

CASE REPORT

繰り返す多発性脳転移に対してガンマナイフ治療を行い
術後長期生存中の pN2 非小細胞肺癌の 1 例

一ノ瀬高志¹・渋谷丈太郎¹・渡邊龍秋¹・君塚五郎²

Long-term Survival Following Gamma Knife Surgeries for Recurrent Multiple Brain Metastases of pN2-Non-small Cell Lung Cancer

Takashi Ichinose¹; Jotaro Shibuya¹; Tatsuaki Watanabe¹; Goro Kimizuka²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Iwate Prefectural Isawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** By stereotactic radiosurgery or surgical treatment of brain metastases and resection of the primary tumor in non-small cell lung cancer, the patient outcome can be improved in pN0 but can hardly be improved in pN1-2. **Case.** A 45-year-old woman was referred to our hospital because of a 3×3-cm nodule in the upper lobe of the left lung on a chest radiograph. Chest CT revealed a 3×3-cm nodule in the upper lobe of the left lung and a swollen #5 lymph node. The nodule was found to be adenocarcinoma by brushing cytology via bronchofiberscopy. Cranial MRI revealed brain metastasis. She underwent a left upper lobectomy. Histologic examination revealed papillary adenocarcinoma and metastases to #5 and #12u lymph nodes. Three weeks after thoracotomy, she underwent gamma knife surgery of the brain metastasis. Five months and 8 months after thoracotomy, she underwent gamma knife surgeries of recurrent multiple brain metastases. She received 2 courses of chemotherapy consisting of cisplatin and gemcitabine. Fifteen months and 41 months after thoracotomy, she underwent gamma knife surgeries of recurrent multiple brain metastases. She is now apparently disease-free from lung cancer, 76 months after thoracotomy.

(JLCC. 2009;49:202-206)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Brain metastasis, Gamma knife surgery, pN2

Reprints: Takashi Ichinose, Department of Thoracic Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital, 61 Ryugababa, Mizusawa-ku, Oshu-shi, Iwate 023-0864, Japan (e-mail: titinose@isawa-hosp.mizusawa.iwate.jp).

Received July 3, 2008; accepted December 12, 2008.

要旨 — **背景.** 脳転移に対して定位照射や外科切除を行いかつ原発巣を完全切除可能な pN0 非小細胞肺癌では、比較的良好な予後が期待できる。しかし pN1~2 の場合にはその予後は極めて不良である。**症例.** 45 歳女性。胸部 X 線写真で左上肺野に長径約 3 cm の結節影を指摘され、当科に紹介となった。CT 写真で左上葉に長径約 3 cm の結節がみられ、#5 リンパ節は腫大していた。気管支鏡検査で腺癌と診断され、その後頭部 MRI で脳転移が判明した。左上葉切除を施行した。病理組織診断は乳頭腺癌で、#5 と #12u リンパ節に転移が認められた。開胸

術の 3 週後脳転移に対してガンマナイフ治療を施行した。脳転移再発のため、術後 5 ヶ月と 8 ヶ月にガンマナイフ治療を施行した。再発防止の目的でゲムシタピンとシスプラチンの化学療法を 2 コース施行した。化学療法後も脳転移は再発し、開胸術後 1 年 3 ヶ月と 3 年 5 ヶ月に、4 回目と 5 回目のガンマナイフ治療を施行した。以後再発はみられず術後 6 年 4 ヶ月が経過した。

索引用語 — 非小細胞肺癌、脳転移、ガンマナイフ、病理学的 N2

岩手県立胆沢病院¹呼吸器外科、²病理。

別刷請求先：一ノ瀬高志，岩手県立胆沢病院呼吸器外科，〒023-0864 岩手県奥州市水沢区龍ヶ馬場 61 番地 (e-mail: titinose@

isawa-hosp.mizusawa.iwate.jp)。

受付日：2008 年 7 月 3 日，採択日：2008 年 12 月 12 日。

はじめに

これまでリンパ節転移のない非小細胞肺癌脳転移症例では、比較的良好な治療成績が多数報告されている^{1,2}。しかし pN1~2 ではその予後は極めて不良であり、開頭術後 20 ヶ月生存なしとの報告¹や 3 年生存なしとの報告²がみられる。今回我々は、術前 cT1N2M1 と診断しながら肺癌原発巣を切除し、繰り返す脳転移に対してガンマナイフ治療を行って長期生存が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：45 歳。女性。

