

CASE REPORT

肺癌小腸転移の切除後 8 年間無再発生存中の 1 例

河村知幸¹・清嶋護之¹・鈴木久史¹・
鏑木孝之²・飯嶋達生³

A Case of a Recurrence-free Survival for Eight Years After Surgical Resection of Small Bowel Metastasis of Lung Cancer

Tomoyuki Kawamura¹; Moriyuki Kiyoshima¹; Hisashi Suzuki¹;
Takayuki Kaburagi²; Tatsuo Iijima³

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Diagnostic Pathology, Ibaraki Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Metastasis of lung cancer to the small bowel has a poor prognosis, and the long-term survival is rare. We herein report a case in which a long-term survival without recurrence was obtained with only surgery for small bowel and mesenteric lymph node metastases. **Case.** A 57-year-old man underwent right upper lobectomy with right hilar and mediastinal lymph node dissection for right upper lobe cancer. On pathology, a diagnosis of lung adenocarcinoma pT3N0M0 stage IIB was made. Postoperative adjuvant chemotherapy was not initiated. The patient presented with gastrointestinal bleeding three years later. Abdominal computed tomography (CT) revealed a small bowel tumor that was suspected of being lung cancer metastasis. Partial resection of the small bowel tumor and mesenteric lymph nodes was performed. On pathology, a diagnosis of small bowel metastasis of lung cancer was made. In both the lung and small bowel, infiltration of tumor cells with inflammatory CD8 T cells was observed. Postoperative chemotherapy was not initiated. The patient remains alive without recurrence 11 years after surgery for lung cancer and 8 years after surgery for small bowel metastasis. **Conclusion.** Small bowel and mesenteric lymph node metastases of lung cancer has a poor prognosis. This case was considered to be at a high risk of recurrence; however, the patient survived for a long time without recurrence with surgical treatment alone. A large number of lymphocyte infiltrates were observed in the tumor, and the tumor immune response may be related to this good outcome.

(JLCC. 2019;59:490-496)

KEY WORDS — Adenocarcinoma, Small bowel metastasis, Long-term survival, Lymphocyte infiltration

Corresponding author: Moriyuki Kiyoshima.
Received May 15, 2019; accepted August 23, 2019.

要旨 — **背景.** 肺癌の小腸転移は予後不良であり、長期生存は稀である。腸間膜リンパ節転移を伴う小腸転移に対して、手術のみで無再発長期生存が得られている症例を経験したので報告する。**症例.** 57歳男性。右上葉肺癌に対して右肺上葉切除、縦隔リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。病理診断は肺腺癌 pT3N0M0 pStage IIB で術後補助化学療法は施行しなかった。術後3年目に消化管出血を認め、腹部 CT で小腸腫瘍を認めた。小腸部分切除と腸間膜リンパ節切除を施行し、肺癌の小腸転移、腸間

膜リンパ節転移と診断した。肺、小腸の腫瘍周囲にはリンパ球浸潤を認め、CD8 などの T 細胞系リンパ球であった。肺癌術後 11 年現在、小腸転移術後 8 年、無再発生存中である。**結論.** 腸間膜リンパ節転移を伴う小腸転移は予後不良とされるが、手術のみで無再発長期生存をしている 1 例を経験した。病理所見より、腫瘍免疫応答が臨床経過に関与している可能性が疑われた。

索引用語 — 腺癌、小腸転移、長期生存、リンパ球浸潤

はじめに

肺癌の単発遠隔転移例では、原発巣、転移巣の両方に対して局所治療を行うことによって長期生存が得られることがある。肺癌の小腸転移は頻度が少なく、診断時には多発転移を認めることが多く予後不良であり、局所治療は姑息的なものとなる。今回我々は肺癌術後の、腸間膜リンパ節転移を伴う小腸転移に対して手術のみで8年6か月の長期無再発生存が得られている稀な1例を経験したので、報告する。

