

CASE REPORT

放射線誘発肺癌と考えられた3症例

平位佳歩¹・吉本直樹¹・青原大介¹・大島友里¹・
櫻井佑輔¹・谷恵利子¹・南 謙一¹

Three Cases of Radiation-induced Lung Cancer

Kaho Hirai¹; Naoki Yoshimoto¹; Daisuke Aohara¹; Yuri Oshima¹;
Yusuke Sakurai¹; Eriko Tani¹; Kenichi Minami¹

¹Department of Respiratory Medicine, Ishikiriseiki Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The number of long-term survivors after radiotherapy for primary cancers is increasing, leading to an increase in radiation-induced cancers. We herein report three cases of radiation-induced lung cancer after chemoradiotherapy. **Cases.** Case 1 was an 86-year-old man who had received chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) and concurrent radiotherapy (60 Gy) for esophageal cancer 9 years previously. Case 2 was a 76-year-old man who had received chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) and concurrent radiotherapy (54 Gy) for esophageal cancer 2 years previously. Case 3 was a 73-year-old woman who had received chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) and sequential radiotherapy (60 Gy) for squamous cell lung cancer. All patients had a history of smoking and evidence of radiation fibrosis. Since all three lung cancers developed within the irradiated field, we determined them to be radiation-induced. **Conclusion.** After radiotherapy for primary cancer, radiation-induced lung cancer can develop regardless of the radiation dose. The risk for radiation-induced lung cancer is increased in patients exposed to multiple carcinogenic risk factors.

(JLJC. 2022;62:50-56)

KEY WORDS — Radiation-induced lung cancer, Radiotherapy, Secondary primary cancer, Esophageal cancer, Lung cancer

Corresponding author: Kaho Hirai.

Received March 24, 2021; accepted November 1, 2021.

要旨 — **背景.** 近年では一次癌に対する放射線治療後の長期生存例が増加しており、放射線誘発肺癌が問題となる。**症例.** 症例1：86歳男性。9年前に食道癌に対し cisplatin (CDDP) + 5-fluorouracil (5-FU) および 60 Gy による化学放射線同時併用療法を施行された。症例2：76歳男性。2年前に食道癌に対し CDDP + 5-FU および 54 Gy による化学放射線同時併用療法を施行された。症例3：73歳女性。8年半前に原発性肺扁平上皮癌に対し carboplatin + paclitaxel および 60 Gy による化学放射線逐

次併用療法を施行された。3例とも喫煙歴を有し、うち2例は放射線肺線維症を合併していた。全ての症例で照射野内に肺癌が発生し、放射線誘発肺癌と考えられた。

結論. 一次癌に対する放射線治療後は、肺への照射線量の多寡に関わらず放射線誘発肺癌を発症し得る。また複数の発癌リスクを有する症例では、さらに高リスクとなる可能性がある。

索引用語 — 放射線誘発肺癌、放射線治療、二次癌、食道癌、肺癌

¹医療法人藤井会石切生喜病院呼吸器センター呼吸器内科。
論文責任者：平位佳歩。

受付日：2021年3月24日、採択日：2021年11月1日。

はじめに

近年治療技術の進歩により、一次癌に対する放射線治療後の長期生存例が増加している。放射線治療は一次癌に対する局所制御に有効である一方で、二次発癌のリスクを有することも事実であり、放射線誘発癌の発生が問題となる。

症例

・症例1：86歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：76歳時に胸部下部食道癌(squamous cell carcinoma)cT1N0M0，cStage I に対し，化学放射線同時併用療法(concurrent chemoradiotherapy, concurrent CRT)を施行した。60 Gy/30 frの照射(Figure 1A)とcisplatin (CDDP)+5-fluorouracil (5-FU)を行い，完全奏功が得られた。放射線肺臓炎の合併はなかった。

