

3年間寛解を維持した癌性心膜炎合併非小細胞肺癌に対し salvage surgeryを施行した1例

Salvage Surgery Following Three-year Remission of Non-small Cell Lung Cancer with Malignant Pericardial Effusion

柴田和彦・金森一紀・吉見雄三・飯岡壮吾*・藤村政樹**・松田 保**

要旨：69歳，男性。大量心嚢水貯留のため入院。心嚢穿刺，心膜生検で癌性心膜炎と診断，原発巣は左上葉の肺癌と考えられ，T4N3M0，stage III Bと診断された。心嚢ドレナージ，心嚢内抗癌剤注入，CDDP，VDS，MMC併用による全身化学療法3コースによって，部分寛解を得，以後病変の進行を認めなかった。初診から3年後に原発巣の増大を認め，リンパ節転移，心嚢水の再発や他臓器転移を認めないことから，salvage surgeryとして左上葉切除術を施行した。病理組織所見は低分化腺癌で形態的に3年前の心膜生検の際の腫瘍細胞と共通性が見られた。リンパ節，心膜には腫瘍の残存を認めなかった。

〔肺癌 37(7)：1017～1022，1997〕

Key words： Non-small cell lung cancer, Malignant pericardial effusion,
Chemotherapy, Long survival, Combined modality

はじめに

癌性心膜炎は，肺癌に起因するものが最も多く，心タンポナーデを来して直接生命に危機がおよぶことから，肺癌の合併症の中でも最も注意を要するものの一つである¹⁾。癌性心膜炎を合併した非小細胞肺癌の予後は極めて不良で，心嚢ドレナージによって一時的に改善が得られても肺癌の進行により早期に死亡することが多く，ドレナージを要する例ではその生存期間中央値は2ヵ月程度に過ぎず，長期生存はほとんど望みえない^{2),3)}。今回我々は，初診時癌性心膜炎を呈した非小細胞肺癌に対して，心嚢ドレナージに引き続き全身化学療法を施行し，3年間にお

よぶ長期寛解を得た症例を経験した。その後原発巣の増大傾向を認めたため，salvage surgeryとして左上葉切除術を施行したので，その結果を併せ報告する。

症 例

症 例：69歳，男性。

主 訴：前胸部痛。

既往歴：32歳，左尿管結石手術。

家族歴：特記すべきことなし。

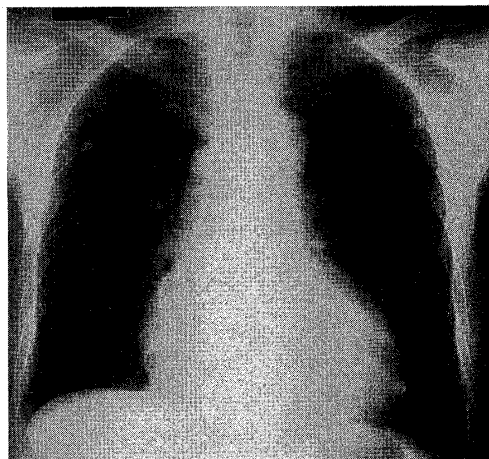
現病歴：高血圧，虚血性心疾患のため近医で加療中であった。1993年9月23日朝，前胸部痛を認めたため近医を受診，心拡大および肝腫大を認めたため同医に入院となった。入院後施行した心エコー検査で大量心嚢水を認めたため当院へ転院となった。1日20本，50年間の喫煙歴

福井循環器病院呼吸器科

* 大阪市立総合医療センター呼吸器外科

** 金沢大学第3内科

Fig. 1. Chest X-ray at the first consultation showing cardiomegaly and a small irregular nodule in the left upper lung field accompanying pleural indentation.