症例

症例：57歳，男性。
 主訴：消化管出血。
 既往歴：特記事項なし。

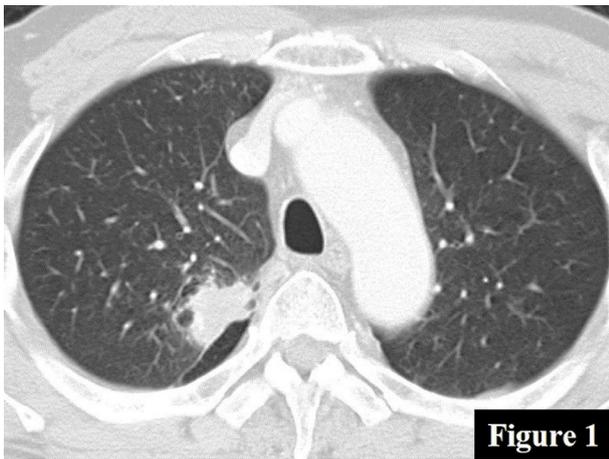


Figure 1. Chest CT showed a tumor in the right upper lobe.

喫煙歴：Brinkman Index = 740.

家族歴：特記事項なし。

現病歴：200X年1月に右上葉肺癌（Figure 1）に対して、右肺上葉切除，縦隔リンパ節郭清術（ND2a-1）を施行した。病理診断は高分化腺癌，pT3N0M0 pStage IIBであった。術後補助化学療法は施行せずに経過観察中であったが、再発の所見は認めていなかった。200X+3年3月に消化管出血があり救急外来を受診。腹部CTで小腸腫瘍を認めた。

入院時現症：腹部所見は膨満や圧痛なし。右開胸手術後。

血液検査所見：血算，生化学，凝固検査に特記すべき異常所見なし。腫瘍マーカーはCEAが47.8 ng/mlと上昇を認め、肺癌手術後から増加傾向であった（Figure 2）。その他の腫瘍マーカーの上昇を認めなかった。

腹部造影CT（Figure 3a）：小腸に造影効果を伴う腫瘍を認めた。

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography CT（FDG-PET/CT）（Figure 3b）：小腸腫瘍に一致してSUVmax（1.5 h）= 11.2の集積を認めた。その他の部位に異常集積を認めなかった。

小腸造影（Figure 3c）：空腸に壁の不整を認めた。壁外性圧迫が主体であり、転移性の小腸腫瘍を疑う所見であった。

手術：200X+3年4月に手術を施行。腫瘍の存在している領域の腸間膜リンパ節の腫大を認めたため、腸間膜リンパ節を含むように空腸部分切除を施行した。

病理組織所見：既往の肺癌の所見は acinar adenocarcinoma，最大腫瘍径 32 mm，pl3，ly0，v2，pm0，pT3N0M0 pStage IIBであった（Figure 4a）。小腸腫瘍の所見も adenocarcinoma であり、肺癌の組織所見と類似していた。



Figure 2. CEA data on the line graph. *Before the lung operation. †After the lung operation. ‡Before the small bowel metastasis operation. §After the small bowel metastasis operation.

