

症例報告

造血幹細胞移植前処置後早期に喉頭浮腫による気道狭窄をきたし
気管挿管を必要とした急性骨髄性白血病の1例阿南 朋恵*, 高橋 康之, 久保田 寧, 松永 洸昂, 平田 公美,
川田 泰輔, 坂田 憲幸, 永沼 謙, 木崎 昌弘, 多林 孝之

埼玉医科大学総合医療センター 血液内科

造血幹細胞移植前処置に伴い移植後早期に出現する粘膜障害は高頻度に認める有害事象である。しかし、粘膜障害から高度の喉頭浮腫をきたし、気道が狭窄し呼吸困難に至る症例は少ない。症例は61歳男性で、下咽頭癌に対して化学療法と70 Gyの放射線治療を受けた既往があった。治療から2年6ヶ月後に治療関連白血病を発症した。寛解導入療法など各種化学療法に抵抗性を示し、治療中にたびたび感染症を合併したが、軽度の喉頭浮腫は持続していたものの気道狭窄をきたすほどではなかった。原病は非寛解であり、移植前の全身状態はHCT-CIスコア3、胃瘻が造設されている状態であったが、患者の強い希望もあり、骨髄非破壊の前処置を用いて臍帯血移植を行った。移植後早期に粘膜障害からの高度の喉頭浮腫をきたし、ヒドロコルチゾン投与したが改善せず、気道が狭窄し呼吸困難となったため気管挿管を必要とした。本症例は、移植前処置による粘膜障害をきたしたことを契機に、過去の放射線照射部位が高度の喉頭浮腫をきたし遅発性気道狭窄と呼吸困難に至ったと考えられた。咽頭への放射線治療後に造血幹細胞移植を行う際は、粘膜障害・喉頭浮腫による重篤な気道狭窄が生じる可能性を念頭に置くべきである。

J Saitama Medical University 2024; 50(2): 57-60

(Received June 14, 2023/Accepted October 30, 2023)

Keywords: mucosal disorders, laryngeal edema, delayed airway stenosis, radiation therapy, transplant conditioning

緒言

造血幹細胞移植において、移植前処置に伴い移植後早期に出現する粘膜障害は高頻度に認める有害事象である¹⁾。しかし、粘膜障害から喉頭浮腫をきたし、気道が狭窄し呼吸困難にまで至る症例は少ない^{2,3)}。今回、2年6ヶ月前に下咽頭癌に対して放射線治療を受けた既往のある患者において、移植前処置後早期に粘膜障害から喉頭浮腫をきたし、気道が狭窄し呼吸困難となったため気管挿管を必要とした1例を経験した。咽頭への放射線治療後に造血幹細胞移植を行う際は、粘膜障害・喉頭浮腫による重篤な気道狭窄が生じる可能性を念頭に置くべきと考えられたため報告する。

症例

患者：61歳、男性。

PS 1

既往歴：58歳 下咽頭癌に対して放射線治療（喉頭への照射線量70 Gy）+化学療法（CDDP療法3コース）+nivolumab（計25コース）で治療。

生活歴：喫煙20本/日×38年、飲酒 焼酎2合/日。

現病歴：X年12月に下咽頭癌に対して放射線治療（喉頭への照射線量70 Gy）と化学療法（CDDP療法3コース）を施行され、その後nivolumab（計25コース）で加療を継続されており、咽頭癌の再発は認めていなかった。放射線治療終了から2年6ヶ月後（X+3年2月）、nivolumab治療継続中に咽頭痛とBT 38.2℃の発熱を認めたため耳鼻咽喉科を受診した。その際の血液検査で白血球数1100/μL、好中球数437/μL、Hb 6.5 g/dL、血小板数5.6万/μLであり、汎血球減少を認めたため当科に紹介され入院となった。

