

SBRT 後、致死性的肺臓炎を来たした間質性肺変化を有する 1 症例 A report on a case of fetal radiation pneumonitis caused by palliative irradiation to the spine after stereotactic body radiotherapy (SBRT)

湊川 英樹^{1*}、高階 力也¹、大塚 愛美¹、西川 由紀子¹、西山 典明¹、南部 敏和²
Hideki minatogawa^{*}, Rikiya Takashina, Manami Ootsuka, Yukiko Nishikawa, Noriaki Nishiyama,
Toshikazu Nanbu

1 北海道がんセンター 放射線治療科、2 北海道がんセンター放射線診断科

1 Department of radiation oncology, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan

2 Department of radiology, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan

2022年11月2日論文受領、修正依頼11月17日、最終受領日12月1日

【要旨】背景肺に間質性変化を有する症例に対して放射線治療を行うべきかどうかは、実臨床において慎重な検討が必要となる。今回、治療前の背景肺に間質性変化を有する症例に対してSBRTを行い、治療後に致死性的肺臓炎をきたした1例を経験したので報告する。症例は70代男性、前医にて臨床的肺癌の診断で、当科紹介となりSBRTを行った。治療後5ヶ月目に放射線性肺臓炎をきたしたがステロイド投与によって改善。照射後7ヶ月目に肺臓炎の再燃をきたし、ステロイドの再投与によって、一旦は症状の改善を認めていたが同時期に脊椎転移を発症。肺野を含む脊椎への照射5日目に両肺野に広がる肺炎像を認め、照射後7日目に死亡した。

【責任著者の連絡先】湊川 英樹

〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号 北海道がんセンター TEL011-811-9111 FAX011-832-0652

e-mail: minatogawahideki0213@gmail.com

【キーワード】 SBRT, fatal radiation pneumonitis, interstitial lung disease, palliative radiotherapy

【利益相反】 開示すべき利益相反状態はない。

【グラント】 なし。

【Abstract】 We report a case in which a patient with interstitial lung changes prior to treatment underwent SBRT and developed fatal radiation pneumonitis after treatment. He was a male in his 70s, and he was diagnosed with clinical lung cancer at previous hospital. The patient was referred to our department and SBRT was performed. He developed radiation pneumonitis in the fifth month after treatment, which improved with steroid administration. In the seventh month after SBRT, the pneumonia flared up again, and the symptoms were temporarily improved by re-administration of steroids, but spinal metastasis developed at the same time. On the fifth day of irradiation to the spine, including the lung fields, pneumonia spreading to both lung fields were observed, and the patient died on the seventh day after irradiation.

【緒言】

体幹部定位放射線治療(Stereotactic Body radiation Therapy : SBRT)は、原発性肺癌、転移性肺腫瘍の重要な治療選択肢の1つである。放射線性肺臓炎はSBRT後の代表的な合併症の一つでありその頻度は9-30%程度とされ^{1,2,3}、中でも致死性的肺臓炎の頻度は0.43-1%程度とされる^{4,5}。今回、当院において治療前のCTで間質性変化を有する症例に対してSBRTを行った後、放射線性肺臓炎をきたし一旦は軽快したが、脊椎への緩和照射をきっかけに致死性的肺臓炎をきたした1例について報告する。

【症例】

治療前経過および画像所見

70代男性、前医にて右S6に腫瘍を指摘されたが、経気管支肺生検では確定診断がつかずS6原発臨床的肺癌の診断となった。既往歴は肺気腫、2型糖尿病、高血圧。1日40本で50年間に及ぶ喫煙歴があり、受診時の5年ほど前より禁煙していた。胸部CTでは右肺S6に27×20mm大の腫瘍を認めた。また、両肺に気腫性変化および下肺野背側胸膜付近を主座とした間質変化を認めた(図1)。前医で撮像されたPET-CTでは、

