

肺癌切除例における限局性間質性肺炎所見の発現と術後間質性肺炎に関する検討

Localized Interstitial Pneumonia is a Risk Factor of Postoperative Acute Interstitial Pneumonia (AIP) After Thoracotomy for Lung Cancer

千田雅之・半田政志・小野修一*・高橋里美・谷田達男**・近藤 丘**

要旨：肺癌手術後の致死合併症として急性間質性肺炎(AIP)は重要であり,その発症に限局性の interstitial pneumonia (IP) の関与が指摘されている。今回,特に限局性 IP に着目し,術前 CT から術後 AIP 発症の高危険群を同定しうるかを目的とし,病理学的な IP に相当する CT 所見(IP 所見)の有無を検討した。当科にて 96 年から 98 年までの 3 年間に手術を施行した肺癌症例は 553 例。この間の術後 AIP 発症例は 9 例(1.6%)であり,死亡例は 6 例であった。9 例のうち 8 例に術前 CT 上限局性 IP 所見を認めたが,術前に間質性肺炎と診断されていた症例はなかった。一方,術前胸部 CT を再読影し得た 303 例の検討では,IP 所見を肺癌切除例の 11.9% に認めた(びまん性 2.3%,限局性 9.6%)。術後 AIP 発症率は,IP 所見を認める症例から 11.8%,IP 所見を認めない症例から 0.2% と,有意に術前 CT にて IP 所見を有するものに発症率が高かった。限局性であっても術前 CT にて IP 所見を有するものは,術後間質性肺炎を発症する可能性があり,注意が必要と考えられた。

〔肺癌 41(2):105~109,2001,JJLC 41:105~109,2001〕

Key words : Localized interstitial pneumonia, Acute interstitial pneumonia, Postoperative complication, Thoracotomy, Acute exacerbation

はじめに

周術期管理技術の向上にも関わらず,肺癌切除手術後の合併症に伴う在院死は未だ数%認められる^{1)~3)}。重要な術後合併症として,肺炎,気管支瘻,肺塞栓症などとともに,間質性肺炎が挙げらる。術後の急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia:AIP)は,術後在院死の 29~32% を占めるとされており⁴⁾⁵⁾,ひとたび発症すると致死性が高く⁶⁾,その発症のメカニズムの解明は重要である。一般に,間質性肺炎(interstitial pneumonia:IP)は,手術侵襲や肺炎を契機に急性増悪を来することが知られているが,術後 AIP を発症するものが,必ずしも術前 IP と診断されているわけではない。しかし,最近,びまん性を呈さず臨床症状に乏しいため IP として管理されていない,あるいは認識されていないものの中に,病理学的に胸膜直下に限局した usual interstitial pneumonia

(UIP)を示すものがあり,これらが時に特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia:IIP)に進展したり,手術を契機に急性増悪することがあると報告された⁷⁾⁸⁾。このことは,手術後に発症する AIP は,術前に気づかれなかった限局性 IP 症例から急性増悪が起こったものである可能性を示している。そこで今回我々は,特に限局性 IP に注目し,1:術後 AIP を発症した症例における,限局性 IP の有無。2:術前の CT における CT 上の IP 画像所見から術後 AIP 発症高リスク群を同定しうるかの 2 点につき検討した。

対象・方法

対象は 1996 年 1 月から 98 年 12 月まで当施設にて原発性肺癌切除を施行した 553 例である。手術前の胸部 CT のレトロスペクティブな読影を施行し,病理学的な UIP に対応する CT 所見(以下 IP 所見)の有無を検討した。その基準として,蜂窩肺の形成,網状影,スリガラス陰影などを用い^{9)~11)}総合的に判断した。重力効果によると思われる curvilinear shadow, dependent density(重力効果によるスリガラス陰影)は除外した。dependent な部位を越えない陰影は蜂窩肺を認めない限り除外した。壁の薄い嚢胞で気腫性変化との鑑別が困難なもの¹²⁾も除外した。読影した術前の胸部 CT に用いられた CT

