

CASE REPORT

化学放射線療法後に生じた異時性転移再発に対し逐次的局所療法を繰り返し、長期生存が得られた肺腺癌の1例

岩田剛和¹・藤原大樹¹・松井由紀子¹・
藤野道夫¹・山川久美¹

Significance of Local Therapy for Metastatic Foci of Locally Advanced But Well-controlled Non-small Cell Lung Cancer After Chemoradiotherapy

Takekazu Iwata¹; Taiki Fujiwara¹; Yukiko Matsui¹;
Michio Fujino¹; Hisami Yamakawa¹

¹Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Chiba East National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Local therapy for metastatic or recurrent lung cancer lesions is usually available only as palliative therapy. In particular, the surgical resection of metastatic foci is contraindicated in cases with unresectable lung cancer unless the primary site is well-controlled. **Case.** A 68-year-old man with adenocarcinoma in the right pulmonary hilum (stage cT2bN1M0), was treated with chemoradiotherapy because of poor pulmonary function in October, 2000. Combined treatment resulted in partial response, therefore, low dose cisplatin, tegafur and uracil were administered as consolidative therapy. In May, 2001, however, serial CT examinations revealed a rapidly growing tumor in his spleen. Splenectomy was performed to prevent rupture of the spleen, and pathological examination showed metastasis from lung cancer. Two months later, metastasis in the right inguinal lymph node was found and resected. The right inguinal metastasis occurred again in August, 2002, but the lesion disappeared quickly after 30 Gy irradiation therapy. After the detection of metastases at the inguinal lymph nodes, gefitinib was given as an adjuvant therapy, but a new metastatic lesion was found in the paratracheal region of the mediastinum in August, 2003. The metastatic tumor was surgically removed because of no apparent invasion to the neighboring organs including the great vessels or the trachea. The patient is alive and disease-free as of September, 2009. **Conclusion.** In a case of locally advanced non-small cell lung cancer which was well-controlled by chemoradiotherapy, local therapeutic strategies, including irradiation and surgical resection for multiple but metachronous metastatic foci, resulted in a significant prolongation of survival. Local treatment may be selected for curative purposes when the primary site is well-controlled. Surgical resection need not be avoided if the lesion is resectable and the patient can tolerate the surgical intervention.

(JLCC. 2010;50:809-815)

KEY WORDS — Lung cancer, Metastasis, Surgery, Recurrence, Long-term survival

Reprints: Takekazu Iwata, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Chiba East National Hospital, 673 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba City, Chiba 260-8712, Japan (e-mail: takeiwata-ths@umin.ac.jp).

Received January 7, 2010; accepted July 7, 2010.

要旨 — **背景.** 肺癌転移/再発病巣への局所療法の効果は、特に原発巣非切除症例では対症療法以外認められていない。 **症例.** 68歳男性。右肺門部腺癌(cT2bN1M0)。低肺機能にて2000年10月放射線化学療法施行。部分寛解となり、シスプラチン、テガフル・ウラシルで地固め療法を施行。2001年5月、脾腫瘍出現。増大急速な

め、脾破裂回避目的で脾摘施行。病理学的に肺癌転移と考えた。2ヶ月後、右鼠径リンパ節転移認め切除。2002年8月、右鼠径リンパ節再発認め、放射線30 Gyで完全寛解を得た。鼠径リンパ節転移後はゲフィチニブで補助療法施行したが、2003年8月、新たに縦隔リンパ節転移を生じた。病変は隣接臓器浸潤を認めず、外科的に完全

¹独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器外科。

印刷請求先：岩田剛和，独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器外科，〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673 (e-mail:

takeiwata-ths@umin.ac.jp)。

受付日：2010年1月7日，採択日：2010年7月7日。

切除し得た。その後追加治療なしに2009年9月現在無再発生存している。**結論**。放射線化学療法にて良好なコントロールを得た局所進行非小細胞肺癌症例において、異時に生じた多発転移病巣に対し放射線、外科切除を含む局所療法を施行して長期生存を得た。原発巣のコント

