

自然縮小した肺小細胞癌の1例

中西京子¹・大崎能伸¹・中尾祥子¹・
徳差良彦²・三代川齊之²・菊池健次郎¹

要旨 **背景**．悪性腫瘍の自然退縮はまれな現象で，原発性肺癌での報告は極めて少数である．我々は，自然縮小した肺小細胞癌の1例を経験したので報告する．**症例**．65歳，男性．呼吸困難を主訴に前医を受診した．胸部異常陰影を認め精査のため当科に紹介された．胸部X線写真と胸部CTにて右S⁶の結節影と右肺門の腫瘍陰影を認めた．経気管支擦過細胞診では悪性細胞を認めなかった．臨床経過より悪性腫瘍を疑いCTガイド下で経皮的穿刺吸引細胞診を施行し，肺小細胞癌と診断した．放射線治療同時併用化学療法を予定し，全身検索を行っていたところ4週間前の胸部X線写真，6週間前の胸部CT写真と比較して，結節影と肺門部腫瘍はともに縮小していた．腫瘍縮小時の血液検査ではNK細胞活性が高値であった．肺小細胞癌としては非定型的な経過のため本人の同意を得て右S⁶の結節影の胸腔鏡下生検を施行し，病理組織学的にも肺小細胞癌と診断した．その後，右肺門部リンパ節の増大を認めたため，放射線治療同時併用化学療法を施行した．縮小率は75%であり，効果は有効であった．現在も再発の徴候なく外来で経過観察中である．**結論**．悪性腫瘍の自然退縮の機序は未だ明らかではない．本症例では，宿主の免疫能，穿刺検査や放射線の影響など様々な要因が重複し肺小細胞癌が自然に縮小したと考えられる．悪性腫瘍の自然退縮例の機序の詳細な解析が今後の癌治療または予防の手がかりとなる可能性もあり得る．(肺癌．2002;42:55-59)

索引用語 肺小細胞癌，自然縮小，ナチュラルキラー活性

A Case of Spontaneous Regression of Small Cell Lung Cancer

*Kyoko Nakanishi¹ ; Yoshinobu Ohsaki¹ ; Shoko Nakao¹ ;
Yoshihiko Tokusashi² ; Naoyuki Miyokawa² ; Kenjiro Kikuchi¹*

ABSTRACT **Background.** Spontaneous regression of primary lung cancer is extremely rare. We report partial regression of tumor in a case with small cell lung cancer. **Case.** A 65-year-old man was referred to our hospital because of abnormal shadows on a chest radiogram. Chest radiography and CT scanning revealed two nodules in the right middle lung field as well as right hilar lymphadenopathy. The tumor was diagnosed as small cell lung cancer by CT-guided aspiration cytology. After admission, chest radiography and CT scanning showed significant reduction in size of the two nodules and lymphadenopathy, compared to in prior films which were taken 4-6 weeks earlier. His natural killer cells seemed to be highly activated. Video-assisted thoracoscopy was performed to confirm the diagnosis of the tumor because of the unique findings. We concluded that the tumor was small cell lung cancer from the pathological findings. After four courses of chemotherapy (CDDP + VP-16) and concurrent radiotherapy, the size of right hilar lymphadenopathy reduced to 25%. The patient is receiving follow-up without any sign of recurrence. **Conclusion.** Although its mechanism is not clear, spontaneous regression of cancer has been reported in a variety of malignancies. Elucidation of the mechanism of the spontaneous regression of cancer could lead to the development of more effective treatment and per-

旭川医科大学¹ 第一内科，² 病理部。

別刷請求先：中西京子，旭川医科大学第一内科，〒078-8510
北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 (e-mail: nakaky@
asahikawa-med.ac.jp)。

¹First Department of Medicine and ²Department of Surgical Pathology, Asahikawa Medical College, Japan.

Reprints: Kyoko Nakanishi, First Department of Medicine, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan (e-mail: nakaky@asahikawa-med.ac.jp)。

Received September 27, 2001; accepted January 8, 2002.