仙台厚生病院外科

*東北大学加齢医学研究所機能画像

**東北大学加齢医学研究所呼吸器再建

別刷請求先:千田雅之 仙台厚生病院外科

〒980-0873 宮城県仙台市青葉区広瀬町 4-15

TEL:022-222-6181

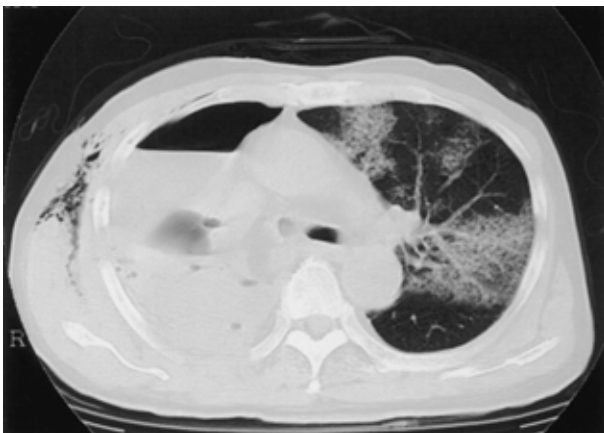
e-mail:chida@col.hi-ho.ne.jp

撮影条件は、スライス厚 10mm、ウィンドウ幅 2,000、ウィンドウレベル-700 であった。Thin slice CT が撮られているものはその画像も参照した。また、健常対照群として、同時期に当院にて胸部 CT 検診を受けた、275 例においても同様な検討を加えた。読影は、呼吸器科医と放射線科医により二重読影を施行した。びまん性に IP 所見を有するものをびまん性 IP 所見陽性例、胸膜直下を中心に限局的な病変の拡がりにとどまるものを限局性 IP 所見陽性例とした。術後 AIP 発症例では、切除肺の病理学的検討を行い UIP の有無を検討した。術後急性間質性肺炎の診断は、胸部 X 線写真、胸部 CT、LDH 等の生化学検査、autopsy などから総合的に診断した。統計計算は、chi square 検定にて行い、 $p < 0.01$ をもって有意とした。

結 果

原発性肺癌に対する肺切除を施行した 553 例中、術後 AIP を発症した症例(図 1)は 9 例であり、これは全症例の 1.6% であった(表 1)。9 例全例とも術前に IP との診断はなされていなかった。術後間質性肺炎発症者 9 例中 8 例に術前 CT にて限局性 IP 所見を認めた(図 2A)。また、切除肺の検討においても限局性 IP 所見陽性例には、相当する肺線維化病変を認めた(図 2B)。発症後、抗生剤等の使用薬剤は変更された。薬剤刺激試験をした症例で、起病薬剤を同定し得たものはなかった。全例にステロイドのパルス療法が試みられたが、術後間質性肺炎発症者 9 例中 6 例、67% が死亡した。発症病日は、術後第 3 病日以内が多く、第 6、11 病日に発症したのも認めた(図 3)。全例で発症まで 38 度を越す高熱の持続が観察された。第 11 病日に発症した症例では術後肺炎の併発が疑われ、手術侵襲による発症の他、引き続き肺炎を契機に発症した可能性も考えられる。発症病日と死亡に関係

Fig. 1. Chest CT showed non-segmental and non-gravity dependent grand-glass opacity in peripheral lung field. There is no finding of lung edema, such as perivascular cuffing or hilar swelling.



は認めなかった。死亡例の平均罹病期間は 30.5 日であった。発症者は発症時全例で LDH は高値を示した。

対象症例中、303 例で術前胸部 CT を再読影しえた。303 例中、IP 所見陽性例は 36 例、11.9% であった。このうち 7 例、2.3% はびまん性であり、いわゆる IP 合併の肺癌症例であった。また、29 例、9.6% が限局性 IP 所見陽性例であった。すなわち、IP 所見陽性例中びまん性陰影を呈したのは 19% に過ぎず、81% が限局性 IP 所見例であった。IP 所見陽性例から術後間質性肺炎を発症したものは 8 例であり全症例 553 例中の 1.4% を占める。この数字は肺癌切除症例の IP 所見陽性率 11.9% の 11.8% を占めた。一方、IP 所見を認めない症例からの術後 AIP 発症例は 1 例 0.18% であり、これは IP 所見陰性率 88.1% の 0.2% と算出された。IP 所見陽性例からの術後 AIP 発症率 11.8% は、IP 所見を認めなかったものからの発症率 0.2% より有意に高かった ($p < 0.01$)。

