

症例報告

発症予測が困難であった肺癌術後間質性肺炎急性増悪の2例

坪井光弘¹⁾, 松本大資¹⁾, 河北直也¹⁾, 梶浦耕一郎¹⁾, 鳥羽博明¹⁾,
中川靖士²⁾, 川上行奎¹⁾, 滝沢宏光¹⁾, 先山正二¹⁾, 近藤和也³⁾,
丹黒章¹⁾

¹⁾徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科

²⁾徳島県立中央病院外科

³⁾徳島大学大学院臨床腫瘍医療学分野

(平成27年6月15日受付) (平成27年8月11日受理)

肺癌術後の間質性肺炎急性増悪は重篤な合併症のひとつであり、しばしば致命的となる。当院で最近経験した肺癌術後間質性肺炎急性増悪の2例について報告する。いずれの症例とも肺癌に対して肺葉切除、リンパ節郭清を行われており、術後4～5日目に間質性肺炎の急性増悪と診断されステロイド投与などの治療を行われた。いずれも術前に間質性肺炎とは診断されておらず、間質性肺炎の診断は急性増悪の際の画像検査及び摘出標本の後方視的な病理検索によってなされた。術前の胸部CT画像ではすべての症例でごく軽度の間質性陰影を認めるのみであった。術前に間質性肺炎と診断されていない場合の術後間質性肺炎急性増悪の診断は困難であるが、術前のCT画像所見で、軽微であっても間質性陰影を認められている場合は急性増悪発症の可能性を念頭において術後経過観察を行うことが重要であると考えられた。

間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) は肺癌の発症率増加と関連すると報告されており¹⁾, しばしばIP合併肺癌を経験する。IPの中でも代表的な疾患である特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) ではしばしば手術、気管支肺胞洗浄などの検査処置、薬剤などが誘因となって急性増悪を発症し予後不良となる場合がある。2012年の胸部外科学会の年次報告²⁾ではIPの術後急性増悪が肺癌術後死因の最多であったと報告されており、IP急性増悪は最も注意すべき合併症であると言える。IP急性増悪に対してはステロイドや免疫抑制剤の投与が行われることが多いが、IP急性増悪の臨

床症状や画像所見は、治療法の異なる細菌性肺炎との鑑別が時に困難であり、IP急性増悪の早期診断と治療開始の妨げとなっている。今回の報告では術前にIPと診断されていなかったにも関わらず肺癌術後にIP急性増悪を発症したと考えられる2例について、臨床的、画像的所見、治療経過などについて検討した。

症 例

症例1: 77歳, 男性。

主訴: 特になし。

既往歴: 高脂血症, 20歳時に急性虫垂炎, 72歳時に白内障に対して手術。

喫煙歴: 10本/日×20年, 40歳で禁煙。

現病歴: 検診目的の胸部X線で右下肺野に異常陰影を指摘された。精査の結果肺腺癌と診断され、手術目的に当科に紹介された。

入院時身体所見: Hugh-Jones分類I, SpO₂99% (room air), 呼吸音清。

入院時呼吸機能検査所見: VC3230ml, %VC105.9%, FEV₁2430ml, FEV₁%76.2%, DLCO11.93ml/min/mmHg (%予測値114.4%)

入院時血液検査所見: 血算, 生化学検査に異常所見なし。腫瘍マーカーはCEA1.5ng/mlと上昇を認めなかった。KL-6, SP-A, SP-Dは測定されていない。

入院時胸部CT所見: 右肺下葉S6に4.2cm大の不整形腫瘍を認めた (Fig. 1a)。腫瘍から離れた位置にごく

わずかな網状陰影を認めた (Fig. 1b)。

入院時 PET-CT 所見：右肺下葉腫瘤に一致して SUV max7.0の集積亢進を認めた。また、右主気管支周囲のリンパ節に SUVmax4.6までの集積亢進を認めた。

