

## 原発巣の自然退縮中に脳転移が出現した肺大細胞癌の1例

守山千夏<sup>1</sup>・山崎浩一<sup>1</sup>・横内 浩<sup>1</sup>・  
菊地英毅<sup>1</sup>・大泉聡史<sup>1</sup>・西村正治<sup>1</sup>

**要旨** — **背景**. 原発性非小細胞肺癌の自然退縮はまれであり, その機序は不明である. **症例**. 45歳男性. 2005年6月胸部異常影を指摘され当院を受診した. 胸部CT上左S<sup>9</sup>に径17mmの結節影を認め, 経気管支生検を施行したが悪性所見が得られず, 約半年間の経過で径7mmにまで縮小したため, それ以上の検査は施行せずに経過観察とした. しかし12月に突然右下肢麻痺が出現し, 脳MRI上左前頭葉に径16mmの腫瘤影を認めた. 小開頭脳腫瘍生検を施行し転移性脳腫瘍と診断された. 腫瘍はthyroid transcription factor-1 (TTF-1)陽性であった. 転移性脳腫瘍に対する定位照射後, 左S<sup>9</sup>の結節性病変に対し胸腔鏡下肺部分切除術を施行し, 肺大細胞癌と診断された. 原発巣, 転移巣ともにHLA class Iの高発現と癌包巣内にCD8陽性T細胞の高度の浸潤を認めた. **結論**. 原発巣が自然退縮しながら脳転移をきたした原発性肺大細胞癌を経験した. 自然退縮の機序としてCD8陽性細胞の浸潤による免疫反応の関与を交えて考察した. (肺癌. 2008;48:112-117)

**索引用語** — 肺癌, 自然退縮, 転移性脳腫瘍, HLA class I, CD8陽性細胞

## A Case of Spontaneous Remission of Large Cell Carcinoma of the Lung with Brain Metastasis

Chinatsu Moriyama<sup>1</sup>; Koichi Yamazaki<sup>1</sup>; Hiroshi Yokouchi<sup>1</sup>;  
Eiki Kikuchi<sup>1</sup>; Satoshi Oizumi<sup>1</sup>; Masaharu Nishimura<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Background**. Spontaneous remission of non-small cell lung cancer is rare, and the mechanism of remission remains unknown. **Case**. A 45-year-old man was referred to our hospital in June 2005 because of an abnormality on his chest X-ray. Computed tomography of the chest revealed a 17-mm nodule in the left S<sup>9</sup>. Transbronchial biopsy failed to detect any malignant findings, and further examination was not performed because significant reduction in size of the nodule, to 7 mm in diameter, was seen. In December 2005, he suddenly suffered from right leg paralysis, and a 16-mm mass in the left frontal lobe was detected on brain MRI. He underwent a craniotomy for diagnostic biopsy, and the tumor was histologically confirmed to be a metastatic brain tumor with positive thyroid transcription factor-1 (TTF-1) immunostaining. After irradiation therapy for the brain tumor, partial resection of his left lower lung was performed by video-assisted thoracosurgery. The pathological examination revealed large-cell carcinoma of the lung. Positive expression of HLA class I on tumor cells and a high grade of infiltration of CD8-positive cells within cancer cell nests, were seen both in brain and lung specimens. **Conclusion**. We encountered a case of spontaneous remission of large cell carcinoma of the lung with brain metastasis. An immune response characterized via infiltration of CD8-positive cells may be involved in the spontaneous remission of lung cancer in this case. (*JJLC*. 2008;48:112-117)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Spontaneous remission, Metastatic brain tumor, HLA class I, CD8-positive cells

<sup>1</sup>北海道大学病院第一内科.

別刷請求先: 守山千夏, 北海道大学病院第一内科, 〒060-8648  
札幌市北区北14条西5丁目 (e-mail: c-mori@zd5.so-net.ne.jp).

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital,  
Japan.

Reprints: Chinatsu Moriyama, First Department of Medicine,  
Hokkaido University Hospital, North 14, West 5, Kita-ku, Sapporo  
060-8648, Japan (e-mail: c-mori@zd5.so-net.ne.jp).

