

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2005-2008

課題番号：17591305

研究課題名 (和文) 乳房温存療法後の照射野外肺病変の研究

研究課題名 (英文) Pulmonary radiation injury outside radiation field
after breast conserving therapy

研究代表者

淡河 恵津世 (OGO ETSUYO)

久留米大学・大学病院・講師

研究者番号 20204729

研究成果の概要：

乳房温存術後の放射線治療によって起こる照射野外肺臓炎(肺病変)についての検討である。この肺臓炎は非常に稀に起こるが、臨床的には軽視できないものであるため、まず、全国の主要施設に対して、発生状況に関するアンケート調査を行った。照射野外肺臓炎の症例を抽出して、患者背景、臨床経過、照射情報を詳細に検討し、発生の原因と経過の問題点について検討考察した。次に画像的特徴をみつけるために、発症時の胸部 CT における画像的特徴、胸部単純写真における経時的変化について検討した。また、症例の長期経過を調査し、予後についても検討した。

今回のアンケート調査では、明瞭な原因は解明されなかったが、免疫学的機序、ホルモン剤等の補助療法の関係が考えられた。放射線治療直接の原因ではないが、二次的に生じるものの 1 つと思われた。血清生化学検査にて予測が出来るか否かについて検討したが、一般的に用いられる KL-6 は今回の検討では指標にはならず、C3、C4 等についても予測因子や予後因子にはならなかった。発症頻度は約 2%、発症時期は、放射線治療後 3~12 か月(平均 5.6 か月)に発症し、多くは 6 か月以内に起こる。発症後 1~4 か月程度(平均 1.9 か月)胸部単純写真上の改善がみられ、発症後 5~12 か月(平均 8.5 か月)で胸部 CT 上消失する。治療は、ステロイド使用により早い時期に改善するが、漸減時に再燃するため、ステロイドの使用は慎重にすべきであると思われる。予後は良好であるため、照射野外肺臓炎(肺病変)で死亡することはない。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	1,200,000	0	1,200,000
2006 年度	900,000	0	900,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：乳房温存療法・放射線肺炎・照射野外肺臓炎・BOOP 様肺炎

1. 研究開始当初の背景

乳房温存療法は、本邦においても早期乳癌の治療法としてどの施設でも行われるようになってきた。一方、診断技術や検診意識の向上により、早期乳癌の発見が増加し乳房温存療法施行症例も近年増加している(2006年乳癌学会全国調査では約60%が乳房温存術を施行されている)。乳癌学会においても乳癌ガイドラインに記載されているように、乳房温存術後の残存乳房への放射線治療は必須と推奨され(推奨グレードA)、放射線治療の必要性が高まっている。この治療法は長期予後を充分考慮した方法であるため、乳房温存術後(接線照射)の放射線治療は慎重に行う必要があり、照射後の障害についても充分注意を要する。

2. 研究の目的

当院においては、1992年より乳房温存術後の放射線治療を開始し、約600例を経験した。また、1999-2000年の間、全国主要施設にアンケート調査を行い、放射線照射後におこる照射野外肺病変について調査検討を行った。現時点においては、乳房温存術後放射線治療後の照射野外肺病変の出現率は平均1.5-2.1%(5%以下)という結果であり、生命予後には関係ないということがわかってきた。

この治療における放射線治療後には、皮膚障害、肺障害が有名であり、少数であるが患側上腕浮腫、肋骨骨折も報告されている。今回は照射野内に起こる障害ではなく、照射野外に発症してくる特殊な肺障害について検討した。原因、予測因子、予防法、治療法について確立することを目的とする。また、発症時の画像的特徴については、海外においても詳細の検討がされていないため、症例を蓄積して画像による特徴を検討し、経時的変化を調査することも行う。最後に、照射野外肺障害は出現した場合の治療法についても検討し、一般にいわれているBOOP時に用いられるステロイド治療について考察する。予後については、発症後5年の経過で検討が可能であるため、長期経過についても考察可能である。

3. 研究の方法

1999-2000年に全国主要施設に対し基本のアンケート調査を行っていたため、概要は把握されているため、今回の研究は、再度、詳細なアンケートと各種画像の収集を行った。特に照射野外肺病変の症例がある施設に対しては、発症時、経過における画像を提出してもらい、放射線診断的観点より、分類を試みた。これらの特殊な肺炎が起こることによる生命予後調査、詳細な経過も含め、再アンケートを行った。今回は以前の研究から5年

