

症例報告

多発の肝転移巣が自然退縮した胃癌の1例

假屋理沙，辻本広紀，藤嶋誠一郎，堀口寛之，上畑直之，品田花絵，鈴木崇文，
神津慶多，板崎勇二郎，上野秀樹

防医大誌 (2025) 50 (3) : 105 – 110

要旨：胃癌の同時性肝転移は多発例が多く，標準治療は全身化学療法とされているが予後は不良である。今回，胃癌多発肝転移の診断後，無治療経過中に肝転移が自然退縮を示した稀な症例を経験したため報告する。

症例は70歳代男性。X-1年7月より前立腺癌骨転移に対しホルモン療法を受けていた。X年7月，吐血と下血を主訴に救急搬送された。内視鏡検査で胃体下部後壁に平坦な隆起を伴う3型腫瘍を認め，生検で高分化型管状腺癌と診断。造影CTでは肝両葉にわたり最大径13 mmの18個の結節が確認され，cT4aN2H1 Stage IVと診断されたが，患者の希望で化学療法は行わず緩和治療の方針となった。X+1年10月，再度の吐血で搬送され，著明な貧血を認めたため紹介入院。造影CTで肝転移は不明瞭となり，EOB-MRIで最大径8 mmの2カ所に縮小または消失が確認された。出血コントロールのため腹腔鏡下幽門側胃切除術を施行。その後，術後9か月目の造影CTで肝右葉に最大37 mmの転移巣4個が確認され，肝生検で胃癌転移と診断。外来で経過観察中，X+3年4月に永眠された（初診から33か月後）。本症例は，無治療の経過中に肝転移が自然退縮し，一部が消失した極めて稀な例である。悪性腫瘍の自然退縮のメカニズムを解明するには，さらなる症例の蓄積が必要である。

索引用語： 胃癌肝転移 ／ 自然退縮 ／ ホルモン療法

緒 言

悪性腫瘍の自然退縮 (spontaneous regression of cancer) は，「治療を行っていない，または治療が十分でないにもかかわらず，腫瘍が部分的または完全に縮小・消失する現象」と定義され¹⁾，悪性腫瘍の6～10万例に1例に起こるとされ，極めてまれな病態である²⁾。今回我々は，胃癌多発肝転移の診断後，本人希望により約1年間無治療で経過観察したところ，画像上多発肝転移が著明に縮小もしくは消失した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳代の男性。

主訴：吐血。

既往歴：高血圧，前立腺癌骨転移，閉塞性動脈硬化症（ステント留置後，抗凝固療法中）。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：X-1年7月より他院で前立腺癌骨転移に対してホルモン療法 (Bicalutamide) 中であった。X年7月に吐血，下血を主訴に当院へ救急搬送された。精査の結果，胃体下部後壁に3型腫瘍を認め，生検で高分化管状腺癌と診断された。造影CT，プリモビスト造影magnetic resonance imaging (EOB-MRI) では肝両葉にわたり，最大径13 mmの18個の結節を認め多発肝転移と判断し，cT4aN2H1 cStage IVと診断した。本人は化学療法を希望されなかったため，緩和治療の方針として外来にて経過観察を行った。X+1年10月に吐血し，他院へ救急搬送となった。入院時Hb 5.0 g/dLと貧血の進行を認め，閉塞性動脈硬化症に対する抗凝固療法の中止が困難であったことから，出血予防のための胃切除が必要と判断され，当院へ転院となった。

入院時検査所見 (X+1 年10月)

血液検査所見：Hb 8.4 g/dLと貧血を認める他に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 1.2 ng/mL, CA19-9 3.3 U/mLと正常範囲内であった (表1)。

上部消化管内視鏡検査：胃体下部後壁に3型腫瘍を認め、出血原と考えられたが、内視鏡施行時には活動性の出血を認めなかった (図1)。X年7月の内視鏡所見と比較して、腫瘍周堤の肥厚が顕著となっていた。

造影CT所見：胃幽門前庭部に壁肥厚あり、小彎リンパ節 (15 mm, 12 mm), 腹腔動脈周囲 (9 mm) リンパ節は増大していたが、X年7月のCTで認められた肝転移巣は明らかでなかった (図2)。

