

INVITED REVIEW ARTICLE

放射線肺臓炎：放射線腫瘍医の視点から

辻野佳世子¹

Radiation Pneumonitis: from the Viewpoint of a Radiation Oncologist

Kayoko Tsujino¹

¹Department of Radiation Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — Radiation pneumonitis (RP) is one of the most common dose-limiting adverse effects in the treatment of thoracic malignancies, including lung cancer. In cases of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer, symptomatic RP occurs in 5-50% of all patients and becomes severe or even fatal in some cases. Moreover, recently many patients also receive molecular targeted agents and/or immune checkpoint inhibitors. Thus, we should pay more attention to the occurrence of RP and the accurate prediction and prevention of severe RP is essential for safe and efficacious treatment. This manuscript provides an overview of the definition, classification, etiology, symptoms, diagnosis, grading system, risk factors, and management of RP. In particular, radiotherapy-related risk factors, such as dose-volume parameters, and the methods for the prediction and prevention using these factors are reviewed in detail from the perspective of radiation oncologist.

(JLCC. 2019;59:333-341)

KEY WORDS — Radiation pneumonitis, Radiation induced lung injury, Radiotherapy, Toxicity, Lung cancer

Corresponding author: Kayoko Tsujino.

要旨 — 肺癌など胸部腫瘍に対する放射線治療において、その遂行を制限する有害事象の代表が放射線肺臓炎 (radiation pneumonitis : RP) である。局所進行肺癌に対する標準治療である化学放射線同時併用療法においては有症状の RP の発症頻度が 5~50% と高く、その一部は重症となり、1~2% は致死的な肺臓炎を発症している。また近年は化学療法に加えて分子標的薬剤の使用例も増加し、さらに免疫チェックポイント阻害薬による地固め療法の有用性が示され、一層 RP に対する注意が必要と

なっている。本稿では RP の全般、すなわち定義、分類、発症機序、症状、診断、グレード診断、リスク因子、管理治療法について概論した。特にリスク因子と発症予測法・予防法について、放射線治療線量容積関連因子とそれに基づく放射線治療適応・治療計画時線量制約考慮点など、放射線腫瘍医の視点を中心として現在までの知見を総括した。

索引用語 — 放射線肺臓炎, 放射線性肺障害, 放射線治療, 有害事象, 肺癌

はじめに

肺癌・食道癌・縦隔腫瘍などの胸部腫瘍に対する放射線治療は重要な治療モダリティのひとつであるが、その遂行を制限する有害事象の代表が放射線肺臓炎 (radiation pneumonitis : RP) である。多くは自然経過で収束し臨床的な問題は少ないが、一部は重篤となり QOL を低下させ、稀ではあるが照射野外に広がり致死的となることがある。局所進行肺癌に対する標準治療である化

学放射線同時併用療法 (concurrent chemoradiotherapy : CCRT) においては、有症状の RP の発症頻度が 5~50% と高く、その一部は重症となり、1~2% は致死的な肺臓炎を発症している。また近年は化学療法に加えて分子標的薬剤の使用例も増加し、さらに免疫チェックポイント阻害薬併用の有用性が示され、一層 RP に対する注意が必要となっている。

本稿では RP の全般について概論するとともに、特にそのリスク因子と発症予測法・予防法について、放射線

¹兵庫県立がんセンター放射線治療科。

論文責任者：辻野佳世子。

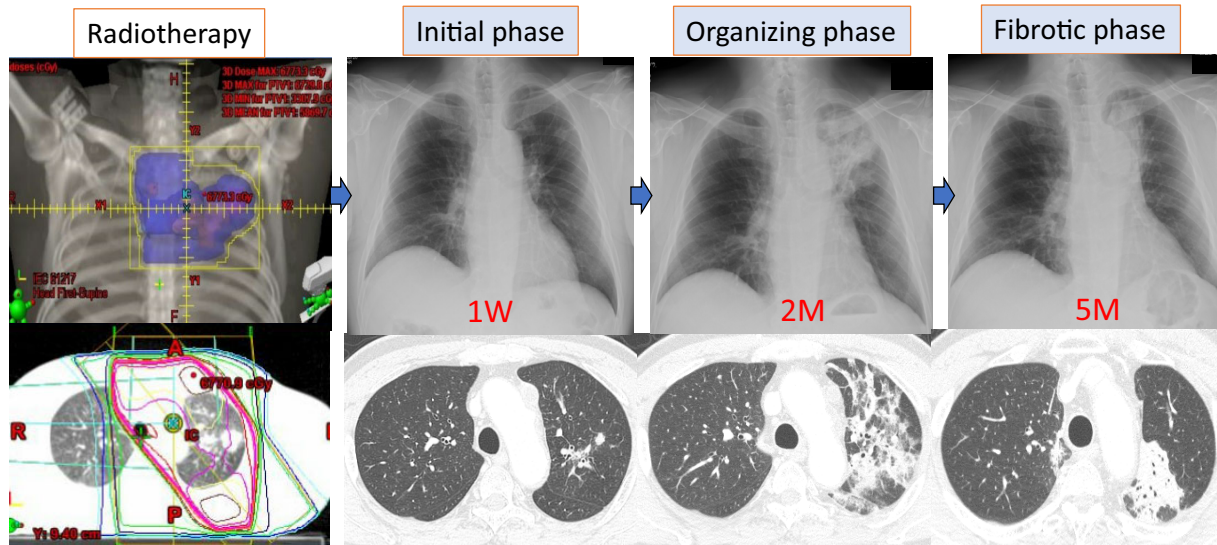


Figure 1. Typical chest X-ray and CT findings of radiation pneumonitis.

