

症例報告

造血細胞移植後肺障害のため 二次がんとしての肺癌の診断が困難であった白血病症例

下里 侑子¹⁾, 田中文子¹⁾, 木村 尚子²⁾,
柴田 祐司²⁾, 辻本 信一¹⁾, 柳町 昌克¹⁾,
梶原 良介¹⁾, 田野島 玲大¹⁾, 伊藤 秀一¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属病院 小児科

²⁾ 横浜市立大学附属病院 呼吸器内科

要 旨: 23歳, 男性. 4歳時にB前駆細胞性急性リンパ性白血病を発症. 3度再発をし, 7歳, 9歳, 11歳時に合計3回の同種造血細胞移植を施行し, 白血病は寛解を維持していた. 3度目の移植9年後から拘束性肺障害と繰り返す気胸, 継続する咳嗽を認めていた. 11年後に胸痛を自覚し, その4か月後に肺腺癌stage IVの診断となった. 化学療法を施行したが, 抵抗性であり, 24歳時に死亡した. 二次がんのうち肺癌の頻度は低く, 小児がんの悪性の二次がんのうち1.4%と報告されている. 移植後, 慢性の呼吸器合併症があったため, 肺癌の初発症状がわかりにくく, 診断に難渋した. 症例の蓄積と, 有効なフォローアップ方法の確立が望まれる.

Key words: 二次がん (secondary neoplasm), 肺癌 (lung carcinoma), 白血病 (leukemia), 造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation), 長期フォローアップ (long-term follow-up)

はじめに

小児期に発症するがんの治療成績の進歩は顕著である. 我が国にも数万人以上の小児がんの長期生存者 (以下小児がんサバイバー) が存在すると推定され, 成人期を迎えた小児がん克服者の数は若年成人の400~1,000人に1人と言われている^{1, 2)}. 2009年の米国のChildhood cancer survivor study (CCSS) による報告では, 5年以上生存した小児がんサバイバーは18%が死亡していたが³⁾, 2016年の続報では5年以上生存した小児がんサバイバー34,003人のうち, 3,958人 (11.6%) が死亡と, 死亡率の減少を認めた (平均フォローアップ期間 21年). 治療毒性軽減だけでなく, 小児がんサバイバーへのフォロー・スクリーニング戦略の進歩も死亡率改善に貢献していると考えられた. しかし3,958人の死亡者のうち1,618人 (41%) が内因死であり, その内訳として二次がんが746

人 (18.8%) を占め, 二次がんの発症が小児がんサバイバーの長期的な予後に影響していると示唆されている⁴⁾. 高リスク症例に対する有用なスクリーニングは未だに確立されていない. 移植後11年が経過し, 二次がんとして肺癌を発症したが, 移植後肺障害を合併し診断に難渋した症例を報告する.

症 例

1. 肺癌の経過

23歳, 男性. 既往にB前駆細胞性急性リンパ性白血病があり, 3度の造血幹細胞移植を施行し, 当科外来通院中であつた. 3度目の移植8年後より, 慢性咳嗽を認めるようになり, 胸部CTで両側肺上葉の間質陰影, 胸膜直下の線維性変化と, 浸潤影を認めるようになった. 肺 Graft Versus Host Disease (GVHD) を疑い, プデゾニドの吸入

下里侑子, 横浜市金沢区福浦3-9 (〒236-0004) 横浜市立大学附属病院 小児科
(原稿受付 2016年11月4日/改訂原稿受付 2016年12月2日/受理 2016年12月8日)



写真1 胸痛自覚時の胸部X線
右胸水を認めた。



写真2a

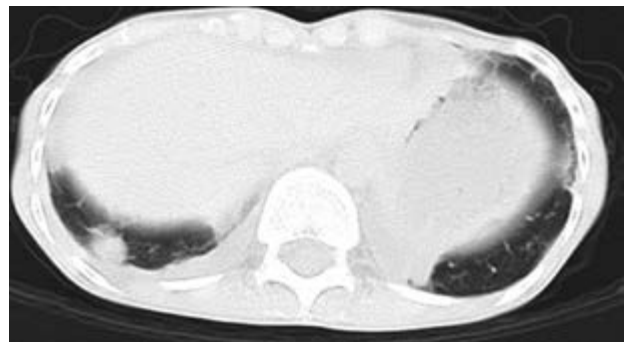


写真2b



写真2c

写真2 肺癌診断前の胸部X線(2a), 胸部CT 肺野条件(2b), 縦隔条件(2c).

