

CASE REPORT

右大動脈弓を伴った左上葉肺多形癌に集学的治療を行い 長期生存している 1 例

井上 尚¹・荒木 修¹・荻部陽子¹・
前田寿美子¹・中里宜正²・千田雅之¹

A Case of a Long-term Survival Following Multi-modality Therapy for Lung Pleomorphic Carcinoma with Right Aortic Arch

Takashi Inoue¹; Osamu Araki¹; Yoko Karube¹;
Sumiko Maeda¹; Yoshimasa Nakazato²; Masayuki Chida¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Right aortic arch is a rare disease. Lung pleomorphic carcinoma is a rare cancer, and the prognosis is well known to be poor. We experienced a case of lung pleomorphic carcinoma treated with multi-modality therapy including polysurgery. **Case.** A 57-year-old man had an elevated serum CEA level and a mass in the left upper lobe. A bronchofiberoptic examination resulted in a diagnosis of lung adenocarcinoma. He underwent left upper lobectomy and lymph node dissection. The pathological diagnosis was lung pleomorphic carcinoma, pT2aN2M0 Stage IIIA. After adjuvant chemotherapy, a contralateral mediastinal lymph node began to grow. He underwent right mediastinal lymphadenectomy to remove the metastatic lymph node followed by prophylactic mediastinal irradiation. He then developed right adrenal metastasis and underwent right adrenalectomy. After this multi-modality therapy, he remained free from disease for nine years after the first surgery. **Conclusion.** Multi-modality therapy including polysurgery may reduce the risk of or delay recurrence of lung pleomorphic carcinoma.

(JLCC. 2020;60:104-108)

KEY WORDS — Right aortic arch, Lung pleomorphic carcinoma, Multi-modality therapy, Recurrence

Corresponding author: Takashi Inoue.

Received October 4, 2019; accepted December 2, 2019.

要旨 — **背景.** 右大動脈弓は 0.1% の発生頻度とされる稀な疾患である。我々は右大動脈弓合併肺多形癌に対し集学的治療を行い、長期間非担癌生存した 1 例を経験したので報告する。**症例.** 57 歳男性。検診で胸部異常陰影を認め、気管支鏡検査で腺癌と診断した。X 年 11 月左上葉切除 + 縦隔肺門リンパ節郭清術を施行した。病理診断は多形癌、pT2aN2M0 Stage IIIA であり、術後補助化学療法を施行した。X+1 年 10 月、対側縦隔リンパ節転移に対し右縦隔リンパ節郭清術を施行し、術後縦隔に対し

放射線治療を加えた。X+2 年 6 月右副腎転移を認め右副腎摘出術を施行し、化学療法を 4 コース施行した。以降明らかな再発を認めず、初回術後 9 年以上非担癌生存中である。**結論.** 右大動脈弓合併肺多形癌に積極的な局所治療を含む集学的治療を行い、長期生存した 1 例を経験した。

索引用語 — 右側大動脈弓、肺多形癌、集学的治療、再発

はじめに

右大動脈弓は右第4頰弓動脈遺残によって発症する先天性動脈奇形であり、その発生頻度は0.1%とされている稀な疾患である。¹ 右大動脈弓に対する原発性肺癌症例に対して手術を施行する際には、反回神経の位置異常や他の心大血管系合併奇形に留意する必要がある。

肺多形癌は、低分化な非小細胞肺癌で、紡錘形細胞あるいは巨細胞を10%以上含む非小細胞肺癌と定義されており、原発性肺腫瘍の0.1~0.4%と稀な組織型で予後不良とされている。² 今回我々は右大動脈弓に合併した左上葉肺多形癌に対し積極的な局所治療を含む集学的治療を行い、長期間非担癌生存した1例を経験したので報告する。

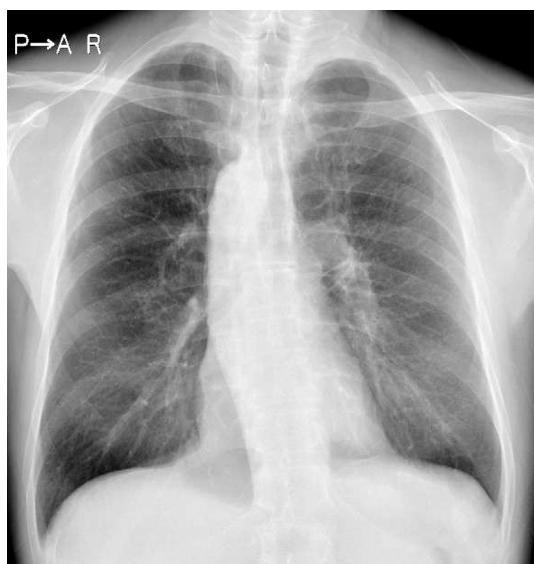


Figure 1. Chest X-ray showed a mass in the left upper lung field and right aortic arch.