ロールが良好であれば局所療法は根治的意義を持つ可能性があり、患者の状態が許せば切除可能な転移病変の外科切除は検討すべきと考えた。

索引用語—— 肺癌，転移，手術，再発，長期生存

はじめに

肺癌治療において転移/再発病巣に対する局所療法の効果はあまり認められていない。

今回我々は、肺機能的に根治切除が行えず化学療法、放射線療法により原発巣を制御した後、異時に出現した脾臓、鼠径リンパ節、上縦隔リンパ節の転移/再発病巣に対して、それぞれ局所療法を施行して長期の無再発生存を得た右肺門部腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：68歳男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：1997年より肺気腫にて他院加療中。

喫煙歴：40本/日、45年間、5年前より禁煙。

職業歴：特記事項なし（会社員、退職）。

現病歴：2000年7月、主訴出現し前医受診。胸部CT上右肺門腫瘤影を指摘され、気管支鏡にて細胞診class V、肺腺癌の診断を得た。9月当院紹介。

入院時現症：ばち指（+）。

入院時検査所見：呼吸機能検査にてFVC 3.38 l、FEV_{1.0} 1.02 lと著明な閉塞性障害を認めた。腫瘍マーカーはCEA、proGRP、NSE、SCC、CYFRAを測定したが、いずれも正常範囲であった。

画像所見：入院時胸部X線写真では、右肺門腫瘤影を認めた。CTにては右S²に65×32×32 mmの腫瘍を認め、#11sリンパ節への直接浸潤、中下葉気管支を囲むような末梢側への進展を認めた（Figure 1a）。

気管支鏡検査にて腫瘍性圧迫による右上幹完全閉塞、B⁴⁺⁵、B⁶、底幹まで広がる壁外圧迫所見を認めた。

入院後経過：右原発性肺癌（cT2bN1M0）と診断。低肺機能症例であり、右肺全摘が必要となる外科切除は不可能。放射線も肺野への影響が予測され高リスクと判断し、化学療法を施行した。2000年10月からシスプラチン、ドセタキセル併用化学療法3サイクルを施行した。腫瘍は一旦縮小したものの1ヶ月以内に再増殖し、progressive disease (PD) の評価となった（Figure 1b）。患者希望により2001年1月から肺・縦隔に60 Gyの放射線治療を施行したところ partial response (PR) となり、

その後原発巣の再増殖は認めなかった（Figure 1c）。追加療法として低容量シスプラチン療法、テガフル・ウラシル配合剤内服を開始、外来管理とした。

脾転移：2001年5月、CTにて脾臓内病変を指摘。その後急速に増大したので碑破裂の危険も考え、7月に脾摘を施行した。65×60 mm大の腫瘍を認め、病理診断は脾転移（低分化腺癌）であった（Figure 2）。

鼠径リンパ節転移：2001年7月、右鼠径リンパ節腫大を認め、外科で局所麻酔下に摘出したところ前記脾臓病変と類似の所見であり、肺癌リンパ節転移と判断した。2002年8月になり、CT上同部リンパ節の再腫大を認めた。転移巣の再増大と判断し、放射線照射30 Gyを施行したところ腫瘍は消失し、その後再発を認めなかった（Figure 3）。PDと判断されたことから経口抗がん剤をゲフィチニブに変更し、外来にて経過観察を続けた。

上縦隔リンパ節転移：2003年8月、CTにて下頸部～上縦隔の傍気管に腫瘍性病変が出現。縦隔腫瘍も疑われる所見であったが、9月に生検を施行したところ、肺癌リンパ節転移の診断であった。腫瘍は気管や血管への浸潤所見なく、また全身に他の転移病変を認めなかった。放射線を検討するも、初回照射域上縁付近に腫瘍が位置し、一部が以前の照射野と重なっていたことから施行できず、患者の強い希望により9月下旬に手術を施行した。transmanubrial approachで上縦隔より60×50×40 mmのリンパ節を切除した。食道壁の一部を合併切除したが、気管や血管への浸潤は認めず、完全切除できた（Figure 4）。その後特に追加療法を施行していないが、初診から9年、最後の手術から6年後の2009年9月現在、患者は新病変の出現なく生存通院中である（Figure 5）。

