorticoids, the possibility of steroid-withdrawal radiation pneumonitis and secondary infection should be considered.