

多発性脳転移で発見され術後 7 年間無再発生存中の 原発性肺癌の 1 例

藤永一弥¹・高尾仁二¹・渡辺文亮¹・
金光真治¹・新保秀人¹・矢田 公¹

要旨 **背景**．肺癌脳転移，特に同時性肺癌脳転移は予後不良とされているが，術後 7 年以上無再発生存中の 1 例を経験したので報告する．**症例**．60 歳男性．頭痛を主訴に，当院脳神経外科を受診．精査にて右頭頂後頭葉領域と，右前頭葉に 2 つの腫瘍を認め多発性脳腫瘍と診断された．手術目的で精査中，右肺尖部に異常陰影を指摘され，原発性肺癌の脳転移が疑われ，平成 6 年 1 月に開頭下脳腫瘍摘出術を施行．腫瘍は扁平上皮癌であった．術後，病巣は完全摘出され周辺の浮腫も改善し，また他の部位への転移は認めなかったため，原発巣である肺癌に対して同年 2 月右上葉切除術 + ND2b を施行した．腫瘍は，母趾頭大で S¹ にあり，壁側胸膜と癒着していたため，胸膜を一部合併切除した．術後診断は肺扁平上皮癌 (T3N1M1) で，脳腫瘍の原発巣と考えられた．脳腫瘍摘出後は，全脳照射を行ったが，肺癌に対する補助療法は行っていない．術後 7 年以上経過した現在再発の兆候はなく，外来通院中である．**結論**．同時性肺癌脳転移においても全脳照射を併用した積極的な combined resection により，生命予後及び QOL の改善が期待できると考えられる．(肺癌．2002;42:45-49)

索引用語 肺癌，同時性多発性脳転移，原発巣転移巣切除，長期生存

A Long-term Survival Case After Removal of Synchronous, Multiple, Brain Metastases Followed by Resection of Lung Cancer

Kazuya Fujinaga¹ ; Motoshi Takao¹ ; Fumiaki Watanabe¹ ;
Shinji Kanemitsu¹ ; Hideto Shimpo¹ ; Isao Yada¹

ABSTRACT **Background.** Brain metastases represent the most serious complication in lung cancer, and synchronous multiple brain metastases from lung cancer have been considered to indicate an unfavorable prognosis. **Case.** A 60-year-old man was seen for evaluation of a severe headache. A CT scan of the brain demonstrated multiple tumors in the right parietooccipital and frontotemporal regions. A chest X-ray revealed an abnormal shadow in the apex of the right lung, and a CT scan revealed a 1.4 × 1.2 cm mass with spiculation in the right S¹ region. The patient underwent right occipitotemporal and frontal craniotomy, and two masses were completely removed. Then, he received whole-brain radiation therapy. Six weeks later, he underwent right upper lobectomy. Histologically, the lesions of both the brain and the lung were squamous cell carcinomas, and brain tumors proved to be metastatic tumors from the lung cancer. He has been well with no evidence of recurrence for 7 years. **Conclusion.** Synchronous onset of multiple brain metastasis from lung cancer does not necessarily represent an unfavorable prognosis, and combined resection with radiation therapy can provide long-term survival in selected patients. (JJLC. 2002;42:45-49)

KEY WORDS Lung cancer, Synchronous multiple brain metastasis, Combined resection, Long-term survival

¹ 三重大学医学部胸部外科 .

別刷請求先: 藤永一弥, 三重大学医学部胸部外科, 〒514-8507
三重県津市江戸橋 2-714 (e-mail: kazu9911@clin.medic.mie-u.ac.
jp).

¹Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University School
of Medicine, Japan.