Received September 26, 2007; accepted January 7, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

原発性非小細胞肺癌の自然退縮の報告はまれであり、<sup>1,2</sup> その機序については不明である。今回我々は原発巣の自然退縮をきたす一方で、脳転移が出現した原発性肺大細胞癌の1例を経験したので報告する。

## 症例

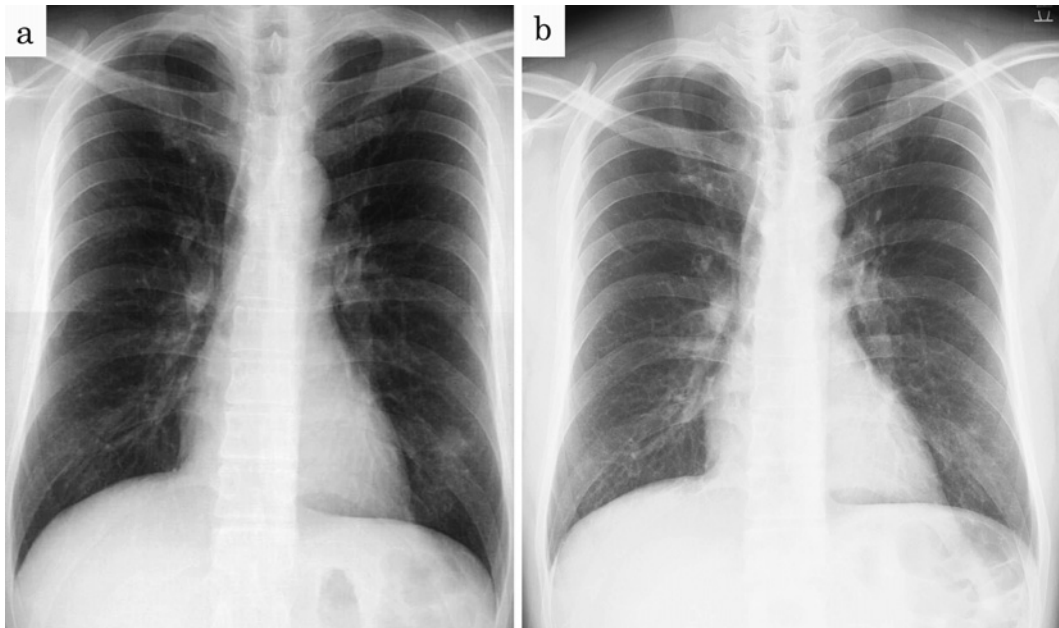
患者：45歳，男性。

主訴：右下肢麻痺。

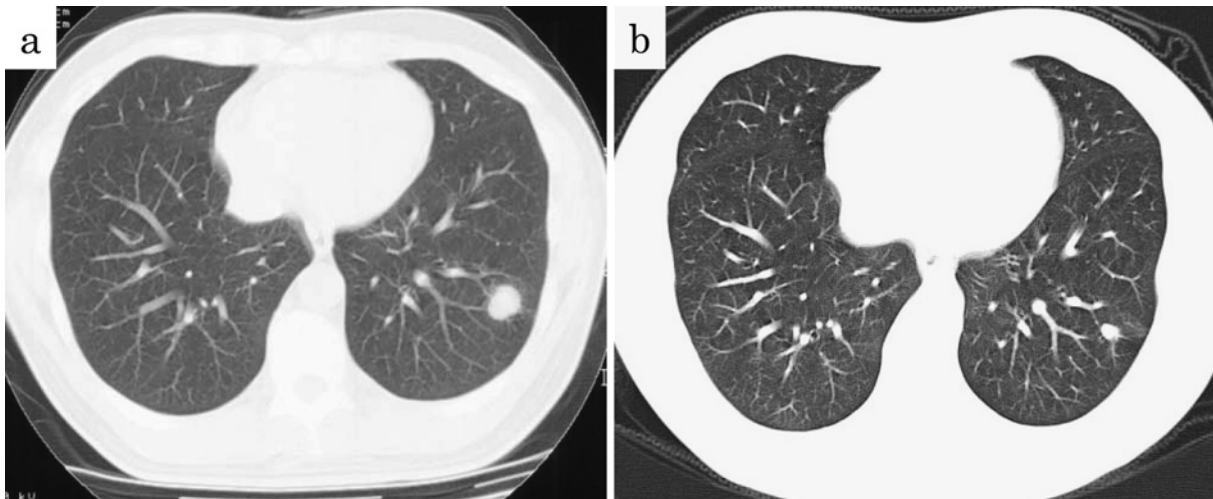
既往歴：6～15歳，気管支喘息。

喫煙歴：なし。

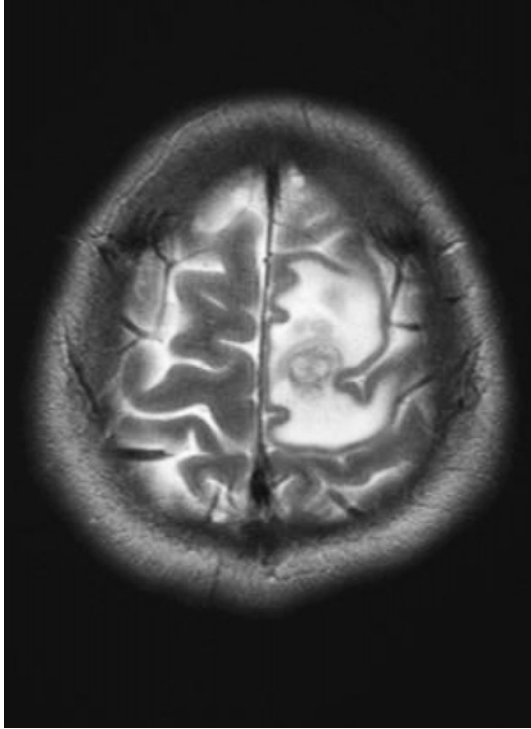
現病歴：毎年検診を受けていたが異常を指摘されたことはなかった。2005年6月検診で初めて胸部結節影を指摘され当院を受診した。胸部CT上左S<sup>9</sup>に長径17mmの結節影が認められ、FDG-PETでは同部位にstandard uptake value(SUV) = 2.2の集積を認めた。経気管支生検では悪性所見を認めず、約半年の経過で結節影は7mm



**Figure 1.** Chest X-ray film showing (a) a nodular shadow in the left lower lung field in August 2005, (b) significant reduction in size of the nodular shadow in January 2006.



**Figure 2.