

CASE REPORT

長期間無再発を維持するも7年後に左副腎転移を来した 進展型肺小細胞癌の1例

乾 佑輔¹・茨木敬博¹・岡田あすか¹・綿部裕馬¹・小山勝正¹・
古山達大¹・上田将秀¹・美藤文貴¹・竹中英昭¹・長 澄人¹

A Case of Extensive-disease Small-cell Lung Carcinoma That Recurred in the Left Adrenal Gland Seven Years After a Long-term Recurrence-free Survival

Yusuke Inui¹; Takahiro Ibaraki¹; Asuka Okada¹; Yuma Watabe¹; Katsumasa Koyama¹;
Tatsuhiko Furuyama¹; Masahide Ueda¹; Fumitaka Mito¹; Hideaki Takenaka¹; Sumito Choh¹

¹Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Extensive-disease small-cell lung carcinoma has a high response rate for the initial treatment; however, most cases recur and are exacerbated in the short term. **Case.** A 68-year-old man was referred to our hospital because of a right upper lung field mass on a chest X-ray examination. He was diagnosed with small-cell lung carcinoma in the right upper lobe, cT3N2M1b, stage IVB (7th edition of the TNM system for lung cancer). He was treated by combination chemotherapy with cisplatin and irinotecan, and the left cerebellar metastasis disappeared after two courses, with the chest and abdominal lesions disappearing after four courses. He was also treated with whole-brain irradiation because of recurrence of the left cerebellar metastasis on magnetic resonance imaging one month after the final chemotherapy session. He maintained a recurrence-free survival for seven years; however, computed tomography (CT) revealed a mass in the left adrenal gland. The new lesion was pathologically diagnosed as metastasis of small-cell lung carcinoma by laparoscopic left adrenalectomy that was performed for the diagnosis and treatment, although it was considered atypical for extensive-disease small-cell lung carcinoma to recur after a long-term recurrence-free survival. **Conclusion.** Extensive-disease small-cell lung carcinoma can induce distant metastasis and recurrence after a long-term recurrence-free survival. It is necessary to conduct careful observation of such patients even after a long-term recurrence-free survival is achieved.

(JLCC. 2021;61:347-352)

KEY WORDS — Extensive-disease small-cell lung carcinoma, Long-term recurrence-free survival, Late recurrence

Corresponding author: Asuka Okada.

Received March 18, 2021; accepted April 30, 2021.

要旨 — **背景.** 進展型肺小細胞癌は初回治療への奏効率が高い一方で、大部分で短期間の再発、増悪を来す。

症例. 68歳、男性。検診で右上肺野の腫瘤を指摘され、紹介受診した。精査の結果、右上葉肺小細胞癌cT3N2M1b stage IVB(TNM分類第7版)と診断した。CDDP+CPT-11による化学療法を開始し、2コース後に左小脳転移は消失し、4コース後に胸腹部の病変は消失した。最終投与から約1ヶ月後に行った頭部MRI検査で左小脳に再発

を認め、全脳照射を行った。以後、長期間にわたって無再発を維持していたが、7年後のCT検査で左副腎結節を認めた。長期間の無再発症例であり、肺小細胞癌の再発としては非典型的と考えられたが、診断的治療目的に腹腔鏡下左副腎摘除術を行い、肺小細胞癌の転移と診断した。**結論.** 進展型肺小細胞癌は長期間の無再発後、遠隔転移再発を来すことがある。長期間の無再発後も注意深い観察が必要である。

¹済生会吹田病院呼吸器内科。
論文責任者：岡田あすか。

受付日：2021年3月18日、採択日：2021年4月30日。

索引用語——進展型肺小細胞癌，長期間の無再発，晚期再発

背景

肺小細胞癌は肺癌の10~15%の割合を占め，他の肺癌とは異なった特徴を有している。発見時には遠隔転移を来していることが多いが，化学療法，放射線療法への感受性は高い。初回治療への奏効率が高い一方で，大部分で再発，増悪を来することが知られている。進展型肺小細胞癌の5年生存率は0~5%であり，予後不良である。初回化学療法，全脳照射後，長期間の無再発期間を経て7年後に左副腎転移を来した進展型肺小細胞癌の1例を経験したため，若干の検討を加えて報告する。