を有していた。

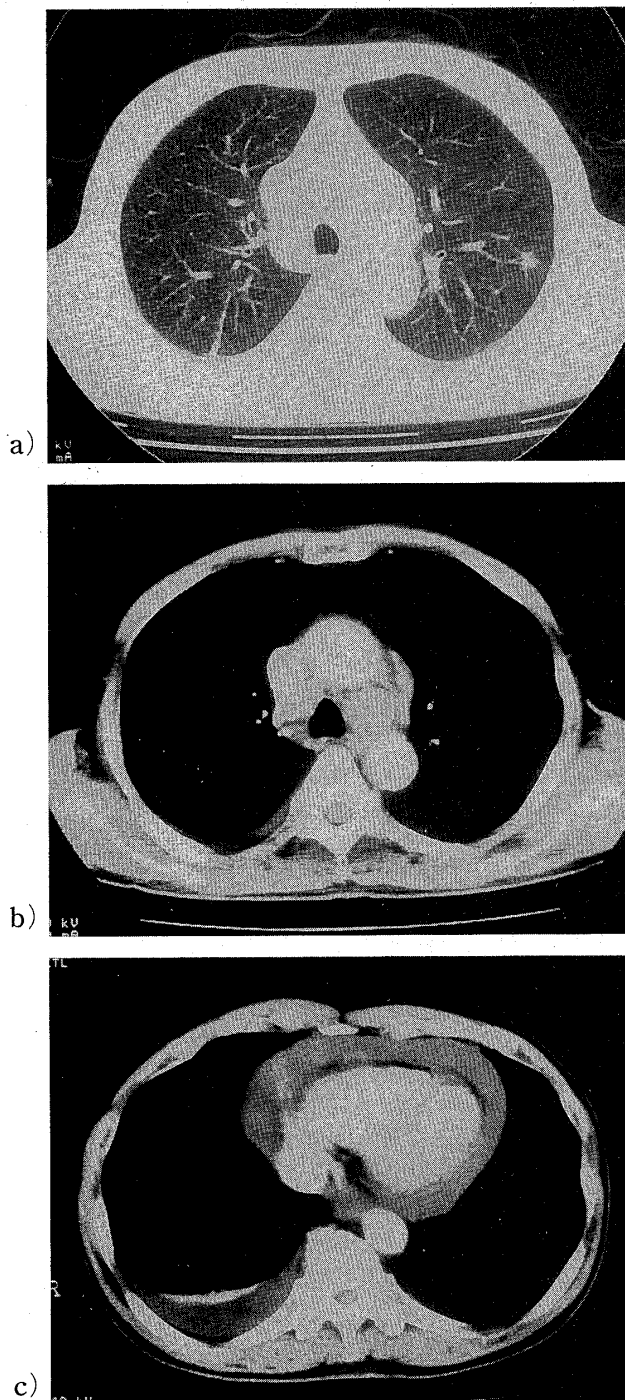
入院時身体所見：身長 168cm, 体重 60kg, 血圧 110/82mmHg, 脈拍 72/分, 整で奇脈はみられなかった。皮膚には異常を認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。心音, 呼吸音には異常なかった。腹部で右季肋部に肝を 2 横指触知, 圧痛を認めた。下腿浮腫はなく, 神経学的異常所見も認めなかった。

入院時検査成績：一般血液検査では, CRP 0.7 mg/dl と軽度の炎症反応を認め, GOT 48U/l, GPT 62U/l, LDH 510U/l と肝機能異常がみられた。腫瘍マーカーでは CEA 290ng/ml, CEA 19-9 470U/ml, SLX 92U/ml といずれも異常高値を呈していた。

胸部X線像(Fig. 1)：心胸郭比58%と心拡大を認めた。右に少量の胸水がみられた。左上肺野には径約 1 cm の辺縁不明瞭で不整形の結節影を認め, 胸膜嵌入像を伴っていた。直ちに施行した心エコー検査では, 大量の心嚢水貯留を認め, 右房, 右室壁の圧迫像, 軽度の振り子様運動など前タンポナーデ状態を示す所見が見られた。

胸部CT像(Fig. 2)：左S¹⁺²cに径 1 cm 弱の辺縁不明瞭な結節影を認め, 図に示したスライスの直上のスライスでは胸膜嵌入像を認めた。造影CT縦隔条件では, 対側 # 2, 同側 # 5, # 4 のリンパ節腫大を認め, 大量の心嚢水と右胸水

