

## CASE REPORT

### 自然退縮を認めた肺腺癌の1例

田中陽子<sup>1</sup>・長田由佳<sup>1</sup>・藤並 舞<sup>1</sup>・  
田子謙太郎<sup>1</sup>・竹嶋 好<sup>1</sup>・佐々木義明<sup>1</sup>

#### A Case of Pulmonary Adenocarcinoma That Regressed Spontaneously

Yoko Tanaka<sup>1</sup>; Yuka Nagata<sup>1</sup>; Mai Fujinami<sup>1</sup>;  
Kentaro Tago<sup>1</sup>; Yoshimi Takeshima<sup>1</sup>; Yoshiaki Sasaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Japan Community Health Care Organization Osaka Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Spontaneous regression of cancer is rare. There are some reports of the spontaneous regression of lung cancer, possibly due to immunological mechanisms, but the causes of spontaneous regression remain unclear. **Case.** A man in his 80s underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) at the department of gastrointestinal medicine of our hospital in May 2013. Follow-up chest computed tomography revealed a growing nodular shadow in his left upper lobe, and he was referred to our department in December 2014. The patient refused to undergo bronchoscopy, and the nodular shadow grew with his serum CEA level increasing. He was eventually persuaded to undergo bronchoscopy. The lesion was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma. He refused to be treated because of his old age, and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) demonstrated an uptake in not only the nodular shadow but also the mediastinal and supraclavicular lymph nodes. However, his nodular lesion regressed and serum CEA levels decreased without treatment. A reduced uptake in the nodular lesion and lymph nodes was observed on FDG-PET. He neither changed his lifestyle nor took any new drugs or supplements during this period. However, he showed regrowth of the lung cancer three and a half years after the spontaneous regression. **Conclusion.** We encountered a case of the spontaneous regression of pulmonary adenocarcinoma. As such cases are rare, we report the details and a literature review.

(JLCC. 2019;59:476-481)

**KEY WORDS** — Pulmonary adenocarcinoma, Non-small cell lung cancer, Spontaneous regression

Corresponding author: Yoko Tanaka.

Received March 21, 2019; accepted July 10, 2019.

**要旨** — **背景.** 悪性腫瘍の自然退縮は、稀ではあるが報告されている。肺癌での報告もあり、免疫学的機序の関与などが推測されているが原因は明らかではない。**症例.** 80代、男性。2013年5月、早期胃癌に対し内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行された。2014年11月、胸部CT上左上葉に増大する結節影が認められ、精査加療目的に同年12月当科紹介となった。気管支鏡検査の同意が得られず、画像フォローをしていたが、肺結節の増大とCEAの上昇を認めたため再度説得し、2015年6月に気管支鏡検査を施行。低分化腺癌と診断された。高齢を

理由に治療を拒否され、画像で経過観察した。FDG-PET検査では結節影のほか縦隔・鎖骨上窩リンパ節にも集積していたが、その後無治療で腫瘍は縮小、CEA値とFDG-PET検査の集積も改善した。この間生活習慣の変化はなく、新たな薬やサプリメントの摂取も行っていない。しかし、自然退縮から約3年半後再増殖した。**結論.** 肺腺癌での自然退縮の症例を経験した。本邦・海外を含め稀少であるため、若干の文献的考察を含めて報告する。**索引用語** — 肺腺癌、非小細胞肺癌、自然退縮

<sup>1</sup>JCHO 大阪病院内科。  
論文責任者：田中陽子。

受付日：2019年3月21日、採択日：2019年7月10日。

## はじめに

悪性腫瘍の自然退縮とは、有効とされる治療を受けずに部分的もしくは完全に腫瘍が消失する現象である。<sup>1</sup> 本邦では岩永が2006年から2011年に国内で報告された自然退縮した癌の症例を分析し、約12,000人に1人の頻度と報告した。<sup>2</sup> 肺癌のほか、悪性リンパ腫や腎癌、肝細胞癌などで自然退縮の報告例がある。今回我々は、自然退縮を認めた肺腺癌の1例を経験した。