** (a) Chest CT scan in July 2005 showing a well-circumscribed nodule in the left S<sup>9</sup>. (b) Chest CT scan in January 2006 showing a decrease in size of the nodule.



**Figure 3.** Brain MRI in January 2006 showing a lesion in the left frontal lobe with severe edema.

まで自然縮小していたため、それ以上の検査は施行せず経過観察とした。ところが2005年12月下旬突然頭痛、右下肢麻痺が出現し、脳MRI上転移性脳腫瘍が疑われ、当科再入院となった。

現症：身長172.7 cm、体重71.6 kg。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上異常なし。右上下肢バレー徴候陽性、膝蓋腱反射右で亢進。

検査所見：腫瘍マーカーは測定したものはすべて正常範囲であり、その他特に異常を認めなかった。

画像所見：胸部X線写真上、2005年8月には左下肺野に辺縁明瞭な径20 mmの結節影を認めたが（Figure 1a）、2006年1月には径7 mmに縮小していた（Figure 1b）。胸部CTでは、同結節は左S<sup>9</sup>に存在し、辺縁明瞭でわずかに胸膜の引き込みを伴い（Figure 2a）、2005年7月から2006年1月の間に、径17 mmから7 mmに縮小していた（Figure 2b）。肺門および縦隔リンパ節腫大は認めなかった。2006年1月の脳MRIでは、左頭頂葉にガドリウムにより辺縁がリング状に造影される径16 mmの腫瘤影を認め、周囲に広範な浮腫を伴っていた（Figure 3）。

