

CASE REPORT

肺扁平上皮癌に対する放射線治療8年後, 照射野内に発生した肺小細胞癌の1例

田中 真¹・上野 剛¹・末久 弘¹・
澤田茂樹¹・原田大二郎²・山下素弘¹

A Case Report of Radiation-induced Small Cell Lung Cancer in the Irradiation Field for Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Shin Tanaka¹; Tsuyoshi Ueno¹; Hiroshi Suehisa¹;
Shigeki Sawada¹; Daijirou Harada²; Motohiro Yamashita¹

¹Department of Respiratory Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The development of radiation-induced cancer is sometimes a problem in cases of long-term survival after radiotherapy. **Case.** A 59-year-old man with an abnormal shadow on a chest X-ray was admitted to our hospital in 2005, at which time he was diagnosed with squamous cell carcinoma on a further examination (cT2aN2M0, stage IIIA). He was subsequently treated with two courses of chemotherapy (mitomycin, vindesine and cisplatin) and concurrent radiotherapy (60 Gy/30 Fr) and achieved a complete response, with no recurrence for eight years. A follow-up chest X-ray and CT scan revealed a new tumor in the right upper lobe. Under a diagnosis of second primary lung cancer, we performed right upper lobectomy, which showed the tumor to consist of both small and large cell cancer. Since the second tumor received a different histological diagnosis and appeared within the irradiated field of the initial tumor treated eight years previously, we suspected radiation-induced cancer. The patient was therefore treated with four courses of postoperative adjuvant chemotherapy (cisplatin + irinotecan) and has since been free of recurrence for one year. **Conclusions.** Radiation-induced cancer has a long incubation period. Therefore, careful observation is required after definitive radiation therapy in long-term survivors.

(JLCC. 2015;55:9-13)

KEY WORDS — Radiation-induced lung cancer, Lobectomy after chemoradiotherapy, Radiotherapy

Received August 28, 2014; accepted December 14, 2014.

要旨 — **背景.** 放射線治療後の長期生存例では放射線誘発癌が問題となることがある. **症例.** 67歳, 男性. 健診で胸部異常陰影を指摘された. 精査で右上葉の肺扁平上皮癌(cT2aN2M0, stage IIIA)と診断し, mitomycin + vindesine + cisplatin (MMC + VDS + CDDP) による化学療法2コースと60 Gyの同時性放射線療法を施行した. 治療の結果 complete response (CR)であり, 以後再燃なく経過観察されていた. 8年後のCT検査で放射線治療後器質化肺内に, 腫瘍の出現を認めた. 異時性の原発性肺癌(cT2aN0M0, stage IB)と考え右上葉切除術を施行

し, 小細胞癌と大細胞癌が混在した腫瘍(pT4N0M0, stage IIIA)と診断した. 本症例は, 初回癌と二次癌の組織型が異なること, 放射性瘢痕肺内に腫瘍が増生していること, 照射から8年経過していることから, 放射線誘発癌である可能性が高いと考えられた. 術後CDDP + irinotecanによる化学療法を4コース施行し, 1年目の現在無再発生存中である. **結論.** 放射線誘発癌は潜伏期間が長く, 慎重な長期経過観察が必要であると考えられた. **索引用語** — 放射線誘発肺癌, 化学放射線療法後の肺葉切除, 放射線治療

はじめに

治療技術の進歩に伴い、放射線療法は悪性腫瘍の治療に大いに貢献している。しかし放射線は発癌因子としての働きも有しており、長期生存例では放射線誘発癌が問題となる。今回、肺扁平上皮癌に対する化学放射線療法施行8年後に、照射野内に小細胞癌と大細胞癌が混在する腫瘍が発生した症例を経験し、放射線誘発癌と考えられたので報告する。

症 例

症例：67歳、男性。

主訴：右肺野の腫瘍影。

既往歴：2005年に職場健診の胸部X線検査にて胸部異常陰影を指摘された。胸部造影CT検査と経気管支肺生検を施行し、右S²を原発とし葉間を超えてS⁶に浸潤する肺扁平上皮癌(cT2aN2M0, stage IIIA)と診断した(Figure 1, 2)。MMC (8 mg/m²) + VDS (3 mg/m²) + CDDP (60 mg/m²) による化学療法を2コースと2 Gy × 30回、合計60 Gyの同時性化学放射線療法が施行された。治療後、放射線肺臓炎領域は器質化し右肺上葉のvolume低下を認めたが、化学放射線療法によりCRが得られ、以後再燃なく外来で経過観察が行われていた。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴は60本/日×40年。