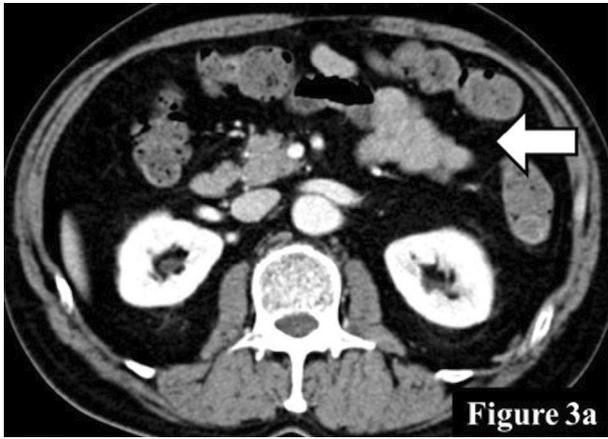


Figure 3a

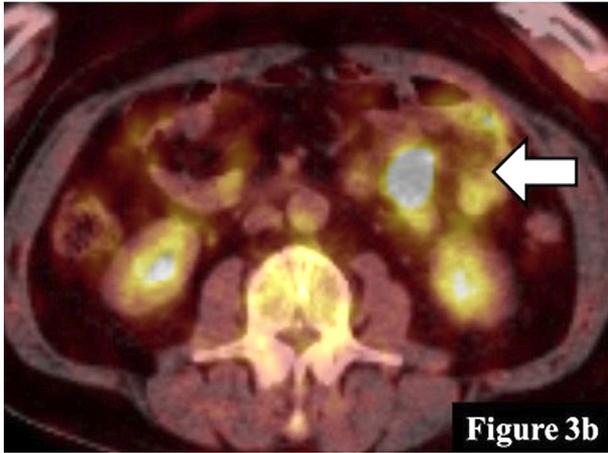


Figure 3b

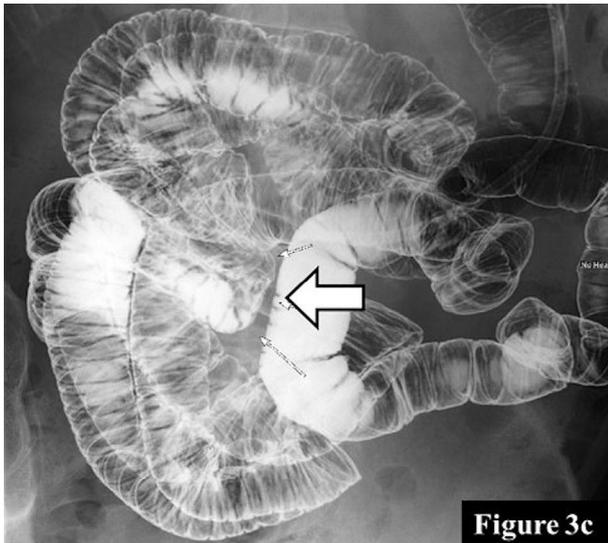


Figure 3c

Figure 3. a) Abdominal CT showed a tumor in the small bowel. b) Positron emission tomography CT showed intense foci indicating an abnormal uptake in the small bowel. c) Gastrointestinal tract imaging revealed an irregular wall in the small bowel.

(Figure 4b). 同時に切除した腸間膜リンパ節は2個であり、2個ともに転移を認めた。免疫染色でCK7, CK20,

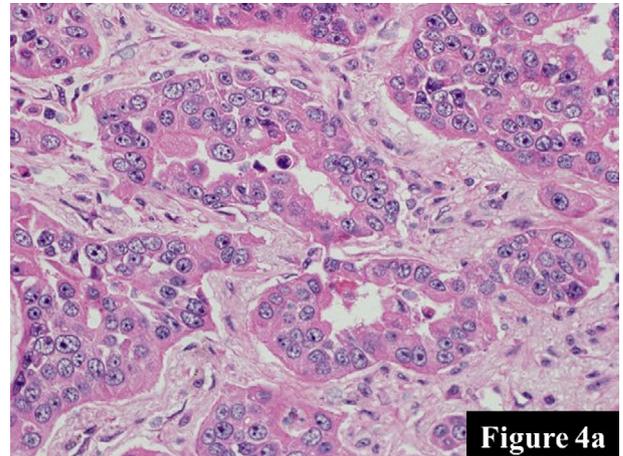


Figure 4a

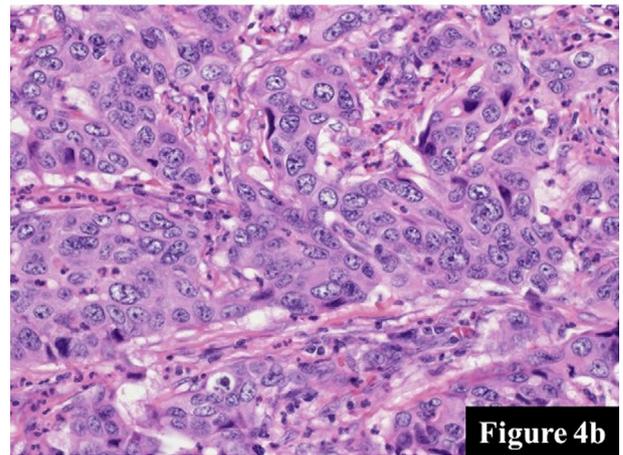


Figure 4b

Figure 4. a) H&E staining revealed poorly differentiated adenocarcinoma in the lung tumor. b) H&E staining of the small bowel tumor revealed the same findings.