症例

症例：57歳，男性。

主訴：高CEA血症，CTで左肺上葉結節影。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：25本/日×40年間(Brinkman Index：1000)。

職業：トラック運転手。アスベスト曝露歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X年6月，検診で高CEA血症およびCTで左上葉に25mmの結節を指摘され，当科紹介受診した。気管支鏡検査を施行し，組織診および細胞診で腺癌の診断となった。

現症：特記すべき異常所見なし。

生化学検査：CEA 44.8 ng/ml (基準値 5.0 ng/ml 未満)，SLX 29.0 U/ml (基準値 38.0 U/ml 未満)であり，CEAが高値であった。

胸部単純X線写真：左上肺野心陰影に接して結節を認めた (Figure 1)。右大動脈弓を認めた。

胸部CT：左上葉に胸膜に接して25mmのnotchを伴う結節を認めた (Figure 2A)。また，有意ではないが右側大動脈弓ならびに右大動脈下リンパ節の腫大傾向 (最大短径9mm)を認めた (Figure 2B)。

FDG-PET：結節に一致してSUV_{max}で早期相9.8，後期相12.0の集積を認めた。一方，右大動脈下リンパ節も含めて，リンパ節への有意な集積は認めなかった (Figure 2C)。

以上の所見より，左上葉肺腺癌 cT1cN0M0 Stage IA3の診断でX年11月に手術を行った。

手術所見：10cmの腋窩前方切開で第4肋間開胸を行った。分葉良好であり，右側大動脈弓であったが横隔神経および迷走神経は確認し得た。左反回神経は，左鎖骨下動脈拍動部で分岐を確認した。左上葉切除術を施行後，左上部気管傍リンパ節から左下部気管傍リンパ節，気管分岐下リンパ節を郭清した。上大静脈および気管を



Figure 2. Chest CT revealed a tumor in the left upper lobe (A) and a right mediastinal lymph node, which was right subaortic lymph node enlargement (B). PET-CT (C) revealed the accumulation of FDG in the tumor (SUV_{max} 9.8 in the early phase and 12.0 in the delayed phase).

テーピングし、郭清可能な範囲で右下部気管傍リンパ節も郭清した。

病理組織所見：最大径 30 mm で、紡錘形細胞や巨細胞がびまん性に増殖しており、一部腺房型腺癌を認めた (Figure 3)。腫瘍周辺で肺胞上皮置換性増殖を呈する腺癌細胞も認めた。臓側胸膜に浸潤しており、PL2であった。免疫組織化学検査では、サイトケラチンおよびビメンチンがびまん性に陽性であった。左下部気管傍リンパ節に転移を認めた。以上より、pT2aN2M0 Stage IIIA の肺多形癌と診断した。

術後経過：術後病理検査にて縦隔リンパ節転移を認めたため、術前より腫大していた右大動脈下リンパ節が転移である可能性を考慮した。気管支鏡検査にてEBUS-TBNAを試みたが気管からリンパ節が離れていたため同定できず、厳密な経過観察のうえ増大傾向にある場合

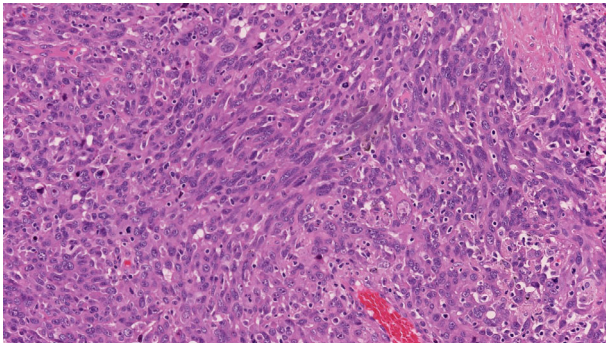


Figure 3. Microscopic findings of the resected tumor specimen (H&E). There were many spindle-type cancer cells and giant-type cancer cells (about 80% of the tumor area). There were also small foci of acinar-type cancer cells.

