



Title	特発性肺臓炎肺癌合併例での胸部放射線治療に呼気中一酸化窒素(NO)測定が放射線肺臓炎経過観察に有用であった一例
Author(s)	豊川, 和成; 山崎, 秀哉; 小泉, 雅彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(7), p. 347-349
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16126
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

特発性肺臓炎肺癌合併例での胸部放射線治療に 呼気中一酸化窒素(NO)測定が放射線肺臓炎経過観察に有用であった一例

豊川 和成¹⁾ 山崎 秀哉²⁾ 小泉 雅彦³⁾ 井上 武宏⁴⁾ 井上 俊彦⁴⁾

1)国立療養所刀根山病院放射線科 2)市立豊中病院放射線科
3)大阪成人病センター放射線治療科 4)大阪大学大学院医学系研究科集学放射線治療学

Assessment of Exhaled NO Concentration in Monitoring Radiation Pneumonitis in Patient Who Underwent Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer

Kazushige Toyokawa¹⁾, Hideya Yamazaki²⁾, Koizumi Masahiko³⁾, Takehiro Inoue⁴⁾ and Toshihiko Inoue⁴⁾

To monitor radiation pneumonitis, we assessed the exhaled nitrogen oxide (NO) level in patient with lung cancer. A 73-year-old man with idiopathic interstitial pneumonitis underwent thoracic radiotherapy without chemotherapy for squamous cell lung cancer (T2N1M0). He showed elevation of exhaled NO level at 30Gy - 50Gy, after a decrease at 10 - 20Gy. He also showed an abnormal shadow on CT examination at 50Gy. Although exhaled NO may have had the benefit of predicting radiation pneumonitis before severe clinical symptom appeared, he died three months after radiotherapy because of worsening of the radiation pneumonitis.

Research Code No.: 620

Key words: Radiation pneumonitis, Radiotherapy, Nitric oxide

Received Feb. 5, 2001; revision accepted May. 8, 2001

- 1) Department of Radiology, The Toneyama National Hospital Radiology
- 2) Department of Radiology, Toyonaka Municipal Hospital
- 3) Department of Radiation Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
- 4) Department of Radiation Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

別刷請求先
〒565-0871 吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科
集学放射線治療学
山崎 秀哉

はじめに

肺癌患者の増大とともに肺癌治療の方法も手術・化学療法・放射線治療などを組み合わせた集学的治療が多く行われている¹⁾。集学的治療で重要な役割を果たす胸部放射線治療による最も致死的な副作用の一つは、放射線肺臓炎である²⁾。一方最近、肺臓疾患で注目されている生理活性物質として一酸化窒素(NO)がある。たとえば一酸化窒素は気管支拡張作用を持ち気管支喘息の症状と相関を持つとされている³⁾。また、呼気中NOは気道粘膜上皮のNO合成酵素(nitric oxide synthase)に由来し、感染などの炎症時にもNO合成酵素が誘導されることが知られている。肺癌の放射線治療時にNO合成酵素を誘導するとされるサイトカイン(IL-1 β , IL-6, IF- γ , TNF- α , TGF- β ほか)が産出されることが知られており、TGF- β ・IL-6などは放射線肺臓炎の予測因子として報告されている^{4,5)}。NOはIL-6で誘導され、実際ラットでは胸部照射による呼気中NOの変動が認められている⁶⁾。当院では集学的治療例を対象に、呼気中NOの測定による放射線肺臓炎の早期発見の可能性を検討している⁷⁾。本法は非観血的であり有用なモニタリングであると考えられる。今回、経過中に呼気中NOが著しい上昇を示し、本法が有用であったと思われる一例を経験したので報告する。

症 例

73歳男性、発熱と咳嗽を主訴として当院受診。既往歴としては約20年前より、糖尿病あり。たばこは20歳～65歳まで1日20～25本。呼吸音はfine cracklesを呈し、入院時、胸部単純写真にて右上肺野に腫瘍影を認めた。また、両側下肺野(特に右側)に粒状網状影を認め、他の臨床所見と併せて、特発性間質性肺炎と診断された。胸部CTにて右肺S3に辺縁不整な腫瘍を認めた。気管支鏡を施行し、扁平上皮癌T2N1M0と診断した。同部位のCTを示す(Fig. 1)。右下葉を中心にhoneycomb patternを生じていた。特発性間質性肺炎合併例では放射線治療の有害事象も頻度が高く、予後の改善につながらない可能性も含めて、経過観察も一つの選択として説明したところ、放射線治療単独を選択され

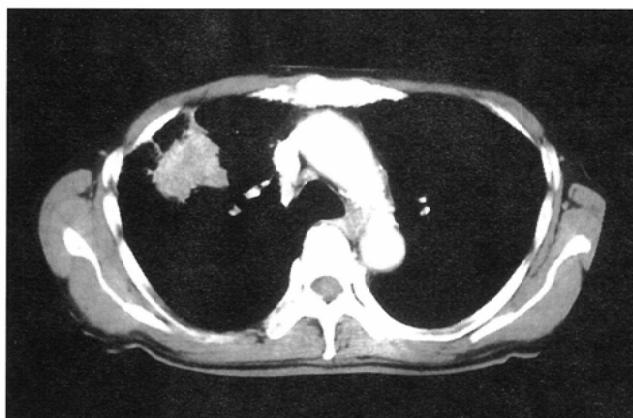
た。10MV X線を使用し、照射野は原発巣から肺門を含み前後対向二門(Fig. 1C)、40Gy時に原発巣のみに絞り照射野を斜位設定した。