TTF-1 が肺 (Figure 5), 小腸 (Figure 6) のどちらの組織でも陽性で一致しており、肺癌の小腸転移と診断した。また肺, 小腸のどちらの病変でも、腫瘍細胞周囲へのリンパ球浸潤を認めた。免疫染色を追加したところこのリンパ球は CD3, CD8, CD20 陽性であり、両腫瘍においても CD3 と CD8 陽性の T リンパ球が主であった (Figure 7, 8)。

術後経過：その他の部位に転移を認めず、小腸転移手術後に化学療法は施行しなかった。200X+11年10月(小腸転移手術後8年6か月)で無再発生存中である。小腸転移手術後にCEAは低下し、現在も上昇を認めていない。

考 察

肺癌の小腸転移は稀であり、臨床経過中に発見される頻度は0.1%程度とされている。^{1,3} 当院でも1994年から2013年までの肺癌切除1487件中、小腸転移による再発は本症例を含めて3件(0.20%)に認めるのみである。し

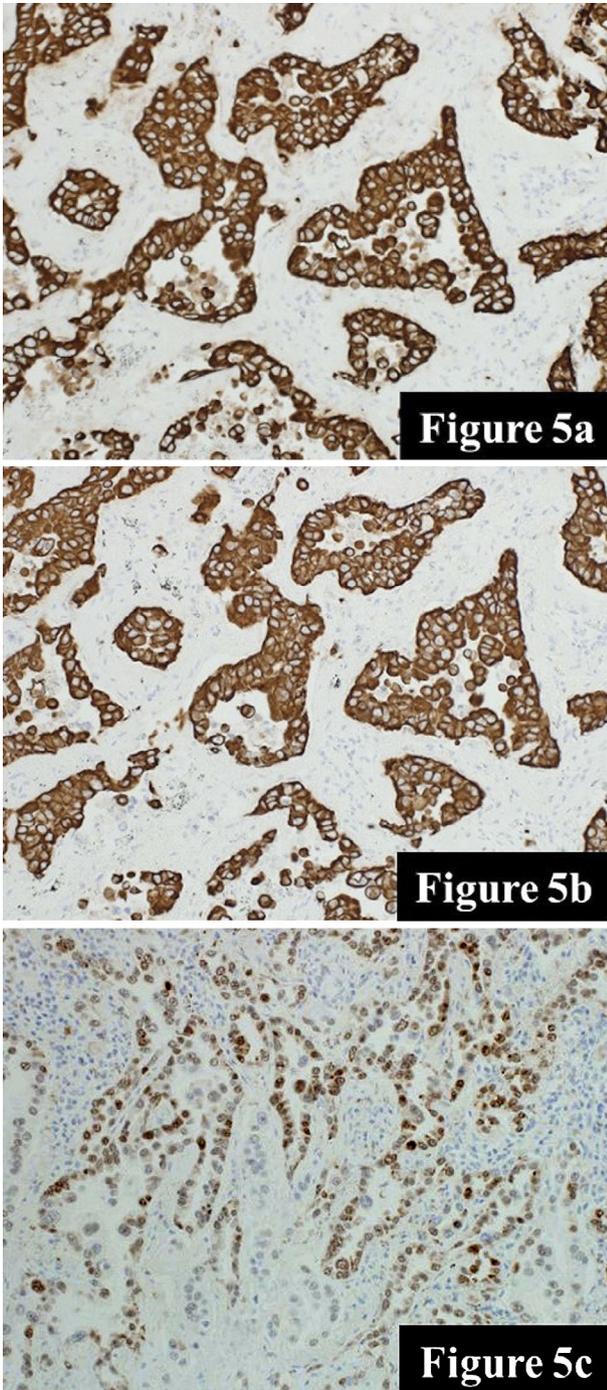


Figure 5. Immunohistochemical staining of the lung tumor showed that staining for a) CK7 was positive, b) that for CK20 was positive, and c) that for TTF-1 was positive.