入院後の経過：以上より右下葉肺腺癌，cT2aN1M0 stage II A の診断にて胸腔鏡下右肺下葉切除，ND2a-2を行った。手術時間は140分，出血量は100gであった。術後4日目より38℃台の発熱，SpO₂ 87% (room air) の低酸素血症を認めた。血液検査では WBC10800/μl, CRP 10.31mg/dl, KL-6 373U/mlであった。両側胸部で fine crackle を聴取し，胸部 CT では右肺ほぼ全体，左肺上葉を中心に浸潤影を認めた (Fig. 2)。喀痰グラム染色検査ではグラム陽性球菌などが散見されたが明らかな貪食像は確認できなかった。当初は肺炎を疑い抗生剤を投

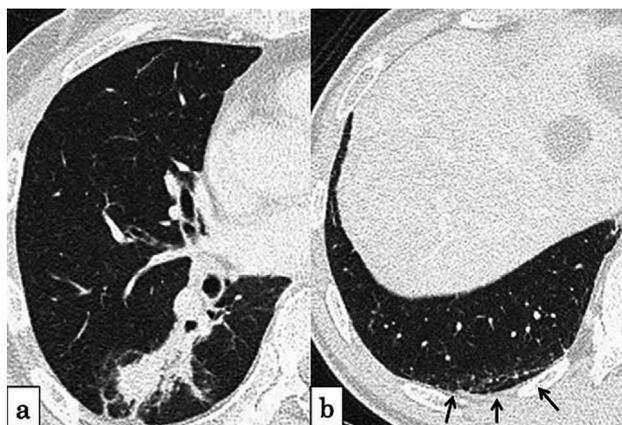


Fig. 1 Chest CT showing a tumor in the right S6 (a) and a faint interstitial shadow in the peripheral portion of the right lower lobe (arrows) (b).



Fig. 2 Postoperative chest CT at acute exacerbation showing bilateral diffuse infiltrates.

与したが画像所見，病状から IPF の急性増悪の可能性も考え発症3日目よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g/day) を開始した。発症後6日目からは人工呼吸管理を行い，ステロイドパルス療法を再度行うも呼吸状態の改善はみられず，発症14日目に永眠した。病理解剖は同意が得られず施行できなかった。

病理組織所見 (手術時切除標本)：主病変は腺癌，pT2aN0M0であった。呼吸状態悪化後に追加検索した非腫瘍部は間質の線維化，肺胞の気管支上皮化などが胸膜下に多くみられ，間質性肺炎の像として矛盾しないものであった (Fig. 3)。

症例2：78歳，男性。

主訴：特になし。

既往歴：腹部大動脈瘤に対して65歳時に人工血管置換術。69歳時に脳梗塞。

喫煙歴：20本/日×20年，40歳で禁煙。

現病歴：検診目的での胸部 X 線で右下肺野に異常陰影を指摘された。精査の結果肺腺癌と診断され，手術目的に当科に紹介された。

入院時身体所見：Hugh-Jones 分類 I，SpO₂ 96% (room air)，呼吸音清。

入院時呼吸機能検査所見：VC3260ml，%VC104.5%，FEV₁2170ml，FEV₁%69.8%，DLCO11.38 (%予測値 87.8%)

入院時血液検査所見：血算，生化学検査に異常所見なし。腫瘍マーカーは CEA2.0ng/ml と上昇を認めなかった。KL-6 355U/ml，SP-A40.9ng/ml，SP-D53.3ng/ml と間質性肺炎のマーカーはいずれも正常範囲内であった。

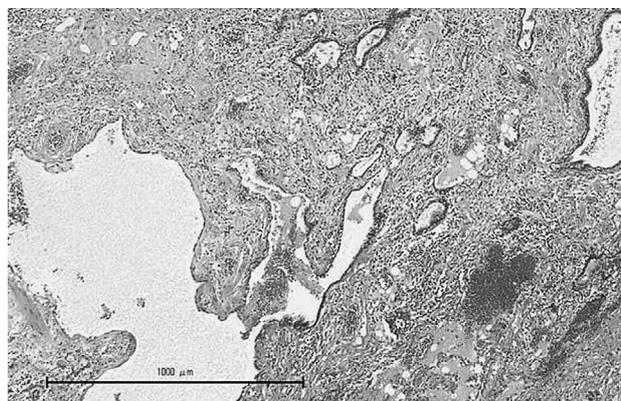


Fig. 3 Pathological findings from the non-tumor part of the resected lung, showing interstitial fibrosis and the bronchial epithelialization of alveolar wall. (HE stain)

