

CASE REPORT

限局型肺小細胞癌に完全寛解導入して6年後局所再発を認めた1例

大成功一¹・大田加与¹・西田幸司¹・
三宅浩太郎¹・郷間 巖¹・岡崎 浩²

A Case of Limited-disease Small Cell Lung Cancer (LD-SCLC) That Recurred 6 Years After Complete Remission

Koichi Onaru¹; Kayo Ota¹; Koji Nishida¹;
Kotaro Miyake¹; Iwao Goma¹; Hiroshi Okazaki²

¹Department of Respiratory Medicine, Sakai Municipal Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine, Ueki Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** If complete remission (CR) is achieved in limited-disease (LD) small cell lung cancer (SCLC) with no signs of recurrence for 5 years, it is considered rare to subsequently show recurrence. **Case.** A 72-year-old man was introduced to our hospital because of an abnormal shadow in his chest X-ray, which was diagnosed as LD-SCLC in the proximal site of the left lingular lobe. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and etoposide resulted in CR, after which he was followed by periodical outpatient clinic visits. After 3 years, a prostate cancer was diagnosed which was completely controlled by hormone therapy. Five years and 4 months after CR had been recognized, advanced gastric stump cancer was found with multiple metastases. Despite 6 months of systemic chemotherapy with S-1, the gastric tumor exhibited further progression. When he was admitted to our hospital due to gastric stenosis caused by the gastric stump cancer, a new lung mass lesion was detected on his chest X-ray. Biopsy samples from the left lingular lobe revealed the tumor as SCLC, compatible with local recurrence of his primary lung cancer. Because of the aggressive progression of the lung cancer, a palliative care was provided and he died 6 years after the first chemotherapy for his lung cancer. The autopsy revealed multiple systemic metastases of the gastric cancer and a local recurrence of SCLC accompanied by ipsilateral lung metastases, without any indication of recurrence of the prostate cancer. **Conclusion.** Although it is known that long-time survivors of LD-SCLCs may well develop metachronous multiple cancers, the present case exhibited recurrence of primary SCLC even after over 5 years of CR, pointing to the clinical importance of careful monitoring for possible local recurrence of SCLC.

(JLCC. 2011;51:259-264)

KEY WORDS — Limited-disease small cell lung cancer, Long-term survivor, Late recurrence, Metachronous triple cancer

Reprints: Koichi Onaru, Department of Respiratory Medicine, Sakai Municipal Hospital, 1-1-1 Minamiyasui-cho, Sakai-ku, Sakai 590-0064, Japan (e-mail: nal@yo.rim.or.jp).

Received October 6, 2010; accepted May 24, 2011.

要旨 — **背景.** 限局型肺小細胞癌に完全寛解を導入した場合、5年を超えてからの再発は稀と考えられている。**症例.** 72歳男性。胸部異常陰影で紹介され、左舌区原発の限局型肺小細胞癌と診断した。carboplatin + etoposide と同時併用胸部放射線照射で完全寛解となり、以降外来経過観察とした。肺癌発症の3年後前立腺癌を併発したがホルモン療法で寛解した。肺癌発症の5年4か月後、

残胃癌とその多発遠隔転移が診断されS-1による化学療法が開始された。残胃癌発症の6か月後胃の狭窄で入院となった。このときの胸部X線にて肺門部に腫瘍陰影を認めた。気管支鏡にて左舌区の閉塞を認め組織診にて肺小細胞癌と診断した。肺癌は急速に進行したため、緩和医療に終始し肺癌初回治療6年後に死亡した。剖検の結果残胃癌全身転移、肺小細胞癌左舌区再発・肺内転移が

¹市立堺病院呼吸器内科；²植木病院内科。

別刷請求先：大成功一，市立堺病院呼吸器内科，〒590-0064 堺

市堺区南安井町 1-1-1 (e-mail: nal@yo.rim.or.jp)。

受付日：2010年10月6日，採択日：2011年5月24日。

確認され前立腺癌の再発は認められなかった。結語。限局型肺小細胞癌は完全寛解導入後5年を超えて長期生存が得られても、他部位に異時性重複癌の発生が見られることが知られているが、さらに肺小細胞癌の晩期再発も