症例

症例：68歳，男性。

現病歴：X年4月に検診の胸部X線検査で右上肺野の腫瘤影を指摘され，4月下旬に当院を紹介受診した。

既往歴：脂質異常症，29歳で肺結核。

喫煙歴：20本/日を48年間喫煙中。

入院時現症：体表リンパ節は触知しない。呼吸音は正常。心雑音を聴取しない。

血液検査所見 (Table 1)：CBCでは好酸球増多 (実数：421/ μ l) とLDHの軽度上昇がみられた。CEA，CYFRA，ProGRPは正常であった。NSEは40.7 ng/mlと上昇していた。

胸部X線検査 (Figure 1)：右上肺野に腫瘤影がみられた。

胸腹部CT検査 (Figure 2)：右肺上葉から右肺下葉S⁶にかけて胸膜直下に40 mm大の腫瘤影がみられた。縦隔リンパ節の腫大はみられなかった。肝S7に22 mm，18 mmの低濃度域があり，多発肝転移が疑われた。

気管支鏡下肺生検病理所見 (Figure 3)：右B⁶末梢で施行した生検組織ではN/C比が高く小型で均一な細胞の増殖がみられ，大多数の細胞は壊死していた。一部鋳型状配列がみられ，肺小細胞癌と診断した。

FDG-PET/CT検査 (Figure 4)：右肺S²~S⁶に49×33 mm大の不整形腫瘤を認め，SUVmax：11.5の強い集積を伴っていた。右肺下葉S⁶の癌性リンパ管症，右肺門，縦隔リンパ節転移，肝S7転移，左腎転移を認めた。

頭部造影MRI検査 (Figure 5)：左小脳に転移を認めた。

治療経過：cT3N2M1b stage IVB (TNM分類第7版)と診断し，6月中旬からCDDP (60 mg/m²)，CPT-11 (60 mg/m²)の化学療法を開始した。2コース後の7月下旬の頭部造影MRI検査では左小脳転移は消失し，4コース後の体幹部造影CT検査で胸腹部の病変は消失した。同年11月上旬の頭部造影MRI検査では左小脳に再発を認め，他院で全脳照射 (44 Gy)を施行した。X+1年3月の頭部造影MRI検査では脳転移は消失した。その後，長期的に無再発を維持していたが，X+7年7月のCT検査 (Figure 6)で左副腎に14 mm大の結節を認めた。無再発を7年間維持できており，他の部位に病変はみられなかったため，肺小細胞癌の再発としては非典型的と考えられたが，診断的治療目的に泌尿器科で腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。副腎組織 (Figure 7)からはN/C比の高い細胞のシート状増生がみられ，壊死を伴い，癌の転移が疑われた。追加の免疫染色ではTTF-1陽性，p40陰性，chromogranin Aとsynaptophysinが一部陽性で小細胞癌の所見であり，臨床経過を合わせて肺小細胞癌の転移と診断した。

Table 1. Laboratory Data

WBC	6900/ μ l	ALB	4.0 g/dl	CEA	4.5 ng/ml
Neut	64%	T-Bil	0.6 mg/dl	CYFRA	1.7 ng/ml
Lym	25%	BUN	18.2 mg/dl	ProGRP	68.1 pg/ml
Mono	4.9%	Cre	0.89 mg/dl	NSE	40.7 ng/ml
Eos	6.1%	Na	144 mEq/l		
RBC	440×10 ⁴ / μ l	K	4.1 mEq/l		
Hb	14.6 g/dl	Cl	106 mEq/l		
Ht	42.6%	AST	19 IU/l		
Plt	18.7×10 ⁴ / μ l	ALT	14 IU/l		
		LDH	273 IU/l		
		CRP	0.1 mg/dl		