は手術を行う方針として、術後補助療法として当時当科にて多形癌術後療法として試験的に行っていたアムルピシン単剤 4 コースを行い、治療途後嚴重な経過観察としていた。X+1 年 8 月 CT で最大短径 13 mm の右大動脈下リンパ節の増大傾向を認めた (Figure 4A)。FDG-PET 検査を施行し、同リンパ節に一致して SUV_{max} で早期相 5.6、後期相 6.2 の集積を認めた。他に明らかな遠隔転移所見を認めなかったため、X+1 年 10 月右大動脈下リンパ節摘出術を施行した。右腋窩前方切開でアプローチし、腫大したリンパ節と一塊にして右大動脈下リンパ節を郭清した。右反回神経は大動脈弓を反回していることが確認できた。病理診断は、紡錘形細胞や巨細胞がびまん性に増殖しており、肺多形癌と類似していたため、肺多形癌リンパ節転移と診断した。この段階では根治切除できていると判断し、全身化学療法は施行せず、予防的照射として縦隔および鎖骨上窩リンパ節領域まで含めて 50 Gy の放射線照射を行った。X+2 年 4 月 CT で右副腎の増大を認め (Figure 4B)、FDG-PET 検査で右副腎に SUV_{max} 早期相 5.7、後期相 6.8 の集積を認めたが、他に明らかな再発所見は認めなかった。術後遠隔転移再発であるが右副腎のみであることから手術先行のうえ術後化学療法を追加する方針とし、X+2 年 6 月右副腎摘出術を施行した。病理診断は原発巣と同様の紡錘形細胞や巨細胞がびまん性に増殖しており、免疫組織化学検査で原発巣と同様にサイトケラチンおよびビメンチンのびまん性陽性を認めたため、肺多形癌副腎転移と診断した。術後、全身化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセルによる治療を 4 コース施行した。以降、経過観察中であるが、X+9 年 9 月の段階で再発を認めず、初回術後 9 年 4 ヶ月非担癌生存中である (Figure 5)。

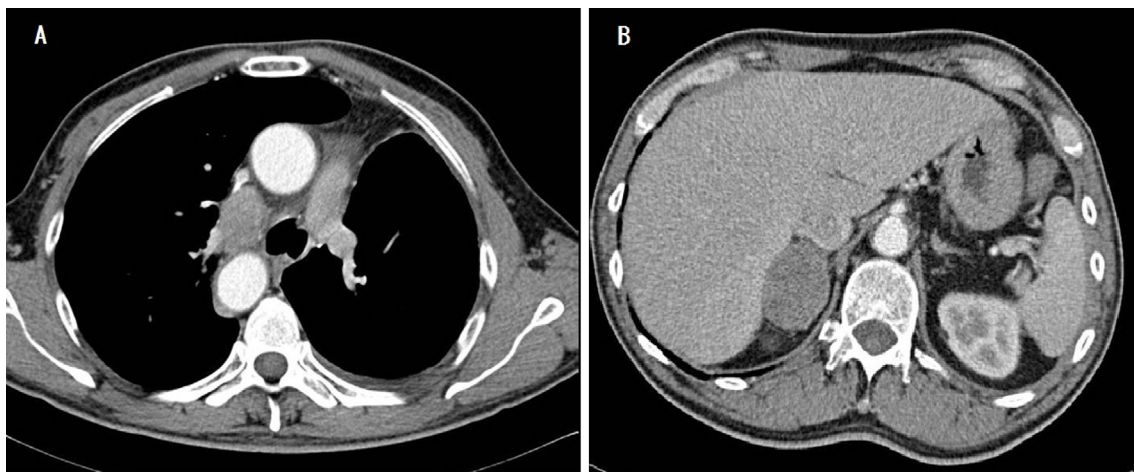


Figure 4. A. Chest CT showed the growth of the right subaortic lymph node. B. Abdominal CT revealed swelling of the right adrenal gland.