家族歴：特記事項なし。

アスベスト曝露歴：なし。

現病歴：化学放射線療法後6年目以降は、1年ごとに胸部X線検査が施行されていた。2013年6月の胸部X

線検査で異常陰影を指摘されたためPET-CT検査を施行したところ、化学放射線療法後の器質化肺内に強いFDG集積を伴う腫瘍の出現を認めた。化学放射線療法から8年経過していることと、初回癌病巣から距離が離れたS³結節を認めることから異時性の原発性肺癌(cT2aN0M0, stage IB)である可能性が高いと考えられ、手術の方針とした。

腫瘍マーカー：ProGRP 30 pg/ml (正常値<81.0 pg/ml), CEA 0.8 ng/ml (正常値≤5.0 ng/ml), CYFRA 1.3 ng/ml (正常値≤3.5 ng/ml)。

胸部X線写真：右上肺野に、縦隔に重なるように腫瘍影を認めた(Figure 3C)。

胸部造影CT検査：放射線治療により右上葉の一部に器質化を認めた。右上肺葉S^{3b}付近の放射線器質化肺内に24 mm大の腫瘍を認めた。上行大動脈に近接しているが、大動脈への浸潤は否定的であった(Figure 4)。

手術時所見：左側臥位、第4肋間開胸で手術を施行した。胸水貯留と播種所見なし。上縦隔脂肪織への浸潤が認められ、癒着剥離に難渋した。上縦隔脂肪織に浸潤があったため、#4リンパ節とを一塊に切除することとした。右上葉切除+リンパ節郭清(ND2a-2)術を施行した。気管支断端は心膜周囲脂肪織を有茎で被覆し気管支断端瘻予防とした。sT4(上縦隔脂肪)N0M0 D0 E0 PL3 PM0, stage IIIA。手術時間4時間10分、術中出血475 ml。

切除標本肉眼所見：右上葉の器質化肺内に2.8×2.1 cm大の境界明瞭、弾性硬の腫瘍を認めた(Figure 5)。

病理組織所見：低分化な2.2 cm大の癌が器質化肺内に増生していた(Figure 6A)。前回の生検は明らかな扁

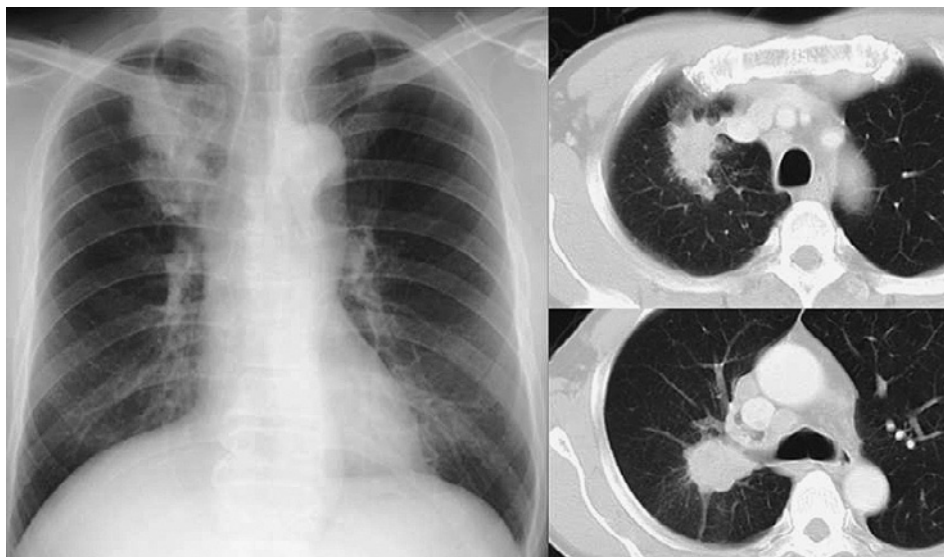


Figure 1. A chest X-ray and CT scan showed primary lung cancer in the right S² and S⁶ extending across the major fissure.