Reprints: Kazuya Fujinaga, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan (e-mail: kazu9911@clin.medic.mie-u.ac.jp)

Received October 24, 2001; accepted January 7, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

原発性肺癌の脳転移の頻度は30~50%とされ,¹そのうち単発性脳転移が約30%で多くは多発転移をきたす。²日常診療では、全身転移の一部として脳転移も発見され、通常は診断後1~6カ月で頭蓋内圧亢進、あるいは全身転移のために死亡し予後は不良である。³肺癌の脳転移に対しては、原発巣、転移巣に対する外科療法により予後の延長が認められる場合があるが、長期生存例の報告は少ない。特に肺原発巣と同時に脳転移巣が診断された同時型肺癌脳転移では、切除後の長期生存は期待できないとされている。⁴

今回多発性脳転移で発見された原発性肺癌で、脳転移巣切除後、肺原発巣に対する手術を施行し、7年以上無再発生存中の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：60歳，男性。

主 訴：頭痛

既往歴：58歳時肺炎，胃潰瘍

家族歴：特記事項なし

喫煙歴：20本/日×40年間

職業歴：農業

現病歴：1993年11月より頭痛を認めるようになったため、当院脳神経外科を受診した。精査にて右頭頂後頭葉領域及び右前頭葉に2個の腫瘤を認め、多発性脳腫瘍と診断された。脳腫瘍手術前の検査で右肺尖に異常陰影を指摘され、原発性肺癌の脳転移が疑われた。1994年1月10日に脳腫瘍摘出術が施行され、病巣が完全摘出され

たため、肺癌手術目的で同年2月当科へ転科となった。

入院時現症：脳神経外科入院時には、失行、左同名性半盲、鬱血乳頭、左片麻痺、四肢腱反射亢進を認めていたが、ステロイド投与及び脳腫瘍摘出により改善しており、当科入院時には神経学的な異常は認めなかった。

身長169cm、体重54kg、血圧150/98mmHg、脈拍70/min、結膜に黄疸なく、表在リンパ節は触知しなかった。心音は正常、呼吸音清、腹部は平坦、軟で肝、腎、脾は触知しなかった。

入院時検査所見(Table)：炎症所見は認めず、動脈血ガス分析、呼吸機能検査は正常範囲内であった。腫瘍マーカーはCEA 5.8 ng/ml (正常値<4.9)、SLX 82 U/ml (正常値<38)と上昇を認めた。

Table 1 . Laboratory data

Hematology		Pulmonary Function		
WBC	5770 /mm ³	VC	4090 ml	
Hb	11.5 g/dl	%VC	116%	
Ht	35.5%	FEV ₁	2790 ml	
Plt	29.1 × 10 ⁴ /mm ³	FEV ₁ %	94.8%	
BGA		Lung Scintigram		
pH	7.41	Proposed ope	VC (ml)	%VC
PaO ₂	77.2 mmHg	PUL	3968	112.4
PaCO ₂	45.1 mmHg	RUML	3496	99.0
Sat	95.1%	RP	2079	58.9
Serum Tumor Marker				
CEA	5.8 ng/ml			
SLX	82 U/ml			

RUL indicates right upper lobectomy; RUML, right upper middle lobectomy; and RP, right pneumonectomy.

