

## CASE REPORT

全肝照射により多発肝転移が縮小した  
治療抵抗性の進展型小細胞肺癌の1例

児玉秀治<sup>1</sup>・吉田正道<sup>1</sup>・三木寛登<sup>1</sup>・後藤広樹<sup>1</sup>・増田和記<sup>1</sup>・  
藤原篤司<sup>1</sup>・南平結衣<sup>2</sup>・佐貫直子<sup>2</sup>・後藤大基<sup>3</sup>・鶴賀龍樹<sup>4</sup>

## A Case of Treatment-resistant Extensive-disease Small-cell Lung Cancer with Multiple Liver Metastases Shrunk by Whole Liver Radiotherapy

Shuji Kodama<sup>1</sup>; Masamichi Yoshida<sup>1</sup>; Hiroto Miki<sup>1</sup>; Hiroki Goto<sup>1</sup>; Kazuki Masuda<sup>1</sup>;  
Atsushi Fujiwara<sup>1</sup>; Yui Nanpei<sup>2</sup>; Naoko Sanuki<sup>2</sup>; Daiki Goto<sup>3</sup>; Tatsuki Tsuruga<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Mie Prefectural General Medical Center, Japan;  
<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Minamiise Hospital, Japan; <sup>4</sup>Department of Pulmonary Medicine, Mie University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Liver metastases are common in patients with small-cell lung cancer (SCLC) and are associated with a poor prognosis. Recent reports, mainly from abroad, have demonstrated the efficacy of palliative radiotherapy for liver metastases, but this therapy has not been widely used or reported in Japan. **Case.** Since late June, 20XX – 1, a 76-year-old man had been treated with carboplatin, etoposide, and durvalumab for extensive-disease SCLC. After completing six treatment cycles, the patient was undergoing maintenance therapy with durvalumab. Owing to worsening of the primary lesion, liver metastases, and para-aortic lymph node metastases, the patient was admitted to our hospital on late February, 20XX, for treatment modification. Since more than 90 days had passed since the last dose of etoposide, a sensitive relapse was considered, and carboplatin plus etoposide therapy was initiated. However, back pain and jaundice appeared and became severe, requiring the initiation of regular opioid therapy. The symptoms were suggestive of capsular extension due to the rapid growth of multiple liver metastases, prompting whole liver radiotherapy (21 Gy/7 fr) to alleviate pain. There was a temporary increase in pain due to a flare reaction, requiring a temporary increase in opioid and steroid doses, but the symptoms rapidly resolved, and the patient was discharged with independent gait. The patient was subsequently readmitted and switched to amrubicin therapy. Approximately one month after whole liver radiotherapy, all symptoms and multiple liver metastases were under control. **Conclusion.** SCLC is radiosensitive and responds well to low-dose radiotherapy. Radiation-induced liver disease is unlikely to occur at low doses, and whole liver radiotherapy is considered effective even in patients with treatment-resistant SCLC.

(JLCC. 2023;63:959-964)

**KEY WORDS** — Whole liver radiotherapy, Palliative radiotherapy, Extensive-disease small cell lung cancer, Liver metastasis, Treatment-resistant

Corresponding author: Shuji Kodama.

Received May 22, 2023; accepted August 9, 2023.

**要旨** — **背景.** 肝転移は小細胞肺癌で発生頻度が高く予後不良因子である。近年、海外を中心に肝臓への緩和照射の有用性が報告されているが、国内で報告例は少なく普及していない。**症例.** 76歳男性。進展型小細胞肺癌に対し20XX-1年6月下旬からカルボプラチン+エト

ポシド+デュルバルマブ療法を開始。6コース完遂後にデュルバルマブ維持療法中だった。原発巣、肝転移、傍大動脈リンパ節転移の増大のため20XX年2月下旬に治療変更目的に入院した。Sensitive relapseと考えカルボプラチン+エトポシド療法を行ったが、背部痛と黄疸

