

特集・がん再発治療の現況 (2)

肺癌の再発治療の現況

Current Therapy for Recurrent Lung Cancer

吉谷 克雄 小池 輝明 大和 靖 宮内 善広

Katsuo YOSHIYA, Teruaki KOIKE, Yasushi YAMATO and Yoshihiro MIYAUCHI

要 旨

完全切除された肺癌でも局所再発や遠隔転移をきたす。術後の厳重な経過観察により早期に転移巣を見つけ効果的な治療が必要である。脳転移は神経症状で発見されることが多く、全例で積極的な手術療法や定位放射線療法が行われた。骨転移に対しては疼痛軽減によるQOLの改善を目的に放射線治療が多く行われた。

また、異時性第二肺癌に対する術式を考慮した積極的な外科治療は有効な治療法である。

はじめに

肺癌の早期発見により、手術症例における I 期症例が大勢を占める状況になって手術成績の向上が認められる一方、完全切除された手術症例でも術後の経過中に局所再発、遠隔転移、また第二癌として発見される場合もまれではない。

肺癌手術後の患者の予後に重大な影響を及ぼす再発、転移がどのような臓器に多いかを知り、臨床的にはどのように見つけ出すかは重要である。肺癌患者の転移をいかに早期に見だし、より効果的な転移巣の治療を行い、QOLの向上を企てるにはどうすべきかを考える上で肺癌切除後の再発・転移について検討した。

また、肺癌切除後の肺転移と異時性多発癌（第二癌）の鑑別は臨床的には困難な場合が多い。臨床的に手術後に孤立性の肺内病変が発見された場合には、即肺転移と考えるよりは、第二の原発性肺癌すなわち異時性多発肺癌として治癒を目指した治療の可能性を検討することは重要である。当科で経験した異時性多発肺癌についても検討した。

対 象

2000年1月から2004年12月までの5年間に当院で行われた原発性肺癌完全切除901例を対象とした。完全切除901例の内訳は男性572例、女性329例、年齢21

歳から89歳（平均67.5歳）で病理病期は0期2例、I A期542例、I B期178例、II A期31例、II B期63例、III A期67例、III B期16例、IV期2例であった。組織型では腺癌671例、扁平上皮癌194例、大細胞癌8例、小細胞癌13例、腺扁平上皮癌4例、カルチノイド6例、その他が7例であった。このうち2005年末までの経過観察中、再発・遠隔転移を認めたものが171例あり再発転移例の内訳は男性124例、女性47例、年齢は41歳から86歳（平均69.1歳）、組織型別では腺癌115例、扁平上皮癌46例、大細胞癌4例、小細胞癌4例、その他2例で、病期はI A期55例、I B期37例、II A期9例、II B期30例、III A期34例、III B期5例、IV期1例であった。

結 果

縦隔、肺門のリンパ節転移や癌性胸膜炎などの局所再発が初再発として発見されたものが55例と最も多く、次いで肺転移が53例、骨転移が23例、脳転移は18例、肝転移が5例、副腎転移が4例であった。（図1）

腺癌115例の初再発部位は局所再発34例、肺転移34例、骨転移20例、脳転移16例、副腎転移3例、肝転移1例あり、扁平上皮癌46例の初再発部位は局所再発16例、肺転移16例、肝転移4例、脳転移2例、骨転移2例、副腎転移1例であった（図2）。

