

原著 遠隔転移を来たしながらも、長期生存した進行非小細胞肺癌の一例

大道 雅英・町田喜久雄・本田 憲業・高橋 卓・細野 眞・高橋 健夫
 釜野 剛・鹿島田明夫・清水 裕次・長田 久人・豊田 肇・小川 桂
 渡部 渉・出井 進也・大多和伸幸・落合 健史・薄井 庸孝・岡田 武倫

埼玉医科大学総合医療センター放射線科

A long-term survival case of non-small cell lung cancer with distant metastases

Masahide Omichi, K. Machida, N. Honda, T. Takahashi, M. Hosono, T. Takahashi,
 T. Kamano, A. Kashimada, Y. Shimizu, H. Osada, H. Toyoda, K. Ogawa,
 W. Watanabe, S. Dei, N. Otawa, K. Ochiai, Y. Usui, T. Okada

Department of Radiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Summary

Patients with unresectable stage III B non-small cell lung cancer have a severely poor prognosis. Although such patients usually receive radiotherapy alone or combined chemotherapy and radiotherapy, most of them die, in a short time, from local recurrence and/or distant metastases. In this Paper, we report a case of a long term survival of 6 years and 1 month with non-small cell lung cancer who had superior vena cava syndrome with distant metastases.

A patient was 65 year-old male. On chest radiograph and CT examinations, he had swelling of the right paratracheal lymph node (6.5cm in diameter), ipsilateral mediastinal lymph nodes, and right supraclavicular lymph node. Histological examination revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma. Initial diagnosis was a mediastinal type of lung cancer (TXN3MO, stage III B).

Symptoms of superior vena cava syndrome improved as soon as he received radiotherapy to the mediastinum and bilateral supraclavicular regions, and we irradiated 68Gy to the mediastinum, and 60Gy to the right supraclavicular region. After that, followed by chemotherapy, he had local control consequently.

After about half a year, however, subcutaneous metastasis, which was poorly differentiated squamous cell carcinoma histologically, appeared. It was controlled by the combined chemotherapy and radiotherapy (60Gy).

After 3 years and 8 months, elevation of the tumor marker was found, and CT examination revealed the metastatic lesion in the right cardiophrenic angle, which was diagnosed squamous cell carcinoma histologically and was treated by radiotherapy (60Gy).

Afterwards, distant metastases presented themselves one after another. Two months later, paraaortic lymph nodes metastasis was found and controlled by radiotherapy (50Gy). Immediately after that, metastases of the right lower ribs were controlled by radiotherapy (40Gy). And metastases to the hepatic portal lymph nodes appeared and caused obstructive jaundice, resulting in death in December, 1997.

Any lesion had very good response to radiotherapy.

Key Words

Non-small cell lung cancer, Distant metastases, Long-term survival, Radiotherapy, Chemotherapy



Figure 1. Chest radiograph (PA view) shows right paratracheal mass with an extrapleural sign.

要 旨

切除不能ⅢB期非小細胞肺癌の治療成績は極めて悪い。放射線治療単独か放射線・化学療法併用療法が行われるが、局所再発や遠隔転移のため、多くは短期間で死亡する。今回われわれは遠隔転移を来しながらも6年1カ月という長期生存した、上大静脈症候群を伴った進行非小細胞肺癌の一例を経験したので報告する。

症例は65歳男性。1991年9月から顔面、上肢の腫脹が進行した。画像所見上、右気管傍リンパ節が腫大(6.5cm大)し、上大静脈の狭窄が認められた。加えて、同側縦隔リンパ節腫大、右鎖骨上リンパ節腫大も認められた。生検より中分化型扁平上皮癌と診断された。以上より縦隔型肺癌(TXN3M0、ⅢB期)と考えられた。

縦隔・鎖骨上窩に対し放射線治療開始直後に上大静脈症候群の症状は改善し始め、縦隔は68Gy、鎖骨上窩は60Gy照射を施行した。照射終了後、化学療法を施行し局所制御が得られた。

