

肺定位放射線治療後の再発例に対する救済手術についての検討

荒屋正幸¹⁾ 大西洋¹⁾ 萬利乃寛¹⁾ 木村一史¹⁾ 荒木力¹⁾
奥脇英人²⁾ 松原寛知²⁾ 宮内善広²⁾ 松本雅彦²⁾
伊藤秀幸³⁾ 長阪智³⁾ 有賀隆⁴⁾
伊丹純⁵⁾ 浅村尚生⁶⁾ 星野竜広⁶⁾ 増田昌文⁷⁾ 大熊加恵⁸⁾

- 1) 山梨大学 放射線科
- 2) 山梨大学 第2外科
- 3) 国立国際医療センター 呼吸器外科
- 4) 国立国際医療センター 放射線科
- 5) 国立がんセンター中央病院 放射線治療科
- 6) 国立がんセンター中央病院 肺外科
- 7) 静岡市立清水病院 呼吸器科
- 8) 東京大学 放射線科

【要旨】

近年 I 期非小細胞性肺癌に対する治療法として定位放射線治療は、有効な局所制御を示してきているが、定位放射線治療後の再発に対する救済治療については、現在定まったものはない。そのひとつとして救済手術が考えられるが、実際に救済手術を行った症例は少なく、その有効性は不明である。今回我々は肺腫瘍に対する定位放射線治療後の局所再発に対して救済手術を行った4例を経験したので報告し、本治療法について考察を行った。症例1、原発性肺腺癌、右S3、cT2N0M0にて定位放射線治療7Gy×10回=70Gy後、右上葉内再発に対し右上葉切除を施行。症例2、原発性肺腺癌、右S2、cT1N0にて定位放射線治療10Gy×5回=50Gy後、局所再発に対して右上葉切除を施行。症例3、上行結腸癌術後右S2肺転移に対し定位放射線治療10Gy×5回=50Gy後、同部位に局所再発をきたし、右上葉切除を施行。症例4、原発性肺腺癌、右下葉の病変に対し通常照射3Gy×10回=30Gyに引き続き定位放射線治療6Gy×9回=54Gy施行（総線量84Gy）後、局所再発に対し右下葉切除を施行。いずれの症例でも救済手術中、術後とも特に大きな問題はなかった。懸念された線維化・癒着もなく手術操作は比較的容易であった。術後3例は現在まで再発なく、1例は対側肺に新たな原発巣がみられたが局所再発はみられなかった。

肺定位放射線治療後は一般的に周囲組織の強い線維化がみられることが多く、再発例に対する救済手術においては手術操作が困難と考えられている。しかし、今回経験した4例では手術操作は比較的容易であり、また救済手術の治療効果は良好であった。定位放射線治療後の再発に対する救済療法としての手術は、有効な手段と考えられた。

Keyword

定位放射線治療、I期非小細胞肺癌、再発、救済手術、

はじめに

近年、臨牀病期 I 期非小細胞性肺癌に対する治療法として、体幹部定位放射線治療が有効な局所制御を示してきている。肺腫瘍に対する定位放射線治療は一般臨牀に周知され始め、定位放射線治療によって治療された症例も増えてきている^{1), 2)}。しかし、定位放射線治療後の局所再発に対する救済治療については、ほとんど報告がなく現在定まったものはない。一般に根治的な放射線治療後の生体の変化として、サイトカインなど様々なchemical mediatorの影響を受けて間質に強い線維化が生じ、特に胸部領域では、肺間質の強い線維化や胸膜の癒着が起こることが報告されている^{3), 4)}。これらの変化から、頸部や縦隔など肺以外の部位での放射線治療後の救済手術は、比較的困難と報告されていることから、肺の根治的な放射線治療後の救済手術も同様に手術操作のなどの点から困難と考えられている^{5), 6)}。さらに、体幹部定位放射線治療後の局所再発に対する救済手術については、現在肺領域をはじめ報告はなく、その実態および有効性は不明のままである。

