症 例

肺癌術後肺炎・膿胸に二次性器質化肺炎を併発し 診断と治療に難渋した1例

西村 友樹, 岡田 悟, 常塚 啓彰
石川 成美, 下村 雅律, 井上 匡美

要 旨

症例は68歳男性, 左上葉肺腺癌(cT2aN0M0 Stage IB)に対し左上葉切除術を施行。術後発熱を認めCT検査で左肺炎と肺門に局限した膿瘍を疑った。Ampicillin/Sulbactamを投与するも熱型は改善せず, 術後17日目に膿胸の診断で再開胸ドレナージ術を施行。胸水培養で多剤耐性菌 *Streptococcus mitis* を検出し, 抗菌薬を Levofloxacin + Clindamycin に変更し左肺浸潤影は改善したが右肺斑状影は悪化した。気管支肺胞洗浄を施行し, リンパ球数の増加を認めたためまず薬剤性肺炎を疑い抗菌薬を中止したが陰影の改善はなく, 呼吸状態は悪化し低酸素血症を認めた。除外診断により器質化肺炎と考えステロイドパルス療法およびプレドニゾン維持療法を行い, 呼吸状態と右肺浸潤影は速やかに改善した。外来でステロイドを漸減中止し器質化肺炎の再燃なく術後1年経過している。肺癌術後の難治性肺炎肺炎では本例のような二次性器質化肺炎を考慮する必要がある。

索引用語: 器質化肺炎, 術後合併症, 肺癌, 膿胸

organizing pneumonia, postoperative complication, lung cancer, empyema

はじめに

器質化肺炎は急性から亜急性の経過で発症する間質性肺炎の分類の1つである。画像所見上, 結節やすりガラス影を伴うことが多く, 薬剤性肺炎, 細菌性肺炎との鑑別が困難であることが多い¹⁾。今回, 肺癌術後の細菌性肺炎, 膿胸に対する抗菌薬加療中に対側肺に新規の浸潤影出現と呼吸状態の悪化を認め治療方針決定に難渋したが, 画像所見, 気管支肺胞洗浄液(BALF)所見から除外診断にて器質化肺炎と判断し, ステロイド療法により改善を得られた症例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 68歳男性。

主 訴: なし(検診で胸部異常陰影を指摘)。

既往歴: 大腸ポリープ, 鼠径ヘルニア。

喫煙歴: なし。

現病歴: 検診の胸部X線写真で左上肺野に腫瘤影を認め, 精査の胸部単純CTで最大径2.5 cmの結節影を指摘された。

来院時現症: 身長167.0 cm, 体重63.0 kg, BMI 22.0 kg/m², PS 0。

血液生化学所見: CEA 138.7 ng/mL, CA19-9 20.6 U/mL, Pro GRP 41.6 pg/mL。

呼吸機能検査: VC=4570 mL, %VC=123.1%, FEV1=2980 mL, %FEV1=100.9%, FEV1%=65.29%, と閉塞性換気障害を認めた。

胸部X線写真: 左上肺野に2.5×2.0 cmの結節影を認めた。

胸部造影CT所見(Fig. 1): 左肺上葉S1+2に辺縁不整, 境界明瞭な最大径2.5 cmの充実性結節を認めた。

京都府立医科大学呼吸器外科学

原稿受付 2019年11月11日

原稿採択 2020年1月28日

本論文の要旨は第109回日本肺癌学会関西支部学術集会(2019年2月23日, 大阪)にて発表した。

PET-CT 所見：左上葉の結節影に FDG の異常集積 (SUV max 9.2) を認めた．リンパ節転移を疑う異常集積は認めなかった．

以上より左上葉肺腺癌，臨床病期 T2aN0M0 Stage IB と診断し根治切除手術を予定した．周術期の臨床経過を Fig. 2 に示す．

手術所見 (1 回目)：胸腔鏡下にアプローチした．上下葉間の分葉不全を認め，剥離に難渋したが自動縫合器で

Fig. 1 Chest computed tomography showing a nodule of 2.5×2.0 cm in the left upper lobe.

