

●症 例

化学療法後にサルベージ手術を施行した IV 期非小細胞肺癌の 1 例

飯島 秀弥^a 洞口 亮^a 関 由美加^a
 須田 祐司^a 進藤百合子^a 澤井 高志^b

要旨：症例は 66 歳，男性。胸部異常陰影精査目的に紹介受診し，中葉の IV 期肺腺癌 (cT4N3M1a) と診断された。初回化学療法で著効が得られたが，忍容性不良で同治療継続困難と判断し，サルベージ手術を施行した。主病巣では再増殖を示す少数の癌細胞とリンパ球浸潤を認めたが，転移巣はすべて線維化しており，摘出リンパ節に癌細胞は認められなかった。術後化学療法施行後，9ヶ月再発はみられていない。第二次化学療法に移行する前に，手術という選択肢を考慮することも有用な場合があると考えられた。

キーワード：非小細胞肺癌，サルベージ手術，細胞傷害性 T リンパ球

Non-small cell lung cancer, Salvage surgery, Cytotoxic T lymphocyte

緒 言

非小細胞肺癌に対する化学療法の進歩は目覚ましく，長期生存例も多くみられるようになってきたが，完治は難しいのが現状であり，QOL を保ちつつ生存期間を延長させるため種々の集学的治療が試みられている。今回，初回化学療法は奏効したが忍容性不良で化学療法継続困難と判断された IV 期非小細胞肺癌に，後治療としてサルベージ手術を施行し，化学療法に抵抗を示した残存癌組織を切除しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：66 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：肺気腫，心筋梗塞，高血圧，脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10 本/日×40 年，3 年前に禁煙。

現病歴：高血圧症などで近医通院中，定期検査の胸部 CT で異常を指摘され，仙台市医療センター仙台オープン病院を紹介受診した。右 S3 (7×5 mm)，S4 (22×16 mm)，S6 (16×13 mm)，S8 (7×7 mm)，右横隔膜 (13×8 mm) の結節影，縦隔リンパ節の病的腫大を認めた

(図 1A)。CT 画像解析で関与気管支が唯一明瞭であった中葉病変の気管支鏡下生検で，肺腺癌と診断された (図 2A)。EGFR 遺伝子変異は認められず，ALK 融合遺伝子は IHC 陰性，FISH 陽性。頭部 MRI 検査等をあわせ，cT4N3M1a：Stage IV と診断し，化学療法目的に入院した。

入院時現症：身長 163 cm，体重 61.9 kg。血圧 110/72 mmHg，脈拍 73 回/min・整，SpO₂ 97% (室内気)。表在リンパ節触知せず。結膜に貧血・黄疸なし。心音・呼吸音異常なし。腹部平坦，軟，圧痛なし。皮膚所見なし。

入院時血液検査所見 (表 1)：白血球数，好酸球分画，血清クレアチニン，血清カリウムの軽度高値を認めた。肺癌関連腫瘍マーカーは SCC のみ軽度高値であった。

入院後経過：カルボプラチン [carboplatin (CBDCA)，AUC=5 day 1] + ペメトレキセド [pemetrexed (PEM)，500 mg/m² day 1] + ベバシズマブ [bevacizumab (Bev)，15 mg/kg day 1] による化学療法を開始したところ，グレード (G) 3 の好中球減少と血小板減少が生じたため，2 コース目から CBDCA を AUC=4.2 に減量した。2 コース終了後の胸部 CT (図 1B) にて結節影は 5 つとも顕著に縮小し，縦隔リンパ節の腫大も消失したが，3 コース目で追加効果を認めず，G3 の好中球減少と G2 の食欲不振がみられ，次コースではさらなる減量が必要と判断された。患者本人からも，化学療法継続が肉体的にも精神的にも辛いと訴えあり，化学療法を 3 コースで終了とし，最終化学療法施行日から 41 日後に胸腔鏡下サルベージ手術を施行した。

胸腔内を観察すると，主病巣は上下葉間中葉面 S4 に存在し，小指頭大で P2 であった。化学療法の効果で硬

連絡先：飯島 秀弥

〒983-0824 宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷 5-22-1

^a 仙台市医療センター仙台オープン病院呼吸器内科

^b 同 病理部

(E-mail: kokyuki@openhp.or.jp)