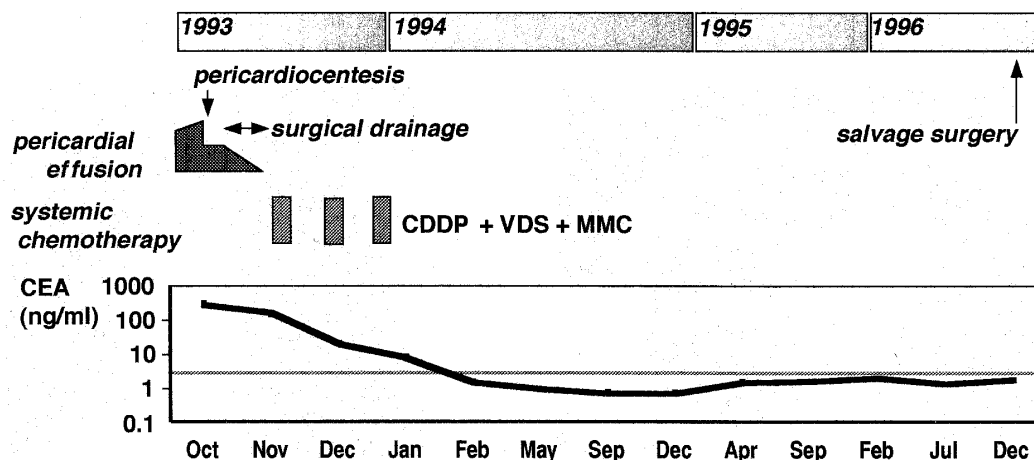
Fig. 2. Thoracic computed tomography at the first consultation showing a nodule in the left S¹⁺²c (a), swelling of the mediastinal lymph nodes (b), massive pericardial effusion and right-sided pleural effusion (c).



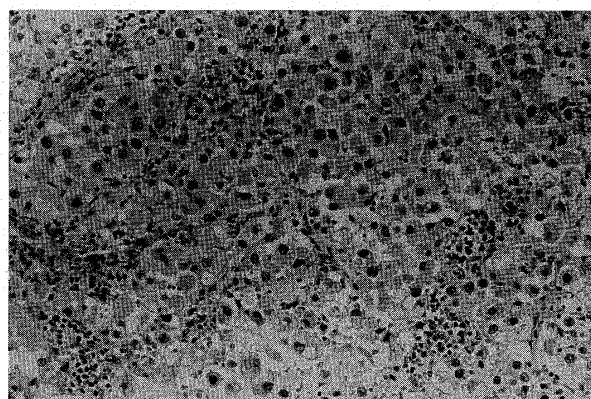
がみられた。

入院後経過(Fig. 3)：第 2 病日に右胸腔穿刺を, 第 4 病日に心嚢穿刺を施行した。胸水は浸出性

Fig. 3. Clinical course.



で，細胞診はclass IIであった．心嚢水は血性浸出液で，細胞診はclass Vで腺癌が疑われた．第13病日に左上葉の陰影に対し経気管支肺生検を試みたが透視下では陰影の確認が困難で，悪性所見は得られなかった．悪性心嚢水のコントロールのため第20病日に心窩部からのアプローチで外科的心嚢ドレナージ術施行し約900mlの心嚢水を排液した．この際に施行した心膜生検で癌の転移がみられ，腫瘍細胞は類円形で大小不同の著しい核を有し，好酸性の胞体が豊富で，大細胞癌と考えられた(Fig. 4)．心嚢水排液後，心嚢内にカルボプラチン300mg，エトポシド100mg，OK-432 5単位を順次注入した．排液が減少したため12日間でドレーンを抜去した．原発巣の組織学的診断は得られなかったが，画像上左上肺野の結節影は悪性の可能性が高く，また，腹腔内臓器や泌尿器性器系には悪性腫瘍は見当たらず，左上葉原発の非小細胞肺癌と癌性心膜炎，T4N3M0，Stage III Bと診断し，11月5日からシスプラチン80mg/m²を1日目，ビンデシン3mg/m²を1日目および8日目，マイトマイシンC 8mg/m²を1日目に投与する3剤併用全身化学療法を3週毎に3コース投与した．化学療法終了後の胸部CT(Fig. 5)では原発巣は径がやや縮小して辺縁が鮮明化したものの治療効果としては不変，縦隔リンパ節腫大はほぼ消失し完全寛解と判断した．心エコーでは心嚢水の再貯留は認められなかった．以上のことから，総合的な抗

Fig. 4. Microscopic appearance of the tumor cells found in the biopsied pericardium (HE stain, original magnification $\times 400$).