その約半年後に上腹部の皮下転移(組織は低分化型扁平上皮癌)が出現し、これに放射線(60Gy)・化学療法併用療法を施行したところ腫瘍は消失した。

その後、経過良好であったが約3年8カ月後に腫瘍マーカーの上昇が認められた。さらにCTにて右心横隔膜部に腫瘍が認められ、生検にて扁平上皮癌と診断された。これに対しても放射線治療60Gyを施行し局所制御を得た。

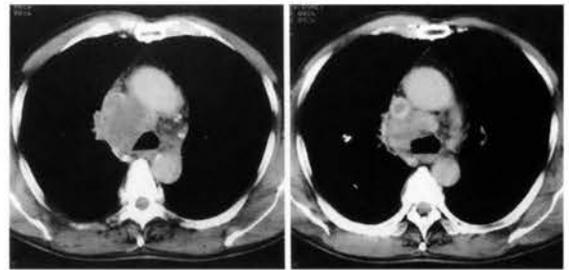


Figure 2. CT (with CE) images show right paratracheal and pretracheal lymph node enlargement of which maximal diameter is 6.5cm. Superior vena cava is severely stenotic.

以後、遠隔転移が相次いで出現した。2カ月後に傍大動脈リンパ節転移が出現し、これに放射線治療50Gyを施行、その直後、右肋骨転移が認められ、同部に放射線治療40Gyを施行した。しかし、ほぼ同時に肝門部リンパ節転移による閉塞性黄疸が出現し全身状態悪化のため1997年12月に死亡した。

いずれの病変も照射効果は非常に良好であった。

はじめに

切除不能StageⅢB非小細胞肺癌の治療成績は悪く、5年生存率はおよそ0~8%前後である^{1~3)}。放射線治療単独または放射線・化学療法併用療法が施行されるが、局所制御が難しく、かつ容易に遠隔転移し、多くは短期間で死亡する(中間生存期間は8~13カ月^{1~3)}。今回はわれわれは、緩徐な遠隔転移を来しながらも6年1カ月という長期生存が得られた進行非小細胞肺癌の一症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

1. 症 例

症例は65歳、男性。

主 訴: 顔面、上肢の腫脹。

既往歴: 肺結核症、高血圧症、胃潰瘍。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1991年9月から顔面、上肢の腫脹が徐々に進行し、上大静脈症候群が疑われた。Performance status (PS) = 1であった。当院初診時の胸部単純X線写真上、右傍気管部に胸膜外徴候を有する腫瘤影が認められた(Figure 1)。CTでは右気管傍リンパ節が腫大(6.5×4.0cm大)し、上大静脈の狭窄が認められた。上記のリンパ節の他、多数の同側縦隔リンパ節腫大、右鎖骨上リンパ節腫大も認められた。肺野には、明らかな腫瘍を疑わせる陰影は認められなかつ

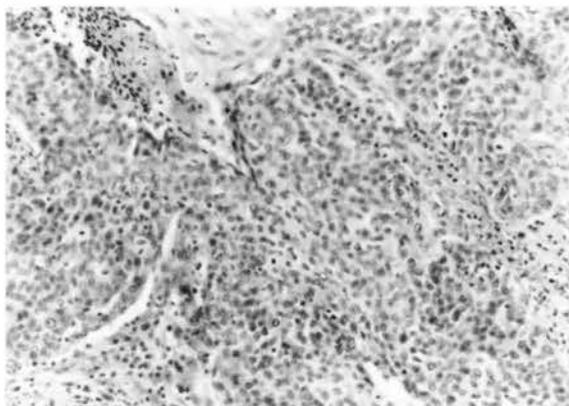


Figure 3. (a)