喫煙歴：40本/日×50年。

現病歴：CRTから9年後の胸部単純CT検査にて，照射野内の左S¹⁰に結節影の出現を認めた。

現症および検査所見：ECOG Performance Status (PS) 1。血液検査ではCYFRAが4.1 ng/mlと上昇していた。胸部単純CT検査(Figure 1B)では照射野内の左S¹⁰に22×15 mmの結節影を認めた。なお，左S¹⁰の結節影の出現部位には17.81~20.04 Gyの照射歴があった。

経過：気管支鏡検査およびCTガイド下肺生検を施行したが，病理学的には悪性所見を得られなかった。診断的治療として外科切除を提案したが，患者の同意が得られなかった。臨床的に原発性肺癌cT1bN0M0，cStage IAと診断し体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy, SBRT)を検討したが，一次癌に対する照射野内であり施行困難であった。経時的に結節影の増大を認め，陰影の指摘から5ヶ月後に再度CTガイド下肺生検

を施行し，肺原発 poorly differentiated squamous cell carcinomaの診断を得た(Figure 2A, 2B)。診断時点においてもcStage IBであったが患者の希望で一次治療としてtegafur, gimeracil, oteracil potassiumの投与を開始した。陰影の指摘から21ヶ月後に死亡した。

・症例2：76歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：74歳時に胸部中部食道癌(squamous cell carcinoma)cT2N3M0，cStage III に対し，concurrent CRTを施行した。54 Gy/27 frの照射(Figure 3A)とCDDP+5-FUを行い完全奏功が得られた。照射野内に限局した放射線肺臓炎を合併したが，無治療で軽快し線維化に至った。75歳時に胃癌(moderately differentiated adenocarcinoma)に対し，内視鏡的粘膜下層剥離術を施行した(pT1aN0M0，pStage I)。76歳時に胸部下部食道癌(squamous cell carcinoma)に対し内視鏡的粘膜切除術を施行した(pT1aN0M0，pStage I)。

喫煙歴：30本/日×54年。

現病歴：CRTから2年後の胸部単純CT検査にて，照射野内の右S²に腫瘤影の出現を認めた。

現症および検査所見：PS 1。血液検査ではCYFRA 4.7 ng/mlと上昇を認めたが，CEAは正常範囲内であった。胸部単純CT検査(Figure 3B)では放射線肺線維症の陰影内部の右S²に47×30 mmの腫瘤影を認めた。なお，右S²の腫瘤影の出現部位には9.0~12.6 Gyの照射歴があった。

経過：気管支鏡検査を施行し，肺原発 adenocarcinomaの診断を得た(Figure 4A, 4B)。cT2aN3M0，cStage IIIBであり切除不能局所進行肺癌である上，一次癌に対する照射野内の病変であるためconcurrent CRTは施行困難であった。一次治療としてcarboplatin(CBDCA)+paclitaxel(PTX)を施行し三次治療まで行ったが，その後best supportive care (BSC)の方針となり診断から17ヶ月後

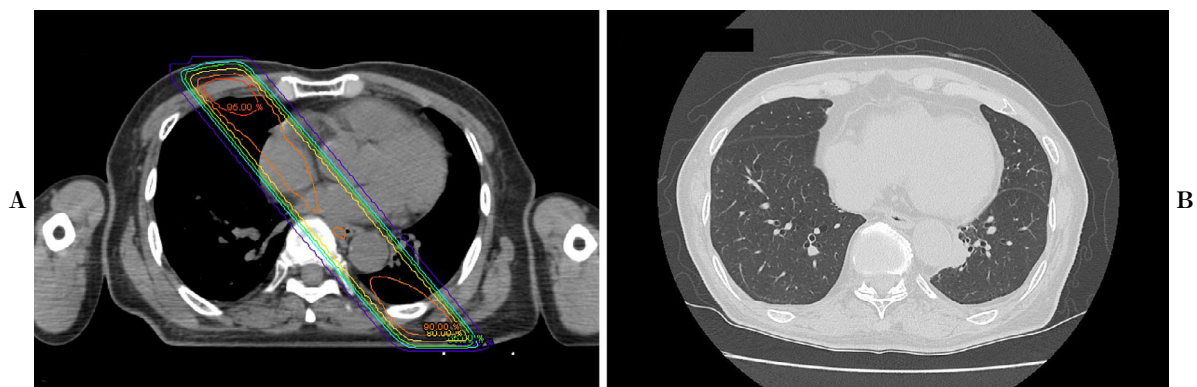


Figure 1. (A, B) Radiation dose distribution map and chest computed tomography show a solid nodule in left S¹⁰ within the irradiated field.