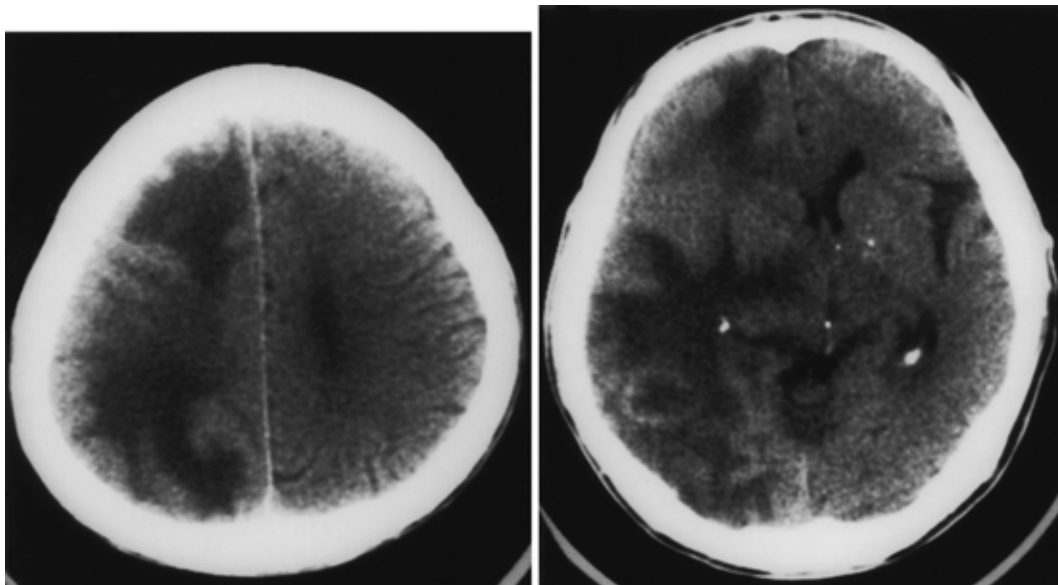


Figure 1. Brain CT scan showing two masses in the right parietooccipital and frontotemporal regions.

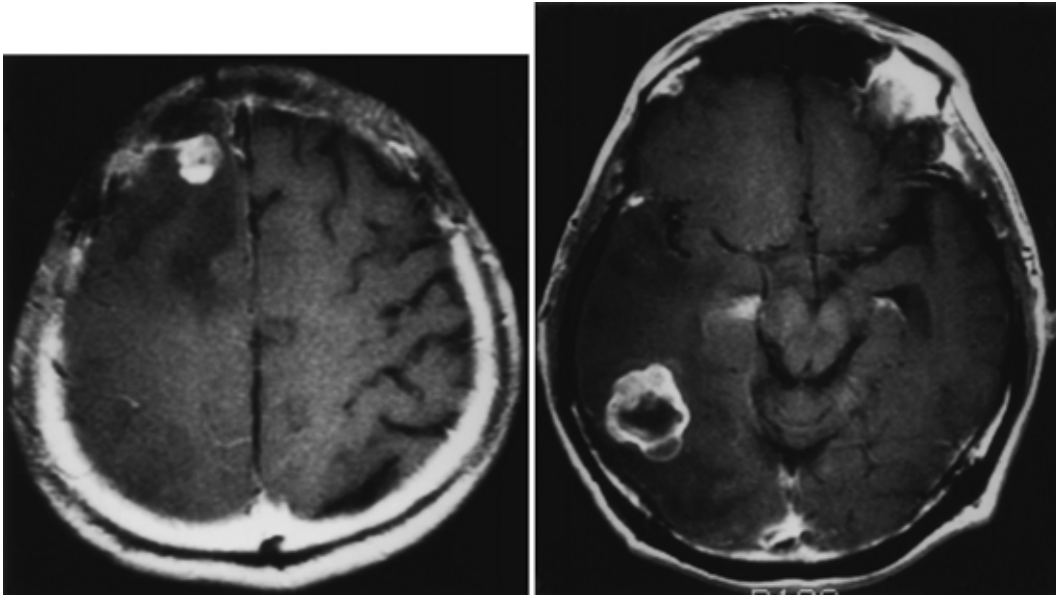


Figure 2. Brain MRI showing two masses with high intensity on the T2-weighted image.

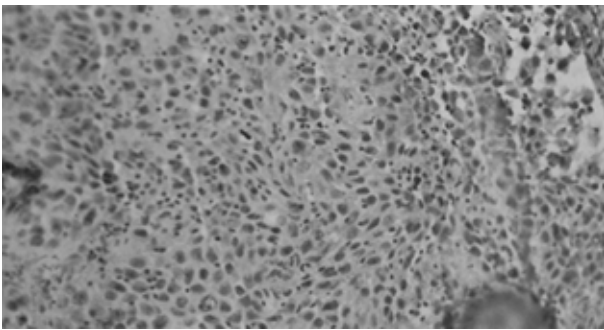


Figure 3. Microscopic finding of the brain tumor (H.E. × 200)

頭部 CT 所見 (脳腫瘍手術前) (Figure 1): 右頭頂後頭葉領域に約 3 cm の腫瘍を認めた。腫瘍はリング状に造影され、周辺に著明な浮腫を認めた。右前頭葉極付近にも周囲に著明な浮腫を伴う、約 1.5 cm の腫瘍を認めた。