島津製作所製 CLM-500を用いてオゾン(化学発光)法にて呼気中NOを測定した。検査は毎週1回30秒呼気を強制吸気毎分1.5Lにて測定した。毎回3回呼出させ、NOの各ピーク値を測定した。患者の希望にて化学療法は施行せず、放射線単独療法にて治療を開始した。照射線量として当初は60～66Gyを計画した。50Gy照射時に、呼気中NOが今までの値より2倍程度上昇していたため、局所炎症の急性増悪を疑い、同日胸部CTを撮影した。原発巣は照射前より縮小していたが、同部位の肺野条件にて腫瘍の周囲および背側に肺野濃度の上昇を認めた。同部位のthin slice CTにて照射に一致した肺野濃度の上昇はなかったが、咳嗽を伴っていたので放射線肺臓炎と診断し、この時点にて放射線治療を中止した。白血球数、CRP、LDH、体温などは変動を認めなかつた。しかしこのときの動脈血酸素分圧は76.8mmHgで、入院時の82.3mmHgに比べてやや低下していた。呼気中NOの推移をグラフに提示した(Fig. 2)。この患者は間質性肺炎を合併したためか、照射前の呼気中NOは通常よりやや高値を示していた。放射線治療開始後低下していたが、30Gy時に呼気中NO値は軽度上昇をみせ50Gy時に著明な上

昇を認めた。放射線治療終了後48日のCTを示す(Fig. 3)。腫瘍は前回よりもさらに縮小しているが、同部位の肺野条件にては腫瘍背側の肺野濃度の上昇はさらに増加していた。この頃より白血球数、CRP、LDHが上昇し、呼吸困難も強く再入院した。ステロイドパルス療法を行い、さらに酸素療法で加療していたが、放射線治療終了約3カ月後に呼吸状態が悪化し、死亡した。

考 察

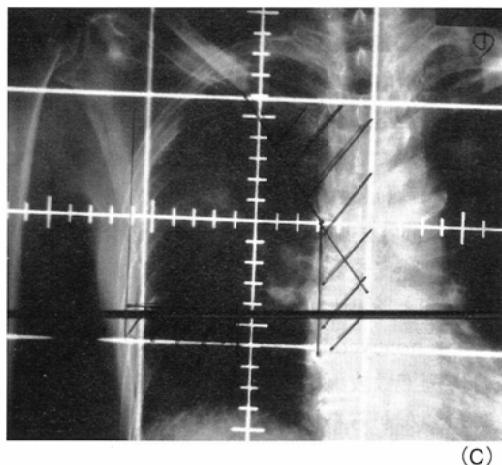
肺癌放射線治療中の呼気中NOの上昇で、放射線肺臓炎をある程度予見できたと考える。これまでに放射線肺臓炎発生例で30Gy以降呼気中NOが増加、治療前値に比して3倍以上となった例で肺臓炎の頻度が高かった⁷⁾。本症例では照射中に著明なNOの上昇を認めたが、前値が高くいったん減少したものが前値に戻った程度である。いつ、どれ位の割合で上昇すると放射線肺臓炎が生じるのかの検討が必要であり、放射線治療の中止基準は明確でない。今回、抗腫瘍効果は比較的良好であったために50Gyまで照射が行われた。しかし、30Gy時点の上昇で放射線治療の中止が可能であれば、放射線肺臓炎の臨床症状もより軽減していた可能性がある。また前回の検討では呼気中NOの正常値は



(A)



(B)



(C)

Fig. 1 CT images before radiotherapy and simulation film.
A: A nodular lesion is recognized in the right upper lobe (S3) by CT image.
B: Honeycomb pattern in the lung field condition.
C: Simulation film.

0.04 ppm程度であった⁶⁾.

最近、測定方法の改良でボンベごとの校正も行ったところ、正常値は0.01 ppm(10ppb)以下となった。本症例の治療前値40ppbはすでに高値であった。本症例は特発性間質性肺炎を合併しており照射前の呼気中NO高値も腫瘍関連および既存の炎症によるものと推測される。特発性間質性肺炎合併例で放射線治療を行った場合、非合併例に比して予後不良であることをわれわれも経験している⁸⁾。1981年から1994年まで間質性肺炎合併肺癌では11例に放射線治療を施行したが4例(36%)が放射線肺臓炎で治療終了早期に死亡した。いずれも化学治療併用例であり、それ以降併用を原則中止している。また本例のような経験もあり放射線治療単独においてもより少ない線量・照射野を心がけている。本例でも腫瘍縮小をみたため、40Gy以降も放射線治療を続行したが過線量であった可能性もある。現状では主治医と患者側にこれまでの成績を呈示して選択願っているが、今後放射線治療の是非についての再検討も必要かもしれない。特発性間質性肺炎合併例ではより早期に呼気中NO高値、あるいは上昇をもって治療中止が可能であれば、臨床上有用であろうと思われた。開始直後からの減少は照射に