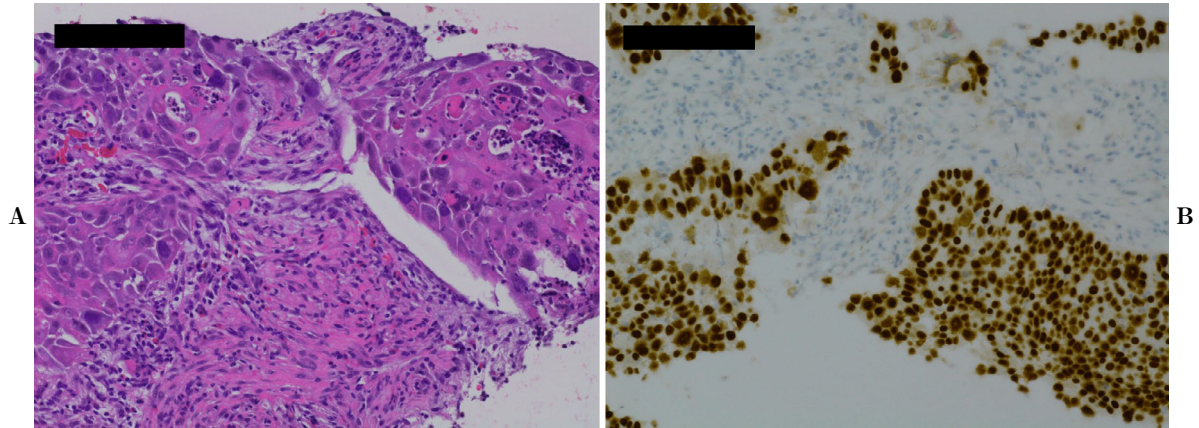


Figure 2. (A) The pathological findings of the nodule show poorly differentiated squamous cell carcinoma. Hematoxylin-eosin staining. (B) Immunohistochemical staining for p40.

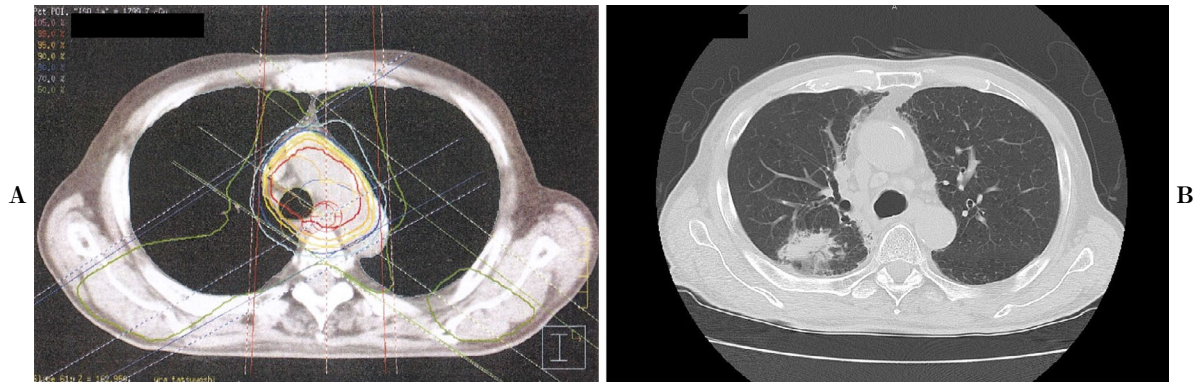


Figure 3. (A) Radiation dose distribution map. (B) Chest computed tomography shows a mass in right S² within the radiation fibrosis.