頭部 MRI 所見 (脳腫瘍手術前) (Figure 2): 両病巣とも T2 強調像で高信号に描出され、輪状に enhance された。

これらの所見より開頭下脳腫瘍摘出術が施行され、病理検査の結果では両病巣とも低分化扁平上皮癌、もしくは大細胞癌との病理診断であった (Figure 3)。

術前に認めた病巣は 2 箇所とも、遺残なく切除され、周辺の浮腫も消失した。

入院時胸部 X 線所見 (Figure 4): 右肺尖部に径 1.5 cm の淡い陰影を認めた。

入院時胸部 CT 所見 (Figure 5): 右 S¹ に spiculation を伴った 1.4 × 1.2 cm の腫瘍を認めた。肺門、縦隔にリンパ節腫大は認めなかった。

気管支鏡検査では、可視範囲に異常は認めなかったが、B¹ からの擦過細胞診で非小細胞癌と診断された。

以上の所見より右 S¹ 原発、T1N0M1, stage IV (転移巣切除後) の非小細胞癌と診断した。脳外科手術による神経学的合併症は認めなかった。脳転移巣の完全摘出が行われており、他の部位での転移を認めなかったため、原発巣である肺癌に対して同年 2 月 21 日に根治手術を施行することとした。

手術所見: 右後側方切開、第 5 肋骨床で開胸すると、腫瘍は肺尖部 S¹ にあり拇指頭大で (Figure 6)、胸壁と癒着しており、壁側胸膜を 5 × 5 cm 合併切除し、右上葉切除術及び ND2b リンパ節郭清を施行した。

組織学的所見 (Figure 7): 核の多形化を伴う異形性の強い腫瘍細胞を認め、低分化型扁平上皮癌と診断された。また 11 番リンパ節に転移を認め、T3N1M1 と診断された。

術後経過: 術後経過は良好で、術後 11 日目に退院となった。その後、全脳照射 (50 Gy) を施行したが、肺癌に対する補助療法は施行していない。術後 7 年以上経過した現在も再発の兆候なく、元気に外来通院中である。

考 察

転移性脳腫瘍は、脳腫瘍の 15.4% を占めており、⁵ 剖検例で肺癌患者の 40.8% に認められたと報告されている。⁶ また、脳転移で発見された場合、原発巣としては肺癌が 72% と最も多いとされている。⁷

本症例は、多発性脳腫瘍診断後、全身検索で肺原発巣が発見された同時性の肺癌脳転移例である。同時性の肺癌脳転移例の頻度は松谷ら⁶ の報告では肺癌脳転移例の 43.3% とされている。これらの症例は一般的には、脳以

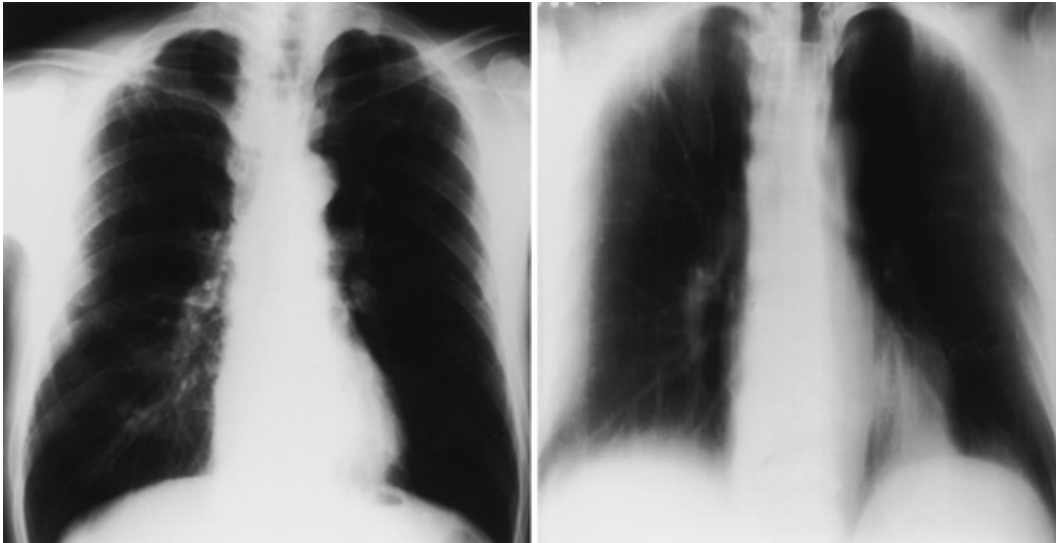


Figure 4. Chest X-ray showing a mass in the right lung apex.