読影医によって、肺野に気腫性変化と間質性変化が指摘されていた。間質変化へのFDGの集積は指摘されていない。肺活量(VC: Vital Capacity)は3320ml、1秒量(FEV1: Forced Expiratory Volume in one second)は1440ml、肺拡散能/肺容量(DLCO/VA Diffusion Capacity of the lung for Carbon Monoxide/Alveolar Volume)は50.6%であった。前医呼吸器外科では、閉塞性障害+拡散障害があるため手術を行った場合、術後在宅酸素療法が必要となる可能性が高いことを伝えられたため、放射線治療を希望され当科を紹介受診。治療に伴う合併症のリスクについて十分な説明を行い同意を得た後、SBRTでの治療を行う方針となった。

SBRTの放射線治療計画

4DCTで撮像を行い、施設方針に従い、以下のターゲット設定を行った。腫瘍として設定したGTV(Gross Tumor Volume: 肉眼的腫瘍体積)に対して腫瘍の動きを反映したiGTVを作成。次にiGTVに対して周囲の微小浸潤を考慮し2mmのマーヅンを付与しCTVを作成した。最後にセットアップ誤差を考慮して5mmマーヅンを付与しPTVを作成した。54Gy/6frのisocenter処方とし、80% doseでPTVの辺縁が照射されるように、ビームを配置、non-coplaner6門でプランした。

肺に関するDVH(Dose Volume Histogram)パラメーターは、両肺のMLD(Mean Lung Dose: 平均肺線量)は6.7Gy、V20Gyは9%、患側肺のV5Gyは46.5%、V10Gyは36.3%、V20は13.2%であった。線量分布図を図2に示す。

治療後の経過

治療期間中には特記すべき有害事象を認めなかった。放射線治療後、定期的経過観察では、臨床的な肺臓炎症状を認めず、4ヶ月目に撮像したCTでも肺臓炎の所見は認めなかった(図3A)。治療後5ヶ月目の受診時に、咳嗽の悪化と倦怠感の訴えがあった。採血ではCRP0.45程度で、発熱や呼吸苦の訴えはなかったが、胸部CTでは、照射範囲と概ね一致した領域に網状影を認め、放射線性肺臓炎としてはGrade 2(CTCAE v5.0)相当であったが、照射野外にもわずかに網状影がひろがっていた(図3B)。今後の重症化のリスクを考慮し、プレドニン20mgで治療を開始した。1ヶ月かけてテーパリングし、症状の改善を確認。また画像所見では、下葉肺門照射部位に器質化を示唆する高濃度陰影は残存していたが、急性変化を示す淡い浸潤影、肺炎像は消退、再燃がない事を確認しプレドニンの投与は終了となった(図3C)。照射後7ヶ月目、38度台の発熱、乾性咳嗽の悪化およびSpO₂=85%と酸素化の悪化を認めた。採血では、WBC=14690、CRP=18.45、胸部X線では照射外に広がる間質影の悪化を認めた(図4A)。Grade 3の放射線性肺臓炎および感染性肺炎合併の診断にて入院のうえ酸素投与、ステロイド(サクシゾン300mg)、および抗生剤(ゾシン4.5g、1日4回投与)を開始した。治療開始直後から呼

吸状態の改善が見られ、サクシゾン投与3日後、プレドニンへと変更し徐々にテーパリングを行っていた。入院後4日目のCT画像を示す。(図4B、C)。入院後1ヶ月目、突然の上下肢脱力と背部痛有り、CTでTh10-11、C3-5に軟部組織陰影の増大を認めた(図5A)。肺癌の再発転移との診断でTh9-12およびC2-6にかけて25Gy/5frの照射を開始した(図5B)。Th9-12照射における両肺のV5Gy=5.1%、V10Gy=4.2%、V20Gy=1.5%であった。また後方視的にEclipseを用いて、初回のSBRTの計画CT上にTh9-12照射のプランを再現し、簡易的な合算プランを作成した。合算プラン作成にあたって、肺への線量を評価するため初回のSBRT54Gy/6frのプランの処方線量をEQD2(Equivalent dose in 2Gy fraction)($\alpha/\beta=3$)で換算し129.6Gyのプランとし、Th9-12への照射25Gy/5frのプランについても同様にEQD2($\alpha/\beta=3$)で換算し40Gy/20frのプランとした上で合算プランを作成し肺のDVH評価を行った。合算プランにおけるDVHパラメーターは、V5Gy₃=50.3%、V10Gy₃=40.9%、V20Gy₃=28.3%であった。

