

●症 例

乳癌放射線治療による二次発癌と考えられた原発性肺癌の3症例

渡邊 香奈 菅原 綾 石田 卓 関根 聡子 立原 素子
 金沢 賢也 齋藤 純平 谷野 功典 棟方 充

要旨：乳癌放射線治療後に原発性肺癌を発症した3例を経験した。症例1は73歳女性。27年前に両側乳癌で両側乳房切除と放射線治療の既往あり。症例2は70歳女性。31年前に左乳癌で左乳房切除と放射線治療の既往あり。症例3は56歳女性。14年前に左乳癌で左乳房切除と放射線治療の既往あり。3症例とも乳癌の照射野内に肺癌が発生しており、放射線照射の発癌への関与が推測された。特に以前の照射形式で治療された症例や喫煙歴のある症例においては、肺癌の合併を念頭に長期経過観察する必要がある。

キーワード：肺癌，乳癌，放射線療法，二次癌

Lung cancer, Breast cancer, Radiotherapy, Secondary malignancy

緒 言

乳房切除術後の adjuvant therapy としての放射線療法は乳癌以外の二次癌発生のリスクをやや増加させるという疫学的報告はあるが、一定の結論は得られていない¹⁾。一方、呼吸器内科医は時に乳癌加療後の二次癌を考える原発性肺癌を経験する。今回当科で乳癌の加療後10年以上経過して発症した原発性肺癌の3症例を経験した。発癌の原因が放射線であるという断定はできないが、いずれも照射野内に発生しており、放射線照射の発癌への関与が推測された。

症 例

症例1：73歳，女性。

主訴：息切れ。

既往歴：45歳 両側乳癌で両側乳房全摘術，放射線治療（⁶⁰Co 100Gy）施行

67歳 放射線皮膚炎と骨炎で左前胸部の皮膚移植，左肋骨形成術施行。

喫煙歴：なし。

現病歴：2カ月前より，2年前からあった左前胸部腫瘤の増大と息切れを自覚し当科受診。

現症：SpO₂ 98%。両側乳房切除後，左大胸筋付近に皮弁あり，同部位に潰瘍形成。表在リンパ節は触知せず。呼吸音清。

検査所見：低蛋白血症とCRP上昇，CEA（110.5ng/

ml），SLX（56.1ng/ml），SCC（6.6ng/ml）の上昇を認めた。

画像所見：胸部X線写真（Fig.1A）では，左上肺野に石灰化像と肺尖部の透過性低下，両側胸水を認め，胸部CT（Fig.1B）では左肺尖部から前胸壁に浸潤する腫瘤と縦隔リンパ節腫大，両側胸水を認めた。

経過：左肺の経皮的生検で，角化傾向のある腫瘍細胞が胞巣状に増殖し，肺扁平上皮癌 cT4N3M0 stage IIIB と診断した。PS3と全身状態不良で，全身化学療法は不相当であり，放射線治療に関しても，27年前に100Gy照射されていたため断念した。対症療法を行い，診断から2カ月後永眠した。

症例2：70歳，女性。

主訴：労作時息切れ，嗝声。

既往歴：39歳 左乳癌で左乳房全摘術，放射線治療（⁶⁰Co 照射線量不明）施行。

喫煙歴：なし。

現病歴：2カ月前から労作時息切れと嗝声を自覚し，当科受診。

現症：SpO₂ 98%。左乳房切除後。表在リンパ節触知せず。呼吸音清。

検査所見：CEA（5.1ng/ml）の軽度上昇を認めた。

画像所見：胸部X線写真（Fig.2A）では左肺の容積低下と中肺野透過性亢進があり，胸部CT（Fig.2B）では左上葉無気肺と縦隔リンパ節腫大を認めた。

経過：気管支鏡検査で左上区の閉塞を認め，同部位の生検で異型細胞の乳頭状増殖を認め，肺腺癌 cT2N2M0 stage IIIA と診断した。gefitinib を含めた化学療法を4th line まで行ったが，病状が進行し，診断から33カ月後に永眠した。