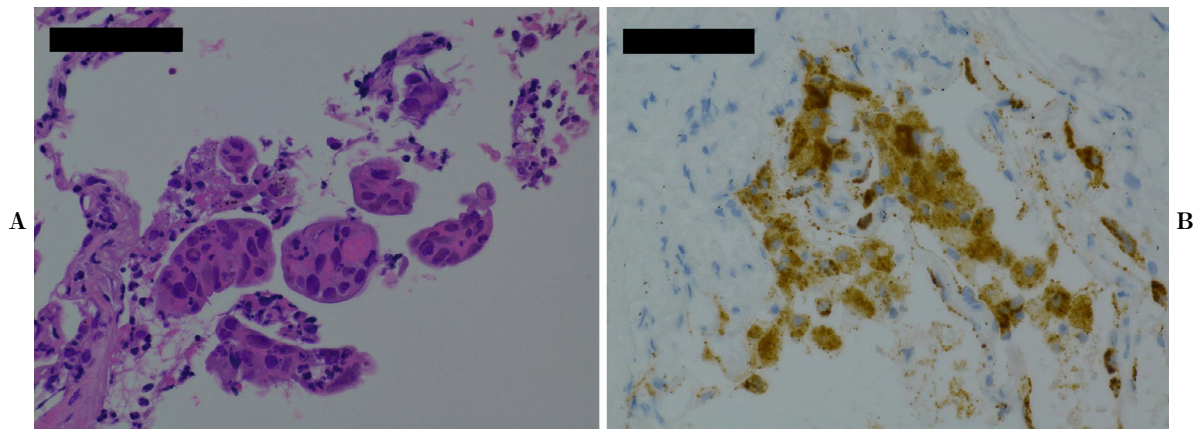


Figure 4. (A) The pathological findings of the nodule show primary lung adenocarcinoma. Hematoxylin-eosin staining. (B) Immunohistochemical staining for Napsin A stain.

に転医した.

・症例 3 : 73 歳, 女性.

主訴 : 胸部異常陰影.

既往歴 : 65 歳時に肺扁平上皮癌 cT4N2M0, cStage IIIIB に対し, 化学放射線逐次併用療法を施行した. 60 Gy/30 fr の照射 (Figure 5A) と CBDCA + PTX を 2 コー

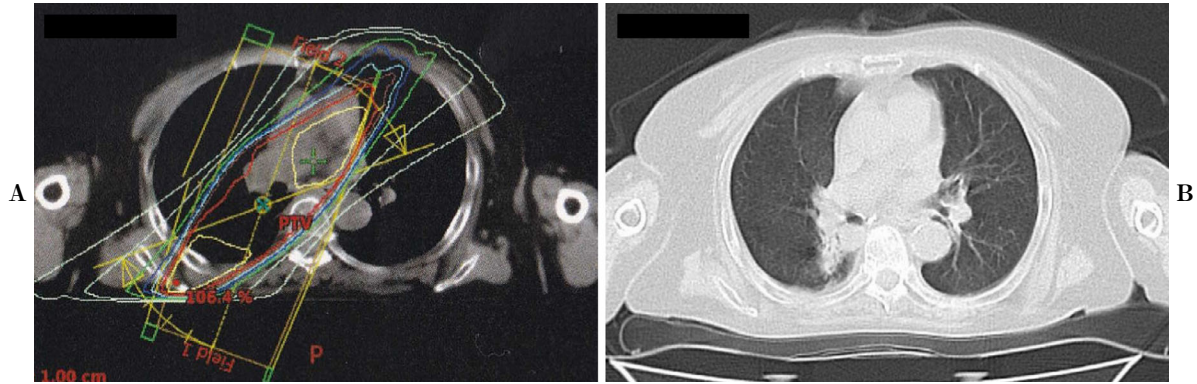


Figure 5. (A) Radiation dose distribution map. (B) Chest computed tomography shows a solid nodule in right S⁶ within the radiation fibrosis.