平上皮癌であるのに対し、今回の癌は hematoxylin eosin 染色上、扁平上皮への分化を示さなかった。免疫染色でも、扁平上皮マーカーの p40 は陰性であった。時間経過と組織型の差から *de novo* の放射線誘発癌と判断した。その他、LCA (-), keratin 7 (-), chromogranin A (-), CD56 (-), synaptophysin (-) であった。神経内分泌マーカーは陰性であるが小型で N/C 比が高いものを主とし、核小体明瞭な細胞も混在する細胞像や分裂能から、中間型の小細胞癌と大細胞癌が混在した腫瘍と考えられた。初回癌と病理組織像は異なっていた (Figure 6B)。

術後経過：合併症なく経過し術後 11 日目に退院した。術後 CDDP+irinotecan による化学療法を 4 コース施行し、1 年間無再発生存中である。

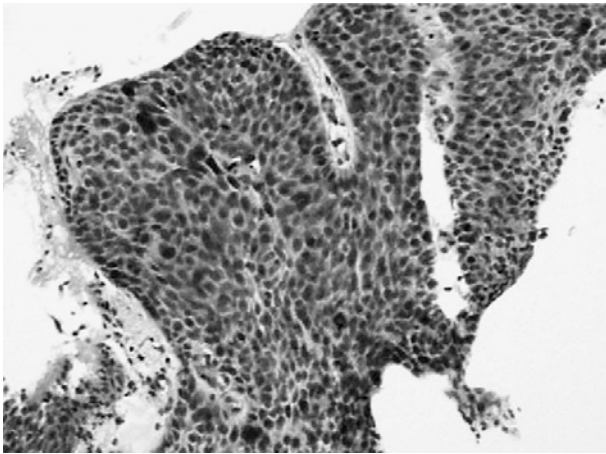


Figure 2. The microscopic findings indicated squamous cell carcinoma. HE staining, $\times 400$.

考 察

重複癌の報告は年々増加傾向にある。その理由として平均寿命の延長による癌発生率の増加と、分子標的薬の開発などによる癌治療成績の向上で予後が改善してきたことが考えられる。放射線誘発癌は重複癌と定義されるもののうちの一つであり、第一癌に対する放射線照射が誘因になって発生したと推測される二次癌のことである。また良性疾患に対する放射線治療や原爆被害後の発癌も広義の放射線誘発癌に含まれている。^{1,2} 発生頻度は全放射線治療患者数を母数とした場合 0.11% であり、推定 5 年生存者数を母数とした場合 0.30% と稀である。^{1,3} しかしながら放射線治療を施行された子宮頸癌の患者では非施行の患者と比べて照射野内 (大腸, 直腸, 卵巣, 膀胱) の二次癌の発生率が 40 年の経過で 3~6 倍も高いとの報告があり、長期の経過では注意を要する疾患である。⁴

2002 年の全国多施設アンケート調査による放射線治療後の二次癌の発症年齢は平均 58.9 歳 (10~86 歳), 潜伏期間は平均 17.7 年 (2~38 年), 放射線の総線量は平均 54.2 Gy (12~100 Gy) であった。一次癌として多い疾患は子宮癌が全体の 30%, 脳腫瘍が 15%, 甲状腺癌が 9% と続く。一方、肺癌では 6% と少ない。⁵ 国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection) の勧告⁶ で肺は赤色骨髄, 結腸, 乳房と同等に放射線感受性が高い臓器とされている。それにも関わらず肺の放射線誘発癌の発生頻度は低い。低い理由として、肺癌に対する放射線療法後の予後が悪く二次癌が発生するまでに死亡する症例が多いことが考えられる。しかしながら、今後は上記に挙げたように平均寿命の延長と予

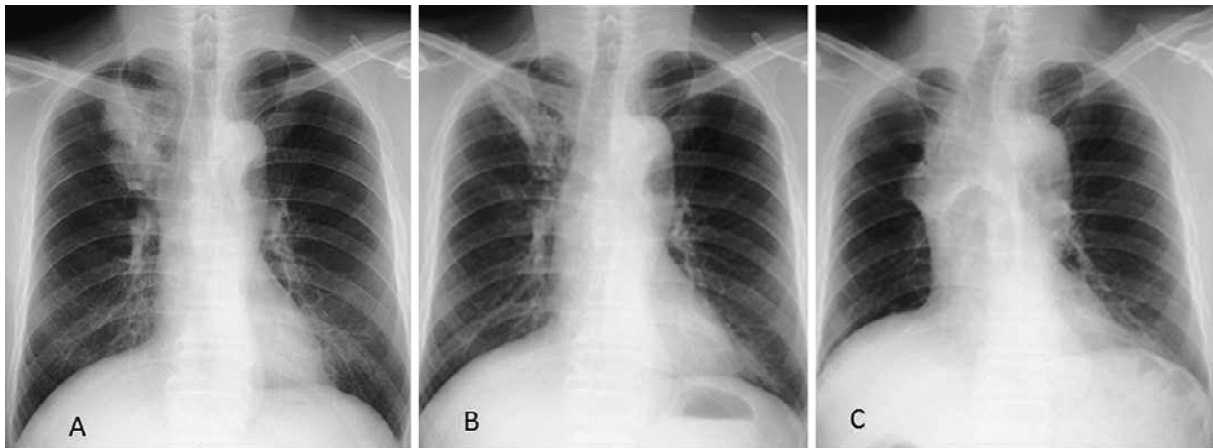


Figure 3. **A:** A chest X-ray obtained in 2005 demonstrated primary lung cancer in the right upper lung field. **B:** After two cycles of chemotherapy and radiotherapy, the main tumor diminished in size. **C:** June 2013. A follow-up chest X-ray revealed a mass shadow on the right side of the mediastinum.

