

CASE REPORT

小細胞肺癌術後 15 年目に合併した肺扁平上皮癌の 1 例

澁佐 隆¹・大沼菊夫¹・樋口光徳²・美佐健一³

A Case of Squamous Cell Lung Cancer That Developed 15 Years After Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer

Takashi Shibusa¹; Kikuo Onuma¹; Mitsunori Higuchi²; Kenichi Misa³

¹Division of Respiratory Disease, ²Division of Thoracic Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Japan; ³Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We report a case of squamous cell lung cancer that developed 15 years after surgical resection and chemotherapy for small cell lung cancer (SCLC). **Case.** An 80-year-old man who had undergone resection and cisplatin, etoposide and doxorubicin chemotherapy on a diagnosis of SCLC 15 years previously at the age of 66, visited our hospital. He complained of wheeze and dyspnea. He was given a diagnosis of squamous cell lung cancer and treated with radiotherapy which improved his symptoms, and he showed response. **Conclusion.** Patients with stage I SCLC may have a good outcome when treated with a combination of surgery and adjuvant chemotherapy. Careful observation is necessary for patients with long-term survival of SCLC to detect double cancer.

(JLCC. 2010;50:166-171)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Squamous cell lung cancer, Chemotherapy, Radiotherapy, Double cancer

Reprints: Takashi Shibusa, Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital, 16 Kusehara, Mimaya-machi, Uchigo, Iwaki-shi, Fukushima 973-8555, Japan.

Received June 22, 2009; accepted January 29, 2010.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌 (SCLC) に対して外科切除と化学療法施行 15 年目に、肺扁平上皮癌を発症した症例を報告する。 **症例.** 80 歳、男性。 66 歳時小細胞肺癌で外科切除後にシスプラチン、エトポシドとドキシソルビシンの化学療法を施行。 15 年目に喘鳴、息切れが出現し、受診。 右主気管支に扁平上皮癌を認め、放射線治療を施行。

症状軽快され、奏効が得られた。 **結論.** I 期小細胞肺癌は手術療法と術後化学療法を併用することにより予後が期待できる。 小細胞肺癌長期生存中に新たに肺癌が合併する可能性があり、注意深い経過観察が必要と考えられた。 **索引用語** — 小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、化学療法、放射線療法、二重癌

はじめに

小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) は大きく限局型 (limited disease : LD) と進展型 (extensive disease : ED) に分けられる。 限局型小細胞肺癌 (LD-SCLC) の中でも I 期については外科切除を含む集学的治療により治癒が期待できる症例があることが報告されてい

る。^{1,2} 今回我々は、外科治療と術後化学療法により治癒が得られ、長期生存中の 15 年目に新たに肺扁平上皮癌を発症し、放射線治療が有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例 : 80 歳、男性。

いわき市立総合磐城共立病院¹呼吸器内科、²呼吸器外科；³福島県立医科大学医学部呼吸器内科。
別刷請求先：澁佐 隆、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器内