治療関連因子とそれに基づく放射線治療適応・治療計画時の考慮点など、放射線腫瘍医の視点を中心として現在までの知見を総括する。

放射線肺臓炎とは

定義・分類

放射線治療に起因する肺障害は、放射線性肺障害 (radiation induced lung injury : RILD) と総称され、急性期から亜急性期 (照射中後期～終了後半年程度) に発症する RP と、それに引き続く晩期 (照射終了半年以降) の放射線肺線維症 (radiation fibrosis) に分類される。^{1,2} 重症化や致死的な転帰となるなど臨床的に問題となるものは主に前者であり、本稿においても主に扱う。

さらに RP は、Classic RP と Sporadic RP に分類されることがある。¹ Classic RP とは一般的にみられる放射線照射体積内から出現するものであるのに対し、Sporadic RP とは hypersensitivity pneumonitis とも称され、照射野外に淡く広がる陰影を呈し、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) では両肺から CD4⁺T 細胞を主とするリンパ球増多を認めるもので、乳癌症例に報告が多いが、肺癌でもみられることがある。本稿においては主に前者を扱う。

発症機序

Classic RP の発症機序については、early (latent) phase, intermediate (acute pneumonitis) phase, late (pulmonary fibrosis) phase の3つの発症段階が提唱されている。^{2,4} Early (latent) phase (照射開始直後～数週間) は、臨床的变化はみられないが細胞内での変化が始まっている時期である。電離放射線が肺に照射されると、

直後よりフリーラジカルが形成され、毛細血管透過性亢進による肺胞間質の浮腫、I型肺胞上皮細胞の減少・II型肺胞上皮細胞障害によるサーファクタントの肺胞内への流出、種々のサイトカインの放出による炎症性細胞の肺胞への集積が始まる。Intermediate (acute pneumonitis) phase (数週～数か月程度) になると血管内皮細胞障害による毛細血管閉塞、リンパ球・形質細胞などの炎症性細胞の浸潤による肺胞隔壁の肥厚・肺胞の狭小化がみられ、臨床的な急性から亜急性期肺臓炎の所見・症状を呈する。その後、late (pulmonary fibrosis) phase (数か月以降) になると毛細管の脱落、collagen の沈着による肺胞隔壁の肥厚と肺胞腔の消失がみられ、線維化が完成する。

症状・診断・臨床経過

軽度の場合は無症状であることも多いが、初期症状としては乾燥咳・息切れ・胸痛・微熱などの非典型的な呼吸器症状がみられる。発症時期が特徴的で照射直後や5～6か月程度経過してから発症する場合もあるが、多くは照射終了後1～3か月程度で発症する。理学的所見としては聴診での crackle と pleural rub が照射野付近で聴取される。生化学的検査では中等度の白血球、LDH、CRP 増加、KL-6、SP-D 増加などを認め、鑑別診断のために BAL が行われることもあるが、RP に特異的な所見はない。⁵

診断の要となるのは胸部 X 線などの画像診断で特に CT 所見が特徴的であり、前述の発症機序の段階に応じた所見を示す (Figure 1)。まず発症初期 (Initial phase) では照射野内の肺にスリガラス影 (ground glass attenuation)、網状影などの間質陰影が出現する。近年の high-

Table 1. Comparison of Radiation Pneumonitis Grading Systems

| Grading system | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| RTOG · EORTC (LENT-SOMA) | Asymptomatic or mild symptoms (dry cough), with radiographic findings | Moderately symptomatic (severe cough, fever) | Severely symptomatic | Severe respiratory insufficiency; continuous oxygen/assisted ventilation | Death |
| SWOG | Asymptomatic or symptoms not requiring steroids, with radiographic findings | Initiation of increase in steroids required | O ₂ required | Assisted ventilation required | Death |
| NCI-CTC ver.2 | Radiographic changes but asymptomatic or symptoms not requiring steroids | Radiographic changes and requiring steroids or diuretics | Radiographic changes; O ₂ required | Radiographic changes; assisted ventilation required | Death |
| NCI-CTCAE ver.3 | Asymptomatic; radiographic findings only | Symptomatic; not interfering with ADL | Symptomatic; interfering with ADL; O ₂ indicated | Life-threatening; ventilation support indicated | Death |
| NCI-CTCAE ver.4, ver.5 | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL | Severe symptoms; limiting self-care ADL; O ₂ indicated | Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation) | Death |