かしながら剖検例での有病率は高いとされており、4.7～14%に小腸転移を認めたという報告もある。⁴ 小腸転移は初期には無症状で進行していくことが多く、消化管出血、腸閉塞、穿孔などを契機に発見された時点では病状が進行していることが多い。このため小腸転移に対する

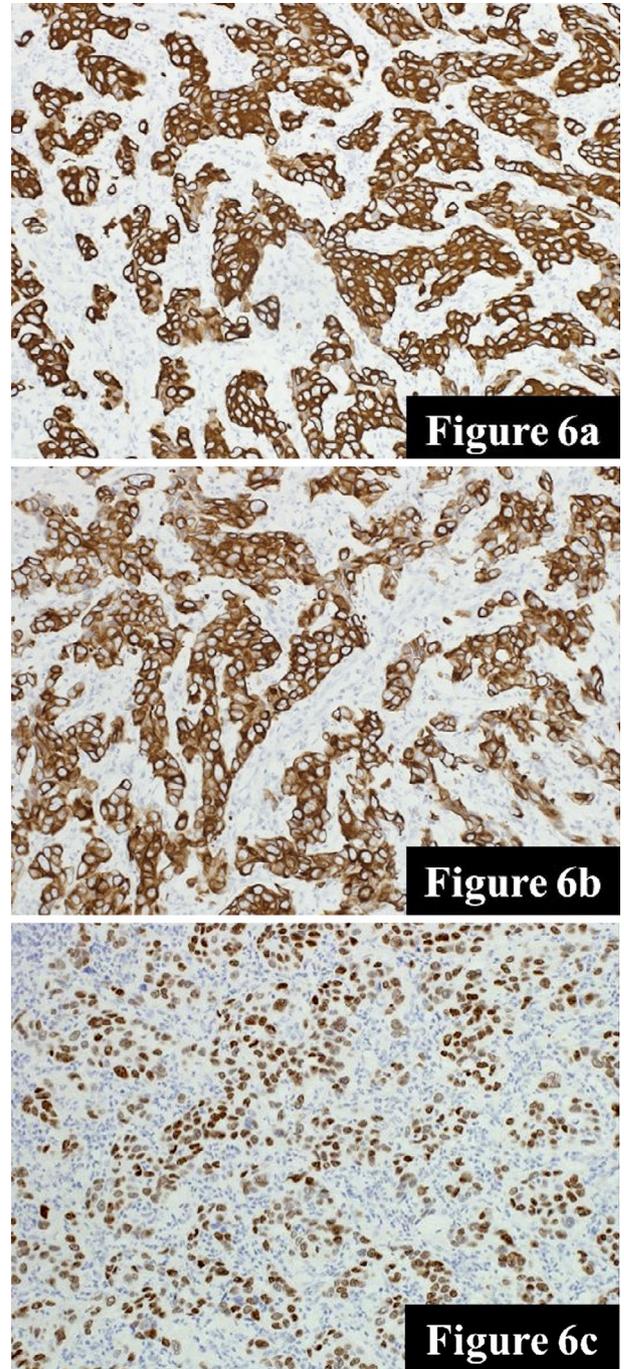


Figure 6. Immunohistochemical staining of the small bowel tumor showed that staining for a) CK7 was positive, b) that for CK20 was positive, and c) that for TTF-1 was positive.

手術は姑息的な治療であることが多く、小腸転移手術後の予後は3か月で63%、1年で88%が死亡すると報告されている。⁵ 中川らは小腸間膜リンパ節転移のある小腸転移の手術後の生存期間は最も長くて9か月と報告しており、小腸転移例における予後良好因子は、1)肺癌が手