## 症 例

症例：80代、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：早期胃癌、大腸ポリープ（2013年）。

喫煙歴：20本/日×60年間。

石綿・粉塵吸入歴：なし。

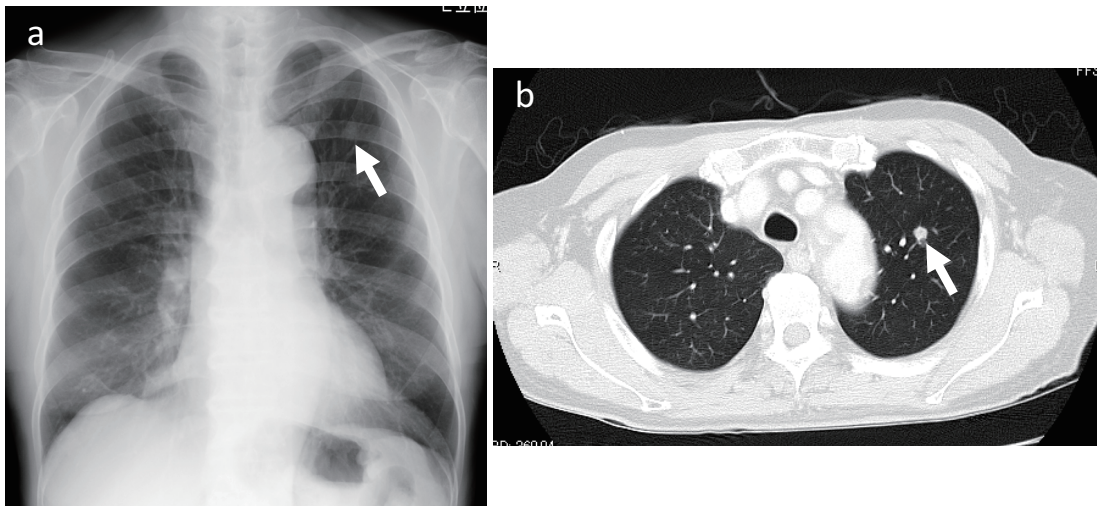
家族歴：兄膀胱癌。

現病歴：2013年5月、早期胃癌に対し当院消化器内科でESDを施行された。2014年11月、転移・再発検索のため施行した胸部CT左上上葉に増大する1 cm大の結節影を認め、CEAが6 ng/mlと陽性であったことから（Table 1）、肺癌疑いにて同12月当科紹介となった。気管支鏡検査は拒否されたため画像での経過観察とした。しかし2014年11月に6 ng/mlだったCEAは経時的に上昇し、2015年5月には151 ng/mlに至った。胃癌の再発やそのほかCEA上昇の原因となる疾患が認められないこと、結節影が増大していることから原発性肺癌が強く疑われたため再度本人を説得し、2015年6月気管支鏡検査のため入院となった。

