

造血器悪性腫瘍患者死亡に関わる肺病変に関する調査研究

国立病院機構 熊本医療センター

臨床検査科長 武本 重毅

(共同研究者)

熊本第一病院	副院長 松野 文彦
熊本市市民病院	副院長 津田 弘之
熊本市市民病院	血液・腫瘍内科医長 辻 隆宏
公立玉名中央病院 総合診療科	特任准教授 田宮 貞宏
くまもと森都総合病院	内科診療部長 鈴島 仁
熊本総合病院	診療部長兼内科部長 江藤 健一郎
国立病院機構 熊本医療センター	放射線科医師 猪山 あゆみ
国立病院機構 熊本医療センター	放射線科医長 富高 悦司
国立病院機構 熊本医療センター	血液内科部長 日高 道弘

はじめに

最近の統計報告によれば、「がん」罹患は1980年代以降増加し、これは人口の高齢化が主な要因と考えられている。日本人の死因としても「がん」は第1位を占める主要な原因であるが、一方で平成23年から「肺炎」が死因の第3位に浮上した。「肺炎」で亡くなるその多くは高齢者である。そこで当院でのがん登録患者の死亡原因を見直したところ、たとえ呼吸不全が最終原因であったとしても、その患者が癌末期の状態であれば死因は原疾患「がん」となっていた。

このため、熊本県内の主な血液腫瘍科のある10施設において、これまで1年間に死亡した造血器腫瘍患者の死亡時肺病変についての情報を集め、真の死因としての肺病変の関わりとその性状について明らかにすることを試みた。

結 果

まず最初に、2013年11月1日より2014年10月31日までの1年間に各施設で治療を受け死亡した造血器腫瘍患者を対象として、肺病変を伴う死亡についてアンケート調査（第一次）を実施した。回答は6施設（病院A～F）より得られた。死亡時肺炎は、死亡日とその前2週間以内の胸部画像で確認した。造血器悪性腫瘍患者死亡時に肺病変を有する割合は、施設間により差がみられた（図1）。施設により、その担当する疾患や治療内容が異なっていた（例

えば病院Aは唯一の同種造血幹細胞移植施設)。主な疾患別にみると、急性骨髄性白血病(AML)と急性リンパ性白血病(ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)、多発性骨髄腫(MM)でその半数以上に死亡時肺病変を認めた(図2)。非ホジキンリンパ腫(NHL)、そして肺病変合併が多いと思われた成人T細胞白血病(患者)では予想していたよりも少ない割合であった。

図1 造血器悪性腫瘍患者死亡時肺病変(6施設)

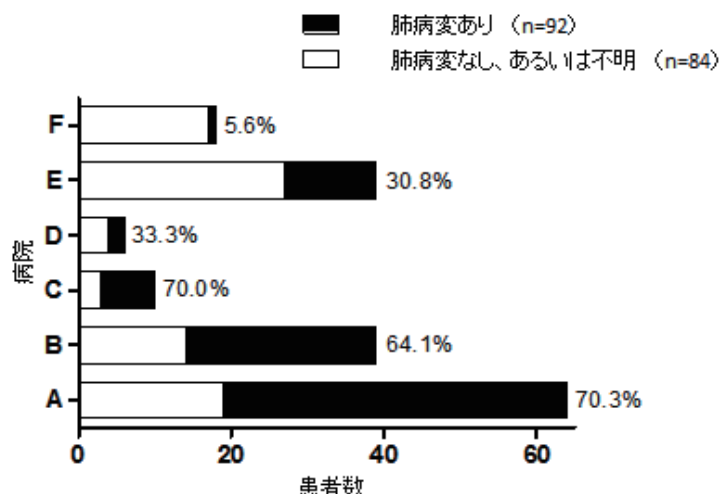
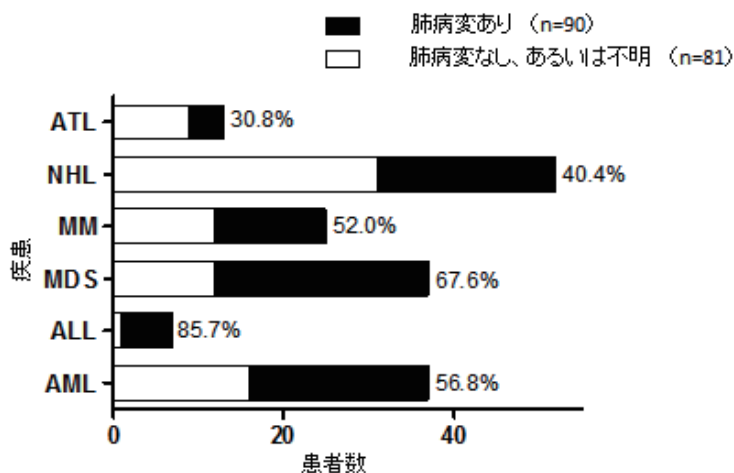