三重県立総合医療センター<sup>1</sup>呼吸器内科、<sup>2</sup>放射線治療科；<sup>3</sup>町立南伊勢病院内科；<sup>4</sup>三重大学医学部附属病院呼吸器内科。

論文責任者：児玉秀治。

受付日：2023年5月22日、採択日：2023年8月9日。

が出現し増強、オピオイドを開始した。多発肝転移増大に伴う被膜伸展症状であり疼痛緩和目的の全肝照射 (21 Gy/7 fr) を行った。フレア現象で一過性疼痛増強がありオピオイドやステロイドを一時増量したが速やかに症状は軽快し独歩退院した。再入院しアムルピシン療法へ変更、全肝照射終了から約1か月時点で症状は軽快し多発

肝転移も縮小している。結論、小細胞肺癌は放射線感受性が高く、低線量照射で効果が得られた。低線量では放射線肝障害が起こりにくく全肝照射は治療抵抗性の小細胞肺癌でも有用と考える。

**索引用語**——全肝照射、緩和照射、進展型小細胞肺癌、肝転移、治療抵抗性

## 緒言

肺癌は肝転移を認めることが多い。小細胞肺癌では25%<sup>1</sup>の発生頻度と言われ、特に剖検例に限れば38~44%<sup>2,3</sup>で認められ発生率は高い。また、肝転移は小細胞肺癌における予後不良因子である。<sup>4</sup>小細胞肺癌は化学療法や放射線に対する感受性が高いが、全身化学療法が有効でない場合、肝転移に伴い肝機能障害以外にしばしば肝被膜の伸展に伴う腹部・背部の疼痛が出現する。上大静脈症候群や中枢気道狭窄、脳転移や骨転移などに対して緩和照射は一般的に実施されているが、多発肝転移に対する全肝照射は国内では普及していない。今回我々は進展型小細胞肺癌の多発肝転移に対して低線量の全肝照射を行い、疼痛緩和および肝転移病変を制御し得、次治療を導入することができたため報告する。

## 症例

症例：76歳、男性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：慢性皮膚炎(プレドニゾロン6mg/日)、糖尿病、慢性便秘、腸管気腫症、前立腺肥大症、過活動性膀胱。

嗜好歴：既喫煙 1日50本を45年間、飲酒なし。

現病歴：20XX-1年6月下旬から多発肝転移を伴う進展型小細胞肺癌(cT2aN0M1c, stage IVB)に対してカルボプラチン(AUC5)+エトポシド(80mg/m<sup>2</sup>)+デュルバルマブ(1500mg/body)療法が開始された。6コース完遂後に同年11月上旬からはデュルバルマブによる維持療法中だった。20XX年2月下旬の定期受診時に心窩部痛の訴えがあり、同日の体幹部CT検査で傍大動脈リンパ節転移の出現と原発巣および多発肝転移の増大が指摘された。疼痛コントロールおよび治療変更目的に同日入院となった。

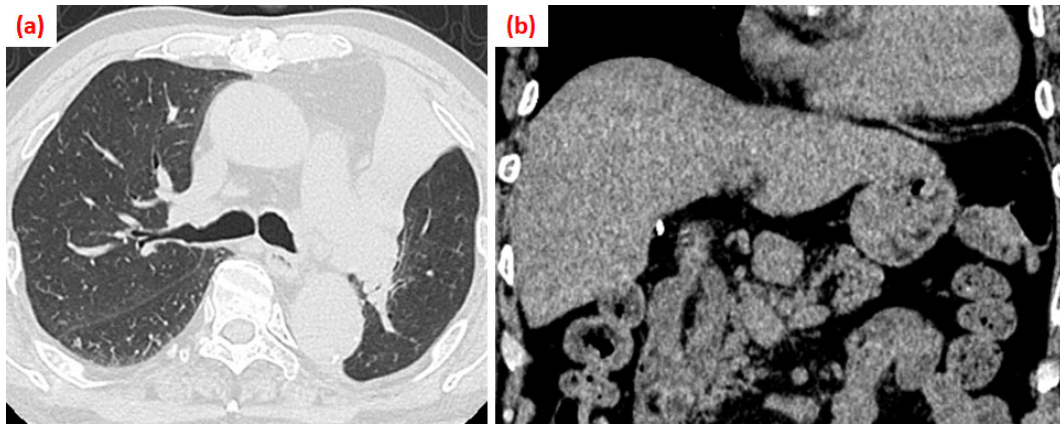
入院時現症：身長173cm、体重72kg(1か月前より3kg減少)、意識清明、体温35.7℃、呼吸数16/分、脈拍82/分、血圧128/89mmHg、酸素飽和度96%(室内気吸入下)。ECOG-PS 1。心音および呼吸音に異常なし。腹部は下腹部のみ軽度膨満しているが柔らかく疼痛を認めな