主訴：なし。

現病歴：前医産婦人科で子宮筋腫の手術を受ける際、胸部単純 X 線写真上左上肺野に長径約 3 cm の結節影を指摘された。同院で施行された気管支鏡検査で診断がつかず、当科を紹介された。

既往歴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長 155 cm，体重 68.0 kg，体温 37.1℃。心音・呼吸音に異常なく，頸部・鎖骨上窩リンパ節は触知されなかった。その他特記すべき所見は認められなかった。

入院時検査成績：RBC $374 \times 10^4/\mu\text{l}$ とごく軽度の貧血を認める以外，血液，生化学検査に異常なし。CEA, SLX,



Figure 1. Chest X-ray on the first admission shows an abnormal shadow in the left upper lung field.

Pro-GRP, CYFRA は正常範囲であった。

胸部 X 線写真 (Figure 1)：左上肺野に長径約 3 cm の胸膜陥入像を伴う辺縁不明瞭な結節影が認められる。

胸部 CT 写真：左上葉に長径約 3 cm の，内部に小空洞を伴う結節が認められ，棘形成，胸膜陥入像，血管収束像が認められる (Figure 2)。大動脈下リンパ節 (#5) は腫大している (Figure 3)。

入院後経過：当科に検査入院し，気管支鏡検査 (左 B1+2b の末梢病巣擦過細胞診) で腺癌の診断がついた。腹部 CT，骨シンチで明らかな転移所見は認められなかった。しかし頭部 MRI (Figure 4) で右放線冠に転移と思われる長径約 5 mm の結節が認められた。単発性脳転移以外に遠隔転移の所見は認められないことから，新たな



Figure 2. Chest CT scan shows a solid nodule in the left upper lobe (S^{1+2b}).



Figure 3. Chest CT scan shows a swollen mediastinal lymph node (#5).

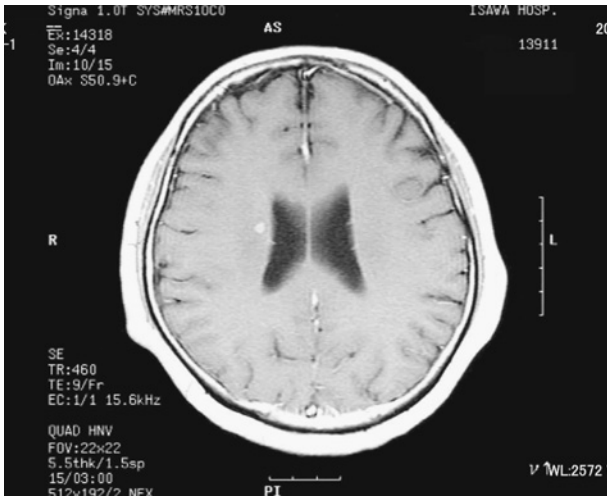


Figure 4. Cranial MRI shows a small nodule in the corona radiata.

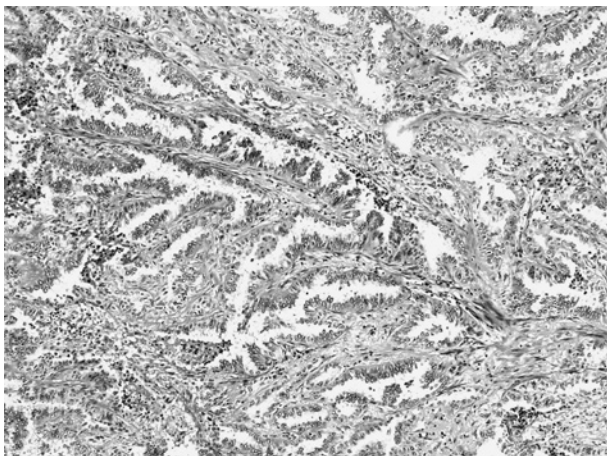


Figure 5. Microscopic appearance of tumor in the left upper lobe (S^{1+2b}) shows papillary adenocarcinoma (HE stain).