臨床経過：入院時好中球500/μL未満の状態では体温が37.5℃以上の発熱を認めていることから発熱性好中球減少

* 著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Tel：049-228-3471 Fax：049-228-3471 [令和5年6月14日受付/令和5年10月30日受理]

○ 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

症が疑われた。C反応性蛋白 (CRP) 6.31 mg/dL と上昇しており、プロカルシトニン 0.1 ng/mL、 β -D グルカン 5.0 pg/mL 以下、頸部から骨盤 CT では喉頭蓋の肥厚を認めたがその他明らかな感染症の所見は認めなかった。頸部 MRI では梨状陥没・喉頭蓋及び喉頭粘膜に造影剤増強効果を認め、炎症性変化と考えられた。入院時に施行した血液培養 2 セットは陰性だった。内視鏡検査では咽頭・喉頭に明らかな腫瘍や粘膜病変はなかったが、喉頭浮腫があり、嗄声・嚥下障害をおこしていた。放射線治療後晩期障害による喉頭浮腫が一過性の粘膜炎により悪化したと考えられた。発熱性好中球減少症と考え、cefepime と micafungin を投与した。また喉頭浮腫に対してヒドロコルチゾン 200~300 mg を 5 日間投与したところ自覚症状・喉頭浮腫は軽減した。汎血球減少の精査目的で骨髄検査を施行したところ、3 血球系統に異形成があり、骨髄芽球を 52% 認め、染色体検査では 7 番染色体の異常を伴う複雑核型の染色体異常を認めた。既往歴と骨髄検査結果より治療関連白血病と診断した。汎血球減少があり、さらに発熱性好中球減少症を合併していたことから強力な寛解導入療法の施行は難しいと考えられたため、寛解導入療法は CAG 療法 (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) を選択し、入院 20 日目から施行した。一旦軽減した喉頭浮腫による嗄声・嚥下障害は持続しており、喉頭浮腫は気道狭窄をきたすほどではなかったが、嚥下障害により経口摂取困難となったため胃瘻を造設した。X+3 年 4 月に CAG 療法 2 コース目を施行したが治療抵抗性であった。さらに胃瘻創部の感染や中心静脈カテーテルのカテーテル関連血流感染を合併した。X+3 年 7 月に再寛解導入療法として IDR + AraC 療法 (idamycin, cytarabine) を行うも寛解導入不応であり、さらに肺真菌症を合併し、度々起こす感染症のため治療に難渋した。X+3 年 8 月に寛

解導入療法として AVG 療法 (etoposide, cytarabine, G-CSF) を行うも寛解に至らなかった。寛解導入療法中、発熱性好中球減少症をはじめ度々感染症を合併したが、軽度の喉頭浮腫は持続していたものの気道狭窄をきたすほどではなかった。原病は非寛解であり、移植前の全身状態は HCT-CI スコア 3、咽頭部放射線治療後の晩期障害による嚥下機能障害のため胃瘻が造設されている状態であったが、患者の強い希望により根治療法として同種造血幹細胞移植を行う方針となった。年齢 60 歳以上であるため骨髄非破壊的前処置を選択し、放射線治療の既往があったため全身放射線照射を含めないレジメンである FLU+BU+MEL (fludarabine, busulfan, melphalan) を移植前処置とし、X+3 年 9 月に臍帯血移植を施行した。急性 GVHD 予防として tacrolimus + short MTX を投与し、感染症予防のため doripenem, voriconazole, aciclovir を投与した。day 0 での粘膜障害は口腔内の発赤を軽度認める程度であったが、徐々に増悪し、day 7 では口腔内や咽頭痛が強くなり、口唇・舌・口腔内・咽頭部に高度の発赤やびらん、出血を認めるようになった。day 8 に咽頭部の違和感と血痰があり、頸部 CT で咽喉頭粘膜の浮腫を認めたが明らかな膿瘍所見は認めなかった (Fig. 1)。耳鼻咽喉科で内視鏡を施行したところ、喉頭蓋舌面と両側被裂部の腫脹を指摘されたが気道は確保されると判断された。呼吸状態は室内気で SpO₂ 98% を維持できていた。また、同日に発熱を認めたが、CT では明らかな感染巣を認めず粘膜障害からの感染症合併が疑われた。day 9 に呼吸困難と咽頭部の違和感の訴えが強くなり、嗄声や吸気性喘鳴、持続的な血痰の咯出を認めた。下顎から頸部の腫脹も認められた。呼吸状態は室内気で SpO₂ 97% を維持できていたが、時間が経過するにつれて呼吸困難の訴えが強くなった。呼吸困難と咽頭部の違和感は喉頭浮腫

