

## 愛人間に同時期に発症した中間細胞型肺小細胞癌

川崎医科大学 呼吸器内科

松島 敏春, 吉田 直之, 荘田 恭聖  
矢木 晋, 加藤 収, 副島 林造

同 人体病理部

日 浦 研 哉

(昭和58年12月23日受付)

## Simultaneous Occurrence in Previous Lovers of Intermediate Cell Type Small Cell Carcinoma of the Lung

Toshiharu Matsushima, Naoyuki Yoshida  
Kyosei Soda, Susumu Yagi  
Osamu Kato and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department  
of Medicine, Kawasaki Medical School

Kenya Hiura

Department of Human Pathology  
Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 23, 1983)

発症の5年前より8年前迄の約3年間愛人関係にあった男女に、同時期に発症した肺小細胞癌の2例を報告した。

細胞診, 生検, 剖検標本の組織学的検索により中間細胞型肺小細胞癌と診断された。腫瘍の **doubling time** や未分化癌の自然経過より計算すると、腫瘍の発生は彼等が交際していた時期にほぼ一致していた。これらの事実は経気道的転移, あるいは同一物質による発癌の可能性を示唆するものであったが、今回それらを明らかにすることはできなかった。抗癌療法の効果や効果判定法についても検討した。

The simultaneous occurrence of small cell lung cancer in a woman and man who had been lovers for about three years, from eight years before the onset, was reported. Histologic examination of their cytologic, biopsy, and necropsy specimens revealed intermediate cell type small cell carcinoma of the lung. The time of tumor occurrence estimated from doubling time and natural history of undifferentiated carcinoma was near the time when they had intercourse with each other. These facts suggest the possibility of air-borne metastasis or carcinogenesis by the same materials in them, but we were not able to present more evidence for these possibilities.

Key Words ① Simultaneous onset of small cell carcinoma ② Intermediate cell type small cell carcinoma ③ Tumor doubling time ④ Evaluation of anticancer chemotherapy

はじめに

肺癌の原因としては喫煙や大気汚染などが考えられているが、未だ明らかではない。このような原因不明の疾患の研究には、症例の積み重ねによる多数例あるいは大集団を対象として検討する方法があり、他方、特異的あるいは特徴的少数例の精細な検討による方法もある。私共は、かつて愛人関係にあった男女間に、同時期に、同じ組織型の肺癌が発症した極めて興味深い症例を経験した。これらの症例の発症因子、治療効果などについて検討した。

症 例

症例1 K. S. 51歳, 男子.

主 訴: 乾性咳嗽.

家族歴: 父親が肺結核, 母方に癌死(祖父母)

既往歴: 肝炎, 糖尿病.

喫煙歴 1日30本を30年間.

現病歴: 昭和54年2月より1ヵ月間肝炎, 糖尿病にて本院消化器内科へ入院. その後も外来通院中であった. 昭和55年6月初めより乾

性咳嗽が出現. 咳嗽が徐々に増強するため8月中旬に近医受診. 胸部異常陰影を指摘され, 紹介により本院呼吸器内科へ入院となる.

入院時現症: 身長175cm, 体重70kg, 血圧130/70mmHg, 脈拍72/分整. 貧血, 黄疸, 浮腫はなく表在リンパ節も触知しない. 胸部では心音純で呼吸音に異常はない. 腹部では肝を2横指触知. 神経学的には異常を認めない.

検査成績: 末梢血白血球数は10,700と増加し, 血液化学ではLDHが141IU/Lと高値を示し, 赤沈値15mm/h, CRP 0.4mg/dlであった. CEAは2.9ng/mlで, ツ反は14x13mmであった. 喀痰検査では, 一般菌, 細胞診は陰性. 抗酸菌は塗抹陰性, 培養陽性であった. 胸部X線写真では左S6に径71mmの腫瘤があり, 肺門, 縦隔リンパ節腫大も著明であった. 67Ga肺シンチでは病巣部並びに縦隔にとりこみがあり, 気管支鏡下病巣擦過細胞診も陽性で小細胞癌であった. 骨並びに肝シンチでは異常を認めなかった.

