

## 肺癌の副腎転移術後の局所再発に対し Uracil-Tegafur (UFT) が著効した 1 症例

阿部典文<sup>1</sup>・山田典子<sup>1</sup>・石原照夫<sup>1</sup>・小檜山律<sup>2</sup>

**要旨** — **背景**. 副腎が肺癌転移の好発臓器であることはよく知られており, 近年, 画像診断の進歩と相まって単発副腎転移に対する切除後の長期生存例の報告も散見される. しかし, 術後の局所再発に対する有効な治療法はないのが現状である. 今回, 不完全な副腎転移切除後の局所再増殖病変が Uracil-Tegafur (UFT) の投与により消失し, 術後 3 年 6 ヶ月無再発生存している症例を経験したので報告する. **症例**. 71 歳の男性. 原発性肺癌 (腺癌) に対し, 左下葉切除術・ND2a を施行した. 病理病期は pT2N0M0 Stage IB であった. 切除後 11 ヶ月目の腹部 CT で径 65×50 mm 大の右副腎腫瘍が指摘され, 右副腎摘出術を施行したが, 肝への直接浸潤を認め, 肉眼的・組織学的ともに切除断端陽性であった. 病理学的に肺癌の副腎転移と診断された. 右副腎摘除 3 ヶ月後の CT で副腎切除断端部の残存腫瘍の再増殖が指摘され, 術後 5 ヶ月には更なる増大傾向と肝への著明な浸潤が認められたため, UFT (300 mg/日) の投与を開始した. 同治療開始後, 病変は急速に縮小し, 投与 8 ヶ月後の CT で完全に消失した. 以後, UFT 投与を継続しているが, 副腎転移術後 3 年 6 ヶ月経過した現在も無再発生存中である. **結論**. 今回の経験から肺癌の副腎転移に対する UFT の有効性が示唆されたので報告する. (肺癌, 2006;46:161-165)

**索引用語** — 副腎転移, 肺癌, 化学療法, UFT

## A Long-term Surviving Case of Recurrent Adrenal Metastasis of Lung Cancer Treated by Uracil-Tegafur

Norifumi Abe<sup>1</sup>; Noriko Yamada<sup>1</sup>; Teruo Ishihara<sup>1</sup>; Ritsu Kohiyama<sup>2</sup>

**ABSTRACT** — **Background**. Metastatic adrenal tumors are frequently found at autopsy in patients with lung cancer. In recent years, metastases have been detected earlier because of the advances in diagnostic radiology. There have been an increase in reports that adrenalectomy improved the prognosis. However, there is no effective treatment for local recurrence after adrenalectomy. We encountered a long-term survivor who responded remarkably to treatment with uracil-tegafur (UFT). **Case**. A 71-year-old man underwent left lower lobectomy for lung cancer (adenocarcinoma, pT2N0M0 stage IB). Five months later, CT scan showed a right adrenal tumor. Adrenalectomy was performed, and a histopathological diagnosis of metastatic adrenal tumor was given. Local recurrence was noted 3 months later, with the tumor gradually invading upon the liver. UFT (300 mg/day) was administered, resulting in a reduction in the size of the tumor. Eight months later, the tumor had disappeared on CT. Three and a half years after the adrenalectomy, the patient is alive without further recurrence. **Conclusion**. These findings indicate the efficacy of UFT in a case of adrenal metastasis of non-small cell lung cancer. (*JJLC*. 2006;46:161-165)

<sup>1</sup>NTT 東日本関東病院呼吸器科・肺外科; <sup>2</sup>深谷赤十字病院呼吸器外科.

別刷請求先: 阿部典文, NTT 東日本関東病院呼吸器科・肺外科, 〒141-8625 東京都品川区東五反田 5-9-22 (e-mail: nabe-tokyo@umin.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Tract Surgery, Kanto Medical Center NTT, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Tract Surgery, Japa-

nese Red Cross Society Fukaya Hospital, Japan.

Reprints: Norifumi Abe, Department of Respiratory Surgery, Kanto Medical Center NTT EC, 5-9-22 Higashi-gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141-8625, Japan (e-mail: nabe-tokyo@umin.ac.jp).

