

## 肺小細胞癌長期生存患者に発症した多重二次癌の1例

石橋陽子<sup>1</sup>・得地令郎<sup>1</sup>・蒲池匡文<sup>1</sup>・  
原田真雄<sup>1</sup>・磯部 宏<sup>1</sup>

**要旨** **背景**．近年，集学的治療により肺小細胞癌においても長期生存例が増加している一方で，二次癌の報告が見られるようになり問題となっている．**症例**．症例は71歳男性．平成3年に肺小細胞癌(cT2N2M0, stage IIIA)を発症し化学療法と胸部照射の同時併用によりPRを得たが，平成5年に原発巣の局所再発を認め，化学療法後に右上葉切除を施行した．pT1N0M0であり以後再発や転移を認めなかった．その後，平成9年に膀胱癌を発症した．経尿道的膀胱腫瘍切除術と放射線治療及び化学療法を受け，以後，膀胱外再発を認めなかった．平成11年8月末頃より右頸部腫瘍が出現し急速に増大した．生検の結果は悪性リンパ腫(diffuse large B cell type)であった．またCEAの高値を契機として，進行S状結腸癌が発見された．**結論**．肺小細胞癌の集学的治療及び二次癌を考える上で示唆に富む症例と思われ，若干の文献的考察を加え報告する．(肺癌．2002;42:129-133)

**索引用語** 肺小細胞癌，二次癌，膀胱癌，非Hodgkinリンパ腫，大腸癌

## A Case of a Long-term Survivor of Small Cell Lung Cancer Developing Triple Second Primary Malignancies

Yoko Ishibashi<sup>1</sup>; Yoshio Tokuchi<sup>1</sup>; Masafumi Kamachi<sup>1</sup>;  
Masao Harada<sup>1</sup>; Hiroshi Isobe<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Because of combined modality therapy, long-term survival of small cell lung cancer can be achieved more frequently. However, an increasing risk of second primary malignancies has been reported. **Case.** The patient was a 71-year-old man. In 1991 small cell lung cancer, clinical stage IIIA (T2N2M0) was diagnosed. Partial response (PR) was achieved after chemotherapy with concurrent radiotherapy. In 1993 chest X-ray revealed tumor recurrence only in the primary site and right upper lobectomy was performed after chemotherapy. The pathological stage was IA (T1N0M0) and no tumor recurrence has been observed. In 1997 bladder cancer was diagnosed and he underwent transurethral resection with chemoradiotherapy. In August 1999 a bulky mass developed on the right side of his neck. Microscopic findings of the biopsy specimen showed malignant lymphoma, diffuse large B cell type. His serum CEA level was elevated and colonoscopy also revealed advanced cancer in the sigmoid colon. **Conclusion.** We discuss combined modality therapy and second primary malignancies in small cell lung cancer. (JJLC. 2002;42:129-133)

**KEY WORDS** Small cell lung cancer (SCLC), Second primary cancer, Bladder cancer, Non-Hodgkin's lymphoma, Colon cancer

### はじめに

近年有効な抗癌剤の併用療法や放射線治療との併用な

どの集学的治療によって，従来予後不良であった肺小細胞癌においても長期生存例が増加している．しかしその一方で，治療後に発生する二次癌として，非小細胞肺癌

<sup>1</sup> 国立札幌病院呼吸器科．  
別刷請求先：石橋陽子，国立札幌病院呼吸器科，〒003-0804  
札幌市白石区菊水4-2.

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Disease, National Sapporo Hospital, Japan.

Reprints: Yoko Ishibashi, Department of Pulmonary Disease, National Sapporo Hospital, 4-2 Kikusui Shiroishi-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 003-0804, Japan.