入院時胸部CT所見：右肺下葉S8に1.6cmの結節を認めた。両肺下葉の胸膜直下に間質陰影の増強を認めた (Fig. 4)。

入院時PET-CT所見：右肺下葉の結節にはSUVmax 1.3の軽度のFDG集積を認めた。肺門縦隔にはFDG集積を伴うリンパ節腫大は認めなかった。

入院後の経過：以上より右下葉肺腺癌，cT1aN0M0 stage I Aの診断にて胸腔鏡下右肺下葉切除，ND2a-1を行った。手術時間は180分，出血量は125gであった。術後5日目より38℃台の発熱とSpO₂ 94% (room air)の低酸素血症を認めた。血液検査ではWBC5100/μl，CRP 6.36mg/dl，KL-6 373U/mlであった。臨床症状は強くなかったが胸部CTで右肺全体に及ぶ間質陰影の増強が認められた (Fig. 5)。術後肺炎を疑いTAZ/PIPC，LVFXを投与するも陰影の改善を認めなかった。発症後8日目に間質性肺炎の急性増悪の可能性を考慮しpred-

nisolone 50mg/日の内服を開始したところ，投与開始より2週間後の胸部X線で陰影の改善を認めた。prednisoloneは5mg/dayで内服を継続し，術後58日目に退院した。

病理組織所見：主病変は腺癌，pT2aN2M0であった。呼吸状態悪化後に追加検索した非腫瘍部では，胸膜下に膠原線維の増生がみられ，リンパ球浸潤を伴った線維化に正常肺胞が近接しており，間質性肺炎が疑われるものであった (Fig. 6)。

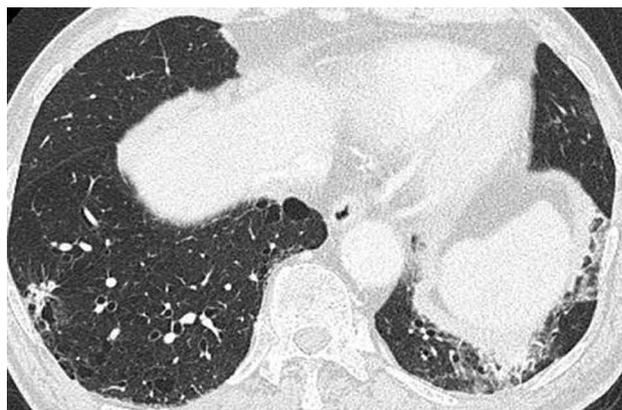


Fig. 4 Chest CT showing a tumor in the right S8 and a interstitial shadow in the peripheral portion of the bilateral lower lobe.



Fig. 5 Postoperative chest CT at acute exacerbation showing diffuse infiltrates of the right lung.

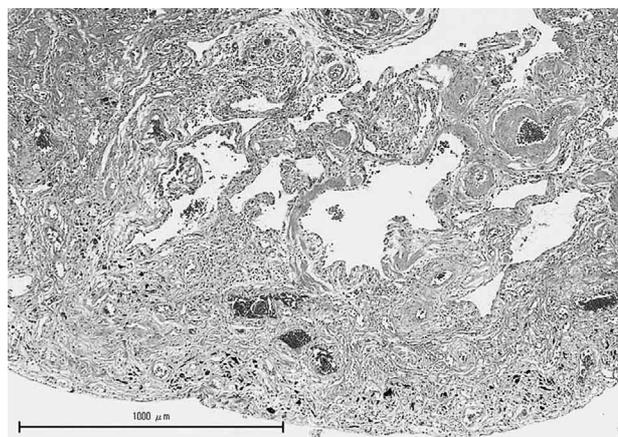


Fig. 6 Pathological findings from the non-tumor part of the resected lung, showing interstitial fibrosis and lymphocytic infiltrate. (HE stain)