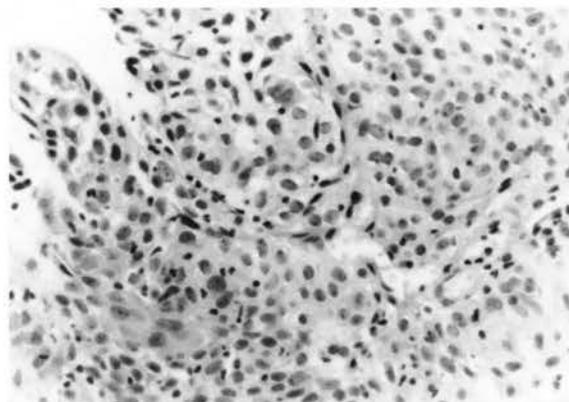


Figure 3. (b)

Figure 3 ; (a) Histological examination (HE stain) reveals moderately differentiated squamous cell carcinoma. x 100. (b) Keratinization is found. x400.

た (Figure 2)。右鎖骨上リンパ節、中間気管支幹膜様部を生検したところ、中分化型扁平上皮癌と診断された。縦隔型肺癌 (TXN3M0、Stage III B) との診断にて放射線治療が施行された。

病理組織所見 (Figure 3) : 右鎖骨上リンパ節、中間気管支幹膜様部とも組織型は中分化型扁平上皮癌であった。核小体の目立つ腫瘍細胞が島状に分布し、一部に角化が認められた。

入院時血液検査所見 ; 白血球 $3400/\mu\text{l}$ 、赤血球 $354\text{万}/\mu\text{l}$ 、Hb $11.7\text{g}/\text{dl}$ 、血小板 $12.4\text{万}/\mu\text{l}$ 、総蛋白 ; $6.7\text{g}/\text{dl}$ 、アルブミン ; $3.9\text{g}/\text{dl}$ 、GOT ; $32\text{IU}/\text{l}$ 、GPT ; $28\text{IU}/\text{l}$ 、LDH ; $955\text{IU}/\text{l}$ 、ALP ; $121\text{IU}/\text{l}$ 、 γ -GTP ; $28\text{IU}/\text{l}$ 、Na ; $145\text{mEq}/\text{dl}$ 、K ; $3.8\text{mEq}/\text{dl}$ 、Cl ; $105\text{mEq}/\text{dl}$ 、BUN ; $13\text{mg}/\text{dl}$ 、Cr ; $0.7\text{mg}/\text{dl}$ 、Ca ; $8.7\text{mg}/\text{dl}$ 、CRP ; $1.8\text{mg}/\text{dl}$

初回治療 : 1991年10月より縦隔・両側鎖骨上窩に対し放射線治療をライナック10MV X線を用いて1回

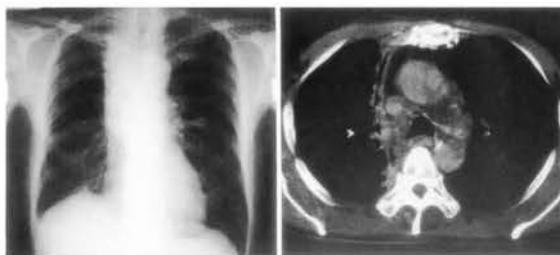


Figure 4. Chest radiograph (PA view) and CT (with CE) taken about one year later following combined radiotherapy and chemotherapy show mediastinal soft tissue density which has not grown after therapy. Radiation fibrosis is observed.

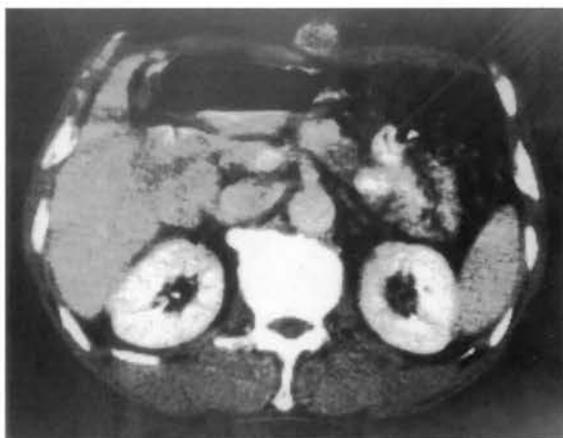


Figure 5. CT (with CE) shows a subcutaneous metastasis in the upper abdomen.