い。触診で肝臓は触知できず。四肢および体幹などに皮疹なし。その他、身体所見に特記すべきことなし。

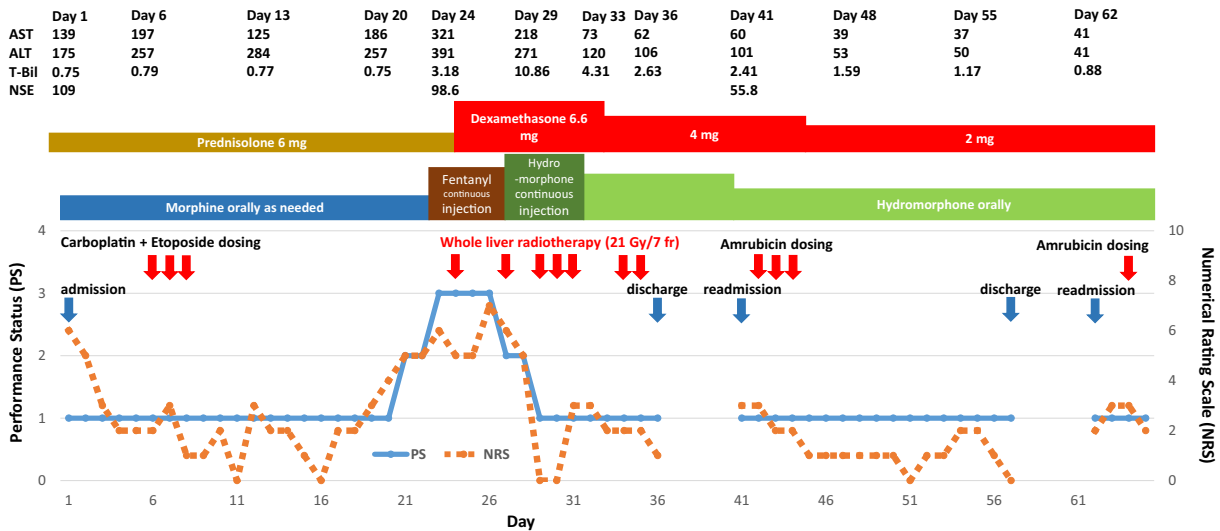
検査所見：血液検査で、総ビリルビンの上昇はない(T-Bil 0.75mg/dl)が肝機能障害(AST 139IU/l, ALT 175IU/l)を認め、CRP 1.723mg/dlの軽度炎症反応上昇を認めた。HbA1c 7.8%でカナグリフロジン服用中のため尿検査では尿糖(4+)だった。腎機能や血算などその他に特記すべき異常所見は認められなかった。

入院時体幹部CT所見(Figure 1)：左肺門部に原発巣があり左上葉の無気肺を形成していた。肝臓には多発する低吸収域を認め多発肝転移の所見あり、肝臓自体の大きさは203×125mm大で、CT画像から算出された全肝体積は1649ccだった。傍大動脈リンパ節転移を複数認めた(最大径27mm)。