科、〒973-8555 福島県いわき市内郷御厩町久世原 16。
受付日：2009 年 6 月 22 日、採択日：2010 年 1 月 29 日。

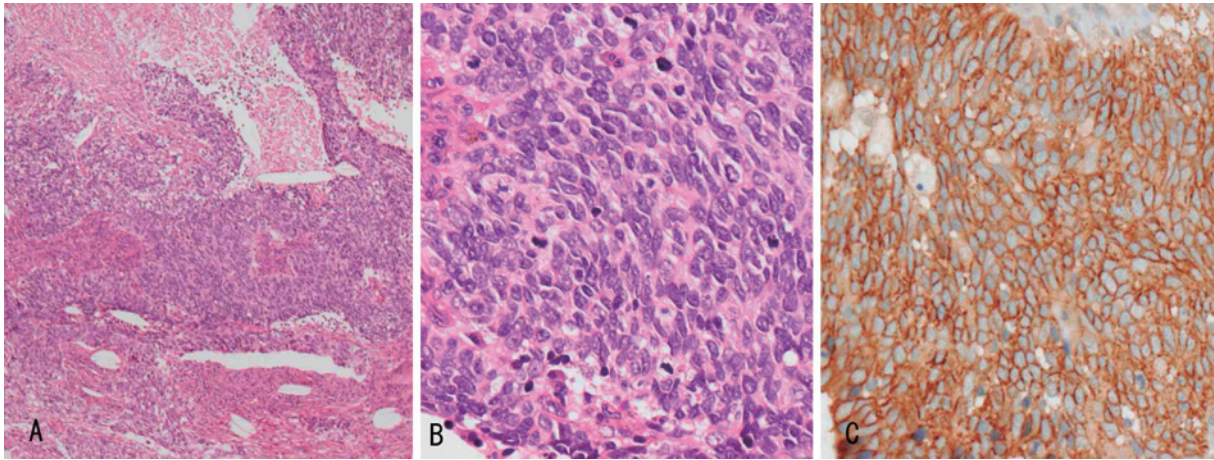


Figure 1. **A:** Microscopic findings of the resected specimen in 1994 show the tumor cells proliferating irregularly (HE stain $\times 40$). **B:** Spindle-to-oval shaped cells with prominent chromatin are arranged in close formation. The tumor cells have mitotic activity (HE stain $\times 200$). **C:** Immunohistochemically, the tumor cells were positive for ProGRP in the cellular membrane of the tumor ($\times 200$).

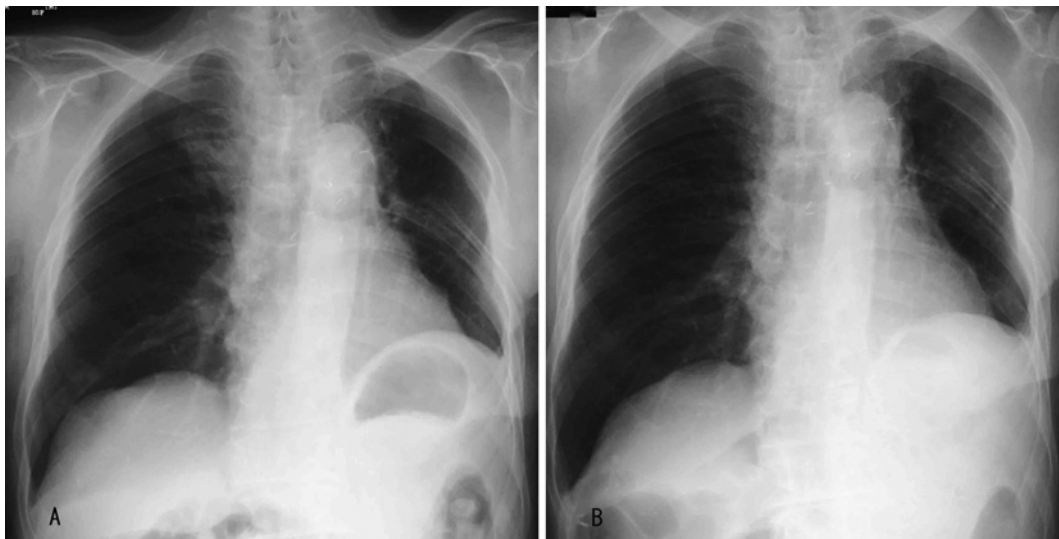


Figure 2. **A:** A chest X-ray film on admission shows an infiltrative shadow in the right upper lung field. **B:** A chest X-ray film after radiotherapy shows reduction of the tumor shadow in the right upper lung field.

主訴：喘鳴，息切れ。

家族歴：特になし。

既往歴：50歳；前立腺癌，66歳；小細胞肺癌。

喫煙歴：20本/日 \times 50年（75歳から禁煙）。

現病歴：1994年I期小細胞肺癌（cT1N0M0, stage IA）で左上葉切除術後にシスプラチン（CDDP 110 mg），エトポシド（VP-16 200 mg \times 5日間）とドキソルビシン（DXR 30 mg）による化学療法を施行したが，3コース目以後は患者の希望により中止した。病理組織像（Figure 1A, 1B）は1994年摘出手術時の病理組織像で，癌細胞が不規則に

増殖しており，クロマチンに富む紡錘形ないし楕円形の腫瘍細胞が密に配列しており，ところどころに核分裂像を認めた。免疫染色（Figure 1C）上，抗ProGRP抗体陽性で，その他chromogranin A, synaptophysinも陽性であることから，小細胞肺癌と診断した。以後再発なく経過中であった。