2Gy、週5回、前後対向2門で開始した。4Gyの時点で上大静脈症候群の症状は改善し、38Gyの時点で腫瘍は顕著に縮小した。44Gyで照射野を縮小し、原体照射で縦隔を68Gyまで、9MeV電子線を用いて右鎖骨上窩を60Gyまで照射した。照射終了時、胸部単純X線写真上、腫瘍はさらに縮小していた。照射終了より約1か月後から、化学療法 (CDDP $80\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{day}1 + \text{MMC } 8\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{day}1 + \text{VDS } 3\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{day}1$) を2コース施行した。治療開始より約1年後の胸部単純X線写真及びCT上、腫瘍の増大は認められず、局所制御の状態 (CR) と考えられた (Figure 4)。

経過 : 経過と治療の概略を Table 1、2 に示す。

① 初回治療開始より約11か月後の1992年10月に上腹部に約2cm大の皮下腫瘍 (Figure 5) が認められ、病理組織は低分化型扁平上皮癌であった。肺癌の遠隔転移と考え、9MeV電子線を用いて1回2Gy、週5回の放射線治療60Gyを施行し、同時に、化学療法 (CDDP $80\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{day}1 + \text{VP-1680}$ ないし $100\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{day}2,4,6$) を2コース施行したところ、腫瘍は消失した。



Figure 6. CT (with CE) shows a metastatic lesion in the right cardiophrenic angle.

②その後、約3年8か月という長期間、再発は認められなかったが、1996年10月より腫瘍マーカー(SCC、CYFRA)が上昇し始めた。さらに約3か月後(初回治療開始より約5年3か月後)に右心横隔膜部に腫瘍(10×7cm大)が認められ(Figure 6)、生検にて扁平上皮癌と診断された。肺癌の遠隔転移と考え、1997年3月より放射線治療60Gy(1回2Gy)を施行したところ、局所制御が得られた。

③その約2か月後より腫瘍マーカー(SCC、CYFRA)が再上昇し、傍大動脈リンパ節の増大が認められ(Figure 7)、放射線治療50Gy(1回2Gy)を施行し腫瘍の消失を認めた。

④引き続き右下位肋骨に骨破壊像を伴う腫瘍が認められたため、遠隔転移と考え、放射線治療40Gy(1回2Gy)を施行した。この腫瘍も顕著に縮小した。ところが、ほぼ同時期に肝門部リンパ節転移による閉塞性黄疸が出現し全身状態が悪化のため、1997年12月に死亡した。

上記の様に、経過中に遠隔転移が出現しながらも、6年1か月という長期生存が得られた。5回の放射線治療が施行されたが、いずれも照射効果は非常に良好であった。

2. 考 察

臨床病期Ⅲ期切除不能非小細胞肺癌の長期生存例は少なく、放射線治療単独の治療成績は5年生存率が3~12%と報告されている⁴⁻⁸⁾。臨床病期ⅢB期切除不能非小細胞肺癌の長期生存例の報告はまれであり、8%という5年生存率の報告もあるが¹⁾、1994年の日本



Figure 7. CT (with CE) shows multiple metastases in the paraaortic lymph nodes.