今回、我々は肺腫瘍に対する定位放射線治療後の局所再発に対して、救済手術を行った4症例を経験したのでこれを報告し、本治療法についての考察を行った。

症例

山梨大学および同関連病院で肺腫瘍に対して定位放射線治療を行った4症例。年齢：55歳～78歳、男女比は3：1であった。4例中3例でリンパ節郭清が行われた。

症例 1：58歳、男性。右肺S3原発性肺癌 (cT2N0M0 adenocarcinoma) に対し

て、定位放射線治療7Gy×10回=70Gy実施。治療後右上葉の無気肺出現。14ヵ月後、FDG-PETにて無気肺内部に集積亢進が認められ、再発と診断 (図1)。

16ヵ月後、救済手術実施。

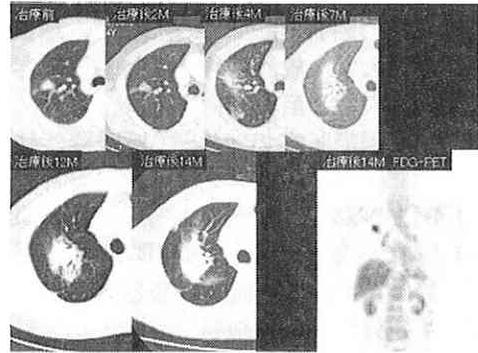


図1：症例1の経過のX線CT検査とFDG-PET検査

症例 2：76歳、男性。右肺S2原発性肺癌 (cT1N0M0, adenocarcinoma) に対して、定位放射線治療10Gy×5回=50Gy実施。経過のX線CT画像にて放射線肺炎象出現。12ヵ月後consolidation内部に再発の疑い。14ヵ月後、FDG-PETにてFDGの高集積を認め再発と診断 (図2)。18ヵ月後救済手術実施。

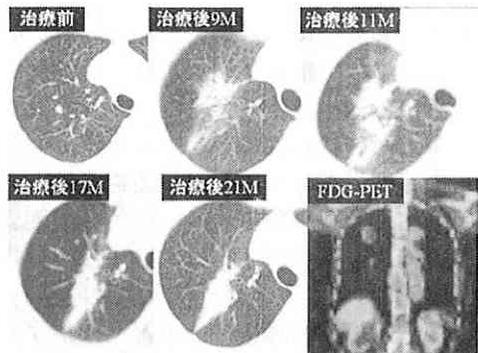


図2：症例2の経過のX線CT検査とFDG-PET検査

症例 3：78歳、女性。右肺S2転移性肺癌 (上行結腸癌) に対して、定位放射線治療10Gy×5回=50Gy実施。3ヵ月後、

肝転移に対し肝亜区域切除および小腸部分切除。FDG-PETにて肺転移巣の再燃の診断(図3)。10ヵ月後本人の希望により救済手術実施。

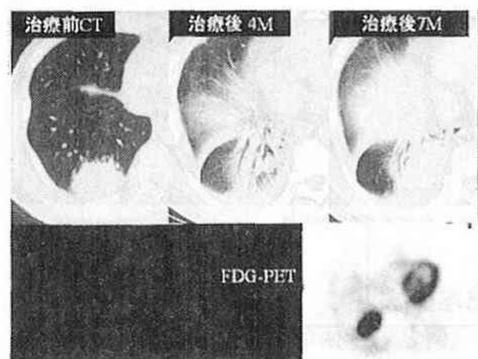


図3：症例3の経過のX線CT検査とFDG-PET検査

症例4：55歳、男性。右肺S9/10原発性肺癌(cT2N0M0、組織不明)に対して、通常照射3Gy×10回=30Gyに引き続き定位放射線治療6Gy×9回=54Gy(総線量84Gy)実施。一時的に腫瘍の縮小が認められたが経過のX線CT検査で再増大を指摘される。7ヵ月後、FDG-PETにて無気肺内に集積亢進を認め、腫瘍の再燃が疑われた。8ヵ月後、CTガイド下生検にて再発(adenocarcinoma)と診断(図4)。10ヵ月後、救済手術実施。