あり得るため長期間注意深い経過観察が必要である。

索引用語——限局型肺小細胞癌, 長期生存例, 晩期再発, 異時性三重癌

はじめに

我々は、小細胞癌完全寛解後の異時性三重癌と、6年後の局所再発と考えられた1例を経験したので報告する。

症例

症例は72歳男性、主訴は咳、痰である。家族歴として兄に胃癌がある。既往歴として24歳のとき虫垂炎手術、48歳のとき胃潰瘍にて胃幽門側亜全摘を行っている。

生活歴としては喫煙10本/日×52年（肺癌診断確定後禁煙した）、飲酒は機会飲酒程度である。

現病歴では入院6か月前から咳、痰があった。近医の紹介で5か月前に当院初診し、胸部CTで左肺門部腫瘤が認められたが、肺野病変を伴わない片側リンパ節腫大であったため、炎症性変化として経過観察となった。5か月後経過観察の胸部CTで増大傾向が認められ、1999年10月、気管支鏡目的で精査入院となった。入院時胸部X線（Figure 1A）と胸部CT（Figure 1B）を示す。

入院時身体所見：身長163 cm、体重55 kg、体温

35.3°C、血圧130/80 mmHg、脈拍70/分 整。

頭頸部：眼瞼結膜に貧血なく黄染なし。頸部と鎖骨上窩にリンパ節は触知しない。

胸部：心音に異常なし。呼吸音に異常なし。

腹部：平坦で中央部と右下腹部に手術瘢痕あり。

神経系：神経学的に異常なし。

入院時検査所見：検血・生化学検査で異常なく、腫瘍マーカーはCEA 5.1 ng/ml、NSE 7.1 ng/ml、SCC 1.0 ng/mlであった。

気管支鏡下に左舌区を閉塞する腫瘤を認め（Figure 2）、生検で肺小細胞癌と組織診断した（Figure 3）。脳CT、骨シンチ、腹部エコーで遠隔転移を認めず、限局型と診断し治療を開始した。

第1クールはcarboplatin（CBDCA）450 mg（area under the curve（AUC）5）+etoposide（VP-16）150 mg（100 mg/m², day 1, 2, 3）を行い、day 15に好中球906/μlとなりgranulocyte colony stimulating factor（G-CSF）を7日間使用した。第2クールは上記レジメンを減量せず用いて同時併用放射線照射44 Gy（2 Gy×22回、対向

