

## 完全切除後の初発再発形式として癌性胸膜炎を来した 肺癌症例の検討

太田安彦<sup>1</sup>・飯野賢治<sup>1</sup>・田村昌也<sup>1</sup>・  
佐藤日出夫<sup>1</sup>・片柳和義<sup>2</sup>・車谷 宏<sup>2</sup>

**要旨** **目的**．完全切除後に癌性胸膜炎を初発再発した肺癌症例につき検討を行った．**方法**．過去 10 年間に切除を行った原発性肺癌 455 例のうち初発再発形式として癌性胸膜炎を診断できた 6 例につき臨床病理学的検討を行った．**結果**．肺癌組織型はすべて末梢型の腺癌であった．組織学的胸膜浸潤の程度は 6 例中 2 例のみが P2 であり，臓側胸膜面に癌露出を認めない症例が多かった．組織学的には脈管侵襲が高頻度に認められた．術後無病期間は平均 34 ヶ月と術後比較的長い時間経過を経て発症する傾向がみられた．再発後の中間生存期間は 14 ヶ月と不良であったが，抗癌剤の胸腔内投与を含めた化学療法を試みた結果，再発後 2 年以上の生存例が 2 例存在した．**結論**．胸膜浸潤に伴う直接的胸腔内播種以外に脈管経路での胸膜転移から癌性胸膜炎の形成された可能性が示され，臓側胸膜を穿破せずとも癌性胸膜炎が生じる可能性がある．本病態に対しては状態の許す限り積極的な加療が望まれる(肺癌．2002;42:249-253)  
**索引用語** 肺癌，再発，癌性胸膜炎，予後，化学療法

## Clinicopathological Assessment of Lung Cancer With Carcinomatous Pleuritis on Initial Relapse After Complete Resection

Yasuhiko Ohta<sup>1</sup>; Kenji Iino<sup>1</sup>; Masaya Tamura<sup>1</sup>;  
Hideo Sato<sup>1</sup>; Kazuyoshi Katayanagi<sup>2</sup>; Hiroshi Kurumaya<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** This study was undertaken to evaluate the clinical results of lung cancer patients with carcinomatous pleuritis on initial relapse. **Methods.** Out of 455 surgically treated lung cancer patients in the past decade, six patients (1.3%) developed carcinomatous pleuritis as the initial sign of relapse. All of the six patients had undergone complete resection of the primary tumor. The outcomes and clinicopathological characteristics were assessed. **Results.** All cases were peripheral type adenocarcinoma. Only 2 cases showed P2 of visceral pleural invasion. Venous or lymphatic invasion were frequently found in the histological sections. The mean disease-free interval after the operation was 34 months. Among the six patients, 2 cases survived beyond 2 years after treatment by intrapleural administration of anti-cancer drugs and systemic chemotherapy. The median survival after the development of carcinomatous pleuritis was 14 months. **Conclusion.** The results showed the possible association of blood/lymphatic routes with the development of carcinomatous pleuritis. In some lung cancer patients with carcinomatous pleuritis on initial relapse, long-term survival can be expected by aggressive interventions consisting of intrathoracic and/or systemic chemotherapies. (JJLC. 2002;42:249-253)

**KEY WORDS** Lung cancer, Recurrence, Carcinomatosa pleuritis, Prognosis, Chemotherapy

石川県立中央病院 <sup>1</sup>呼吸器外科，<sup>2</sup>病理．  
別刷請求先：太田安彦，石川県立中央病院呼吸器外科，〒920-8530 石川県金沢市南新保町又 153 (e-mail: yohta@ipch.jp)．  
Department of <sup>1</sup>Thoracic Surgery and <sup>2</sup>Pathology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Japan.  
Reprints: Yasuhiko Ohta, Department of Thoracic Surgery,

Ishikawa Prefectural Central Hospital, 153 Nu, Minamishinbomachi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8530, Japan (e-mail: yohta@ipch.jp)

Received February 25, 2002; accepted April 11, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

術後の転移/再発は手術時に既に存在する微小癌転移の顕在化によると考えられるが、癌性胸膜炎に関して転移経路はなお不明確である。胸膜播種/転移は多くの場合肺内転移、縦隔肺門リンパ節転移、胸壁転移等の転移病巣より二次的に癌性胸膜炎が派生することが多いが、一方で肺癌手術後に初発再発として癌性胸膜炎を来す症例が希ながら存在する。その臨床像は報告も少なく不明確であり、再発機序についても明確な見解はない。今回、初発再発形式として癌性胸膜炎を来した肺癌症例につき臨床病理学的見地からその再発機序を探るとともに、治療成績を含めた臨床像につき検討を行った。