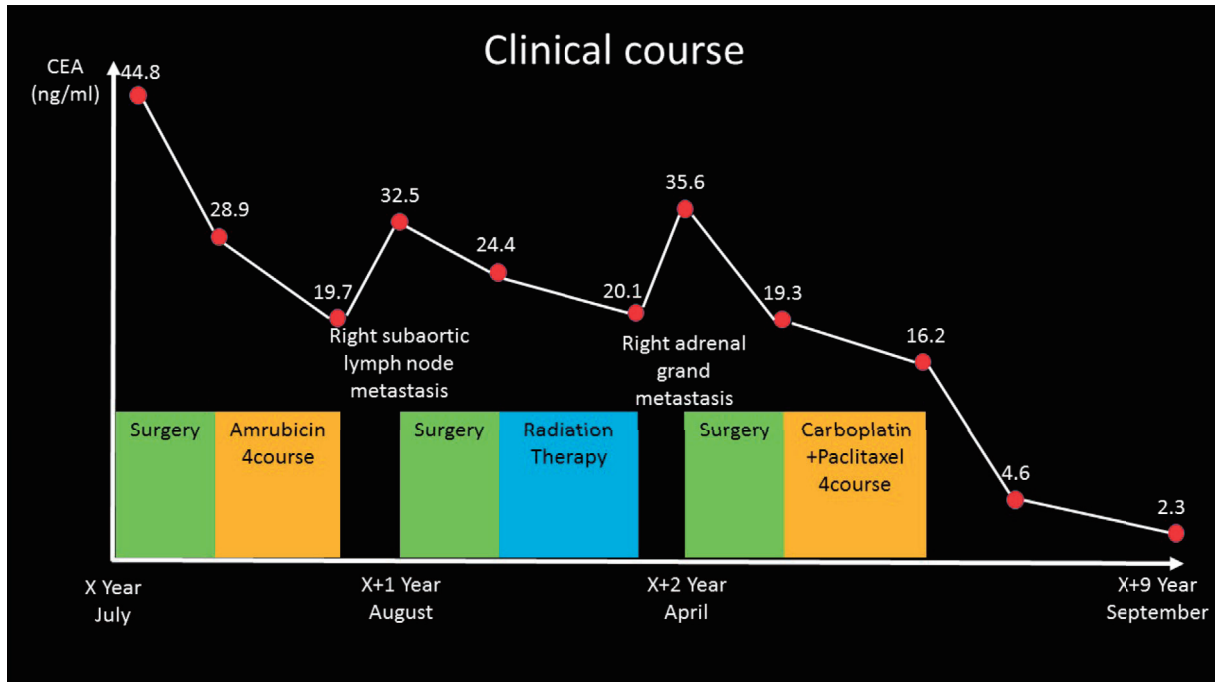


Figure 5. Clinical course of a previous case.

考 察

右大動脈弓は、0.1%の発生頻度といわれている。¹ 右大動脈弓の分類には Stewart^ら¹の分類がよく用いられており、3つのタイプに分類される。Type Iは正常大動脈の鏡面像を呈するもので、Fallot 四徴症などの先天性心奇形を合併することが多いとされている。右大動脈弓に占める割合は60%程度であり、先天性心奇形の合併が多いことから新生児期に発見されることが多い。Type IIは左鎖骨下動脈の起始異常を伴うものであり、右大動脈弓に占める割合は40%程度であり、先天性心奇形の合併は少ないとされている。また Type IIIは左鎖骨下動脈が大動脈から孤立して存在するもので、頻度は1%程度と非常に稀であるとされている。本症例は Type Iの右大動脈弓であり、先天性心奇形の有無を考慮し心臓超音波検査で精査したが、明らかな心奇形の合併は認めなかった。

右大動脈弓に合併した原発性肺癌手術で留意すべき点は、反回神経の走行である。中村ら³は右大動脈弓では、右反回神経は右大動脈弓を反回し、左反回神経は左鎖骨下動脈と左肺動脈の間に存在する動脈管索を反回することが多いと指摘している。それによると、反回神経は胎生期には第6鰓弓動脈の尾側に存在する。胎生期に左大動脈弓が発生する際には、右反回神経は第5鰓弓動脈と右第6鰓弓動脈遠位部が消失するので、右第4鰓弓動脈(後の右鎖骨下動脈)を反回することとなる。一方、左反

回神経は左第6鰓弓動脈遠位部が消失しないため動脈管を反回するようになる。これらの原理を右大動脈弓に当てはめてみると、本症例のような Stewart Type Iの右大動脈弓では、左背側大動脈が消失し右背側大動脈が残存することで形成される。このタイプでも動脈管となる左第6鰓弓動脈遠位部は通常と変わらず残存するため、左鎖骨下動脈と肺動脈の間で動脈管が形成され、ここで左反回神経が反回することとなる。一方右反回神経は、右第4鰓弓動脈から右大動脈弓が発生するため、右大動脈弓を反回することとなるとされている。本症例では二期的に両側手術を行ったため両側反回神経の同定を行い、術前の予想と同様の分岐であることが確認し得た。