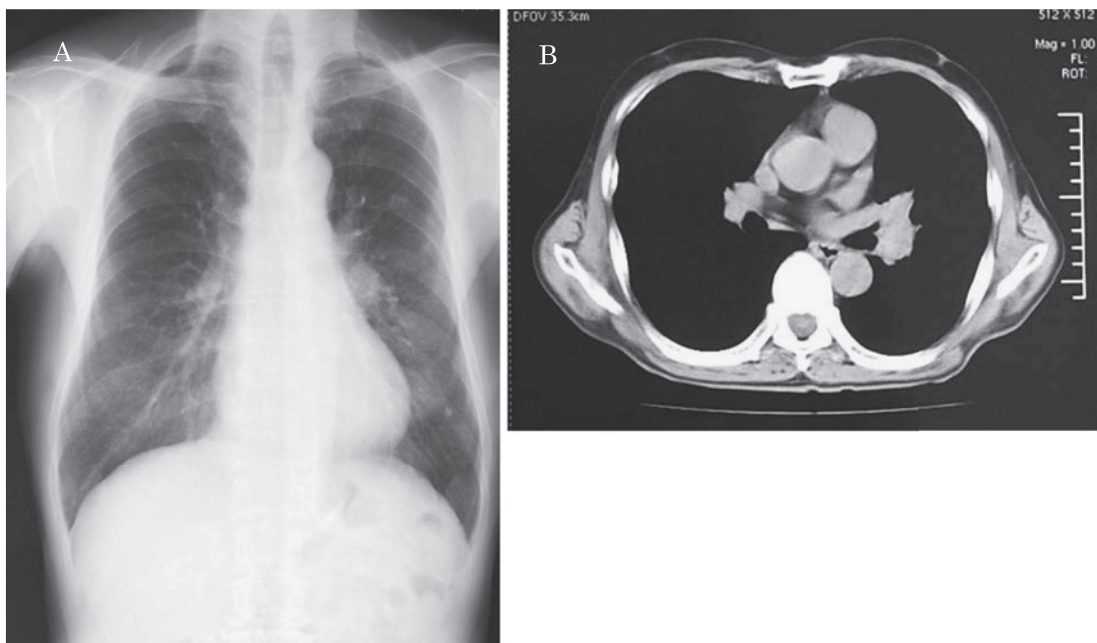


Figure 1. (A) Chest X-ray film on the first admission showed a left hilar mass shadow. (B) Chest CT on the first admission showed a left hilar mass shadow, but there was no abnormal shadow on the lung.

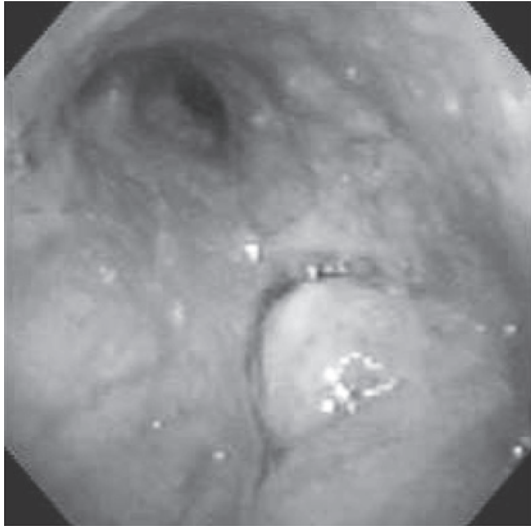


Figure 2. The necrotic tumor completely occluded the left lingular bronchus.

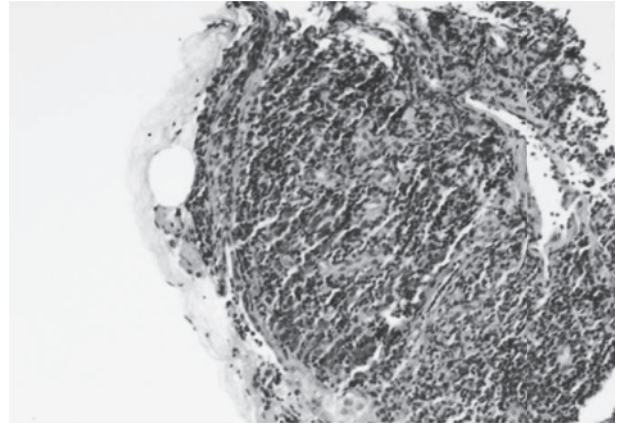


Figure 3. Pathological finding of the bronchoscopy tumor biopsy specimen showed small cell lung cancer (HE stain).