Received January 5, 2006; accepted March 13, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

**KEY WORDS** — Adrenal metastasis, Lung cancer, Chemotherapy, UFT

## はじめに

近年、画像診断の進歩と相まって肺癌の単発副腎転移に対する切除後の長期生存例の報告は増えつつある。しかし、切除後の局所再発には有効な治療法がないのが現状である。

今回我々は、副腎転移切除後の局所再発に対しUFT投与が著効した症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：71歳，男性。

主訴：無症状（CTで右副腎腫瘍指摘）。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：左肺癌に対し左下葉切除術，ND2aを当科で施行した。病理診断は低分化型腺癌であり，病理病期はpT2N0M0 StageIB期であった。肺切除後11ヶ月，フォローアップのために施行したCTで右副腎に径65×50mm大の腫瘍を認め，精査加療目的に当科に入院した。

入院時現症：身長164cm，体重50kg，血圧124/68mmHg，脈拍68/分整。その他理学所見には，異常は認めなかった。

入院時一般検査：血液・生化学検査に異常なく，血中および尿中の副腎ホルモンはすべて正常範囲内であった。腫瘍マーカーはCEAが6.2ng/mlと軽度上昇していた。

胸部X線検査：左下葉切除後状態で，再発を疑わせる

所見はなかった。

腹部造影CT（肺癌術後11ヶ月）：右副腎にやや不均一に造影される径65×50mm大の不整な腫瘍を認めた（Figure 1）。また，肺切除5ヶ月後の胸部CTを見直した結果，その時点でも右副腎に径20mm大の腫瘍病変が確認できた（Figure 2）。

脳MRI，胸部CT，骨シンチを施行したが他臓器に病変は指摘されなかった。肺癌手術前に15.6ng/mlと上昇し肺切除後は正常範囲に改善していたCEAが6.2ng/mlと再上昇していること等より，肺癌の右副腎転移と診断し，肺癌術後11ヶ月目に当院泌尿器科で右副腎摘出術を施行した。

手術所見：左側臥位とし，第11肋骨上の腰部斜切開，後腹膜アプローチで副腎に到達した。腫瘍は肝へ広く浸潤しており完全切除はできなかった。

病理組織学的所見：検体は10×70×60mm大の副腎腫瘍で，大部分を黄色調，分葉状を呈する腫瘍が占め，辺縁のごく一部に既存の副腎を認めた。組織像は前回手術した左肺癌の組織像と類似しており肺癌の副腎転移と診断した。また，肉眼的に腫瘍は断端に露出しており，組織学的にも同部に癌の浸潤が確認された（Figure 3）。

術後経過：術後経過は特に問題なく，術後14日目に退院した。術後化学療法は，ご本人とご家族の同意が得られず経過観察することとなった。右副腎摘除3ヶ月後の腹部CTで右副腎切除部に65×45mm大の内部が不均一に造影される腫瘍影が指摘され，切除標本の肉眼および病理学的所見で断端陽性が確認されていたため，残存



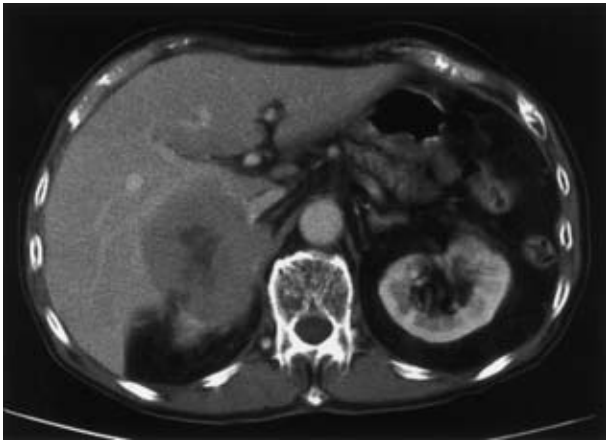
**Figure 1.** Chest CT scan shows a right adrenal tumor 6.5 cm in diameter at 11 months after left lower lobectomy.



**Figure 2.** Chest CT scan shows a right adrenal tumor 2.0 cm in diameter at 5 months after surgical resection.



**Figure 3.** Microscopic findings of the resected adrenal tumor with invasion to the liver. (H.E. stain, ×100)



**Figure 4.** Abdominal CT scan shows a right adrenal recurrent tumor 10 cm in diameter and an invasion of liver at 5 months after adrenal resection.