2008年2月頃から喘鳴と息切れが出現し，徐々に増強するため4月初めに近医を受診した。胸部単純写真で肺炎が疑われ，当科に紹介され，精査加療目的で入院となった。

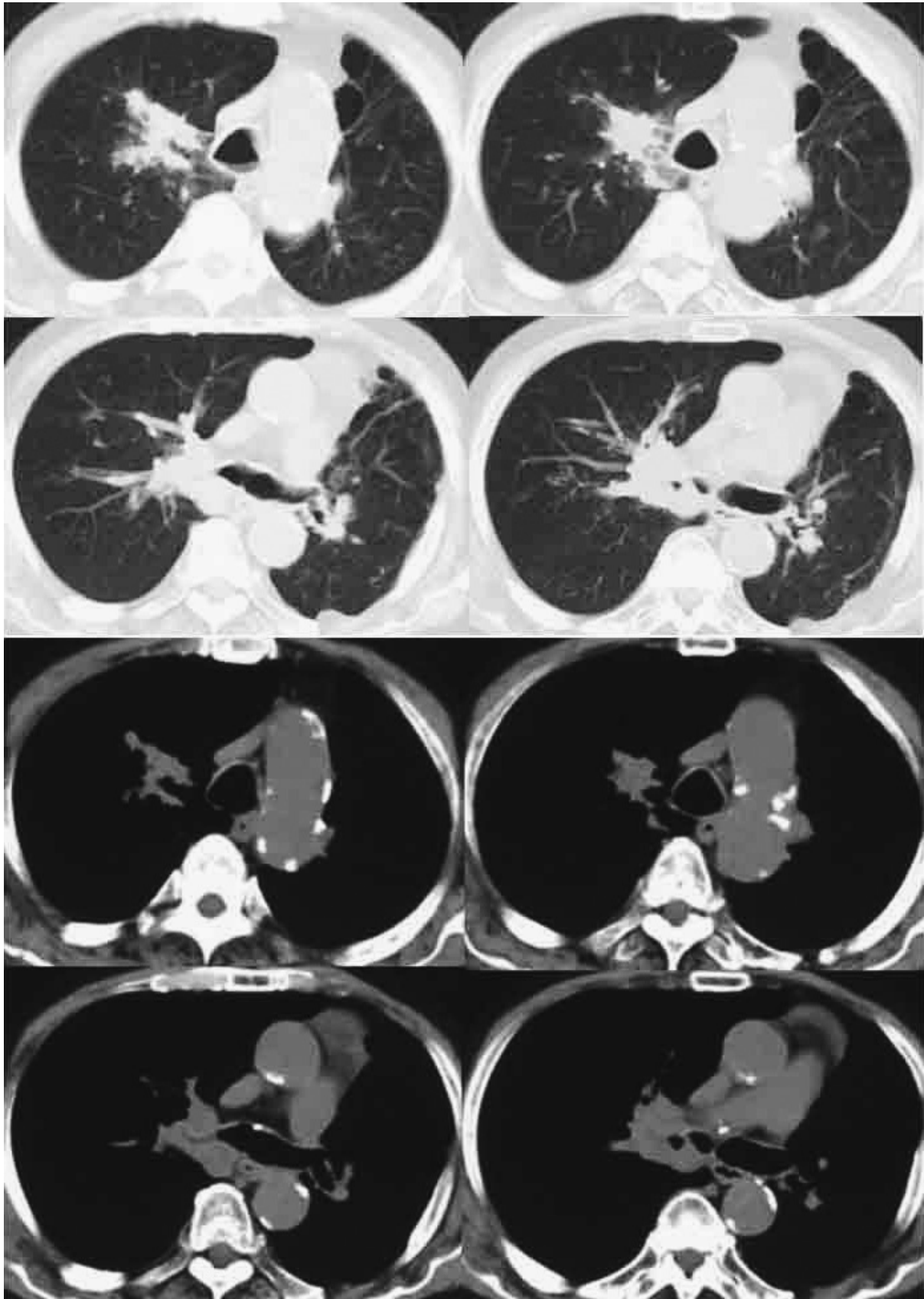


Figure 3. Chest CT shows stenosis of the right main bronchus and atelectasis of the right S¹.

