

## 症例報告

## 十二指腸転移を来したラブドイド形質を伴う大細胞肺癌の1例

小林成紀, 林雅太郎<sup>1)</sup>, 上田和弘<sup>1)</sup>, 濱野公一<sup>1)</sup>

山口県済生会下関総合病院外科 下関市安岡町8-5-1 (〒759-6603)

山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学分野(外科学第一)<sup>1)</sup> 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : ラブドイド形質, 大細胞肺癌, 十二指腸転移

## 和文抄録

症例は40歳代の男性で, 検診の胸部X線写真にて肺野の異常陰影を指摘された。原発性肺癌の疑いで右上葉切除術が行われ, pT2aN0M0と診断された。原発巣には大細胞癌と腺癌が同程度に混在し, 一部にラブドイド形質が認められた。補助化学療法施行にも関わらず, 術後7ヵ月目に腹痛を契機に十二指腸転移を指摘された。化学療法と膈頭十二指腸切除術が行われたが状態は改善せず, 初回術後11ヵ月目に永眠された。再発巣は, ほとんどがラブドイド形質を伴う大細胞癌で占められていた。本腫瘍は治療抵抗性で, 予後が不良である。完全切除後であっても嚴重な経過観察が必要であると同時に, 本腫瘍に対する標準的治療法の確立が望まれる。

## はじめに

腺癌, 大細胞癌, ラブドイド細胞と, 多彩な組織像を呈する原発性肺癌の手術例を経験した。術後早期に十二指腸転移を来し, 転移巣はほぼラブドイド細胞で占拠されていた。症例を提示し, 文献的に考察する。

## 症 例

症 例 : 40歳代, 男性。

主 訴 : 胸部X線写真の異常陰影。

既往歴 : 特記事項なし。

喫煙歴 : 30本/日×26年間 (20~46歳)。

職業歴 : アスベスト暴露歴なし。

家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 人間ドックの胸部X線写真で, 右上肺野の異常陰影を指摘された。気管支鏡下生検で悪性の診断は得られなかったが, CTでは肺癌が強く疑われたため, 手術目的に当科へ紹介となった。

## 初 回 入 院

入院時現症 : 身長167cm, 体重53kg。バイタルサインは安定しており, 他にも特記所見なし。

検査所見 : 血液検査や生理機能検査では, 異常所見はなかった。

CT : 右肺上葉に境界不明瞭, 辺縁不整な充実性腫瘤を認めた (図1)。領域リンパ節の腫脹はなく, 胸水や遠隔転移も認められなかった。

入院経過 : 右上葉原発性肺癌 (cT2aN0M0) の疑いと診断され, 手術が施行された。全身麻酔下でのcore needle biopsyを用いた術中迅速病理検査で大細胞癌 (疑い) と診断され, 右肺上葉切除術と肺門縦隔リンパ節郭清が施行された。

