

●症 例

Reversed halo signの多発性球形陰影を呈した放射線肺臓炎の1例

原 彩子 細井 慶太 木下 善詞
原 聡志 高田 哲男 関 庚燐

要旨：47歳女性が乳癌の右乳房温存手術後に50Gyのリニアック照射を受けた。5ヶ月後に発熱と咳嗽が出現した。高分解能単純CT画像で両側肺に不整形浸潤陰影がみられた。ステロイドが開始され陰影は速やかに消失した。ステロイド減量中2度の陰影の再燃があった。2度目の再燃時にはreversed halo signをもつ球形陰影が出現し、病理組織で器質化肺炎であった。2ヶ月後に陰影はすべて消退した。18個の陰影は径を増大して後消失した。この症例は、放射線照射誘発器質化肺炎の消退の経過は類似していることを示唆した。

キーワード：乳癌，逆ハローサイン，放射線肺臓炎，器質化肺炎，球形陰影

Breast cancer, Reversed halo sign, Radiation pneumonitis,
Organizing pneumonia, Spherical nodules

緒 言

乳癌に対する放射線治療による肺傷害として放射線肺臓炎がある。大半は照射野内の陰影であるが、時に照射野外に広がる。1995年から今日まで乳癌患者における照射野外の放射線肺臓炎としての器質化肺炎が複数報告されている¹⁾。我々は照射野外にreversed halo signをもつ複数の球形陰影が出現した1例を経験し、個々の陰影の動態を観察できたので報告する。

症 例

患者：47歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，発熱。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵曝露歴なし。ペット飼育歴なし。タモキシフェンの他に内服薬なし。

現病歴：2014年5月に右乳房部分切除術（乳房温存術）を施行され、7月より残存乳房に対し接線照射50Gyと腫瘍床へのブースト照射10Gyを受けた。さらに、ホルモン療法としてタモキシフェン（tamoxifen）を内服していた。照射開始より5ヶ月目頃から乾性咳嗽と38.5℃の発熱が出現した。タモキシフェンは自己判断で中止し

た。症状が改善しないため照射開始後6ヶ月後に当科を受診した。

初診時現症：体温37.8℃，血圧127/102mmHg，脈拍数101回/分・整，呼吸数16回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）98%（室内気）。身体診察では右上肺野背側でfine cracklesを聴取した。

初診時検査所見：血液検査ではWBC 8,100/μL（好中球87.5%，好酸球1.8%，リンパ球5.9%），LDH 156 U/L，CRP 4.62mg/dL，KL-6 328 U/mLと，CRPの軽度の上昇があった。マイコプラズマ喀痰DNAやインフルエンザ迅速検査はいずれも陰性であった。胸部単純CTにて右上葉胸膜下から中葉にかけて浸潤影と右下葉に斑状影を認めた。

受診後経過：右B⁴より気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）を施行し（28/100mL回収），細胞数499×10⁵個/mL，好中球16%，好酸球18%，単球7%，リンパ球59%であった。BAL液から細菌や抗酸菌は培養されなかった。放射線肺臓炎としてプレドニゾロン（prednisolone：PSL）60mg/day（1mg/kg/day）を開始した。シプロフロキサシン（ciprofloxacin）静注も同時に開始したが血管炎を起こしたため，レボフロキサシン（levofloxacin）内服に変更し1週間併用した。加療開始後速やかに解熱し浸潤影も消退した。

治療開始より4ヶ月でPSLを5mg/dayまで減量したところ，浸潤影が再度出現した。呼吸器症状の再燃はなかった。2回目のBAL液（右B⁶より56/150mL回収）中のリンパ球は69%と増加していた。BAL液から細菌は培養されなかった。PSL 30mg/dayに増量し陰影は増大す

連絡先：関 庚燐

〒664-0015 兵庫県伊丹市昆陽池1-100

市立伊丹病院呼吸器内科

(E-mail: in1007@osaka-med.ac.jp)

(Received 29 Mar 2017/Accepted 10 Aug 2017)