肺多形癌は低分化な非小細胞肺癌の1亜型であり、肉腫様癌の1亜型に分類されている。² 形態的には紡錘形細胞または巨細胞を含む腺癌、扁平上皮癌、分類不能非小細胞肺癌であり、紡錘形細胞または巨細胞が10%以上含まれていることが条件とされている。Fishback^ら⁴による78例の解析では男女比は2.7:1で男性に多く、発症年齢平均値は62歳であった。また左右比は1.5:1で右肺に多く、上葉:下葉は1.4:1で上葉に多い傾向を認めていた。本症例も比較的若年の男性であり、上葉発生であった。2016年の日本胸部外科学会学術調査⁵によると、肺癌手術42107症例中肉腫様癌を含んだ多形癌は468症例(1.1%)であり、稀な癌腫であると考えられる。

肺多形癌は一般的に局所進行性が強く、手術に難渋することも多い。また術後1年以内に再発する症例も多く、

化学療法に抵抗性を示す症例も少なくない。Rossi ら⁶によると生存期間中央値はI期で31ヶ月、II期で10.5ヶ月、III期で9ヶ月としており、予後不良な組織型であるといえる。本症例は初回手術時でIIIA期であったが、術後9年4ヶ月生存しており、長期生存が得られていると考えられる。

非小細胞肺癌の術後再発は、IV期非小細胞肺癌に準じた全身治療が行われることが多いが、未だ統一された見解はない。近年非小細胞肺癌では、局所治療可能な転移を有する症例に対し手術±化学放射線療法を行ったほうが緩和ケアより生存期間を延長するとのメタアナリシス⁷もあり、現在臨床試験なども進行している。本症例では初回手術後縦隔リンパ節および右副腎に対し、手術と放射線治療、手術と全身化学療法を組み合わせることで長期生存を得られている。肺多形癌は稀な疾患であるため治療方針が定まっていない。化学療法には反応性が乏しいとされており、Kairaらの肺多形癌に全身化学療法を行った報告⁸によると化学療法の平均無増悪生存期間は3.1ヶ月であった。また病期など患者背景が異なるが、手術を行った群のほうが予後良好であったと報告している。本症例でも右副腎転移出現時に化学療法先行のうえ手術も考慮したが、右副腎のみに転移巣が限局していたこと、多形癌であるため化学療法の効果が通常の非小細胞肺癌よりも期待できないことから、手術先行のうえ術後化学療法を行う方針とした。肺多形癌術後再発に対するまとまった治療方針の報告は認めないが、本邦より発表された肺多形癌切除症例27例⁹において、13例が術後再発を来したが2例が局所治療（手術もしくは根治的放射線治療）+全身化学療法で術後92ヶ月と40ヶ月の非担癌生存を認めたと報告されている。本症例も同様に局所治療と全身化学療法を組み合わせることで長期生存が得られており、肺多形癌でも明らかな悪性病変の他に明らかな遠隔転移を認めない場合は、手術を含む積極的な局所治療と全身化学療法の併用を検討することで予後向上に寄与する可能性が示唆される。

結 語

右側大動脈弓に合併した左上葉肺多形癌術後再発に積極的な局所治療を含む集学的治療を行い、長期非担癌生存している1例を経験した。右側大動脈弓では縦隔リン

パ節郭清時に反回神経の同定が重要である。肺多形癌は化学療法が奏効しにくく、他に明らかな転移を認めない状態では積極的な局所治療を加えた集学的治療が重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Stewart JR, Kincaid OW, Titus JL. Right aortic arch: plain film diagnosis and significance. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;97:377-389.
2. Kerr KM, Pelosi G, Austin JHM, Brambilla E, Geisinger K, Jambhekar NA, et al. Pleomorphic, spindle cell, and giant cell carcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:88-90.
3. 中村祐介, 奥村 栄, 稲垣智也, 松井啓夫, 稲垣卓也, 佐藤之俊, 他. 右側大動脈弓を伴った左肺癌の1切除例—発生の学的所見に基づく手術と文献的考察. *日呼外会誌.* 2006;20:980-986.
4. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer.* 1994;73:2936-2945.
5. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, Doki Y, Hirata Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:377-411.
6. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:311-324.
7. Li S, Zhu R, Li D, Li N, Zhu X. Prognostic factors of oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018;10:3701-3713.
8. Kaira K, Horie Y, Ayabe E, Murakami H, Takahashi T, Tsuya A, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5:460-465.
9. 栢分秀直, 奥村典仁, 中島 尊, 松岡智章, 亀山耕太郎. 肺多形癌切除例27例の臨床的検討. *日本呼吸器外科学会雑誌.* 2016;30:658-663.