Received October 3, 2001; accepted February 4, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

や頭頸部癌などの喫煙関連癌や抗癌剤による二次白血病についての報告が見られるようになり問題となっている。今回我々は、肺小細胞癌の放射線化学療法および外科切除後に膀胱癌、悪性リンパ腫及び大腸癌を発症した一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症 例：71 歳，男性

主 訴：右頸部腫瘍

既往歴：18 歳時，発疹チフス。27 歳時，急性肺炎。43 歳時，胃潰瘍。

家族歴：同胞 1 名，膀胱癌。同胞 1 名，肺結核

生活歴：タバコ，30 本/日(17～65 歳)。B. I. = 1410。アルコール，機会飲酒。

現病歴：平成 3 年，右 S<sup>1</sup> 末梢原発の肺小細胞癌 (cT2 N2M0, stage IIIA, limited disease) (Figure 1A, B)にて化学療法 (Cisplatin + Etoposide, 2 コース) と胸部照射 (50 Gy/20 fr) の同時併用療法を行い，good PR を得た。平成 5 年に原発巣の局所再発を認め，化学療法 (Cisplatin + Etoposide, 2 コース) 後に右上葉切除術及び縦隔リンパ節郭清を施行した。pT1N0M0, stage IA であり (Figure 2)，以後再発や転移を認めなかった。

平成 9 年，膀胱癌を発症，傍腹部大動脈リンパ節転移を認め膀胱癌のリンパ節転移と考えた (Figure 3)。経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行し，術後病理組織学的所見 (Figure 4) は移行上皮癌で，浸潤は固有筋層までは至らず pT1b であった。膀胱照射 (60 Gy/24 fr) および傍腹部大動脈照射 (50.6 Gy/23 fr) と化学療法 (Methotrexate + Epirubicin hydrochloride + Nedaplatin, 4 コース) を施行し good PR となった。平成 11 年 3 月には膀胱内再発を来したが，膀胱外の再発は以後も認めなかった。

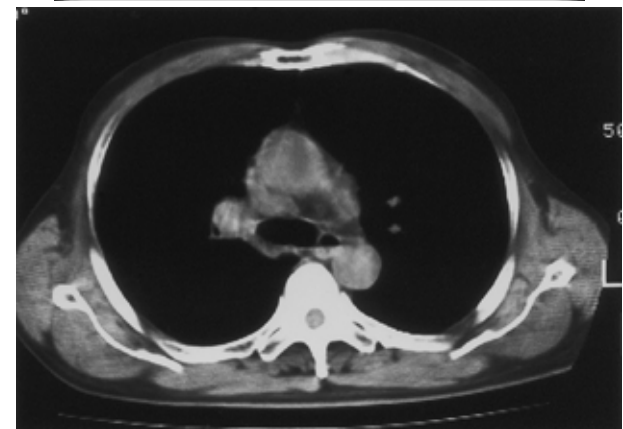
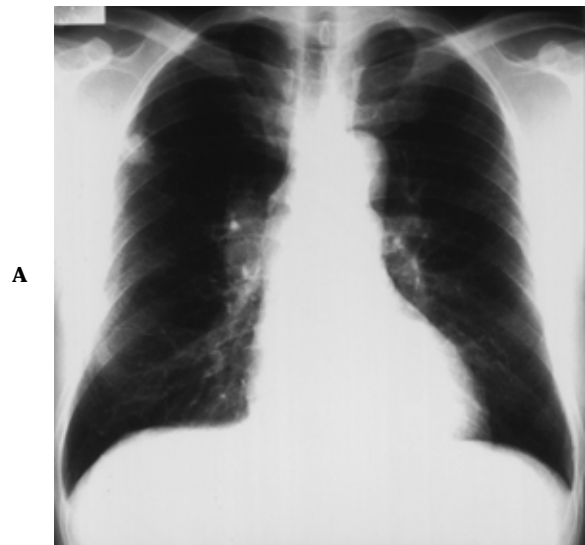
平成 11 年 8 月末頃より右頸部腫瘍が出現し急速に増大したため精査目的に 9 月 20 日入院となった。

入院時現症：身長 160.5 cm, 体重 69.3 kg, 脈拍 87/min 整, 血圧 140/88 mmHg, 体温 36.6。右頸下から右頸部，右鎖骨上にかけて著明なリンパ節腫大を認めた。胸部聴診上異常なし。肝脾触知せず。手指にパチ状指を認めた。