(Received 23 Aug 2014/Accepted 31 Oct 2014)

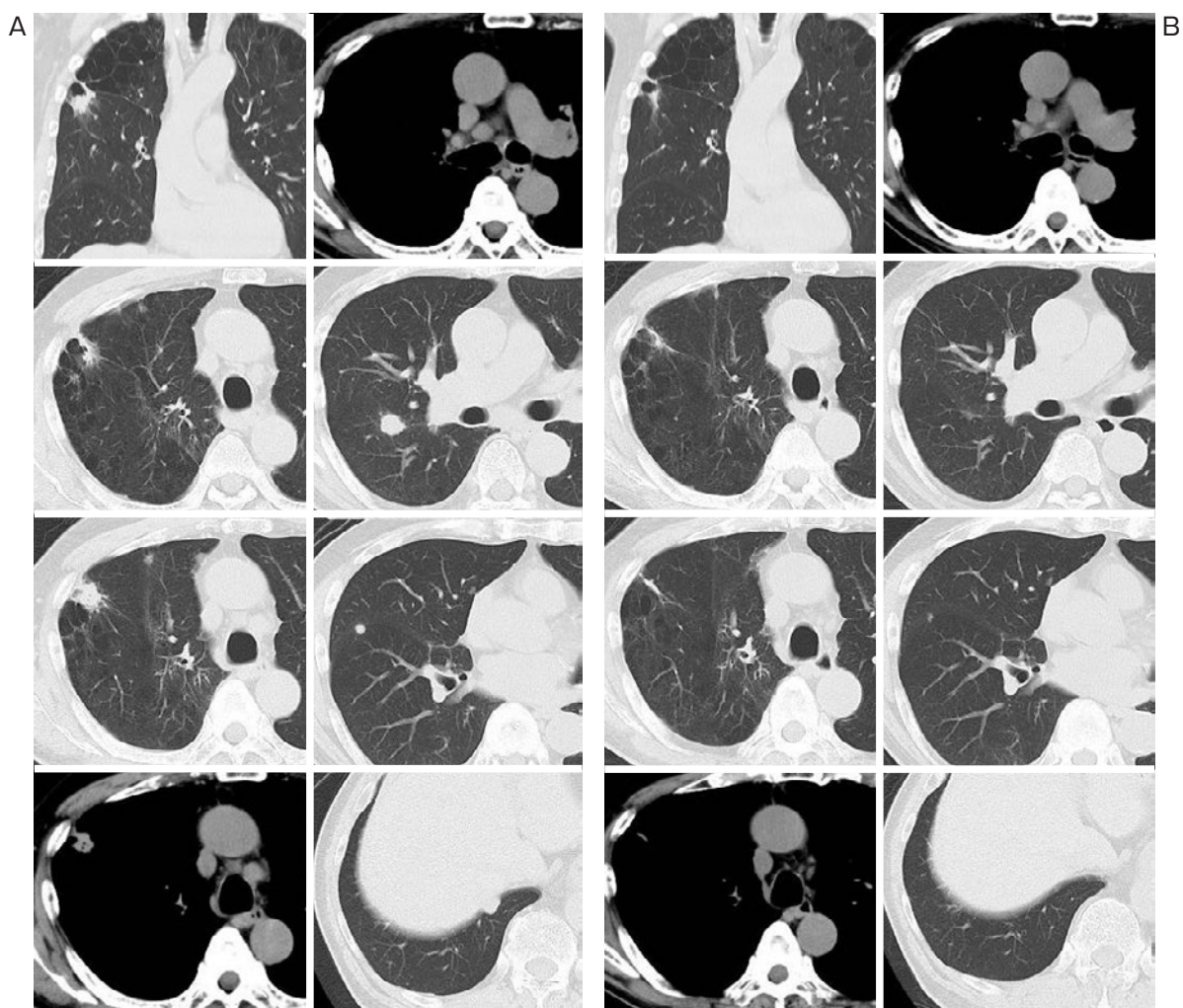


図1 (A) 初診時の胸部CT. 右肺に5つの結節影を認め、両側縦隔リンパ節腫大を認めた. (B) 化学療法2コース終了時. 結節影はすべて縮小し、リンパ節の腫大は消失していた.