免疫組織染色：切除検体を免疫組織染色で検討すると、TTF-1は陰性であったが、CK7陽性、CK20陰性で肺癌の発現パターンを示した。この染色パターンは、脾臓、鼠径リンパ節、縦隔リンパ節の3病変とも同様であった（Figure 6）。

考察

本症例は原発巣を細胞診で診断し、手術しなかったために原発巣と転移巣の組織学的対比が行えていない。しかし切除病巣はそれぞれ原発とは考えにくく、またサイ

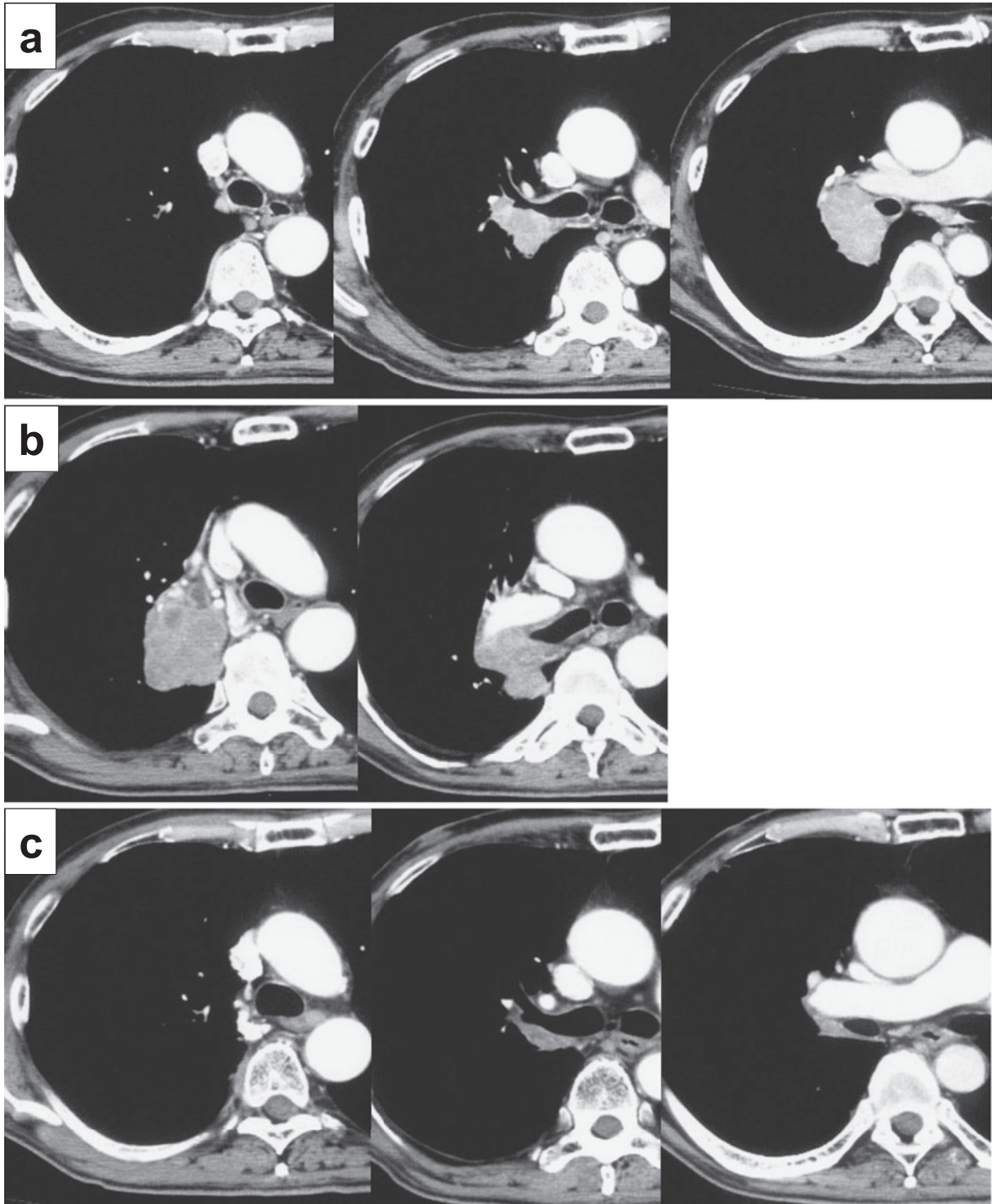


Figure 1. a) Chest CT in September 2000 shows a 65-mm mass shadow in the right S² area. b) Chest CT in January 2001 shows regrowth of the tumor, especially in the upper lobe lesion. c) Chest CT in May 2001 shows clear reduction of the tumor.