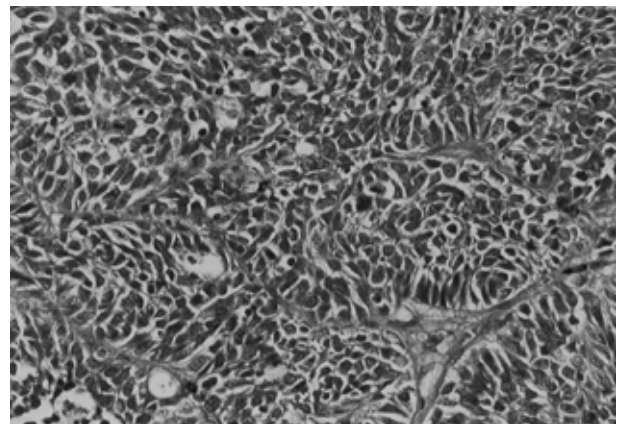
入院時検査所見：末梢血，生化学ともに異常所見なし。腫瘍マーカーは CEA が 27.8 ng/ml と上昇，可溶性 IL-2 レセプターは 1060 U/ml と高値であった。

画像所見：入院時の胸部 CT では，右鎖骨上窩リンパ節の腫大を認めるが，肺野および肺門，縦隔リンパ節には腫瘍所見を認めない (Figure 5)。腹部 CT 上も膀胱癌の膀胱外再発を示唆するような所見やリンパ節腫大を認めなかった。Ga シンチでは，右頸部から鎖骨上にかけて異常集積を認めるのみで，その他の部位には異常集積を認めない (Figure 6)。

また，CEA の高値を認めるため消化管の検索を行った

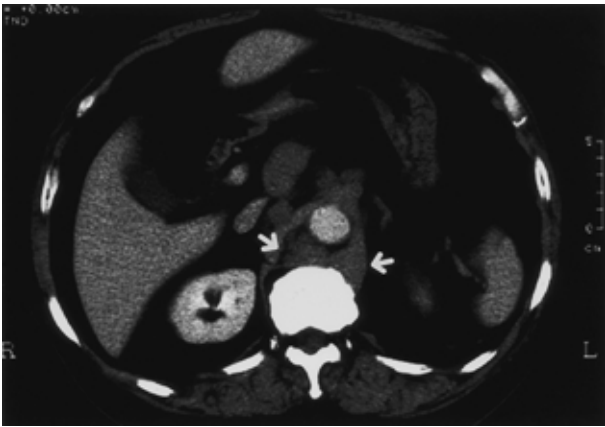


**Figure 1.** A. Chest X-ray shows a well-defined tumor in the right upper lung field. B. Chest CT scan shows lymphadenopathy in the right hilum and mediastinum.