く癒痕化していたが、S6とS8の副腫瘍は臓側胸膜を破って生じた播種病巣と診断された。これら病巣を自動縫合器で切除した。背側の横隔膜面に5mm大の癒痕化した播種病変を認め、これも切除した。洗浄胸水細胞診で癌細胞は認められなかった。摘出組織の病理所見では、主腫瘍は16×15×10mmで、大部分は線維成分に占められていたが、腫瘍の1/10に満たない範囲にKi67を発現し増殖能を有する腺癌細胞を認め、その周囲にCD8陽性細胞優位のリンパ球浸潤を認めた(図2B~D)。治療効果はEf2Rと判定された。S6には長径4mmの、泡沫細胞の浸潤やコレステリン結晶の沈着が観察される線維性腫瘍、S8には長径3mmの線維性腫瘍、横隔膜には脂肪性腫瘍を認め、いずれも癌成分の遺残は認められず、治療効果はEf3と判定された。治療効果判定目的に廓清したリンパ節には癌細胞を認めなかった[#2R+4R(0/7), #7(0/11)]。なお残存癌組織にALK融合遺伝子

は検出されなかった。術前化学療法の有効性が明らかとなり、休業期間も得られたことから、本人の同意もあり、CBDCA(AUC=4.2 day 1)+PEM(500 mg/m² day 1)+Bev(15 mg/kg day 1)による術後化学療法を施行した。G2の尿蛋白と好中球減少のため2コースで終了し、以後9ヶ月経過観察を行っているが、performance status 0を維持し、胸部CTで再発を疑わせる所見はみられていない。

考 察

癌化学療法の進歩により、EGFR 遺伝子変異陰性症例でも初期著効をみることが増えてきたが、大部分の症例でその後再増大をきたしてしまう。本症例の摘出肺でも、癌組織の大部分は線維化しており、化学療法の有効性は明らかであったが、すでに再増殖所見を認めている。