た (図2)。

EOB-MRI所見：X年7月の所見と比較してS6病変 (8 mm) は不変であったが、その他の肝転移巣は縮小あるいは消失していた (図3)。

閉塞性動脈硬化症に対する抗凝固療法の中止が困難であったため、出血コントロール目的で姑息的に腹腔鏡下幽門側胃切除術を行う方針とした。

手術所見：手術時間は3時間34分、出血量は39 gであった。肝S3表面に白色の結節を認めたため部分切除した (図4A)。腹腔鏡下にエコー施行し、S6にMRIで指摘されていた腫瘤性病変を認めた。ソナゾイド造影にて早期に造影されず転移性肝腫瘍と考えられたが、術後体表から

表1. 入院時検査所見

生化学		血算		凝固		
総ビリルビン	0.3 mg/dL	白血球数	7400 / μ L	PT活性	102.8%	
AST	20 IU/L	赤血球数	2.79×10^6 / μ L	INR	0.99	
ALT	13 IU/L	ヘモグロビン	8.4 g/dL	APTT	24.9sec	
総蛋白	6.1 g/dL	ヘマトクリット	27.3%	腫瘍マーカー		
アルブミン	3.7 g/dL	血小板数	278×10^5 / μ L			
アミラーゼ	128 IU/L				CEA	1.2 U/mL
尿素窒素	47 mg/dL				CA19-9	3.3 U/mL
クレアチニン	0.96 mg/dL					
Na	147 mEq/L					
K	4.9 mEq/L					
Cl	109 mEq/L					
CRP	0.3 mg/dL以下					

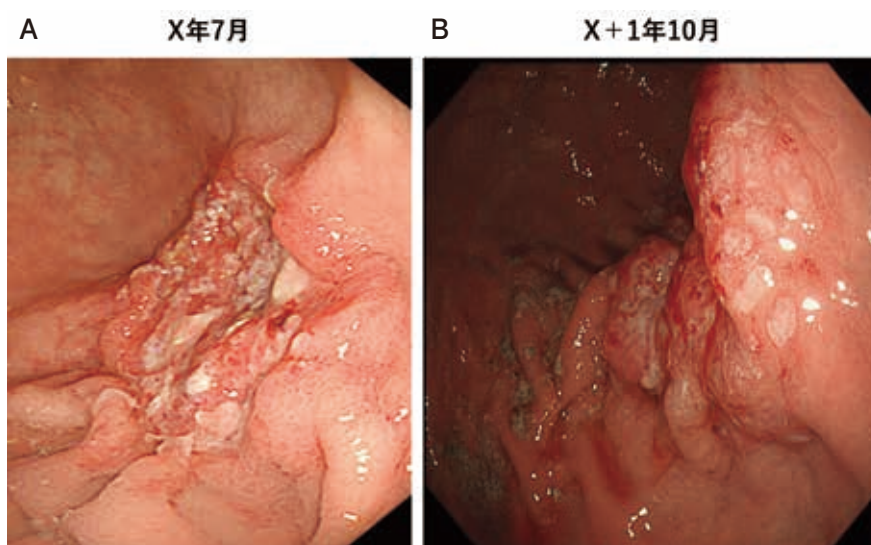


図1. 上部消化管内視鏡写真 (A: X 年7月, B: X+1 年10月)

A：胃体下部大彎後壁より3型腫瘍を認め、生検にて高分化管状腺癌と診断された。
B：明かな出血はなかったものの、周堤の肥厚を認めた。

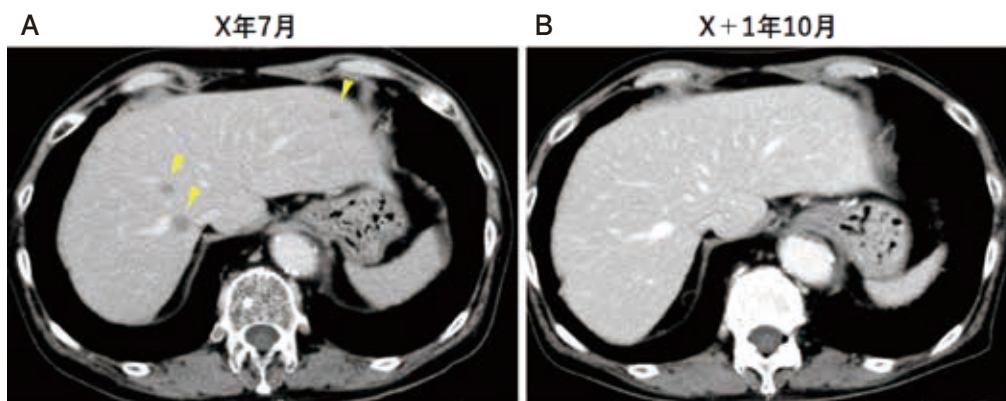


図2. 造影CT検査 (A: X年7月, B: X+1年10月)