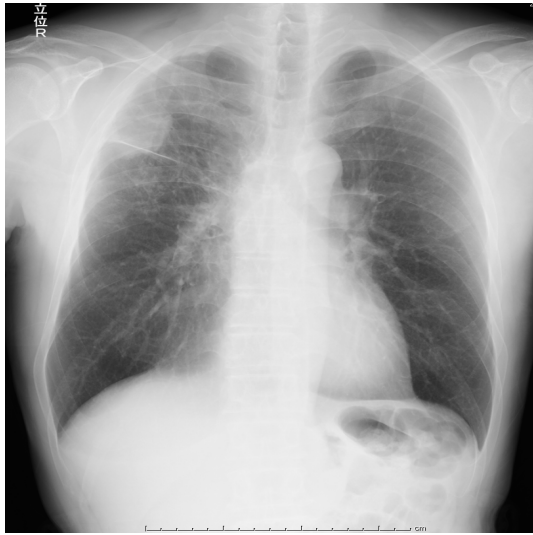


Figure 1. Chest X-ray showing a mass lesion in the right upper lung field.

考 察

肺小細胞癌は発見時にすでに遠隔転移を来していることが多く、化学療法や放射線療法といった内科的療法の治療の中心である。奏効例においても多くが1~2年以内に再発し、長期生存例は極めて少ないのが現状である。全国がんセンター協議会加盟施設の2010~2012年診断分の統計データによると、肺小細胞癌の臨床病期別5年相対生存率は、I期63.9%、II期33.0%、III期19.5%、IV期2.0%、不明が16.9%であった。¹5年以上生存した7例の肺小細胞癌の長期生存例の報告では、予後因子として、腫瘍の進展度、Performance Status、治療効果が生存に有意に寄与していた。また長期生存例は女性に多く、すべて限局型で、治療は多剤併用化学療法と寛解導入時の放射線療法が行われており、早期に完全寛解に導入することが長期生存を得るために重要と考えられている。²晩期再発の報告では限局型、進展型を合わせた578人の肺小細胞癌患者のうち、最初の治療から5年以上の経過