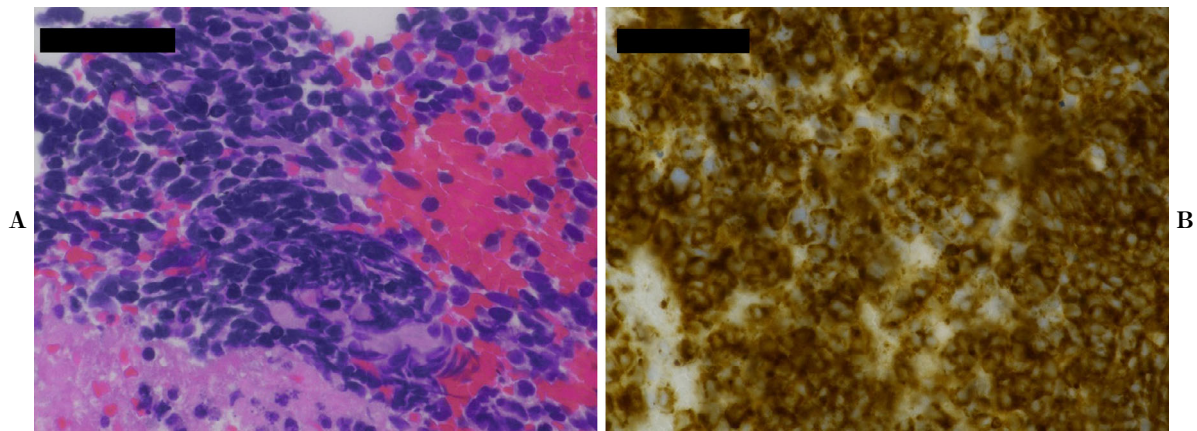


Figure 6. (A) The pathological findings of the nodule show small-cell carcinoma. Hematoxylin-eosin staining. (B) Immunohistochemical staining for synaptophysin.

ス行い、部分奏功が得られた。照射野に局限した放射線肺臓炎を合併したが、無治療で軽快し線維化に至った。

喫煙歴：15本/日×54年。

現病歴：CRTから8年半後の血液検査にてProGRPおよびCEAの上昇を認め、PET-CT検査にて照射野内の右S⁶の結節影、腹腔内リンパ節、右副腎にfluorodeoxyglucose (FDG)の異常集積を認めた。

現症および検査所見：PS 1。血液検査ではProGRP 90.8 pg/ml、CEA 13.9 ng/mlと上昇を認めた。胸部単純CT検査 (Figure 5B)では、放射線肺線維症の陰影内部の右S⁶に23×22 mmの結節影を認めた。なお、右S⁶の結節影の出現部位には57～60 Gyの照射歴があった。PET-CT検査では右S⁶の結節影、腹腔内リンパ節、右副腎にmaximum standardized uptake value (SUV max) 5.2, 4.0, 4.9のFDGの異常集積を認めた。頭部MRI検査ではリング状濃染を伴う結節影を多数認めた。

経過：結節影に対し超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行し、small-cell carcinomaの診断を得た (Figure

6A, 6B)。進展型小細胞肺癌であり一次治療としてCBDCA + etoposideを4コース施行したが、脳転移再発を認めた。その後BSCの方針となり診断から11ヶ月後に転医した。

考 察

近年放射線治療は癌診療における重要な役割を担っており、治療成績の向上に寄与している。しかし長期生存例においては晩期合併症が問題となることがあり、この1つとして二次癌の発症が知られている。¹