A: 造影CTでは肝両葉にわたり, 最大径13 mmの18個の結節を認め多発肝転移と判断した (矢頭)。
B: ダイナミックCTを撮像したが, S6の1個の転移巣を除き, Aで認められた結節は消失していた。

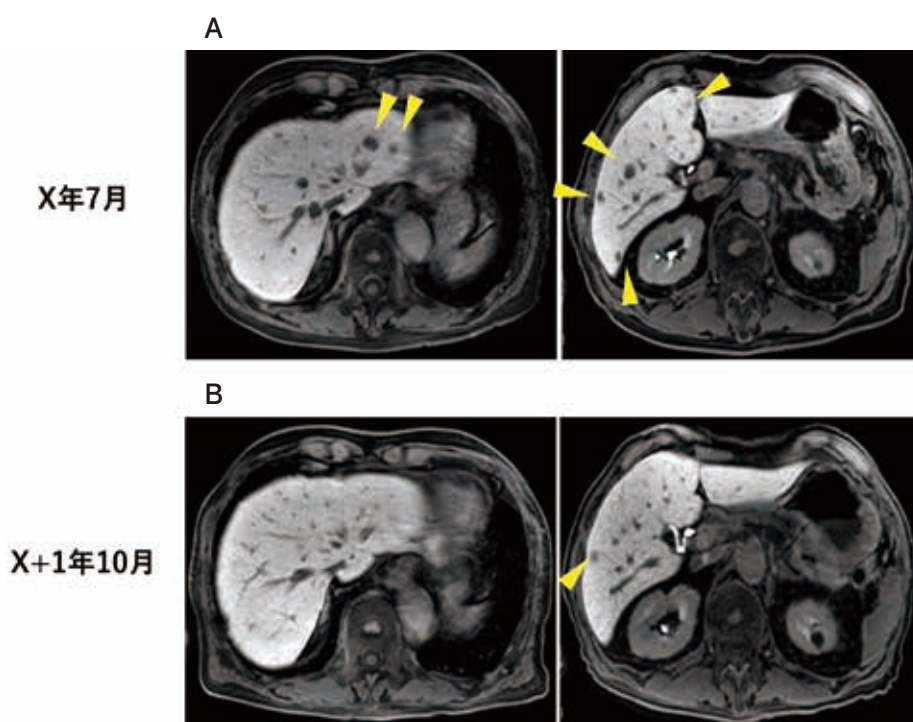


図3. EOB-MRI 検査 (A: X年7月, B: X+1年10月)

A: 肝両葉にわたり, 最大径13 mmの18個の結節を認めEOB欠損像をみとめた (矢頭)。
B: 肝S6のEOB欠損像をのぞき, Aで認められた多発肝転移はほぼ消失していた。

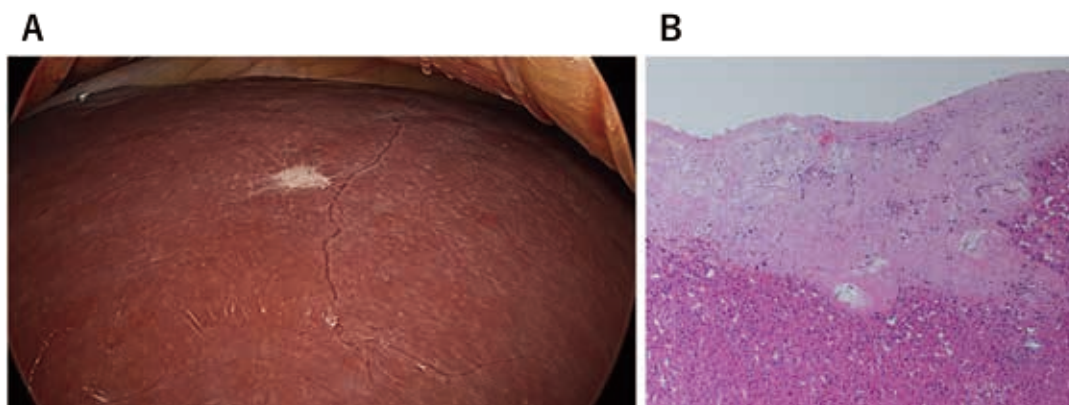


図4. 腹腔鏡下幽門側胃切除時のS3の肝結節と病理所見

A: 腹腔鏡下幽門側胃切除時に肝S3に白色の結節を認め, 部分切除した。
B: 病理学的に肝被膜から被膜直下の膠原線維の増生からなる線維化が認められ, 悪性所見を認めなかった。