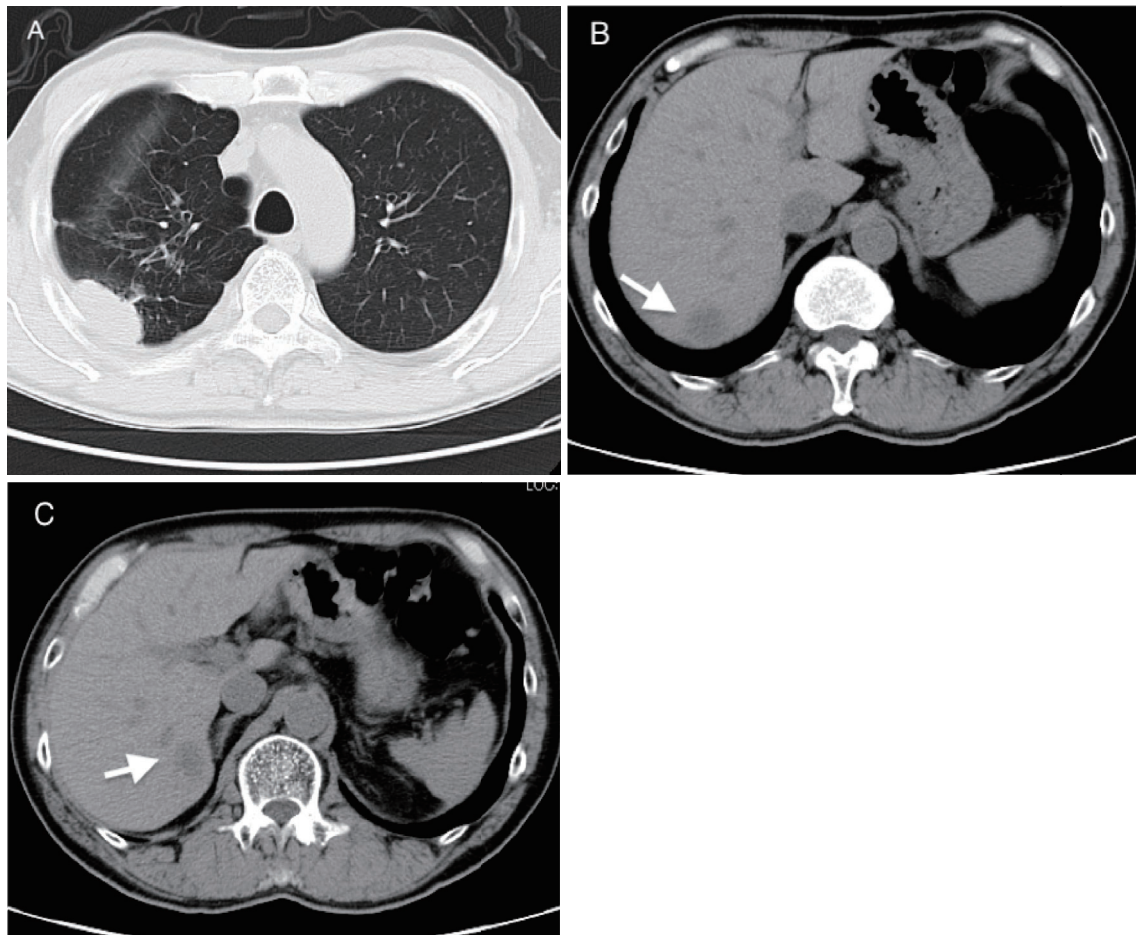


Figure 2. (A) CT showing a mass lesion in the right upper lobe. (B, C) CT showing multiple metastases in the right lobe of the liver (arrows).

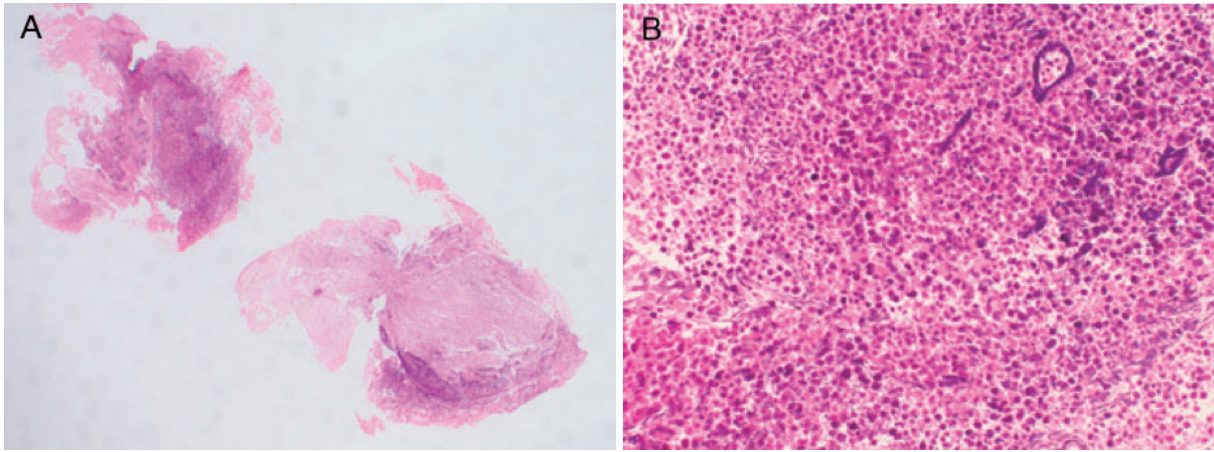


Figure 3. Lung lesion biopsy specimen (low power [A], high power [B]). Necrotic small, round cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio.