入院後経過：脳MRI上転移性脳腫瘍を強く疑い、小開頭脳生検を施行した。病理組織上、比較的大型で内部に好酸性の胞体を有し、明瞭な核小体を有する核を持つ腫

瘍細胞の増生が認められ、転移性脳腫瘍の所見であった（Figure 4a）。腫瘍細胞はTTF-1による免疫染色で陽性であり（Figure 4b）、肺原発を強く疑う所見であった。転移性脳腫瘍に対して35 Gy/4 Frの放射線療法を施行した後、肺の結節影に対して胸腔鏡下左下葉部分切除術を施行した。切除した腫瘍の病理所見では、中心部に広範な壊死を認め、その周囲には転移性脳腫瘍と同様のTTF-1陽性の豊富な弱酸性の胞体を有する大型の腫瘍細胞が存在し、大細胞癌と診断した（Figure 4c, 4d）。以上より原発性肺大細胞癌、T1N0M1、Stage IVとして、カルボプラチン（day 1, area under the curve 6）、パクリタキセル（day 1, 8, 15, 100 mg/m<sup>2</sup>）による化学療法を4コース施行した。2006年4月に左前頭葉に、10月に左側頭葉に画像上新たな脳転移巣が出現し、各々に対し定位置放射線治療（35 Gy/4 Fr）を追加施行した。しかしその後新たな病変の出現なく、2007年8月の時点で外来にて経過観察中である。

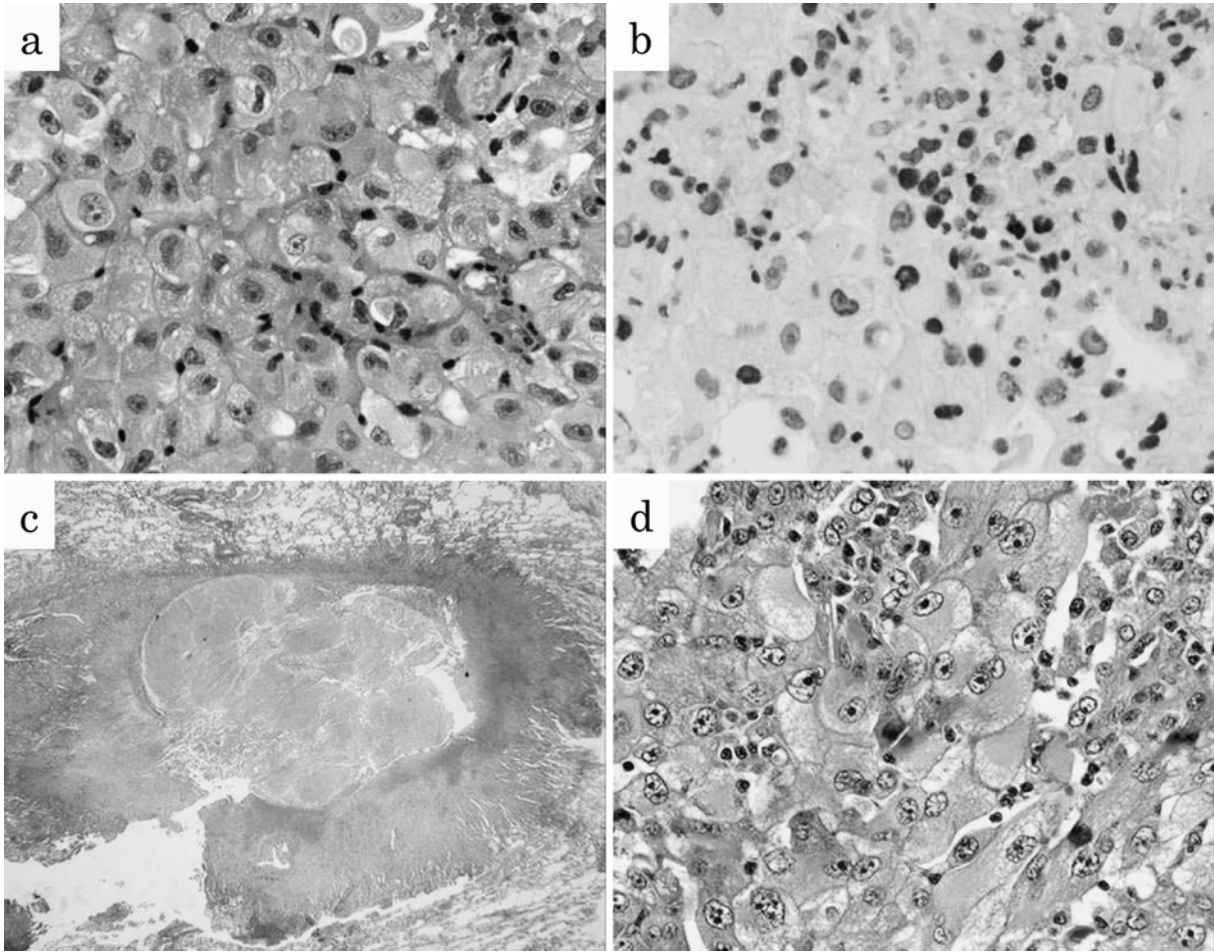
原発巣の自然退縮の原因を究明するため、脳および肺の生検検体のHLA class Iの発現、CD8陽性細胞およびNK細胞の浸潤について、免疫染色による検討を行なった。抗体はそれぞれEMR8-5（札幌医科大学病理学第一講座鳥越俊彦博士より供与）、<sup>3</sup> clone C8/144b（DAKO, Glostrup, Denmark）、clone 1B6（NovoCastra, Newcastle, UK）を使用した。CD8陽性細胞数の算出については、腫瘍内浸潤リンパ球を腫瘍胞巣内に存在する腫瘍胞巣内浸潤リンパ球と、腫瘍胞巣に隣接する腫瘍間質内に存在する腫瘍間質浸潤リンパ球の2つのグループに分類し、単位面積（mm<sup>2</sup>）あたりの腫瘍胞巣内浸潤リンパ球数、腫瘍間質内浸潤リンパ球数として算出した。<sup>4</sup> その結果、脳、肺の腫瘍細胞ともにHLA class Iが陽性であり（Figure 5a）、腫瘍胞巣内CD8陽性細胞は脳では639.1個/mm<sup>2</sup>、肺では351.5個/mm<sup>2</sup>といずれも高度の浸潤を認めた。肺腫瘍の腫瘍間質内浸潤CD8陽性細胞数も2184.2個/mm<sup>2</sup>と高度の浸潤を認めた（Figure 5b）。なおNK細胞はどちらの病巣にも全く見られなかった。