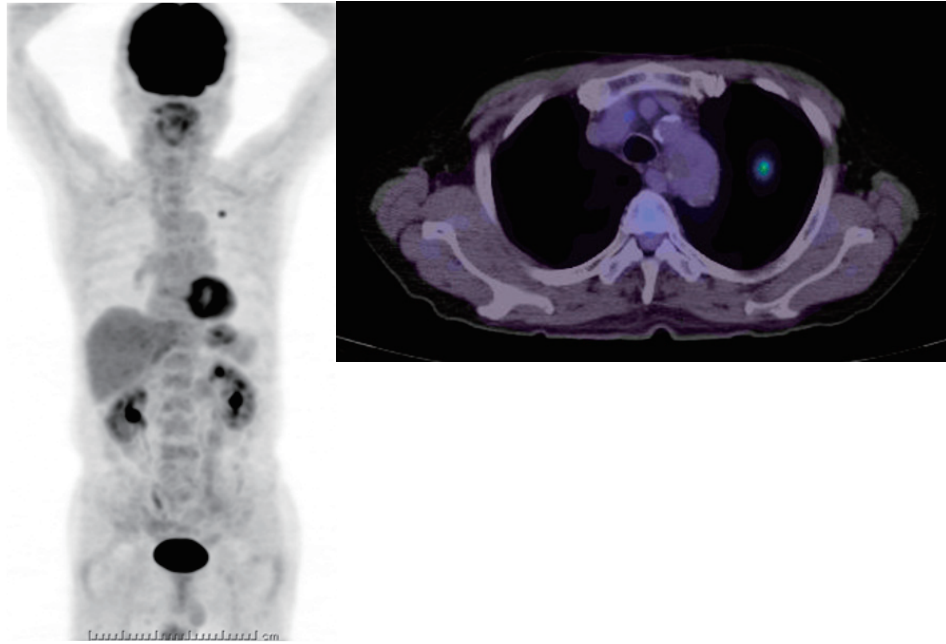
入院時現症：身長：164.1 cm、体重：61.9 kg、体重減少

**Table 1.** Laboratory Data on Presentation to Our Department

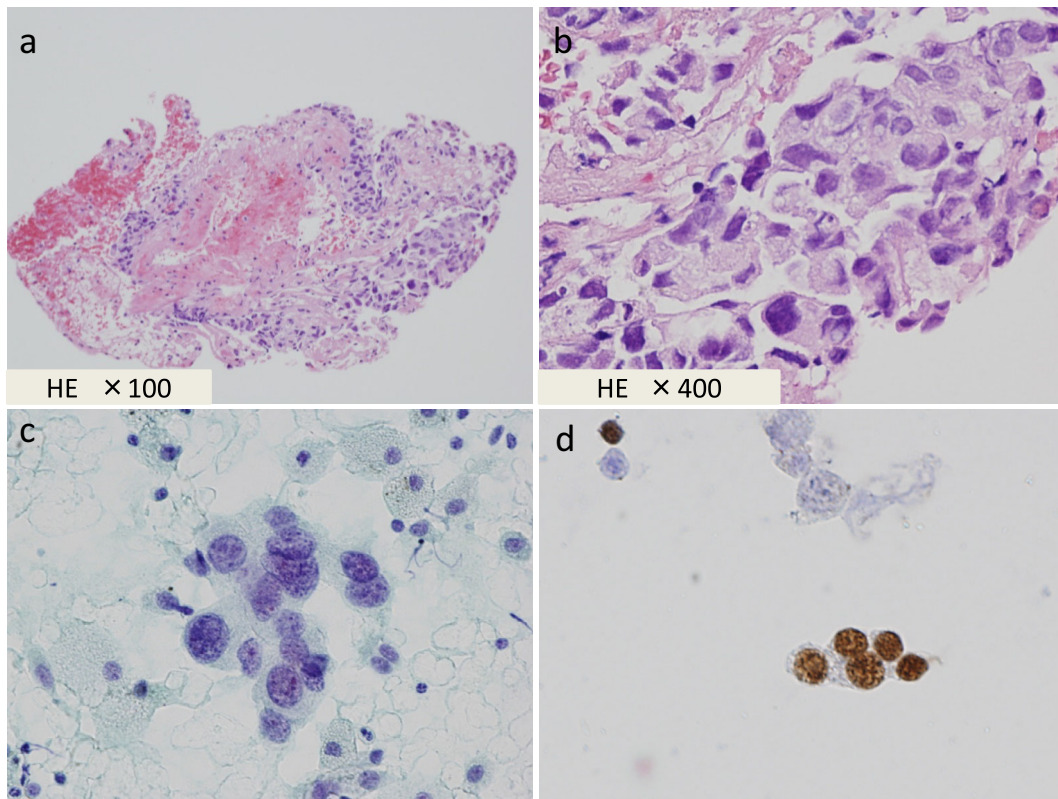
Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	7800/ $\mu$ l	TP	6.8 mg/dl	CEA	6 ng/ml
Neu	58.6%	ALB	4.0 mg/dl	CA19-9	3 U/ml
Lym	32.3%	BUN	14 mg/dl		
Eos	3.7%	Cre	0.86 mg/dl	Cyfra	2.2 ng/ml
Baso	0.5%	Na	140 mEq/l	ProGRP	53.4 pg/ml
Mono	4.9%	K	4.4 mEq/l	NSE	8.1 ng/ml
RBC	$438 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	106 mEq/l		
Hb	14.1 g/dl	Ca	8.9 mg/dl		
Plt	$24.9 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-bil	0.6 mg/dl		
		AST	16 IU/l		
		ALT	9 IU/l		
		LDH	125 IU/l		
		AMY	72 IU/l		