© 2002, The Japan Lung Cancer Society

happens the prevention of cancer. (*JJLC*. 2002;42:55-59)

KEY WORDS Small cell lung cancer, Spontaneous regression, Natural killing activity

はじめに

悪性腫瘍の自然退縮の定義は Everson らにより 1966 年に提唱された。自然退縮は、有効とされる治療を受けていないが、主病変または転移巣が部分的または完全に消失する希な現象である。

Everson らの報告では、その約半数は腎癌、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、絨毛癌であり、原発性肺癌は 176 例中 1 例と極めて少数であった。今回、我々は肺小細胞癌が自然縮小した極めて希な症例を経験したので報告する。

症例

症例：65 歳，男性。

主訴：呼吸困難，胸部 X 線写真上の異常陰影の精査。

現病歴：平成 9 年 6 月頃より労作時の呼吸困難が出現し、徐々に増強するため近医を受診した。胸部 X 線写真にて右肺門部の腫瘍陰影と右中肺野の結節影を認めため当科に紹介された。

既往歴：胃潰瘍，虫垂炎，声帯ポリープ。

家族歴：母 直腸癌，長兄 胃癌，次兄 肝癌。

喫煙歴：30 本/日 × 45 年（喫煙指数 1350）。

入院時検査成績：末梢血液，血液生化学には異常を認めなかった。CRP の軽度の上昇と腫瘍マーカーでは NSE

と Pro-GRP が高値を示した。ツベルクリン反応は陽性であった（Table 1）。

胸部 X 線写真：両上肺野の透過性は亢進しており，右肺門部の腫瘍陰影と右中肺野の辺縁不正な結節影を認めた（Figure 1）。

胸部 CT 写真：右肺門部に 50 × 30 mm の腫瘍と右 S⁶

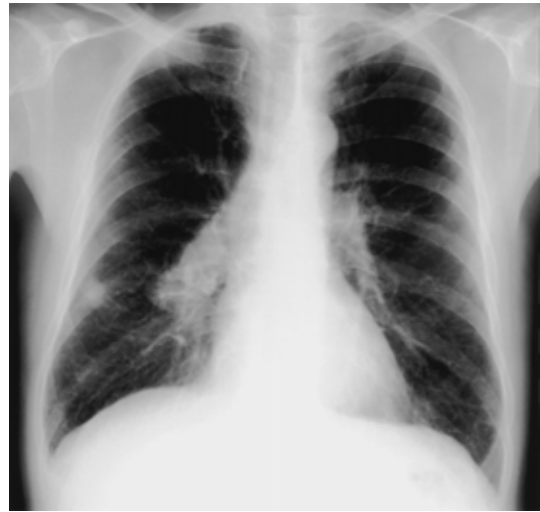


Figure 1. Chest radiogram on admission shows a nodular shadow in the right lung field and a right hilar mass.

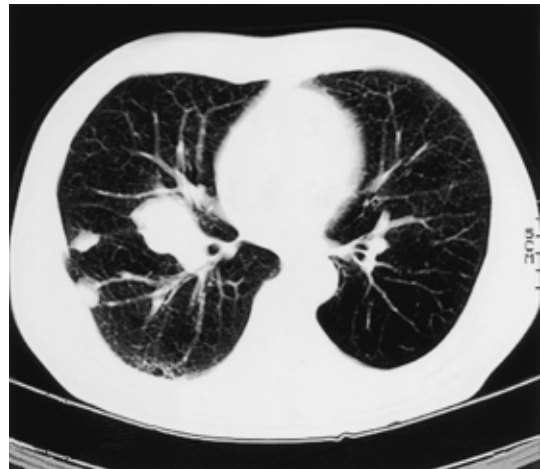


Figure 2. Chest CT scanning on admission shows two nodules in the right S⁶ (20 × 15 mm, 15 × 10 mm) and a right hilar mass.

Table 1. Laboratory data

Peripheral blood		Biochemistry	
WBC	6450 / μ l	TP	6.9 g/dl
Neut	49.0%	Alb	4.6 g/dl
Lym	34.9%	T.Bil	0.6 mg/dl
Eos	3.7%	GOT	36 IU/L
Baso	0.9%	GPT	29 IU/L
Luc	1.8%	LDH	415 IU/L
RBC	447×10^4 / μ l	ALP	208 IU/L
Hb	14.5 g/dl	BUN	16 mg/dl
Ht	43.3%	Cr	0.9 mg/dl
Plt	22.9×10^4 / μ l	Na	136 mEq/l
Tumor marker		K	3.8 mEq/l
CEA	8.9 ng/ml	Cl	99 mEq/l
SCC	2.2 ng/ml	Cellular Immunity	
NSE	5.0 ng/ml	NK activity	47%
ProGRP	153 pg/ml	Lymphocyte blast formation	
CRP	3.8 μ g/dl	PHA (SI)	169
PPD	39 × 46 mm	ConA (SI)	102