大細胞癌4例の初再発部位は局所リンパ節が2例、

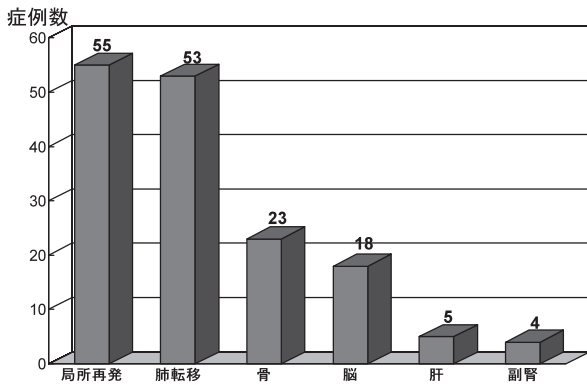


図1 初再発・転移部位

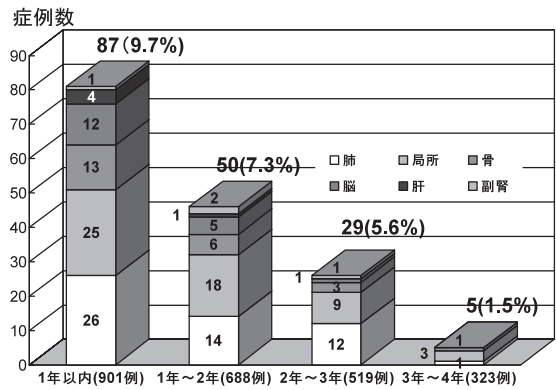


図3 初再発・転移までの期間と部位

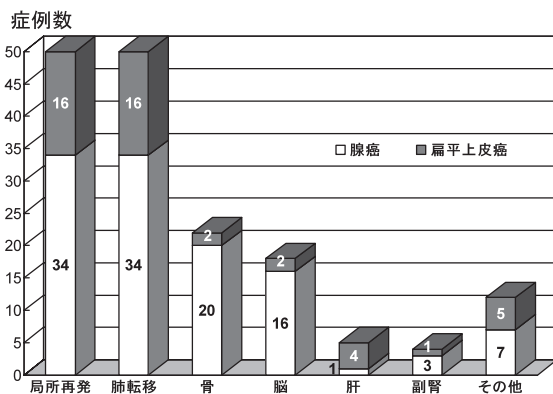


図2 組織型別初再発・転移部位

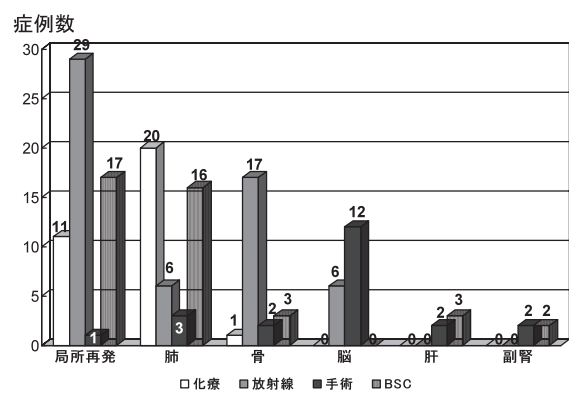


図4 初再発・転移部位と治療

鼠径リンパ節が1例、肺転移が1例で、小細胞癌4例の初再発部位は局所（縦隔）リンパ節2例、肺転移2例であった。

術後1年まで経過を追えた901例中、1年以内に初再発・転移が見られたものが87例（9.7%）あり、部位は肺転移26例、局所再発25例、骨転移13例、脳転移12例、肝転移4例などであった。術後2年まで経過を追えた688例では、術後1年から2年以内に50例（7.3%）の初再発・転移が見られた。部位は局所再発18例、肺転移14例、骨転移6例、脳転移5例、肝転移1例などであった。術後3年まで経過を追えた519例では、術後2年から3年以内に29例（5.6%）の初再発・転移がみられた。部位は肺転移12例、局所再発9例、骨3例、脳、副腎各1例であった。術後4年まで経過を追えた323例中、術後3年から4年以内に5例（1.5%）の初再発・転移が見られた。部位は局所再発3例、肺転移、骨転移各1例であった（図3）。

局所初再発は55例と最も多く、完全切除例の6.1%（55/901）、初再発例の32%（55/171）に相当する。原発肺癌の組織型別では腺癌34例、扁平上皮癌16例、大細胞癌、小細胞癌は各2例であった。病期別ではⅠA期18例、ⅠB期9例、ⅡA期4例、ⅡB期9例、ⅢA期15例であった。縦隔リンパ節転移が最も多く18

例あり、治療として放射線治療が10例、Best supportive care（以下BSC）が3例、化学療法1例。肺門リンパ節転移が4例で放射線治療が2例、BSCが1例であった。断端再発が4例で放射線治療が3例、BSC1例。胸壁再発が4例で放射線治療が3例、化学療法が1例。胸膜播種が3例で化学療法が2例、BSC1例であった。癌性胸膜炎が5例で3例にBSCが行われた。頸部リンパ節初再発の2例は放射線治療が行われた（図4）。