トケラチンの染色パターンは肺癌に合致している。同様のパターンを示す可能性のある他の腫瘍(乳癌, 子宮癌, 卵巣癌, 胃癌, 膀胱癌, 尿路癌)については, 男性である

こと, 9年の経過中PETを含めた全身検索で無所見なことから考えにくいと判断した。TTF-1が陰性であったが, 肺腺癌のTTF-1陽性率は63~83%とされ, 低分化の

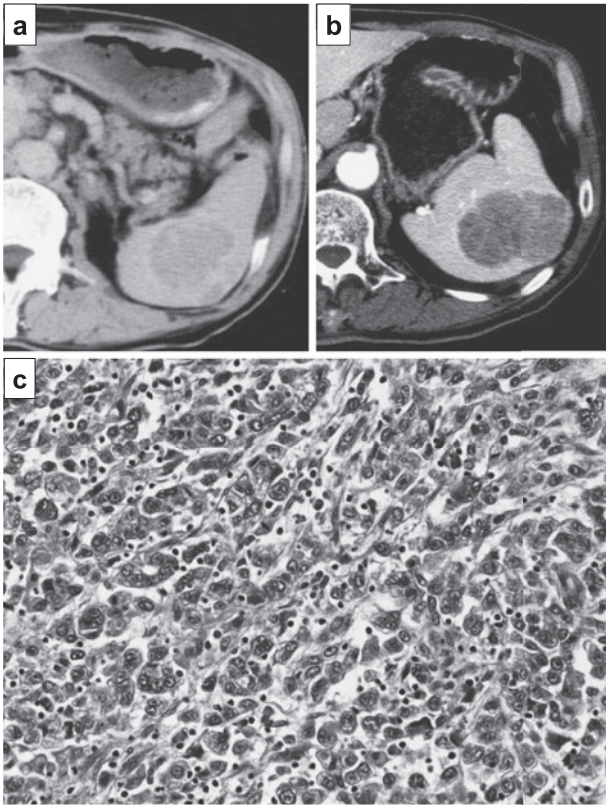


Figure 2. a) Abdominal CT in May 2001 shows a low-density area in the spleen. b) Abdominal CT in June 2001 shows growth of the splenic lesion. c) Hematoxylin and eosin stain. The resected specimen of the spleen reveals poorly differentiated adenocarcinoma, considered to be metastatic lesion from lung cancer.