resolution CT (HRCT)で詳細に検討すると、ある程度以上の線量が投与された場合ほとんどの症例で軽度の陰影は認められる。この時期にはまだ無症状から軽度の症状であることが多い。ついで器質化期 (Organizing phase) になると、比較的境界明瞭な濃度上昇 (patchy consolidation) が放射線照射野と一致して肺区域や肺葉などの解剖学的境界と無関係に広がってくる。この程度が強いと種々の呼吸器症状の出現をみる。この時期を過ぎると線維化期 (Fibrotic phase) となり、線状の癆痕化や濃い濃度上昇 (dense consolidation)、肺容積の減少を放射線照射範囲に一致して認めるようになる。この時期には急性期の症状は消失し安定するが、容積低下が著明な場合呼吸機能が低下する場合もある。特に診断に迷う発現初期には、初期のスリガラス影が照射範囲内から出現しているか否かが診断の鍵となり、治療計画 CT 上の線量分布図との対比が重要である。鑑別診断としては感染症、癌性リンパ管症・腫瘍浸潤、薬剤性肺炎、その他の間質性肺炎、心不全などがある。

臨床経過としては、多くは経過観察で次第に肺線維症に移行し安定するが、症状が強い場合はステロイドを中心とする治療を要し、時に照射野外に広がって重症化し、稀に致死的となることがある。

グレード分類

RPのグレード分類として、以前は放射線障害に特化したRTOG分類、SWOG分類などが使用されていたが、最近ではNCI-CTCAE分類が主に用いられており、他の原因の肺臓炎と共通である。NCI-CTCAE分類においてもversionによって定義が異なり、過去の文献を参照する際にはどの分類が用いられているかに注意を要する。各分類の比較をTable 1に示す。現在用いられているNCI-CTCAE ver.4およびver.5においてはグレード1とグレード2、グレード2とグレード3の症状の解釈や

内科的治療適応に主観的要素があり、その境界がやや曖昧である。グレード3以上が重症と考えられている。

発症頻度

有症状RP (グレード2以上)の発症頻度としては肺癌根治照射例で5~50%、縦隔腫瘍で5~10%、乳癌では1~5%と報告されている。最も懸念される致死的なRPは、肺癌根治照射症例では1~2%程度の報告が多い。^{3,6}

リスク因子と予測・予防法

上記のように特に肺癌根治照射後にはグレード1まで含めると多くの症例で発症するRPであるが、有症状や重症なRPを発症しやすいリスク因子が放射線治療・患者・腫瘍など、それぞれについて報告されている。

放射線治療関連因子

放射線治療の有害事象を考える時に重要な概念として正常組織の臓器特性があり、一般に直列臓器と並列臓器に分類される。直列臓器とは連続するsubunitで構成されるため一部を損傷すると器官としての機能が損なわれてしまう臓器で、脊髄や末梢神経、中枢気管支、食道・腸管(狭窄や穿孔について)などがある。並列臓器とは、多くのsubunitで構成されそれぞれのsubunitが並行して同じ機能を果たしていると考えられる臓器で肺・肝・心膜などがある。直列臓器ではある小部分でも耐容線量以上が投与されると有害事象が発生するが、並列臓器では一部が損傷されても他部位がそれを補うため、その発症には照射線量と照射体積の両方が関与する。肺は典型的な並列臓器とされ、RPの発症リスクについては照射線量のみでなく特に照射野の大きさが重要である。放射線治療における耐容線量についての古典的な基準であるEmamiらの報告では、RPをエンドポイントとしたTD5/5 (5年後までに5%の確率でその有害事象が発症する線量)は肺の1/3, 2/3, 3/3の体積の照射で各々45,