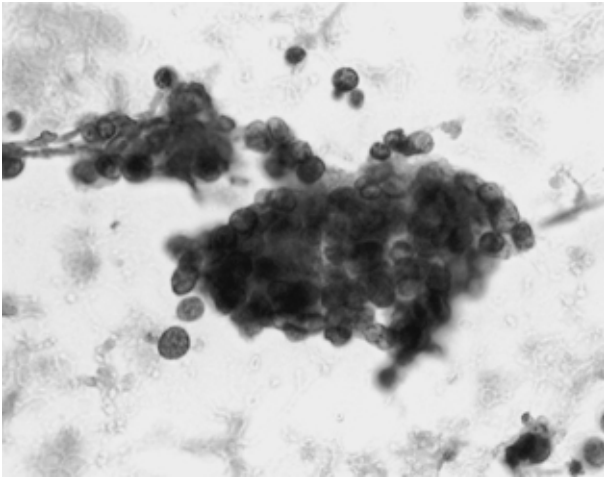


Figure 3. CT guided aspiration cytology shows small cell carcinoma cells (Papanicolaou stain, $\times 600$)

末梢に胸膜に接する 20×15 mm と 15×10 mm の 2 つの円形陰影を認めた (Figure 2).

入院後経過：悪性腫瘍を疑い、気管支鏡を施行した。可視範囲内に異常を認めず右 B⁶ 末梢からの気管支鏡下擦過細胞診では悪性細胞を認めなかった。診断のため、右 B⁶ 末梢の 20×15 mm の円形陰影に対し CT ガイド下穿刺吸引細胞診を施行した。パパニコロー染色 (Figure

3) では、核細胞比が大きく、核の大小不同を呈する小型の細胞集団を認め肺小細胞癌と診断した。放射線治療同時併用化学療法を予定し、全身検索を行っていたところ、4 週前の胸部 X 線写真 (Figure 4A) および 6 週前の胸部 CT 写真 (Figure 5A) に比較して右肺門部の腫瘍陰影と右 S⁶ 末梢の結節影はともに縮小していた。同時期の血液検査では NK 細胞活性が高値を示した。悪性腫瘍としては非定型的な経過であることから診断を確実にするために、本人の同意を得て右 S⁶ 病変の胸腔鏡下生検を施行した。生検検体の病理所見では、円形または楕円形の濃染する小型の核をもち、細胞質に乏しい未分化な腫瘍細胞が充実性に配列し、一部はロゼットを形成していた。核には細顆粒状のクロマチンの散在や核分裂像が認められ、右 S⁶ 原発の肺小細胞癌と診断した (Figure 6)。同検体中には、NK 細胞浸潤およびサルコイド反応を疑う所見は認めなかった。術後も腫瘍の縮小傾向が続いたため、本人の希望により経過観察とした。しかし、術後 2 カ月後の胸部 CT 写真にて右肺門部の腫瘍の増大を認めたため、放射線同時併用化学療法 (CDDP + VP-16, 合計 45 Gy) を施行した。右肺門部腫瘍の縮小率は 75% で効果は有効であった。現在も再発の徴候なく、外来にて経過観察中である。