経過(Figure 2)：第1病日よりジクロフェナクナトリウム経皮吸収型製剤およびモルヒネ速放性製剤(5mg)の頓用を開始し、心窩部痛はNRS6からNRS2まで軽減した。第6病日からは原疾患治療のために薬物療法を開始した。2次治療は、初回治療におけるエトポシドの最終投与日から90日以上経過していたことから、sensitive relapseと判断しカルボプラチン(AUC5)+エトポシド(80mg/m<sup>2</sup>)によるリチャレンジ療法を選択した。第18病日の時点で心窩部痛は消失していたが、同時期よりNRS2の背部痛が出現した。その後より急速に背部痛が増強し、第23病日の時点では背部痛はNRS6まで増強し、臥床がちとなり独歩も難しく車椅子移動まで活動レベルが低下した(ECOG-PS 3)。同日に原因検索目的に体幹部CT(Figure 3)を撮影した。CT画像からリチャレンジ療法によって原発部位の無気肺は一部解除されており、傍大動脈リンパ節も最大径25mmとわずかに縮小していた。しかし、多発肝転移の著明な増悪があり肝腫大が認められた(全肝体積2282cc)。多発肝転移の急激な増悪による肝被膜伸展が疼痛の原因と考えられ、フェンタニル持続注射200μg/日を追加した。原疾患の急激な増悪がありPS不良な状況から緩和的介入を考慮した。第24病日の血液・尿検査(Table 1)では、著明な肝機能障害や総ビリルビン上昇、ビリルビン尿が認められ、身体診察で明らかな眼球黄染が認められた。著しい肝機能



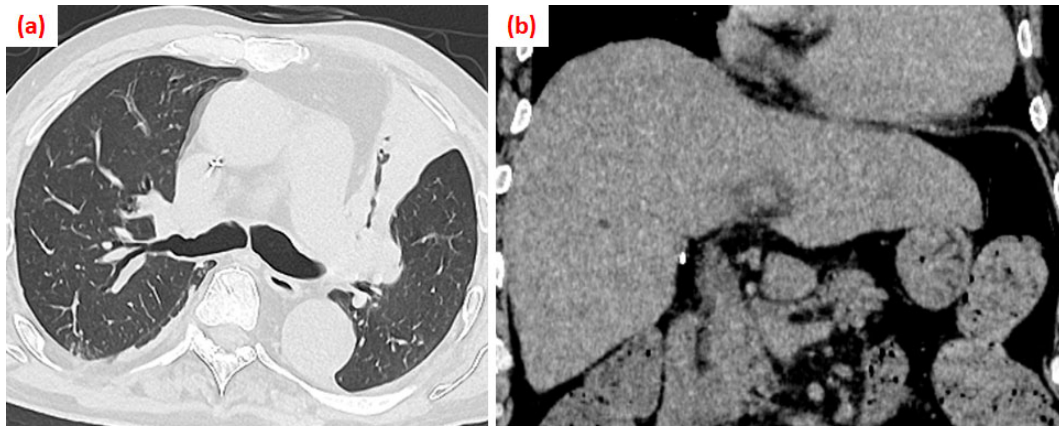
**Figure 1.** CT findings at Day 1. (a) The primary lesion was located in the left hilar region of the lung, forming an atelectasis in the left upper lobe. (b) Multiple liver metastases. The liver was 203 × 125 mm in size. The total liver volume was 1649 cc. Multiple para-aortic lymph node metastases were present (largest diameter: 27 mm).