腫瘍の再増殖と診断した。術後5ヶ月のCTで同病変は80×65 mm大に更に増大し、肝への著明な浸潤も認められた(Figure 4)。CBDCA等の化学療法を検討したが、全身倦怠感・食欲不振・体重減少が著しかったため同治療は断念し、UFT-E顆粒300 mg/日の内服を開始した。同治療開始により急速に全身状態は改善し、内服4ヶ月後のCTでは同腫瘍は25 mm大に縮小し、8ヶ月後のCTでは完全に消失した(Figure 5)。以後、UFT投与を継続しつつフォローしているが、術後3年6ヶ月経過した現在も無再発生存中である。

## 考 察

副腎は肺癌の転移を来しやすい臓器であることはよ



**Figure 5.** Abdominal CT scan shows no adrenal recurrent tumor at eight months after administration UFT.

く知られており、剖検例でその頻度は肺、肝について3番目に多く30~40%と報告されている<sup>12</sup>が、臨床症状はその解剖学的位置および機能的特性より無症状のことが多く、発見が遅れることが多かった。しかし、近年の画像診断の進歩と相まって単発副腎転移が発見される頻度は増加しつつある。

転移経路は、血行性であると考えられていたが、石垣ら<sup>3</sup>は剖検例を、上原ら<sup>4</sup>は過去の報告例を集計し同側が多いとし、リンパ行性転移の可能性を推測している。また、早期例では、主としてリンパ行性に同側副腎に、進行例では血行性に両側副腎に転移すると推測している報告<sup>5</sup>もあるが、咸ら<sup>6</sup>は過去の文献から詳細の分かる14例の原発巣別で検討した結果、同側・対側の差はなく、上葉病変の転移は対側に多く血行性転移で、下葉病変の転移は全て同側であったことから、縦隔リンパ節を経由しての同側副腎へのリンパ行性転移ではないかと推測している。いずれにしても転移形式や進行度に関しては未だ不明な点が多い。

治療は原発巣が治癒切除されていて、転移が片側にかぎられていれば、積極的切除の適応とする報告が多い。<sup>6,7</sup> その場合、予後と無再発期間の関係について原発巣摘出後の無再発期間が長いほど予後良好とする報告<sup>8,9</sup>がある一方で、無再発期間はその予後に影響しないとの報告<sup>10,11</sup>もあり、無再発期間と予後の関係も未だ結論は得られていない。

化学療法との比較においてLuketichら<sup>8</sup>は、非小細胞肺癌の副腎単発転移14例に対し、化学療法+副腎摘出術の8例と化学療法だけの6例を比較検討し、化学療法単独群では21ヶ月以内に全例死亡し、中間生存期間も8.5ヶ月と短かったのに対し、摘出群では中間生存期間も31

**Table 1.** Surgical Versus Nonsurgical Management of Isolated Adrenal Metastasis of Lung Cancer

Author	Number of patients	Median survival (mos)	Long term survivors
Nonsurgical series (Single modality of Chemotherapy or Irradiation)			
Higashiyama et al. <sup>7)</sup>	4	< 6 mos	None
Luketich et al. <sup>8)</sup>	6	8.5 mos	None
Abdel-Raheem et al. <sup>12)</sup>	5	NR	None
Surgical series (Combined modality of Surgical resection plus Chemotherapy or Surgical alone)			
Higashiyama et al. <sup>7)</sup>	5	> 9 mos	1 (disease free at 40 mos)
Luketich et al. <sup>8)</sup>	8	31 mos	1 (alive at 61 mos)
Kim et al. <sup>9)</sup>	17	NR	2 (disease free > 5 yrs)
Porte et al. <sup>10)</sup>	43	16 mos	3 (disease free > 5 yrs)