骨転移初再発は23例あり、これは完全切除例の2.5%（23/901）で再発例の13.5%（23/171）であった。原発肺癌の組織型別では腺癌20例、扁平上皮癌2例、癌肉腫1例で、切除時の病期はⅠA期6例、ⅠB期6例、ⅡA期1例、ⅡB期3例、ⅢA期6例、ⅢB期1例であった。転移部位は腰椎9例、胸椎2例などの脊椎骨が最も多く13例、大腿骨3例、肋骨2例、多発その他が5例であった。これらに対する治療は放射線治療が17例と最も多く、手術2例（うち1例は大腿骨頭置換術と照射）、BSCが3例であった。

肺転移が53例あり局所再発について多く、完全切除例の5.9%（53/901）、再発例の31%（53/171）を占めていた。原発肺癌の組織型別では腺癌34例、扁平上皮癌16例、小細胞癌2例、大細胞癌1例であった。病期別ではⅠA期21例、ⅠB期18例、ⅡA期2例、

ⅡB期 6 例, ⅢA期 5 例, ⅢB期 1 例。これらについて化学療法を 20 例に行い, このうちゲフィチニブを服用したものが 6 例, BSC および経過観察が 23 例, 放射線治療が 6 例, 手術療法が 3 例であった。

脳転移初再発が 18 例で, これは完全切除例の 2% (18/901) で, 再発例の 10.5% (18/171) に相当する。患者本人の希望で精査したため発見された 1 例を除き全例何らかの神経症状で発症した。原発肺癌の組織型は腺癌 16 例, 扁平上皮癌 2 例。切除時の病期は I A 期 4 例, II A 期 2 例, II B 期 5 例, III A 期 5 例, III B 期, IV 期各 1 例。これらに対する治療法は手術 12 例, 放射線照射 3 例, 定位放射線治療 (ガンマナイフ) 3 例, このうち手術+照射, 手術+ガンマナイフが各 1 例あった。

肝転移初再発の 5 例のうち 4 例が扁平上皮癌で腺癌は 1 例のみであった。病期は I A 期 1 例, I B 期 1 例, II B 期 2 例, III A 期 1 例で, 2 例に手術が行われ, うち 1 例は肝転移切除後 2 年経過しているが健在である。BSC が 3 例であった。肝転移発見から 1 ヶ月から 13 ヶ月で 3 例を失った。

副腎転移初再発の 4 例のうち 3 例は腺癌で扁平上皮癌は 1 例であった。病期は I A 期 1 例, I B 期 1 例, II B 期 2 例。2 例に手術が行われ, BSC が 2 例であった。副腎転移発見から 3 ヶ月から 1 年半の間に 3 例を失った。

考 察

肺癌は進行とともに, 血流を介して, 中枢神経系, 脊髄, 肺臓, 肝臓, 副腎, 骨, 骨髄, 皮膚, 軟部組織などに転移巣を形成する。比較的早期に切除された病理病期 I A 期の肺癌でも再発・遠隔転移をきたすことがある。I A 期においては手術単独の術後成績が良好なため補助化学療法の有用性についての評価はまだ認められていないが, 術後病期 I B, II, III A 期非小細胞肺癌・完全切除例に対しては術後化学療法を行うように勧められている¹⁾

肺癌の脳転移

肺癌は脳転移しやすい腫瘍である。大脳半球にある孤立性腫瘍の約 1/3 が転移性腫瘍に相当し, その約 1/3 は腺癌で, 原発部については, 最も多い臓器が肺である²⁾。肺癌の高い脳転移率の理由は原発巣が全身性の血液循環に直接していることと, 肺癌が比較的高い生物学的悪性度を持つためと説明されている。肺癌は剖検時における癌の脳転移例の 60-70% を占める²⁾。完全切除された肺癌症例においても脳転移はその初再発として見られることがある。癌の脳転移の場合 20-30% で精神症状が出現し, 多発性の場合複雑な神経症状を呈することから, 癌の既往があり精神症状などが進行する症例には CT, MRI などの画像診断が必要である。また, 無症状の脳転移も増加し原