より腫瘍が縮小したため、あるいはNOを発生する細胞に対する放射線障害と考えた。今後症例を蓄積し、本法の有用性を確立していく必要がある。

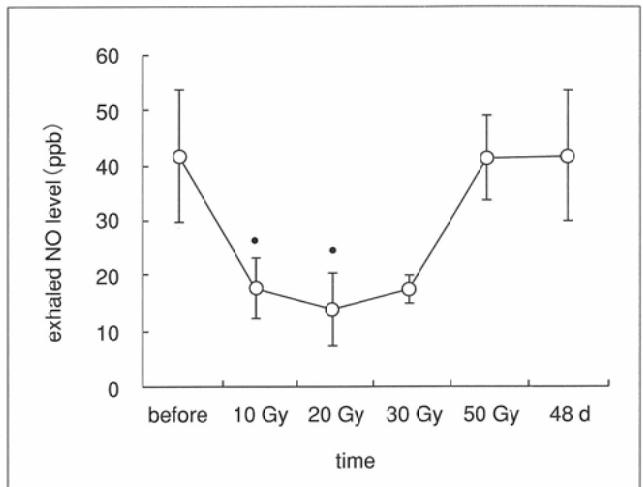


Fig. 2 Changes in exhaled NO levels. Student's t-test demonstrated that exhaled NO levels at 10Gy and 20 Gy were decreased compared with that before radiotherapy. Values are means +/- SD. * : P<0.05 compared with the value before therapy value.

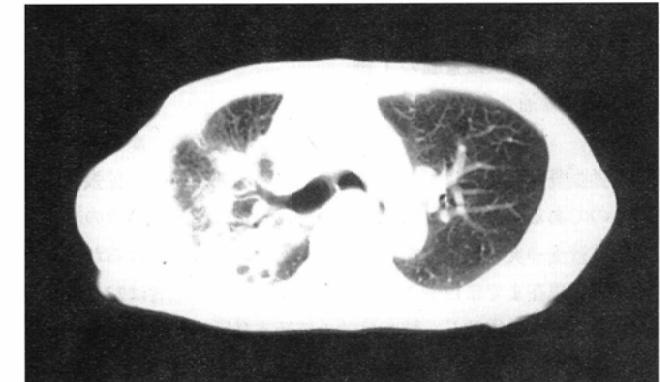
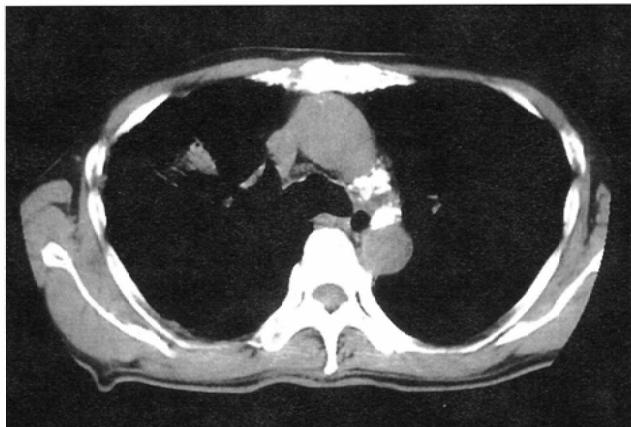


Fig. 3 CT images 48 days after the completion of thoracic radiotherapy

A: The tumor is decreased in size.

B: Increased density is recognized around the tumor(lung field condition).

文 献

- 1) Tang JT, Yamazaki H, Inoue T, et al: Radiotherapy for lung cancer: comparison of results 628 patients treated with palliative and radical treatment. Cancer J 8: 201-205, 1995
- 2) Yamazaki H, Tang JT, Inoue T, et al: Radiographic changes following radiotherapy in the patients with lung cancer. Strahlenther Onkol 171: 272-277, 1995
- 3) Hart CM: Nitric oxide in adult lung disease. Chest 115: 1407-1417, 1999
- 4) Tozer GM, Everett SA: Nitric oxide in tumor biology and cancer therapy. Part 1: physiological aspect. Clin Oncology 9: 282-293, 1997
- 5) Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 641-648, 2001
- 6) Nozaki Y, Hasegawa Y, Takeuchi A, et al: Nitric oxide as an inflammatory mediator of radiation pneumonitis in rats. Am J Physiol 272: L651-658, 1997
- 7) Koizumi M, Yamazaki H, Toyokawa K, et al. The influence of thoracic radiotherapy on exhaled nitric oxide levels in patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 31: 142-146, 2001
- 8) 竹内栄治, 山口俊彦, 森 雅秀, 他:癌を合併した特発性間質性肺炎症例の臨床的研究. 日胸疾会誌 34: 653-658, 1996