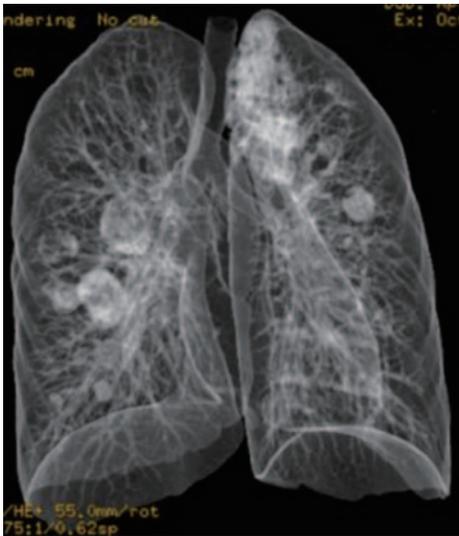


図1 胸部単純CT画像を立体再構成した1例。2度目の再燃時、両肺野に球形の陰影を散在性に認める。なお、左上葉には不整形の器質化肺炎様の陰影を認める。

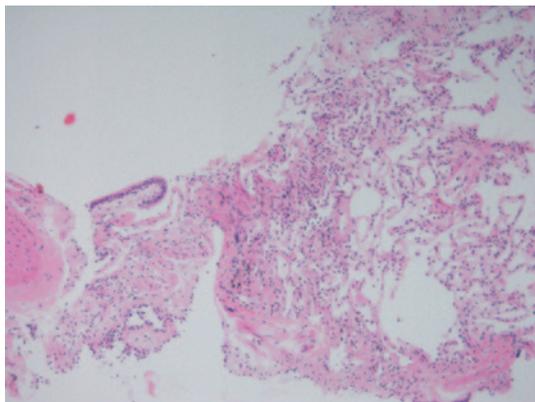


図2 TBLBの組織像 [hematoxylin-eosin (HE) 染色×200倍]。TBLBでは間質に軽度の線維化と隔壁に優位な軽度の炎症細胞浸潤を認める。

ることなく速やかに消退した。

再び5ヶ月の経過でPSL 5mg/dayまで減量したところ、多数の球形の異常陰影が出現した(図1)。3回目のBALおよび経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)を右S⁸より施行した。BAL液78/150mLを回収し、BAL液中の細胞数 40.8×10^5 個/mL、単球60%、リンパ球40%であった。右S⁸より採取したTBLB組織では間質に軽度の線維化と隔壁に軽度の炎症細胞浸潤を認めた(図2)。結核性病変および腫瘍性病変は認めなかった。血清による真菌検査や腫瘍マーカーはすべて陰性であった。ステロイドの増量は行わず(PSL 5mg/day)経過観察した。陰影は透過性を低下しながら径は拡大したが、2ヶ月後にはすべて消退した(図3)。経過中、新た

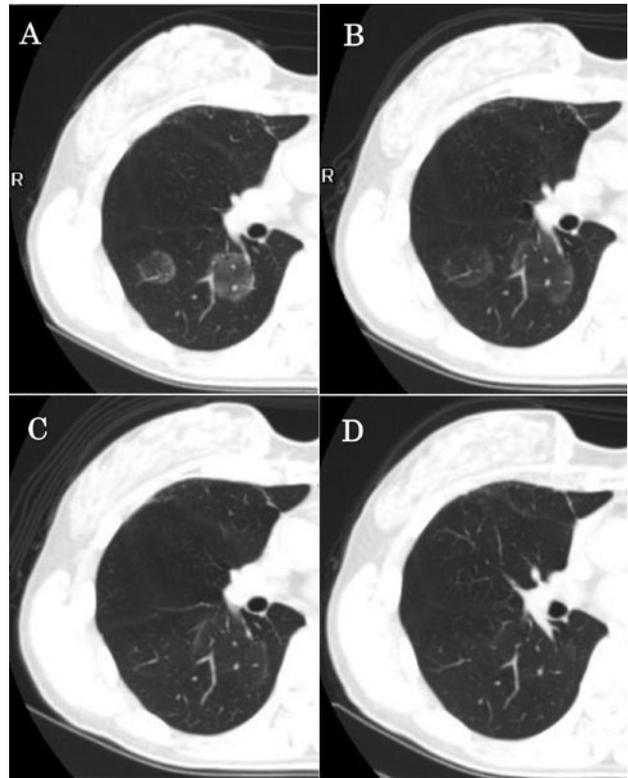


図3 高分解能単純CT (high-resolution CT: HRCT) 画像の1例。A: 球形陰影の確認時(10/14), B: 確認時より13日目(10/26), C: 27日目(11/9), D: 42日目(11/24)。Reversed halo signは徐々に拡大しながら濃度低下し、最終的には完全な消退を認めた。左上葉の不整形の陰影はサイズの増大なく濃度の減少とともに消退した。