場合陽性率が低くなるとの報告もある。¹ 臨床経過からも、原発および一連の転移は肺腺癌であったと考えている。

原発巣に対し化学放射線療法を施行し画像上長期にPRが継続していると評価された症例において、転移再発に対し局所治療を行うことの是非については、我々の調べ得た範囲では報告はない。

原発巣を完全切除し得たケースについては、単発脳転移^{2,5}や副腎転移⁶などにおいて、転移巣局所の治療を行うことで長期生存が得られた症例の報告がある。またHishidaら⁷は原発巣完全切除後の単発再発に対する手術全体の5年生存率は32%だが、原発巣治療時のstageがII期以上の症例では予後が不良であると報告している。

本症例は原発がN1の評価であり、その点でもあまりよい適応とはいえない。まして、異時性に出現した転移巣に対して逐次局所治療を行うことについては、遠隔転移を伴う固形癌を全身病と考えるべきとの観点から否定

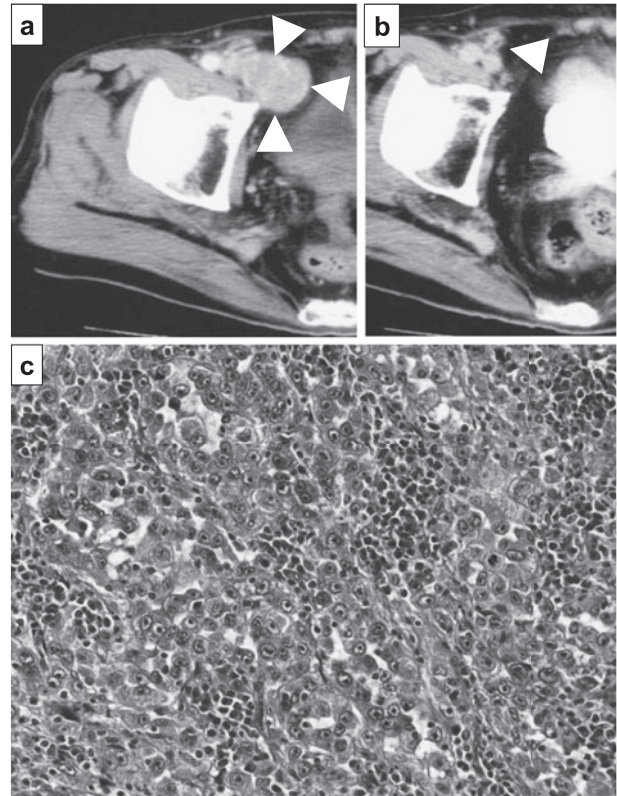


Figure 3. a) CT in August 2002 shows an enlarged inguinal lymph node. b) CT in 2003 does not show an enlarged lymph node. c) Hematoxylin and eosin stain. The resected specimen of the inguinal lymph node in July 2001 reveals poorly differentiated adenocarcinoma similar to the specimen obtained from the spleen.

的に考えるのが常識と思われる。

本症例において、我々は当初より明確な方針を持って転移・再発巣に対して局所療法を行ったわけではない。それぞれの病巣に対して異なった理由から局所療法を繰り返したところ、結果として長期生存を得たものである。

まず脾臓転移に対する治療であるが、脾臓転移は肺癌の転移形式としては頻度が低い。剖検で1~9%に認めるが、広範な転移を生じた後に脾臓転移が出現する場合はほとんどで、孤立転移は極めて稀である。⁸⁻¹⁰ よってその外科的切除の効果についての統計的な報告はない。しかし、増大すると脾破裂におよぶ症例が報告されており、^{11,12} 本症例のように増大が速いものは特に、全身状態が許せば脾摘の適応となると考えられる。本症例では生命予後に関わるような病変を他に認めなかったことから、手術を選択した。脾摘が身体機能損失・外科的侵襲の点で比較的低侵襲な治療であることも選択の理由である。