図2 疾患別の造血器悪性腫瘍患者死亡時肺病変(6施設)



次に、患者の死亡原因としての肺病変出現の危険性に関するより詳細な解析を行うための第二次アンケートを実施した。回答は4施設(病院A～D)(図1)より得られた。症例に関するデータを表1にまとめた。

死亡時肺病変の要因として、性別では男性、喫煙歴あり、治療開始前肺病変あり、治療あり、感染症ありを挙げることができた。喫煙歴ありの群には最終入院まで喫煙していた13名が含まれていた。治療開始前肺病変の有無については、最終治療のための入院時胸部画像検査

で確認した。また感染症の有無に関しては、死亡日とその前2週間以内の細菌培養結果、 β -Dグルカン値、プロカルシトニン値、アスペルギルス抗原検査、サイトメガロウイルス抗原血症検査結果等を参照した。各要因について感度と特異度を調べたところ、感度が最も高いのは男性（感度70.9%、特異度56.3%）、特異度が最も高いのは治療開始前の肺病変（感度70.2%、特異度66.7%）であった。

死亡時肺病変を有する男性の年齢（中央値）は71歳（22～89歳）と女性の69歳（35～100歳）と比較しても差はなかったが、喫煙歴ありの男性（あり62.5%、なし30.4%、不明7.1%）の方が女性（あり30.4%、なし56.5%、不明13%）よりも多かった。

表1 造血器悪性腫瘍死亡患者（4施設）

		肺病変あり(n=79) 肺病変なし(n=16)	
年齢(歳)	中央値	71	77
	範囲	22—100	58—87
性別 (%)	男性	56 (70.9)	7 (43.8)
	女性	23 (29.1)	9 (56.3)
喫煙歴(%)	あり	42 (53.2)	6 (37.5)
	なし	30 (38)	10 (62.5)
	不明	7 (8.9)	0
疾患(%)	ALL	6 (7.6)	0
	AML	20 (25.3)	3 (18.8)
	ATL	3 (3.8)	1 (6.3)
	CML	1 (1.3)	0
	CMPD	1 (1.3)	0
	MDS	24 (30.4)	4 (25)
	MM	12 (15.2)	2 (12.5)
	NHL	12 (15.2)	6 (37.5)
治療開始前肺病変(%)	あり	40 (50.6)	5 (31.3)
	なし	17 (21.5)	10 (62.5)
	不明	22 (27.8)	1 (6.3)
治療 (%)	化学療法	26 (32.9)	5 (31.3)
	同種造血幹細胞移植	16 (20.3)	2 (12.5)
	なし	20 (25.3)	6 (37.5)
	不明	17 (21.5)	3 (18.8)
感染症(%)	あり	29 (36.7)	5 (31.3)
	なし	21 (26.6)	9 (56.3)
	不明	29 (36.7)	2 (12.5)