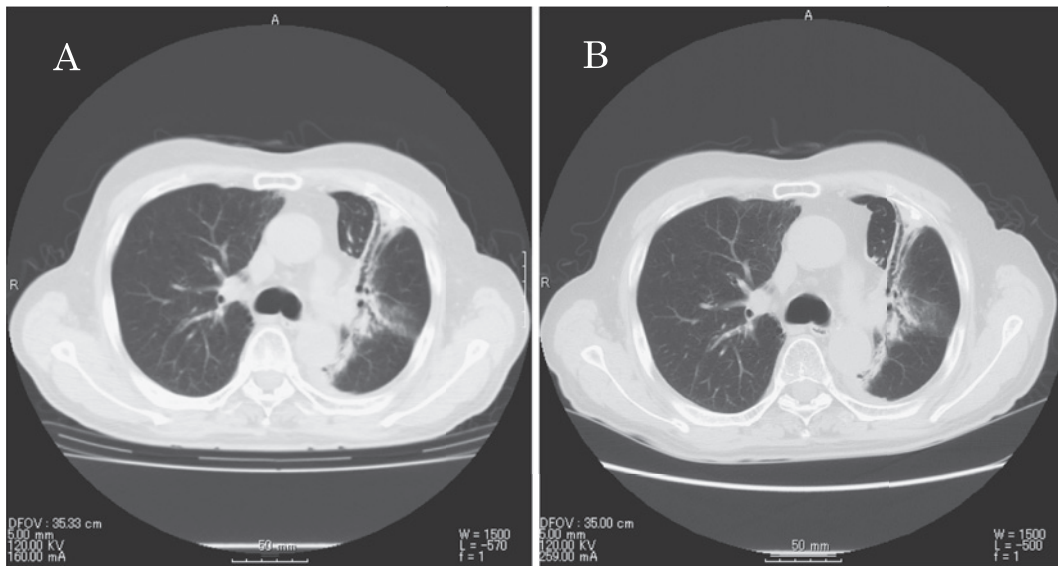


Figure 4. (A) Chest X-ray film after 5 years. (B) Chest X-ray film after 3 years. No recurrence was observed in the left hilum.

2 門照射, 左肺~縦隔 13.5×14 cm) を行った. day 11 に好中球 826/ μ l となり 6 日間照射を休止し, G-CSF を使用した. 放射線照射終了時完全寛解となった. その後上記レジメンを同一用量で合計 2 コース追加し, 経過中放射線肺臓炎を合併したが, プレドニゾン 30 mg/日を使用して軽快し漸減終了した. 以後 1 か月毎に外来経過観察を行ったが, 5 年間定期検査で再発の所見は認めなかった.

治療開始 2 年 10 か月後, 突然の腰痛のため歩行不能となり, 腰椎 MRI を行ったところ転移性骨腫瘍を疑う所見

を認めた. 腫瘍マーカー (PSA 2480 ng/ml, NSE 8.3 ng/ml) から前立腺癌の腰椎転移を疑い, 泌尿器科に紹介した. 前立腺生検にて前立腺癌と診断され, 病期 IV として入院加療となった.

腰椎転移に対して, 放射線療法 (20 Gy×2 回) を施行. ホスフェストロール 250 mg×18 日・静注, リュープロレリン 3.75 mg 1 回/月・皮下注, ビカルタミド 80 mg 1 錠分 1 内服にて治療し, 寛解状態となり退院となった. 退院後はリュープロレリン皮下注・ビカルタミド内服を継続し, 以後自覚症状なく PSA は 0.01 ng/ml と正常範



Figure 5. Chest X-ray film showed a left hilar mass.



Figure 6. Left lingular bronchus obstruction was observed by bronchoscopy.

囲で推移した。

初診時以来禁煙は続いていた。治療開始から5年3か月後の定期検査で、胸部CTにて腫瘍の増大なく、Pro-GRP 22.5 pg/ml, NSE 9.1 ng/mlと腫瘍マーカーも正常範囲を続けていたので治癒したと考え、それまで3か月毎に行っていた胸部画像検査を6か月間隔に延長した (Figure 4)。

その1か月後頻回の下痢・貧血があり、精査目的にて消化器内科に入院した。上部消化管内視鏡にて穹窿部小彎に、約3分の1周を占める浸潤性病変を認め、生検したところ胃腺癌であった。腹部CT診断にて食道・膵・脾・

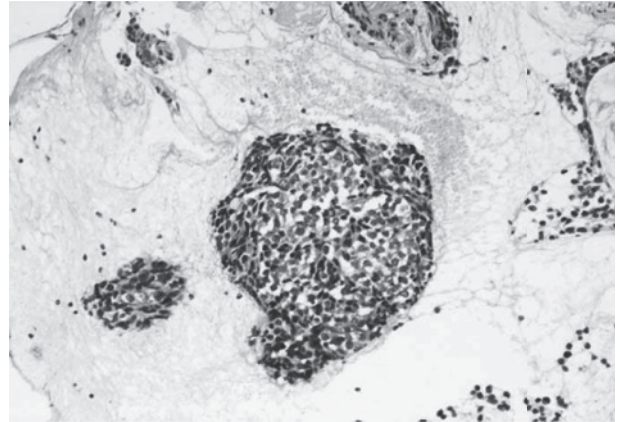


Figure 7. Pathological findings of the bronchoscopic tumor biopsy specimen showed small cell lung cancer (HE stain). The microscopic appearance was similar to Figure 3.