また、脊髄浮腫予防のため症状出現直前まで15mgに減量していたプレドニンを30mgへ再増量した。照射後4日目に呼吸苦悪化有り、リザーバー使用下で酸素8リットル使用しSpO₂=90%程度と急激な悪化を認めた。CTでは両肺野におよぶ網状影を認め、同時に右肺門リンパ節、右下葉の原発病変も増大を認めた(図6)。放射線性肺臓炎の再燃悪化に加え、原病の悪化と考えられ、家族とも相談の上DNARの方針となった。照射後7日、死亡した。

【考察】

肺臓炎重症化の臨床上のリスク因子としては、治療前のCTにおける間質性変化以外にも、COPD、心疾患、肺への照射歴など複数のリスク因子の報告がある^{4,6-10}。

Onishiらは原発性肺癌、臨床的肺癌、転移性肺腫瘍に対してSBRTを行った1789人のうち致死放射線性肺臓炎をきたした23人について解析を行い、経過や特徴について調べた。この研究では、生存期間中央値は53日(4802)であり、23人中10人が肺臓炎出現から1ヶ月以内に死亡していた。6ヶ月後の生存率を慢性心疾患の有無、治療前CTでの間質性変化の有無で比較したところ、16.7%と46.7%、14.3%と50.0%であった⁴。

過去の肺への照射歴が肺炎重症化のリスク因子であるとする報告もある^{9,11}。Liuらは、過去に肺への通常分割照射で治療歴のある患者に対してSBRTで治療を行った76人について調査を行い、14人にGrade 3の肺臓炎、1人にGrade 5の肺臓炎を認めたとしている⁹。

放射線治療計画におけるDVHパラメーターについても複数の報告がある^{12,13}。Kongらは、システマティック・レビューを行い、DVHパラメーターと臨床上のリスク因子が、SBRT後

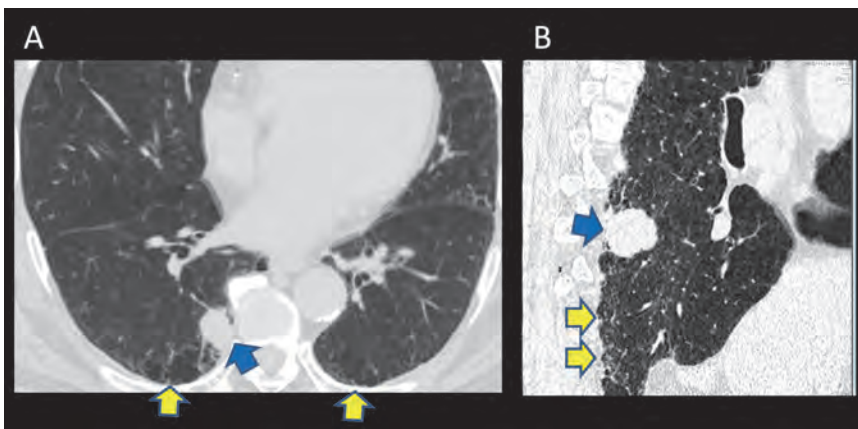


図1 胸部単純CT

axial像(A)およびcoronal像(B)：右S6に27×20mmの腫瘤を認める(青矢印)。全体的に気腫性変化が強く両肺底部胸膜直下を中心に網状影を認める(黄矢印)が、明らかな蜂巣肺は認めない。