腫瘍効果は部分寛解と考えられた．血清CEA値は，心嚢ドレナージ後に290ng/mlから140ng/mlに低下し，全身化学療法後さらに1.5ng/mlと正常値まで低下した．ビンデシンによる末梢神経障害が出現したため，化学療法は3コースで終了し，その後は無治療で経過観察としたが，3ヵ月毎の胸部X線，半年毎の全身CTで再発兆候を認めず，CEA値も正常値を持続した．初診から3年を経過した96年10月，経過観察の胸部X線(Fig. 6a)で左上葉の陰影の増大を認め，CT(Fig. 6b)でも明らかな陰影の増大がみられた．肺門，縦隔リンパ節腫大は認めなかった．またこの時点でもCEAの上昇はみられなかった．10月22日左上葉の陰影に対し，再度経気管支肺生検を試

Fig. 5. Post-chemotherapy thoracic CT showing slight shrinkage of the primary lesion (a) and disappearance of lymph node swelling (b).

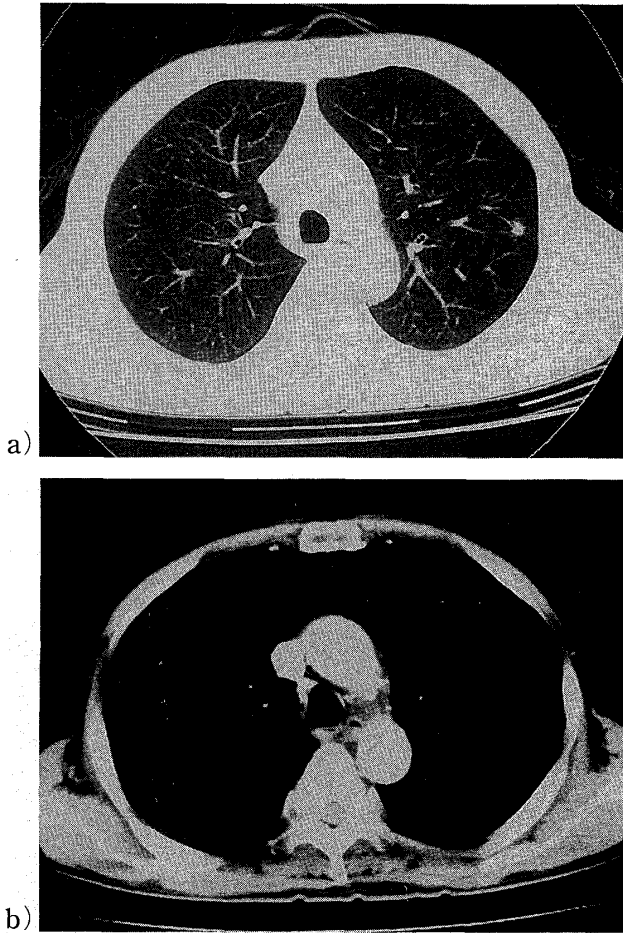
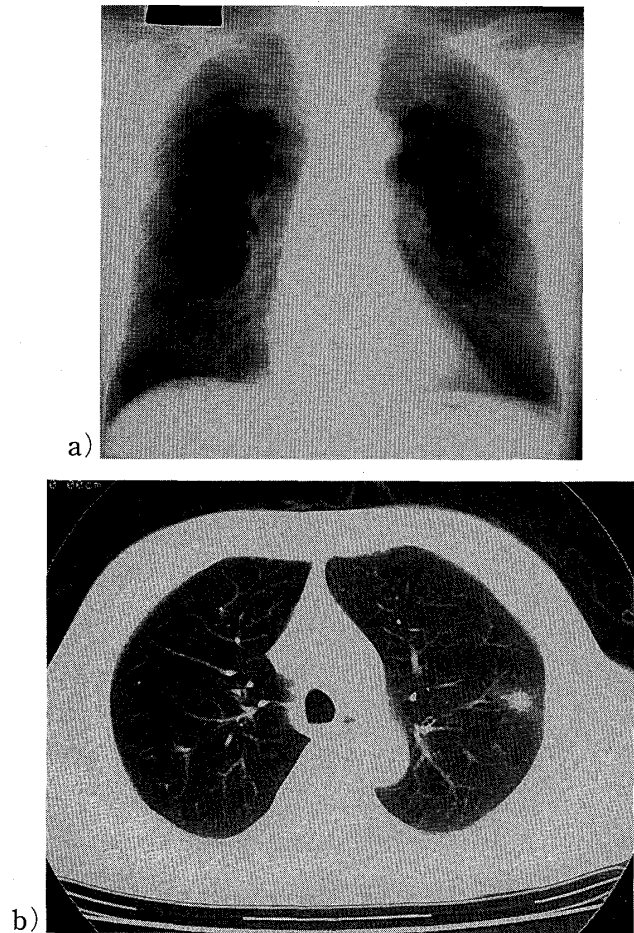