葉間切離可能であった．上葉気管支は自動縫合器 (圧挫高：4.8 mm) で切離し左肺上葉切除，ND2a-2 を行った．気管支断端，葉間はポリグリコール酸シート，フィブリン糊で被覆した．手術時間 233 分，出血 165 g で終了した．

病理所見：肺腺癌，全体径・浸潤径 2.8 cm，臓側胸膜浸潤を認め，病理病期 T2aN0M0 Stage IB であった．

術後経過 1：術後第 3 病日にドレーンを抜去したが，第 5 病日より発熱と咽頭痛を認め，咽頭炎として Cef-capene Pivoxil 内服を開始した．咽頭炎症状が持続し第 10 病日より Clarithromycin の内服を開始した．発熱が続くため第 14 病日に胸部造影 CT を撮像し，左肺下葉に浸潤影，縦隔側に気腔を認めた (Fig. 3)．気管支鏡検査にて気管支断端瘻は認めなかった．左細菌性肺炎，膿胸の疑いに対して Ampicillin/Sulbactam (ABPC/SBT) 9 g/日を開始したが炎症反応の改善を認めず，膿胸の疑いに対して手術を行った．

手術所見 (2 回目)：第 3 肋間前腋窩線に小開胸をおき，肺門前方から閉鎖腔に到達し，漿液性胸水を認めるのみで感染を疑う所見は認めなかった．生理食塩水で腔内を洗浄し改めて観察したが搔爬すべき膿瘍や異物残留は認めなかった．手術時間 117 分，出血 20 g で手術を終

Fig. 2 Clinical time course. WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; POD, post-operative day; BAL, bronchoalveolar lavage; PSL, prednisolone

Fig. 3 Chest computed tomography showing infiltrate in the lower lobe of the left lung (arrow) (A) and an air space on the mediastinal side (arrowhead) (B).

Fig. 4 New areas of infiltration appeared in the right lung (arrow).

了した。

術後経過 2: 術後より抗菌薬を MEPM 3 g/日に変更したが、術中に採取した胸水から多剤耐性の *Streptococcus mitis* が検出されたため、感受性と組織移行性を考慮して抗菌薬を Levofloxacin (LVFX) 500 mg/日, Clindamycin (CLDM) 2400 mg/日に変更した。抗菌薬投与後 12 日目 (第 26 病日) に胸部単純 CT を撮像したところ右肺に新たな浸潤影を認めた (Fig. 4)。気管支鏡検査を行ったが膿性痰は認めず、気管支肺胞洗浄液 (BALF) の所見は好中球 29%, リンパ球 26.0%, 好酸球 4%, マクロファージ 39% であった。BALF 所見上は細菌感染を完全には否定できなかったが、抗菌薬治療を行っているにも関わらず新規の浸潤影が出現してきた点、BALF でリンパ球割合の上昇を認めている点から薬剤性肺炎や器質化肺炎を疑い、まず第 38 病日に抗菌薬を一時中断した。

しかし炎症反応の悪化を認めたため第 40 病日に抗菌薬を再開した。その後呼吸状態が急激に悪化し (P/F ratio 160), CT で右肺に非区域性、散在性に浸潤影を広範に認めた (Fig. 5)。血液検査では LDH 168 U/L, KL-6 204 U/mL と正常範囲内であったが、臨床経過と BALF・CT 所見から器質化肺炎であると診断した。メチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日のステロイドパルス療法を行い、引き続きプレドニゾロン (PSL) 30 mg/日 (0.5 mg/kg) によるステロイド維持療法を行ったところ 1 週間で浸潤影および呼吸状態の顕著な改善を認めた。PSL 30 mg/日を 2 週間、25 mg/日を 1 週間投与後、CT で浸潤影の著明な改善が確認され (Fig. 6A), 20 mg/日の投与を継続しながら第 70 病日に退院となった。

外来でステロイド投与量を漸減し、退院後 5 ヶ月でステロイド投与は終了となった。現在肺癌術後 1 年、肺癌および器質化肺炎の再発なく経過している (Fig. 6B)。

考 察

器質化肺炎の疾患概念は 1985 年に Epler らにより Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) として提唱された¹⁾。現在は特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP) と呼ばれる。器質化肺炎患者の背景として性差はなく、50~60 歳代で発症し喫煙との関連は否定的である。臨床症状としては咳嗽、倦怠感、発熱、息切れを呈することが多く、食思不振や体重減少、関節痛を来すこともある²⁾。感染症、薬剤、放射線治療による二次性器質化肺炎 (secondary organizing pneumonia) の概念も唱えられている³⁾。二次性器質化肺炎の誘因として気道感染症、薬剤、膠原病、

Fig. 5 Non-segmental consolidation appeared and extended in the right lower lobe.