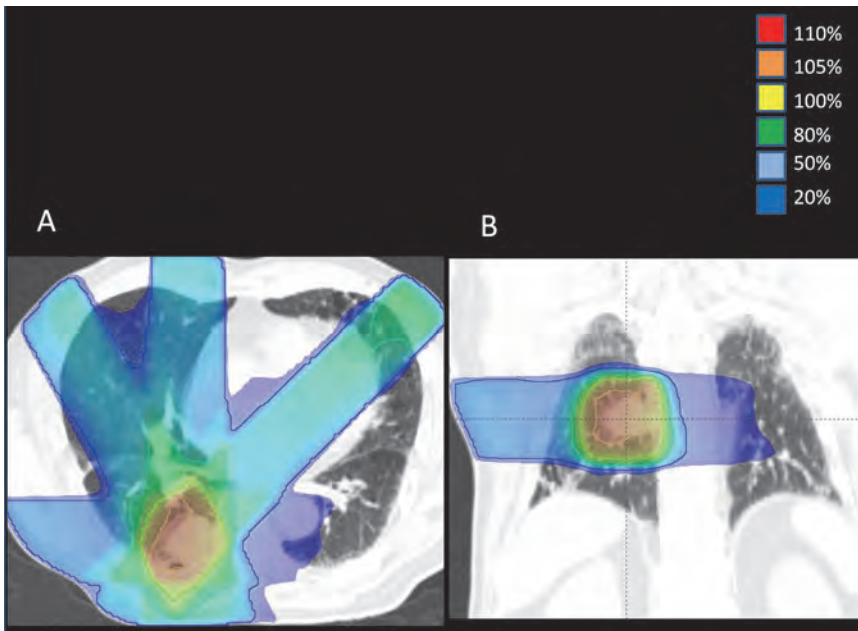


図2 SBRT線量分図

Co-planner6門のプランaxial像(A)およびcoronal像(B)。PTVの辺縁を80%isodoseline(緑)で囲うようにプランしている。

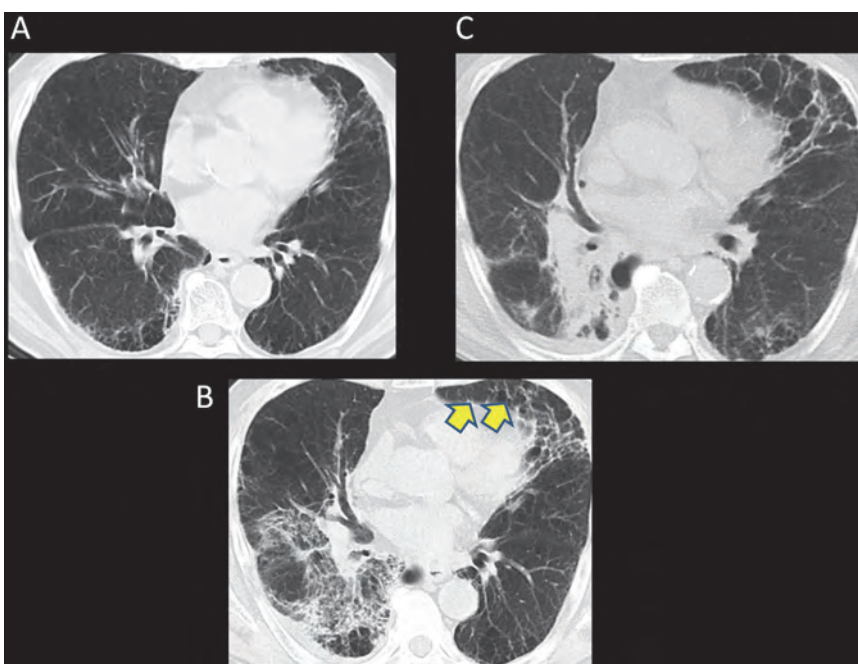


図3 SBRT後 4ヶ月(A)、5ヶ月(B)、6ヶ月(C)の胸部CT。治療後4ヶ月の時点では腫瘍は著明に縮小。両肺野に明らかな肺炎像の出現を認めない(A)。5ヶ月の時点では、照射範囲に一致して比較的境界明瞭な濃度上昇を認める。僅かではあるが、照射野外に網状影が広がっている(黄色矢印)(B)。6ヶ月の時点では照射範囲と一致する領域の濃度はいっそう上昇しており、線維化を反映していると思われる(C)。