Fig. 6. Follow-up chest X-ray (a) and CT (b) three years after the initiation of chemotherapy showing enlargement of the primary nodule.



みたが今回も悪性所見は得られず、11月19日福井医科大学放射線科でCTガイド下経皮肺生検を施行、迅速病理で大細胞癌と診断された。CTおよび骨シンチグラフィによる全身の検索で他臓器転移は認めなかった。局所のみ再発であり、salvage surgeryの適応ありと判断し、病名告知を受けていなかった患者本人に3年前の状況を含め、病名病状の告知を行い、IIIB期なканずく癌性心膜炎合併非小細胞肺癌の治療成績が極めて不良であること、長期にわたる寛解は極めて稀で現時点の病態に対しては標準的な治療は存在しないこと、現状を放置した場合病変の進行が避けられないと考えられること、治療としては手術、放射線治療、化学療法があるがそれぞれに長所短所を有すること、を十分に伝え、本人および家族の希望もあり、1996

年12月10日手術を施行した。

手術所見：左後側方開胸により左上葉切除術、R2aのリンパ節郭清、および心膜生検を施行した。肉眼的に郭清したリンパ節には腫大は認めなかった。心膜には強い癒着を認め、線維性に肥厚していたが、結節や腫瘤は外表面全面にわたって触知せず、生検標本にも結節性病変はみられなかった。

病理組織学的所見(Fig.7)：左S¹⁺²cの結節は、辺縁部で乳頭状の増殖パターンを示す低分化腺癌であり、腫瘍細胞は核の大小不同が著しく、好酸性の比較的豊富な胞体を有していた。中心部の充実性の増殖部分の腫瘍細胞は3年前の心膜転移としてみられた細胞と形態的に類似しており、原発巣として矛盾しないと考えられた。心膜、リンパ節にはいずれも腫瘍細胞を認めな

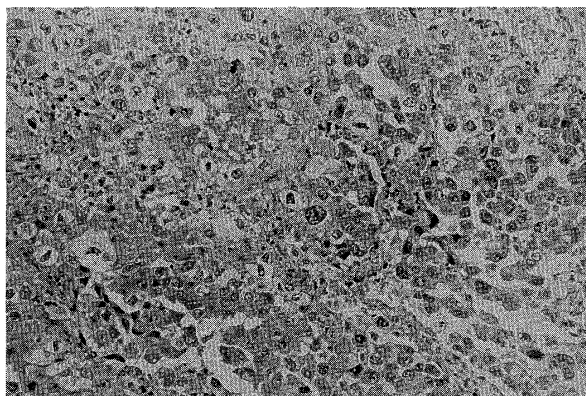
かった。

考 察

最近局所進行非小細胞肺癌に対する化学療法の効果明らかとなってきた。手術単独では極めて予後不良なN2-ⅢA期症例に対して、シスプラチンを含む多剤併用化学療法を術前導入療法として施行した場合、その奏功率はほとんどの報告で50%を越え、無作為化比較試験でも生存期間の延長が報告されている^{4),5)}。さらに最近では、対象をⅢB期にまで広げた術前化学放射線療法⁶⁾の検討が進められている。また切除不能な局所進行例に対しても、シスプラチンを中心とした併用化学療法は、これまでこのような症例に対する標準的治療と考えられてきた放射線療法に加えることで、放射線単独の場合に比べ、予後を改善することが明らかとなっている^{7),8)}。