入院後の経過: その後の経過は Fig. 1 に示した. 入院時検査により stage III の小細胞癌

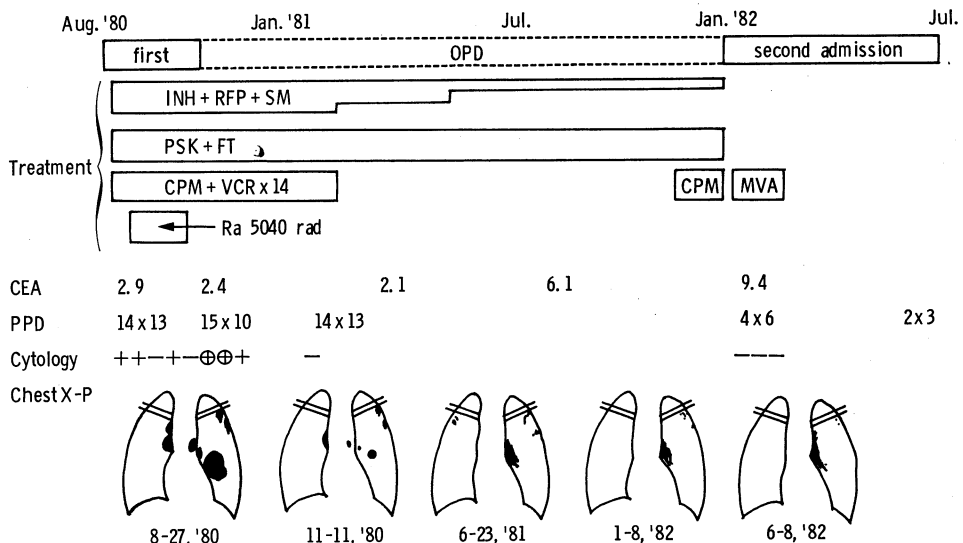
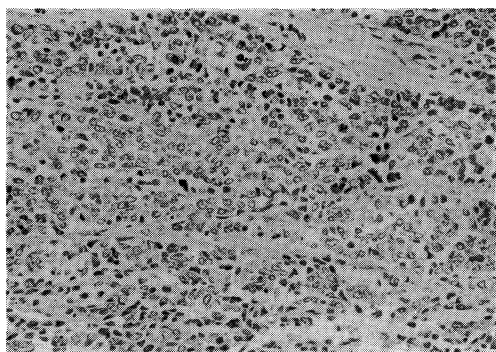


Fig. 1. Clinical course of case No. 1.



**Fig. 2.** Histological findings obtained by autopsy of case No. 1, showing inter-mediated cell type small cell carcinoma characterized by nests of small cells with scanty cytoplasm and with slightly larger more polygonal nuclei than oat cells.

並びに排菌陽性の肺結核の合併と診断し、抗結核薬の併用の下に、PSK, FT207E 顆粒, エンドキサン, オンコビン, 放射線照射にて治療を行った。第1回目の治療により原発巣, 縦隔リンパ節は著明に縮小し, 喀痰細胞診も陰性化, 血清 CEA 値も正常化, 全身状態も良好であった。しかし治療開始後, 15カ月目の 56 年 12 月より, 脳, 肝など他臓器転移の症状が出現。エンドキサン, マイトマイシンC, オンコビン, アドリアマイシン, ニドランなどを使用するも漸次悪化し, 22カ月後に死亡した。剖検では, 原発巣, 縦隔リンパ節は痕跡を残すのみとなっていたが, 肝, 腎, 副腎をはじめ, 多臓器に中間型小細胞癌の転移が認められた。**Fig. 2** はその組織像である。

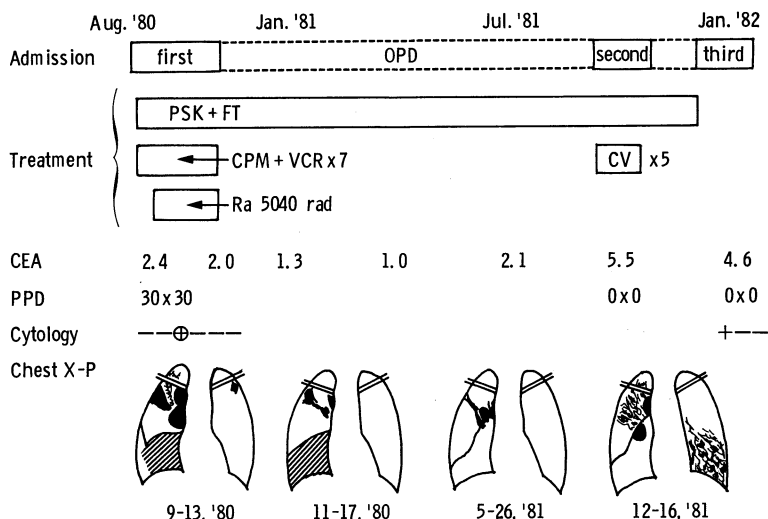
**症例 2** M. S. 39 歳女子。  
 主 訴：発熱。  
 家族歴：特記すべきことなし。  
 既往歴：特記すべきことなし。喫煙歴なし。ピルを使用。