Fig. 6 Chest computed tomography at discharge showed the improvement of consolidation (A). Chest computed tomography 4 months after discharge showed no recurrence of organizing pneumonia (B).

悪性疾患, 放射線療法があげられるが^{3,6)}, 肺癌術後の器質化肺炎の報告は少なく, 患側肺に器質化肺炎を合併していた肺癌症例において左肺全摘術後に健側肺に器質化肺炎を発症した報告がある⁷⁾. 肺切除術後には, 細菌性肺炎や薬剤性肺炎などに続発する器質化肺炎を発症する可能性があり, 本症例は手術側の細菌感染症治療中に発症した二次性器質化肺炎であると考えた. また術後経過において有癭性膿胸を疑い再開胸手術の適応とし, 感受性のある抗菌薬の選択が可能となったが, 一方でこの手術侵襲そのものが器質化肺炎発症の誘因のひとつとなった可能性は否定できない.

器質化肺炎の画像所見としては散在性, 非区域性に多発する気管支血管束周囲や胸膜直下へのすりガラス状陰影が多い⁸⁾. 本症例では器質化肺炎の画像所見に合致して

いたが, 好酸球性肺炎でも同様の画像所見をとることがあること, 細菌性肺炎の鑑別も必要になってくる点から画像所見のみでの診断は困難である. 特発性間質性肺炎急性増悪の画像所見はCTで蜂巢肺所見に加え新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影が特徴的であり⁹⁾, 本症例では蜂巢肺を認めていないため特発性間質性肺炎急性増悪ではなく, 器質化肺炎の増悪所見と考えた.

器質化肺炎におけるBALFの細胞液所見はリンパ球, 好中球, 好酸球の増多は中程度で, 細菌性肺炎, 好酸球性肺炎との鑑別に必須である. 一般に低酸素血症は軽度だが急性経過の重症例では低酸素血症に至る例もある. 血液検査では白血球やCRPの上昇が見られるが¹⁰⁾, KL-6については上昇しない症例も認める. OkadaらはKL-6上昇例, 非上昇例で画像所見に差は認めなかったが,

KL-6 上昇例の方が器質化肺炎の再発率が高いと報告している¹¹⁾。本症例では白血球・CRP の高度上昇を認めたが KL-6 の上昇は認めていない。

本症例では CT で散在性、非区域性に多発する気管支血管束周囲や胸膜直下へのすりガラス状陰影を認めたこと、BALF 所見で細菌感染症が完全に否定できなかったもののリンパ球割合の増加を認め、臨床的に薬剤性肺炎が否定されたことから、総合的に器質化肺炎と診断した。自験例での BALF 所見は、細菌感染の合併が完全に否定できていない状況での急激な低酸素血症進行に対するステロイド投与を行う上で有用な所見であったが、薬剤性肺炎を疑った当初からステロイド投与を使用していれば早期に器質化肺炎への治療介入が可能であったと考えられた。

器質化肺炎の治療として、ステロイドへの反応性は一般的に良好で、Epler らは PSL 1 mg/kg/日×1~3 ヶ月の後、40 mg/日×3 ヶ月、10~20 mg/日の隔日投与で計 1 年間投与する方法を標準的な治療として報告している¹⁾。British Thoracic Society Guidelines では PSL 0.75 mg~1 mg/kg/日で投与を開始し 6~12 ヶ月かけて漸減、または 1~1.5 mg/kg/日を 3 ヶ月間投与後に漸減、0.5 g~1 g/日のメチルプレドニゾロン静注を最初の 3 日間投与しその後 PSL 20 mg/日の投与を開始し臨床経過をみながら減量することを推奨している¹²⁾。本症例では、メチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日の後に PSL 内服による維持療法を開始し 5 ヶ月かけて漸減終了した。器質化肺炎に対するステロイド投与量、投与期間、経過観察期間について統一された見解はないのが現状ではあるが¹³⁾、肺癌術後に器質化肺炎を発症した症例ではメチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日投与後に胸部 X 線写真の浸潤影は消失したためステロイド維持療法は行わず経過観察したところ器質化肺炎が再燃した報告があり⁸⁾、我々は急性期治療後のステロイドの維持療法は必要と考えている。