IP 所見陽性症例は一例外を除き喫煙者であり、喫煙指数は 922 ± 431 (平均 \pm 標準偏差) であった。術後 AIP 発症者は全例喫煙者で、喫煙指数は 1087 ± 536 と両者に有意差はなかった。また、年齢も、術後 AIP 発症者、IP 所見陽性者は、それぞれ 70.1 ± 3.6 歳、 70.4 ± 5.7 であり両者に差は認められなかった。

同時期に CT 検診を受けた 275 例(男性 225 例、女性 50 例、平均年齢 53.0 ± 9.5 歳)を健常対象者として検討したところ、これらのうち 8 例、2.9% に IP 所見を認めた。健常対象者に比し、肺癌切除患者中の IP 所見陽性率 11.9% は高いと考えられた ($p < 0.01$)。

考 察

肺癌肺切除後に術後 AIP を 1.6% に発症し、その 66% が死亡した。肺切除後の AIP は致死率の高い重要な術後合併症である。今回我々は術前の CT 検査が、AIP 発症高リスク者のスクリーニングになりうるかを検討した。その結果、術前の胸部 CT にて IP 所見が陽性であるものから 11.8% と高率に AIP を発症した。また、AIP 発症者の 89% は術前の胸部 CT にて IP 所見陽性例であったことが判明した。一方、IP 所見陰性者からの AIP 発症率は 0.2% であった。このことから、術前の胸部 CT 検査で IP 所見の有無を調べることは、術後 AIP 発症高リスク群を知る上で有用であると考えられた。

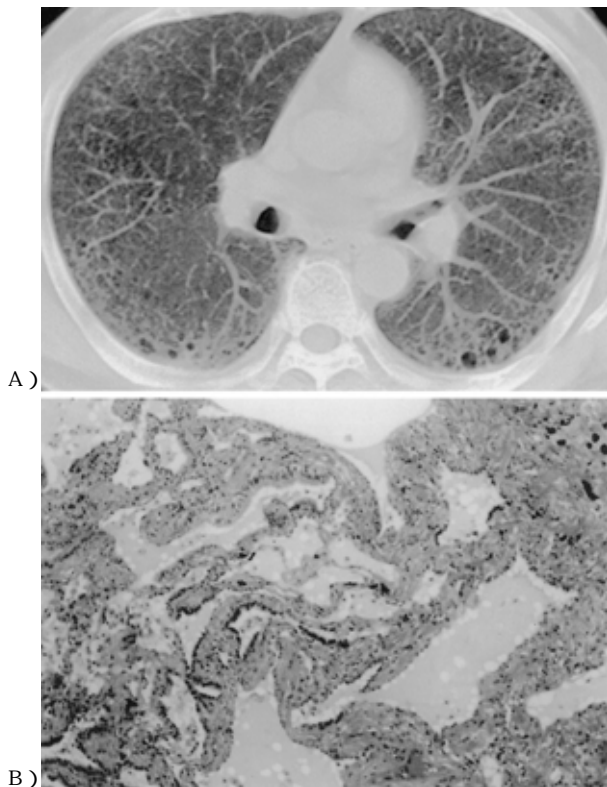
今回、CT 上 IP 所見は限局性であり、自覚症状もなく、肺機能等の諸検査値上も正常であったような、活動性の低いと考えられた IP 症例から術後 AIP の発症をみた。従来、IP の術後に間質性肺炎の急性増悪を来すことは知られていたが、IIP とまでは臨床的に診断されない軽微な IP (限局性 IP) を有するもの、すなわち subclinical な IP から術後に間質性肺炎の急性増悪をきたしうることを示された。また、IIP の急性増悪とは別に、肺切除術後に

Table 1 .

Case	Age	Sex	Operation	Cell Type	UIP findings	B. I.
1	70	male	RUL	Ad	(-)	1000 died, 33 POD
2	69	male	RLL	Sq	(+)	1200 died, 13 POD
3	65	male	RUL	Ad	(+)	1125 died, 33 POD
4	78	male	RUL	Ad	(+)	1000 died, 29 POD
5	70	male	RPn	Sq	(+)	2400 alive
6	72	male	LLL	Ad	(+)	520 died, 29 POD
7	68	male	LPn	Sq	(+)	720 alive
8	71	male	RMLL	Sq	(+)	1020 died, 44 POD
9	68	male	RPn	Sq	(+)	800 alive