## 対象と方法

1992年1月から2001年12月までの10年間に当科で経験した原発性肺癌切除例455例のうち初発再発形式として癌性胸膜炎を診断できた症例は6例(1.3%)であった。内訳は男性4例、女性2例、原発巣手術時の平均年齢は68.7歳(50~81歳)であった。全例血性胸水の貯留を認め、胸水細胞診あるいは胸膜生検により癌性胸膜炎の診断が確定した。なお再発の確認された時点での全身CTおよび腫瘍スキャンの結果から、肺、縦隔をはじめとした局所および遠隔臓器に明らかな転移病巣は認められず、癌性胸膜炎を初発転移巣と診断した。転移を認めたリンパ節については、節外性の進展の有無を病理組織学的に再検討した。

腫瘍辺縁部におけるホルマリン固定後パラフィン包埋標本より連続切片を作成し、血管膜透過性因子としてvascular endothelial growth factor (VEGF)の発現性をVEGFポリクローナル抗体(Santa Cruz Biotechnology, St Louis, USA)を用いて、また走化性因子としてautoclin motility factor receptor (AMFR)の発現性を抗ヒトAMFRモノクローナル抗体(岐阜薬科大学, 羽賀新世博士より供与)を用いて以前報告した如き染色条件にて免

疫組織学的に評価した<sup>1,2</sup>。なお、陰性対照の染色は一次抗体を省略して行った。

## 結果

肺癌は全例、末梢型腺癌であり、分化度は高分化型が2例、中分化型が3例、低分化型が1例であった。原発部位は左側3例、右側3例、上葉発生3例、下葉発生3例と腫瘍の局在に差は認めず、最大腫瘍径の平均値は3.4 cm(1.5~8.3 cm)であった。原発病巣の術後病期はIB期3例、IIB期1例、IIIA期1例、IIIB期1例であり、リンパ節転移を2例に、また同一肺葉内における肺内転移を1例に認めた。術式は、1肺葉切除5例、2葉切除1例であり、全例において系統的リンパ節郭清術を伴う完全切除が施行された。手術時、全例において肺切除後に滅菌蒸留水による胸腔内の洗浄が施行されていた。病理組織学的所見に基づく原発腫瘍の胸膜浸潤の程度は、P2が2例、P1が3例、P0が1例であった。脈管侵襲は6例中5例に認められ、4例がリンパ管侵襲を、3例が静脈侵襲を有していた。転移を認めたリンパ節については、明らかな節外性の進展を示す所見は認められなかった。手術後に癌性胸膜炎にて再発を来すまでの期間は5~84ヶ月(平均34.3ヶ月)であった。6例の臨床病理学的諸因子をTable 1に示した。再発後6例全例にチューブドレナージが施行され、抗癌剤の胸腔内投与を含め化学療法が行われた。抗癌剤の胸腔内投与は5例に施行され、81歳の高齢者と全身PSが不良であった2例を除く4例に対してプラチナ製剤を基調とした全身化学療法が施行された(Table 2)。原発腫瘍手術後の3および5年生存率はそれぞれ50.0%と33.3%であり、4例が癌死、1例が他病死(脳出血)、1例が術後9年4ヶ月(再発後2年5ヶ月)を経て生存中であった。癌性胸膜炎発症後の3年生存率は33.3%、中間生存期間は14ヶ月であった。