## 考 察

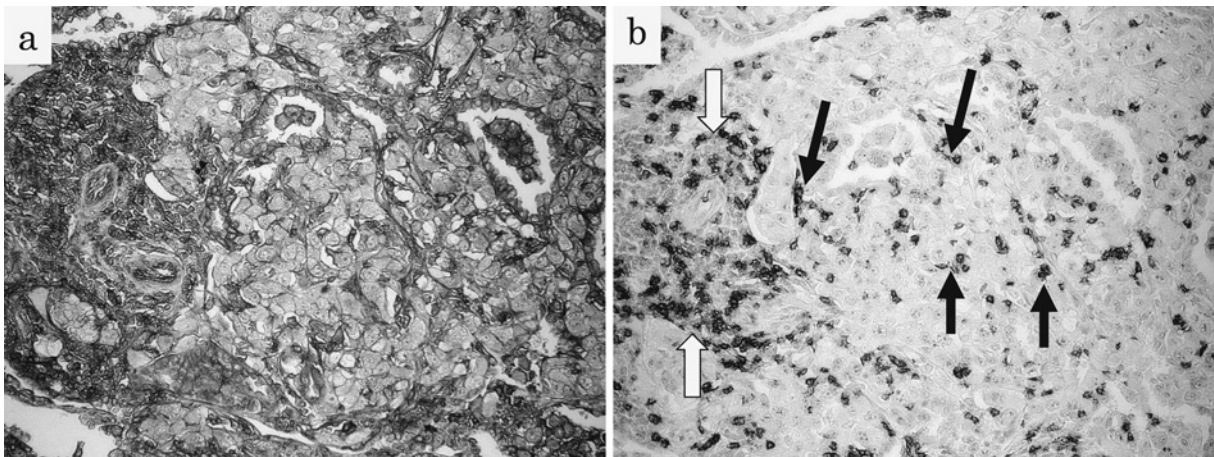
癌の自然退縮の定義は、EversonとColeにより、1966年に提唱されたものが最も広く使用されている。すなわち、無治療か悪性疾患に対して有効でないと考えられる治療によって悪性腫瘍が一部ないしは完全に消失することであり、ただし、最低1ヶ月はそれを持続し、縮小が明らかなものとされている。<sup>1</sup>