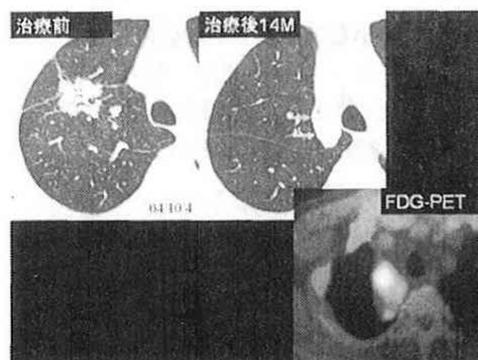


図4：症例4の経過のX線CT検査とFDG-PET検査

結果

定位放射線治療の時期は2004年11月～2006年1月であり、救済手術の時期は2006年3月～2007年7月であった。また、定位放射線治療終了後から救済手術が行なわれるまでの期間は、10ヶ月～16ヶ月であった。胸膜の最大線量は20Gy～84Gy (biological effective dose: 23.3～104.5Gy [$\alpha/\beta=10$, 2Gy換算])であった。

手術所見

症例1：胸膜との癒着部位は認められなかった。胸水、胸膜播種の所見なし。上葉は縮小し、ところどころに大きな胸膜陥入所見が認められるも、腫瘍の露出の所見は認められなかった。胸膜面には微細な毛細血管の増生が認められた。縮小した上葉に5cm強の大きな腫瘍を触知できた(図5)。

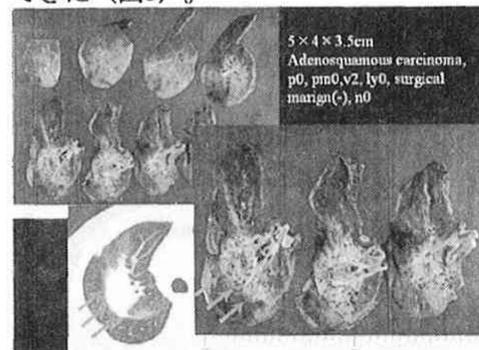


図5：症例1の肉眼所見

症例2：胸膜との癒着部位は認められなかった。胸水、胸膜播種の所見なし。上葉は縮小し、S2に大きな幅広い胸膜陥入を伴う径2cmの腫瘍を触知した。肺尖はブラ様の胸膜肥厚が認められた。上中葉間のみ一部不全分葉。危惧された放射線治療による癒着、線維化は胸壁、肺門縦隔、葉間とも全く認めなかった(図6)。

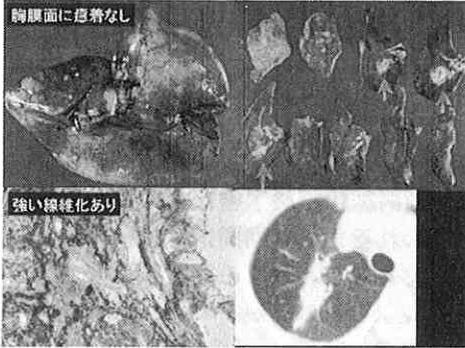


図6：症例2の肉眼所見

症例3：肺、胸壁、横隔膜間の癒着は認めなかった。漿液性胸水約200mlを認めたが、悪性細胞は検出されなかった。下葉は小さく、腫瘍は外側胸膜、横隔膜面胸膜のいずれにも接しており6cm大の硬い腫瘤として触知した。腫瘍に接する外側胸膜面に径5cm、横隔膜面臓側胸膜には径3cmの白色胸膜肥厚が見られ、浅い陥凹を呈していた。横隔膜は背側に白色の胸膜肥厚が認められた（図7）。

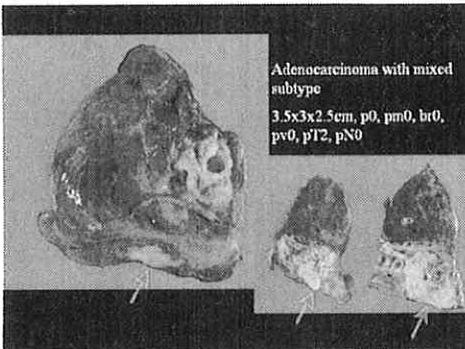


図7：症例3の肉眼所見

症例4：原発巣は大半が線維化巣に置き換わっており、辺縁部には残存する腺癌細胞があった。上葉の一部が無気肺となっており、各区域気管支が局所的に狭窄もしくは閉塞していた（図8）。