6例すべての症例において、腫瘍細胞の50%以上にVEGFとAMFRの染色性を認め、両因子の肺癌組織での強発現性が確認できた(Figure 1)。

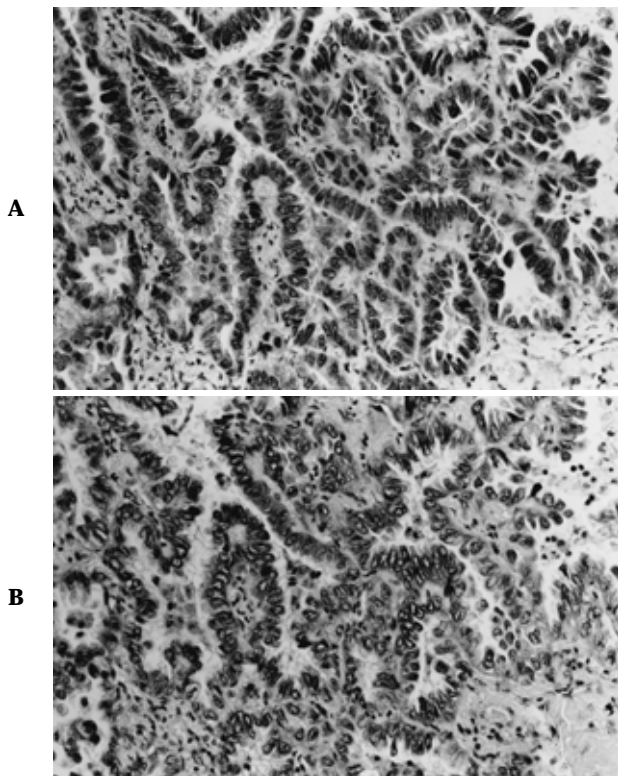
**Table 1.** Clinicopathological characteristics of the patients

Case	Sex/Age	Location of tumor	Operative procedure	Pathological subtype	Differentiation	Tumor size (cm)	TNM	P-stage	P Ly V	DFI	Survival after recurrence
1.	M/71	RUL	Lobectomy	Adeno	P/D	3.0	200	IB	2 + +	3Y6M	7M Dead
2.	M/50	RUL	Bilobectomy	Adeno	M/D	3.5	220	IIIA	1 + -	7Y	2Y5M Alive
3.	M/74	LLL	Lobectomy	Adeno	M/D	8.3	210	IIB	0 + +	5M	1Y1M Dead
4.	M/67	RUL	Lobectomy	Adeno	W/D	2.1	200	IB	2 + -	1Y9M	1Y2M Dead
5.	F/69	LLL	Lobectomy	Adeno	M/D	1.5	200	IB	1 - +	9M	1Y3M Dead (non-cancerous)
6.	F/81	LLL	Lobectomy	Adeno	W/D	2.0	400	IIIB	1 - -	3Y9M	3Y9M Dead

RUL indicates right upper lobe; LLL, left lower lobe; P/D, poorly differentiated; M/D, moderately differentiated; and W/D, well differentiated.

**Table 2.** Chemotherapies used for carcinomatous pleuritis

Case	Sex/age	Intrathoracic administration of anti-cancer agents	Systemic chemotherapy	Survival after recurrence
1.	M/71	+(ADM)	-	7M Dead( cancerous )
2.	M/50	+(CDDP)	+(CDDP, VNR, TAX)	2Y5M Alive
3.	M/74	+(ADM)	+(CDDP, VNR)	1Y1M Dead( cancerous )
4.	M/67	-	+(CDDP, VNR)	1Y2M Dead( cancerous )
5.	F/69	+(ADM)	+(TAX, CBDCA)	1Y3M Dead( non-cancerous )
6.	F/81	+(ADM)	-	3Y9M Dead( cancerous )



**Figure 1.** Examples of immunohistochemical staining for VEGF (A) and AMFR (B) in consecutive sections. VEGF antigen was mainly identified in the cytoplasm of cancer cells in addition to the interstitial epithelial components. AMFR antigen was mainly identified in the cell membrane and cytoplasm of cancer cells.

## 考 察

癌性胸膜炎の組織型は腺癌が多いが<sup>3</sup>、今回検討を行った癌性胸膜炎を初発再発した肺癌症例6例の組織型はいずれも腺癌であった。胸腔内に至る癌細胞の転移経路としては、1)原発腫瘍の胸膜浸潤・穿破に伴う胸腔内播種、2)血行路あるいはリンパ行路を介しての胸膜転移、3)血管膜の透過性亢進に伴う循環血中の癌細胞の胸