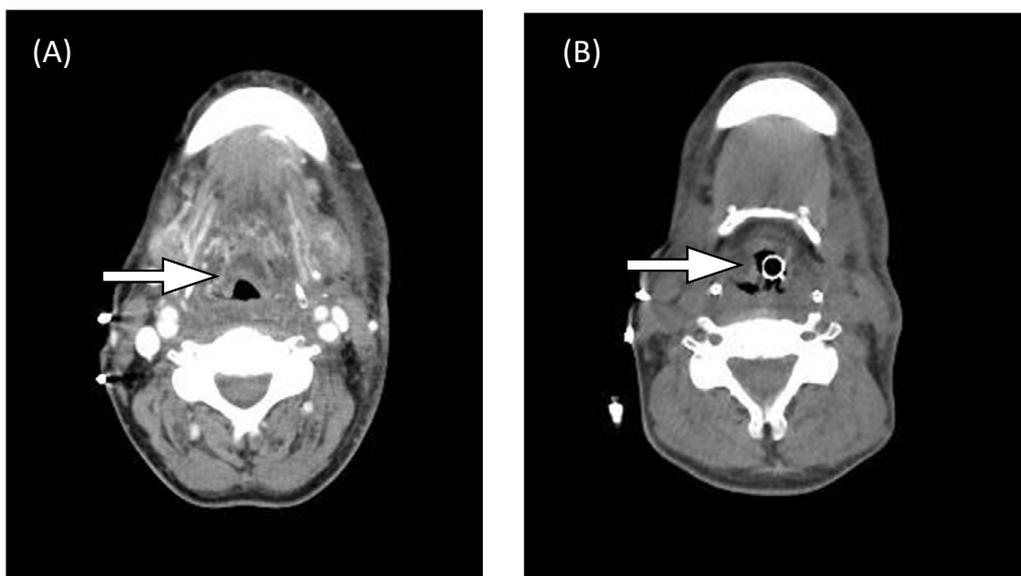


Fig. 1 CT scan images of larynx on day 8 (A), day 9 (B) of transplantation
 (A) Edema of the laryngeal mucosa and swelling of the bilateral capsules are noted.
 (B) Post-tracheal intubation for airway stenosis.

増悪によるものと考え、症状軽減を目的としヒドロコルチゾン 300 mg を投与した。しかし症状は改善せず、喉頭浮腫からの気道狭窄により呼吸状態が急激に悪化し、その後心肺停止した。迅速な蘇生処置と気管挿管によって呼吸・循環動態は回復し、気道狭窄に対して day 12 に気管切開術を施行した。day 23 に好中球が生着し、day 33 の骨髓検査で血液学的寛解、移植後キメリズム検査で完全ドナー型を確認した。しかし day 111 に末梢血中に芽球を認め、AML 再発が明らかとなり、day 131 に原病悪化により永眠した。

考 察

我々は白血病発症 2 年 6 ヶ月前に下咽頭痛に対して放射線治療を受けた既往を有し、移植前処置後早期に粘膜障害から喉頭浮腫・気道狭窄をきたし、呼吸困難となったため気管挿管を必要とした同種移植症例を経験した。その後、本症例は喉頭浮腫・気道狭窄が残存したため気管切開孔の閉鎖はできなかった。移植前処置による粘膜障害が原因となって喉頭浮腫をきたし、呼吸困難にまで至る頻度は少ない^{2,3)}。本症例は、過去の放射線照射部位に移植前処置による粘膜障害をきたしたことを契機に、高度の喉頭浮腫をきたし遅発性気道狭窄と呼吸困難に至ったと考えられた。