次に鼠径リンパ節への治療だが、鼠径リンパ節のような遠隔のリンパ節への単発転移は、経路不明ながら系統

的なリンパ節転移というよりも血行性遠隔転移に準じて考えるべきものと思われる。リンパ路を介した再転移への

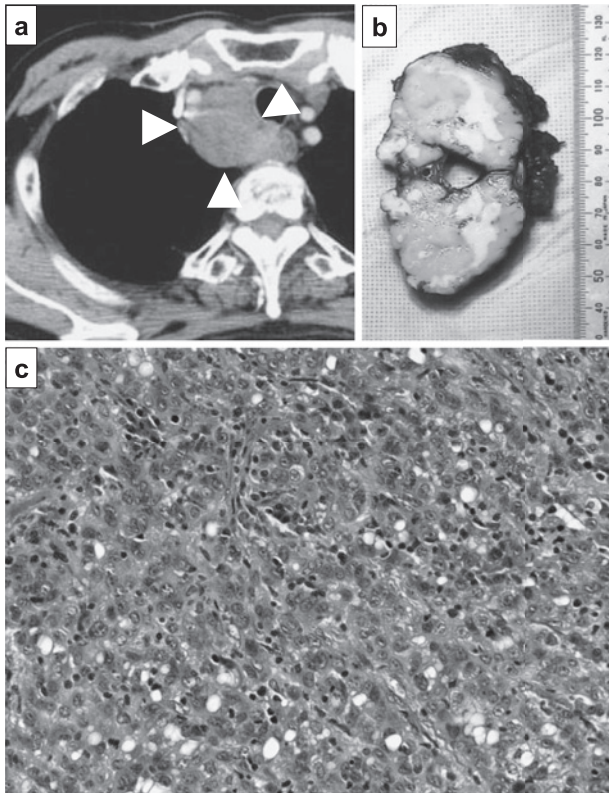


Figure 4. a) Chest CT in August 2003 shows an enlarged paratracheal lymph node. b) A pathological specimen of the mediastinal lymph node. c) Hematoxylin and eosin stain. A specimen of the mediastinal lymph node reveals poorly-differentiated adenocarcinoma similar to the other specimens.

の注意は必要だが、基本的にリンパ流路に沿った系統的な治療は不要と考えた。鼠径リンパ節への単発転移は少ないため、外科切除の報告例はあるものの^{13,14} その効果を統計的に示した報告はないのが現状である。一方、経験的に鼠径リンパ節は腫大により疼痛や下肢浮腫などの症状を引き起こしてQOLを下げることもある。侵襲の少ない局所治療は、その予防のためにも許容されるものと考えた。

最後に上縦隔リンパ節の外科切除であるが、本病変は原発病巣近傍で照射野外縁に残存していた腫瘍細胞の再増殖であったと考えられる。本症例の腫瘍は、経過から放射線感受性が比較的高かったと思われるが、前回照射野との関係で追加照射不可能であった。また化学療法も既に長期に行っており、これ以上の劇的效果が期待できなかった。初回治療から既に3年を経過し、局所病変全体の再増殖は認めなかったこと、この時点で遠隔転移についても認めなかったことから、salvage surgery的な効果を期待して手術を施行した。結果としてその後6年に亘って新病変の出現はなく、良好な効果を挙げることができた。

術前2ヶ月経過観察し、他の遠隔転移病変出現がないことを確認してから手術を行ったとはいえ、既に2ヶ所の転移を治療していたこと、局所とはいえリンパ節転移再発であることから、最後の手術は標準的な治療選択として一般化することはできないと考えられる。しかしながら、①化学療法が奏効せず、放射線もかけられない、代替治療のない状況、②縦隔リンパ節切除という、機能的損耗のない術式(脾摘、鼠径リンパ節切除も同様)、③既知病変は完全切除可能、の3点を考え、今回の選択となった。