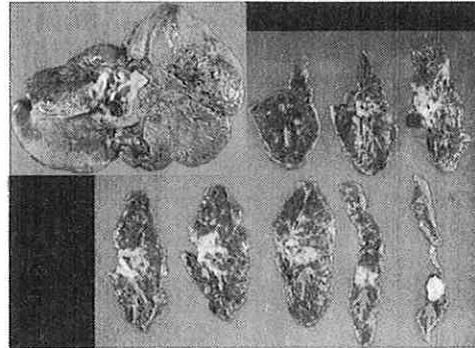


図8：症例4の肉眼所見

病理所見

4例とも手術前のX線CT検査では、放射線肺炎による局所の器質化が予測されていたが、全例とも胸膜や横隔膜など近接する組織への強い癒着は認められず、手術操作で大きな困難は認められなかった。胸水貯留は4例中1例で認められたが、性状が漿液性であり、悪性細胞は認められなかった。4例中3例（原発性肺癌症例すべて）でリンパ節郭清が行われたが、術後病理では3例ともリンパ節転移は認められなかった。

術後経過

現在（2008年7月時点）で、定位放射線治療後から2年6ヶ月～3年8ヶ月、救済手術から1年～1年4ヶ月経過した。救済手術後3例は再発なく現在までCR、1例は対側肺に新たな原発巣がみられたが局所再発はみられなかった。

考察

今回経験した4例は、初回肺治療の際手術を拒否され定位放射線治療を実施した症例らである。術前X線CT画像にて放射線肺炎による比較的高度な局所の線維化や胸膜の癒着が予想されていたが、実際の手術操作には特に大きな困難はなかった。症例によっては胸膜にかなりの線量が加わっている症例でも、病理所見では局所の線維化や臓側胸膜の肥厚は目立つものの、臓側胸膜の外側面はいずれの症例でも滑らかであった。

従来、放射線治療後の変化として照射野内の比較的高度な線維化や癒着が生じることから、放射線治療後の救済手術は一般的に困難とされてきた。ただし、肺領域での放射線治療後の救済手術に関する報告はほとんどなく、実状はわかっていない。同じ胸部照射を行う食道癌の根治的放射線治療後の救済手術についての報告はいくつか出されている^{5), 6)}。これによると「術前照射+手術」群との比較において、「根治的放射線治療→救済手術」群は、吻合不全の発生率の上昇、在院日数の延長が有意に認められ、また統計的有意差は生じなかったが、手術関連死亡率が高いと報告されている。縦隔に位置する食道癌では、その周囲に存在する比較的高い軟部組織の放射線治療による変化が影響しているものと推察される。今回の症例は4例とも病変の局在が肺野の中央寄りや末梢側であり、病変が中枢側に位置し、肺門や縦隔に大線量が加わる症例はなかった。腫瘍が肺門付近に位置している場合にはより大きな線量が肺門・縦隔に加わることとなり、肺門や縦隔内に癒着が起きる可能性がある。このような場合では肺門部の血管、気管支の処理や縦隔

リンパ節郭清などの操作が容易ではない可能性がある。

今後、局所への再定位放射線治療と共に救済治療として更なる知見を集める必要があると考える。

結語

末梢型小型肺癌の定位放射線治療後の再発例に対して、救済手術は準根治的治療となりえる可能性が示された。

引用文献

- 1) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004 Oct 1; 101(7): 1623-31.
- 2) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007 Jul; 2(7 Suppl 3): S94-100.
- 3) Travis EL, Harley RA, Fenn JO, et al. Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977 May-Jun; 2(5-6): 475-90.
- 4) Burger A, Löffler H, Bamberg M, et al. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol*. 1998 Apr; 73(4): 401-8.
- 5) Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan; 123 (1): 175-83.
- 6) Nakamura T, Hayashi K, Ota M, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg*. 2004 Sep; 188 (3): 261-6.