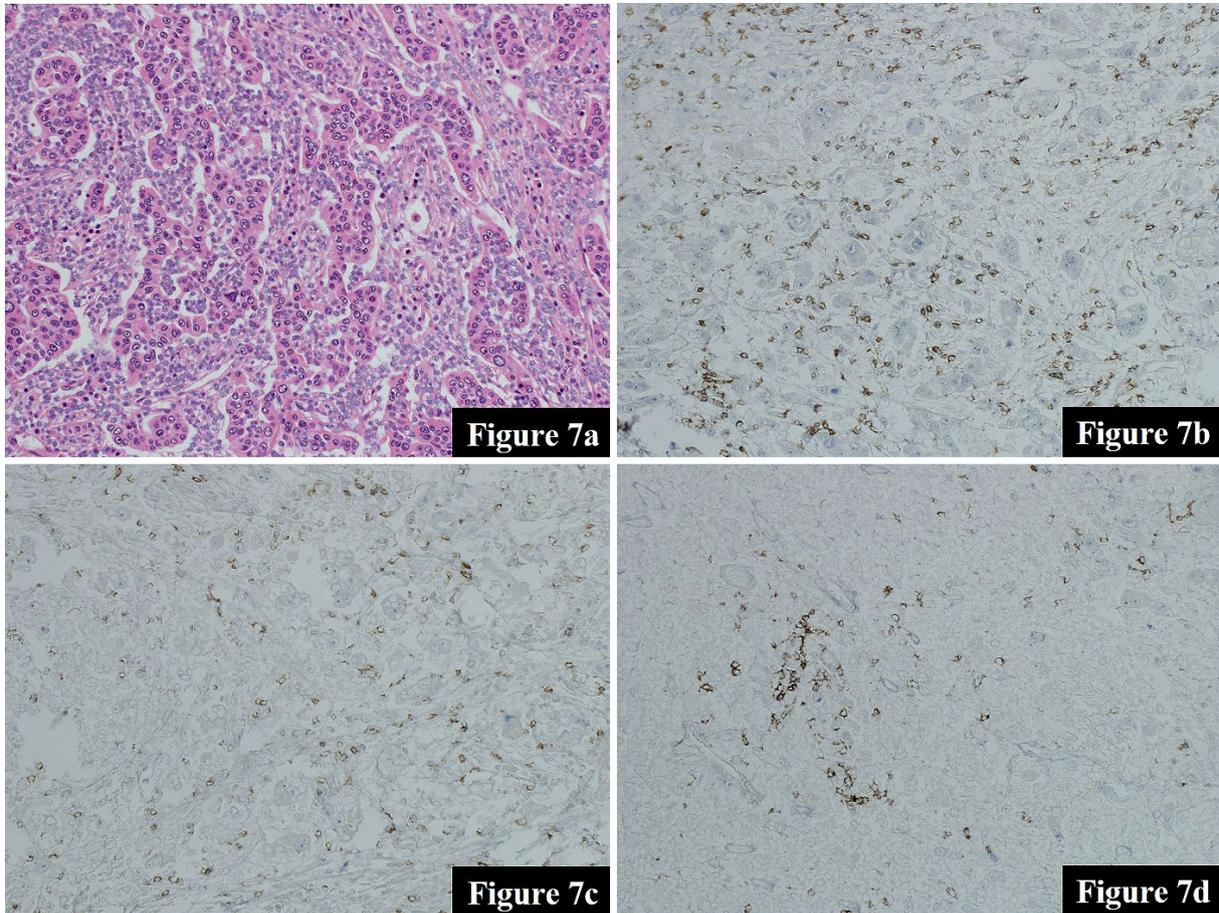


Figure 7. a) Histological findings of the lung tumor showed infiltration of numerous lymphocytes. Immunohistochemically, the tumor-infiltrating lymphocytes were positive for b) CD3, c) CD8, and d) CD20.