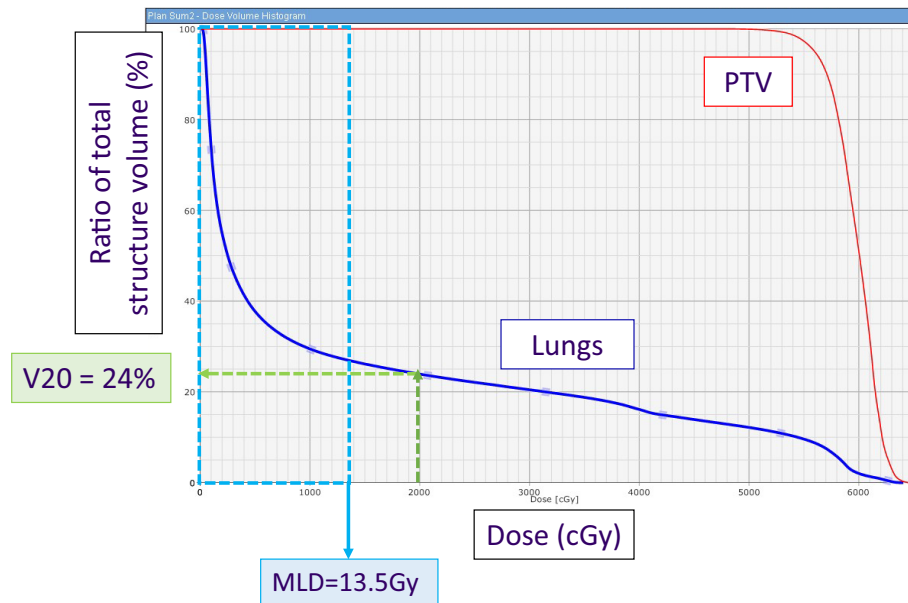


Figure 2. Example of lung DVH and DVH parameters. Lung V_x (%) indicates the percentage of lung volume receiving a dose in excess of X Gy (e.g. V_{20}).

30, 17.5 Gy とされている。⁷

1990年代に、現在標準となっているCTに基づく三次元放射線治療（3 dimensional conformal radiotherapy：3D-CRT）が導入されると、線量容積ヒストグラム（dose-volume histogram：DVH）により正確な線量と容積の関係を示すことが可能となり、DVHから導かれる種々のパラメータとRP発症の相関性が検討されてきた。パラメータとしては、DVHに生物学的要素も考慮されたNTCP（normal tissue complication probability）や平均肺線量（mean lung dose：MLD）（Gy）、 V_{dose} （%）（ある線量以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合）などがある（Figure 2）。当初はNTCPやMLDの報告が主であったが、1999年にGrahamらは99例の非小細胞肺癌放射線治療例（うち58%照射単独）とRTOGグレード2以上のRPの発症に対するリスク因子を検討し、両肺の V_{20} （20 Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合）が<22%、22~31%、32~40%、>40%以上での発症率がそれぞれ0、16、18（1例致命的）、52（3例致命的）%であり、多変量解析で V_{20} のみが有意な相関因子であったと報告した⁸（Figure 3A）。また我々は当院でのCCRT（通常分割照射60 Gy中心）施行71例について種々の因子を解析し、同様に V_{20} のみが多変量解析でNCI-CTC ver.2グレード2以上のRPの発症に有意な相関性を認め、 V_{20} が31%以上の場合の発症率が85%と高く、またうち2例で死亡例が発生していたと報告した⁹（Figure 3B）。2010年には米国腫瘍放射線学会（ASTRO）のQUANTEC projectで70以上の報告のreviewが行わ

れ、肺癌における有症状RPの発症は V_{dose} 、MLDとの関連が高いことが確認され、 V_{20} 値およびMLD値と有症状RPの発症率の係にひとつの基準が提示された¹⁰（Table 2）。これらのデータをもとに現在では通常分割60 Gy/30回程度のCCRTにおいては両肺の V_{20} を35%以下、MLDを20 Gy以下にするよう放射線治療計画を行うことが推奨されている。ただし、日本人データではRPの発症報告が海外と比較しやや多い傾向がみられ、日本の臨床試験のデータでは V_{20} が30%以上35%以下の症例で致命的RPの発症がみられたという報告¹¹もあるため、 V_{20} が30~35%は治療可能であるが注意深い経過観察が必要と考える。

また近年ではより低線量の関与も注目されている。低線量のDVHパラメータとしては V_5 （%）の報告が多い¹²が、 VS_5 （ AVS_5 ）（cc）（absolute volume spared from 5 Gy：5 Gy照射されない肺の実容積）が特に肺障害との相関性が高かったという報告も散見される。^{13,14}そのため現在では V_{20} やMLDのみでなく低線量による線量制約も考慮するよう推奨されており、NCCNで推奨されている線量制約基準をTable 3に示す。放射線腫瘍医、医学物理士は腫瘍への治療線量を確保したうえでこれらの正常組織の線量制約を遵守するよう治療計画を工夫し、また治療適応判断のひとつの基準としている。

もちろん総線量の違いや通常分割照射以外の線量分割法ではRP発症リスクも異なり、線量制約も異なってくる。我々は限局型小細胞肺癌の標準治療のひとつとなっている45 Gy/30回/3週の加速多分割照射＋化学療法同