腔内への滲出、4)胸膜面におけるstomaを介した癌細胞の胸腔内への遊出、5)手術操作に伴う胸腔内散布等が考えられるが、その成立機序は明確ではない。1)の可能性に関して、原発腫瘍の胸膜浸潤の程度は、意外なことにP2は2例のみで、残り4例においては臓側胸膜面での癌の明らかな露出を認めなかった。すなわち、1)以外の再発機序の存在が考慮された。P0であった1例およびP1であった3例中1例においては、肺癌手術時に肺門ないし縦隔リンパ節に転移を来していたが、リンパ節転移に関しては組織学的にも節外進展を示す所見はなく、リンパ節転移巢よりの二次的な胸腔内播種の可能性は否定的と思われた。P2例2例とP0/P1例4例中3例においてはリンパ管ないし静脈侵襲が存在しており、脈管経路を介した胸膜転移の可能性が考慮された。なおP1症例中、病理組織学的に脈管侵襲を確認できなかった1例においては同一肺葉内に存在した肺内転移巢が臓側胸膜に浸潤しており、ここより胸腔内に癌細胞が播種した可能性が考慮された。4)のstoma説に関しては、解剖学的に肺靭帯胸膜面に高密度に存在することから、この部位におけるリンパ槽に捕捉された転移癌細胞がstomaを介して胸腔内に遊出する可能性が報告されている<sup>4</sup>。ただしこの場合、リンパ路の流れからみると逆行性の進展となり、癌性胸膜炎の成立には癌細胞自身の運動性あるいは走化性という能力の付帯性が重要な因子のひとつになるとと思われる。5)の手術操作に伴う胸腔内散布として、手術時に胸腔内に流出した血液やリンパ液とともに循環血液中の癌細胞が播種した可能性が考慮される。この場合、循環血液中の癌細胞が転移形成能力を有するか否かが問題となるが、実際に高転移株であるB16メラノーマ細胞をマウスの静脈内に移植した実験系では24時間後に1%の腫瘍細胞しか血液中に生き残れず、肺に捕捉された腫瘍細胞数も $2 \times 10^5$ 個の移植で2週目には400個にすぎなかったという実験結果<sup>5</sup>が報告されている。また、手術時には随時胸腔内の洗浄が滅菌蒸留水を用いて十分に施行されており、循環血中の癌細胞が術中に血液とともに胸腔内に流れ出し癌性胸膜炎を形成した可能性は低いと考える。

胸腔内あるいは胸水中に癌細胞の出現する機序と胸水の成因とは必ずしも一致するものではない。一般に胸水は体循環支配の壁側胸膜毛細管より漏出した後、膠質浸透圧の低いものは肺循環系末梢に位置する臓側胸膜毛細管、膠質浸透圧が血清に近い胸水は壁側胸膜の stoma を介してリンパ管内に再吸収されて過剰な胸水の貯留が防止されている<sup>6-9</sup>。肺癌における胸水の成因には、1) 壁側胸膜への転移浸潤による毛細管の透過性亢進に起因した過剰滲出、2) リンパ節転移や腫瘍巣による圧排からのリンパ路の閉塞や脈管還流障害による臓側胸膜での吸収障害、3) 低蛋白血症や肺炎等の担癌病態に伴う二次的な要因、が複合的に関与しているものと考えられる。ただし、壁側胸膜への癌浸潤に伴う滲出性胸水は急速且つ大量に貯留する機会が多いのに対し、臓側胸膜の吸収障害に起因した胸水の貯留量は比較的少ないとされており、大量の胸水貯留を来す場合の多い悪性胸水の成因として1) の壁側胸膜関与の重要性が考慮される。近年、血管膜透過性の亢進に関わる因子として vasoactive なペプチドである血管内皮増殖因子 VEGF が注目され、胸水中における VEGF 発現性の亢進と悪性胸水形成との関与が報告されている<sup>10-14</sup>。癌性胸膜炎の成立機序に関して、我々も以前にヌードラットを用いた転移モデルでの検討や胸膜播種を伴った肺癌切除標本を用いた解析から転移関連因子として VEGF とともに AMFR の発現性が胸腔内播種の成立に関与している可能性を報告した<sup>14,15</sup>。これら転移関連因子との相関性はまた、本病態が局所病変というよりはむしろ遠隔転移の危険性を有した病態であることを支持する結果と考える。翻るに、今回の癌性胸膜炎を初発再発した肺癌組織において胸膜露出を必ずしも伴わず、肺癌組織内での脈管侵襲が高頻度に認められたことは脈管経路での癌性胸膜炎の成立機序を支持する結果といえる。また、症例数は少ないものの、今回検討した6例全例において VEGF と AMFR の強い発現性を免疫組織学的に確認でき、胸膜播種/転移の形成に両因子が関与している可能性が支持された。術中の胸水洗浄細胞診は施行されなかったが、手術時たとえ胸膜面での癌の露出がなくとも胸膜に近接して発生した末梢型肺癌に対しては、脈管経路の胸膜播種/転移の可能性を念頭に置き、胸腔内洗浄細胞診をルーチンに施行する方針を我々は現在とっている。