遠隔転移の出現を防止するために肺癌原発巣の切除を先行することになった。入院後12日目に左上葉切除(ND2a)が施行された。

手術所見：左第5肋間後側方切開にて、左上葉切除および縦隔リンパ節郭清を施行した。#5リンパ節は腫大しており転移が疑われた。

病理組織所見：腫瘍の大きさは2.5×2.5×2.0 cmであった。病理診断は乳頭腺癌(Figure 5)で、#5と#12uリンパ節に転移が認められた(Figure 6)。

術後経過：術後第3病日に胸腔ドレーンが抜去された。術後経過は良好であり、第15病日に軽快退院となった。

退院後経過：開胸術の3週後脳転移に対してガンマナイフ治療が施行された。ガンマナイフ施行直前にさらに

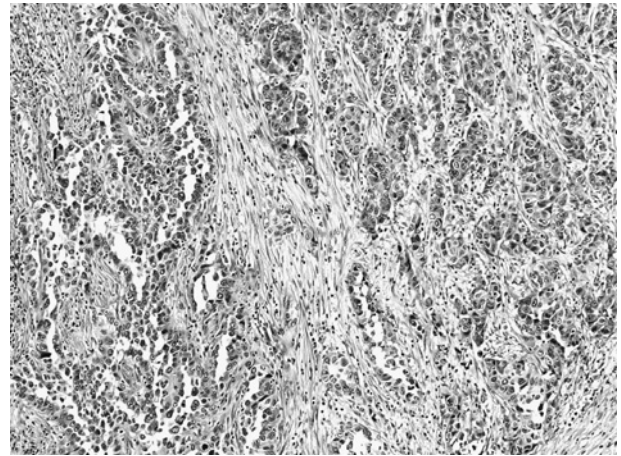


Figure 6. Microscopic appearance of the mediastinal lymph node (#5) shows adenocarcinoma (HE stain).



Figure 7. Cranial MRI shows multiple nodules in the brain.

左後頭葉に転移が見つかり、最終的に転移巣は2ヶ所存在した。脳転移再発により、開胸術後5ヶ月に12個の脳転移巣に対して2回目のガンマナイフ治療が施行された(Figure 7)。さらにその3ヶ月後、再々発した11個の脳転移巣に対して3回目のガンマナイフ治療が施行された。同時性脳転移を有する非小細胞肺癌の外科治療において、術後化学療法には生存期間延長効果はみられないとする報告があり、患者も化学療法を望まないことから、我々は術後補助化学療法を行わなかった。また同時性脳転移を有する非小細胞肺癌の外科治療後全脳追加照射が行われることも多いが、その有効性は証明されていないことから、本症例では全脳照射も行わなかった。しかしあまりにも短期間に脳転移再発を繰り返すため再発防止効果を期待して、呼吸器腫瘍科医とも相談の上で、ゲムシタピン 1,000 mg/m²(day 1, 8, 15)とシスプラチン 80

mg/m² (day 15) の4週毎の化学療法を、開胸術後9ヶ月から開始した。しかし3コース目に胆嚢炎を発症したため day 15 のゲムシタピンとシスプラチンの投与をせずに化学療法を中止し、症状改善後退院とした。以後も脳転移は再発し、開胸術後1年3ヶ月に4回目、さらに開胸術後3年5ヶ月に5回目のガンマナイフ治療が施行された。その後再発はみられず術後6年4ヶ月が経過した。

考 察

脳転移を伴う非小細胞肺癌患者の予後はかなり不良であるが、脳転移に対して局所療法を行い加えて原発巣を切除することにより、長期生存例も報告されている。³

脳転移に対する局所療法として外科切除と放射線療法がある。さらに放射線療法には全脳照射と定位照射があり、肺癌ガイドラインではいずれの治療もグレードBで推奨されている。⁴ しかし全脳照射の効果は限られており、多くの症例で症状緩解はみられるものの早期に再燃することが多く、その予後は不良である。したがって単発性脳転移には手術か定位照射、また多発性脳転移であっても可能であれば定位照射による治療が望ましいと考えられる。