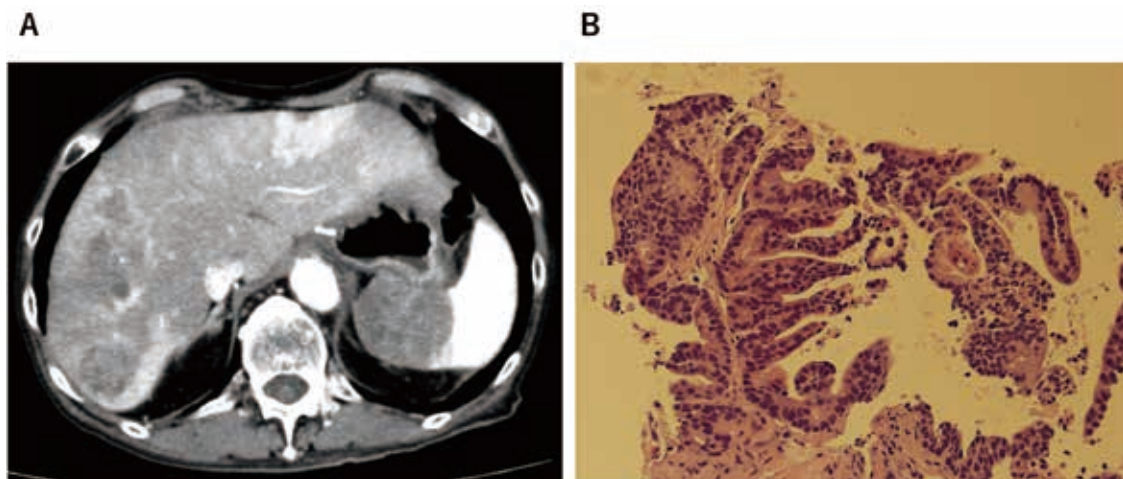


図5. 造影CTと肝生検組織像

A: 造影CTで肝右葉に最大径37 mmの転移巣を4個、脾臓にも転移を認めた。

B: 組織学的に類円形核と好酸性円柱状胞体を有する腫瘍細胞が管状、乳頭状に増殖する腫瘍細胞を認め、CDX2, cytokeratin (CK) 20が一部で陽性、CK7陰性であり、胃癌の肝転移と診断された。

の生検が可能と考え、生検は行わなかった。病理組織学的所見：肝S3の結節はfibrosisの診断で悪性所見を認めなかった（図4B）。治療経過：術後体表からの肝腫瘍の生検および治療の希望はなく、best supportive care (BSC)の方針でフォローしていた。術後9か月（X+2年7月）の造影CTで脾転移と肝右葉に最大径37 mmの転移巣を4個認めた（図5A）。肝転移が自然退縮後に再増大した経緯を説明したところ、原発巣の同定を目的とした検査に同意が得られたため、肝生検を施行した。その結果、組織学的に胃癌肝転移と診断された（図5B）。その後、BSCとして経過観察していたが、X+3年4月に永眠された。なお、本論文の作成、公表については家族から文書にて承諾を得た。

考 察

悪性腫瘍の自然退縮は極めてまれな病態であるものの、古くからその現象が知られている¹⁾。自然退縮に関する報告では、腎細胞癌や悪性黒色腫、神経芽細胞種のほか、悪性リンパ腫や白血病などの血液系悪性疾患に多くみられるとされている²⁾。医学中央雑誌で（2000年以降）「転移巣」、「自然退縮」をキーワードとして検索したが、本症例のように転移巣が自然退縮し、原発巣やリンパ節転移が進行するような逆説的な経過を示した報告は見当たらなかった。