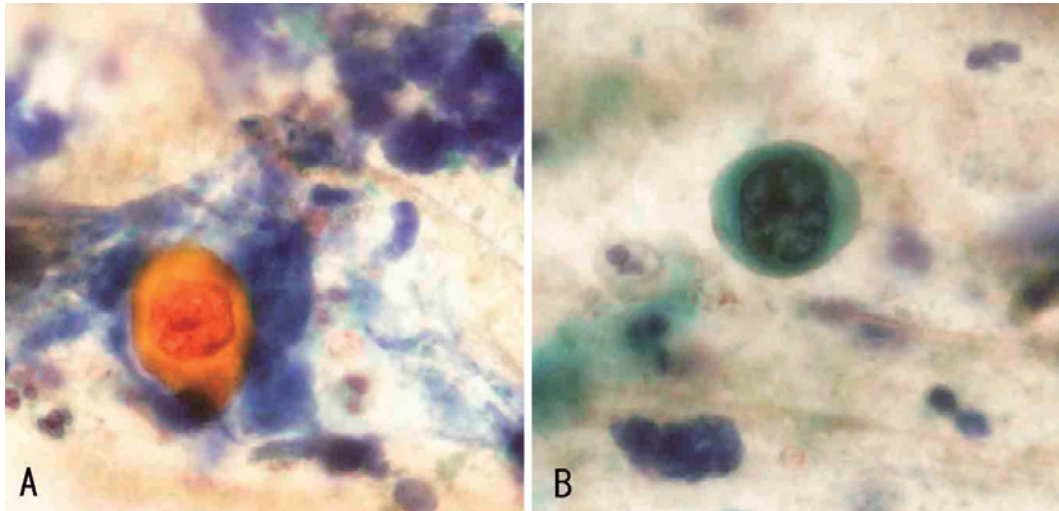


Figure 4. **A:** Sputum cytology shows a tumor cell with large nuclei and prominent nucleoli. **B:** A tumor cell contains prominent chromatin in the nuclei.

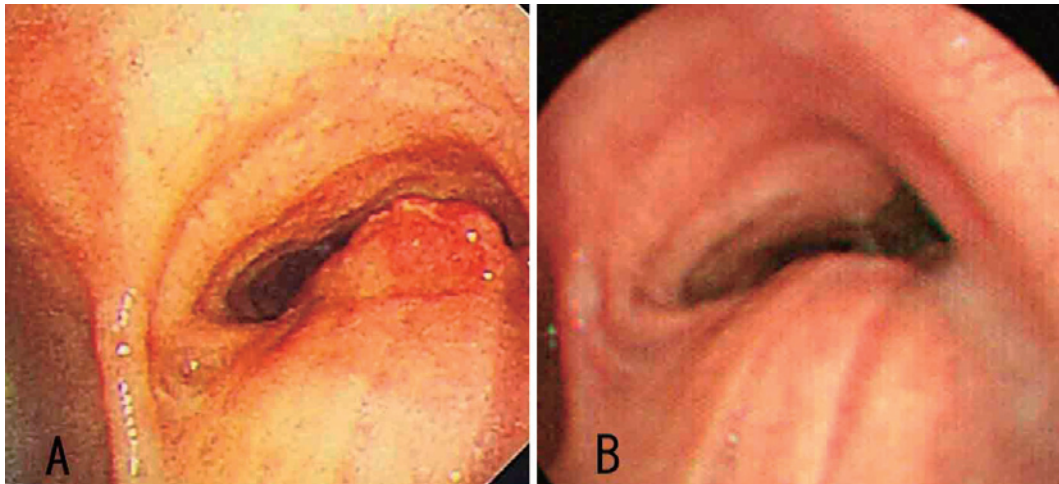


Figure 5. **A:** Bronchoscopy reveals a mass causing stenosis in the right main bronchus. **B:** Bronchoscopy reveals reduction of the tumor after radiotherapy.

入院時現症：身長 156.2 cm, 体重 56.6 kg, 血圧 145/74 mmHg, 脈拍 67/分整, 体温 35.5°C, 眼瞼結膜に貧血, 黄疸を認めず, 表在リンパ節腫脹は触知せず, 吸気呼気時に喘鳴聴取, 心音に異常を認めず, 神経学的異常所見なし.