残存癌細胞周囲には多数のリンパ球浸潤が認められた。

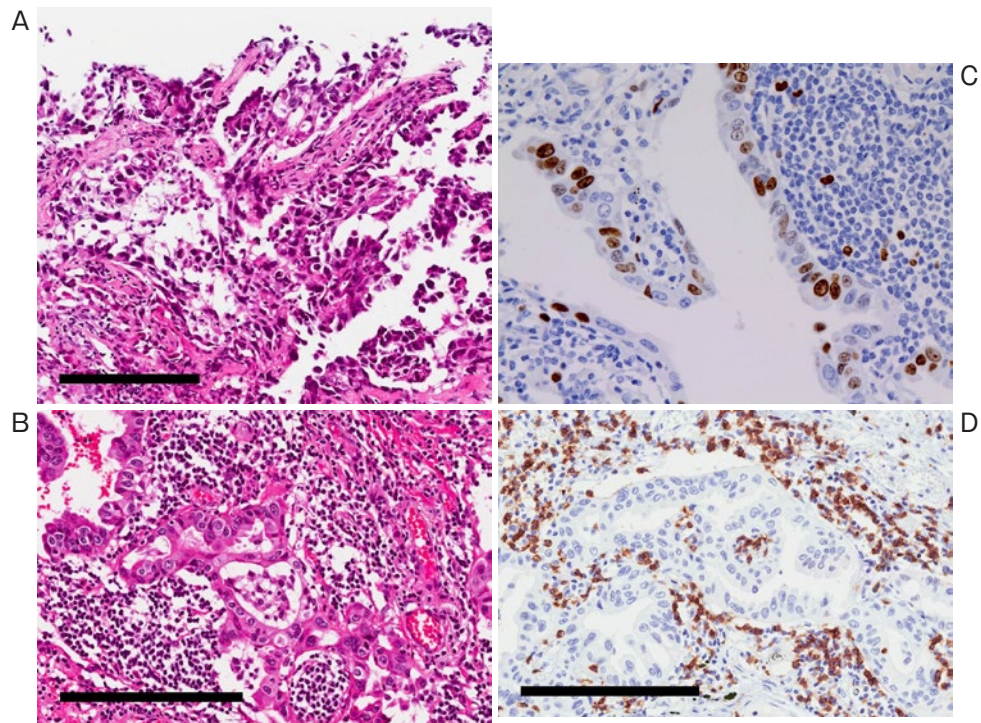


図2 (A) 化学療法前の組織像. 核の大小不同, 異型性を呈する上皮からなる線癌の像を認める. 周囲には, 炎症性細胞浸潤は目立たない. (B) 手術で摘出された原発巣と思われる癌組織. 線維化の中に癌細胞がみられ, 癌細胞周囲には高度のリンパ球浸潤を認める. これ以外の病巣部は癒痕化しており, 癌細胞の残存は認められなかった. (C) Ki67 陽性の癌細胞. 残存癌細胞はいまだ増殖傾向にあることを示している. (D) 癌組織の周囲に浸潤するCD8 陽性細胞. 治療前の生検組織では全く認められていない. スケール: いずれも 200 μ m.

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	11,580/ μ l	TP	6.9 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
Neu	57.0%	Alb	4.0 g/dl	CEA	4.7 ng/ml
Lym	22.9%	AST	9 U/L	SCC	1.7 ng/ml
Mon	10.3%	ALT	9 U/L	CYFRA	3.5 ng/ml
Eos	9.2%	LDH	142 U/L	NSE	9.7 ng/ml
Bas	0.6%	T-Bil	0.3 mg/dl	ProGRP	43.8 pg/ml
RBC	461 \times 10 ³ / μ l	ALP	164 U/L	SLX	30 U/ml
Hb	14.6 g/dl	BUN	21.2 mg/dl		
Ht	44.1%	Cr	1.29 mg/dl		
Plt	20.0 \times 10 ³ / μ l	Na	137.5 mEq/L		
		K	5.2 mEq/L		
		Cl	107.5 mEq/L		

CD8 主体の T リンパ球浸潤が顕著であったが, B リンパ球の濾胞も認められた. 治療開始前の癌細胞では Ki67 が高発現しており, 活発な増殖能を呈していたが, リンパ球浸潤はみられなかった. 化学療法による癌細胞の壊死に伴い, 樹状細胞などの抗原提示細胞が細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) に癌抗原を提示し, CTL が活性化されたものと推察される. 腫瘍組織への CTL 浸潤が良好な

予後と相関することは, 大腸癌や卵巣癌などで多く報告¹⁻³⁾されているが, 近年肺癌でも報告がみられる⁴⁾. しかしながら活性化 CTL に CTLA-4 (CTL antigen 4) が発現してくると CTL は抑制される. また, 攻撃を受けた癌細胞が programmed death ligand を発現することで CTL は抑制される. このように抗腫瘍免疫が発動しても, 時間経過とともにそれを抑制するしくみが台頭し

てくる。本症例でも初回化学療法で著効が得られたが、すでに3コース終了時にはCTL浸潤のある原発巣内に癌細胞の再増殖が認められている。抗腫瘍免疫回避や薬剤耐性獲得を示すのか、癌細胞集団の不均一性によるものかは不明であるが、残存癌組織の早期摘出は有意義であったものと考えられる。

一方、転移巣では一様に癌細胞の消失がみられた。転移巣はみな胸膜を破って生じた播種病巣であり、誘導新生された栄養血管の脆弱性が推察され、Bevの投与が奏効した可能性が考えられる。摘出病巣以外にも顕微鏡的転移巣の存在が懸念されるが、摘出した転移巣の化学療法治療効果はすべてE1.3であり、ほかに微小転移巣が存在しても同様の治療効果があったものと推察される。さらに腫瘍免疫が有効に働くことで再発抑制が長期に及ぶことを期待する。