な陰影の出現はなかった。ステロイドは8ヶ月で終了し再燃は認めなかった。右13個、左5個の全18個の球形陰影の直径をはかり、その変化を時系列で描いた(図4)。すべての陰影は最大径に到達して消退した。最大径に到達する直前と最大径の間には直線関係があり(寄与率=0.932)、5.7mm増大して消退の相に入った(図5)。

考 察

放射線肺臓炎は放射線治療の重要な合併症の一つである。放射線肺臓炎は通常照射範囲内の陰影であるが、約20%に照射範囲外に異常が認められる^{2)~4)}。放射線肺臓炎は、早期には斑状のコンソリデーションやすりガラス陰影を認め、晚期になると線維化所見が出現するとされている。一方、放射線照射範囲外に発症する放射線肺臓炎で器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)パターンの病変が1990年にKaufmanらによって報告された⁵⁾。乳癌照射後のOPパターンについては1995年に最初に報告された¹⁾。乳癌に対する温存手術と術後放射線療法が広

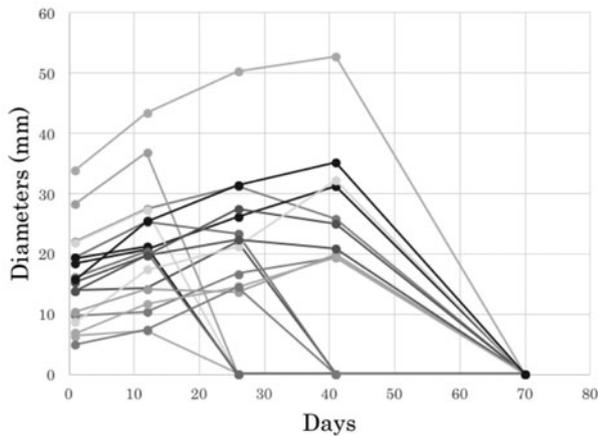


図4 結節陰影の直径の経時変化。径は大きくなっていき最大値に到達して消退した。

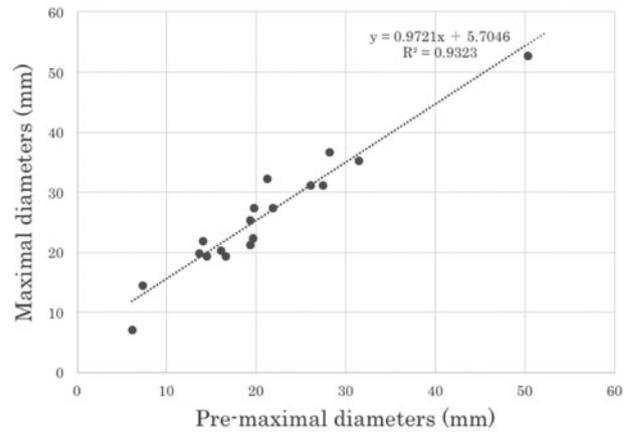


図5 最大径に到達する直前の径と最大径の関係。直前の径と最大径の間には寄与率が0.932で傾きが0.972の直線関係があり、すべての病変が等しく5.7mm増大した。

く行われるようになるに従い、OPパターンの報告数は増加し、乳癌照射後のOPパターン発症率は1.5~2.9%とされている^{6)~10)}。

本症例は2度目の再発時に両肺野に球形のすりガラス陰影を多数認め(右13個、左5個)、reversed halo signを呈した。Reversed halo signは当初OPを示唆する所見と考えられていたが¹¹⁾、その後、感染性および非感染性疾患で認められたとの報告がなされ、現在ではさまざまな肺疾患の非特異的所見と考えられている。このような陰影を報告した58論文209症例の内訳は、感染性疾患ではtuberculosis 14%、paracoccidioidomycosis 13%、pulmonary mucormycosis 11%、非感染性疾患ではcryptogenic organizing pneumonia 17%、secondary organizing pneumonia 14%、pulmonary thromboembolism 9%であった¹²⁾。その他invasive pulmonary aspergillosis、vasculitis、sarcoidosisなどがあった。乳癌放射線照射後にreversed halo signを認めた報告も2症例であった¹³⁾¹⁴⁾。OPのreversed halo signができる機序は明らかになっていないが、病変が同心円状に拡大するなかで中心部より炎症が改善するためにこのような陰影を呈すると説明している報告がある¹⁵⁾。