経過した症例の結果を得ることが可能であった。

これらの集積したデータに当院で経験した症例を加え、基本ベースのデータと画像を解析し、照射野外肺病変をパターン分類した。胸部CTにおいては4 type (A~D type)に分けられ、一部に混合型が見られた。A type: 照射野内に変化があり、これに連続して照射野外肺病変がみられる、B type: 照射野内に病変がみられ、正中側に集束するような索状陰影がみられる、C type: 照射野内に変化がみられ、やや離れた(不連続な)照射野外に肺病変がみられる、D type: 照射野内に病変がみられ、対側肺内に病変がみられる。また、経時的変化としては、胸部単純写真においては3 type (type 1~3)に分けられた。1 type: 患側肺にみられる肺病変は、徐々に軽減し、消失していく、2 type: 患側肺にみられる肺病変は、一旦軽減するが、再度再燃し(時に広範囲に広がり)消失していく、3 type: 患側肺にみられる肺病変は、一旦軽減するが、途中対側肺内にも病変が広がり、同時に消失していく。

治療に関しては、色々な見解があるため、発症後の症状の有無による治療方針について調査し、使用薬剤、中止薬剤等についても検討した。特にステロイドの使用法、漸減による変化については詳細に調査した。

また、今回の研究に関しては、アメリカ合衆国テキサス州のMD Anderson Cancer Center Radiation OncologyのProf. Komakiと相談している。肺障害が生じた症例については免疫学的な反応があると思われるため、患者の同意を得た上で血清生化学検査による免疫学的諸検査を行った。何らかの特徴が発見できれば、乳房温存術後に放射線治療を行うにあたり、照射野外に起こってくる肺障害を予測することができるのではないかと思われた。

4. 研究成果

患者の基本データからは、この肺障害を誘発すると思われる因子は認められず、薬剤との因果関係や、アレルギーとの関係は、明瞭にはならなかった。しかしながら、照射野外肺病変が生じた症例の多くは、治療中にホルモン剤を併用していることが多い傾向が解った。文献的には、Tamoxifen(抗エストロゲン剤)の副作用として間質性肺炎の発症は既知のことであり、実験的には、TamoxifenはTGF- β を分泌するためBOOP発症の増悪因子といわれている。本研究においても同様の仮説をたて検証したが、明らかな見解は得られなかった。また、通常放射線化学療法において化学療法との併用が放射線肺炎を増悪させるといわれているが、本研究においては、早期乳癌であるため、化学療法を併用することはなく、内服の抗癌剤を使用する

ことも少ないために問題にはならなかった。検証に際し、参考になる結果としては、乳房術後の接線照射により、放射線肺臓炎を発症した乳癌患者において、照射側および照射対側肺の気管支洗浄肺胞液を検査したところ、両側肺でリンパ球増加がみられたという報告もあった。考えられるものとしては、ある種のアレルギー反応ではないかと思われるが、放射線治療との関連で考察すると、放射線照射がリンパ球の活性化やII型肺胞上皮細胞や血管内皮細胞から TGF- β などのサイトカインを放出させるための何らかの免疫学的機序が関係しているという仮説ができる。これについては今後の課題であると思われる。

出現時期においては、放射線治療と照射後3~6ヶ月に起こる頻度が多く、時に12ヶ月後に起こった症例もあった。発症時期は、放射線治療後3~12か月（平均5.6か月）に発症し、多くは6か月以内に起こる。発症後1~4か月程度（平均1.9か月）胸部単純写真上の改善がみられ、発症後5~12か月（平均8.5か月）で胸部CT上消失する。画像上は、BOOP様肺炎（BOOP症候群：radiation induced bronchiolitis obliterance pneumonia syndrome）としてあつかい、放射線治療が何らかの誘発因子になったと考えられた。近年、COPという概念で報告されていることもあるが、BOOP/COP様肺炎という表現が適当であるかと思われた。

出現頻度については、当院のみの解析においても平均約2%の出現率であり、全国調査と同様の結果（1.5-2.1%；5%以下）を得ることができた。また、各種の報告の文献的考察からも、この肺炎は約2%以下に発生するという結論でよいと思われる。