右胸水貯留と、右S10領域に12mm大の結節影を認めた。

を開始された。移植9年後より拘束性換気障害(%VC 41% FEV1.0% 116%)を認めたが、慢性咳嗽の増悪はなく、SpO₂は大気下で98%と保たれActivity of daily life (ADL)は自立していた。移植10年後より気胸を繰り返す、適宜胸腔ドレナージを行っていた。移植後胸部X線では少量の胸水を認めていた。3度目の移植から11年後に右胸痛を自覚し、定期フォロー中の当科を受診した。胸部X線で少量の胸水を認めたが、胸水は少量であり胸水穿刺は困難であった(写真1)。Positron emission tomography (PET)では活動性病変を認めず、胸膜炎として経過観察した。胸痛自覚3か月後に施行した胸部X線で胸水の増加と、胸部単純CTで、右S10領域に結節影を認めた(写真2)。血清のCEAが82.2μg/Lと高値を認めたが、気管支鏡の擦過細胞診の病理検査ではclass IIIと悪性の診断には至らなかった。1か月後に再検した胸部単純CTで右下葉の結節影の増大と胸水の増加を認めた(写真3)。拘束性障害の進行を認めた為、外科的生検は施行困難と判断され、胸水検体よりセルブロックを作成し、肺腺癌の診断に至った。EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 遺伝子変異ならびにEK4-ALK (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子変異は認めなかった。リンパ節転移は認めず、ステージとしてはcT1bN0M1a PLE, stage IVであった。遠隔転移を伴う肺癌であり、外科的治療適応とはならず、Carboplatin, Bevacizumab, Pemetrexedの化学療法を行ったが、治療抵抗性であり9か月後に死亡した。

2. 急性リンパ性白血病に対する治療歴。

症例は4歳時にB前駆細胞性急性リンパ性白血病を発症した。初診時の末梢白血球数は15,400/μl(芽球90.8%),ヘモグロビン4.8g/dl,血小板4.6×10⁴/μlであった。フローサイトメトリーによる表面マーカー検査ではCD10, 19, 13, 33, HLA-DR陽性であり、G-band法



写真 3 a

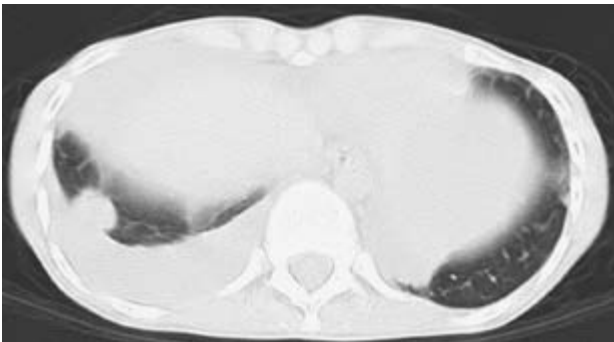


写真 3 b



写真 3 c

写真 3 肺癌診断時の胸部X線 (3a), 胸部CT 肺野条件 (3b), 縦隔条件 (3c).

右胸水量の急激な増大と、右S10領域の病変の拡大 (20mm) を認めた。

による染色体分析では20細胞全てが正常核型であった。寛解導入療法により完全寛解となった。その後3度にわたり骨髄単独再発を来とし、造血細胞移植を施行した。3度の移植の概要を表1に示す。二次がんの危険因子とされる放射線照射, cyclophosphamide (CY) の量, GVHD の有無は以下の通りである；全身放射線照射 (TBI) :

12Gy, 移植前処置としての cyclophosphamide: 240mg/kg (7, 200mg/m²に相当)⁵⁾, GVHD: 2 度目の移植で急性GVHD (皮膚 Stage 3, 腸管 Stage 1, Grade II), 3 度目の移植で急性GVHD (皮膚 Stage 3, Grade II), 慢性GVHD (肝臓, 皮膚, 口腔粘膜)。