発巣治療から脳転移の診断までの平均時間は肺癌で 7 ヶ月と報告されている³⁾。脳転移は自覚症状として頭痛, 悪心, 嘔吐など脳圧亢進症状や髄膜刺激症状あるいは麻痺を呈してくる。また意識障害が主症状となることもある。放置すれば短期間で死の転帰をとるので緊急的な処置が必要となる。ステロイド療法は症状の軽減には有効だが効果は一過性であるので, 局所制御が可能な脳転移例については積極的な外科療法や放射線治療が重要となる。

肺癌の骨転移

肺癌の骨への転移は肺癌の遠隔転移の中で脳, 肺, 副腎と並び頻度が高く, また疼痛, 骨折などの QOL を損なう合併症を引き起こすことが多い。原発性肺癌切除後再発と肺癌死した 88 例を対象とした骨転移の再検討についての佐川らの報告⁴⁾では 88 例中 22 例 (25%) に死亡時までに骨転移が認められ, 肺癌の治癒切除を行った 60 例中 8 例 (13%) において骨転移が初再発であったとされている。肺癌の骨転移は直ちに生命に危険が及ぶことは少ないが, 骨転移の診断が下された後の生存期間の中央値は 5~6 ヶ月, 1 年生存率 8%, 2 年生存率 3% との報告もある⁵⁾。これらを考慮した疼痛制御を中心とした管理が必要となる。癌骨転移の治療法はまず保存的治療を考慮し, 疼痛緩和効果に対しては放射線治療が 70~90% で疼痛が軽減し QOL の改善に非常に有効である⁶⁾。また肺癌のように進行の速い骨転移に対する手術は麻痺および疼痛の改善, 座位保持, 骨折予防などが適応になると思われる。肺癌の再発の場合, 初再発発見時に骨転移単独であっても後に多発転移が判明することが多く⁴⁾, 肺癌骨転移にたいしては疼痛緩和や QOL の改善を第一とした放射線治療が最も行われている。

肺癌の肝転移

原発性肺癌において肝臓は転移をきたしやすい臓器の一つである。各組織型別の肝転移の頻度は小細胞癌, 大細胞癌, 腺癌, 扁平上皮癌の順との報告⁷⁾がある。肝転移の診断は CT や超音波検査法の改良により確実になっているが, 初期の肝転移については臨床症状に乏しいこともあり, 必ずしも容易ではない。肝転移は両葉に多発することが多く, 骨転移合併を最多とし, 何らかの他臓器転移合併が高率である。転移性肝癌の治療の主体は肝切除と肝動注療法である⁸⁾が, 肝切除の対象は主に大腸癌肝転移であり, 肺癌の肝転移は対象にならない事が多い。

肺癌の副腎転移

副腎は他臓器原発癌からの転移の起こりやすい臓器で, 肺は乳腺, 腎, 消化管とともに頻度の高い臓器である。肺癌臨床例における副腎転移は報告によると 5~10% とされているが, 剖検例ではその頻度は 28~57% と増加し, 肝, 肺, 骨, 脳について肺癌転移の起こりやすい臓器である⁹⁾。通常は全く無症状で

あることが多いが、転移腫瘍が増大してくると周囲組織の圧迫による上腹部痛、側腹部痛、背部痛などを訴えることが多く、ときには腹部腫瘍を触れることもある。副腎の孤立性転移巣の診断にはCTガイド下の針生検が有用である。他臓器に転移のない副腎孤立転移に対しては化学療法や放射線療法での長期生存例のないことから第一に外科切除を試みるべきであるとの考え¹⁰⁾もあるが、その有効性についてはいまだ確立されたものではないのが現状である