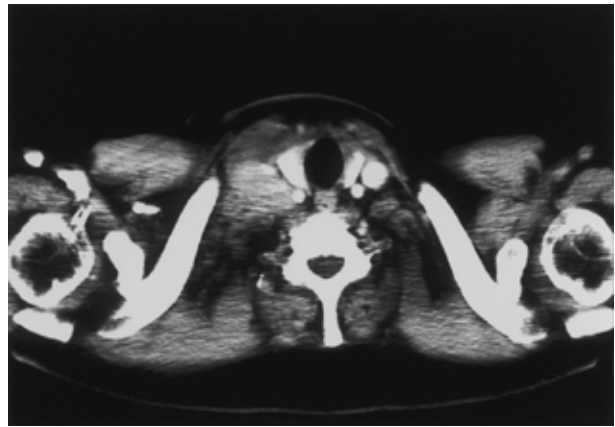


**Figure 2.** Resected specimen of the right upper lobe shows small cell carcinoma.

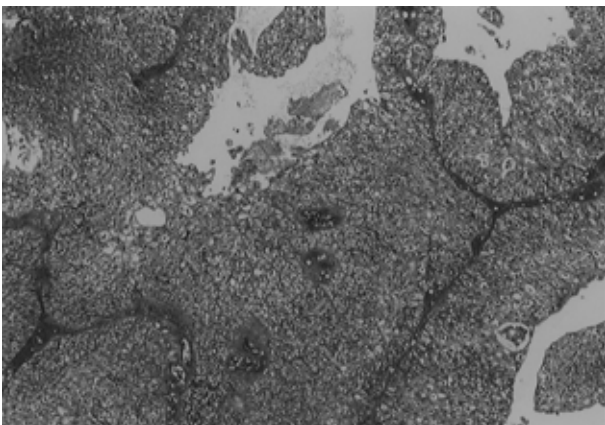
ところ，下部消化管内視鏡にて S 状結腸に I 型の腫瘍を認めた (Figure 7)。



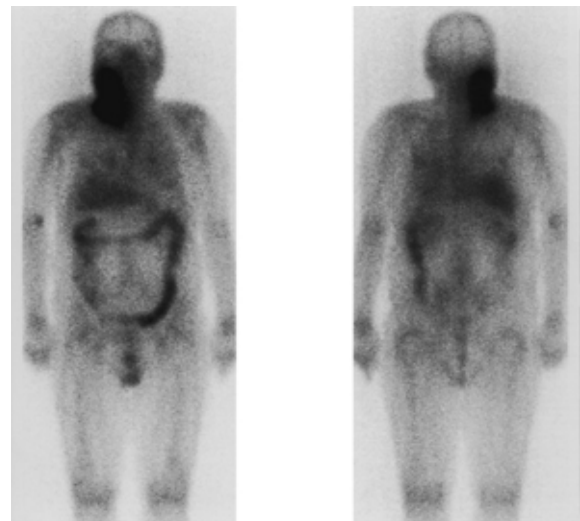
**Figure 3.** CT scan shows para-aortic lymphadenopathy of the level of the right kidney.



**Figure 5.** Chest CT scan shows right supraclavicular lymphadenopathy.



**Figure 4.** Resected specimen of the bladder shows transitional cell carcinoma.



**Figure 6.** Gallium scintigram shows abnormal uptake in the right cervix and supraclavicular.

病理組織学的所見：平成 11 年 9 月 27 日，右頸部リンパ節生検を施行した。N/C 比大の腫瘍細胞が増生している。細胞境界は不明瞭で細胞接着性が乏しい。核型は不整で核小体もみられる (Figure 8)。免疫染色の結果は，CD3 (-)，CD5 (-)，CD10 (-)，CD20 (+)，CD43 (-)，CD45RO (-)，CD56 (-)，CD79a (+)，NSE (-)，keratin (-)，chromogranin A (-)，synaptophysin (-) であり，悪性リンパ腫 (diffuse large B cell type) と診断した。

また，平成 11 年 11 月 2 日，S 状結腸切除術を施行した。中分化腺癌で (Figure 9)，深達度は ss で脈管侵襲を伴い，第 1 群のリンパ節転移を認めた。

### 考 察

近年有効な抗癌剤の併用療法や放射線治療との併用によって従来予後不良であった肺小細胞癌においても長期生存例が増加しており，そのような患者に発症した二次癌についての報告がみられるようになってきている<sup>1,2</sup>

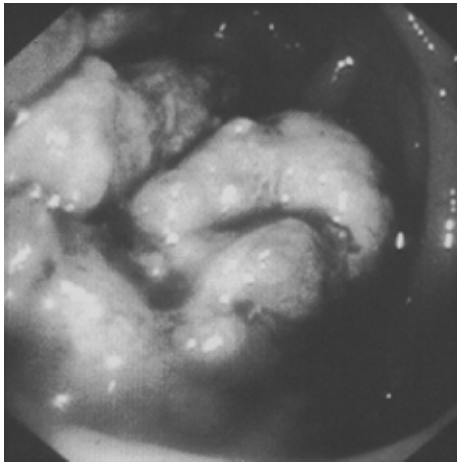
肺小細胞癌の二次癌としては，第一に喫煙関連癌として，非小細胞肺癌や頭頸部癌のほか食道癌，膵癌，胃癌，膀胱癌，腎癌などが挙げられ，これらの癌は肺小細胞癌治療後に多く発症し，喫煙の継続により発生頻度が増加すると報告されている<sup>3,4</sup> また第二として，抗癌剤により誘発される二次性白血病が挙げられる<sup>1,2</sup>