術されていること、2)小腸間膜リンパ節転移がないこと、としている。⁵ 本症例は、肺病変は手術されていたが小腸間膜リンパ節転移を認めており、予後不良と予測されるべき症例であった。

OligometastasesはHellmanら⁶によって提唱された概念であり、転移が単発で局所に留まっている状態とされる。Oligometastasesを伴う肺癌では原発および転移巣に対する積極的な手術治療も行われている。初発時にoligometastasesを認めた肺癌症例に対して原発巣と転移巣の両方の完全切除を行った報告では、Endoら⁷は5年生存率が44.7%、Tönniesら⁸は38%としている。本症例は単一臓器の転移に留まっているものの腸間膜リンパ節転移を伴っており、手術のみでこのような長期生存が得られることは非常に稀な病態と思われる。

腫瘍免疫は癌の臨床経過に大きく関与しており、近年になり免疫チェックポイント阻害薬が実臨床で使用されてきている。⁹ Brambillaら¹⁰は原発性肺癌の手術切除検体を検討し、腫瘍への強いリンパ球浸潤は予後良好因子であったと報告している。またMinamiら¹¹は、腫瘍周囲

にリンパ球浸潤があった比較的進行した肺腺癌3例の予後が良好であったことを報告し、腫瘍に対する免疫学的な防御反応が経過に影響しているのではないかとしている。また非小細胞肺癌が自然退縮したという報告例¹²では、腫瘍へのCD8陽性のリンパ球浸潤があり、自然退縮に関与していたのではないかと考察している。本症例では、原発巣と転移巣の両方で腫瘍細胞の周囲にCD8陽性のT細胞性のリンパ球浸潤を認めていた。

原発巣と転移巣のリンパ球浸潤については不一致が起ころうとされており、原発巣でリンパ球浸潤があっても、転移巣ではリンパ球浸潤がないことがあると報告されている。^{13,14} 本症例においては原発巣だけでなく転移巣にもリンパ球浸潤を認めていた。転移巣にリンパ球浸潤があるにも関わらず再発した点など、本症例の長期生存の病態はわかっていない部分があると思われる。しかしながら本症例の長期生存の理由は、oligometastasesということに加えてリンパ球浸潤が関係していたのではないかと推測する。我々の検索し得た限りにおいて、oligometastases例での病巣へのリンパ球浸潤について述