造血幹細胞移植において、移植前処置に伴い移植後早期に出現する粘膜障害は高頻度に認める有害事象である¹⁾。全身放射線照射を含む骨髓破壊的前処置で生じやすく、約 8 割の症例で発症するという報告もある⁴⁾。粘膜障害は、前処置開始後約 5~10 日目頃に咽頭痛が出現し、その後口内痛、口腔粘膜の浮腫、発赤などの口腔粘膜障害を認めるが、通常は生着後速やかに改善する⁵⁾。重症化すると経口摂取がしばしば困難となるが、粘膜障害による喉頭浮腫は少ない。既報によると、移植前処置により口腔粘膜障害をきたした計 840 症例のうち、粘膜障害による喉頭浮腫やそれによる気道狭窄の症例は認められなかった^{2,3)}。

本症例で使用された移植前処置は骨髓非破壊的前処置であったが高度の粘膜障害をきたした。移植前処置で使用される全身放射線照射や抗がん剤は粘膜障害をきたしやすいことから、移植前処置は骨髓破壊的前処置はもちろんであるが、骨髓非破壊的前処置であっても粘膜障害からの喉頭浮腫・気道狭窄に注意すべきと考えられた。

放射線治療による障害は早期障害と晚期障害とに大きく分けられる⁶⁾。咽頭部放射線治療の早期障害は粘膜炎と一過性の浮腫がほぼ必発であるが、多くは照射終了後より軽減し、臨床上あまり問題とならない^{7,8)}。一方、遅発性におこる晚期障害は稀ではあるものの、粘膜炎に伴う喉頭浮腫をきたし気道狭窄・呼吸困難に至るなど重篤な症状を呈する場合がある。喉頭浮腫は、組織学的に血管内皮細胞の障害、血管内膜の線維化が起点となり、血管透過性の亢進による粘膜下組織液の貯留と皮膚の線維化を生じる⁹⁾。

本邦では頸部放射線治療を行った後、遅発性気道狭窄をきたした計 11 例の報告があり^{7,9)}、これらの症例は本症例と同様に粘膜炎に伴う喉頭浮腫から気道狭窄をきたしてい

た。照射線量については、50 Gy 以上の照射で線量依存性に浮腫が増加し¹⁰⁾、70 Gy 以上で喉頭浮腫を生じる例が多いと報告されている¹¹⁾。遅発性気道狭窄をきたした既報 11 例での照射線量は 7 例が 60 Gy、4 例が 70 Gy であり、我々の症例では下咽頭癌の病巣に加え、その周囲の喉頭にも 70 Gy 照射されていた。また、遅発性気道狭窄の発症時期に関しては、照射終了から 3 ヶ月から 3 年 11 ヶ月（中央値 7 ヶ月）との報告があるが⁷⁾、我々の症例では人為的な側面はあるものの 2 年 6 ヶ月であった。

本症例は移植前処置による粘膜障害が喉頭浮腫の契機となったわけだが、これと似たように局所炎症に伴う浮腫性病変が主因となった症例が報告されている。遷延する喉頭粘膜炎や 2 回目の放射線治療、感染症、喫煙などが強く関与していたと考えられた^{7,9)}。

また、本症例では nivolumab の投与歴があり、nivolumab と喉頭浮腫との関連であるが、nivolumab 投与後の免疫関連有害事象として infusion reaction の症状である血管性浮腫の報告がある。infusion reaction は投与開始直後から 30 分以内に出現することが多いと報告されている。本症例では nivolumab 投与後 7 ヶ月で喉頭浮腫による気道狭窄をきたしたことから、本症例での喉頭浮腫と nivolumab との関連は低いと考えられた。