本症例では肺小細胞癌の治療後に膀胱癌，悪性リンパ腫及び大腸癌を発症した。今回の入院以前の治療経過 (Table 1) としては，平成 3 年から複数の抗癌剤が投与され，また胸部，膀胱及び傍腹部大動脈領域に放射線照射がなされている。これらの治療と二次癌の関連についてそれぞれ考えてみる。

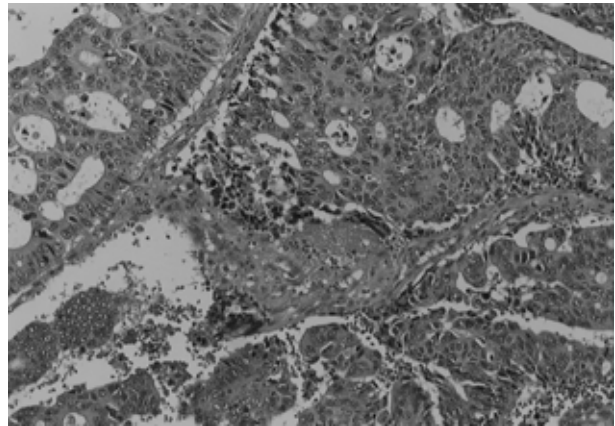
まず膀胱癌については，喫煙関連癌であることが知られており，主に喫煙が発症に関与したと考えられる。ま

**Table 1.** Clinical course

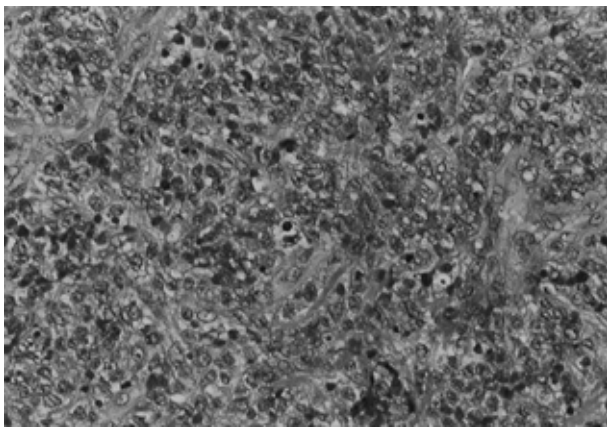
	Chemotherapy	Radiotherapy	Surgery
1991 Small cell lung cancer	Cisplatin + Etoposide × 2	Right hilum and mediastinum ( 50 Gy / 20 fr )	
1993 Recurrence of lung cancer	Cisplatin + Etoposide × 2		Right upper lobectomy after chemotherapy
1997 Bladder cancer	Methotrexate + Epirubicin hydrochloride + Nedaplatin × 4	Bladder( 60 Gy / 24 fr ) para-aortic region( 50.6 Gy / 23 fr )	Transurethral resection



**Figure 7.** Colonoscopy shows an advance colon cancer in the sigmoid colon.



**Figure 9.** Resected specimen of the sigmoid colon shows moderately differentiated adenocarcinoma.



**Figure 8.** Biopsy specimen of the right cervical lymph nodes shows malignant lymphoma, diffuse large B cell type.

た、本症例の先行治療である Cisplatin や Etoposide との明らかな関連を示す報告はないものの、Cyclophosphamide の二次発癌として知られており<sup>5</sup> 本症例でも化学療法との関連は否定できないと思われる。

つぎに非 Hodgkin リンパ腫については二次白血病のように明らかな先行治療との関連性は確立されていない。しかし Hodgkin 病に対する放射線治療後の二次癌と