発症時の胸部CT上においては、A type：60%、B type：10%、C type：40%、D type：10%という結果であった。照射野内に変化があり、それに連続する病変がある場合、照射野外の広範囲に病変がある場合が多くみられた。経時的胸部単純写真においては、1 type：70%、2 type：20%、3 type：10%という結果であり、病変が出現して、ゆっくりと漸減していくパターンが多く、中には経過中に再燃して広がる症例もあった。

症状については、症状を有するものが50%、風邪様症状（発熱・咳・呼吸困難・胸部違和感）を有するものが50%にみられた。特徴の一つとして、画像と症状の解離がみられるのは興味深いところである。

Prof. Komaki と相談し、これらの肺障害は免疫的要素が関与していると推測されたため、血清生化学的、免疫学的検査に検討した。KL-6、C3、C4、LDH 等についての検討を行ったが、緩解の指標にはなっても、予測因子にはならなかった。

治療方法については、まだ議論が残るとこ

ろであるが、症状がない症例に対しては、補助療法のみ休業し、経過観察のみでも良好な結果であった。症状がある場合においては、ステロイド療法を first line にはならず、まずは補助療法を休業した上での対症療法が望ましいと思われた。なお、ステロイド療法を持続し、漸減する時に肺病変が再燃し、長期にステロイドを使用し続けた症例もみられた。このような症例の中には、長期にわたり間質性肺炎像が残っていることもあるため、治療法に関しての検討は今後も必要と思われる。

Crestani らの報告によると乳癌術後のBOOP 様肺炎の診断基準①乳癌に対して行われた放射線治療後12か月以内に発症する、②放射線照射野と一致しない肺浸潤影がある、③全身性もしくは呼吸器症状が2週間以上持続する、④他に明らかな誘因が認められない、というものであるが、この報告は1990年代のものであり、画像診断が進歩した現在、②について無症状のものもあるという項目が追加されてもよいのではないかと思われる。

今回の研究により、今後も増加すると思われる早期乳癌における乳房温存療法において、放射線治療後の照射野外肺病変は、画像上、BOOP 様肺炎（BOOP 症候群）としてとりあつかい、放射線治療が何らかの誘発因子になる可能性はあるが、発症率（約1~2%）は、再発率（5年で5%、10年で10%程度）よりはるかに低い頻度であり、この肺臓炎（肺病変）を回避するために照射を省略する必要はないという結論となった。治療法についての標準化は、今後も研究する必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計2件）

① 早瀬尚文、淡河恵津世：エビデンスに基づく補助療法—放射線治療—：臨床と研究86，55-59，2009：査読無

② Ogo Etsuyo，Komaki Ritsuko，Fujimoto Kiminori，Uchida Masafumi，Abe Toshi，Nakamura Katsumasa，Mitsumori Mitsuhide，Sekiguchi Kenji，Kaneyasu Yuko，Hayabuchi Naofumi：A survey of radiation-induced bronchiolitis obliterance organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan. Int J Radiat Oncol Phys, 71(1), 123-31, 2007
：査読有

研究者番号：20108731

〔学会発表〕（計 2 件）

① Ogo Etsuyo, Tsuji Chiyoko, Suefuji Hiroaki, Suzuki Gen, Etoh Hidehiro, Hattori Chikayuki, Abe Toshi, Hayabuchi Naofumi : Radiation induced bronchiolitis obliterance organizing pneumonitis syndrome after breast-conserving therapy. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO27), Goteborg, Sweden, September 14-18, 2008

② Ogo Etsuyo, Fujimoto Kiminori, Abe Toshi, Uchida Masafumi, Suzuki Gen, Suefuji Hiroaki, Tsuji Chiyoko, Hayabuchi Naofumi : Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis syndrome after breast-conserving therapy. The 100th Anniversary of Tohoku University The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & The 5th Takahashi Memorial International Joint Symposium, Sendai, September 7-9, 2007

〔図書〕（計 2 件）

① 淡河恵津世, 他：乳房切除後放射線照射. Cancer Treatment Navigator, 中川和彦編, (株) メディカルレビュー社, 東京, P.156-157, 2008

② 淡河恵津世, 他：早期のがん治療方法の選択: 金原出版株式会社, 東京, 2006

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

淡河 恵津世 (OGO ETSUYO)
久留米大学・大学病院・講師
研究者番号：20204729

(2) 研究分担者

鈴木 弦 (SUZUKI GEN)
久留米大学・大学病院・助教
研究者番号：80279182

早瀬 尚文 (HAYABUCHI NAOFUMI)
久留米大学・医学部・教授

(3) 連携研究者