入院時検査所見：RBC $376 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 13.0 g/dl, Ht 38.1%, WBC $12,100/\mu\text{l}$, Plt $47.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 7.1 g/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, AST 16 IU/l, ALT 14 IU/l, ALP 205 IU/l, LDH 160 IU/l, BUN 48.8 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl, Na 133 mEq/l, K 6.1 mEq/l, Cl 97 mEq/l, CRP 11.18 mg/dl. 軽度の貧血, 軽度の低 Na 血症, 高 K 血症と軽度腎機能障害と炎症反応の亢進を認めた. 腫瘍マーカーは, CEA 11.4 ng/ml, SCC 7.5 ng/ml, NSE 8.5 ng/ml, ProGRP 38.8

pg/ml と CEA, SCC の上昇を認めた.

画像所見：胸部単純 X 線写真 (Figure 2A) で右上肺野縦隔側に浸潤影と左胸郭の縮小を認めた. 胸部 CT (Figure 3) で右主気管支の狭窄と右 S¹ の無気肺を認めた. 喀痰細胞診検査 (Figure 4) で扁平上皮癌と診断された. 気管支鏡で気管分岐部直後から右主気管支の膜様部に隆起性変化とポリープ状腫瘍による著明な内腔狭窄を認めた (Figure 5A). 臨床病期 T3N0M0 であった.

放射線治療 (54 Gy/18 回) により喘鳴は徐々に改善し, 呼吸困難も消失した. 放射線治療終了後の気管支鏡ではポリープ状腫瘍は消失していた (Figure 5B). 胸部単純 X 線写真 (Figure 2B) 上, 右上肺野縦隔側の陰影は消失し, 胸部 CT (肺野条件) (Figure 6) では右主気管支狭窄