結 語

肺癌術後肺炎・膿胸治療中に呼吸状態の増悪を来した際に BALF 所見、画像所見により器質化肺炎と判断しステロイド投与により改善を認めた 1 例を経験した。肺癌術後、胸腔内細菌感染症に対して抗菌薬加療中に対側肺の新規の浸潤影を認めた際には二次性器質化肺炎の可能性も念頭に置くことが重要であり、BALF はその診断の

一助となる可能性がある。

利 益 相 反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; **312**: 152-8.
2. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2011: 88-92.
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 158-64.
4. Méndez M, Barriga F, García C, Holmgren NL, González S, Sánchez I. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia secondary to chemotherapy in a child with primary pericardial sarcoma. *Rev Med Chil* 2000; **128**: 633-40.
5. Rojas CM, Borella E, Palma L, Ragozzino S, De Ramón E, Gomez-Huelgas R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Immunol Res* 2015; **61**: 97-103.
6. Fanetti G, Bazzani F, Ferrari A, Alterio D, Donghi SM, Pounou Kamga FA, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: A case report. *Cancer Radiother* 2018; **22**: 57-61.
7. 伊藤 靖, 大井 論, 松下晃三, 高橋 毅, 関谷 洋. 器質化肺炎 (Organizing Pneumonia) パターンの間質性肺炎を合併した肺癌の 1 例. *日呼外会誌* 2011; **25**: 37-42.
8. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000; **94**: 702-8.
9. Callrad HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**: 265-75.
10. 吾妻安良太, 三嶋理晃編. 間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患. 第 1 版. 東京: 中山書店; 2018: 200.
11. Okada F, Ando Y, Honda K, Tanoue S, Matsumoto S,

- Mori H. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Br J Radiol* 2009; **82**: 212-8.
12. Chandra D, Hershberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): [Updated 2019 Feb. 22; Cited 2019 Sep. 29] StatPearls publishing; 2020-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874/>
13. Baha A, Yıldırım F, Köktürk N, Galata Z, Akyürek N, Demirci NY, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases. *Turk Thorac J* 2018; **19**: 201-8.

Secondary organizing pneumonia in a patient with postoperative bacterial pneumonia and empyema following lung cancer surgery

Tomoki Nishimura, Satoru Okada, Hiroaki Tsunozuka
Narumi Ishikawa, Masanori Shimomura, Masayoshi Inoue

Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine

A 68-year-old man conducted left upper lobectomy ND2a-2 for lung adenocarcinoma (cT2aN0M0 Stage IB). He postoperatively had fever, and left pneumonia and abscess localized in the left hilum was suspected based on computed tomography. Antibiotic treatment (Ampicillin/Sulbactam) was not effective, and surgical debridement was indicated under the diagnosis of empyema on postoperative day 17, which identified multidrug-resistant *Streptococcus mitis* in pleural effusion. Although sensitive antibiotic treatment (Levofloxacin + Clindamycin) improved left lung infiltration, the patchy consolidation of the right lung progressed. Because bronchoalveolar lavage from the right lung revealed elevation of the proportion of lymphocytes, we suspected drug-induced pneumonia. Despite the discontinuation of antibiotics, the patient showed respiratory failure with hypoxia without improvement of the consolidation in the right lung. Thus, we differentially diagnosed secondary organizing pneumonia, and steroid pulse therapy was administered. The respiratory status and right lung infiltration rapidly improved. The steroid dose was gradually decreased and discontinued and no recurrence of organizing pneumonia was observed for one year after surgery.

Secondary organizing pneumonia should be considered when encountering intractable postoperative pneumonia after pulmonary resection.