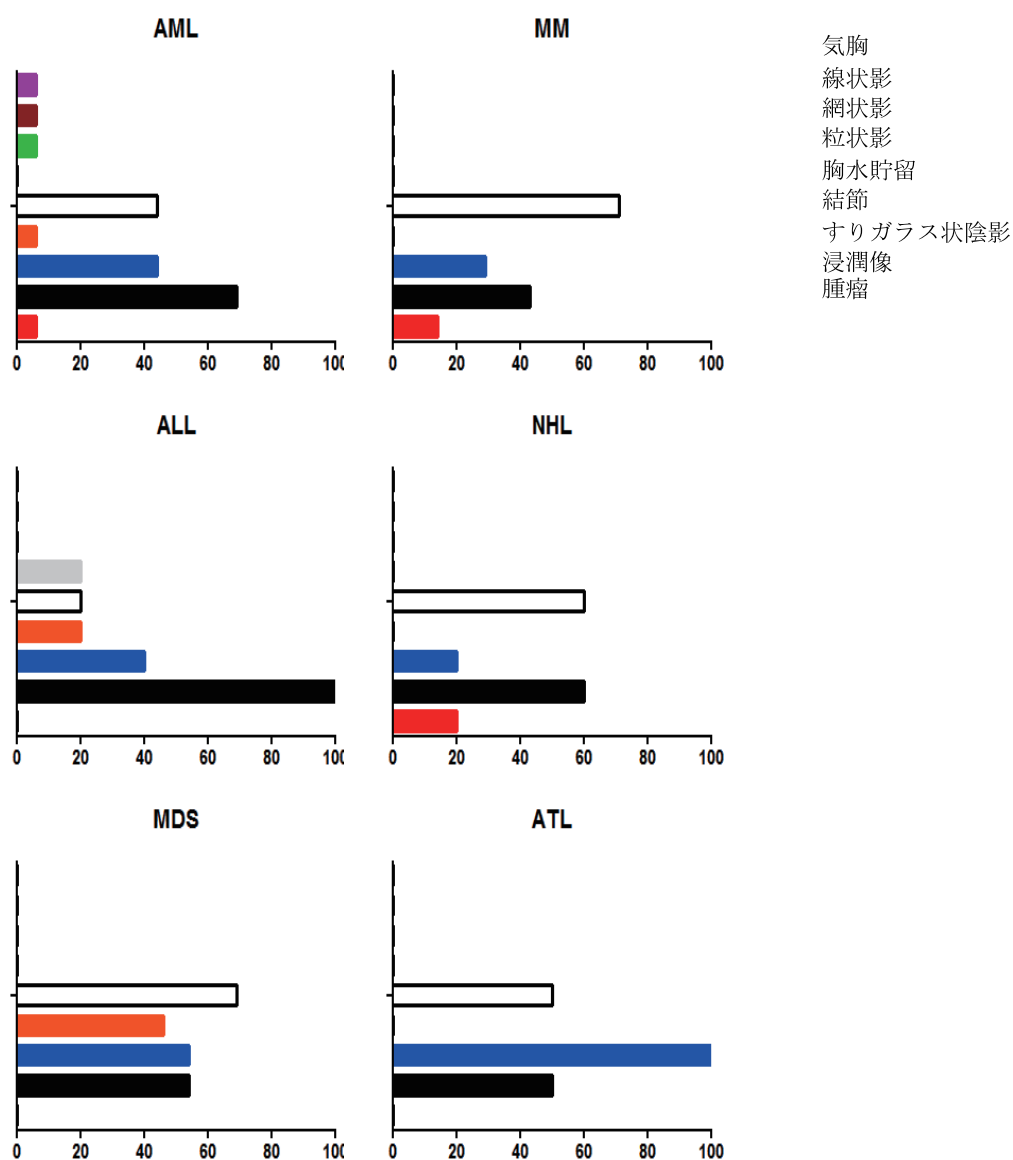
ALL, 急性リンパ性白血病; AML, 急性骨髄性白血病; ATL, 成人 T 細胞白血病; CML, 慢性骨髄性白血病; CMPD, 慢性骨髄増殖性疾患; MDS, 骨髄異形成症候群; MM, 多発性骨髄腫; NHL, 非ホジキンリンパ腫

次に年齢、性差、喫煙歴の有無、疾患別、治療開始前肺病変の有無、治療の有無（方法）、感染症の有無との関連を、ロジスティック回帰分析（SPSS）を用いて検討した。その結果、患者死亡時の肺病変と関連したのは、治療開始前肺病変の存在のみであった（HR=6.2, 95% CI 1.3—28, p=0.019）。

また死亡時肺病変の画像所見については、病院Aと病院Bの2施設において、主な疾患別にその頻度を調べた（図3）。

全ての疾患において、浸潤像、すりガラス状陰影、そして胸水貯留が、共通してみられた。腫瘍をAML、MM、NHL患者それぞれ1名ずつに認めたが、MM患者は組織診断で肺腺癌と診断された。