その多くは神経芽細胞腫、腎細胞癌、悪性黒色腫あるいは絨毛癌の症例であり、原発性非小細胞肺癌の自然退縮の報告はまれである。<sup>1,2</sup> また本症例のように原発巣が自然退縮しながら転移巣の増大を認める原発性肺癌の症





**Figure 4.** (a) Brain biopsy specimen revealing metastatic carcinoma (hematoxylin and eosin stain,  $\times 40$  original magnification). (b) The carcinoma cells were positive for TTF-1 ( $\times 40$ ). (c) Resected lung specimen showing a large necrotic area with carcinoma cells ( $\times 2$ ). (d) The carcinoma cells were determined to be large cell carcinoma ( $\times 40$ ).



**Figure 5.** Sequential sections from the resected lung specimen with (a) strongly positive expression of HLA class I on tumor cells and (b) a high grade of infiltration of CD8-positive cells within the cancer cell nest (black arrows) and cancer stroma (white arrows) ( $\times 40$ ).

例は極めてまれであり、小細胞肺癌を含めても過去数例の報告があるのみである。<sup>5,6</sup>

Leoらは原発巣が縮小しながら肺門リンパ節の増大を認めた肺大細胞癌において、病理組織所見上原発部位に中心部の壊死と周囲の炎症細胞浸潤を認めたことを報告している。<sup>5</sup> また、Kawasakiらは自然退縮した肺原発と思われる大細胞癌の症例において、肺門リンパ節の病変に壊死部分と多数のマクロファージの浸潤が認められたことを報告している。<sup>7</sup> 一般に壊死組織はマクロファージにより融解あるいは貪食され、経気道的に喀出されるか、あるいは血流によって運び去られるものと考えられる。

癌の自然退縮の機序としては、腫瘍そのものの分子生物学的特性、腫瘍間質の状態、生体の免疫反応、臓器の特異性など複雑な要素が関与しているものと考えられてきた。一方で、自然退縮の多くが外科的侵襲後や経気管支生検後、あるいは感染症の合併例<sup>28</sup>に認められることから、免疫反応が刺激されることが自然退縮の機序の一つとして考えられてきた。肺小細胞癌において自然退縮した症例の半数に腫瘍随伴性感覚神経炎(paraneoplastic sensory neuropathy: PSN)を伴っていることも、<sup>9</sup> 自然退縮の機序として、免疫反応が関与していることを示唆するものである。

そこで我々は、腫瘍組織内における細胞性免疫に関連するHLA class Iの発現およびCD8陽性細胞、NK細胞の浸潤の程度を検討した。その結果、HLA class Iは原発巣、転移巣ともに発現しており、CD8陽性細胞は原発巣、転移巣ともに腫瘍胞巣内、腫瘍間質内ともに高度に浸潤していた。細胞膜表面のHLA class Iは、腫瘍抗原を発現することで、細胞障害性T細胞による腫瘍細胞の認識にかかわっている。<sup>10</sup> しかし種々の固形癌ではHLA class Iの発現が減少あるいは消失することが知られており、<sup>11,12</sup> 原発性肺癌では約70%でそのような変化が認められる。<sup>12</sup> これは腫瘍の免疫監視機構からの回避のメカニズムの一つと推測されている。<sup>12</sup> 一方、腫瘍組織内に浸潤するリンパ球については、腫瘍胞巣内浸潤リンパ球、腫瘍間質浸潤リンパ球のうち、腫瘍胞巣内浸潤リンパ球の方が予後と免疫反応に関連しているとする報告が多い。<sup>13,14</sup>

本症例では、腫瘍細胞のHLA class Iが陽性であり、かつCD8陽性細胞が腫瘍胞巣内に高度に浸潤していたことから、CD8陽性細胞が腫瘍障害性に働いたことが原発巣の自然退縮を引き起こした可能性があると推測される。一方で転移巣においてもHLA class Iが高発現し、CD8陽性細胞が浸潤していたにもかかわらず、新病変として出現してきたことは上記の説明だけでは充分ではないことを示唆するものである。原発巣で発現していた何