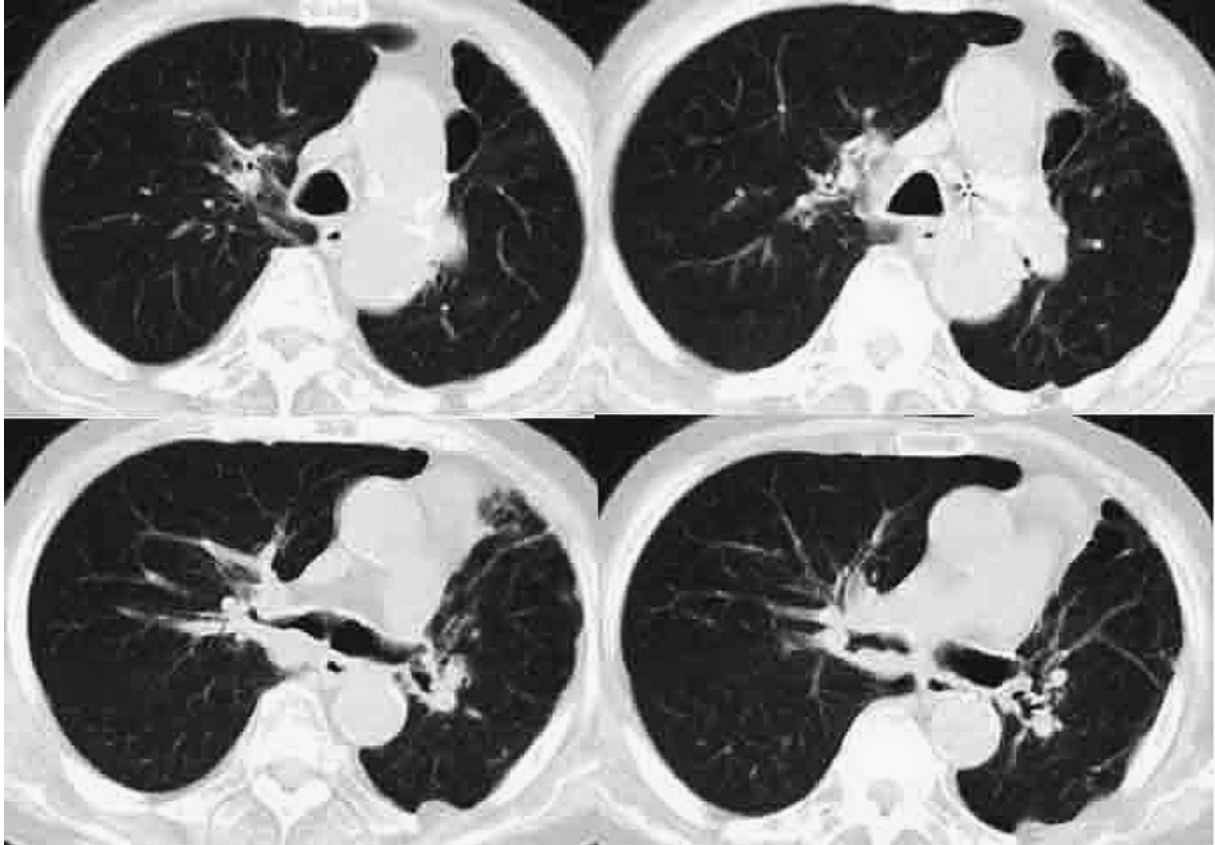


Figure 6. Chest CT after radiotherapy shows improvement of the stenosis of the right main bronchus and disappearance of the atelectasis of the right S¹.

と右 S¹ の無気肺の改善を認めた。

考 察

小細胞肺癌は悪性度が高く、発見時すでにリンパ節や遠隔臓器に転移を来していることが多く、極めて予後の悪い腫瘍である。反面、全身化学療法や放射線治療に対する感受性が高いため、積極的な化学療法の施行が必須であり、集学的治療による延命効果が確認されている。限局型の小細胞肺癌に対する標準療法は化学放射線治療とされているが、限局型の中でも I 期については外科切除を含む集学的治療法により治癒が期待できる症例がある。すなわち、手術単独での治療成績は不良であるため、外科切除に化学療法、ないしは化学放射線治療を加えることで、40~70% の 5 年生存率が得られることがすでに報告されている。³ 本邦から報告された CDDP+VP-16 (PE) 療法による術後化学療法の検討⁴では、5 年生存率は IA 期で 73%、IB 期で 67%、II 期で 38%、IIIA 期で 39% であった。この研究により I 期症例の治療は手術療法+術後化学療法が標準的治療であると位置づけられた。I 期以外の限局型小細胞肺癌には、化学療法と胸部放射線療法の併用が勧められている。化学療法に胸部放射

線治療を併用する場合のタイミングとして、早期同時併用することにより限局型小細胞肺癌の生存率が改善することが示されている。^{5,6} 標準的治療法は PE 療法+胸部放射線同時併用療法であると考えられ、その 3 年生存率は約 30% に達する。^{6,7} かつて、限局型小細胞肺癌の 5 年生存率は 5~10% であったが、最近では 26~30% にまで向上しており、一定の割合で治癒も得られるようになった。

小細胞肺癌治療後に 5 年間無再発生存することが治癒の基準と考えられている。^{8,9} その後に小細胞肺癌が発症した場合は再発か新たに発生したかを決めるのが困難なことがある。

今までに小細胞肺癌治療開始から 10 年以上たってからの再発は 7 例の報告例がある。¹⁰ それらは、10 年から 12.2 年後の再発例であった。小細胞肺癌治癒症例でも再発があり、注意深い経過観察が必要である。

本症例は、術後に化学療法 2 コース施行後、再発を認めずに経過中であったが、術後 15 年目に対側肺に扁平上皮癌が出現した症例であった。臨床経過から小細胞癌とは別に新たに扁平上皮癌が発症した二重癌と思われた。症状緩和目的に放射線治療を施行し、喘鳴、呼吸困難の改善を認めた。

われわれが文献検索を行った限りでは、小細胞肺癌の治癒後 15 年目に別の組織型の肺癌が発症したという報告はなく、極めて稀な症例と考えられた。

結 語

小細胞肺癌の長期生存率は今後も増加することが予想されるが、再発以外にも新たな組織型の肺癌が発症しうることを念頭において、注意深い経過観察が必要と思われた。

謝辞：本症例の病理学的診断についてご指導いただきました当院病理科浅野重之先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Niiranen A. Long-term survival in small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:749-752.
2. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1615-1619.
3. 限局型小細胞肺癌. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2005:175-180.
4. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:977-983.
5. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993;11:336-344.
6. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20:3054-3060.
7. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-271.
8. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2681-2691.
9. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341:476-484.
10. Matsui K, Sawa T, Suzuki H, Nakagawa K, Okamoto N, Tada T, et al. Relapse of stage I small cell lung cancer ten or more years after the start of treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:457-461.