図3 疾患別胸部画像所見



死亡時剖検については、病院Aの一例のみであった。この患者は死亡時71歳の男性で、NHLの中で最も多いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が原疾患であり、死亡前日の胸部レントゲン写真で左肺の浸潤影と胸水貯留を認めた。白血球数は13200/ μ L、LDH値は374IU/L、CRP値は16.19mg/dLであった。感染症関係の検査では、プロカルシトニン値が6.36ng/mLと上昇しており、喀痰の細菌培養検査でMRSAを検出していた。サイトメガロウイルス抗原血症の検査も陽性であった。この患者の剖検所見としては、肺の細気管支周囲に異型リンパ球浸潤の炎症所見を認め、さらにはサイトメガロウイルスの核内封入体も認めた。興味深いことに、死亡時に肺、心臓、肝臓、腸管などの各臓器に浸潤していたのは、CD3陽性、CD20陰性であるT細胞由来の異型リンパ球であった。原疾患の腫瘍細胞とは異なる腫瘍性リンパ球の浸潤と診断された。

考 察

我々の肺病変と造血器幹細胞移植後の早期死亡に関する研究から^(文献1)、造血器腫瘍患者の死亡時肺病変への腫瘍細胞の関与を明らかにすることを試みた。そして、急性白血病患者など造血器腫瘍患者の半数以上が死亡時に肺病変を伴っており、しかしながら感染症との関係は明らかでなかった。また、その入院治療開始前肺病変の存在との関連が示唆された。

入院時肺炎を疑う画像所見がある場合、まずその肺炎に対する治療を優先し、原疾患に対する化学療法を延期あるいは中断する症例が少なくなかった。また剖検所見からは、腫瘍細胞の肺への浸潤と肺感染症との関係が示唆された。造血器腫瘍の発症過程、あるいは抗癌剤投与による骨髄抑制やステロイド療法による免疫抑制状態などの治療過程において、特に体外と接する肺の特性から、様々な病原菌や病原ウイルスの感染が起こり得る。造血器腫瘍は、そのほとんどがリンパ球系や顆粒系の未熟あるいは成熟白血球の腫瘍であり、遊走や浸潤という能力をもつため、肺での炎症反応に対して「能動的腫瘍浸潤」あるいは「受動的腫瘍浸潤」という、2つのメカニズムで腫瘍性肺病変を形成すると考えられた。

ATL患者で肺組織内への腫瘍細胞が浸潤する際にCD30遊離がみられ、メタロプロテアーゼのADAM10とADAM17が関与すると考えられる(投稿中)。メタロプロテアーゼとは、コラーゲンやエラスチンなど組織を構成するタンパクを切断する酵素で、同時に細胞表面に存在するサイトカイン受容体なども切断する。このため他の造血器腫瘍細胞の肺への遊走、浸潤にも、ADAM10ならびにADAM17活性化が関与している可能性がある^(文献2)。

今回の調査研究で、死亡時肺病変とその入院時治療開始前肺病変の存在との関連が明らかとなった。その肺病変として、胸部CT像でしかわからないような小結節のみの症例が複数例みられた。したがって化学療法による治療前には、胸部X線検査だけでは不十分であり、必ず胸部CT検査を施行する必要がある。今後のさらに多くの施設との共同研究により、治療開始前肺病変の画像所見と、治療内容、そしてその後の肺病変(死亡時を含む)との関係を明らかにすることが重要と考えられた。

肺という生命維持に重要な役割を果たす臓器への腫瘍細胞浸潤のメカニズムを解明すれば、造血器腫瘍患者死亡時肺病変を回避し治療成績が向上するような、新たな治療法開発への道を開くことができるにちがいない。

要 約

肺病変を伴う死亡についての造血器腫瘍患者を対象とした調査研究を実施した。主な疾患では、急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫でその半数以上に死亡時肺病変を認めた。ロジスティック回帰分析で検討した結果、その治療開始前肺病変の存在との関連が示唆された。その治療開始前肺病変の中には胸部CT像で確認できるような小結節のみの場合があり、注意を要する。肺での炎症反応に対して「能動的腫瘍浸潤」あるいは「受動的腫瘍浸潤」という、2つのメカニズムで腫瘍性肺病変を形成すると考えられた。

文 献

1. Pornkuna R, Takemoto S, Hidaka M, Kawano F, Haga Y、Clinical value of serum soluble CD30 levels in adult T-cell leukemia/lymphoma、*J Hematol Thrombo Dis* 2 (6) : doi.org/10.4172/2329-8790.1000167、2014
2. Pruessmeyer J, Hess FM, Alert H, et al.、Leukocytes require ADAM10 but not ADAM17 for their migration and inflammatory recruitment into the alveolar space、*Blood* 123 (26) : 4077 – 4088、2014