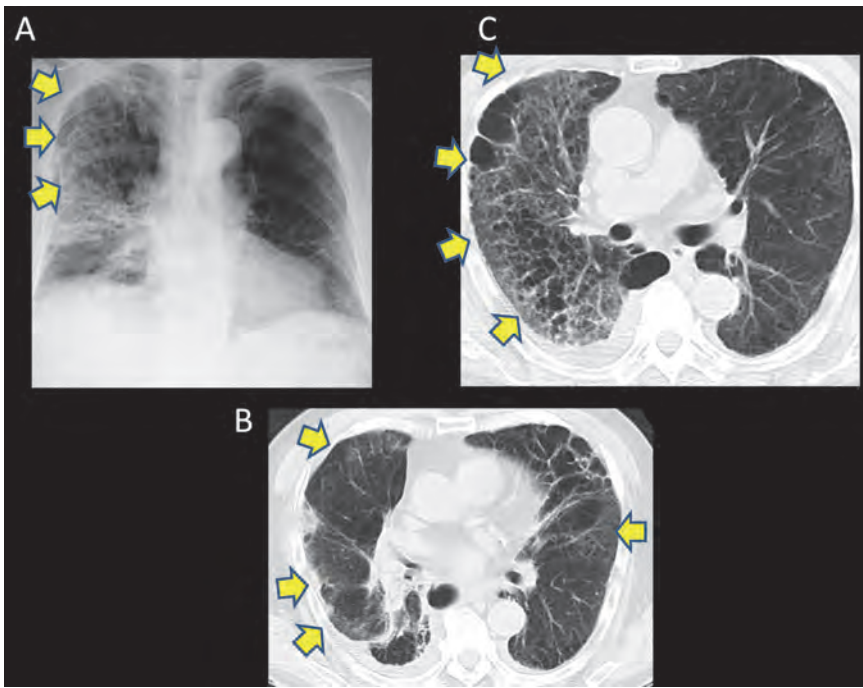


図4 呼吸苦悪化時の胸部単純X線写真(A)および薬物投与後4日目のCT画像(B)(C)。胸部X線では照射外である右上肺野の濃度上昇を認める(A)。サクシゾン投与後4日目の胸部CTでは線維化がみられるSBRT照射範囲の周囲の肺野の濃度上昇が見られる(B)。照射野上方のスライスでは右肺野全体に線維化とすりガラス状の濃度上昇を認める(C)。