肺小細胞癌では自然退縮例の予後が良好であ

ると報告されている³⁾。伊藤らは、Stage III期以上の5例を含む11例において、全例原病による死亡例がなかった（平均観察期間64.3か月）と報告している。化学療法の進歩により予後延長効果が報告されているものの、Stage IV胃癌の予後は依然12～15か月程度とされている⁴⁾。しかし本症例においては、化学療法を行っていないにもかかわらず、初診時から33か月生存しており、胃癌においても自然退縮例では悪性度が低い可能性がある。

悪性腫瘍の自然退縮のメカニズムは科学的に解明されていないが、物理的要因、遺伝的要因、内分泌的要因、免疫学的要因などが考えられている。

物理的要因としては、隆起性大腸癌において、腸蠕動による刺激や腫瘍のねじれによる虚血が自然脱落を引き起こした症例が報告されている⁵⁻⁷⁾。しかし本症例は管腔臓器ではない多発肝転移であり、そのような物理的要因に該当する可能性は低いと考えられる。肝腫瘍では腫瘍栓や門脈血栓により腫瘍が虚血状態となり、アポトーシスを誘発する可能性も指摘されている^{8,9)}。本症例では、X年7月に確認された18個中17個の転移巣が縮小し、S6の1病変のみが残存したことから、部分的な虚血が原因で多発転移巣が自然退縮した可能性は低いと考える。

次に、Coleらは同一家族内で悪性腫瘍の自然消退がみられた症例を報告し、遺伝的要因の可

能性を示唆している¹⁾。本症例では、第一度近親者に悪性腫瘍の既往がないため、遺伝的要因については評価が困難であった。

内分泌的要因については、本症例では前立腺癌骨転移に対してBicalutamideを服用中で、BSCを選択した後も内服が継続されていたことから、肝転移巣の自然退縮との関連を完全に否定することはできない。特に、性ホルモンが胃癌の増殖に関与しているとの報告がある¹⁰⁾。Komineaらは、胃癌のアンドロゲン受容体 (AR) の発現が独立した予後不良因子であることを報告しており、本症例においても肝転移巣の腫瘍細胞がAR陽性であれば、Bicalutamideによる縮小が関与した可能性がある¹¹⁾。しかし、本症例では多発肝転移と診断される1年前からBicalutamideを服用していたため、自然退縮の主因とは考えにくい。

免疫学的要因としては、一部の感染症やワクチンの接種などによる腫瘍免疫の活性化が、腫瘍の自然退縮を引き起こす可能性が示唆されている¹²⁾。また輸血、漢方、ステロイドなどの免疫抑制につながる治療の中止が腫瘍免疫を賦活化するという報告もあるが^{9, 13, 14)}、本症例にはそれらの事実はない。Coleyらは丹毒の感染により腫瘍が縮小し、長期予後が得られた切除不能肉腫患者を報告している¹⁵⁾。しかし、重症感染症が持続すると、腫瘍免疫に重要なTh1サイトカイン (Interferon- γ など) の産生能が低下するという報告もある¹⁶⁾。本症例ではX年7月からX+1年10月までに特異的な感染症を発症した事実はないが、何らかの感染症や免疫学的要因が腫瘍の自然退縮に関与した可能性は否定できない。また、メトトレキセート関連リンパ増殖性疾患でのメトトレキセート中止後の自然退縮にPD-L1の発現が関与していることが報告しており、自然退縮とこれらのバイオマーカーの検索が必要と考える¹⁷⁾。

以上より、本症例における多発肝転移の自然退縮の明確な機序は明らかではなかったものの、免疫系、内分泌系、血流などが複雑に関与したことで生じた可能性がある。近年、胃癌に対しても免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が臨床応用されている¹⁸⁾。また手術侵襲や感染症などに関連する悪性腫瘍の増大も報告されて

おり、宿主の免疫状態が悪性腫瘍の進行や消退に影響を及ぼすことは明らかである¹⁶⁾。増殖悪性腫瘍の自然退縮は非常に稀な現象であるものの、このような症例における免疫学的評価は、ICIのバイオマーカー探索にも有用となる可能性がある。

結 語

今回、我々は胃癌肝転移診断後、1年間無治療で経過観察を行ったにもかかわらず、肝転移が縮小し、一部が消失した稀な症例を経験した。悪性腫瘍の自然退縮のメカニズムの解明には、さらなる症例の蓄積が必要である。