肝・腹膜に転移を認め、病期IV (T4NxM0 H1P1CYx)と診断した。

消化器内科外来にてS-1内服による化学療法を開始し、用量を調節しながら5クール行った。転科後6か月間は胸部の画像検査は行われず、腫瘍マーカーもNSE, Pro-GRPは検査されなかった。6か月後上部消化管通過障害の訴えがあり、残胃吻合部狭窄の疑いで、吻合部ステントの適応決定のため入院となったとき、入院時胸部X線にて左肺門部腫瘍影を認めた (Figure 5)。

入院時検査：WBC 8330/ μ l, RBC 227×10^6 / μ l, Hb 8.2 g/dl, Ht 24.7%, PLT 26.9×10^6 / μ l, GPT 7 IU/l, LDH 299 IU/l, ALP 240 IU/l, γ -GTP 22 IU/l, T-Bil 0.73 mg/dl, TP 6.3 g/dl, Alb 3.6 g/dl, Na 140 mM, K 4.5 mM, Cl 104 mM, BUN 15.3 mg/dl, Cre 0.66 mg/dl, CRP 2.5 mg/dl, BS 149 mg/dl, CA19-9 8160.0 ng/ml, CEA 9.5 ng/ml, NSE 20.8 ng/ml, Pro-GRP 14.6 pg/ml。

胃吻合部ステント留置後、通過障害は改善したが、体温・CRPが徐々に上昇。全身倦怠感は増悪した。NSE上昇と左肺門部腫瘍影から、肺小細胞癌の再発を疑った。入院第22病日に気管支鏡を施行したところ、左舌区の閉塞を認めた (Figure 6)。細胞診・組織診にて肺小細胞癌と診断された (Figure 7)。症状緩和目的の化学療法も考慮したが performance statusは急速に低下し、緩和医療に終始したまま入院第59病日に死亡した。

剖検を行い所見は以下の通りであった。肺小細胞癌は主病変は左肺舌区再発5×7cmの腫瘍 (無治療)で、転移は左肺内に径数mmの小結節、胸膜、食道筋層、肺門・縦隔リンパ節に及んでいた。

残胃癌は腺癌化学療法後 (治療効果 grade 1a)で、転移は、左右肺内に径10mm前後の小結節が多数存在し、

十二指腸、肝、胆、脾、盲腸、S状結腸、腹膜、左副腎周囲脂肪織、胃所属リンパ節、腹部大動脈周囲リンパ節に及んでいた。

前立腺癌はホルモン療法後（治療効果 grade 3b）で転移はなかった。

考 察

我々は、限局型肺小細胞癌に完全寛解を導入した場合、5年を超えてからの再発は稀で、むしろ重複癌に注意すべきと考えていたが、再発例を経験したので両者の頻度を文献的に考察した。

20～40年前の成績では、Lassenらが1973年から1991年に多剤併用化学療法を受けた1714症例の肺小細胞癌の長期予後を検討し、¹5年生存率は60症例で、3.5%（limited-disease（LD）4.8%；extended-disease（ED）2.3%）あり、5年以上生存した60症例の中で15%（9例）に晚期再発（late recurrence）を認め、20%（12例）に第2癌を認めたとしており、この当時晚期再発は第2癌発症と同等の頻度であった。

しかし比較的近年に限ると、Lewińskiらは1981年から1996年に多剤併用化学療法を受けた657例（LD 88例、ED 12例、検査不十分11例）の小細胞癌の長期予後を検討し、²5年以上再発せず経過した50例（7.6%）に晚期再発はなく、死亡原因の首位は第2癌（多くは肺癌）であったとしている。集学的治療の進歩により晚期再発が稀になってきたと考えられる。