肺癌の肺転移

肺癌根治手術後の経過観察中発見された肺内腫瘍性病変の評価、すなわち、その腫瘍が真の転移であるか、異時性多発癌であるかは治療法を決定する上で臨床的には大変重要な意味がある。一般に肺転移と多発癌の鑑別は、同時性、異時性にかかわらず困難なことが多い。MartiniとMelamedは1975年に臨床情報と病理所見からなる多発癌の診断基準(表1)¹¹⁾を示し、肺転移から多発癌を区別している。この診断基準は現在の多くの施設で用いられているが、この基準を適応しても完全には両者を鑑別することはできないと考えられている。今回の対象例のうち臨床的に肺転移としたものは53例であったが、大部分はCTなどの画像と他の臨床データから総合的に判断したもので手術切除し病理学的に診断しえたものは3例に過ぎなかった。肺転移は無症状の場合が大半であるが、術後3ヶ月毎の胸部レントゲン検査、少なくとも1年に1回のCT検査で発見される症例数が多い。積極的に治療を受けた者は約半数で20例に化学療法をおこない、6例に放射線治療が、3例に切除手術が行われた。近年、肺癌肺転移に対する定位放射線療法は安全に実行でき、病変の局所制御が極めて良好であるとの報告¹²⁾もある。手術に変わる局所療法となる可能性があると思われるが、自覚症状の改善というメリットをもたらす脳転移と異なり、肺転移は自覚症状を特に認めないことが多く治療による症状改善のメリットは少ないと思われる。定位放射線療法後の経過観察で無病長期生存の患者もあ

るが、これは例外的で多くは全身や肺の他部位に転移が生じ、死亡までの期間もあまり長くなく、肺癌の肺転移に対する定位放射線治療は、多くの場合患者に精神的安堵感を与えているだけかもしれない¹²⁾という見方もある。当院で、肺癌切除後の経過観察中発見された肺内病変に対し手術後の病理組織学的検討で第二癌とされたものが、1970年から2004年までの期間に75例あった。第一癌と第二癌の発生部位は肺野末梢—肺野末梢が63例(84%)と多く(表2)、組織型が同じだったものは60例(80%)で腺癌—腺癌が39例(52%)と約半数を占め、扁平上皮癌—扁平上皮癌が21例(28%)であった。異なる組織型は15例(20%)あり、腺癌—扁平上皮癌の組み合わせが9例(12%)と最も多かった。第一癌の手術から第二癌の手術までの間隔は、2年未満が18例(同組織型13例、異組織型5例)、2年から5年未満が35例(同組織型31例、異組織型4例)、5年以上が22例(同組織型16例、異組織型6例)平均4年3ヶ月であった(表3)。第二癌の発見動機は、第二癌が肺野末梢型であった67例については64例が術後の経過観察中の検査で発見され、第二癌が肺門型の8例については4例が症状で4例が術後の経過観察において発見された。

手術術式については同側発生25例では肺葉切除—縮小切除が18例と最も多く、肺葉切除—肺葉切除が5例、縮小切除—縮小切除が2例で(表4)、両側発生50例では肺葉切除—縮小切除が31例、肺葉切除—肺葉切除が13例、縮小切除—縮小切除が6例(表5)。第二癌切除後の5年生存率は54.4%であった(図5)。第二癌の外科治療の問題点は手術術式をどのように選択するかである。同側の手術であるか、対側の手術であるかにより外科治療の適応に限界がある。第二癌の臨床病期、第一癌の術式、患者の残存肺機能、全身機能を考慮して決定すべきである。肺癌手術後の再切除後の5生率は21%から51%と報告されている¹³⁾。当院での第二癌切除後の5生率は54.4%と良好であった。

表1 多発肺癌の診断基準(異時性腫瘍)

A. 組織型が異なる

B. 組織型が同一の場合:

1. 第1癌と第2癌の間隔が2年以上
2. 上皮内癌の部分認め
3. 第2癌が異なる肺葉に存在し、かつリンパ路を共有せず、他臓器転移を認めない

表2 異時性多発肺癌(発生部位)

第一癌	—	第二癌		
肺野末梢	—	肺野末梢	63例	(84%)
肺門部	—	肺門部	5例	(6%)
肺門部	—	肺野末梢	4例	(5%)
肺野末梢	—	肺門部	3例	(4%)

表 3 第二癌手術までの間隔と組織型

	2年未満	2-5年未満	5年以上
	18例(24%)	35例(47%)	22例(29%)
同組織	13	31	16
異組織	5	4	6

表 4 異時多発肺癌切除術式同側発生 (N = 25)