**Figure 2.** Clinical course.

障害 (AST 321 IU/l, ALT 391 IU/l) を認め、PS も著しく不良な状態であることから、化学療法ではなく疼痛緩和を目的として 21 Gy/7 fr の全肝照射 (Figure 4) を開始した。照射開始日の夕方から、背部痛により苦悶様表情で体動困難な状態となった。放射線照射後のフレア現象が考えられたため、プレドニゾロン 6 mg/日を定期内服していたが、変更・増量する形でデキサメサゾン 6.6 mg/日を点滴静注することとした。第 25 病日、背部痛は NRS 5~6 程度で著変ないが、前日より穏やかな表情となった。一時的に経口摂取・内服困難だったが、少量ずつ経口摂取や内服が再開できる状態となった。第 27 病日には歩行可能な状態まで回復し、第 29 病日には NRS 0~3 程度まで背部痛が軽減した。第 35 病日に計 7 回の

全肝照射が完遂し、第 36 病日に独歩退院した。PS 3 まで低下していた活動レベルは PS 1 まで速やかに改善したため、5 日後の第 41 病日に次治療を目的として再入院し、アムルビシンによる 3 次治療を開始することが可能となった。肝機能障害や黄疸は認められていたが改善傾向であり、腫瘍マーカー (NSE) も低下した。また、体幹部 CT 検査 (Figure 5) で、原発巣は再度無気肺を形成し多発肺転移も出現していたが、多発肝転移や肝腫大は改善しており (全肝体積 1650 cc)、近傍に位置していた傍大動脈リンパ節も最大径 15 mm まで縮小していた。アムルビシン治療後の経過も含まれるが、全肝照射終了後約 1 か月 (第 62 病日) の時点でも、疼痛は制御され肝機能障害や黄疸も改善 (AST 41 IU/l, ALT 41 IU/l, T-Bil



**Figure 3.** CT findings at Day 23. (a) Atelectasis improved in some areas. (b) Multiple liver metastases were markedly worsened, with hepatomegaly (227×164 mm). The total liver volume was 2282 cc. Multiple para-aortic lymph node metastases were slightly reduced (largest diameter: 25 mm).

**Table 1.** Laboratory Findings on the Start of Whole Liver Radiotherapy

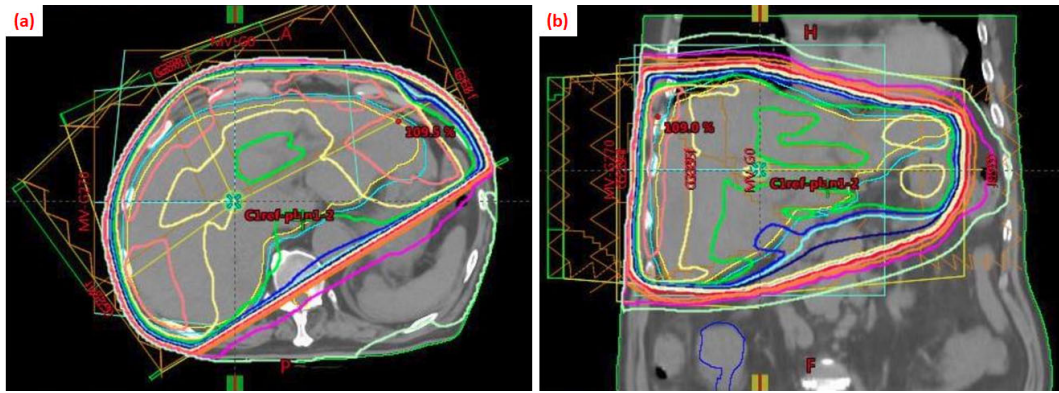
Blood Count			
WBC	8400 cells/ $\mu$ l	FT3	2.17 pg/ml
Neu	72.7%	FT4	1.6 ng/dl
Lymph	7.5%	TSH	2.27 $\mu$ IU/ml
Mono	19%	CEA	3.4 ng/ml
Eos	0.1%	SLX	23 U/ml
Baso	0.7%	NSE	98.6 ng/ml
Hb	13.8 g/dl	KL-6	388 U/ml
Plt	$12.7 \times 10^4$ cells/ $\mu$ l	SP-D	56.1 ng/ml
Biochemistry		Urinalysis	
TP	5.4 g/dl	GLU	(4+)
Alb	2.9 g/dl	PRO	(1+)
ChE	176 IU/l	BIL	(2+)
T-Bil	3.18 mg/dl	URO	(+)
AST	321 IU/l	pH	7
ALT	391 IU/l	SG	1.018
LDH	1507 IU/l	OB	(1+)
ALP	832 IU/l	KET	(+)
CK	47 IU/l	NIT	(-)
AMY	95 IU/l	WBC	(-)
TG	119 mg/dl		
HDL-C	41 mg/dl		
LDL-C	119 mg/dl		
Na	136 mEq/l		
K	3.8 mEq/l		
Cl	101 mEq/l		
Ca	8.4 mg/dl		
BUN	11 mg/dl		
Cre	0.67 mg/dl		
CRP	7.842 mg/dl		
HbA1c	7.4%		