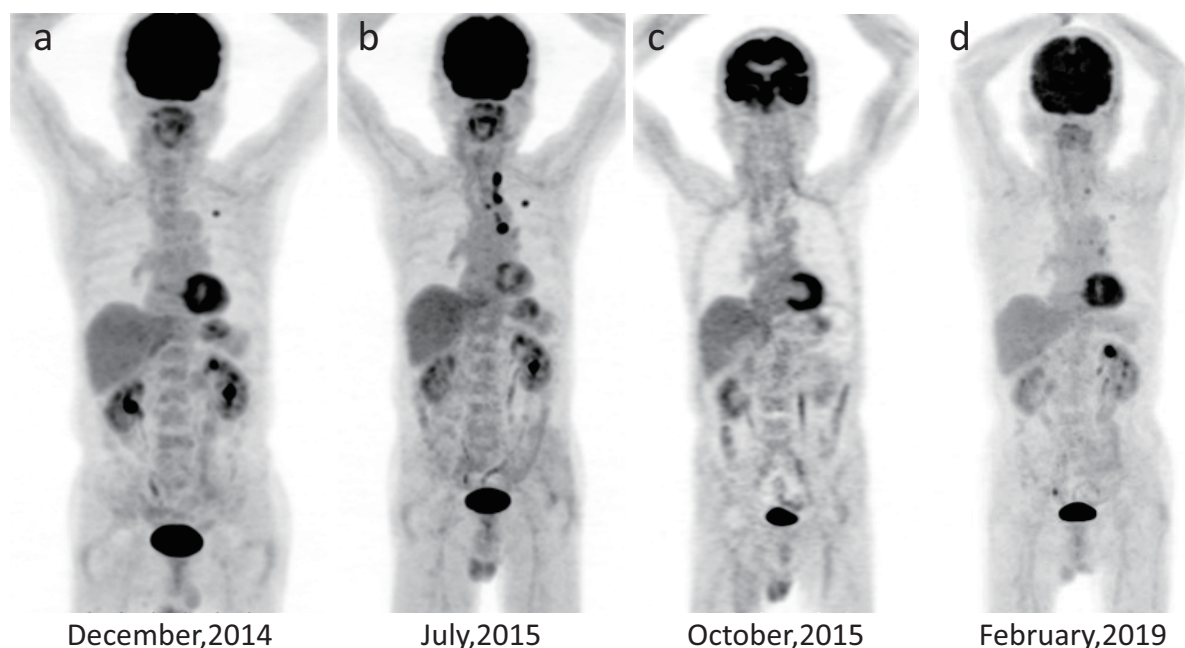
**Figure 1.** **a:** The chest radiograph at presentation to our department showing a nodular lesion (arrow). **b:** Chest computed tomography (CT) showing a nodular lesion in S<sup>1+2</sup> of the left lung (arrow).