Figure 5. Chest CT scan showing a mass measuring 1.4 × 1.2 cm in right S¹.

外の臓器への転移がある場合が多く、完全切除の対象にならないことが多い。

一般的に肺癌の脳転移例は予後は不良であり、脳転移の診断からの自然予後は中間生存期間（MST）で1～6カ月とされており、原発巣と転移巣が共に手術（転移巣に対する補助療法含む）を施行された症例でも、MSTで約12カ月、1年生存率43～60%、2年生存率22～37%と報告されている。⁸ 転移巣に対して放射線療法を施行せず手術摘出のみを施行した症例ではMST2～6カ月、1年生存率30%以下と更に予後不良であるとされている。⁶ 同時性及び異時性の比較では、肺癌脳転移例では、異時性の方が転移巣に関してはより非浸潤的で予後

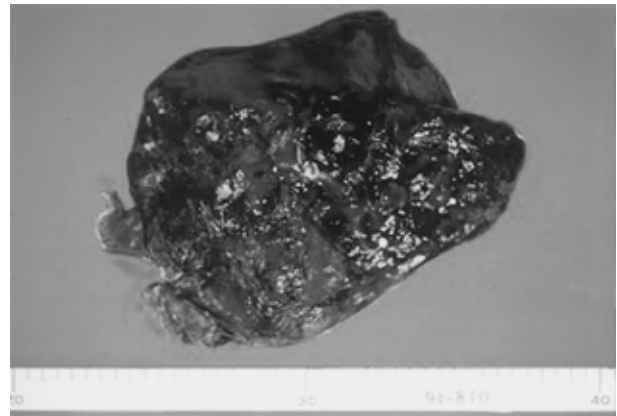


Figure 6. Macroscopic findings of the resected specimen.

は比較的良好とする報告^{1,9}や脳転移をきたすまでの期間が長いほど、予後は比較的良好であるとする報告もあるが、¹⁰ 統一した見解はない。しかし一般的に同時性脳転移に対する外科的治療成績は、不良であると考えられており、異時性のMST13カ月、1年生存率65～82%¹¹に比し、同時性では、MST9カ月、1年生存率は41.2%と報告されている。⁶

同時性脳転移のもう一つの問題点として、肺原発巣に対する治療方針がある。同時性では、stage IVの肺癌であるため、基本的には原発巣に対する手術適応はないとする考えもあるが、転移性脳腫瘍症例中、5年以上の長期生存例の70%以上が肺癌であるとする報告があり、¹⁰ さらに肺癌の場合は、脳転移が唯一の転移巣である場合があり、原発巣を摘出した症例では比較的予後が良いとする報告⁶もあり、両者を積極的に手術すべきとする考えも多い。

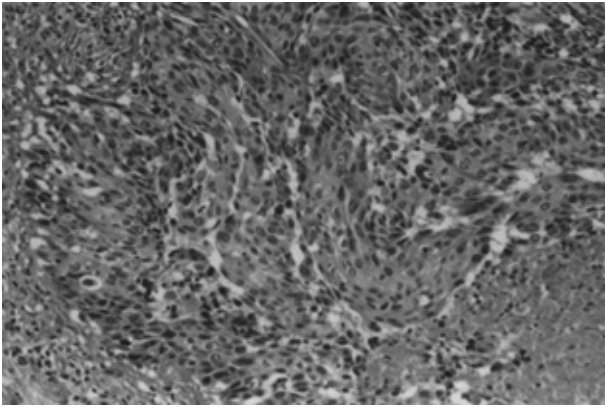


Figure 7. Histological finding of the resected tumor, showing poorly differentiated squamous cell carcinoma (H.E. x 200)