癌性胸膜炎において胸腔内に投与する薬剤としては従来、CDDP あるいは ADM といった抗癌剤とともにテトラサイクリンや OK-432 といった胸膜癒着剤が一般に用いられてきた。抗癌剤に関しては胸腔内での薬剤濃度の維持、胸腔内での薬剤分布の均一性、抗癌剤としての感受性等が問題となる。CDDP や ADM といった水溶性薬剤の場合、胸膜よりすみやかに吸収され血中移行するため胸腔内で高濃度を長時間維持することは困難である。

近年、胸腔内投与した際のクリアランスの低さから、胸腔内癌細胞に対する長時間の薬剤暴露が可能であるとして非水溶性抗癌剤である Paclitaxel の胸腔内投与の癌性胸膜炎に対する有効性が報告<sup>16</sup>されており、現在我々も Paclitaxel の長時間胸腔内投与を癌性胸膜炎症例に対して試みている。ただし、癌性胸膜炎症例の多くが局所コントロール後に遠隔再発にて死亡することより、本病態に対しては有効性の期待できる全身治療の開発も重要な課題である。無作為試験ではないため症例のバイアスという問題は残るが、外科的切除を試みた肺癌胸膜播種例においては、実際に術後全身化学療法を施行した群の予後が無施行群に比し良好な傾向にあることを我々は以前報告した<sup>14</sup>。ちなみに、我々の経験した癌性胸膜炎の初発再発後に2年以上の生存を果たした1例に対しては CDDP の胸腔内投与とともに CDDP と TAX を基調とした全身化学療法が施行されていた。

以上、癌性胸膜炎にて初発再発を来した肺癌完全切除例6例につき検討を行った。原発巣の病理所見では、臓側胸膜面での癌露出を必ずしも認めなかった一方で脈管侵襲が高頻度に認められた。再発の機序として、脈管経路を介した胸膜転移の可能性が示唆され、必ずしも臓側胸膜を穿破せずとも癌性胸膜炎が成立する可能性を念頭に置く必要がある。抗癌剤の胸腔内投与を含めた積極的な化学療法を施行した結果、再発後2年以上の生存例が2例存在したが、β例中他病死1例を除く4例は遠隔転移により癌死した。本病態に対しては患者の状態の許す限り積極的な治療方針をとるべきだが、抗癌剤の選択や投与方法を含めた治療法の改良とともに全身療法の導入が予後改善に必要と考える。

## REFERENCES

1. Ohta Y, Nozawa H, Tanaka Y, et al. Increased vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor-c and decreased nm23 expression associated with microdissemination in the lymph nodes in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119:804-813.
2. Kara M, Ohta Y, Tanaka Y, et al. Autocrine motility factor receptor expression in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:944-948.
3. 岸本 進, 坂谷光正則. 肺癌と癌性胸膜炎. 内科. 1985; Mook 29:258-263.
4. 劉 少雄, 大城 久, 加藤靖文, 他. 胸膜癌症の発症にかかわる肺靭帯の役割. 肺癌. 2001;41:643-648.
5. Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with 125I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst.* 1970;45:773-782.
6. 中村泰三. 正常胸腔に少量の胸水が存在するメカニズムについて. 日胸. 1981;40:641-648.
7. 長尾啓一. 癌性胸膜炎. 呼吸. 1984;3:1295-1299.
8. 荻野雅弘, 小池憲章, 佐藤和弘, 他. 胸水 CEA の診断意

義 . 癌と化療 . 1984;11:1770-1773.

- 9 . Baciewicz FA Jr. Malignant pleural effusion. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al, eds. *Lung Cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:1027-1037.
- 10 . Dvorak HF, Nagy JA, Berse B, et al. Vascular permeability factor, fibrin, and the pathogenesis of tumor stroma formation. *Ann NY Acad Sci*. 1992;667:101-111.
- 11 . Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol*. 1993;109:195-199.
- 12 . Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res*. 1999;5:3364-3368.
- 13 . Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor ( VEGF ) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999;54:707-710.
- 14 . Ohta Y, Tanaka Y, Hara T, et al. Clinicopathological and biological assessment of lung cancers with pleural dissemination. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1025-1029.
- 15 . Ohta Y, Kimura K, Tamura M, et al. Biological characteristics of carcinomatosa pleuritis in orthotopic model systems using immune-deficient rats. *Int J Oncol*. 2001;18:499-505.
- 16 . Perng RP, Wu MF, Lin SY, et al. A phase I feasibility and pharmacokinetic study of intrapleural paclitaxel in patients with malignant pleural effusions. *Anti-Cancer Drugs*. 1997;8:565-573.