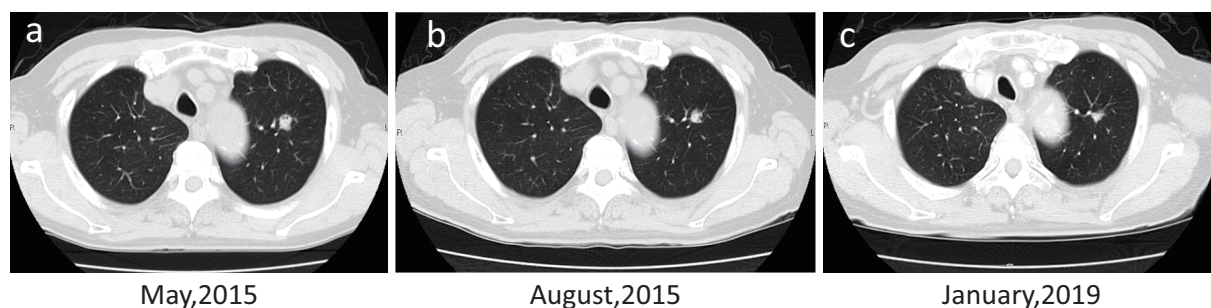
**Figure 2.** An FDG-PET image showing the abnormal accumulation of FDG in the left upper lobe ( $SUV_{max}$  3.5).



**Figure 3.** Microscopic findings of the transbronchial biopsy. HE staining: **a:**  $\times 100$ , **b:**  $\times 400$ . The nodule was composed of atypical cells. Some had a foamy cytoplasm, and their nucleus was eccentric, which was characteristic of adenocarcinoma. Neither NK cells nor T lymphocytes infiltrated around the carcinoma. **c:** Brushing cytology. Papanicolaou staining  $\times 400$ . These cells have atypicality and were diagnosed as class V. **d:** Immunostaining for TTF-1  $\times 400$ .



**Figure 4.** Progression according to FDG-PET findings. **a:** FDG-PET from December 2014 showing the abnormal accumulation of FDG in the left upper lobe ( $SUV_{max}$  3.5). **b:** FDG-PET from July 2015 showing the abnormal accumulation of FDG in not only the left upper lobe ( $SUV_{max}$  4.6) but also in the lymph nodes. **c:** FDG-PET from October 2015 showing no abnormal accumulation of FDG. **d:** FDG-PET from February 2019 showing the abnormal accumulation of FDG in not only the left upper lobe ( $SUV_{max}$  2.1) but also in the lymph nodes.



**Figure 5.** **a:** Chest CT from May 2015. **b:** Chest CT from August 2015. The nodular lesion had regressed compared with May 2015. **c:** Chest CT from January 2019. The nodular lesion is still regressing.

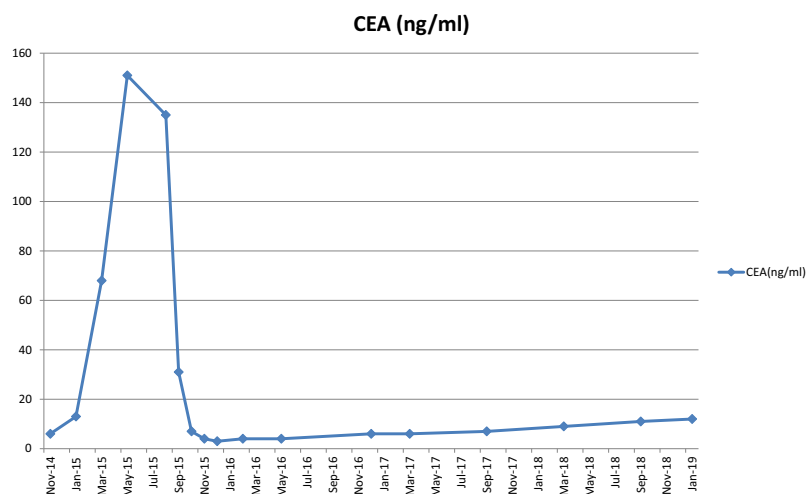
なし。血圧：130/71 mmHg，脈拍：83 回/分，体温：36.7°C， $SpO_2$ ：96%（室内気）。心音問題なし，肺：雑音なし。浮腫なし。