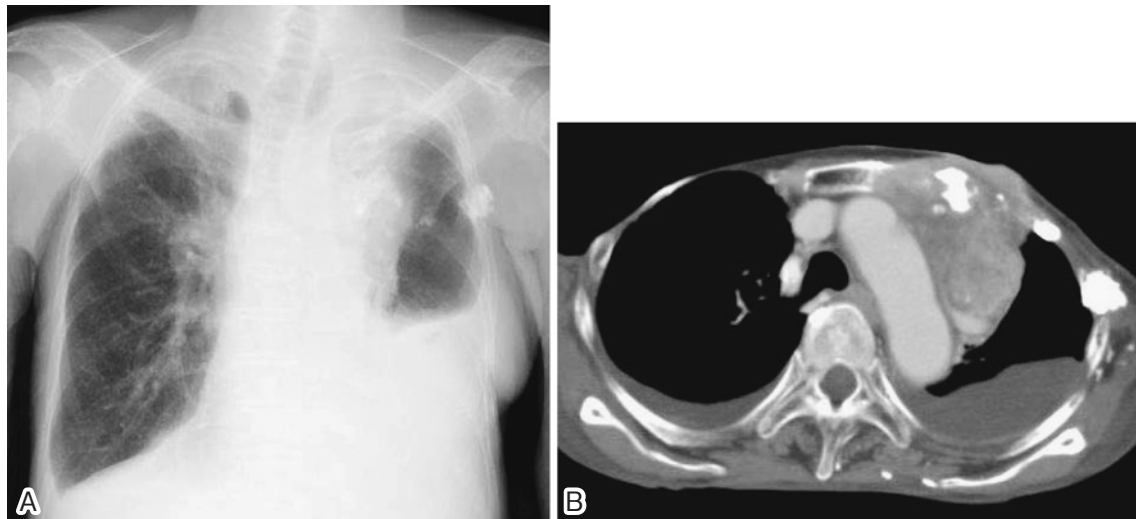


Fig. 1 (A) Chest X-ray film showing a calcification in the left upper lobe, and hypolucency in the apical portion of the left lung, and bilateral pleural effusion. (B) Chest CT scan showing a tumor extending from the apical portion of the left lung to the anterior chest wall.

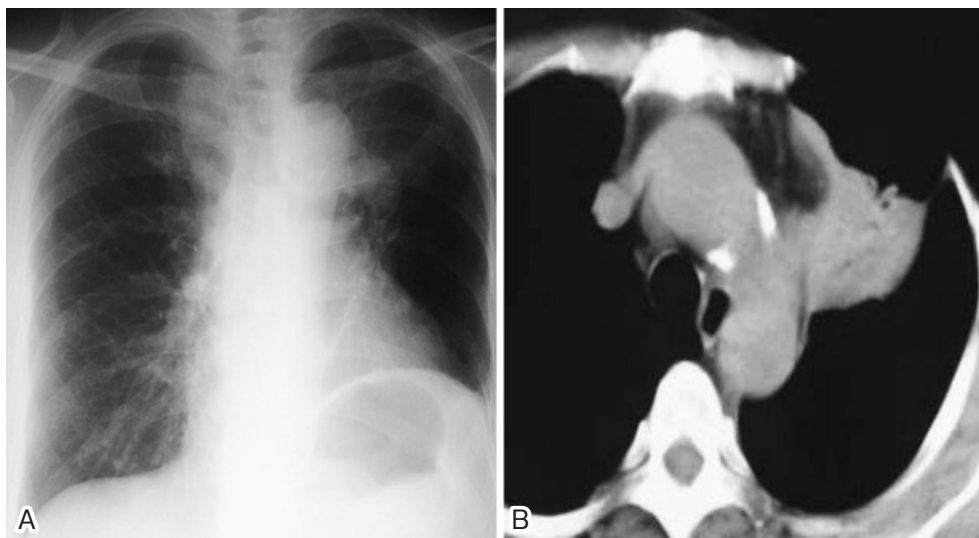


Fig. 2 (A) Chest X-ray film showing elevation of the left diaphragm. (B) Chest CT scan showing atelectasis of the left upper lobe.