日本肺癌学会の2005年版肺癌診療ガイドラインでは、

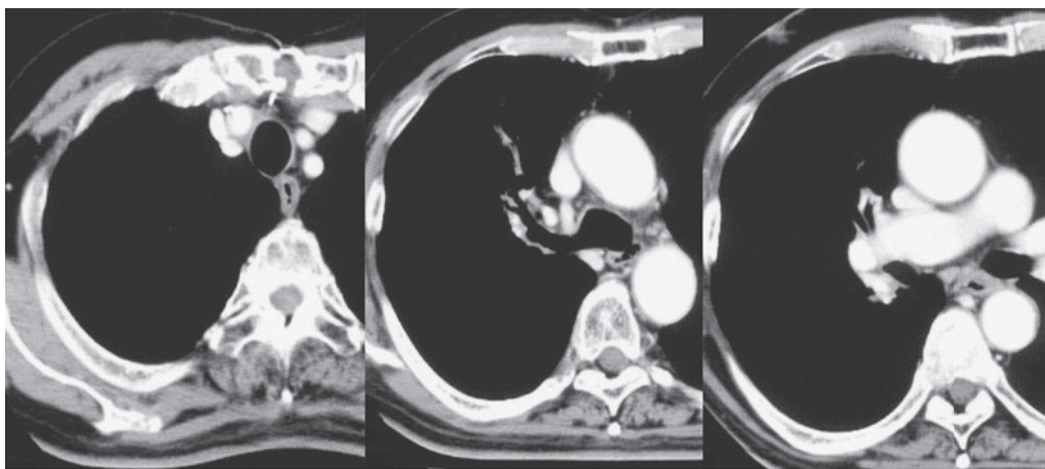


Figure 5. A recent CT image does not show any new lesions or regrowth of the primary lesion.