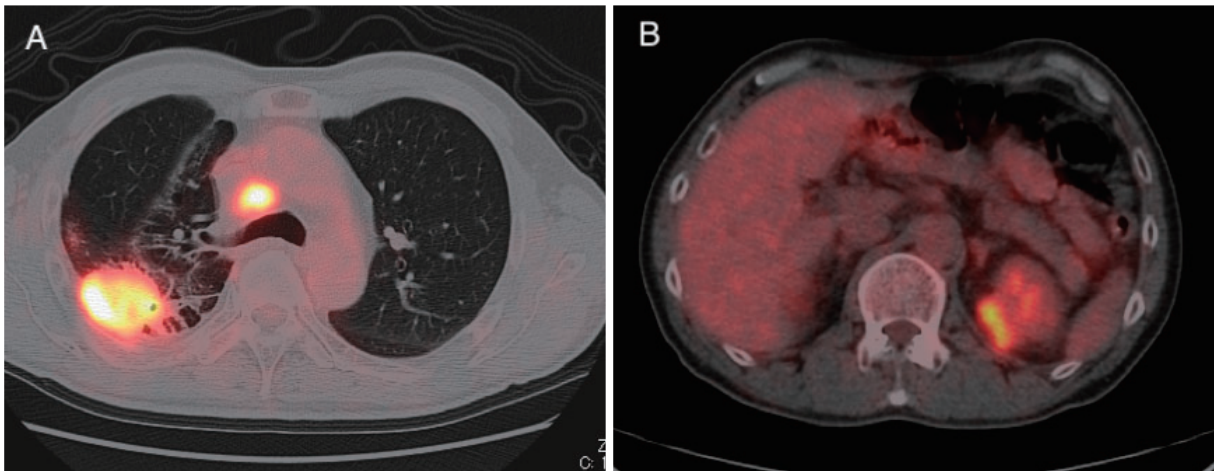


Figure 4. FDG-PET/CT showing a 49×33-mm mass in the right upper lobe, carcinomatous lymphangiosis in the right lower lobe, right hilar and mediastinal lymph node metastases (A), liver metastases, and left renal metastasis (B).

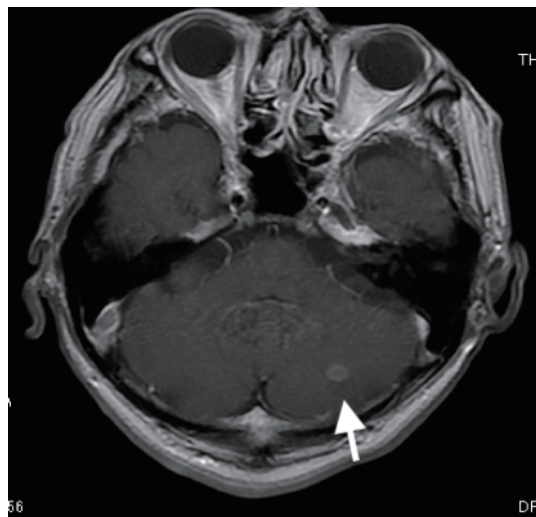


Figure 5. MRI showing left cerebellar metastasis (arrow).

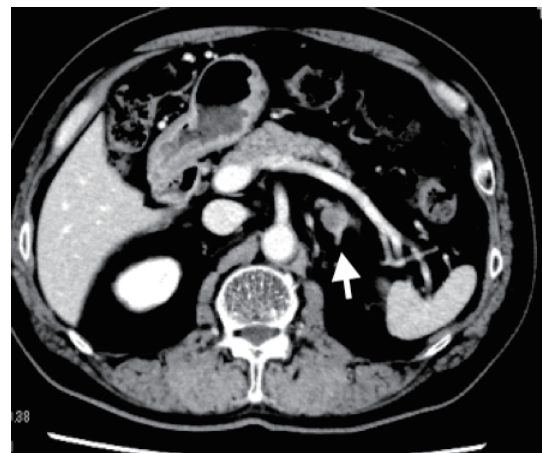


Figure 6. CT showing a 14-mm mass lesion in the left adrenal gland (arrow).