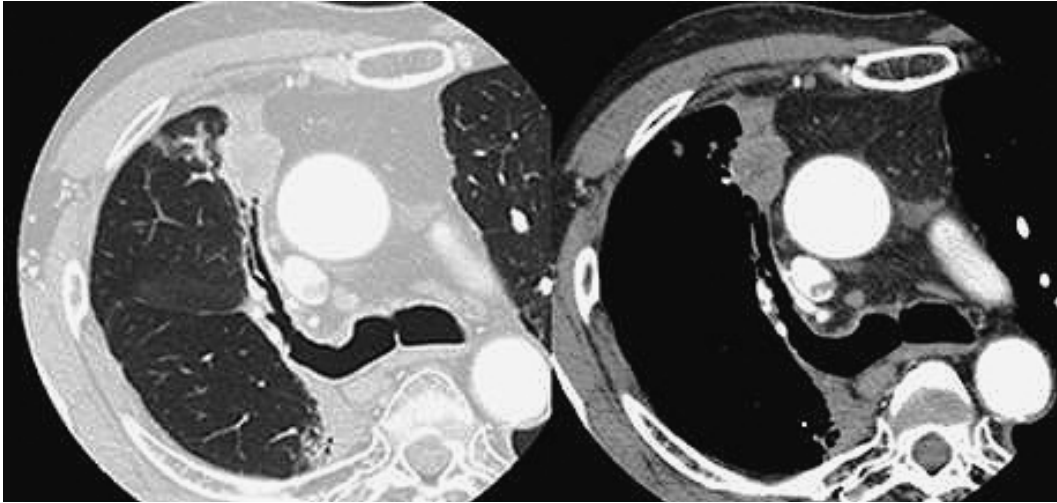


Figure 4. The CT examination disclosed a lung tumor in right S³b.



Figure 5. The macroscopic findings of the resected specimen showed a nodule in S³b (28×21 mm).

後の改善から肺の放射線誘発癌の報告が増加するのではないかと考えられる。

放射線誘発癌は病理学的な特徴所見がなく、明確な診断基準がないため再発や異時性原発癌との鑑別は困難である。本症例でも約8年という長期間の寛解期間を認めていたが、初回治療で残存した第一癌が組織型の変化をおこした、もしくは低分化な扁平上皮癌成分か小細胞癌類似の細胞が混在しており局所再発したという可能性は否定できない。しかし、第一癌より明らかに距離が離れていること、二次癌が放射線感受性の高い小細胞癌の成分を多く含むこと、また重複癌の定義として現在最も広く採用されている Warren & Gates の定義⁷にもあてはまることなどより、再発の可能性は低いと考えている。

放射線誘発癌の診断基準に関して坂本ら⁸は、1) 第一癌が治癒していること、2) 照射開始から発癌まで長期間経ていること、3) 照射野内に悪性腫瘍が発生すること、の3条件を挙げている。また、酒井ら²は白血病を除く放射線誘発癌の確信度を、1) 第一癌と組織が異なること、2) 第一癌と腫瘍発生臓器が異なること、3) 第一癌の治療から5年以上の潜伏期間があること、4) 照射野内に腫瘍が発生していることとの関係を用いて、確信度分類を行っている。本症例は坂本らの3条件を満たし、また酒井らの確信度分類でも高く分類され、放射線誘発癌の可能性は高いと考えられた。

本症例に特徴的な所見の一つとして、放射線照射により器質化した肺内に腫瘍が発生していることが挙げられる。肺の放射線誘発癌に関してこのような報告は調べる限り認められなかった。しかしながら Castro ら⁹によれば、放射線誘発大腸癌の58%の症例に慢性化した放射線腸炎が認められたと報告されている。同様に、放射線誘発肉腫についても、放射線皮膚炎の既往が危険因子である¹⁰と考えられており、放射線誘発癌の背景因子の一つとして照射部位における遷延化した炎症の可能性が示唆されている。それゆえ、本症例でも第一癌に対する照射後の放射線肺臓炎が新たな癌の誘因になった可能性があるかと推察される。

