

CASE REPORT

慢性骨髄性白血病治療中に発生した肺大細胞癌の1手術例

松岡英仁<sup>1</sup>・八田 健<sup>1</sup>・久島健之<sup>2</sup>

Large Cell Lung Cancer Complicated with Chronic Myelogenous Leukemia

Hidehito Matsuoka<sup>1</sup>; Takeshi Hattai<sup>1</sup>; Takeyuki Kushima<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, <sup>2</sup>Department of Radiology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Large cell lung cancer is seldom complicated with chronic myelogenous leukemia (CML). **Case.** A 59-year-old CML man who had received chemotherapy for 3 years with 400 mg imatinib mesylate per day presented because a 50 × 45 mm tumor shadow was found in the right upper lobe on a chest X-ray film. Chest computed tomography showed right hilar lymphadenopathy and severe emphysematous change. Spirometry revealed mild obstructive change. The mass was diagnosed as primary lung cancer by bronchofiberscopy. A right upper lobectomy with ND2a lymph node dissection was performed without stopping imatinib mesylate intake. The postoperative diagnosis was T2N2M0, p-stage IIIA large cell cancer with single tracheobronchial lymph node metastasis. Moderate edema was observed on the face and upper limbs on the second postoperative day, but twice daily dose of 20 mg furosemide improved the edema within 2 days. Insertion of a cricothyroidotomy needle (Traheper<sup>®</sup>) enabled removal massive sputum. The patient had no other complications and was discharged on the 20th postoperative day. **Conclusion.** Imatinib mesylate is highly effective in most patients with CML. Patients who respond well to imatinib mesylate are likely to live substantially longer than those who are not treated with previous therapies. Therefore imatinib mesylate is indicated in certain cases of malignant diseases including lung cancer. However caution is needed because imatinib mesylate may develop some unexpected complications such as large cell lung cancer in the postoperative period and there are few data about combination use of imatinib mesylate and other cytotoxic agents.

(JLCC. 2009;49:844-846)

**KEY WORDS** — Chronic myelogenous leukemia, Primary lung cancer, Imatinib mesylate, Postoperative complication

Reprints: Hidehito Matsuoka, Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Hospital, 1-6-6 Shimogamo, Sumoto City, Hyogo 656-0013, Japan (e-mail: hmatsuoka1@mac.com).

Received August 22, 2008; accepted April 22, 2009.

**要旨** — **背景.** 慢性骨髄性白血病 (以下 CML) に肺癌を合併した報告例は少ない. **症例.** 59 歳男性. CML のためメシル酸イマチニブによる加療中, 右上肺野に 50 × 45 mm の胸部異常影が指摘され B3a からの気管支鏡下擦過細胞診で原発性非小細胞肺癌と診断された. 右上葉を中心に重度の気腫性変化を示していたが, 肺機能検査では機能低下が比較的軽度であったためイマチニブの服用を中断することなく右上葉切除を行った. 術後病理検査では大細胞癌と診断され, 気管支管支リンパ節に単発の転移を認めたため, T2N2M0, p-stage IIIA と判定された. 術後 2 日目に顔面, 上肢を中心に中等度の浮腫を認

めたため利尿剤を投与し, トラヘルパーを挿入して多量の喀痰吸引を行ったが, その他は特記すべき合併症なく軽快退院した. **結論.** イマチニブにより CML の長期予後は飛躍的に改善しており, 合併悪性腫瘍に対しても積極的な治療が望まれるようになった. しかし本薬剤は周術期に様々な有害事象を発生させる可能性があり, 殺細胞抗癌剤との併用に関する報告例も少ないことから慎重な治療計画策定が必要である.

**索引用語** — 慢性骨髄性白血病, 原発性肺癌, メシル酸イマチニブ, 術後合併症

兵庫県立淡路病院<sup>1</sup>外科, <sup>2</sup>放射線科.  
別刷請求先: 松岡英仁, 兵庫県立淡路病院外科, 〒656-0013 兵

庫県洲本市下加茂 1-6-6 (e-mail: hmatsuoka1@mac.com).  
受付日: 2008 年 8 月 22 日, 採択日: 2009 年 4 月 22 日.

## はじめに

慢性リンパ球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, 以下 CLL) 患者は健常人と比較して悪性腫瘍の合併率が高く, observed-to-expected ratio (以下 O/E) は 1.28 と報告されている. 中でもホジキン病 (O/E=7.69), 悪性黒色腫 (O/E=2.79) が顕著に高く, 肺癌 (O/E=1.9) も比較的多い.<sup>1)</sup> しかし慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, 以下 CML) に肺癌を合併した報告例は我々が検索した限りではほとんど認められなかった.