放射線誘発癌の診断に関して、実臨床では酒井ら²の判定基準を用いて確信度分類を行うことが多い。症例1では確信度分類B1、症例3では確信度分類A2であった。なお、症例2では照射野内の異なる臓器に異なる組織型の腫瘍が発生しているものの、潜伏期間が2年と短かった。本分類の作成当時は潜伏期間が5年未満の二次癌は稀であったが、²後に行われた調査にて潜伏期間が5年未満の放射線誘発癌の症例が複数あり、潜伏期間が

Table 1. Summary of Cases of Radiation-induced Lung Cancer Reported in Japan

Case	Age (years) Gender	Brinkman Index	Primary cancer						
			Primary organ	Histology	Stage	Therapy	Radiation	RP	Chemotherapy
1	67 M	2400	Lung (RS ²)	Sq	cStage IIIA (cT2aN2M0)	CRT	60 Gy	Yes	CDDP + VDS + MMC
2	67 F	900	Lung	SCLC	LD-SCLC (cTxN2M0)	CRT	54 Gy	No	CBDCA + ETP
3	78 M	1060	Mediastinum	Undifferentiated carcinoma	Unknown	CRT	60 Gy	Yes	CBDCA + weekly PTX
4	77 M	1140	Lung (RS ²)	CSCLC	cStage IIIB (cT1aN3M0)	CRT	46 Gy	Yes	CDDP + ETP
5	77 F	1000	Lung (RS ⁶)	Sq	cStage IIIB (cT4N2M0)	CRT	63.6 Gy	Yes	CBDCA + PTX
6	65 F	0	Breast	Unknown	Unknown	OP + RT	Unknown	No	None
7	64 M	1110	Lung (RS ²)	SCLC	cStage IIIB (cT1N3M0)	CRT	40 Gy	Unknown	CPA + ADR + VCR → CDDP + ETP
8	73 F	0	Breast	Unknown	Unknown	OP + RT	100 Gy	Unknown	None
9	79 F	0	Breast	Unknown	Unknown	OP + RT	Unknown	Unknown	None
10	56 F	570	Breast	Unknown	Unknown	OP + RT	50 Gy	Unknown	None
11	64 F	920	Breast	Unknown	Unknown	OP + RT	55 Gy	Unknown	None
12	65 M	1050	Lung (LS ⁴)	SCLC	LD-SCLC	CRT	50 Gy	Yes	CDDP + CPT-11
13	67 M	1200	Lung (LS ¹⁰)	SCLC	LD-SCLC (cT1aN2M0)	CRT	45 Gy	Yes	CDDP + ETP
14	86 M	2000	Esophagus	Sq	cStage I (cT1N0M0)	CRT	60 Gy	No	CDDP + 5-FU
15	76 M	1620	Esophagus	Sq	cStage III (cT2N3M0)	CRT	54 Gy	Yes	CDDP + 5-FU
16	73 F	810	Lung (RS ²)	Sq	cStage IIIB (cT4N2M0)	CRT	60 Gy	Yes	CBDCA + PTX

RS²: right S², LS⁴: left S⁴, RUL: right upper lobe, LUL: left upper lobe, R hilar: right hilar, Sq: squamous cell carcinoma, SCLC: small-cell lung cancer, Ad: adenocarcinoma, CSCLC: combined small-cell lung cancer, Adsq: adenosquamous cell carcinoma, Large: large-cell carcinoma, SMPLC: synchronous multiple primary lung cancer, MMPLC: metachronous multiple primary lung cancer, ED-SCLC: extensive disease-small-cell lung cancer, CRT: chemoradiotherapy, OP: operation, RT: radiotherapy, CH: chemotherapy, BSC: best supportive care, RP: radiation pneumonitis including radiation fibrosis, CDDP: cisplatin, VDS: vindesine, MMC: mitomycin C, CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide, PTX: paclitaxel, CPA: cyclophosphamide, ADR: adriamycin, VCR: vincristine, CPT-11: irinotecan, 5-FU: 5-fluorouracil.