考 察

小児がん治療の顕著な進歩により, 小児がんサバイバーの長期生存が期待できる時代になった一方, 晩期合併症は長期生存に影響を与える因子である。本症例は移植後より慢性的な咳嗽を認め, 気胸を繰り返していたため, 二次がんとしての肺癌を疑うのは困難であった。初発症状から二次がんへの診断に難渋した症例は, これまで報告はない。本邦での白血病治療後の二次がんとしての肺癌の報告例は1例のみであった⁶⁾。CCSSの報告では, 二次がんとしての肺癌の発症率は年齢とともに上昇し, Standardized incidence rate (SIR) は3.4である⁷⁾。小児がんの悪性の二次がんの中では, 肺癌は1.4%と報告されており, 発症率の低い二次がんの一つであり, 稀な症例であった。

現在国内の小児がんの長期フォローアップガイドラインでは, 化学療法による肺障害に対するフォローは以下の通り行うよう記載されている；治療終了時の検査で異常を認めた場合は, 胸部X線とSpO₂測定, 呼吸機能検査を終了5年まで1年に1回, 治療終了後5年時に異常のある場合, あるいは臨床的な呼吸障害, 咳嗽, 喘鳴のある場合は, その後も胸部X線とSpO₂測定, 呼吸機能検査を1年に1回行う⁸⁾。しかし, 肺癌のスクリーニングに関しては記載がない⁸⁾。北米のChildren's Oncology Group (COG) のガイドラインでは, 肺癌のスクリーニングとして, 胸部の照射歴, 喫煙などのリスクを要する症例では年一回の呼吸器の診察を推奨している。しかし画像検査やさらなる精査に関しては検討を要するとしており, 定期的な画像検査などは推奨されていない⁵⁾。

本症例の場合, 二次がん発症のリスクとして報告されている, 放射線照射⁹⁾, 造血細胞移植¹⁰⁾, Etoposideの使用歴¹⁰⁾, CYの総投与量が3,000mg/m²以上であること¹⁰⁾, 慢性GVHDを有しており^{11, 12)}, 二次がん発症のリスクは高かった。

一方で慢性的な咳嗽を認めたことや, 若年成人で喫煙歴がないことなどから, 二次がんとしては稀である肺癌を疑うことや, 更なる精査を施行するまでに至らなかった。本症例の慢性咳嗽の原因として発症当初は慢性GVHDを考えブデゾニドで治療を行ったが, 他のGVHD症状の改善後も呼吸器症状は持続したことからCYなどによる遅発性薬剤性障害^{13, 14)}と考えた。しかし, 病理組織学的検査は行っておらず, 確定診断には至らなかった。

表1 3度の移植の経過

	初回移植	2回目移植	3回目移植
移植時年齢	6歳8か月	9歳0か月	11歳1か月
再発部位	骨髄単独	骨髄単独	骨髄単独
寛解導入療法	TCCSG L95-14 HR ¹⁵⁾	TCCSG L99-15 HR ¹⁶⁾	TCCSG L99-15 HR ¹⁶⁾
Source	血縁骨髄	非血縁骨髄	血縁末梢血
HLA一致度	6/6	6/6	6/6
ドナー性別	男	男	男
細胞数	8.7×10 ⁸ /kg	5×10 ⁸ /kg	7.0×10 ⁸ /kg
前処置	TBI (12Gy) HD-CA (3 g/m ² × 4) CY (60mg/kg × 2) 骨髄破壊の前処置	BU (140mg/m ² × 4) CY (60mg/kg × 2) 骨髄破壊の前処置	Flu (30mg/m ² × 5) Mel (70mg/m ² × 2) 骨髄非破壊的前処置
GVHD 予防	Cyclosporine Short MTX	Tacrolimus Short MTX	低用量 CsA 単独
生着日	15日	20日	13日
寛解確認日 (移植前)	2か月	2か月	2か月
寛解確認日 (移植後)	33日	27日	28日
急性GVHD	無	Grade II 皮膚 stage 3 腸管 stage 1	Grade II 皮膚 stage 3
慢性GVHD	無	無	Extensive type 口腔粘膜, 皮膚, 肝