現病歴：昭和 55 年 5 月中旬に 39.5°C の高熱があり, 近医にて肺炎と診断される。各種抗生物質にて治療をうけるも微熱は持続し, 乾性咳嗽が出現するようになった。8 月下旬より顔面の浮腫が現われたので当科受診。胸部 X 線写真にて腫瘤影を発見され 9 月 11 日に入院となる。

入院時現症：身長 141 cm, 体重 39 kg, 血圧 108/70 mmHg, 脈拍 72/分整。貧血, 黄疸はない。顔面に軽度の浮腫と頸部の静脈怒張を認める。右鎖骨上窩に径 1 cm の硬いリンパ節を 1 個触知。心音は純で, 右胸部で打診上濁音を呈し呼吸音は減弱。腹部, 神経系に異常なし。

検査成績：末梢血液像, 血液化学, 血清電解質には異常はない。赤沈値 40 mm/h, CRP 0.5 mg/dl で CEA は 2.1 ng/ml。ツ反は 30×30 mm であった。胸部 X 線写真にて右主気管支の閉塞, 著明なリンパ節腫大, 胸水貯留が認められた。気管支鏡検査では右主気管支及び右上葉気管支の狭小化があり, 右中間気管支に白色小隆起を認め, biopsy の結果小細胞癌と診断された。

入院後の経過：その後の経過を **Fig. 3** に示した。入院時諸検査より Stage IV の肺小細胞と診断し, 症例 1 と同様の抗癌免疫化学療法を行った。治療により腫瘤の縮小, 全身状態の改善が認められていたが, 治療開始後, 15カ月で死亡した。剖検では, 症例 1 と同じ組織型を呈



**Fig. 3.** Clinical course of case No. 2.

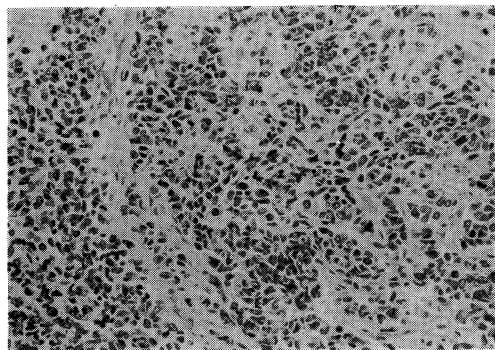


Fig. 4. Photomicrograph of intermedicated cell type small cell carcinoma obtained by autopsy of case No. 2. The findings were similar to those of case No. 1.

する肺小細胞癌で (Fig. 4), リンパ節, 副腎, 肝, 肺など多臓器への転移が認められた。

結 果

両症例の簡単なまとめを Table 1 に示した。症例 1 には喫煙歴, 癌家系などがあるが, 症例 2 には成因を思わせるものはなかった。臨床的には症例 1 は末梢腫瘍型の小細胞癌であり, 症例 2 は中枢型小細胞癌であった。治療は両例ともに殆んど同様の化学療法, 放射線照射を行っており, 症例 1 では完全寛解, 症例 2 では部分寛解が得られた。剖検により両例は中間細胞型の肺小細胞癌<sup>1)</sup>と診断された。

Table 2 に両症例の経過をまとめた。両症例の発症時期, 入院時期, 治療開始時期は殆んど同時であり, 死亡時期に約半年の差があった。症例 1 では本科入院時より約18カ月前にとられた胸部X線写真があり, 22×23 mm の腫瘍が