考 察

今回報告した2症例では術前の胸部CTでごく軽度の間質性陰影を認めるのみであったが，このようなCT所見であっても組織学的にUIP所見を伴っていること，そしてこのような患者であっても術後に急性増悪を起こす可能性があることがわかった。

ATS/ERS/JRS/ALATによるIPFの診断基準は(1)他原因による間質性肺疾患の除外，(2)HRCTでUIP所見を呈していること，(3)HRCTでのUIP Patternを呈していない場合は画像所見と肺生検による病理組織所見による，とされている³⁾。この基準によるとUIP Patternは肺底部胸膜直下優位の網状陰影，気管支拡張像を伴う蜂巢陰影とされているが，今回の2症例では胸部CTで肺底部胸膜直下の軽微な網状陰影を認めるのみであり，画像所見上は肺底部，胸膜直下優位の網状陰影を呈するPossible UIP Patternであると考えられた。術後の胸部

異常陰影発症後の後方視的病理検索では2例とも胸膜下優位に線維化や気腔内腔の気管支上皮化などの所見を認めた。線維芽細胞巣や胸膜化の蜂巢病変は認められず、病理組織学的にも Possible UIP Pattern であると考えられた。呼吸機能検査では報告した2症例ではいずれも拘束性換気障害を認めていなかったが、いずれも喫煙歴を有しており1秒率の低下を認めていたので、気腫性変化により比較的肺量が保たれ拘束性換気障害を呈さなかった可能性が考えられた。

IPFの急性増悪とは、IPFの慢性経過中に両肺野に新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態であり、本邦で提唱された概念である⁴⁾。2004年のびまん性肺疾患調査研究班報告書⁵⁾は、IPFの経過観察中に1ヵ月以内の経過で(1)呼吸困難の増強、(2)HRCT所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、(3)動脈血酸素分圧の低下、のすべてみられる場合を急性増悪と定義している。今回報告した2例はIPFの経過は明らかではなかったが術後の組織検査でUIPに矛盾しない所見を示しており、術後の呼吸困難の増強と急速に進行した浸潤影を考慮するとIPFの急性増悪である可能性が考えられる。同様の事例として、術前の画像診断でIPFと診断のつかなかった肺癌手術症例の16.4%に限局性のUIP病変を認め、その一部が手術を契機に急性増悪をきたしたとの検討結果⁶⁾や、IPFの経過を有さず急性増悪で発症し診断された症例報告⁷⁾などがこれまでに報告されている。急性増悪に対する治療法は確立したものはないが一般にステロイドと免疫抑制剤が用いられており⁴⁾、今回も治療として症例1ではステロイドパルス療法、症例2ではプレドニゾロンの経口内服処方を行った。

報告した2症例はこれまでにIPFの経過が明らかではないため、IPFの急性増悪の他に、誤嚥性肺炎や細菌性肺炎などを含む術後肺炎や非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia: NSIP)の急性増悪が鑑別診断として考えられる。まず術後肺炎について、症例1では喀痰培養検査で細菌貪食像を認められず、また急速に出現した胸部CTでの浸潤影が両側にわたって広汎に及ぶことなどから術後肺炎は否定的であると考えられた。症例2では一側肺全体に及ぶ浸潤影が抗生剤投与で改善を認めず、結果的にステロイド投与により軽快したことは、細菌性肺炎よりIPFの急性増悪を考えさせられる経過であった。次にNSIPについて、NSIPはIPFと同様に急性増悪をきたすことがあると報告されており⁸⁾、

自験例での鑑別疾患として十分考えられる。NSIPとIPFの鑑別は困難であるが、NSIPでは胸膜直下に病変が少ない⁹⁾ことから今回報告した2症例はIPFの急性増悪である可能性が高いと考えられた。