らかの腫瘍抗原が欠失した腫瘍クローンが転移した可能性が考えられるが、本症例における主要な腫瘍抗原の同定と、CD8陽性細胞が本当に腫瘍抗原特異的T細胞であるかどうかを証明しない限り、本症例の自然退縮を完全に説明することはできないものと考えられる。さらには、偶然別の理由で自然退縮した肺癌にHLA class Iが陽性で、CD8リンパ球の浸潤を認めただけの可能性も否定できず、今後のさらなる症例の蓄積が必要である。

なお、本症例では脳病変、肺病変とも組織学的にTTF-1陽性であった。TTF-1は原発性肺癌および甲状腺癌に特異性が高いとされ、特に腺癌において発現頻度が高いことから、原発不明癌の原発巣の検索のためのマーカーとしても用いられている。一方、肺大細胞癌ではTTF-1陽性となる頻度は低く、0~25%と報告されている。<sup>15</sup> 本症例では組織学的に大細胞癌であったが、TTF-1の特異性を考慮して肺原発と判断した。

## 結 語

原発巣が自然縮小する一方で脳転移が出現した肺大細胞癌の1例を経験した。原発巣が自然退縮しても転移病変が出現しうることを示した貴重な症例と考え報告した。

## REFERENCES

1. Everson TC, Cole WH. *Spontaneous regression of cancer*. Philadelphia: WB Saunders; 1966.
2. Cole WH. Efforts to explain spontaneous regression of cancer. *J Surg Oncol*. 1981;17:201-209.
3. Torigoe T, Asanuma H, Shimozawa K, Nakazawa E, Tamura Y, Hirohashi Y, et al. Immunohistochemical analysis of HLA class I expression in tumor tissues revealed unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. *J Transl Med*. (in press)
4. Kikuchi E, Yamazaki K, Torigoe T, Cho Y, Miyamoto M, Oizumi S, et al. HLA class I antigen expression is associated with a favorable prognosis in early stage non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2007;98:1424-1430.
5. Leo F, Nicholson AG, Hansell DM, Corrin B, Pastorino U. Spontaneous regression of large-cell carcinoma of the lung—a rare observation in clinical practice. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47:53-55.
6. Lowy AD Jr, Erickson ER. Spontaneous 19-year regression of oat cell carcinoma with scalene node metastasis. *Cancer*. 1986;58:978-980.
7. Kawasaki H, Yoshida J, Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Hojo F, et al. Primary unknown cancer in pulmonary hilar lymph node with spontaneous transient regression: report of a case. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28:405-409.
8. Horino T, Takao T, Yamamoto M, Geshi T, Hashimoto K. Spontaneous remission of small cell lung cancer: A case report and review in the literature. *Lung Cancer*. 2006;53:249-252.

9. Hirano S, Nakajima Y, Morino E, Fujikura Y, Mochizuki M, Takeda Y, et al. A case of spontaneous regression of small cell lung cancer with progression of paraneoplastic sensory neuropathy. *Lung Cancer*. 2007;58:291-295.
10. Morrison LA, Lukacher AE, Braciale VL, Fan DP, Braciale TJ. Differences in antigen presentation to MHC class I-and class II-restricted influenza virus-specific cytolytic T lymphocyte clones. *J Exp Med*. 1986;163:903-921.
11. Ferrone S, Marincola FM. Loss of HLA class I antigens by melanoma cells: molecular mechanisms, functional significance and clinical relevance. *Immunol Today*. 1995; 16:487-494.
12. Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Pérez-Villar JJ, López-Botet M, Duggan-Keen M, et al. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today*. 1997;18:89-95.
13. Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:3491-3494.
14. Wakabayashi O, Yamazaki K, Oizumi S, Hommura F, Kinoshita I, Ogura S, et al. CD4+ T cells in cancer stroma, not CD8+ T cells in cancer cell nests, are associated with favorable prognosis in human non-small cell lung cancers. *Cancer Sci*. 2003;94:1003-1009.
15. Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology*. 2000;36:8-16.