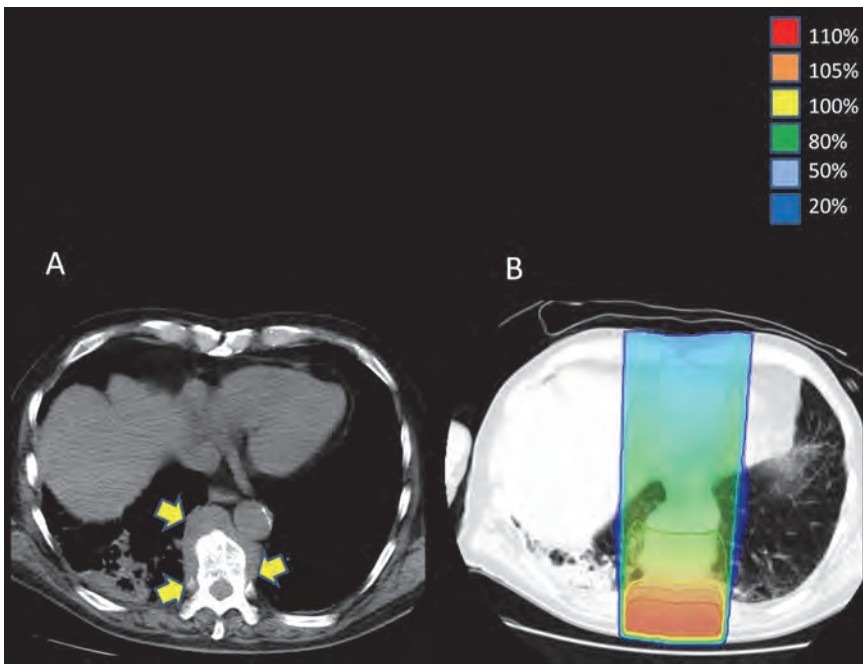


図5 下肢麻痺出現時のCT(A)および、放射線治療プランの再現図(B)。Th10を中心に脊柱管内に進展する腫瘍を認め。腫瘍は骨外に浸潤している(A)。実際のプランはX線シュミレーターで作成し、後方1門照射であった。当時のビームデータをもとにEclipse上で再現している。

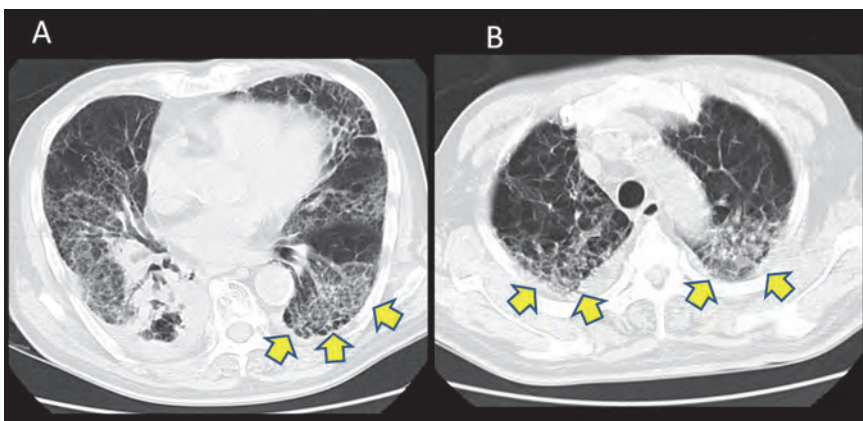


図6 脊椎への緩和照射4日後、呼吸苦出現時の胸部CT(A)(B)。初回治療時の照射範囲外である、左葉背側にも肺炎像が広がっている(A)。照射野と全く関係のない両上葉にも肺炎像が広がっている。(B)

の肺毒性に及ぼす影響について報告している。報告によると大部分の先行研究における、SBRT後の症候性の放射線性肺障害の発症を10-15%以下に抑えるパラメーターは、3-5回照射で両肺のMLD<8Gy、V20 <10-15%であった¹²。

Liuらは、SBRTで治療を行った339人のNSCLC患者を対象に解析を行い、Grade 2以上の肺臓炎の発症と放射線治療計画上のパラメーターの関係を調査した。彼らのモデルによると対側肺のV5、V10、V20はGrade 2以上の肺臓炎発症リスクとは関係がなく、両側肺のMLDを6Gy、患側肺のMLDを20Gy以下に抑えることでGrade 2以上の肺臓炎の発症率を10%以下に抑えられることが期待できるとしている¹³。

初回治療と異なった線量/回数で再照射を行った症例について、各々の治療計画の線量/回数をEQD2を用いて換算した上で、初回と再照射の治療計画を合算し、評価しようとする試みもある。Schrödeらは、原発性肺癌治療後に再照射を行った42症例について、DIR (Deformable image registration)を用いて初回治療と再照射の2つの治療計画を合算し、 $\alpha/\beta = 3$ としてEQD2換算して合算プランの評価を行っている。彼らの治療対象としたグループでは、V20Gy₃は中央値13.6% (3.6-36.7%)と、多くの先行研究における通常分割照射における肺V20Gyの線量制約内であり、実際に肺臓炎の増加を認めていなかった¹⁴。