0.88 mg/dl)していた。第65病日の体幹部CT検査(Figure 6)では多発肺転移は悪化傾向だったが、多発肝転移

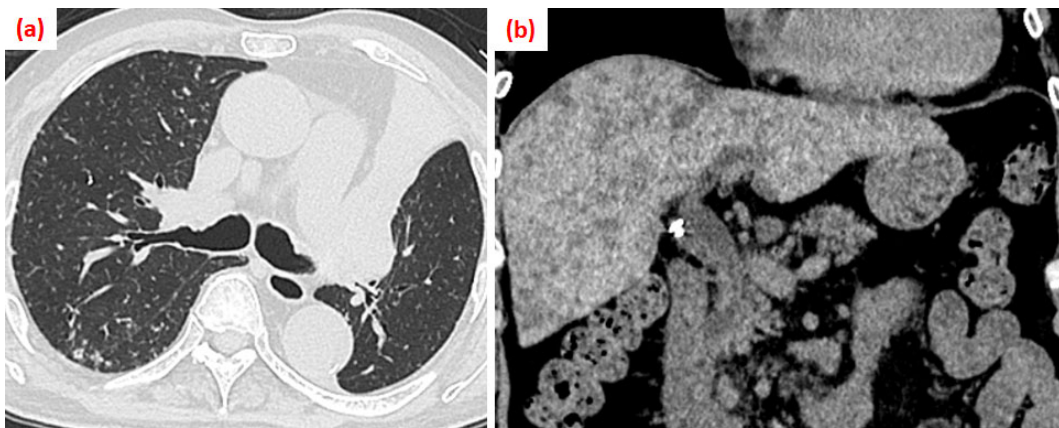
の再燃は認められず、肝腫大も改善した状態(全肝体積1350 cc)であった。肝表面に少量の腹水を認めたが、肝病変以外の病勢悪化から癌性腹膜炎と考えられた。肝機能障害を含め明確な有害事象は認めていない。