本症例は、当初、CBDCA+PEM+Bevによる初回化学療法で有効性が得られれば、PEM+Bevによる維持療法を施行し、PDとなった時点で第二次化学療法に移行する予定であったが、化学療法に対する忍容性が不良であったため、低侵襲性手術を選択した。アジュバント化学療法2コース後の無増悪生存期間(PFS)が現時点で9ヶ月であり、PointBreak試験⁵⁾における維持療法移行後のPFS中央値が6.0ヶ月、AVAPERL試験⁶⁾では7.4ヶ月であることから、今回の手術で標準化学療法に相当する成果が得られたことになる。患者は化学療法に制約されることなく好きなゴルフを楽しむなど、QOLは保たれており、医療コストも抑えられた。

IIIB/IV期肺癌に対するサルベージ手術(SS)の意義は確立していないが、その有用性を示唆する報告は散見される。Mogiら⁷⁾は、左前腕筋転移を伴うIV期非小細胞肺癌に対する放射線化学療法後のSSで、4年7ヶ月の無再発生存例を報告しており、塩田ら⁸⁾は、IIIB期非小細胞肺癌に対する放射線化学療法後のSSで、5年以上の無再発生存例を報告している。星野ら⁹⁾は、IIIB期非小細胞肺癌に対する化学療法後のSSと術後放射線治療で、術後1年の無再発生存例を報告し、SSによる局所制御の可能性を示すとともに、その適応は根治性と手術侵襲のバランスから個々に判断する必要があると述べている。Uramotoら¹⁰⁾は、8例のSS症例を検討し、手術死亡はなく、手術後の平均観察期間は14.0ヶ月であったことを報告し、症例を適切に選択すれば、SSは根拠ある適切な治療法になりうると結論している。SSにはいまだ明確なガイドラインはなく、適応には慎重であるべきだが、第二次化学療法に移行する際に、SSの恩恵に浴す症例が存在する可能性を念頭に置き、適応となる症例に対しては機を逸することなく手術という選択肢を患者に提示する配慮が必要と思われる。

謝辞：手術をしていただいた東北薬科大学病院呼吸器外科の田畑俊治先生、病理学的検討でご指導いただいた同病院病理部の村上一宏先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Pages F, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2654-66.
- 2) Noshio K, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010; 222: 350-66.
- 3) Zhang L, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-13.
- 4) Horne ZD, et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J Surg Res* 2011; 171: 1-5.
- 5) Patel JD, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4349-57.
- 6) Barlesi F, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: avaperl (mo22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004-11.
- 7) Mogi A, et al. Successful resection of stage IV non-small cell lung cancer with muscle metastasis as the initial manifestation: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18: 468-71.
- 8) 塩田広宣, 他. 化学放射線療法後、体外循環下にサルベージ手術を施行した局所進行扁平上皮肺癌の1例. *肺癌* 2012; 52: 300-4.
- 9) 星野英久, 他. 全身化学療法後にサルベージ手術を行った局所進行非小細胞肺癌の1例. *肺癌* 2013; 53: 270-6.
- 10) Uramoto H, et al. Salvage thoracic surgery in patients with primary lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84: 151-5.

Abstract**A successful salvage operation for stage IV non-small cell lung cancer after effective chemotherapy**

Hideya Iijima^a, Ryo Horaguchi^a, Yumika Seki^a, Yuji Suda^a,
Yuriko Shindoh^a and Takashi Sawai^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Sendai Open Hospital

^bDepartment of Pathology, Sendai Open Hospital

A 66-year-old male was referred to our hospital for Stage IV (cT4N3M1a) adenocarcinoma of the right middle lobe. Although the chemotherapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab was effective, it was finished in 3 courses because of poor tolerability, and he underwent a partial resection of the right middle and lower lobes and the diaphragm. More than 90% of the primary lesion showed fibrosis and remaining cancer cells, some of which expressed Ki67, that were surrounded by abundant lymphocytes. All of the other resected metastatic lesions showed fibrosis with no survival of cancer cells. Followed by two courses of adjuvant chemotherapy, he is now under observation in the state of PS-0 without recurrence for 9 months. Before 2nd line chemotherapy, salvage surgery may also need to be taken into consideration as one means of the multimodal therapy for stage IV non-small cell lung cancer if the case is chosen appropriately.