BU: busulfan, HD-CA: high dose cytarabine, MTX: methotrexate

TBI: total body irradiation

移植後肺障害により気胸を繰り返し、咳嗽、胸痛が慢性的に存在していたことが、診断に難渋した大きな要因と考えられた。

本症例のように移植後の合併症がある場合、二次がんの初発症状から診断に至るまでに時間を要する可能性があることがあり注意を要すると考えられる。しかし、CT検査などは医療被曝の侵襲もあり、全ての検査を定期的に行うことは不可能である。今後このような高リスク症例における二次がんの蓄積と、有用なフォローアップ方法の設定が望まれる。

文 献

- 1) 石田也寸志: 小児がん経験者の長期フォローアップ. 日小血会誌, **22**: 144-154, 2008.
- 2) 石田也寸志: 小児白血病・リンパ腫の後期合併症と長期フォローアップ. 小児科診療, **8**: 1413-1420, 2010.
- 3) Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, **27**: 2328-2338, 2009.
- 4) Gregory T. Armstrong, Yan Chen, Yutaka Yasui, et al: Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*, **374**: 833-842, 2016.
- 5) Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. version 4.0.
Available online: <http://www.survivorshipguidelines.org>
- 6) Yoichi Nakamura, Hirokazu Taniguchi, Kosuke Mizoguchi et al: Secondary EML 4-ALK-positive Lung Adenocarcinoma in a Patient Previously Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood: A Case Report. *Jpn J Clin Oncol*, **44**: 593-596, 2014.
- 7) Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, **102**: 1083-1095, 2010.
- 8) 前田美穂: 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン, 265-267, 医薬ジャーナル社, 2013.
- 9) Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al: Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **113**: 1175-1183, 2009.
- 10) Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, et al: Secondary

- malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer*, **44**: 257 – 268, 2008.
- 11) Yokota A, Ozawa S, Masanori T, et al: Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant*, **47**: 95 – 105, 2012.
- 12) Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, et al: Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant*, **36**: 115 – 121, 2005.
- 13) Kunio Hamada, Sonoko Nagai, Masanori Kitaichi, et al: Cyclophosphamide-induced Late-onset Lung Disease. *Internal Medicine*, **42**: 82 – 87, 2003.
- 14) Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al: Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*, **154**: 1851 – 1856, 1996.
- 15) Igarashi S, Manabe A, Ohara A, et al: No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol*, **23**: 6489 – 6498, 2005.
- 16) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al: Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*, **93**: 1155 – 1160, 2008.

Abstract

DIFFICULTY IN DIAGNOSIS OF SECONDARY LUNG CELL CARCINOMA DUE TO CHRONIC LUNG DISORDER AFTER HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

Yuuko SHIMOSATO¹⁾, Fumiko TANAKA¹⁾, Naoko KIMURA²⁾, Yuji SHIBATA²⁾, Shin-ichi TSUJIMOTO¹⁾, Masakatsu YANAGIMACHI¹⁾, Ryosuke KAJIWARA¹⁾, Reo TANOSHIMA¹⁾, and Shuichi ITO¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital*

²⁾ *Department of Pulmonology, Yokohama City University Hospital*

A 23-year-old man was diagnosed with stage IV lung adenocarcinoma 4 months after noticing chest pain. Significant past history included development of acute lymphoblastic leukemia at 4 years old. Three courses of hematopoietic cell transplantation were performed for relapses. Subsequently, transplantation-related chronic lung disease with repeated pneumothorax and persistent cough developed. Despite chemotherapy, the patient died 9 months after diagnosis. Secondary lung carcinoma is rare, with an incidence of 1.4% among all secondary neoplasms. We report a case in which diagnosis of secondary lung carcinoma was difficult due to respiratory dysfunction as a late complication of hematopoietic stem cell transplantation. Optimal follow-up strategies for secondary neoplasms, particularly in patients with chronic symptoms, need to be considered.