当科紹介時から入院までの画像所見：胸部 X 線で左上肺野に結節影あり（Figure 1a）。胸部 CT：左  $S1^{+2}$  に 11 mm 大の辺縁不整の結節影を認めた（Figure 1b）。有意なリンパ節腫脹なし。FDG-PET：左上葉の結節に一致して  $SUV_{max}$  3.5 の集積を認めた（Figure 2, 4a）。

経過：気管支鏡検査の結果，細胞の特徴および TTF-1 陽性から低分化腺癌と診断された（Figure

3a, 3b, 3c, 3d）。頭部 MRI では脳転移を認めなかったが，7 月の FDG-PET 検査にて左鎖骨上窩リンパ節にも集積を認め，cT1aN3M0 Stage IIIB（第 8 版では cT1bN3M0 Stage IIIB）と診断した（Figure 4b）。本人と家族が高齢を理由に治療を拒否され，画像で経過観察をすることとなった。

2015 年 8 月に CEA は 135 ng/ml と軽度減少し，CT 上も同年 5 月に比べ結節影は縮小していた（Figure 5a, 5b）。同年 9 月放射線治療に対し同意が得られたが，その際 CEA が 31 ng/ml と著減していた。治療を延期



**Figure 6.** Progression of CEA. The CEA value peaked in May 2015. It then declined from August of that year and became negative in November. However, the CEA value became positive (6 ng/ml) in December 2016 and gradually increased thereafter.

し、2015年10月にFDG-PET検査を再検したところ、原発巣は11 mmから6 mmまで縮小し、リンパ節への有意な集積も認められなかった(Figure 4c)。11月にはCEAが陰性化し(Figure 6)、画像で経過観察を続けることとなった。

この間、抗癌剤を含め癌に対する治療は行っておらず、本人も生活習慣の変化および(喫煙も継続)民間療法、サプリメントや新たな薬の摂取は行っていなかった。腫瘍の縮小とナチュラルキラー細胞(NK細胞)に代表される細胞性免疫の活性化の関連性を示唆した文献があり、<sup>3</sup>本症例でもNK細胞活性を測定したところ50%(基準値:18~47%)と高値であった。

一度陰性化したCEAであったが、2016年12月に6 ng/mlと再度陽性化し、緩徐に上昇したが画像上あきらかな再増大は認められなかった。2019年1月にCEAは12 ng/mlに至ったが(Figure 6)、CT上原発巣は縮小したままであった(Figure 5c)。しかし、左鎖骨上窩リンパ節が短径1 cm未満ではあったが前回より増大していたため、2月にFDG-PET検査を施行した。原発巣は11 mmと増大し、左鎖骨上窩リンパ節にも集積を認め、再増殖と考えられた(Figure 4d)。NK細胞活性は53%と高値のままであった。化学療法を考慮し、ドライバー遺伝子変異や転座について調べたところ、EGFR遺伝子変異陰性、ALK遺伝子転座陰性、ROS-1遺伝子転座とBRAF遺伝子変異は検体不足で測定できなかった。また、PD-L1陽性細胞は1%未満であった。

## 考察

癌の自然退縮とは、有効とされる治療を受けることなく部分的もしくは完全に腫瘍が消失することである。<sup>1</sup>本症例においてCEAが減少に転じたのは2015年5月から8月の間である。喫煙を含めた生活習慣の変化や食生活の変化、新たな薬やサプリメント摂取などは認められておらず、6月に気管支鏡検査を施行した以外特記事項はない。癌の自然退縮の機序として、①免疫学的機序、②成長因子とサイトカインの発現、③分化の誘導、④ホルモンの機序、⑤発癌物質の除去、⑥腫瘍の壊死、⑦血管新生の抑制、⑧心因性機序、⑨アポトーシス、⑩後成的機序、などがあげられている。<sup>4</sup>感染症の合併や侵襲的な検査の後に縮小する症例報告もあり、免疫学的機序が特に重要な要因と言われている。