放射線腫瘍学会国内関連学会委員会の調査では57例が報告されているにすぎない⁹⁾。また、上大静脈症候群の症状を呈した非小細胞肺癌の放射線治療成績も悪く、2年生存率が2%という報告がある¹⁰⁾。加えて、この症例は、最初の遠隔転移(上腹部皮下転移)の出現から約3年8か月、非担癌状態であったが肺癌、それも腫瘍の分化度が低い場合は、このような経過をとることは非常にまれである。われわれの検索した範囲では、孤立性肺転移と孤立性脳転移(ただし、いずれも分化度は不明)を除いて¹¹⁾、肺癌でそのような報告例は認められなかった。

切除不能非小細胞肺癌の予後因子には、(1)全身状態が良好(PSが0から1)であること、(2)組織型が扁平上皮癌であること、(3)発生部位が上葉あるいは下葉上区であること、(4)最大腫瘍径が5cm以下であること、(5)N因子はN0からN2であること、(6)照射線量は60~70Gyであること、(7)一次照射効果がCRないしPRであること、(8)線量40Gy超の照射野が100cm²以下であること、などが挙げられている^{1,7,9)}。今回の症例の場合、全身状態、組織型、照射線量、一次照射効果の点では良好な予後因子を有していた。さらに原体照射が可能であったため、線量を病変に集中させることが可能であった点も上記の予後因子(3)、(8)と同様の意義をもつと考えられた。しかし、本症例の最大腫瘍径とN因子は、良好な予後因子に当てはまらなかった。

次に、放射線・化学療法併用療法について考察する。局所進行肺癌は局所制御が難しく、遠隔転移も高頻度である。そのため、治療成績を向上させるには、放射線増感作用による照射効果の増強や微小遠

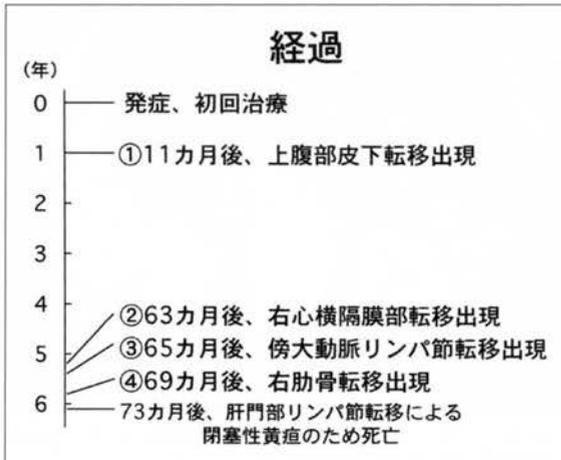


Table 1. Summary of clinical course. After first metastasis was controlled, 3 years and 8 months passed without tumor recurrence.

隔転移の制御を目的として何らかの併用療法が必要となると考えられている¹²⁾。文献的には臨床病期Ⅲ期切除不能肺癌において、放射線・化学療法併用療法は放射線治療単独と比べて遠隔転移による再発が少なく¹³⁾、中間生存期間(13.8カ月vs 9.7カ月)や5年生存率(17% vs 6%)の改善が認められる^{8,14)}、と報告する無作為化比較試験もある。また、CDDP少量連日静注と55Gyまでのsplit course放射線治療の同時併用を行い、放射線治療単独と比べて有意に高い生存率を報告している無作為化比較試験もあり¹⁵⁾、放射線増感作用による照射効果の増強が示唆されている。しかし、放射線・化学療法併用療法は毒性も強く、明らかに予後を改善したという報告は少ない¹⁶⁾。本症例では初回治療で照射を先行させた後、化学療法(CDDP+MMC+VDS)を2コース施行し、最初の遠隔転移に対して放射線治療と化学療法(CDDP+VP-16)2コースを同時併用している。治療の副作用として重篤なものは発生せず、一時的な骨髄抑制と放射線肺線維症(ただし無症状)が認められたのみであった。長期生存が得られた背景として、Byhardtらが示唆しているように¹⁷⁾、化学療法が微小遠隔転移の再増殖を遅延させた可能性が考えられるが、しかし結果的にはその制御には成功しなかった。また、化学療法が微小遠隔転移の再増殖を遅延させ得たと仮定しても、最初の遠隔転移の制御後、約3年8カ月の非担癌期間が得られたという経過を、化学療法併用の効果のみで説明するのは困難である。強いて挙げれば、宿主因子が非常に良好であった可能性が考えられる。