今回の症例で興味深い点は、肺の既存の構造と関係なくすべての病変が球形の形状をとっていたことである。肺の器質化肺炎は既存の肺構造を基に形成されるので、通常は病変の形状は多形性の陰影になると予想される。しかし、今回の陰影はすべて球形であった。病変の径は右肺 17.4 ± 8.0 mm(平均 \pm 標準偏差)、左肺 11.4 ± 5.2 mm(平均 \pm 標準偏差)であり、最大径の平均は右肺26.9mm、左肺20.5mmであった。すべての結節病変の径は増大して最大径(9.7 ± 6.2 mm)に至り、そして陰影が薄くなって消失した(図4)。さらに、最大径とその直前

の径をプロットしたところ、すべての結節陰影の径は5.7mm増大して最大値に到達し、その後消退した(図5)。どの陰影も経時的経過のパターンは同じであった。このような径の時間的経過がどのような病態生理を反映するのかわかり不明であり、器質化肺炎一般で成り立つのか今後の注意深い観察が必要である。

謝辞：計測のためのCT画像の提供をいただきました。市立伊丹病院放射線科診断部主任部長の萩原 章先生ならびに放射線科治療部医長の近藤聖子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

参考文献

- 1) Bayle JY, et al. Migratory organizing pneumonitis "primed" by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995; 8: 322-6.
- 2) Logan PM. Thoracic manifestations of external beam radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 569-77.
- 3) Ikezoe J, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 765-70.
- 4) Mah K, et al. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 736-43.
- 5) Kaufman J, et al. Bronchiolitis obliterans. A new clinical-pathologic complication of irradiation pneumonitis. *Chest* 1990; 97: 1243-4.
- 6) Takigawa N, et al. Bronchiolitis obliterans organiz-

- ing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 751-5.
- 7) Katayama N, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1049-54.
 - 8) Kubo A, et al. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest* 2009; 56: 99-110.
 - 9) Ogo E, et al. A survey of radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 123-31.
 - 10) 山本佑樹, 他. 乳癌放射線治療後に出現した照射野外肺野病変の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2013; 2: 169-74.
 - 11) Kim SJ, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1251-4.
 - 12) Maturu VN, et al. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir Care* 2014; 59: 1440-9.
 - 13) Gudavalli R, et al. Fleeting alveolar infiltrates and reversed halo sign in patients with breast cancer treated with tangential beam irradiation. *Chest* 2011; 139: 454-9.
 - 14) 向 菜津子, 他. Reversed halo signを呈した乳癌放射線療法後器質化肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2011, 49: 393-8.
 - 15) 新井 徹, 他. 胸部CTにて多発性リング状陰影 (“reversed halo sign”)を呈した特発性器質化肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 621-6.

Abstract

A case of radiation pneumonitis showing multiple spherical nodules with the reversed halo sign

Ayako Hara, Keita Hosoi, Yoshinori Kinoshita, Satoshi Hara,
Tetsuo Takata and Kyongyob Min

Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Itami City Hospital

Following partial mastectomy for right-sided breast cancer, a 47-year-old female received a radiation dosage of 50 Gy to the right breast using the linear acceleration (linac)-based system. Five months later, she developed a fever and cough. High-resolution computed tomography (CT) images showed irregular bilateral pulmonary infiltrates. Oral corticosteroid medication was started for radiation pneumonitis, which disappeared rapidly. During administration of the low-dose step-down protocol for oral corticosteroids, pulmonary infiltrates reemerged twice. At the second reemergence, 18 spherical nodules with the reversed halo sign appeared on both lungs which constituted histologically proven organizing pneumonia. Two months later, they had all disappeared. Dynamic analysis over time of the change in size of the spherical nodules showed that each nodule ballooned to reach its maximal size and then disappeared. This case suggests that radiation-induced organizing pneumonias each follow a similar pattern of resolution.