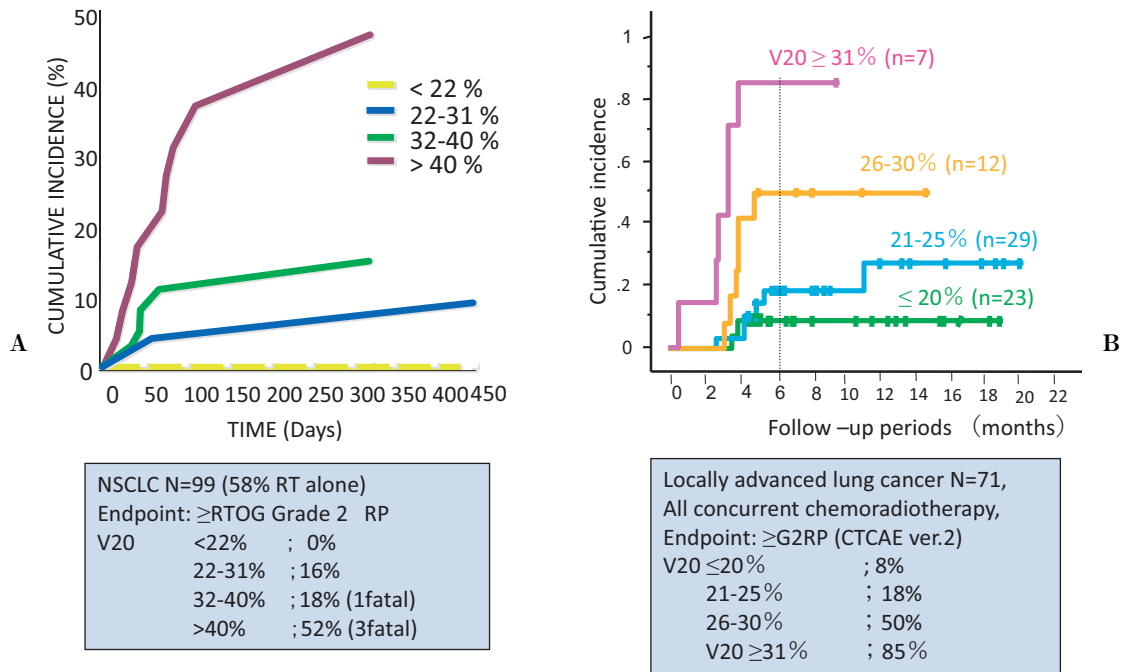


Figure 3. Cumulative incidence of grade ≥ 2 RP according to lung V20. **A:** with or without chemotherapy lung cancer patients,⁸ **B:** lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy.⁹

Table 2. Relationship Between the DVH Parameters and the Incidence of Symptomatic RP as Determined by a QUANTEC Analysis¹⁰

| DVH parameter | Range | Symptomatic RP |
|---------------|-------------|----------------|
| V20 | $\leq 30\%$ | $\leq 20\%$ |
| MLD | 7 Gy | 5% |
| | 13 Gy | 10% |
| | 20 Gy | 20% |
| | 24 Gy | 30% |
| | 27 Gy | 40% |

Table 3. Recommended Normal Lung Dose Constraints for Conventionally Fractionated RT with Concurrent Chemotherapy for Lung Cancer (NCCN 2018)

| DVH parameter | Dose constraint |
|---------------|-----------------|
| V20 | $\leq 35\%$ |
| V5 | $\leq 65\%$ |
| MLD | ≤ 20 Gy |

時併用例について解析し、V20 との相関性はあるが、通常分割照射症例よりも同じ DVH パラメータ値の場合 RP の発症率が低いことを示し、より緩い線量制約で可であるとした。¹⁵

一方、放射線治療の高精度化・呼吸移動対策の発展にともない、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy : IMRT) や体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy : SBRT) が肺癌に対しても行われるようになり、より腫瘍に線量を集中しつつ周囲の正常組織への線量を低減できるようになってきた。ただし、これらの方法は多方向からの多門照射や回転照射となるため、正常組織に対する高線量照射は低減できるが、低線量が広範囲に広がるという特徴がある (Figure 4)。肺に対する小範囲の高線量と広範囲の低線量のどちらがよ

り RP の発症に関与するかについては議論がある¹⁶が、結論はいまだ不明である。しかし多門、回転照射例において全肺に広がる致死的放射線肺炎発症の報告が散見され、¹⁷ 広範な低線量照射の影響が示唆されている。一方で IMRT と 3D-CRT を症例毎に選択できた臨床試験の二次解析において、IMRT の方が有意にグレード 3 以上の RP の発症が少なかったという報告もあり、¹⁸ 現在日本においてもその普及とともに期待が高まっている。

さらに近年陽子線や炭素線の粒子線治療を用いることにより、線量を腫瘍に集中しつつ周囲肺への低線量も低減できることから、治療効果の向上とともに低線量の広がりによる RP の発症低下も期待されている。しかし最近報告された局所進行肺癌に対する陽子線と IMRT の前向き比較試験においては治療成績に有意差はなく、むしろ IMRT の方がやや RP の発症が低い傾向であっ