第一癌		第二癌
肺葉切除	21	7
区域切除	3	4
部分切除	1	14

肺葉切除 - 縮小切除	18例(72%)
肺葉切除 - 肺葉切除	5例(20%)
縮小切除 - 縮小切除	2例(8%)

表 5 異時性多発肺癌切除術式両側発生 (N = 50)

第一癌		第二癌
肺葉切除	42	肺葉切除 14
区域切除	6	区域切除 16
部分切除	2	部分切除 20

肺葉切除 - 縮小切除	31例(62%)
肺葉切除 - 肺葉切除	13例(26%)
縮小切除 - 縮小切除	6例(12%)

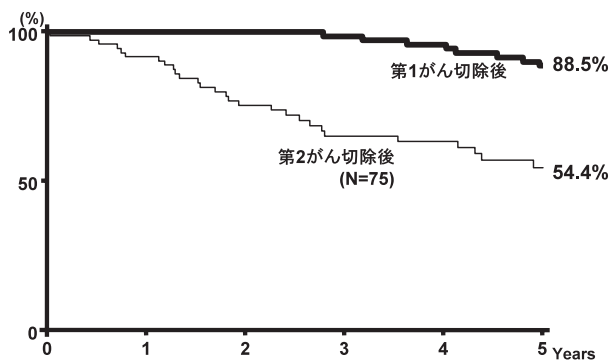


図 5 異時性多発肺癌 術後生存率

ま と め

肺癌治療切除後の初再発・転移について報告した。完全切除された症例でも 1 年以内に約 10% に再発・転移が認められた。神経症状を伴う脳転移に対しては積極的な外科治療や定位放射線照射が行われ、疼痛を訴える骨転移に対しては患者の QOL の改善をめざした放射線療法が多く行われていた。治療切除後の肺転移、多発癌（第二癌）の鑑別は困難である場合もあるが、肺癌切除後に孤立性の肺内病変が発見された場合には第二癌を考えた術式を考慮した積極的な外科治療は有効な治療法である。

文 献

- 1) Evidence-based medicine (EBM) の手法による肺癌診療ガイドライン, 2005年版, 金原出版, 東京, 100-101 1, 2005.
- 2) 工藤玄恵: 肺癌の遠隔転移 各論(1)脳転移 脳・脊髄転移の病理, 肺癌の臨床, 3(1): 27-35, 2000.
- 3) 吉田誠一: がん脳転移の治療, 県立がんセンター新潟病院医誌, 44(1), 10-13, 2005.
- 4) 佐川元保, 佐藤雅美, 高橋里美, 他: 肺癌の遠隔転移 各論(2)骨転移 骨転移の外科療法, 肺癌の臨床, 3(1): 63-66, 2000.
- 5) 高橋 育, 塩島和美: 肺癌の遠隔転移 各論(2)骨転移 骨転移の放射線療法—肺癌の骨転移に対する放射線療法—, 肺癌の臨床3(1), 57-61, 2000.
- 6) 守田哲郎, 小林宏人, 瀬川博之, 他: 転移性骨腫瘍の治療—QOLからみた手術成績と治療法の選択—, 県立がんセンター新潟病院医誌, 44(1), 14-20, 2005.
- 7) 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, 36(1), 33-39, 1996.
- 8) 山本雅一, 高崎 健: 3 肝疾患 2. 転移性肝癌, 専門医のための消化器外科学レビュー2001, 177-180, 2001.
- 9) 綾部公懿, 岡 忠之, 赤嶺晋治: 肺癌の遠隔転移 (4)その他 副腎転移, 肺癌の臨床, 3(1): 93-97, 2000.
- 10) 咸 行奎, 沖津 宏, 三好孝典, 他: 肺癌の副腎転移の 2 切除例, 肺癌, 43(4), 341-344, 2003.
- 11) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancers. J Thrac Cardiovasc Surg, 70, 606-612, 1975.
- 12) 河野正志, 植松 稔: 肺癌の遠隔転移 各論(3)肺転移 肺癌の肺転移に対する定位放射線治療, 肺癌の臨床3(1), 79-80, 2000.
- 13) 横井香平: 肺癌の遠隔転移 各論(3)肺転移 肺転移の外科治療, 肺癌の臨床3(1), 81-85, 2000.