一方で第2癌の問題が意識されるようになり、Tuckerらは多施設共同研究で肺小細胞癌の2年以上生存例611例を検討し、第2癌のリスク因子を統計学的に分析している。³第2癌（多くは非小細胞肺癌）全体の発癌リスクは一般人口に比べて3.5倍であった。第2癌が肺癌の場合、一般人口に比べて発癌リスクは、放射線治療併用群で13倍、非併用群で7倍であった。喫煙の継続は独立したリスク因子で、放射線併用群が喫煙継続した場合、発癌リスクは21倍となり、多剤併用療法にアルキル化剤を含む群が喫煙継続した場合、発癌リスクは19倍となる。以上より、肺小細胞癌長期生存例では予後改善に禁煙が必要であるとしている。本症例は6年間禁煙は維持できていた。

本症例のように5年以上再発のない長期生存例が肺小細胞癌を発症した場合、再発なのか第2癌の組織型が偶然小細胞癌だったのか判別は容易ではない。Kitamotoらは初回治療から10年を経て発症した肺小細胞癌自験例を検討し、⁴初回治療時左肺下葉原発であったものが、10年後には左舌区の腫瘍＋肺門リンパ節腫脹で発症しており、原発の左下葉に異常を認めなかったことから第2癌であったと結論しながらも、晚期再発を完全に否定

できる根拠ではないと留保している。

Matsuiらは自験例2例を報告し、⁵症例1は9.4年後の再発、症例2は11.4年後の再発で、いずれも初発時と同側の縦隔リンパ節腫脹が主病変であることから第2癌ではなく晚期再発であるとし、以下の文献を引用して10年以上後の再発は理論上存在すると結論付けている。

Brighamらは144症例の肺小細胞癌のうち、治療開始前に計測可能病変を胸部X線で経過観察された12症例を抽出し、腫瘍のdoubling time（DT）を計算した。⁶DTは25日から160日（中央値77日、算術平均91日）に分布していた。初回治療で肺小細胞癌が細胞1個にまで減少したとして、臨床的に再発が明らかになる（30回以上の分裂）には平均で6年かかるとして、Brighamらは寛解導入後の無病生存期間の観察は6年以上必要であるとした。Matsuiらは、この計算に平均DTではなく最長DTである160日を用いると、13年後にようやく臨床的に診断できるサイズに至る症例も稀に存在することになると理論付けた。⁵

本症例は前喫煙者であり、第2癌（前立腺癌）、第3癌（胃癌）を発症しており、発癌リスクが高い。従って第4癌（肺癌）が発生し、たまたま小細胞癌だった可能性を完全には否定できない。しかし初発部位と全く同じ舌区で局所再発していることから、治療開始から5年6か月経過して再発した晚期再発の小細胞癌と考えた。

結 語

肺小細胞癌の長期生存例は、重複癌を発症しやすいことが知られているが、本症例は異時性三重癌を併発しながら5年を超えて小細胞癌の再発なく、しかも6年後再発した1例である。肺小細胞癌長期生存例は5年以上経過しても再発転移があり得ることを考慮し、3か月に1回程度のNSEとPro-GRPの測定と、胸部X線の定期検査を少なくとも数年間継続する必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1995;13:1215-1220.
2. Lewiński T, Zuławski M. Small cell lung cancer survival: 3 years as a minimum for predicting a favorable outcome. *Lung Cancer*. 2003;40:203-213.
3. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung*

- Cancer Working Cadre. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1782-1788.
4. Kitamoto Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tsuchiya S, Saito R. Redevelopment of small cell lung cancer after a long disease-free period: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32:30-32.
 5. Matsui K, Sawa T, Suzuki H, Nakagawa K, Okamoto N, Tada T, et al. Relapse of stage I small cell lung cancer ten or more years after the start of treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:457-461.
 6. Brigham BA, Bunn PA Jr, Minna JD, Cohen MH, Ihde DC, Shackney SE. Growth rates of small cell bronchogenic carcinomas. *Cancer.* 1978;42:2880-2886.