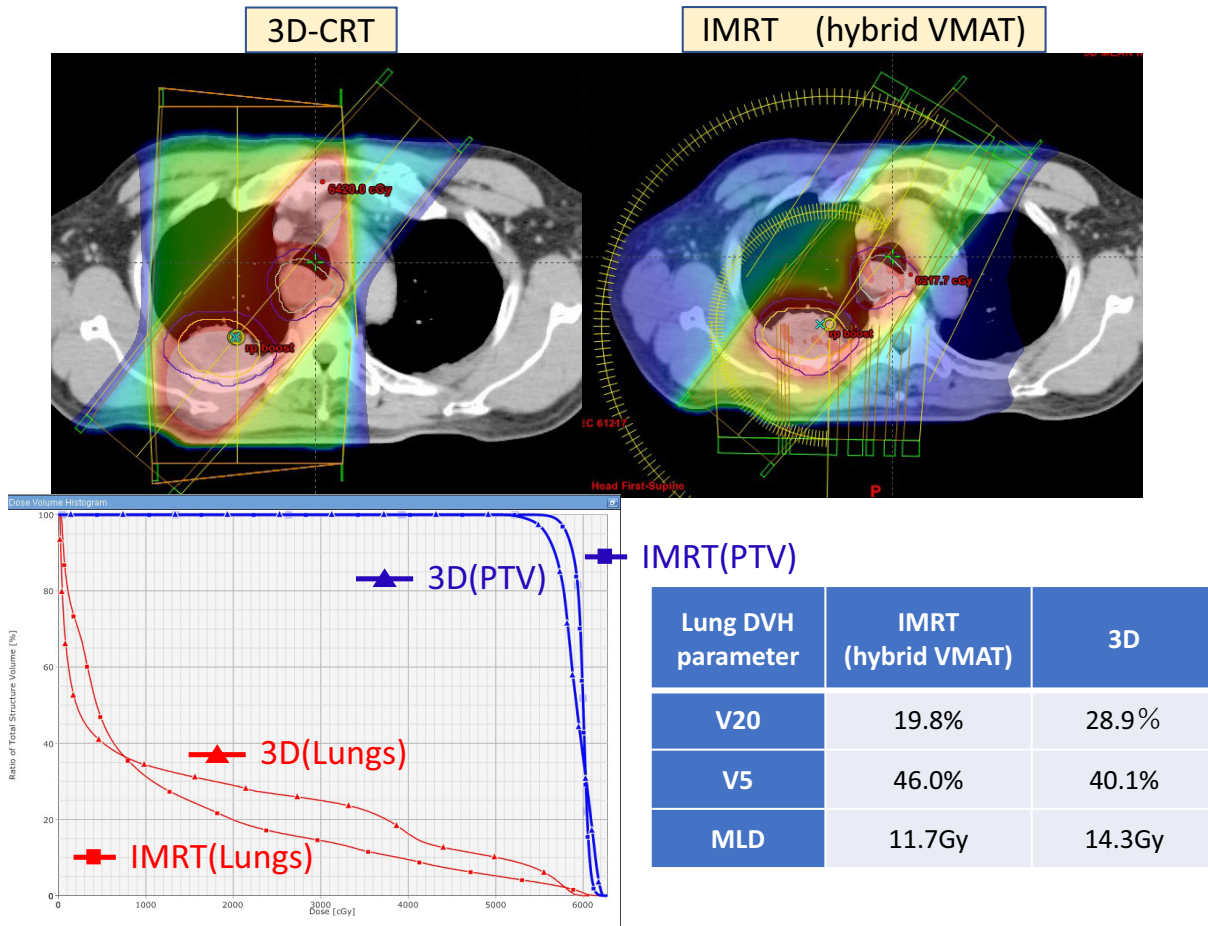


Figure 4. Comparison of the 3D-CRT and IMRT (hybrid VMAT) plans. With the IMRT plan, a lower percentage of patients receive a high dose to the lung and a higher percentage receive a low dose to the lung in comparison to the 3D-CRT plan. The conformity of the PTV (tumor) in the IMRT plan is superior to that than in the 3D-CRT plan.

た.¹⁹

患者・腫瘍・併用治療関連因子

RP 発症のリスクが高い可能性があるとして報告されている患者・腫瘍因子としては、年齢（高齢）、性別（女性）、喫煙歴（両者の報告があるが、非喫煙者に多いという報告が多い）、併存肺疾患（間質性肺臓炎、COPD）、肺機能不良（FEV_{1.0}, FEV_{1.0%}, DLCO%, PaO₂）、腫瘍部位（下葉）、腫瘍体積（大）、病期（進行）などがある。^{2,20,21} 放射線治療以外の併用治療因子としては、併用化学療法（同時・化学療法先行の両方の報告あり）や薬剤レジメン、既往の肺手術歴・化学療法歴などがある。^{20,21} TGF-β1, IL-1, IL-6, sICAM-1, KL-6, surfactant protein-A, D などの種々のサイトカインやいくつかの遺伝子多型との関連性についても多数検討されており、特に TGF-β1 との相関性が注目されている。²²

併存肺疾患の中でも特に間質性肺臓炎の合併はリスクが高いと考えられており、胸部 X 線でも明らかな高度の間質性肺臓炎は一般に根治的胸部放射線治療の適応外であ

る。軽度の間質性変化を有する場合は照射適応とする場合が多いが、RP 発症リスクは高くなるため細心の注意が必要である。^{23,24}

非小細胞肺癌に対し同時性化学放射線療法を施行した国際多施設個別患者データ 836 例についてのメタアナリシスによると、有症状肺炎の発症率 29.8%、致命的肺炎発症率 1.9% であり、有症状肺炎の発症に関与する因子は多変量解析で V20、化学療法内容（carboplatin/paclitaxel）であったことが報告された。⁶ 致命的肺炎の発症に関与する因子は、単変量解析で、1 日線量が 2 Gy を超える、V20 高値、腫瘍部位が下葉の 3 つであった。