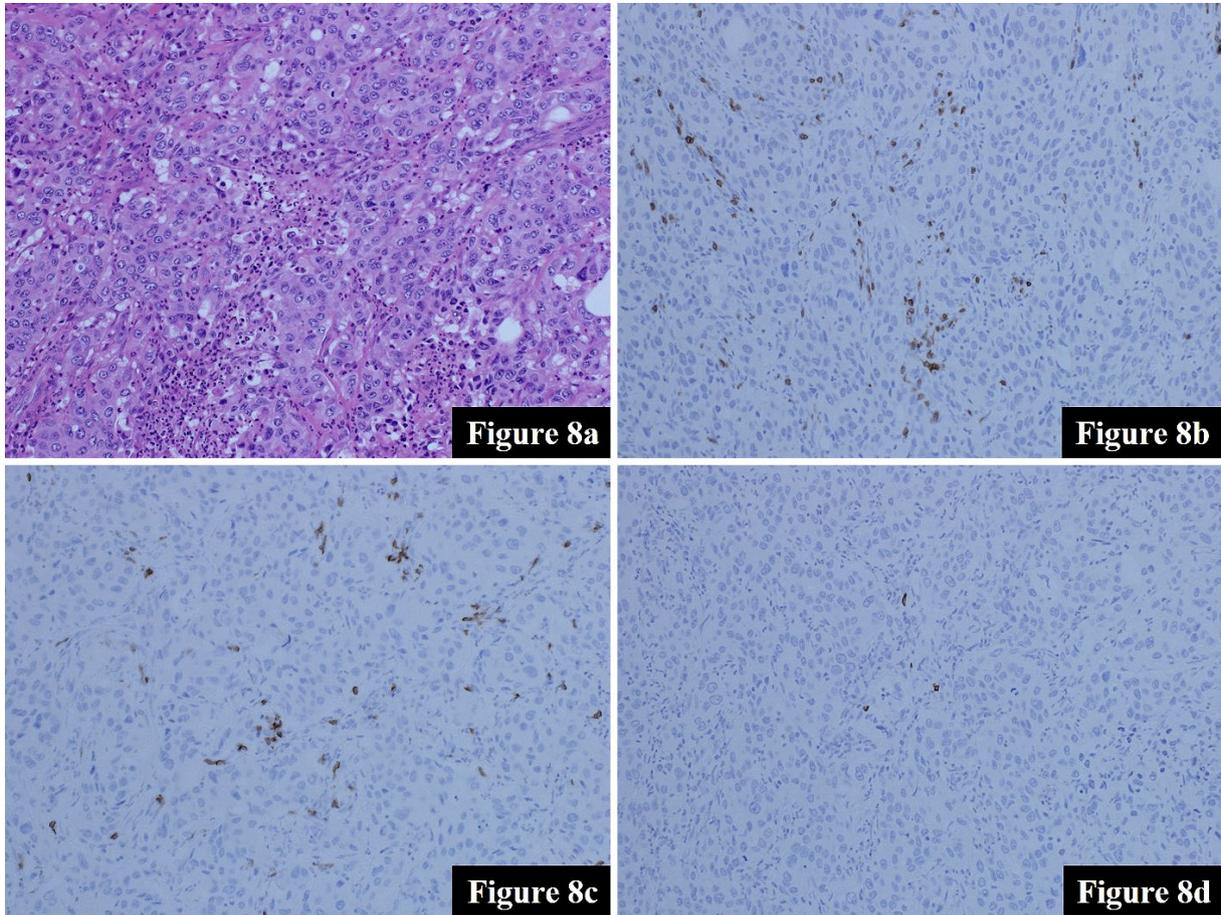


Figure 8. a) Histological findings of the small bowel tumor showed infiltration of numerous lymphocytes. Immunohistochemically, the tumor-infiltrating lymphocytes were positive for b) CD3, c) CD8, and d) CD20.

べた報告はこれまでなかった。病態がわかっているわけではなく言及はできないが、病理所見より考えると本症例では局所の腫瘍免疫応答が長期生存に寄与している可能性があると思われた。Oligometastases 例では腫瘍免疫応答の関与を考えつつ診療を進めることが、その病態解明の一助となる可能性がある。

結 語

肺癌術後の所属リンパ節転移を伴う小腸転移に対して、局所療法のみで長期生存が得られた1例を経験した。本症例の臨床経過に腫瘍免疫応答が関与した可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Berger A, Cellier C, Daniel C, Kron C, Riquet M, Barbier JP, et al. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung: clinical findings and outcome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1884-1887.
- McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer.* 1987;59:1486-1489.
- 永島 明, 田嶋裕子, 吉松 隆, 大崎敏弘. 長期生存が得られた肺癌小腸転移切除の一例. *日呼外会誌.* 2003;17:683-685.
- Liu W, Zhou W, Qi WL, Ma YD, Xu YY. Gastrointestinal hemorrhage due to ileal metastasis from primary lung cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21:3435-3440.
- 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏, 福原謙二郎, 上島成幸, 小川達司. 肺癌小腸転移手術例—自験7例と本邦126例—. *肺癌.* 1996;36:319-324.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8-10.
- Endo C, Hasumi T, Matsumura Y, Sato N, Deguchi H, Oizumi H, et al. A prospective study of surgical procedures for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:258-264.
- Tönnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, Kollmeier J, Tönnies S, Kaiser D. Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:249-256.

9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.
10. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1223-1230.
11. Minami Y, Iijima T, Onizuka M, Sakakibara Y, Noguchi M. Pulmonary adenocarcinoma with massive lymphocyte infiltration: report of three cases. *Lung Cancer*. 2003;42:63-68.
12. 守山千夏, 山崎浩一, 横内 浩, 菊地英毅, 大泉聡史, 西村正治. 原発巣の自然退縮中に脳転移が出現した肺大細胞癌の1例. *肺癌*. 2008;48:112-117.
13. Kim R, Keam B, Kim S, Kim M, Kim SH, Kim JW, et al. Differences in tumor microenvironments between primary lung tumors and brain metastases in lung cancer patients: therapeutic implications for immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer*. 2019;19:19.
14. Mansfield AS, Aubry MC, Moser JC, Harrington SM, Dronca RS, Park SS, et al. Temporal and spatial discordance of programmed cell death-ligand 1 expression and lymphocyte tumor infiltration between paired primary lesions and brain metastases in lung cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1953-1958.