日本呼吸器外科学会学術委員会によるIPの急性増悪発症のリスク因子探索目的に行われた多施設共同後ろ向きコホート研究では、男性、術前ステロイド投与、KL-6>1000U/ml、%VC<80%、画像上UIPパターン、区域切除以上の解剖学的切除が急性増悪発症のリスク因子であると報告されており¹⁰⁾、それらの項目のスコア化による急性増悪発症リスクを報告している¹¹⁾。これらの研究は術前にIPと診断されている患者を対象に行われておりそのまま当てはめることはできないが、今回の報告例についてみると該当するリスク因子は男性、解剖学的切除の2項目であり、報告¹¹⁾によれば急性増悪の可能性は3.2%とのことであった。今回、術前後に急性増悪の発症の予測が困難であった一因として、両症例ともにリスクスコアが低値であっても急性増悪を生じる可能性があり、注意が必要であると考えられた。

結 語

発症予測が困難であった間質性肺炎術後急性増悪の2例について報告した。2症例とも術前CTで軽微な間質陰影を伴っており、リスク因子が乏しい場合でも術後急性増悪が出現する可能性があると考えられた。なお、本論文の要旨は第76回日本臨床外科学会総会にて発表した。

謝 辞

本例の病理組織学的所見について、詳細に御検討下さいました徳島大学病院病理部の坂東良美部長に深謝いたします。

利益相反

本論文において申告する利益相反はない。

文 献

- 1) Hubbard, R., Venn, A., Lewis, S., Britton, J.: Lung Cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care*

- Med., 161 : 5-8, 2000
- 2) Masuda, M., Kuwano, H., Okumura, M., Amano, J., *et al.*: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg., 62 : 734-764, 2014
 - 3) Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., *et al.*: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 183 : 788-824, 2011
 - 4) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2004
 - 5) 谷口博之, 近藤康博: 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班平成15年度研究報告書: 114-119, 2004
 - 6) 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 中島由槻: 限局性慢性間質性肺炎 (限局性 UIP) 127例の予後: びまん性間質性肺炎への進展の可能性. 日呼外会誌, 37 : 177-182, 1999
 - 7) Sakamoto, K., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Ono, K., *et al.*: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease. Eur. Respir. Rev., 18 : 129-32, 2009
 - 8) Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King, T. E. Jr., *et al.*: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188 : 733-748, 2013
 - 9) Silva, C. I., Müller, N. L., Lynch, D. A., Curran-Everett, D., *et al.*: Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. Radiology, 246 : 288-297, 2008
 - 10) Sato, T., Teramukai, S., Kondo, H., Watanabe, A., *et al.*: Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 147 : 1604-1611, 2014
 - 11) Sato, T., Kondo, H., Watanabe, A., Nakajima, J., *et al.*: A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63 : 164-172, 2015

Acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer. Analysis of two cases.

Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Daisuke Matsumoto¹⁾, Naoya Kawakita¹⁾, Koichiro Kajiura¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, Yasushi Nakagawa²⁾, Yukikiyo Kawakami¹⁾, Hiromitsu Takizawa¹⁾, Shoji Sakiyama¹⁾, Kazuya Kondo³⁾, and Akira Tangoku¹⁾

¹⁾Department of Thoracic, endocrine surgery and oncology, Tokushima University graduate school, Tokushima, Japan

²⁾Department of Surgery, Tokushima prefectural central hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Oncological medical services, Tokushima University graduate school, Tokushima, Japan

SUMMARY

Acute exacerbation of interstitial pneumonia (IP) is one of the most severe and fatal postoperative complications in lung cancer patients underlying IP. We treated two patients suffered from acute exacerbation of IP after pulmonary resection for lung cancer. We analyzed their clinical findings. Thoracoscopic lobectomy with mediastinal lymph node dissection was performed in these cases. The patients were diagnosed with acute exacerbation 4 or 5 days after operation and treated with steroids. Both patients had not been diagnosed as IPs before surgery, however, IPs were diagnosed by retrospective analysis of pathological examination for the removal lungs. Chest CT before surgery showed an interstitial shadow in the lung field faintly in these cases. It should be considered that patients who show a faint interstitial shadow in chest CT could potentially cause an acute exacerbation of IP after lung cancer operation.

Key words : lung cancer, interstitial pneumonia, acute exacerbation