単発性脳転移の外科切除と原発巣の切除により、5年生存率11~21%、生存期間中央値11~23ヶ月と報告されている。^{1,3} 一方単発性脳転移に対する定位照射と原発巣切除による生存期間中央値は14ヶ月であり、特にPerformance Statusが良好な場合には外科切除に劣らない成績が報告されている。⁵ また脳転移に対する定位照射は良好な局所コントロールとQOLの改善をもたらすし、外科療法と比較してより安全でより広範な適応があるとの報告もみられる。⁶ 我々は本症例の脳転移巣に対する治療法として定位照射であるガンマナイフ治療を選択した。初回ガンマナイフ治療時脳転移巣が2個であったこと、またその後短期間に脳転移を繰り返したことから、結果的にガンマナイフ治療を選択したことは適切であったと考える。

本症例の治療に関して考察すべき点がさらに3つある。

第1点は脳転移を伴う非小細胞肺癌患者の治療に際して、原発巣と脳転移のいずれの治療を先行するかという選択である。脳転移を伴う非小細胞肺癌患者では頭痛、痙攣、麻痺などの神経症状がみられることが多いため、通常は脳転移治療が優先される。しかし本症例のように臨床的に単発性の脳転移と診断されて神経症状もみられない場合、新たな遠隔転移を防止するために原発巣の切除を先行することは十分合理的であると思われる。したがって我々は、本症例では原発巣の切除を先行した。し

かしそれにもかかわらず、脳転移再発を繰り返したため合計5回のガンマナイフ治療を要した。もし原発巣の切除を後回しにしていればさらに脳転移巣が増加し、最悪の場合脳転移に対する治療が不能となっていた可能性も考えられる。

第2点はcN2と診断しながら原発巣の切除に踏み切ったことである。通常 bulky N2 症例では原発巣切除は選択されない。しかし本症例では胸部CT上大動脈下リンパ節以外、縦隔・肺門・肺内リンパ節に明らかな腫大は認められないことから single station N2 と判断し、局所的には根治が十分可能であると考えて原発巣を切除した。^{7,9}

第3点は術後補助療法に関する問題である。脳転移を伴う非小細胞肺癌では術後補助化学療法が行われることも多いが明らかな有効性は報告されておらず、術後補助化学療法を行っても生存期間の延長効果はないとの報告もみられる。² また術後補助療法として全脳照射が追加されることも多い。しかし脳転移手術後の全脳照射は生存期間の延長傾向はみられるものの有意差はなかったとの報告²や、術後再発の頻度は低下するものの生存期間中央値に有意差はみられなかったとの報告¹⁰がある。以上のように脳転移を伴う非小細胞肺癌では術後補助化学療法あるいは全脳照射の生存に対する有効性は必ずしも証明されていない。本症例では当初本人が術後補助化学療法および全脳照射を受けることを希望しなかったこともあり、我々は術後補助化学療法および全脳照射を行わなかった。しかしあまりにも短期間に脳転移再発を繰り返すため、新規抗癌剤による化学療法に再発防止効果を期待して、ゲムシタピンとシスプラチンによる化学療法を開胸術後9ヶ月から開始した。しかし3コース途中で中止せざるを得ず、また化学療法後も脳転移再発がみられたことから、本症例において化学療法が有効であったかどうかは不明である。

今回我々は縦隔リンパ節郭清を伴う肺切除と脳転移へのガンマナイフ治療によって、単一の縦隔リンパ節転移を有し多発性脳転移を繰り返す非小細胞肺癌の長期生存例を経験したので、ここに報告した。

REFERENCES

1. Mussi A, Pistoiesi M, Lucchi M, Janni A, Chella A, Parenti G, et al. Resection of single brain metastasis in non-small-cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:146-153.
2. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:548-553.
3. Shahidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small

- cell lung cancer. *Chest*. 1996;109:271-276.
4. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005:160-162.
 5. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:27-35.
 6. Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993;61(Suppl 1):45-50.
 7. Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest*. 1991;100:422-428.
 8. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:1102-1111.
 9. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer*. 2001;34:29-36.
 10. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280:1485-1489.