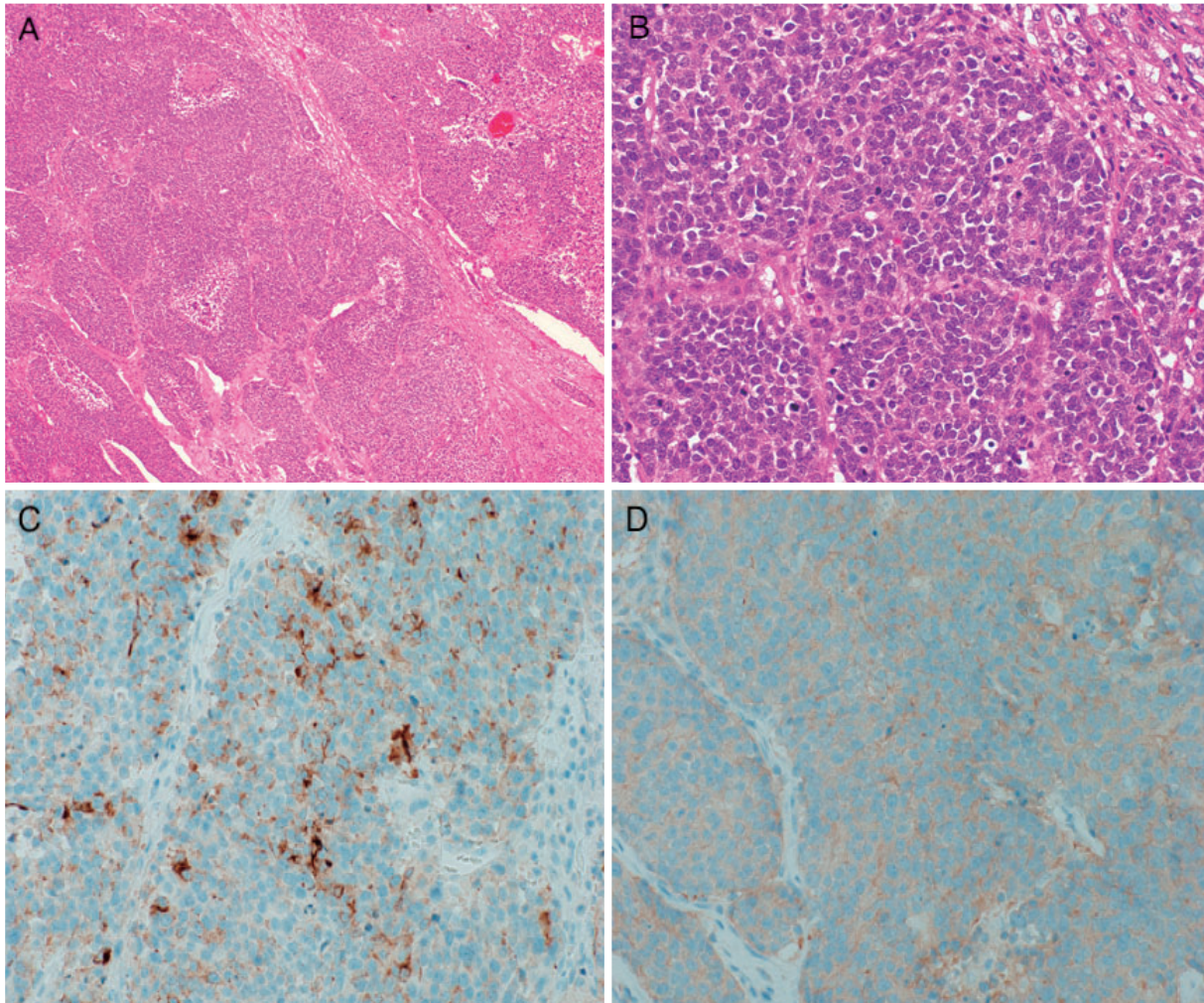


Figure 7. Left adrenal gland biopsy specimen (low power [A], high power [B]). Small, round cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio. Immunohistological staining revealed that the tumor cells were positive for chromogranin A (C) and synaptophysin (D).

で再発した症例は8例であり、そのうち進展型は4例、胸部放射線照射歴がないものは2例のみであり、いずれも進展型であった。さらにこの2例ではいずれも二次癌の可能性が示唆されている。³ その他、晩期再発例の報告の多くは局限型の症例であり、胸腔内の再発を伴うことが多いが、³⁴ 脳転移での孤立性再発例なども報告されている。⁵ 本症例のような進展型肺小細胞癌で長期間無再発を維持した後に、胸腔内の再発を伴わずに孤立性の副腎転移再発を来した例は他には確認できなかった。長期間の無再発後に原発巣と異なる部位に出現した病巣を、肺小細胞癌の再発か二次癌か判断するのは非常に困難である。原発巣と異なる部位であれば、二次癌とする報告もあるが、³⁶ 再発を完全に否定はできていない。病理学的な比較が重要であるが、本症例では病理学的には肺組織は生検標本で挫滅や壊死が強く、副腎の組織は切除標