緩和照射による症候性の肺炎の発症率は、通常は2-4%程度であるとされる^{15, 16}。Okumuraらは、肺に間質性変化をもつ症例62例に対して、肺が照射野に含まれるような緩和的な放射線治療を行った場合の影響について調べた。彼らの報告では、22人(35%)が脊椎への照射を行っており、6例(10%)で致死性肺臓炎をきたしていた¹⁷。

ここまで示したようにSBRT後に肺炎の重症化リスクについては様々な報告が存在する。

特に背景肺の間質性変化は、多くの報告で重症肺炎のリスク因子とされている。

間質性変化は、数多くの疾患で起こるとされており、そのCT所見や病変の範囲も様々である。放射線治療前のCTから間質性変化の程度を評価し、肺炎の発症との関連をみた報告もある^{18, 19}。BahingらはSBRT前のCTを評価し、間質影の特徴と分布から以下の3段階にGradingした。(1) mild: 一側肺の1/3以下の範囲に、網状影、GGO、牽引性気管支拡張を認める。(2) moderate: 一側肺の1/3～全肺の半分までの範囲に初期の嚢胞性病変を認める。(3) severe: 全肺の50%以上に進行した嚢胞性病変を認める。彼らの報告では、severeに分類された症例のみ、Grade 3以上の肺臓炎の発症と関連があるとされ、他2つに分類された症例と肺臓炎の関連は明らかではなかった¹⁹。

本症例はCOPDの既往があり、背景肺には間質変化を有

しているが、明らかな蜂巢肺(進行した嚢胞性病変)は認めず、両肺末梢に網状影を認めていた(Bahingらの分類ではmoderate相当)。治療計画については6回照射ではあるが、両肺のMLDが6Gyと先述のLiuらの基準に照らすと、やや高い値であった。初回のSBRT後はGrade 2およびGrade 3の肺臓炎をきたし、ステロイドで加療を行っていた。肺臓炎悪化の4日前に結果的に肺野に対して2回目の照射となる緩和照射を終了している。DIRを用いない簡易的な方法ではあるが、EQD2換算した合算プランでのV20Gy₃は28.3%と高い値ではなかったものの、複数のリスク因子の影響もあり、結果的にこの照射が急激な重症化を起こすことに寄与した可能性があると考えられた。

【結語】

肺野に間質性変化を有する症例に対してSBRTを行い、最終的に致死性肺臓炎に至った1症例について報告した。肺腫瘍に対してSBRTを行う症例には、手術非適応となるような、一定のリスクを持った患者が多数含まれる。肺野に間質性変化を有する疾患に対するSBRTの適応判断については、リスクを踏まえた上で多職種間で特に十分な検討を行い、治療の実施にあたっては、十分なリスクの説明を行い、同意を得た上で治療を行う必要がある。

【謝辞】

本論文を作成するに当たり御助言いただいた北海道大学病院放射線治療科の田口大志先生、間質性肺炎関連の文献の内容解釈に関して助言をいただきました、北海道がんセンター放射線診断科の吉川仁人先生、シュミレータープランのRTPS上での再現を行っていただいた当院医学物理士の木村傑主任にお礼申し上げます。

【引用文献】

1. Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S, Miften M, Rimner A, Campbell J, Xue J, Jackson A, Grimm J, Milano MT, Spring Kong FM. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Aug 1; 95 (5) : 1357-1366.
2. Harder EM, Park HS, Chen ZJ, Decker RH. Pulmonary dose-volume predictors of radiation pneumonitis following stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Nov-Dec; 6 (6) : e353-e359.
3. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy