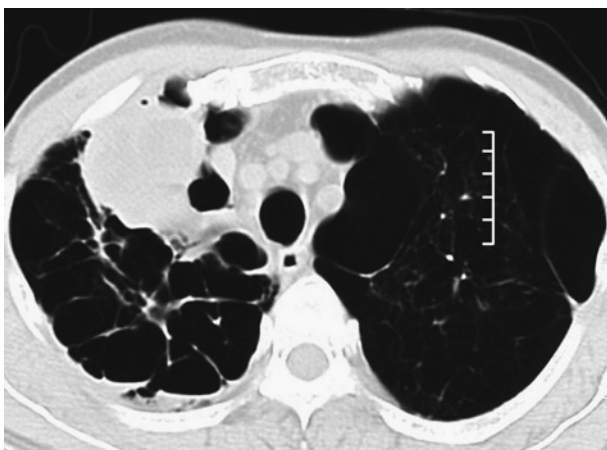
今回, メシル酸イマチニブ (以下イマチニブ) を用いて CML を加療する中で発症した肺大細胞癌に対して, その服用を中断することなく切除術を施行した 1 例を, 本薬剤の周術期投与における問題点を中心に文献の考察を加え報告する.

## 症 例

59 歳男性. CML のため当院血液内科で当初からイマチニブ (400 mg/日) を用いて治療されており, 3 年間, 細胞遺伝学的寛解を得ていた. 本患者はフィラデルフィア (以下 Ph) 染色体と Bcr-Abl 再構成の両方が確認されていた. 定期検査で胸部異常影を指摘され紹介された. 受診時にイマチニブの他, 去痰剤を内服していた. 喫煙指数は 500 であったが, CML 発症後は禁煙していた.

胸部単純写真: 右上肺野に 50×45 mm の腫瘤影を認めた.

胸部造影 CT: 右上葉に壁側胸膜浸潤を疑わせる径 50 mm の腫瘤影を認めた. また右肺門部リンパ節に短径 10 mm の腫脹が認められた. 肺実質は右上葉を中心に重度



**Figure 1.** Chest computed tomography showed a mass 50 mm in diameter and severe emphysematous change in the right upper lobe.

の気腫性変化を示していた (Figure 1).

血液学的検査: 白血球数: 10550/mm<sup>3</sup> (好中球: 90.8%, リンパ球: 6.3%, 単球: 1.8%, 好酸球: 0.2%, 好塩基球: 0%, large unstained cells: 0.8%) であった. また血中 CEA が 6.5 ng/ml と軽度の上昇を示していた他は特記すべき所見を認めなかった.

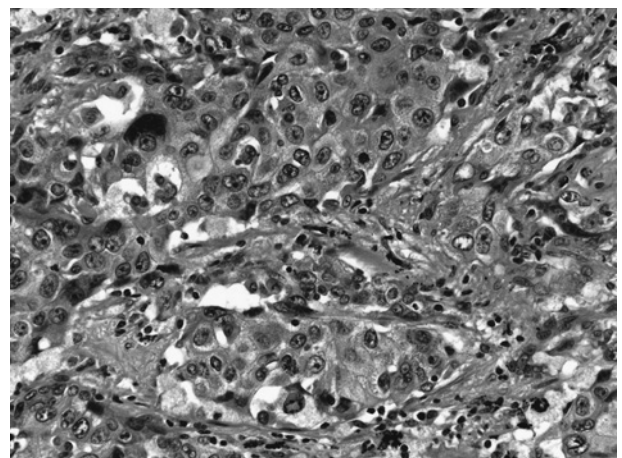
肺機能検査: VC 2.99 l (85.0%), FEV<sub>1.0</sub> 1.78 l (56.9%) と中等度の閉塞性障害を示した.

気管支鏡: 可視範囲内に特記すべき所見はなかった. 右 B<sup>3</sup>a からのキュレットを用いた擦過細胞診で class V と判定され, 腺癌が疑われた.

以上の結果から原発性非小細胞肺癌 (cT3N1M0, stage IIIA) と診断し, 縦隔リンパ節郭清を伴う右上葉切除を行った.

術後経過: 術前にイマチニブによる血液学的副作用を含む有害事象が認められなかったため, 手術当日朝, および翌朝に去痰剤と合わせて通常通り服用を行った. 術後 2 日目に顔面と上肢を中心に中等度の浮腫を認めたため, フロセミド 20 mg の静脈内投与を 1 日 2 回, 計 2 日間行った. その結果, 5 日目に浮腫は完全に消失した. また多量の喀痰が喀出困難となったため, 術後 1 日目にトラヘルパーを挿入して毎日数回積極的に気管内吸引を行った. 喀痰の減少が見られたためトラヘルパーを術後 12 日目に抜去し, その後は特記すべき合併症なく術後 20 日目に軽快退院した.