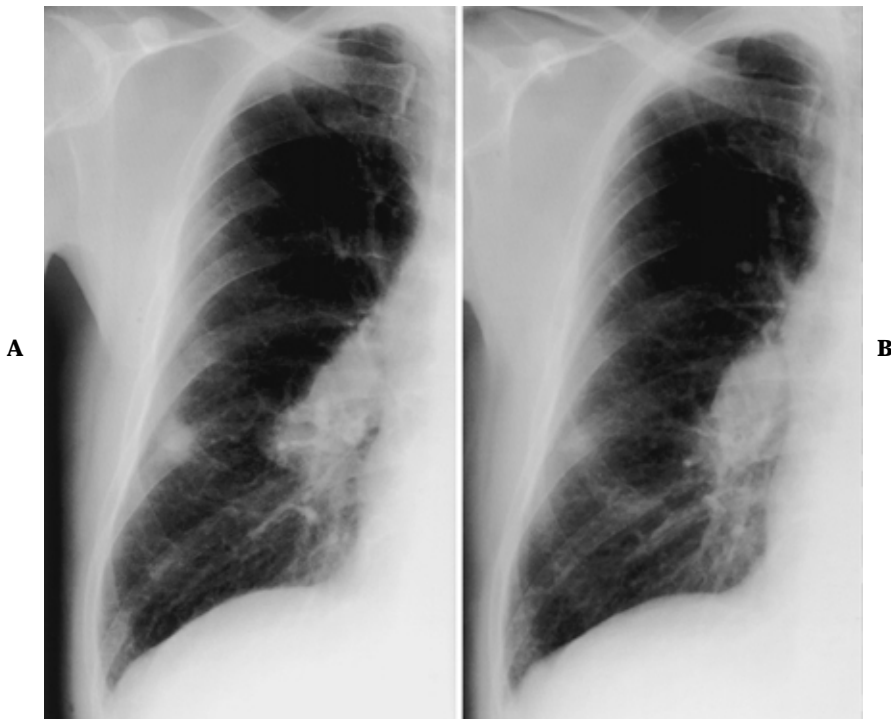


Figure 4. Chest radiogram (B) shows significant reduction in size of the tumor comparing to that in chest radiogram (A) which was taken four weeks earlier.

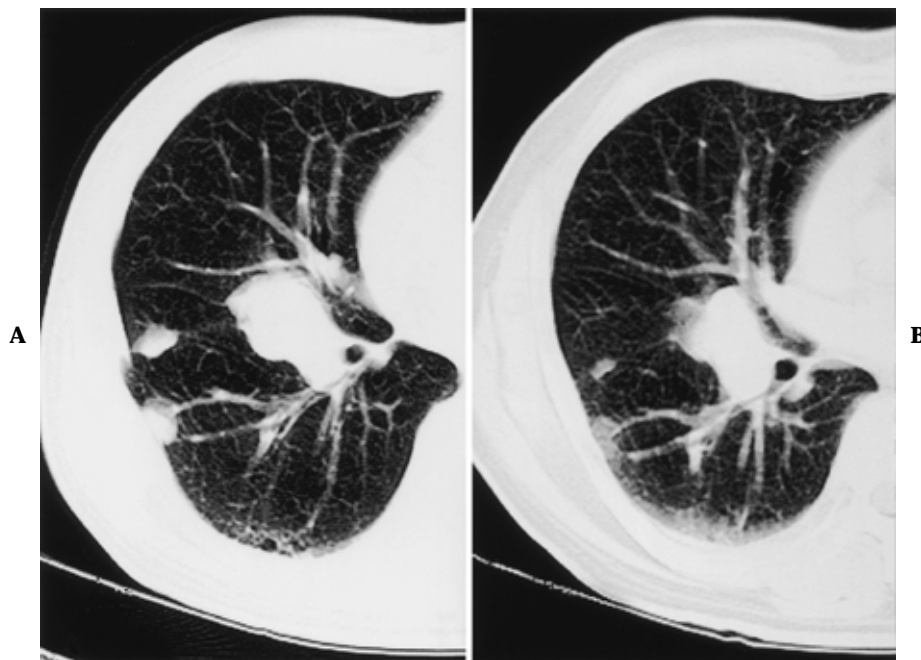


Figure 5. Chest CT scanning (**B**) reveals significant reduction in size of the tumors comparing to those on chest CT scan (**A**) which was taken six weeks earlier.