症例 3 : 56 歳, 女性.

主訴 : 胸部異常陰影.

既往歴 : 42 歳 左乳癌で左乳房全摘術, 放射線治療 (傍胸骨に前方一門で一部肺実質にもかかる形で電子線を 50Gy 照射) 施行.

喫煙歴 : 15 本/日 × 38 年間 B.I. 570.

現病歴 : 2 カ月前の検診で胸部異常陰影を指摘され当科受診.

現症 : SpO₂ 96%. 左乳房切除後. 右鎖骨上リンパ節触知. 呼吸音清.

検査所見 : CEA (23.4ng/ml), Pro-GRP (717pg/ml),

NSE (29.4ng/ml) の上昇を認めた.

画像所見 : 胸部 X 線写真 (Fig. 3A) では右上肺野に腫瘍があり, 胸部 CT (Fig. 3B) では右上葉に腫瘍と縦隔リンパ節腫大を認めた. FDG-PET/CT では胸骨上縁から気管分岐部と, 右鎖骨上リンパ節, 右上葉に集積を認めた.

経過 : 気管支鏡下に #3 リンパ節から穿刺吸引細胞診を行い, 小型で裸核状の細胞が散在性にみられ, 肺小細胞癌, 限局型と診断した. CDDP+VP-16 を計 6 コースと放射線治療を計 40Gy 行い, ほぼ CR になったが, 約 10 カ月後に脳転移が出現した. また同時に歯肉腫脹と

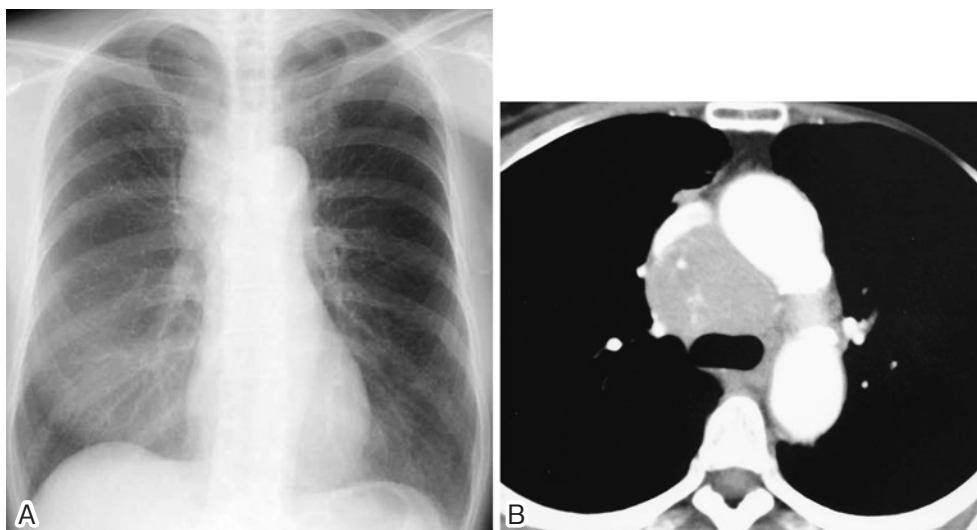


Fig. 3 (A) Chest X-ray film showing a mass beside the mediastinum. (B) Chest CT scan showing enlarged lymph nodes in front of the trachea.

白血球増多，末梢血中の芽球を認め，急性骨髄性白血病（M0）と診断した．直ちに化学療法を行い，現在も寛解後療法を継続中である．脳転移に対しては全脳照射を行い，11カ月後も無症状で経過している．

考 察

今回の3症例は，いずれも乳癌に対する全摘術と放射線治療の既往があり，長期間を経て肺癌を発症した．3症例とも放射線照射域内に肺癌が発症しており，乳癌の治療から10年以上経過していることを考えると，二次発癌の可能性があると考えられた．