- for lung cancer. *World J Radiol.* 2014 Sep 28 ; 6 (9) : 708-15.
4. Onishi H, Marino K, Yamashita H, Terahara A, Onimaru R, Kokubo M, Shioyama Y, Kozuka T, Matsuo Y, Aruga T, Hiraoka M. Case Series of 23 Patients Who Developed Fatal Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1 ; 17.
 5. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, Onishi H, Shirato H. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Oct 1 ; 75 (2) : 343-7.
 6. Tekatli H, van't Hof S, Nossent EJ, Dahele M, Verbakel WFAR, Slotman BJ, Senan S. Use of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Non-Small Cell Lung Cancer Measuring More Than 5 cm. *J Thorac Oncol.* 2017 Jun ; 12 (6) : 974-982.
 7. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, Mizowaki T, Togashi K, Mishima M, Hiraoka M. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Jan ; 10(1) : 116-25.
 8. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Oku Y, Enomoto T, Nomura K, Sugiura M. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest.* 2012 Apr ; 141 (4) : 858-866.
 9. Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15 ; 84 (4) : 1017-23.
 10. Reyngold M, Wu AJ, McLane A, Zhang Z, Hsu M, Stein NF, Zhou Y, Ho AY, Rosenzweig KE, Yorke ED, Rimner A. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol.* 2013 Apr 25 ; 8 : 99.
 11. Amini A, Yeh N, Gaspar LE, Kavanagh B, Karam SD. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy : a review. *Radiat Oncol.* 2014 Sep 19 ; 9 : 210.
 12. Kong FS, Moiseenko V, Zhao J, Milano MT, Li L, Rimner A, Das S, Li XA, Miften M, Liao Z, Martel M, Bentzen SM, Jackson A, Grimm J, Marks LB, Yorke E. Organs at Risk Considerations for Thoracic Stereotactic Body Radiation Therapy : What Is Safe for Lung Parenchyma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1 ; 110 (1) : 172-187.
 13. Liu Y, Wang W, Shiue K, Yao H, Cerra-Franco A, Shapiro RH, Huang KC, Vile D, Langer M, Watson G, Bartlett G, Ai H, Sheski F, Jin JY, Zellars R, Fu P, Lautenschlaeger T, Kong FS. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2021 Mar ; 156 : 231-238.
 14. Schröder C, Stiefel I, Tanadini-Lang S, Pytko I, Vu E, Guckenberger M, Andratschke N. Re-irradiation in the thorax-An analysis of efficacy and safety based on accumulated EQD2 doses. *Radiat Oncol.* 2020 Nov ; 152 : 56-62.
 15. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn CA, Langer C, Miller KL, Moeller BJ, Rosenzweig K, Movsas B. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer : An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2011 Apr-Jun ; 1 (2) : 60-71.
 16. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, Cheung P, Chow E. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer : a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 20 ; 26 (24) : 4001-11.
 17. Okumura M, Hojo H, Nakamura M, Hiyama T, Nakamura N, Zenda S, Motegi A, Hirano Y, Kageyama SI, Parshuram RV, Fujisawa T, Kuno H, Akimoto T. Radiation pneumonitis after palliative radiotherapy in cancer patients with interstitial lung disease. *Radiat Oncol.* 2021 Aug ; 161 : 47-54.
 18. Glick D, Lyen S, Kandel S, Shapera S, Le LW, Lindsay P, Wong O, Bezjak A, Brade A, Cho BCJ, Hope A, Sun A, Giuliani M. Impact of Pretreatment Interstitial Lung Disease on Radiation Pneumonitis and Survival in Patients Treated With Lung Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Clin Lung Cancer.* 2018 Mar ; 19 (2) : e219-e226.
 19. Bahig H, Filion E, Vu T, Chalaoui J, Lambert L, Roberge D, Gagnon M, Fortin B, Béliveau-Nadeau D, Mathieu D, Campeau MP. Severe radiation pneumonitis after lung stereotactic ablative radiation therapy in patients with interstitial lung disease. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Sep-Oct ; 6 (5) : 367-374.