RUL : right upper lobectomy . RLL : right lower lobectomy . RPn : right pneumonec-tomy . LLL : left lower lobectomy . LPn : left pneumonectomy . RMLL : right middle and lower lobectomy . Ad : adenocarcinoma . Sq : Squamous cell carcinoma , B. I. : Brinkman Index . POD : post-operative date

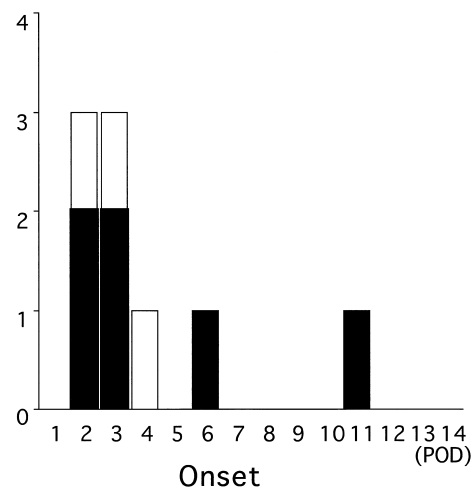
Fig. 2. A) Chest CT showed honeycomb findings in the subpleural space, defined as localized IP findings in this study. B) Pathological examination in the case diagnosed as IP-finding positive showed a fibrous lesion in the subpleural space(HE stain, × 20)



発症する術後 AIP ともいべき疾患が存在すると考えられていたが、今回の検討により、術後 AIP と考えられた症例の多くは、subclinical な IP からの急性増悪であると考えられた。

術後に発症する急性呼吸不全は、術後 ARDS とも呼ばれる。今回、術後 AIP とした症例は、術後に発症した急

Fig. 3. Distribution of the onset of postoperative AIP. Most occurred on the 2nd or 3rd post-operative day (POD) but some occurred later. : survivor. : non-survivor.



性呼吸不全であり、ARDS の診断基準¹³⁾にも合致するものが含まれている。AIP, ARDS ともにその最終病理像ではいずれも diffuse alveolar damage (DAD) を呈し、病理学的には鑑別は困難である。また、AIP を ARDS に含む考え方もある。実際、死亡例で autopsy を検討した症例では病理学的に DAD を呈していた。しかし、ARDS の病態が、血管内皮傷害と透過性肺水腫として語られることが多い一方、今回、術後 AIP として示した症例では、非区域性、非重力性に分布するスリガラス陰影で発症しており、発症基盤に胞隔炎の存在が示唆されるものであった。このことから、病態として ARDS に診断される、されないに関わらず、臨床的に AIP として診断される疾患を今回の検討対象とした。

急性に出現する間質性肺炎には IIP の急性増悪のほか、薬剤性間質性肺炎、Hamman-Rich らにより報告され

たいわゆる AIP などが知られている。今回の症例では、起因薬剤が同定されたものはなく、薬剤性間質性肺炎とする理由が見あたらなかった。また、一般に薬剤性間質性肺炎では、起因薬剤を中止し、ステロイド療法を行えば予後良好であることが多いが、今回の症例では使用薬剤の変更、ステロイドのパルス療法が全例でなされているが、予後は不良であった。また、今回術後に発症する急性の間質性肺炎を検討しているが、9 例中 8 例で術前に限局性とはいえ IP 所見を伴っており、IP 所見陽性者からの発症が、陰性者のものより有意に高いことを考えあわせると、術後 AIP の多くに subclinical な IP からの急性増悪が含まれていると考えられる。このことは、一般に AIP と考えられている症例の中にも臨床的に診断困難な限局性 IP 症例が含まれている可能性があり、興味深い。

IIP は、手術や肺炎を契機に増悪することはよく知られているが、開胸肺生検や肺癌手術による急性増悪の発症率は約 2 割から 5 割と報告されている^{7,14)}。今回の検討では、術前に IIP と診断されていたものからの術後急性増悪は認められなかった。これは、術中のステロイド投与などの予防処置による¹⁴⁾ものと考えられた。一方、今回の検討期間中は、限局した IP が急性増悪を来しようとは考えておらず、術中に予防処置は特に講じていなかった。このことが、今回の検討で、IIP 症例からの急性増悪が認められなかった一方、限局した IP からの術後 AIP 発症が認められた理由の一つと考えられた。限局性 IP 所見陽性例の術後急性増悪率 11.8% は、既に IIP と診断されている症例の発症率 2~5 割より低く、限局性の IP 例はびまん性のものに比し急性増悪率は低いものと考えられた。しかし、なお無治療の場合 10% に急性増悪を見ることが重要である。今回の限局性 IP 症例は IIP と診断していなかったため、術前に⁶⁷Ga シンチや、KL-6 は測定していなかった。今後、限局性 IP 症例においても IP の活動性を術前に調べることの重要性が認識された。