利 益 相 反

本論文に関して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Cole WH: Spontaneous regression of cancer: the metabolic triumph of the host? *Ann N Y Acad Sci.* 230: 111-141, 1974.
- 2) Papac RJ: Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev.* 22: 395-423, 1996.
- 3) 伊藤祥隆, 小林弘明: 自然退縮した肺小細胞癌の1例. *日呼外会誌* 27: 894-898, 2013.
- 4) Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, et al.: The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer.* 21: 315-323, 2018.
- 5) Shimizu H, Kochi M, Kaiga T, et al.: A case of spontaneous regression of advanced colon cancer. *Anticancer Res.* 30: 2351-2353, 2010.
- 6) 亀水 忠, 宗本義則, 藤沢克憲, 他: 術前に消失したと考えられる早期大腸癌の1例. *Gastroenterol Endosc.* 42: 1218-1222, 2000.
- 7) 東風 貢, 山家広子, 海賀照夫, 他: 自然消失した進行大腸癌の1例. *日臨外会誌* 69: 1717-1720, 2008.
- 8) Kato H, Nakamura M, Muramatsu M, et al.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: two case reports and a literature review. *Hepatol Res.* 29: 180-190, 2004.
- 9) Stoelben E, Koch M, Hanke S, et al.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma confirmed by surgical specimen: report of two cases and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 383: 447-452, 1998.
- 10) Liu Z, Zhang Y, Lagergren J, et al.: Circulating Sex Hormone Levels and Risk of Gastrointestinal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 32: 936-946, 2023.
- 11) Kominea A, Konstantinopoulos PA, Kapranos N, et al.: Androgen receptor (AR) expression is an independent unfavorable prognostic factor in gastric

- cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130: 253-258, 2004.
- 12) Challis GB, Stam HJ.: The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol.* 29: 545-550, 1990.
- 13) Abdelrazeq AS: Spontaneous regression of colorectal cancer: a review of cases from 1900 to 2005. *Int J Colorectal Dis.* 22: 727-736, 2007.
- 14) Sato Y, Fujiwara K, Nakagawa S, et al.: A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Cancer.* 56: 667-671, 1985.
- 15) Coley WB: The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins. *Proc R Soc Med.* 3: 1-48, 1910.
- 16) Tsujimoto H, Kobayashi M, Sugawara H, et al.: Potential mechanisms of tumor progression associated with postoperative infectious complications. *Cancer Metastasis Rev.* 40: 285-296, 2021.
- 17) Gion Y, Doi M, Nishimura Y, et al.: PD-L1 expression is associated with the spontaneous regression of patients with methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *Cancer Med.* 11: 417-432, 2022.
- 18) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 398: 27-40, 2021.

A rare case of spontaneous regression of multiple liver metastases from gastric cancer

Risa KARIYA, Hironori TSUJIMOTO, Seiichiro FUJISHIMA, Hiroyuki HORIGUCHI,
Naoyuki UEHATA, Hanae SHINADA, Takafumi SUZUKI, Keita KOUZU,
Yujiro ITAZAKI and Hideki UENO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2025) 50 (3) : 105 – 110

Abstract: The patient was admitted to our hospital emergency department in July of year X, complaining of hematemesis and melena. Endoscopic examination revealed a type 3 tumor on the lower part of the stomach. The biopsy confirmed well-differentiated adenocarcinoma. Contrast-enhanced (CE) tomography revealed 18 nodules in both lobes of the liver, and the clinical stage was determined to be cT4aN2H1 Stage IV. The patient declined chemotherapy, and supportive care was provided. In October X+1, the patient was readmitted because of hematemesis. Upon admission, severe anemia, attributed to bleeding from the gastric tumor, was identified. Although the lymph nodes around the stomach were enlarged on CE-CT, liver metastases were no longer clearly visible. Laparoscopic distal gastrectomy was performed to control the bleeding. At the 9-month postoperative CE-CT, four metastatic lesions in the right lobe of the liver were detected. The liver biopsy histologically confirmed gastric cancer metastases. The patient was followed up in the outpatient clinic but died in April X+3, 33 months after the initial diagnosis.

Conclusion: We encountered a rare case of spontaneous regression of liver metastases one year after the diagnosis of liver metastases from gastric cancer.

Key words: liver metastases from gastric cancer / spontaneous regression
/ hormone therapy