肺の病理組織 : 管腔構造をもつ腺癌成分 (図2a), 大型の核をもつ未分化な上皮系細胞が増生する大細

胞癌成分 (図 2 b), 小型で接着性が弱い Cytokeratin陽性, Vimentin陽性のラプドイド形質を示す成分 (図 2 c) が混在していた。

術後経過: ラプドイド形質を伴う大細胞肺癌 pT2aN0M0と診断し, 術後補助化学療法として CBDCA + PTX を 4 コース施行された。

### 二回目の入院

術後 7 ヶ月目に, 心窩部痛と背部痛が出現した。上部消化管内視鏡検査で十二指腸腫瘍が認められ, 精査加療目的に入院となった。

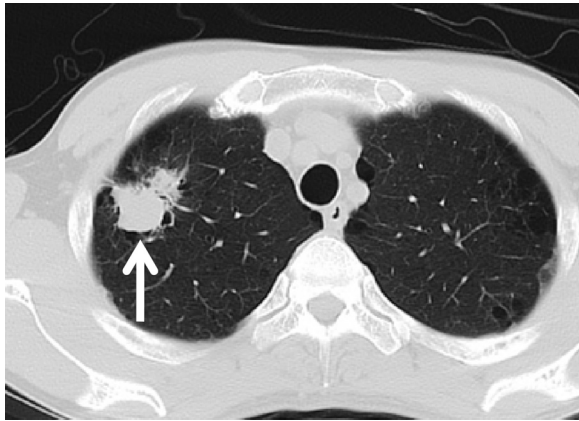


図 1

右肺上葉に, 境界不明瞭, 辺縁不整な充実性腫瘍が認められた。

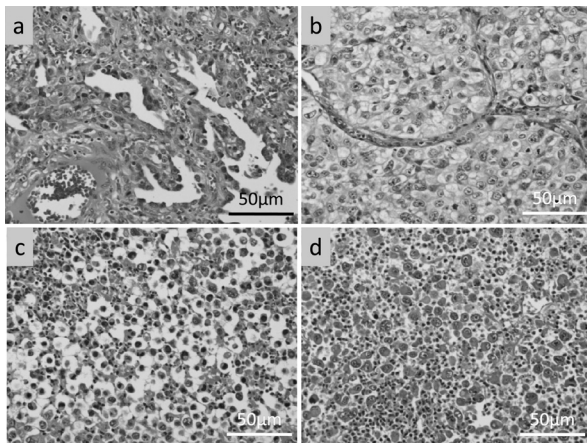


図 2

- 管腔構造をもつ腺癌成分が認められる。
- 大型の核をもつ未分化な上皮系細胞が増生する大細胞癌成分が認められる。
- 小型で接着性が弱い Cytokeratin陽性, Vimentin陽性のラプドイド形質を示す成分が認められる。
- 好酸性の細胞質封入体を伴った, 円形の細胞で構成されていた。

上部消化管内視鏡: 十二指腸下行脚に, 表面が不整な隆起性病変が認められた (図 3)。生検で, 転移性十二指腸腫瘍と判断された。

腫瘍マーカー: CEA 1.3 ng/ml, CA19-9 13.55 U/ml と, 共に正常範囲内であった。

CT: 十二指腸下行脚に, 造影効果を伴った腫瘍性病変が認められた (図 4)。

FDG-PET: 十二指腸下行脚部の腫瘍に, FDG の異常集積が認められた (SUVmax 11.0)。

経過: CDDP + DOC による治療が開始された。黒色便を認めていたが改善傾向であったため, 一旦退院とした。しかしすぐに嘔吐が出現し, 再入院と

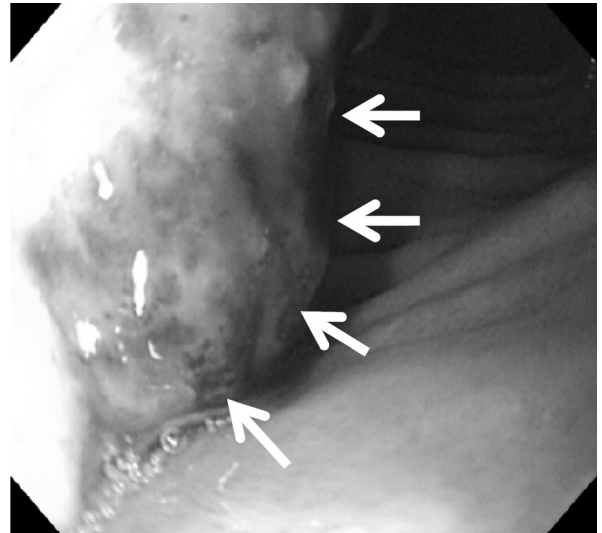


図 3

十二指腸下行脚に, 表面が不整な隆起性病変が認められた。

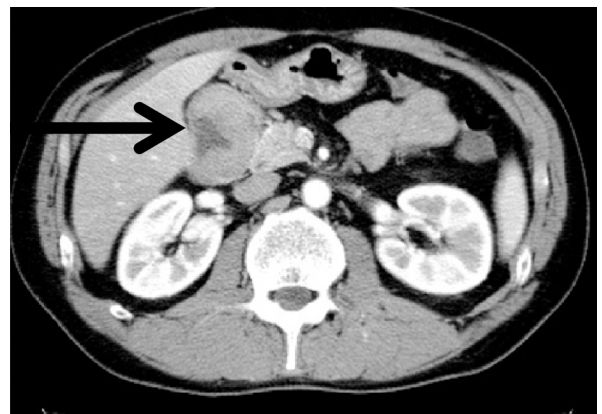


図 4

十二指腸下行脚に, 造影効果を伴った腫瘍性病変が認められた。

なった。術後8ヵ月目に、通過障害の改善を図るべく臍頭十二指腸切除術が施行された。

十二指腸の病理組織：好酸性の細胞質封入体をともなった、円形の細胞で構成されていた（図2d）。免疫染色では、Vimentin, EMA, Cytokeratinが陽性であった。肺癌の組織像と類似しており、肺癌の転移と考えられた。

術後経過：S-1の内服が開始されたが、すぐに多発肝転移が出現した。Erlotinibに変更して治療が継続されていたが、徐々に全身状態が悪化し、初回手術後11ヵ月目に永眠された。

## 考 察

肺癌は比較的早期に多臓器転移をきたしやすく、他の悪性腫瘍と比較して予後は不良である。しかし、小腸への転移はあまり多くなく、森田による399例の肺癌剖検報告<sup>1)</sup>によると、小腸への転移はわずか2.8%である。転移頻度の高い肺（55.6%）、肝臓（44.1%）、骨（43.1%）と比べてみても頻度が低いのがわかる。小腸転移の頻度が低いのは、腸蠕動のために血行性転移・リンパ行性転移共に癌細胞が着床しにくいことが考えられている<sup>2)</sup>。組織型でみると、大細胞癌、腺癌、小細胞癌、扁平上皮癌の順に転移の頻度が高いとされる<sup>3)</sup>。