術後病理検査: 核小体の明瞭な核と広い細胞質を有する大型の腫瘍細胞がシート状あるいは胞巣状に増殖しており, 組織学的に大細胞癌と診断された (Figure 2). また壁側への浸潤はなかったが気管支支リンパ節に単発性転移を認め, pT2N2M0 p0 D0 E0 pm0, stage IIIA と判定された. 術後は補助化学療法を行わず経過観察中であ



**Figure 2.** Microscopic findings showing large cell carcinoma.

る。

## 考 察

21世紀に入って、Ph染色体の遺伝子産物 Bcr-Abl を標的とした分子標的治療薬であるイマチニブが用いられるようになり、CMLの長期予後は飛躍的に改善している。2000年6月に開始されたイマチニブの大規模比較III相試験である International Randomized Study of Interferon + Ara-C vs. STI571 in Chronic Myeloid Leukemia (以下 IRIS)<sup>2</sup> は12ヶ月時点の解析でインターフェロン (以下 IFN) をはるかに上回る血液学的、細胞遺伝学的効果を示した。<sup>3</sup> この結果、多くの国で進行期、IFN抵抗性および慢性期のCMLに対する本薬剤の使用が承認された。さらに2006年に報告された60ヶ月解析では5年無イベント生存率83% (95%信頼区間80~87%)と非常に良好な結果が得られたため、<sup>4</sup> 現在では未治療CMLのファーストライン治療として標準化されている。このような治療パラダイムの変化とともにCMLの長期生存例が増加することで、今後その加療中に他の悪性腫瘍を発症する例も増加すると予想され、同時に合併腫瘍に対しても積極的な治療が望まれるようになっていくと思われる。

イマチニブの投与を周術期に一時中止すべきかどうかについては確立されたエビデンスはない。ただCortesらは分子生物学的完全寛解後、イマチニブを中止したことで3ヶ月から7ヶ月の間に腫瘍細胞の再増殖を見た3例を報告し、<sup>5</sup> Meranteらの報告でも4例中2例が7ヶ月と10ヶ月で再発している。<sup>6</sup> いずれの症例も治療再開によって再び比較的良好な反応が得られたものの、可能であれば服用を中断せず手術を行うことが望ましいと考える。

イマチニブの長期服用中の有害事象には好中球減少、血小板減少、貧血、肝酵素上昇などがあるものの、いずれも1%以下であり周術期リスクとしては比較的低い。<sup>4</sup> ただIRISにおいては服用開始当初に表在性浮腫(55.5%)、悪心(43.7%)、筋痙攣(38.3%)、皮疹(33.9%)、下痢(32.8%)が高率に発症している。<sup>7</sup> 本例でも術前後に間断なくイマチニブの内服を継続した結果、術後2日目に顔面と上肢を中心に中等度の浮腫を認め、フロセミドの投与を必要とした。イマチニブによる浮腫の原因はよくわかっておらず、多量の気道分泌物も肺気腫を伴う喫煙者という背景があったものの、その関与を否定できない。本患者はこれらの他に明らかな薬剤関連の周術期有害事象は認めなかったが、可能性のあるいずれの有害事象に対しても十分な観察と対処が必要であると思われ

た。

本例は術後病理病期 IIIA と診断されたため、プラチナ製剤併用二剤による術後補助療法を行う選択肢もあったが、肺気腫の合併があったこと、単発性N2完全切除後非小細胞肺癌は50%近い5年生存率が期待できること、イマチニブに殺細胞抗癌剤を併用した報告例がほとんどないことから、患者の希望もあって補助化学療法は行わなかった。今後、再発例や手術不能進行癌併発例における治療戦略の確立が求められる。

## 結 語

イマチニブを用いてCMLを加療する中で発症した肺大細胞癌に対して、その服用を中断することなく切除術を施行した1例を経験した。イマチニブは周術期に様々な有害事象を発生させる可能性があり、殺細胞抗癌剤との併用に関する報告例も乏しいことから慎重な治療計画策定が必要である。

本論文の要旨は第49回日本肺癌学会総会(2008年11月、於北九州市)において発表した。

## REFERENCES

1. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1422-1427.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-1037.
3. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346:645-652.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Larson RA, IRIS Study Group. Long-term benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): The 5-year update from the IRIS study. *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl):338s.
5. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood.* 2004;104:2204-2205.
6. Merante S, Orlandi E, Bernasconi P, Calatroni S, Boni M, Lazzarino M. Outcome of four patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate discontinuation. *Haematologica.* 2005;90:979-981.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.