短いという点のみで一概に放射線誘発癌を否定することはできないと報告されている。³ 酒井らは潜伏期間が2年と短い固形癌の症例を報告しており、² 症例2においても潜伏期間を除けば確信度分類ではA1に分類され、潜伏期間の短い放射線誘発癌であると臨床的に判断した。

放射線誘発癌は、組織の放射線感受性、照射線量、被曝時の年齢などの複数因子が相互に関連し発症に至る。¹⁴ 肺の放射線感受性に関して、わが国における原爆

被爆者を対象とした調査では、放射線被曝を受けていない人と比較して肺癌の発症が多く、肺は放射線感受性の高い臓器であると報告されている。⁵ 照射線量に関して、放射線誘発肺癌に至る最小被曝線量を示した報告はないが、Travisらは肺に対して5 Gy以上の放射線照射を受けた場合、肺癌発症の相対リスクは5.9倍へと増加すると報告している。⁶ また、肺に対する照射線量が30~39.9 Gyであれば相対リスクが8.6倍、40 Gy以上であれば7.2倍であると報告されており、⁶ 肺への照射線量の増加に

Table 1. Summary of Cases of Radiation-induced Lung Cancer Reported in Japan (continued)

Case	Interval (years)	Secondary cancer		Therapy	Prognosis	Authors	Year
		Histology	Location				
1	8	SCLC + Large	RS ³ (inside RP)	pStage IIIA (pT4N0M0)	OP + CH Alive (1 year)	Tanaka	2015
2	4	Ad (SMPLC)	RUL	pStage IIB (pT3N0M0)	OP Alive (20 months)	Ito	2018
3	3.3	SCLC	R hilar (inside RP)	ED-SCLC (cT3N2M1a)	CH Death (4 months)	Takano	2016
4	11	Sq	RS ³ (inside RP)	pStage IIIA (pT4N0M0)	OP concurrent MMPLC (14 months after surgery)	Tanaka	2015
5	5	SCLC	RS ³ (inside RP)	Unknown	CH Death (9 months)	Matsui	2010
6	19	Ad	RS ² , RS ³	pStage I (pT1N0M0)	OP Alive (3 years)	Ichihashi	1995
7	7	Ad	R hilar	Unknown	BSC Death (Unknown)	Doi	1995
8	28	Sq	LUL	cStage IIIB (cT4N3M0)	BSC Death (2 months)	Watanabe	2009
9	31	Ad	LUL	cStage IIIA (cT2N2M0)	CH Death (33 months)	Watanabe	2009
10	14	SCLC	RUL	LD-SCLC	CRT Recurrence (10 months after CRT)	Watanabe	2009
11	16	Sq	LS ³	pStage IIIA (pT3N1M0)	OP Alive (6 months)	Yamato	2014
12	13	Adsq	LUL (inside RP)	pStage IIB (pT3N0M0)	OP Recurrence (1 year after surgery)	Kawase	2011
13	7	Sq	Unknown (inside RP)	cStage IV (cT4N3M1a)	CH Death (6 months)	Baba	2013
14	9	Sq	LS ¹⁰	cStage IA (cT1bN0M0)	CH Death (20 months)	Our case 1	
15	2	Ad	RS ³ (inside RP)	cStage IIIB (cT2aN3M0)	CH Death (Unknown)	Our case 2	
16	8.5	SCLC	RS ⁶ (inside RP)	ED-SCLC (cT1bN3M1b)	CH Death (Unknown)	Our case 3	

伴い肺癌のリスクが増加することが示されている。⁷ 症例 1~3 ではそれぞれ当該肺領域に 17.81~20.04 Gy, 9.0~12.6 Gy, 57~60 Gy の照射を受けており、二次的な肺癌発症の相対リスクが高い状態であったと考えられた。

また、一般に二次癌の発生には一次癌の治療内容だけでなく、生活様式因子、環境因子、遺伝子学的素因などの宿主因子が関与していると考えられている。⁸ 生活様式因子の 1 つである喫煙は肺癌の主要なリスク因子であるが、放射線誘発肺癌に関しても喫煙者では二次癌の発生率が高いと報告されている。⁹ 自験例においても 3 例全てが喫煙歴を有しており、放射線治療歴に加えて喫煙が肺癌発症の要因になったのではないかと考察した。