しての報告があり<sup>6</sup>、さらに Krikorian ら<sup>7</sup> は Hodgkin 病の治療後、非 Hodgkin リンパ腫が 4.4% に発症しており化学療法単独に比べ放射線と化学療法の併用群に多いと述べている。一方で化学療法との関連についての報告も散見され、精巣腫瘍の化学療法後における非 Hodgkin リンパ腫の発生率の増加が指摘されている<sup>8</sup> ほかにも乳癌においても化学療法群で化学療法なしの群と比べて、有意ではないものの発生率がやや高いと報告されている<sup>9</sup> 本症例では右頸部、鎖骨上への放射線照射は行っていないが化学療法との関連性は否定できないと考える。

大腸癌については、化学療法との明らかな関連を示す報告はないが、腹部への放射線照射が発症のリスクを高めることが知られており<sup>10</sup> 本症例でも放射線照射と関連して発症した可能性が考えられる。

本症例のように今後は肺小細胞癌においても治療効果の改善により二次癌に遭遇する機会が増えることが予想されるため長期生存例では二次癌の発症の可能性とそのスペクトラムを念頭に置いた多面的な経過観察が必要であると考えられる。

また本症例でもう一点興味深いと思われるのは、肺小細胞癌の再発に対し化学療法後の外科切除を行い長期生存が得られた点である。

術前化学療法後の外科切除に関しては、Lad らの Lung Cancer Study Group の LD 症例に対する比較試験<sup>11</sup> にお

いて生存期間の有意差は得られておらず，1996年のInternational Association for The Study of Lung Cancer (IASLC)のコンセンサスレポート<sup>12</sup>では，Ihdeらが，診断時切除不能例を導入化学療法に奏効した後切除しても良い結果は得られないことを指摘している．

一方，salvage surgeryとしての外科療法については，これを行った患者のうち一部であっても治癒を達成して長期生存が得られればその意義は十分認められると考えられている<sup>13</sup>．すなわち，従来通りの治療を行った後，遺残腫瘍を切除することにより一層の局所制御の向上を得るために考慮される外科切除である．salvage surgeryの評価の報告は少ないが，Shepherd<sup>14</sup>によるものでは，LD症例のうち，1) bulky N2を除く，2) 鎖骨上リンパ節転移を除く，3) 従来通りの放射線化学療法を十分に施行した後にCRにならなかったもの，ないし局所に再発したもの，を対象としている．本症例は放射線化学療法でgood PRが得られた後の肺野末梢の原発巣のみの局所再発であり，salvage surgeryの最も良い適応と考える．Salvage surgeryは，局所制御と長期生存をめざすために適応の選択を慎重にした上で，積極的に考慮すべき治療法と思われる．

本論文の要旨は第214回日本内科学会北海道地方会（2000年2月）において発表した．

## REFERENCES

1. 吉田 勉，松井 薫，高田 実，他．小細胞肺癌治療後2年以上生存例における第2癌発生の検討．日胸疾会誌．1996;34:741-745.
2. 畝川芳彦，大塚泰亮，上岡 博，他．肺小細胞癌における化学療法後に発生した重複癌の検討．日胸疾会誌．1991;29:1432-1438.
3. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer*. 1998;78:409-412.
4. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med*. 1993;119:383-390.
5. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:524-530.
6. Van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, et al. Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1989;7:1046-1058.
7. Krikorian JG, Burke JS, Rosenberg SA, et al. Occurrence of non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1979;300:452-458.
8. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1429-1439.
9. 津熊秀明，田中英夫，小山洋子，他．二次癌の実態．癌と化学療法．1999;26:1980-1987.
10. 松本康男，酒井邦夫．放射線治療後における二次癌．癌と化学療法．1999;26:2015-2020.
11. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*. 1994;106:S320-S323.
12. Ihde D, Souhami B, Comis R, et al. Consensus report: small cell lung. *Lung Cancer*. 1997;17(suppl 1):S19-S21.
13. 浅村尚生．小細胞肺癌に対する手術療法．肺癌の臨床．1998;1:255-260.
14. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, et al. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:196-200.