今回の検討で胸部 CT にて IP 所見を 11.9% に観察した。今回の CT スライス 10mm であり IP の程度の詳細な検討は困難であったが、IP 所見を示した症例のうち、びまん性を示したものは 2.3% であり、9.6% は限局性 IP であった。福島ら⁸⁾は切除肺の病理学的検討により 3 段階に限局性 UIP 病変を分類しており、肉眼的に確認できる限局性 UIP 病変が 10.8% に認められるとしている。草島ら¹⁵⁾は同様な検討で肺癌手術例 480 例中 30 例 6.3% に UIP を認めるとしており、渡辺ら¹⁶⁾は、剖検肺の検討で肺癌例での UIP 合併は 10.7% としている。また、Matsubara ら¹⁷⁾は、切除不能例を含む全肺癌症例の検討で約 3

割に何らかの線維化病変を認めたとしている。これらは今回の CT による IP 所見検出率とほぼ一致しており、CT による検討が UIP のみでなく非特異的間質性肺炎 (NSIP) など他の IP も検出することを考えると、今回の CT による限局性 IP の検出率は妥当と考えられた。一方、福島ら⁷⁾はさらに胸膜下 2mm 未満であり肉眼的には観察し得ない限局性 UIP 病変が 5.6% に存在することも報告しているが、これらは CT で検出する事は不可能である。しかし、肉眼的に観察しうる限局性 UIP 病変を有する症例からは急性増悪をきたしたのものがある一方、肉眼的に観察し得ない 2mm 未満のものからの急性増悪は認めなかったとしている。

CT 検診を受診した健常者における限局性 IP 所見の陽性率は 2.9% と、肺癌切除例の 11.9% と比較して低かった。対象者の平均年齢が異なることから単純に比較はできないが、UIP に肺癌の合併が多いことと関係すると考えられた。今回示した限局性 IP のような subclinical な IP は術後急性増悪の危険因子と同様、肺癌発症の high risk 群としてフォローアップする必要があると考えられた。

IIP はひとたび急性増悪すると効果的な治療はなく、致死率は高い。治療は主にステロイドのパルス療法などが行われるが、その有効性は疑問視されている。一方、手術時の急性増悪予防には種々の方法が試みられその有効性が報告されている^{14,18)}。特にステロイドの手術時の前投与が有効とする報告は多い。ステロイドが急性増悪後の治療に有効でないにも関わらず、発症予防に有効であるメカニズムは未だ明らかでない。しかし本検討でも、術前に IIP と診断されていた症例では、術中にステロイド投与を受け、術後急性増悪を認めなかった。今後、CT により同定された高危険群からの術後 AIP 発症率を低下させるため、予防処置の有効性に関する検討や、IP の活動性の評価のためのマーカーの検討¹⁹⁾が必要である。

肺癌肺切除症例の術後間質性肺炎発症率と、その危険因子としての IP 所見の有無を術前 CT にて検討した。術後間質性肺炎発症者は高率に IP 所見を有しており、これは術前 CT にて検出可能であった。本検討では術後間質性肺炎は軽微な限局性 IP から発症しており、びまん性に UIP が存在し IIP と診断されているものだけでなく限局性 IP のみを示している症例も術後間質性肺炎発症 high risk 群として注意を払う必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 40 回日本肺癌学会総会(札幌)にて発表した。