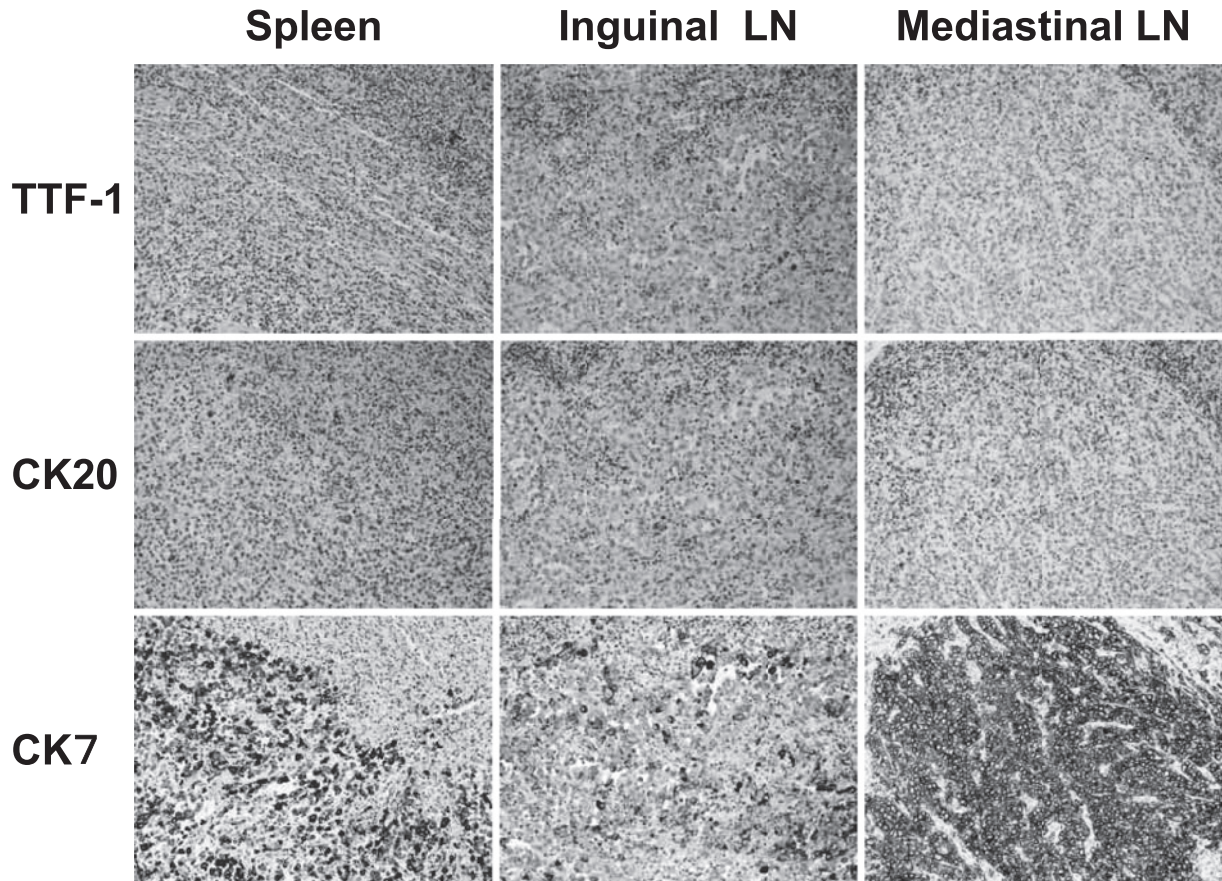


Figure 6. Immunohistochemical stain. The tumor cells are negative for TTF-1 and CK20, and are positive for CK7 in all lesions.

切除後再発の治療について脳以外の転移巣に対する外科治療は延命効果が不明であるとして推奨していない。¹⁵ 今回のような治療はEBMに基づいたガイドライン的治療からは外れる。しかし、上記3点を満たし、患者の希望が強い症例において、症例を選んで十分な説明を行った上で行うのであれば、本症例のように転移病巣に対する外科切除が奏効する例もあるのではないかと考え、報告した。

なお、本症例ではたまたまうまくいったが、ある時期に急激に全身に転移病巣が顕在化するような症例もしばしば認めるので、病変を認めてから治療を実行するまでの観察期間をどのくらい取るべきか、今回十分取ったといえるかどうか、については検討の余地があると考えた。全体に経過の緩徐な症例であったことが幸いしたものとも思われた。

結語

化学放射線療法後、原発巣の比較的良好なコントロールを得た肺腺癌症例において、脾転移、鼠径リンパ節転移、上縦隔リンパ節転移を認めたが、それぞれに手術/放

射線による局所療法を施行して長期生存を得た1例を経験した。標準治療とはなり得ないが、局所症状の予防やsalvationを目的に、低侵襲な術式であれば外科的療法も再発/転移巣への治療法として選択しうる場合があり、結果として長期生存につながることもあると考えられた。

謝辞：本論文の病理学的考察についてご教示・ご指導賜りました国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部北村博司先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第48回日本肺癌学会総会（2007年11月、名古屋）において報告した。

REFERENCES

1. 石和直樹, 中谷行雄, 稲山嘉明, 渡部克也, 前原孝光, 林康史, 他. 原発性肺癌における Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) 発現の免疫組織化学的検討. 肺癌. 2001; 41:45-49.
2. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Cen-

- ter Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:399-411.
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. Mussi A, Pistolesi 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.
 5. 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.
 6. Twomey P, Montgomery C, Clark O. Successful treatment of adrenal metastases from large-cell carcinoma of the lung. *JAMA.* 1982;248:581-583.
 7. Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G, Iwasaki M, et al. Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:838-842.
 8. Warren S, Davis AH. Studies on tumor metastasis-V. The metastasis of carcinoma to the spleen. *Am J Cancer.* 1934;21:517-533.
 9. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest.* 1975;67:382-387.
 10. Edelman AS, Rotterdam H. Solitary splenic metastasis of an adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:326-328.
 11. al-Obaidi SM. Spontaneous rupture of the spleen due to metastatic carcinoma. *Br J Clin Pract.* 1989;43:385-386.
 12. Gupta PB, Harvey L. Spontaneous rupture of the spleen secondary to metastatic carcinoma. *Br J Surg.* 1993;80:613.
 13. Yoshino I, Yohena T, Kitajima M, Ushijima C, Nishioka K, Ichinose Y, et al. Survival of non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence at distant organs. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;7:204-209.
 14. 岡川武日児, 内田達男, 陶山元一. 鼠径リンパ節と対側肺の転移巣切除後に長期生存が得られた肺大細胞癌の1例. *胸部外科.* 2007;60:587-590.
 15. 日本肺癌学会. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005.