乳癌放射線治療後の二次発癌に関するこれまでの報告では，白血病は5年以内，固形癌は10年以上経ってから発症することが多いと言われている²⁾．乳癌術後発症の肺癌についても10年以上経ってからの危険性を報告したものが多く^{3)~5)}，Inskipらは放射線治療なし群に対しあり群でその相対危険度は10年で1.8，15年で2.8と10年以上経過して上昇してくることを報告している⁶⁾．また，Prochazkaらは，乳癌術後放射線治療（1970年代に行われていた乳房全摘術後の胸壁照射⁶⁰Co）により，乳癌と同側の肺への照射量は平均17.2（7.1~32.0）Gyとなり，同側肺癌の相対危険度は2.04と有意に高くなるとしている⁷⁾．Negutらも同様に，対側肺癌の発症危険度は上昇しないが，同側肺癌では約2倍になると報告している³⁾⁵⁾⁸⁾．1970年代まで繁用されていた慣用電圧X線装置やコバルト60は，肺など照射野外の被曝線量が超高压放射線装置より多くなるため，乳癌照射の肺への影響が少なからずあったものと考えられる．

今回の3症例はいずれも異時性多発癌とも考えられる

が，以前の照射形式で肺実質の被曝も多いため，放射線治療が発癌の原因と推測した．

近年は放射線治療技術の向上により，より照射野外の被曝線量の少ない超高压放射線装置が用いられるようになり，また乳房温存術後照射では残存乳房に接線方向に照射するため，肺実質への被曝線量は減少し，肺癌発症への影響は少なくなることが予想されている⁴⁾⁵⁾．事実Deutschらによると，接線照射では照射群と非照射群で肺癌発症のリスクに差はない⁹⁾．

一方，喫煙は肺癌発症の危険因子になることが分かっている¹⁰⁾．Kaufmanらは放射線治療あり・喫煙あり群では放射線治療なし・喫煙なし群に比べ，オッズ比が18.9と高値となり，同側肺癌に限定すれば，37.6と優位に高くなるとしている⁸⁾．このように症例3については発癌に喫煙の影響もあったと考える．

術後照射を受けた患者で喫煙歴がある場合には，肺癌発症の可能性があることを念頭に長期間経過観察する必要があると思われる．また新規乳癌患者に対し，放射線治療を行う際には，肺癌発症リスクに対する喫煙の相乗効果を説明し，禁煙指導を行うことも重要である．

文 献

- 1) Kirova YM, Gambotti L, Rycke YD, et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: A large-scale, single-institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 359—363.
- 2) Boice JD, Land CE, Preston DL. Ionizing radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, ed. *Cancer Epi-*

- dermiology and Prevention. New York : Oxford University Press, 1996 ; 319—341.
- 3) Negut AI, Robinson E, Lee WC, et al. Lung cancer after radiation therapy for breast cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 3054—3057.
 - 4) Neugut AI, Murray T, Santos J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 1994 ; 73 : 1615—1620.
 - 5) Zablotska LB, Negut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97 : 1404—1411.
 - 6) Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 983—988.
 - 7) Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, et al. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of subsequent lung carcinoma in women with breast cancer : case-only design. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7467—7474.
 - 8) Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 392—398.
 - 9) 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン3放射線療法. 金原出版, 東京, 2005 ; 58—60.
 - 10) Ford MB, Sigurdson AJ, Petrulis ES, et al. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. *Cancer* 2003 ; 98 : 1457—1464.

Abstract

Three cases of second primary lung cancer after radiotherapy for breast cancer

Kana Watanabe, Aya Sugawara, Takashi Ishida, Satoko Sekine, Motoko Tachihara,
Kenya Kanazawa, Junpei Saito, Yoshinori Tanino and Mitsuru Munakata
Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University

We report three cases of primary lung cancer after radiotherapy for breast cancer. Case 1 was a 73-year-old woman, who had bilateral breast cancer 27 years previously. Case 2 was a 70-year-old woman, who had left breast cancer 31 years previously. Case 3 was a 56-year-old woman, who had left breast cancer 14 years previously. Since all three lung cancers developed within the irradiated field, breast cancer radiotherapy was speculated to be one of the contributing factors for their lung cancers. Clinicians treating breast cancer survivors who have received Cobalt-60 radiation therapy and are or have been smokers should be aware of the risk of lung cancer over 10 years or more after radiotherapy.