文 献

- 1) Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, et al : Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 48 : 33-37, 1989.
- 2) 佐久間勉, 薄田勝男, 半田政志, 他 : 対側一秒量 500ml 未満の低肺機能肺癌症例に対する肺切除術 . *日呼外会誌* 10 : 450-455, 1996.
- 3) 前原孝光, 石和直樹, 石橋 信, 他 : 75 歳以上高齢者肺癌切除例の検討 . *日呼外会誌* 13 : 718-723, 1999.
- 4) 谷田達男, 小野貞文, 半田政志, 他 : 肺癌手術後の間質性肺炎発症による術死症例の検討 . *胸部外科* 52 : 355-359, 1999.
- 5) Tanita T, Chida M, Hoshikawa Y, et al : Experience with fetal interstitial pneumonia after operation for lung cancer. *J Cardiovasc Surg*, In Press.
- 6) 堀之内宏久, 池田高明, 酒井忠昭, 他 : 術後肺合併症 - 特に間質性肺炎増悪例の臨床的検討 . *肺癌* 31 増刊号 : 712, 1991.
- 7) 草島健二, 村田嘉彦, 大石不二雄, 他 : 肺癌術後 ARDS を来した症例の検討 合併する慢性間質性肺炎は重要なリスク因子 . *厚生省特定疾患・びまん性肺疾患調査研究班*, 平成 3 年度研究報告書, 111-113 頁, 1991.
- 8) 福島一雄, 河端美則, 内山隆司, 他 : 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 . *日呼吸会誌* 37 : 177-182, 1999.
- 9) Staples CA, Muller NL, Vedal S, et al : Usual interstitial pneumonia : correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 162 : 377-381, 1987.
- 10) Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al : Fibrosing alveolitis : CT-pathologic correlation. *Radiology* 160 : 585-588, 1986.
- 11) Webb WR, Muller NL, and Naidich DP : High-resolution CT of the lung, 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 110-116, 1996.
- 12) 田邊正忠, 伊藤春海 : 肺末梢構造にせまる胸部画像診断 . 金芳堂, 東京, 65-87 頁, 1995.
- 13) Petty TL, and Fowler, III AA. : Another Look at ARDS. *Chest* 82 : 98-104, 1982.
- 14) 工藤翔二, 河俣仲秋, 家城隆次, 他 : 特発性間質性肺炎合併肺癌の治療に関するレトロスペクティブな検討 特に術後急性増悪と予防の可能性について . *厚生省特定疾患・びまん性肺疾患調査研究班*, 平成 3 年度研究報告書, 78-80 頁, 1991.
- 15) 草島健二, 村田嘉彦, 大石不二雄, 他 : 肺癌手術肺に見られる慢性間質性肺炎の特徴 その臨床病理学的検討 . *日胸疾会誌* 30 : 1673-1681, 1992.
- 16) 渡辺秀一, 北村 諭, 横山 武 : 特発性間質性肺炎に合併した肺癌剖検例の臨床病理学的特徴 . *肺癌* 30 : 841, 1990.
- 17) Matsubara N, Sugawara S, Ono S, et al : Retrospective study of the relationship between lung cancer and sub-clinical pulmonary abnormalities in computed tomography (Abstract) *Am J Respir Crit Care Med* 157 : A320, 1998.
- 18) 山岡憲夫, 内山貴亮, 田川 努, 他 : 特発性間質性肺炎を合併した肺癌切除例の検討 特に周術期, 退院後の管理について . *日呼外会誌* 13 : 15-20, 1999.
- 19) 田畑俊治, 小野貞文, 谷田達男, 他 : 肺切除術後急性期における血清 KL-6 値の推移 . *日呼外会誌* 12 : 10-14, 1998.

(原稿受付 2000 年 9 月 21 日/採択 2001 年 1 月 29 日)

Localized Interstitial Pneumonia is a Risk Factor of Postoperative Acute Interstitial Pneumonia (AIP) After Thoracotomy for Lung Cancer

Masayuki Chida, Masashi Handa, Syuichi Ono^{*}, Satomi Takahashi,
Tatsuo Tanita^{**} and Takashi Kondo^{**}

Department of Surgery, Sendai Kousei Hospital

^{*}Department of Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

^{**}Department of Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Objective : To evaluate the usefulness of computed tomography (CT) for detection of interstitial pneumonia (IP) as a risk factor of postoperative acute interstitial pneumonia (AIP)

Subjects and Methods : A total of 553 patients with primary lung cancer underwent thoracotomy. Nine (1.6%) had postoperative AIP. Six of the 9 died due to AIP and 8 of the 9 had localized IP findings on chest CT. Chest CT of 303 patients were reviewed retrospectively, and 36 (11.9%) had IP findings (diffuse 2.3%, localized 9.6%). Postoperative AIP occurred in 11.8% of patients with IP findings, but only in 0.2% without such findings (p=0.0001)

Conclusion : Detection of IP findings by chest CT is important to identify the high-risk patients who may have postoperative AIP after thoracotomy.

[JJLC 41 : 105 ~ 109, 2001]