NR: not recorded

ヶ月と有意に良好であったと報告している。また、Abdel-Raheem ら<sup>12)</sup>は、非小細胞癌の単発副腎転移に対して、手術と化学療法併用群、手術単独群、放射線治療群の生存中央値は、それぞれ19ヶ月、14ヶ月、8ヶ月で、手術＋化学療法群のみ5年生存率が25%得られ良好であったと報告している。以上より、現時点では単発副腎転移に対する治療としては、腫瘍摘出＋化学療法が最も有効であると考えられ、諸家の報告から副腎転移が完全切除された症例でのみ長期生存例が期待できると思われる (Table1).<sup>7-10,12)</sup>

UFTは、Biochemical modulationの理論より初めて製剤化されたeffectorテガフル (FT)とmodulatorウラシルから成る経口フルオロウラシル (FU)誘導体化学療法剤である。FTは代謝されて5-FUとなり、DNA合成阻害作用を示す。一方、ウラシルは5-FUの分解酵素阻害作用により5-FUの分解を抑制しその抗腫瘍効果を増強するとともに、5-FUの代謝産物による副作用の軽減作用も併せ持つ。

肺癌に対するUFT投与に関しては、Wadaら<sup>13)</sup>が初めてUFTの長期経口投与により非小細胞癌の完全切除後の術後生存率が改善したと報告し術後補助化学療法の可能性が示された。そして2003年のASCO会議でのUFTの術後補助療法としての効果を示したJLCRG試験の報告<sup>14)</sup>を機に急速にその地位を確立しつつある。しかし、この場合のUFT投与の治療対象は、画像で確認されるような転移・再発腫瘍ではなく微小転移巣に対するものであり、そのため主にp-stage (T1-2, N0)の生存率改善を目的としている。

UFTの直接的な抗腫瘍効果は弱く、進行・再発肺癌に対する奏効率はわずか7%程度と報告されており、<sup>15)</sup>現時点において転移・再発腫瘍の治療を目的として投与されることは少ない。本例では、術後早期の残存腫瘍の急速な再増殖に対し化学療法の適応を検討したが、全身倦怠感、食欲低下、体重減少が著しいため断念した。緩和

ケア科への転科を検討したが、本人が無治療には精神的に耐えられないとのことで効果はあまり期待できないことを説明の上でUFTの投与を開始した。その結果、全身状態の劇的な改善とともに局所再増殖巣は急速に縮小し、最終的には消失した。現在、術後3年6ヶ月経過しているがUFTの投与を継続し無再発生存中である。患者およびご家族に対し確認したが、他院での治療歴はなく、健康食品やサプリメント等も全く使用していないことよりUFTが著効したものと判断される。

再発腫瘍がUFTの投与により長期にわたってCRが得られている報告は検索し得た範囲では見当たらなかった。今回の経験からたとえ進行・再発肺癌でも稀とは思われるがUFTの治療効果が期待できる症例があると考え報告した。

## REFERENCES

- 安田 齋. 肺癌剖検例の統計学的観察—日本病理解剖時報第11～15報(1968～1972)による. 大阪大医誌. 1976;28:137-163.
- 宮地卓也, 小倉幸夫, 田村 潤, 他. 肺癌の剖検111例における副腎転移についての考察. 肺癌. 1984;24:341-342.
- 石垣武男, 河野通雄, 水谷雅子, 他. 肺癌の腹部臓器転移のCT診断—特に副腎転移について. 肺癌. 1984;24:229-238.
- 上原浩文, 橋本正人, 阿部一九夫, 他. 肺癌副腎転移の1例. 日臨外会誌. 1999;60:3288-3292.
- Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990;44:32-34.
- 咸 行奎, 沖津 宏, 三好孝典, 他. 肺癌副腎転移の2切除例. 肺癌. 2003;43:341-344.
- Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy. *Int Surg*. 1994;79:124-129.
- Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1614-1616.

9. Kim SH, Brennan MF, Russo P, et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer*. 1998;82:389-394.
10. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:981-985.
11. 西尾 渉, 八田 健. 肺癌副腎転移の1切除例—術後長期生存例の検討—. 日呼外会誌. 2001;15:41-46.
12. Abdel-Raheem MM, Potti A, Becker WK, et al. Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:81-83.
13. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol*. 1996;14:1048-1054.
14. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
15. Taguchi T. Clinical application of biochemical modulation in cancer chemotherapy: biochemical modulation for 5-FU. *Oncology*. 1997;54(Suppl 1):12-18.