## 考察

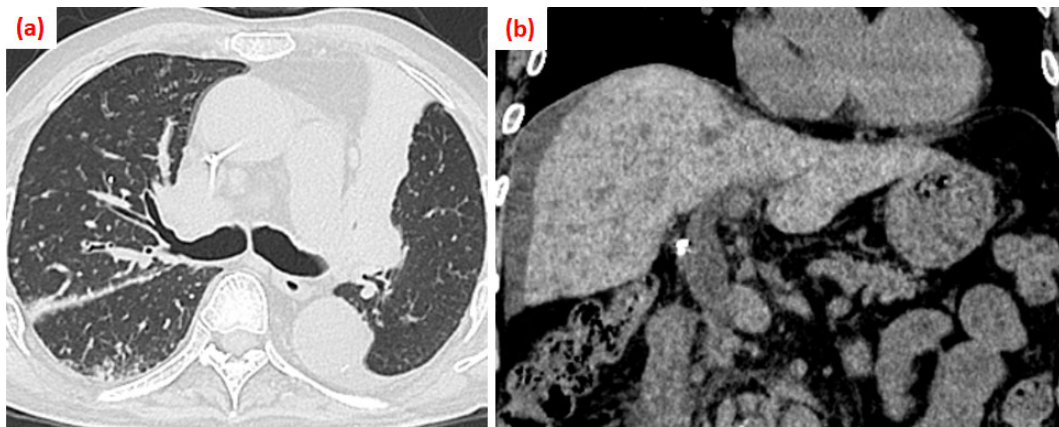
多発肝転移やびまん性肝転移に対する緩和照射は国内ではまだ普及しておらず、2021年時点でまとまった報告例も存在しない。<sup>5</sup> 海外では複数の報告やレビューが発表され、<sup>5</sup> 有効性や忍容性が確認されている。疼痛緩和目的の全肝照射について Hoyer らのレビュー<sup>6</sup>では、総線量10~37.5 Gy、照射回数2~10分割以上と幅はあるが、55~80%で疼痛が緩和されていた。忍容性に関しては、30 Gy/15 fr・21 Gy/7 fr・10 Gy/2 frで耐えうるが、ステロイドや制吐剤による支持療法を要すると記載されている。<sup>6</sup> 2013年には、8 Gy単回照射により疼痛緩和が得られると示され、<sup>7</sup> 2022年に国内で初めての多発肝転移に対する8 Gy単回の全肝照射73例の解析<sup>8</sup>が報告された。肺癌が18例(25%)で最も多く、大腸癌・乳癌・食道癌・胸腺癌・前立腺癌などが含まれており、1か月での疼痛緩和率が64%と従来との報告と同等で、肝機能障害も2~4週間で有意に改善したと報告されている。<sup>8</sup> 重篤な有害事象(grade 3以上)は、腫瘍崩壊症候群が3例認められたが、保存的加療で軽快した。その他の有害事象でgrade 3以上の有害事象は認められなかった。フレア現象が5例・嘔気が4例・頭痛が2例認められ、放射線性肝障害は認められなかった。<sup>8</sup> Itoらの報告を含めた8 Gy単回および10 Gy/2 frの既報例<sup>7-10</sup>における代表的な有害事象の発生状況は以下のとおりである。倦怠感: 36.6%(grade 1~2), 1.9%(grade 3)。嘔気嘔吐: 5.5~7.3%(grade 1~2), 1.9~3.6%(grade 3)。フレア現象: 6.8~



**Figure 4.** Dose distribution map. (a) Axial section. (b) Coronal section.



**Figure 5.** CT findings at Day 41. (a) Atelectasis had worsened again, and multiple lung metastases appeared. (b) Hepatomegaly had improved (214×141 mm). The total liver volume was 1650 cc. Multiple para-aortic lymph node metastases were also reduced in size (largest diameter: 15 mm).



**Figure 6.** CT findings at Day 65. (a) Multiple metastases had worsened. (b) Hepatomegaly had improved (195×130 mm). The total liver volume was 1350 cc. Multiple para-aortic lymph node metastases were slightly reduced in size (largest diameter: 13 mm).

14.3% (grade 1~2). 腫瘍崩壊症候群：4.1% (grade 3).  
有害事象として、全肝照射後2週間以降に出現しうる

放射線性肝障害は重要と考えられ、初期の研究では35 Gyを超えると発症リスクが44%と報告された。<sup>11</sup> また

肝硬変患者においては、Child-Pugh に基づいて総線量を減らすことが一つのアプローチであると提案された。<sup>9</sup> 2020年には、対象の7割が肝炎ウイルスキャリアである肝細胞癌に対する8 Gy 単回照射の報告があり、半数で疼痛緩和され観察期間中に放射線性肝障害は認められなかった。<sup>9</sup>