Table 1. Summary of history

	Case No. 1	Case No. 2
Age and Sex	51 male	39 female
Smoking, Past history	30/day×30, DM	(-), use of pill
Family history of cancer	grandfather, grandmother	(-)
Complication	TB, DM, liver disease	(-)
Initial symptom	cough (June, '80)	cough, fever (May, '80)
Cest X-ray findings	left hilar mass+ lymphadenopathy	right upper pneumonia+ lymphadenopathy
CEA, ESR, PPD	2.9, 15, 14×13	2.1, 40, 30×30
Sputum cytology	small cell cancer	small cell cancer
TNM classification (Stage)	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (III)	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> (IV)
Treatment	radiation 5040 rad CVF'×14	radiation 5040 rad CVF'×12
Response to therapy	disappear. of tumor and LN	disappear. of pl. fluid, LN ↓
Cause of death	brain metastasis	pneumonia
Autopsy: metastases histology	liver, kidney, adrenal, brain intermediate type small cell	LN, lung, liver, adrenal intermediate type small cell

Table 2. Summary of clinical course

	Case No. 1	Case No. 2
Initial symptom	June, '80	May, '80
First admission	Aug. 26, '80	Sept. 11, '80
Start of cancer chemotherapy	Sept. 3, '80	Sept. 23, '80
Date of death	July 3, '82	Jan. 21, '82
Survival months from initial therapy	22 mo	15 mo
Tumor doubling time*	115 days	
Tumor occurrence estimated from DT*	Aug., '76	
Tumor occurrence estimated from natural history**	June, '77	June, '77

\*  $T_2 = \frac{t \log 2}{3 \log dt/do}$  \*\* Geddes, D. M.<sup>3)</sup>

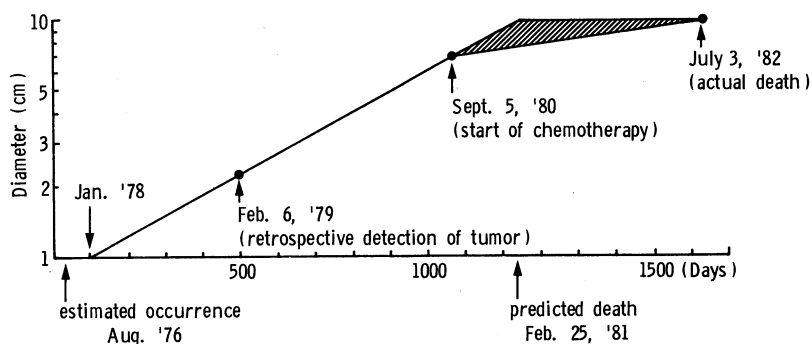


Fig. 5. Tumor growth curve and course of case No. 1. Tumor diameter is plotted on a logarithmic scale against time.

認められる。治療開始時期の腫瘍の大きさが  $70 \times 72$  mm であり、その期間が 570 日であることより、症例 1 の腫瘍の doubling time<sup>2)</sup> は 115 日と計算される。この doubling time より単純に計算すると、症例 1 の腫瘍発生時期は昭和 46 年 8 月と推定される。また別に、Geddes<sup>3)</sup> が推定している小細胞癌の発生時期からは、症例 1, 2 とも同時期の 47 年 6 月の腫瘍の発生と計算された。

症例 1 の腫瘍増大速度と治療による変化を、Fig. 5 に示した。死亡時より治療開始時点へ引いた直線は予想増大線よりも平坦化し、斜線で示した部分の治療効果が得られたことになる。あるいは、腫瘍増大曲線より得られる症例 1 の推定死亡時期は 56 年 2 月 25 日であるが、実際の死亡は 57 年 7 月 3 日であったので 1 年 4 か月の延命が治療により得られたこととなる。

## 考 案

殆んど同時期に発症し、15 日の差で入院してきた肺小細胞癌の男女の症例が、入院の約 8 年前より 5 年前迄の 3 年間愛人関係にあったことが、女性の症例の話より明らかとなった。そして、剖検より得られた組織型は中間細胞型の小細胞癌で、従って、生物学的習性より考えると、略同時期に腫瘍発生があったことが考えられる。然も、両者が共に関係していたのは 3 年間と限定される点にも、兄弟間や夫婦間発生例と異なり、大きな利点がある。

幸い症例 1 では腫瘍増大速度を得ることがで

き、その計算では 46 年 8 月の腫瘍発生と推定される。また、Geddes<sup>3)</sup> が予測している未分化癌の腫瘍発生は、診断時より 8.2 年前であるので、両症例が愛人関係にあった月日は確実ではないが、47 年より 50 年迄の間であるので、腫瘍発生はその期間中か、少し前と考えられる。