本のため、形態学的な区別は困難であり、免疫染色においても肺原発と副腎原発の区別はつかないため、病理組織学的な判断は困難であった。肺小細胞癌で見られる3番染色体の短腕の欠失が、肺外原発の小細胞癌では典型的でなく、鑑別に有用であるとの報告もみられるが、⁷ 本症例では確認できていない。ある報告では、新規の肺内病変で組織型が異なる場合や異なる肺葉に出現した場合、原発巣と共通のリンパ節の関与がない場合、無病期間が2年以上の場合は二次癌とする基準があるが、⁸ 肺外病変単独の場合に関しては記載がない。厳密には二次癌か再発か鑑別することは困難であるが、副腎原発の小細胞癌は非常に稀であり、⁹ 当初から左腎転移や多発肝転移などの遠隔転移を来していたことも踏まえ、本症例では二次癌よりも肺小細胞癌の再発とした方が自然であると考えられた。遅発性の再発の治療については、局所

再発であれば外科的切除や放射線治療を検討し、適応がない場合や複数病変の場合は化学療法が行われており、症例によって治療方法は様々である。遅発性の再発の場合は年齢や Performance Status の変化を考慮した上で治療内容の検討が必要である。本症例では局所病変であったため、診断的治療目的に外科的切除を行ったが、その後、腸間膜に多発リンパ節転移を来した。初回治療から再発まで約7年が経過しており、年齢を考慮し、CBDCA (AUC 5), ETP (80 mg/m²) での化学療法を開始した。

このような遅発性の転移再発のメカニズムは、いまだ解明されていないが、今回のような長期無再発後の再発の要因として1つに腫瘍の静止状態、tumor dormancy の関与が提唱されている。Tumor dormancy は、angiogenic dormancy, immunologic dormancy, cellular dormancy の3つに分類される。前者2つは腫瘍細胞の増加と減少のバランスがとれることによるものであり、それに対して cellular dormancy は細胞それぞれが静止状態となることによるものとされている。¹⁰ Tumor dormancy が得られる治療としては、dormancy そのものの延長を目指す治療と、再燃を抑制する治療の大きく2つに分類される。本症例では4コースの化学療法後、無再発の期間に健康食品や免疫賦活化治療などの民間療法といったものを含む後者の再燃を抑制する薬剤治療は行われず、薬剤起因性の dormancy の可能性は低いと考えられた。血管新生を抑制した肺小細胞癌のマウスの実験では、アポトーシスと増殖のバランスがとれ、長期間微小転移を維持したが、血管新生の抑制を解除すると急速に増大したとの報告もみられた。¹¹ どのような原因でこの均衡が保たれたり破られたりするかに関してはいまだ明らかになっておらず、今後の研究が待たれる。

結 論

進展型肺小細胞癌の中には長期間の無再発後、孤立性の遠隔転移再発を来すことがある。長期間の無再発後も注意深い観察が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第113回日本肺癌学会関西支部学術集会(2021年2月, WEB)において発表した。

REFERENCES

1. 公益財団法人がん研究振興財団, 編集. がんの統計 2021. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2021_fig_J.pdf
2. 久保田馨, 古瀬清行, 河原正明, 荒井六郎, 児玉長久, 山本益也, 他. 肺小細胞癌における7例の5年生存例. 肺癌. 1989;29:133-139.
3. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, Venzon DJ, Okunieff P, Anderson GB, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol*. 1995;13:101-111.
4. 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.
5. Sakurai H, Kurishima K, Homma S, Kagohashi K, Miyazaki K, Kawaguchi M, et al. Isolated solitary brain metastasis as a relapse of small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2013;6:1108-1110.
6. 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.
7. Johnson BE, Whang-Peng J, Naylor SL, Zbar B, Brauch H, Lee E, et al. Retention of chromosome 3 in extrapulmonary small cell cancer shown by molecular and cytogenetic studies. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1223-1228.
8. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.
9. Ogawa K, Shimizu Y, Uketa S, Utsunomiya N, Kida K, Ishihara M, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of adrenal gland. *Int Cancer Conf J*. 2019;8:122-125.
10. Yeh AC, Ramaswamy S. Mechanisms of cancer cell dormancy--another hallmark of cancer? *Cancer Res*. 2015; 75:5014-5022.
11. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med*. 1995; 1:149-153.