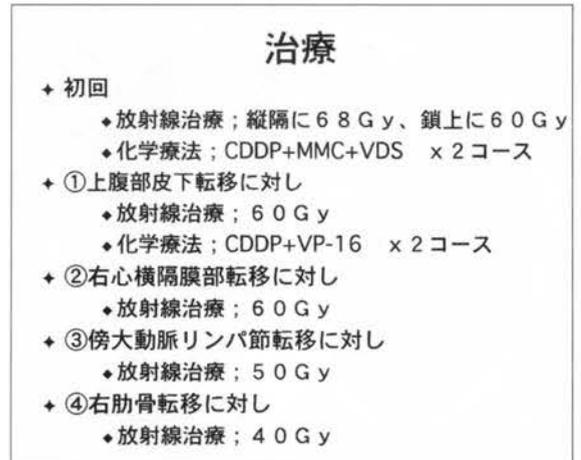


Table 2. Summary of treatment. The patient received combined chemotherapy and radiotherapy twice. Radiotherapy alone was used three times.

最近われわれは胸部腫瘍性病変の悪性かどうかの質的診断に²⁰¹Tl SPECTが有用であることを示したが¹⁸⁾、本法を積極的に施行し再発の早期診断を行えば本症例はさらに長期生存しえた可能性もあると考えられる。

3. まとめ

緩徐な遠隔転移を来しながらも6年1カ月という長期生存が得られた進行非小細胞肺癌の一症例を経験したので報告した。

参考文献

- 1) 新部英男、早川和重：肺癌の放射線治療適応—放射線腫瘍医の立場から。内科78：868-872, 1996。
- 2) 児玉明久、丸田 力、泉山一隆、他。肺癌 36：91-98, 1996。
- 3) 田淵絵美、他。日本医学放射線学会雑誌 35：406, 1994。
- 4) Damstrup L, Poulsen HS：Review of the curative role of radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung cancer 11：153-178, 1994。
- 5) Hazuka MB, Turrisi AT III：The evolving role of radiation therapy in the treatment of locally advanced lung cancer. Sem Oncol 20：173-184, 1993。
- 6) 楠元志都生、古賀健治、西川 清、他：肺癌の放射線治療成績。日本医学放射線学会雑誌48：1177-1182, 1996。

- 7) 早川和重、新部英男、他：非切除非小細胞肺癌の放射線治療成績向上に関する検討。
癌の臨床 36 : 385 - 392, 1996.
- 8) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al : A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323 : 940 - 945, 1990
- 9) 日本放射線腫瘍学会国内関連学会委員会：非小細胞肺癌長期生存症例の全国調査。
日放腫会誌 6 : 91 - 98, 1994.
- 10) Brian A. Armstrong, B.A., Carlos A. et al. : Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 : 531 - 539, 1987
- 11) 丹羽 宏、正岡 昭：肺癌再発病巣に対する外科的治療の意義。胸部外科48 : 8 - 12, 1995.
- 12) Belani CP : Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 20 : 302 - 314, 1993
- 13) LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al : Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83 : 417 - 423, 1991
- 14) Sause WT, Scott C, Taylor S, et al : Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588 : preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 : 198 - 205, 1995
- 15) Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326 : 524 - 530, 1992
- 16) Mirimanoff RO : Concurrent chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a review. *Lung Cancer* 11 : Suppl. 3 : S79 - S99, 1994
- 17) Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al : Response, toxicity, failure patterns, and survival in five radiation therapy oncology group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 42 : 469 - 478, 1998
- 18) Kashimada A : Diagnostic abilities of high-resolution CT, dynamic CT, and Tl-201 SPECT in evaluating of pulmonary masses. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 58 : 407 - 419, 1998

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619