また治療内容の因子として、放射線治療に化学療法を

併用することで二次癌の発症率が上昇することが知られており、アルキル化剤は二次的な肺癌の発症率を増加させると報告されている。⁶ 自験例においては、症例 1, 2 で CDDP + 5-FU, 症例 3 で CBDCA + PTX を併用していたが、これらの薬剤による肺癌の発症リスクについての報告は見当たらなかった。さらに治療内容に関連した因子として、放射線照射後の遷延する炎症が発症リスクとなり得るとされている。^{10,11} 自験例においても症例 2, 3 は放射線肺臓炎を発症し、放射線肺線維症の内部に放射線誘発肺癌を発症していた。

本邦において固形癌治療後の放射線誘発肺癌は、自験例を含め 16 例報告されている (Table 1)。放射線誘発肺癌の発生した当該肺領域への照射線量に関して記載された報告は、自験例の他にはなかった。本邦には原爆被爆

者における放射線被曝後の悪性腫瘍の発症に関する大規模なデータ⁵があるが、二次癌発症に関する単位線量あたりの過剰相対リスク (excess relative risk, ERR/Gy) に注目すると、単回の急性低線量被曝を受けた原爆被爆者と、分割照射法を用いた高線量での放射線治療を受けた患者では、ERR/Gy が大きく異なることが報告されている。⁷ 分割照射法を用いた放射線治療後の肺癌発症に関して、Berrington de Gonzalez らによると ERR/Gy は 0.2 程度であると報告されているが、⁷ 特に高線量域における十分なデータが揃っておらず、ERR/Gy の正確な評価のためにも今後の症例の蓄積が待たれる。本報告は、日本人における放射線誘発肺癌に関して、当該肺領域への照射線量に言及した貴重な報告であると考えられる。また、喫煙歴を有する症例は 13 例あり (Table 1)、喫煙歴を有する症例では放射線誘発肺癌の発症率が高いことを示唆していると考えられた。しかし一次癌が肺扁平上皮癌 3 例、肺小細胞癌 5 例、食道癌 2 例と喫煙がリスク因子となる癌が多く、症例に偏りがある影響を受けているとも考えられた。化学療法を併用していた症例は 11 例あったが、このうちアルキル化剤を使用していた症例は 1 例のみであった。放射線肺臓炎を併発していた症例は 8 例あり、これらの症例における放射線誘発肺癌は全例放射線肺線維症の内部に発生していた。

近年肺癌領域においても免疫療法を含めた治療技術が向上しており、放射線治療後の長期生存例が増加することが予測される。その中で放射線誘発肺癌を早期発見するためには、潜伏期間の長さを踏まえ 5 年以上の長期にわたる慎重な経過観察が必要である。一方で放射線治療を受けた全ての症例に対し長期間の経過観察を行うことは、疾患の頻度を考慮すると現実的ではない。放射線誘発肺癌を続発する症例の臨床的特徴を明らかにし、高リスク群を抽出することが重要であると考えられるが、本邦において肺への照射線量と放射線誘発肺癌の関連を示した報告はなく、さらなる症例の集積のため今回の自験例の報告には意義があるものと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本稿の要旨は第 58 回日本呼吸器学会学術講演会にて報告した。

REFERENCES

1. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J*. 2018;36:85-94.
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. 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.
4. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res*. 2007;167:12-42.
5. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168:1-64.
6. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:182-192.
7. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:224-233.
8. Travis LB. Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol*. 2002;41:323-333.
9. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:392-398.
10. Castro EB, Rosen PP, Quan SH. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. *Cancer*. 1973;31:45-52.
11. 田中 真, 上野 剛, 末久 弘, 澤田茂樹, 原田大二郎, 山下素弘. 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. *肺癌*. 2015;55:9-13.