肺癌の成因としては、喫煙、大気汚染、特殊な職業、呼吸器疾患、遺伝因子など種々のものが考えられている<sup>4), 5)</sup>。中でも小細胞癌は類表皮癌と共に喫煙などの外因と密に関係する<sup>6)</sup> 腫瘍とされているが、症例 2 では喫煙歴がない。また、吉村<sup>7)</sup> による日本の肺癌の集計では、女性における小細胞癌の頻度は 8% で、それ程稀ではないが、30 歳台など若年者では 0% であり、本症例の如く 39 歳、女性、非喫煙者に小細胞癌が発生してくることは極めて稀といえる。このような症例の以前の愛人で密接な生活をしてきた男性が、同じ組織型の肺癌を同じ時期に発症し、腫瘍推定発生が愛人関係にあった時期に近いので、両者の間に共通した原因因子があったか否かに興味を持たれた。症例 1 は喫煙歴のある男性で、癌の家系もあることより、小細胞癌の発生は容易に考えられる。しかし、症例 2 には喫煙歴がない。passive smoking の影響<sup>8)</sup> にしては期間が短かく、もっと期間の長いと考えられる症例 1 の夫人には肺癌が発症していない。特別な大気汚染は考え難く、特殊な職歴もなく、その他の薬物や有害物の常用も病歴より聴き出すことはできず、同時期のウイ

ルス感染についても確実な記憶はなかった。

症例1から症例2への経気道的転移の可能性も興味深い点であるが、否定的である。理由は、人の肺癌で経気道的に転移を来たすのは細気管支肺胞癌のみであること<sup>9),10)</sup>、私共の動物実験より気道損傷のあることが経気道散布に重要な役割を果していること<sup>11)</sup>、更に、両者が接触した期間は腫瘍発生あるいは発生直後で、咳、痰もなく、癌細胞の大量喀出、吸入は考え難いためである。

約3年間と限られた期間のみに愛人関係にあり、略同時期が腫瘍発生時期と推定され、同一組織型をとった肺癌の症例があり、肺癌発生の原因を知る上で大変興味を持たれたが、明らかな共通因子を知ることが出来なかった。人癌の

原因はいまだ不明であり、複雑な機序によるものと考えられ、そのことを今回の症例の検討でも反映しているものと考えられた。

## ま と め

肺癌発生の約8年前より5年前迄の約3年間愛人関係にあった男女に、同時期に発症した肺小細胞癌の症例を報告した。肺癌の組織型が中間細胞型の小細胞癌と同一で、腫瘍増大曲線より得られる腫瘍推定発生時期が愛人関係にあった時期と略同時であるので、原因として何らかの共通因子があるのではないかと興味を持たれたが、今回明らかにすることができず、人癌発生機序の複雑さを感じさせた。肺小細胞癌の治療効果や効果判定基準についても述べた。

## 文 献

- 1) 日本肺癌学会：肺癌の組織学的分類。肺癌 18：101—121, 1978
- 2) Collins, V. P., Loeffler, R. K. and Tivey, H.: Observation on growth rate of human tumors. Am. J. Roent. rad. Ther. 76：988—1000, 1956
- 3) Geddes, D. M.: The natural history of lung cancer; A review based on rate of tumor growth. Br. J. Dis. Chest 73：1—17, 1979
- 4) 平山 雄：新内科学大系。呼吸器Ⅲ a. 肺腫瘍。東京，中山書店，1977，pp. 20—30
- 5) 松島敏春，副島林造：腫瘍学系統概論（妹尾亘明編）。東京，南山堂，1982，pp. 221—236
- 6) Kreyberg, L.: Histological lung cancer types. Acta Path. Microbiol. Scand. 157 (Suppl): 1—92, 1962
- 7) 吉村克俊：全国集計よりみた肺癌の組織型別臨床統計。肺癌 22：1—18, 1982
- 8) 平山 雄：臨床肺癌（国立がんセンター編）。東京，講談社，1983，p. 44
- 9) 安達倫文，松島敏春，原 宏紀，加藤 収，莊田恭聖，矢木 晋，副島林造：癌の経気道的転移に関する検討—臨床および病理学的検討—。川崎医学誌投稿中
- 10) 松島敏春，加藤 収，溝口大輔，小林武彦，田野吉彦，副島林造，直江弘昭：散布型細気管支肺胞癌の肺内散布型式と末期肺病変に関する臨床的，病理学的検討。肺癌 19：351—359, 1979
- 11) 安達倫文：NO<sub>2</sub> 曝露マウスにおける癌の経気道的肺転移機序に関する研究。肺癌投稿中。