今回、進展型小細胞肺癌の多発肝転移に対して全肝照射を行った。8 Gy 単回照射の国内からの報告例が少なかつたため、本症例においては21 Gy/7 fr の分割照射を選択した。初回照射日の夕方にフレア現象が認められた。これに対してはオピオイドの増量も行ったがステロイド治療を強化することが有効だったと考えられる。投薬調整も並行して実施したため、どの時点から鎮痛効果が出たか評価は難しいが、照射開始から約10日の時点で明確にPSが改善しオピオイドも減量できていることから、1～2週間で鎮痛効果が確認できると考えられた。また、肝機能障害に関しても、2週間の時点で明確に改善していた。本症例における有害事象としては、前述のとおりフレア現象と考えられる一過性の疼痛増強が認められたが、ステロイドで制御可能であり、その他に照射終了後約1か月の時点で明確なものは指摘されていない。肝機能(AST・ALT・T-Bil)も改善傾向で次治療に移行することができた。腫瘍マーカー(NSE)も改善しており、本症例においては全肝照射により多発肝転移が縮小したためと考えられる。

また、肺癌の中でも小細胞肺癌は悪性度が高く、肝転移の発生頻度も高く<sup>13</sup> 予後不良因子<sup>4</sup>である。治療抵抗性の再発例になると有効な薬物療法はアムルピシン療法のみだが、JCOG0901試験によれば奏効率は32.9%と低い。<sup>12</sup> 三次治療以降ではガイドラインの記載はなく<sup>13</sup> 選択肢は少ない。この状況で実臨床においては、多発肝転移による肝機能障害で十分な薬物療法が実施できない例にしばしば遭遇する。このため、肺癌領域においても、多発肝転移による増悪や重度の肝機能障害の場合、または多発肝転移に伴う疼痛症状が認められる場合には、全肝照射が有用な選択肢になり得る。

今後全肝照射を実施するに当たり、30 Gy/10 fr や21 Gy/7 fr などの分割照射から8 Gy 単回照射が選択肢となり得、特に疼痛緩和を目的とする場合には、安全性や治療期間の観点から8 Gy 単回照射の有益性は高い。

## 結語

全肝照射により多発肝転移による症状改善と、腫瘍縮小が得られ次治療の化学療法に移行ができた1例を報告

した。小細胞肺癌は放射線感受性が高いため、比較的低線量の全肝照射でも速やかな症状改善、肝機能改善、腫瘍縮小が得られる場合があり有用な選択肢になり得る。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 山沢英明, 石井芳樹, 北村 諭. 原発性肺癌における肝転移症例の臨床的検討. *肺癌*. 1996;36:33-40.
2. 森 巖, 今村和之, 北村 喬, 峯 豊, 伊藤直美, 中野正心. 当科で経験した肺癌剖検例における肝転移症例についての検討. *臨床と研究*. 1988;65:1914-1920.
3. 森田豊彦. 教室における最近17.5年間の肺癌剖検例—肺癌399例の臨床病理学的解析—. *癌の臨床*. 1976;22:1323-1337.
4. Ren Y, Dai C, Zheng H, Zhou F, She Y, Jiang G, et al. Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis. *Oncotarget*. 2016;7:53245-53253.
5. 亀井千那, 伊藤 慶, 早川沙羅, 鄭 陽, 鈴木 梢, 東有佳里, 他. 原発性および転移性肝腫瘍に対する緩和照射についての後方視的検討. *Palliat Care Res*. 2021;16:13-17.
6. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1047-1057.
7. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwel R, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31:3980-3986.
8. Ito K, Ogoshi Y, Shimizuguchi T. Palliative radiotherapy for multiple liver metastases: a retrospective analysis of 73 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52:779-784.
9. Yeung CSY, Chiang CL, Wong NSM, Ha SK, Tsang KS, Ho CHM, et al. Palliative Liver Radiotherapy (RT) for Symptomatic Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Sci Rep*. 2020;10:1254.
10. Bydder S, Spry NA, Christie DRH, Roos D, Burmeister BH, Krawitz H, et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol*. 2003;47:284-288.
11. Koay EJ, Owen D, Das P. Radiation-induced liver disease and modern radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2018;28:321-331.
12. Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung Cancer*. 2014;84:67-72.
13. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2022年版. 東京: 金原出版; 2022.