Figure 6. Pathological findings of the resected nodule reveals small cell carcinoma (H.E stain, $\times 400$)

考 察

悪性腫瘍が、自然経過で縮小し、そして消退することは非常に稀である。

1966年にEversonらは、自然退縮を「有効とされる治療を受けていないが、腫瘍または転移巣が部分的または完全に消失したもの」と定義している¹。本症例では肺門リンパ節の腫脹に関し病理組織学的な検討をしておら

ず、肺癌に伴うサルコイド反応も否定できない。しかし、肺癌では所属リンパ節のサルコイド反応は扁平上皮癌に多く、また原発巣と同様の経過で縮小したことから肺門リンパ節の腫脹は転移であると判断した。よって、本症例は原発巣と肺門リンパ節転移巣が放射線同時併用化学療法以前に特に有効な治療をせずに明らかに縮小した肺小細胞癌の自然退縮例と結論した。

これまでの悪性腫瘍の自然退縮は、神経芽細胞腫、腎細胞癌、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、白血病などの報告が多く、原発性肺癌はきわめて希である。肺小細胞癌では、7例報告されており^{2,6} そのうち3例に腫瘍随伴症候群を伴っていた^{2,3}

悪性腫瘍の自然退縮の機序としては、(1)免疫学的機序、(2)内分泌的機序、(3)発癌物質の除去、(4)分化の誘導、(5)腫瘍の壊死、(6)血管新生の抑制、(7)心因性機序、(8)成長因子とサイトカインの産生、(9)アポトーシスの働き、(10)腫瘍遺伝子の発現、(11)後天的機序などがあげられている^{1,7}。その中でも免疫学的機序が最も重要な要因とされている。免疫抑制療法中止による、リンパ増殖性疾患の軽快^{8,9} や免疫抑制療法中の血液悪性腫瘍の発症が報告されており^{10,11} 免疫活性と発癌の関連が示唆される。また、自然退縮した悪性リンパ腫症例では末梢血液中のNK細胞活性が有意に上昇しているとの報告¹² もある。肺癌での末梢血中NK活性の検討では、非小細胞肺癌で健常者と比べ有意に低下していることが示されている。小細胞癌では有意差は認めな

いが低い傾向にあった。¹³最近ではメルケル細胞癌での自然退縮例において、アポトーシスの指標である TUNEL index が非退縮例に比べ有意に高値であるなどの報告があり、¹⁴自然退縮とアポトーシスとの関連も注目されている。

本症例における自然退縮の機序としては、免疫的因子として、血液検査での NK 活性が高値であり全身性の細胞性免疫が活性化されていたこと、CT ガイド下の経皮吸引細胞診を施行したことによる腫瘍局所に対する物理的刺激や、ごく少量ではあるが放射線に曝露されたことなど複数の因子が重なったことにより誘発されたと考えられる。悪性腫瘍の自然退縮の機序は未だ明らかではない。癌自然退縮例の機序の詳細な解析が今後の癌治療または予防の手がかりとなる可能性もあり得る。

本論文の要旨は第 39 回日本肺癌学会総会において発表した。

REFERENCES

1. Everson TC, Cole WH. *Spontaneous Regression of Cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1966;3-10.
2. Darnell RB, de Angelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet*. 1993;341:21-22.
3. Zaheer W, Friedland ML, Cooper EB, et al. Spontaneous regression of small cell carcinoma of lung associated with severe neuropathy. *Cancer Invest*. 1993;11:306-309.
4. Lowy AD, Erickson ER. Spontaneous 19-Year regression of oat cell carcinoma with scalene node metastasis. *Cancer*. 1986;58:978-980.
5. 野村将春, 藤村政樹, 松田 保, 他. 自然経過にて消失した肺小細胞癌の 1 例. 日胸疾会誌. 1994;32:324-327.
6. Roithinger FX, Wallner M, Baldinger C, et al. Spontaneous regression of a small-cell carcinoma of lung. *Pneumologie*. 1995;49:509-512.
7. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *In Vivo*. 1998;12:571-578.
8. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *New Engl J Med*. 1993;328:1317-1321.
9. Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol*. 1996;14:1943-1949.
10. Tsurumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *Am J Hematol*. 1992;41:292-294.
11. Koo JY, Kadonaga JN, Wintroub BV, et al. The development of B cell lymphoma in patient with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:836-840.
12. Ono K, Kikuchi M, Funai N, et al. Natural killing activity in patients with spontaneous regression of malignant lymphoma. *J Clin Immunol*. 1996;16:334-339.
13. Kim SK, Cho CH, Ahn CM, et al. Natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with primary lung cancer. *Yonsei Med J*. 1992;33:41-47.
14. Inoue T, Yoneda K, Manabe M, et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a comparative study of TUNEL index and tumor-infiltrating lymphocytes between spontaneous regression and non-regression group. *J Dermatol Sci*. 2000;24:203-211.