最近、局所進行非小細胞肺癌に対する同時化学放射線療法後の地固め療法として免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor (ICI) durvalumab を投与することにより、非再発生存・全生存ともに有意に延長を認める結果が報告され、²⁵ 標準治療に大きな変化が起きている。ICI 単独でも間質性肺臓炎は注意すべき有害事象であり、胸部放射線療法との併用はそのリスクが増強

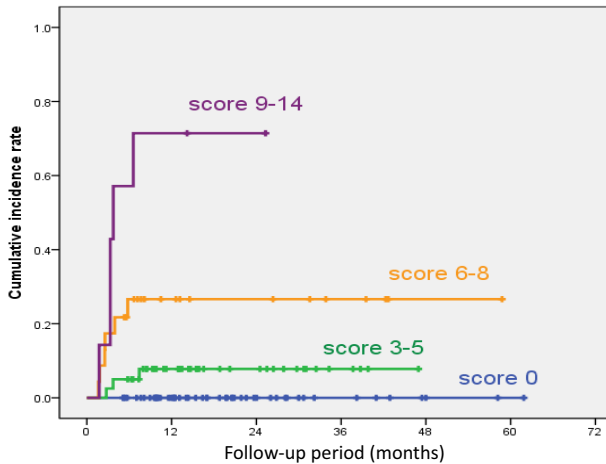


Figure 5. The incidence of severe (grade ≥ 3) RP according to the predictive risk score (PRS).²⁴

する可能性が危惧されていた。しかしこの試験の解析では RP を含む肺臓炎は durvalumab 群 33.9%, プラセボ群 24.8% で認められたが、グレード 3, 4 については durvalumab 群 3.4%, プラセボ群 2.6%, グレード 5 はそれぞれ 1.1, 1.7% であり、特に重症の肺臓炎について durvalumab 併用によるリスク上昇は認められなかった。ただしこの試験においては、IMRT の割合や肺 V20, V5 など放射線治療内容の詳細が不明であり、今後の実臨床例での注意深い観察が必要であると考えられる。また、胸部放射線治療後しばらく経過してから ICI 投与を行った時に一旦落ちていた RP が再燃した (recall 現象) という症例報告²⁶もあり、ICI との併用には今までと異なる反応が生じる可能性もあり、注意を要する。

多因子の組み合わせによる発症予測モデル

前述のように多岐にわたる因子が RP 発症に関与しており、それぞれのリスク因子単独での RP 発症の予測精度には限界があり、予測能向上を目指して複数の因子を含めた発症予測モデルがいくつか報告されている。

我々は、V20 \leq 30% 線量制約下で CCRT を行った 122 症例を対象に、重症 RP (グレード 3 以上) の発症と種々の DVH 関連因子およびその他の臨床因子との相関性を検討した。²⁴ V20 高値の他に、VS5 低値、背景肺の肺線維化 (蜂巢肺) を認める場合、高齢の 4 因子が独立して重症 RP の発症と相関しており、これら 4 因子に回帰係数による重みを加味した以下に示す重症 RP の発症リスクスコアを提案した。

PRS (リスクスコア) = 3 (if 年齢 \geq 68 歳) + 5 (if CT 背景肺線維化スコア \geq 2) + 3 (if V20 \geq 26) + 6 (if VS5 < 1500 cc)

検討した 122 例では PRS は 0~14 (中央値 3) であり、グレード 3 以上の重症 RP の 12 か月累積発症率は PRS

が 0, 3~5, 6~8, 9~14 でそれぞれ 0%, 7.8%, 26.6%, 71.4% であり、治療計画の工夫などにより PRS を 8 以下にすることを推奨している (Figure 5)。

他にも、VS5 と肺機能 KCOc を組み合わせる方法²⁷ や、年齢・MLD・肺機能 FEV_{1.0} を合わせて評価するモデル、²⁸ DVH 関連因子のみではあるが V5, V20, MLD の組み合わせによる制約モデル²⁹ なども報告されている。これらの評価モデルも考慮して同時性化学放射線療法の対象患者の選択や放射線治療計画の作成を行うことにより、重症 RP の発症を抑制できる可能性がある。

管理・治療法

RP 発症を予防する薬剤として、amifostineをはじめ、ACE 阻害薬、pentoxifylline など種々の薬剤について研究が行われてきた。² 現在のところ、腫瘍に対する治療効果を減弱せず有害事象を防ぐ、明らかに有効とされている薬剤はない。