結 語

2 年 6 ヶ月前に下咽頭がんに対して放射線治療を受けた既往のある患者において、造血幹細胞移植前処置後早期に粘膜障害からの高度の喉頭浮腫をきたし、気道が狭窄し呼吸困難となったため気管挿管を必要とした症例を経験した。咽頭への放射線治療後に移植を行う際は、粘膜障害からの喉頭浮腫による重篤な気道狭窄が生じる可能性を念頭に置き対応すべきである。

引用文献

- 1) Yamagata K, Arai C, Sasaki H, et al. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (5): 725-30.
- 2) Nakagaki M, Gavin NC, Clavarino A, Kennedy GA, Whitfield K. A real-world accuracy of oral mucositis grading in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2022; 30(3): 2705-12.
- 3) Nakagaki M, Kennedy GA, Gavin NC, Clavarino A, Whitfield K. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2022; 30: 9141-9.
- 4) Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation patients: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(4): 605-16.
- 5) Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, et al. *Thomas's Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Malden MA; 2008, 1589-605.
 - 6) 日本放射線腫瘍学会編. 放射線治療計画ガイドライン 2020 年度版. 東京: 金原出版; 2012.
 - 7) 湯田厚司, 立松正規, 石永一, 原田輝彦, 間島雄一. 頭頸部癌放射線根治照射後の遅発性気道狭窄例の検討. *頭頸部腫瘍* 2002; 28: 205-10.
 - 8) 中之坊学, 佐藤道哉, 盛川宏, 他. 喉頭癌の放射線治療後障害について. *日気食会報* 1994; 45(4): 311-17.
 - 9) 松本勇貴, 橋本和昌, 吉田龍, 島津勇三, 服部尚士, 管桂一. 放射線治療後に高度気道狭窄となった2症例. *日本臨床麻酔学会誌* 2016; 36(1): 11-4.
 - 10) Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S64-9.
 - 11) 森一功, 米川俊一, 中島格, 早淵尚文. 喉頭癌放射線治療後の喉頭浮腫の臨床的検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1998; 101: 519.

A case of acute myeloid leukemia requiring endotracheal intubation due to airway stenosis caused by laryngeal edema early after pre-transplant conditioning regimen

Tomoe Anan*, Yasuyuki Takahashi, Yasushi Kubota, Takeaki Matsunaga, Kumi Hirata, Taisuke Kawada, Noriyuki Sakata, Ken Naganuma, Masahiro Kizaki, Takayuki Tabayashi

Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Mucosal damages that appear early after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are a frequently observed adverse event. However, there are cases of laryngeal edema due to mucosal damage, narrowing of the airway, and even dyspnea.

A 61-year-old man who had a history of receiving 70 Gy of radiation and chemotherapy for hypopharyngeal cancer developed therapy-related leukemia 30 months from his last radiation therapy. The patient's leukemia showed resistant to various chemotherapy treatments, and complete remission was not achieved. Although he had frequent infections during those treatments, the laryngeal edema persisted, but did not progress to airway stenosis. He was in high risk for HSCT since he was not in remission. His Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index was scored at 3, and he had received gastrostomy care. However, cord blood transplantation (CBT) was conducted with reduced intensity conditioning regimen 7 months after the onset of his leukemia because of his strong request.

Laryngeal edema advanced from mucosal damages early after CBT. The administration of hydrocortisone was not effective, and endotracheal intubation was required because of airway stenosis and dyspnea. In this case, the mucosal damage caused by the conditioning regimen might have triggered severe laryngeal edema at the site of previous irradiation, causing delayed airway constriction and dyspnea. The possibility of severe tracheal stenosis due to mucosal damage and laryngeal edema should be kept in mind when performing HSCT with patients who have a history of radiotherapy to the pharynx.