しかしながら、癌性心膜炎あるいは癌性胸膜炎を合併したT4-ⅢB期非小細胞肺癌の予後はⅣ期症例と同等で⁹⁾、外科治療や放射線療法の適応がないため、combined modalityの対象から除外されている。このような症例に対しては悪性体腔液のコントロールのための局所治療と全身化学療法の併用が行われているが、長期寛解に至る症例は極めて稀で、大部分の症例は癌の進行により早期に死亡する。したがって、長期寛解後に再発がみられた場合どのような治療方針をとるべきかについては、明らかとなっていない。特に局所再発の場合、治療開始時には適応とならなかった外科的切除の適応があると考えられるか否かは全く不明で、その対応は症例毎

Fig. 7. The tumor cells in the specimen of the resected left upper lobe showing morphological similarity to those found in the biopsied pericardium three years before. (HE stain, ×400)



に考慮せざるを得ない。

今回報告した症例は、心嚢ドレナージによって心嚢水の良好なコントロールが得られたのみならず、引き続いて施行した全身化学療法が著効を示し、3年間におよぶ寛解が得られた。原発病巣のみの局所再発であったため、標準的治療の存在しないことを患者および家族に十分に説明したうえで、切除を施行した。本症例における原発巣切除の意義に関しては今後の十分な経過観察の上で明らかにされると考えられる。

本症例の病理学的所見について御教示いただいた福井医科大学第一病理学教室、今村好章先生に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第35回日本肺癌学会北陸支部会1997年3月1日、金沢市)において発表した。

文 献

- 1) Fraser RS, Vilorio JB, Wang N : Cardiac tamponade as a presentation of extracardiac malignancy. *Cancer* 45 : 1697-1704, 1980.
- 2) 土橋一仁, 中橋 恒, 吉松 隆, 他 : 肺癌に伴う心膜炎に対し剣状突起下心膜切開術を施行した13症例の検討. *肺癌* 34 : 223-228, 1994.
- 3) 淀縄 聡, 三井清文, 赤荻栄一, 他 : 癌性心嚢炎による心タンポナーデに対し胸骨穿孔下心嚢ドレナージを施行した原発性肺癌36例の検討. *肺癌* 36 : 731-737, 1996.
- 4) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330 : 153-158, 1994.
- 5) Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al : A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery

- alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 : 673-680, 1994.
- 6) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al : Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer : Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13 : 1880-1892, 1995.
- 7) Chevalier TL, Arriagada R, Quiox E, et al : Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer : First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83 : 417-423, 1991.
- 8) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al : Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer : Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88 : 1210-1215, 1996.
- 9) Mountain CF : Prognostic implications of the International Staging System for lung cancer. *Semin Oncol* 15 : 236-245, 1988.

(原稿受付 1997年7月15日/採択 1997年9月30日)

**Salvage Surgery Following Three-year Remission
of Non-small Cell Lung Cancer
with Malignant Pericardial Effusion**

*Kazuhiko Shibata, Kazuyoshi Kanamori, Yuzo Yoshimi
Sogo Iioka*, Masaki Fujimura** and Tamotsu Matsuda***

Division of Respiratory Medicine, Fukui Cardiovascular Center

*Department of Pulmonary Surgery, Osaka City General Hospital

**Department of Internal Medicine (III),

Kanazawa University School of Medicine

A 69-year-old man was admitted to our hospital because of massive pericardial effusion, which was diagnosed as malignant by pericardocentesis and pericardial biopsy. He underwent surgical pericardial drainage with topical installation of cytotoxic drugs. Subsequent three cycles of systemic chemotherapy consisted of cisplatin, vindesine and mitomycin C resulted in partial response. The disease did not progress until the primary nodule enlarged three years later. No recurrence of lymph node metastases and pericardial effusion or emergence of other organ metastases were seen. He underwent left upper lobectomy as salvage surgery. Histologically, the tumor was diagnosed as poorly-differentiated adenocarcinoma composed of malignant cells with morphological similarity to those found in the biopsy specimen of the pericardium three years previously. No tumor cells were found in the dissected mediastinal lymph nodes and in the re-biopsied pericardium.