自然退縮を示した肺癌のうち、小細胞肺癌では傍腫瘍症候群との関連が示唆されている文献があり、<sup>5</sup>非小細胞肺癌では生検など侵襲的な検査を契機に免疫系が賦活され、縮小に至ったと推測されている文献が存在する。<sup>6,7</sup>本症例においても気管支鏡検査の後に縮小しており、生検などの侵襲が誘因となった可能性がある。

癌に対する免疫において、NK細胞や細胞障害性T細胞は重要な役割を果たしている。NK細胞活性が高かった自然退縮肺癌や、<sup>3</sup>癌巣内にCD8陽性T細胞の浸潤が認められ、腫瘍障害性に働いた結果、原発巣の縮小を引き起こした可能性を示唆された肺癌の症例が報告されている。<sup>8</sup>本症例では退縮前後での比較はできて

いないが、退縮後に測定したNK細胞活性は上昇していた。一般に進行癌ではNK細胞活性は低下するといわれており、Stage IIIBの状態でも高値であったことから自然退縮に関与した可能性はある。

Kappaufらや河井らの文献では、2か月から19年で自然退縮後に再増悪する症例が報告されており<sup>9,10</sup>本症例でも3年半で再増殖した。しかし、CEAが陽性化してから画像上再増殖と診断されるまで約2年2か月であり、退縮前の経過に比べてCEAの上昇や経過は明らかに緩徐である。再増大時のNK細胞活性も高値であり、再増殖の抑制に関与した可能性は否定できない。

## 結 論

今回我々は、自然退縮した肺腺癌の1例を経験した。稀ではあるが悪性腫瘍でも自然縮小する症例があり、画像上縮小を示しても悪性腫瘍の可能性を否定することはできない。また自然縮小後再増悪する症例もあり、縮小後も定期的なフォローが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に関してご指導くださいました当院病理科中井千晶先生、吉田康之先生に深謝を申し上げます。

本論文の要旨は第86回日本呼吸器学会近畿地方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. 岩永 剛. がんの自然退縮. 癌と化学療法. 2013;40:1475-1487.
3. 中西京子, 大崎能伸, 中尾祥子, 徳差良彦, 三代川齊之, 菊池健次郎. 自然縮小した肺小細胞癌の1例. 肺癌. 2002;42:55-59.
4. Papac RJ. Spontaneous Regression of Cancer: Possible Mechanisms. *In Vivo*. 1998;12:571-578.
5. 濱川侑介, 太田真一郎, 淡島舞子, 藤倉雄二, 叶宗一郎, 川名明彦. 自然退縮を示した傍腫瘍性神経症候群合併抗Hu抗体陽性小細胞肺癌の1例. 日本呼吸器学会誌. 2018;7:146-150.
6. 野木森智江美, 山本 寛, 野中敬介, 佐塚まなみ, 濱谷広頌, 山田浩和. 無治療にて自然退縮を認めた高齢者肺扁平上皮癌の1例. 日本老年医学会雑誌. 2017;54:555-559.
7. Ogawa R, Watanabe H, Yazaki K, Fujita K, Tsunoda Y, Nakazawa K, et al. Lung cancer with spontaneous regression of primary and metastatic sites: A case report. *Oncol Lett*. 2015;10:550-552.
8. 守山千夏, 山崎浩一, 横内 浩, 菊池英毅, 大泉聡史, 西村正治. 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. 肺癌. 2008;48:112-117.
9. Kappauf H, Gallmeier WM, Wunsch PH, Mittelmeier HO, Birkmann J, Büschel G, et al. Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1997;8:1031-1039.
10. 河井康孝, 須甲憲明, 福元伸一, 竹内 裕, 大泉聡史, 原田真雄. 原発巣, リンパ節転移巣がともに自然退縮したG-CSF産生肺大細胞癌の1例. 肺癌. 2013;53:227-233.