RP の治療法については前向き臨床試験がなく、経験則での治療が行われている。症状のないグレード 1 では基本的に治療は不要で、経過観察となる。軽度の症状のみのグレード 2 では無治療または鎮咳剤・気管支拡張剤などの対症療法を行う。症状が強い場合や照射野外への進展がみられる場合などはステロイド治療の適応となる。経口プレドニゾロンを 0.5~1 mg/kg/day で開始し、症状の改善がみられれば緩徐に減量し、6~12 週かけて離脱する。減量中に再燃すると難治性となることが多いため、再燃に注意しながら緩徐に減量することが重要である。グレード 3 の場合もステロイド治療の適応となり、より高用量の投与や酸素投与も必要となる。グレード 4 になると他の重症間質性肺臓炎と同様に補助換気、intensive care が必要となり、azathioprine や cyclosporine などの再燃免疫抑制剤が投与されることもある。

一旦ステロイドを開始すると、上記のように減量には時間がかかり、減量中に再燃すると重症化するリスクが高いため、その開始適応決定には慎重を要する。適応判断を決定する重要な要素が重症化の可能性判断である。重症化するリスク因子のひとつに、発症時期が照射終了後早期であることが挙げられている。Sekine らは 433 例の胸部放射線治療例のうち 385 例に肺障害の発症があり、うちステロイド投与を行ったが死亡した 14 例のうち 6 週以内に単純 X 線での変化を認めた症例が 11 例、6~12 週が 3 例であり、12 週以降発症例では死亡例は認めなかったと報告している。³⁰ また、照射野外に広がっていくタイプの肺臓炎は重症化のリスクが高いことも知られている。したがってステロイド適応判断基準としては、症状が強い場合に加えて、症状が軽微でも照射野外に広がる場合、発症時期が早い場合など、重症化のリスクが

あると判断された場合も投与を検討する。

まとめ

放射線肺障害の中の急性から亜急性期に発症する RP について、分類、発症機序、症状、診断、リスク因子、予測・予防法、管理・治療法に関して現在までの知見を概論した。特にリスク因子の中で放射線治療線量容積関連因子については詳述した。今後 IMRT や定位放射線治療など高精度放射線治療と ICI の併用が急速に普及すると思われ、治療効果の向上が期待できるとともに、有害事象としての RP のより正確な発症予測と対策が重要課題となり、さらなる探究が必要である。胸部には放射線治療を用いることにより根治が期待できる疾患も多く、RP をおそれるあまりに根治治療の機会を逸することのないように、適切な適応判断が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Abratt RP, Morgan GW. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2002; 35:103-109.
2. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63:5-24.
3. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156:150-162.
4. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1281-1293.
5. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2017;38:201-208.
6. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:444-450.
7. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21:109-122.
8. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45: 323-329.
9. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:110-115.
10. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(Suppl):S70-S76.
11. Sasaki T, Seto T, Yamanaka T, Kunitake N, Shimizu J, Kodaira T, et al. A randomised phase II trial of S-1 plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer: WJOG5008L. *Br J Cancer*. 2018;119:675-682.
12. Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, Wei X, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:94-102.
13. Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:692-699.
14. Chen J, Hong J, Zou X, Lv W, Guo F, Hong H, et al. Association between absolute volumes of lung spared from low-dose irradiation and radiation-induced lung injury after intensity-modulated radiotherapy in lung cancer: a retrospective analysis. *J Radiat Res*. 2015;56:883-888.
15. Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, Kado T, Yoden E, Fujii O, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1100-1105.
16. Semenenko VA, Molthen RC, Li C, Morrow NV, Li R, Ghosh SN, et al. Irradiation of varying volumes of rat lung to same mean lung dose: a little to a lot or a lot to a little? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:838-847.
17. Aibe N, Yamazaki H, Nakamura S, Tsubokura T, Kobayashi K, Kodani N, et al. Outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for inoperable lung tumor: analysis of Grade 5 radiation pneumonitis. *J Radiat Res*. 2014;55:575-582.
18. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:56-62.
19. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1813-1822.
20. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol*. 2012;51:975-983.
21. Kong FM, Wang S. Nondosimetric risk factors for

- radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2015; 25:100-109.
22. Zhao L, Wang L, Ji W, Wang X, Zhu X, Hayman JA, et al. Elevation of plasma TGF-beta1 during radiation therapy predicts radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer: a combined analysis from Beijing and Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74: 1385-1390.
 23. Sanuki N, Ono A, Komatsu E, Kamei N, Akamine S, Yamazaki T, et al. Association of computed tomography-detected pulmonary interstitial changes with severe radiation pneumonitis for patients treated with thoracic radiotherapy. *J Radiat Res.* 2012;53:110-116.
 24. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined analysis of V20, VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:983-990.
 25. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377:1919-1929.
 26. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, Koh Y, Yamamoto N. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28:1404-1405.
 27. Jenkins P, Watts J. An improved model for predicting radiation pneumonitis incorporating clinical and dosimetric variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80: 1023-1029.
 28. Wang J, Cao J, Yuan S, Ji W, Arenberg D, Dai J, et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:798-804.
 29. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, Farr KP, Knap MM. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015;54:1343-1349.
 30. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2006;80:93-97.