脳転移巣に対する治療方法としては、転移巣の外科的摘出、放射線療法(全脳照射、局所照射)、化学療法、radiosurgeryがあり、これらが個々の症例に応じて併用される。手術適応は、基本的には単発性で、原発巣を含む脳外病巣がコントロールされていることが基本であるとされている¹⁰。手術摘出のみでは、残存腫瘍の局所再発を防止できず、一般的には手術治療は術後放射線治療を前提に行われ、手術と術後照射に約2カ月を要することから少なくとも6カ月以上の生存が見込める症例に外科治療が考慮されることとなる⁹。手術治療と放射線治療のcombined approachではMSTは9~10カ月と、手術治療単独の2~6カ月あるいは放射線治療単独の3~6カ月に比して、良好な成績が得られている^{6,12}。放射線治療としては外照射およびradiosurgeryがあるが、特に径3cm以内の小さな転移巣はradiosurgeryの良い適応とされる。近年では γ -knifeでも多発例に対して良好な成績が報告されているが¹³、画像で描出される腫瘍本体のみの照射では局所再発をきたす可能性があり、全脳照射が一般的な治療選択となっている。

術後補助療法は、本症例では脳転移巣が多発であり、切除部位外に微小転移が脳内に存在する可能性を考慮し、全脳照射を施行した。一方、①肺癌病変が完全切除であったこと②脳転移には脳血液関門より化学療法の効果が期待できにくい③脳以外の多臓器にも転移があるとすれば多臓器遠隔転移例であり予後は著しく不良であり、入院期間を延ばすより早期社会復帰の方が望ましいと考え、肺癌に対する術後補助化学療法は施行しなかった。肺癌の脳転移例の予後因子としては一般に、原発巣を含めた脳外病巣が無いまたは制御されている¹²、リンパ節転移を認めない⁸、転移巣が単発性である、年齢が60歳以下である¹⁴などがあげられるが、本症例は多発転移で、さらにリンパ節転移(N1)を認めており、長期生存

例は非常にまれな症例と考えられる。同時性脳転移では単発性に対する手術例の報告は散見するが、本症例のごとく多発性脳転移手術症例の長期生存の報告は我々が調べ得た範囲ではなかった。

以上より脳転移合併肺癌では多発性転移であっても、脳以外に遠隔転移がない場合、全脳照射を併用した積極的なcombined resectionにより、生命予後及びQOLの改善が期待できると考えられた。

REFERENCES

1. Magilligan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to the lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg.* 1986;42:360-364.
2. Mussi A, Janni A, Pistolesi M, et al. Surgical treatment of primary lung cancer and solitary cerebral metastasis. *Thorax.* 1985;40:191-193.
3. Homayoun S, Paul AK. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Chest.* 1996;109:271-276.
4. Magilligan DJ Jr, Rogers JS, Knighton RS, et al. Pulmonary neoplasm with solitary cerebral metastasis. Result of combined excision. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72:690-698.
5. 金久禎秀, 加地正郎. 肺癌肉腫による小脳転移の1例. 臨床神経. 1993;33:1170-1174.
6. 松谷雅生, 中村 治. 肺癌脳転移に対する治療. 癌の臨床. 1995;41:1504-1510.
7. van de Pol M, van Aalst VC, Jan TW, et al. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol neurosurg Psychiatry.* 1996;61:321-323.
8. Torre M, Quaini E, Chiesa G, et al. Synchronous brain metastasis from lung cancer. Result of surgical treatment in combined resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:994-997.
9. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, et al. Surgical treatment of single brain metastasis: factor associated with survival. *Cancer.* 1980;45:381-386.
10. 中川秀光, 早川 徹. 転移性脳腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法. 1996;23:1235-1247.
11. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma: surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer.* 1986;58:641-649.
12. Rodrigus P, Brouwer PD, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factor and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer.* 2001;32:129-136.
13. 芹澤 徹, 井内俊彦, 小野純一, 他. 非小細胞肺癌の多発脳転移に対するGamma Knifeの治療成績. 全脳照射を中心とした集学的治療法との比較. 肺癌. 2001;41:123-129.
14. Wronski M, Arbit E, Burt M, et al. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J Neurosurg.* 1995;83:605-616.