放射線誘発癌は潜伏期間が長いいため、放射線治療後に長期の経過観察が必要である。しかしながら放射線治療を施行した全例に長期観察を行うことは放射線誘発癌の発生頻度と実臨床から、現実的であるとは言えない。本症例のように比較的若い時期に初回治療を施行しCRが得られ、長期予後が期待できる症例には、注意深く長期観察することが望ましいのではないかと考えられた。

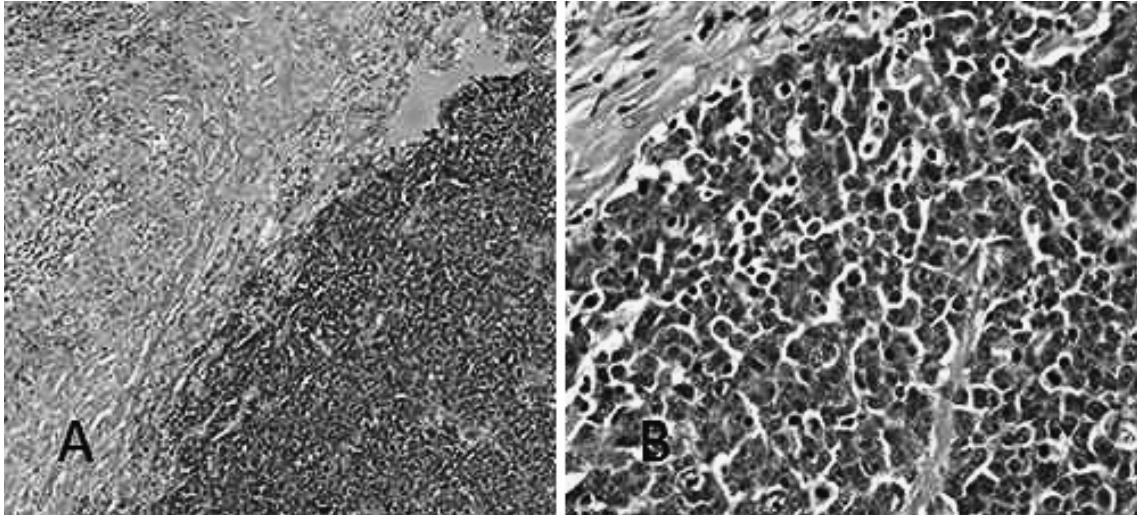


Figure 6. **A:** A histopathological examination demonstrated cancer cells (right side) in the scar tissue (left side). HE staining, $\times 100$. **B:** The tumor consisted of both small and large cell cancer. HE staining, $\times 400$.

結語

肺扁平上皮癌に対する化学放射線治療8年後、放射線誘発癌と考えられた肺小細胞癌と大細胞癌が混在した二次肺癌の1例を経験した。放射線誘発癌は潜伏期間が長く、長期予後を見定める放射線治療症例において慎重な長期経過観察が必要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第53回日本肺癌学会中国四国支部会にて発表した。

REFERENCES

1. 酒井邦夫, 北村達夫, 日向 浩, 山下久雄. 悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん—第二次全国アンケート調査から—。日本医放会誌. 1986;46:811-818.
2. 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫, 椎名 真, 稲越英機, 斎藤 明, 他. 放射線治療後の発がんに関する全国調査成績。日本医放会誌. 1981;41:24-32.
3. 田原誉敏, 五味光太郎, 中村 卓, 山下 孝, 川口智義, 松本誠一, 他. 放射線単独治療後に放射性二次癌が発生した superior sulcus tumor の1例. 臨床放射線. 2008;53:476-480.
4. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1634-1643.
5. 松本康男, 西村哲夫, 広田佐栄子, 兼坂直人, 淡河恵津世, 中村隆二, 他. 放射線治療後の二次癌の潜伏期間に関する検討. 日本医放会誌. 2002;62:27-31.
6. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007;37:1-332.
7. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358-1414.
8. 坂本穆彦, 内田正興, 坂本吾偉. 照射後に発生した頭頸部領域の悪性腫瘍—晩期再発癌または放射線誘発癌の臨床病理学的検討. 癌の臨床. 1978;24:793-798.
9. Castro EB, Rosen PP, Quan SH. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. *Cancer.* 1973;31:45-52.
10. 富田裕彦, 倉都滋之, 名井 陽, 内田淳正, 小野啓郎, 大澤政彦, 他. 放射線照射後軟部肉腫9症例の臨床病理学的検討. 癌の臨床. 1993;39:677-680.