ラブドイド腫瘍は、小児のWilms腫瘍の1亜系として最初に報告された<sup>4)</sup>。肺原発のラブドイド腫瘍が報告されたのは、1995年のColbyらによってであった<sup>5)</sup>。その後症例の蓄積がなされ、1999年のWHO肺胸膜腫瘍の組織型分類により、大細胞癌の特殊型に分類された。日本肺癌学会取扱規約第7版では、Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype (LCCRP)として、大細胞癌に分類されている。ラブドイド形質とは、豊富な好酸性の細胞質に、泡沫状で明瞭な核小体を有した偏在する核があり、好酸性の硝子様小球体を有する腫瘍細胞とされる。2004年度のWHO分類で、ラブドイド細胞を10%以上有するものをLCCRPと定義された。

大細胞癌は他の組織型と比べて悪性度が高く、発育や転移が早いために予後不良とされるが、Shimazakiら<sup>6)</sup>はラブドイド形質が10%以上の大細胞癌は、LCCRPの定義を満たさない大細胞癌と比較して有意に予後不良だったと報告している。本例

の原発巣においては、腺癌：大細胞癌：ラブドイド形質が5：5：1であったのに対し、転移巣ではほとんどがラブドイド形質であった。これは、1つ目の機序として、ラブドイド形質の成分のみが早期に転移を起こしたと考えられる。また2つ目の機序としては、肺癌幹細胞が転移した後にラブドイド形質への分化・成長速度が速くて優位になったとも考えられる。さらに3つ目の機序として、CDDP+DOC後に一旦症状の改善が得られていることから、腺癌と大細胞癌成分が傷害されてラブドイド成分が占めたのかも知れない。しかし、近石ら<sup>7)</sup>は化学療法を施行していないLCCRPの小腸転移を切除しており、90%以上がラブドイド形質であったと報告している。この報告は上述の2つ目の考え方を支持するものである。

多数の組織（重）型が混在する癌では悪性度が高いことが知られている。Harukiら<sup>8)</sup>は、腺癌の有する重型の数が癌の悪性度に関与すると述べている。2～3重型で構成される腺癌のグループよりも、4～5重型で構成される腺癌のグループの方が、リンパ管浸潤、静脈浸潤、リンパ節転移の陽性率が高く、結果として病期の進行度にも有意差がある。これは多彩な分化能を有する癌の方が、悪性度が高いことを示唆しているのかもしれない。ラブドイド形質は大細胞癌だけでなく、腺癌や大細胞神経内分泌癌にもみられるが、本症例では腺癌成分と大細胞癌成分との混在が見られた。中でも、壊死巣ではほとんどがラブドイド形質で占められていた。また、ラブドイド形質を伴う肺癌の報告はいずれも予後不良のことから、ラブドイド形質への分化能を有することは悪性度が高いといえるのかもしれない。

ラブドイド形質を伴う肺癌に対して、カルボプラチン+パクリタキセル、放射線±シスプラチン+イホスファミド、シスプラチン+CPT-11, pemetrexedなどいろいろな抗癌剤が試されてきているが<sup>9-11)</sup>、有効な治療法は確立されていない。しかし、ラブドイド細胞でEGFR遺伝子変異、HER-2が発現している症例ではgefitinib, trastuzumabの抗腫瘍効果が報告されており<sup>12, 13)</sup>、症例の蓄積が待たれる。

小腸転移に対して外科的切除が行われた報告は散見される。しかし、小腸転移の予後は極めて不良で、梁ら<sup>3)</sup>の報告によると症状が出現してからの中間生



存期間は1.6ヵ月とされる。小腸は管状構造で柔軟性に富むため、進行して初めて狭窄症状が出現する。小腸転移発見時の症状は、閉塞が最も多く、ついで穿孔、出血とされる。一般的に転移性腫瘍の外科的切除の適応は、全身状態が比較的良好で、切除により根治あるいは予後の改善が認められる場合のみとされる。しかし、自験例を含めて、これらの消化器症状を呈している場合には急性腹症と診断され、開腹手術にならざるを得ないのが現状である。

#### おわりに

標準的治療の確立が望まれるのはもとより、LCCRPは他の組織型と比べて腸管転移を来しやすく予後やQOLに関与することから、再発・転移の嚴重な経過観察が必要と思われる。

#### 引用文献

- 1) 森田豊彦. 教室における最近17.5年間の肺癌剖検例－肺癌399例の臨床病理学的解析－. 癌の臨床 1976 ; 22 : 1323-1337.
- 2) 中島 伸, 沖津 宏, 興石義彦, 於保健吉, 早田義博. 肺癌小腸転移の3切除例. 肺癌 1989 ; 29 : 701-705.
- 3) 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌における消化器転移の検討. 日胸疾会誌 1996 ; 34 : 968-972.
- 4) Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors : results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978 ; 41 : 1937-1948.
- 5) Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. In : Atlas of Tumor Pathology, Third Series. American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1995 ; 311-312.
- 6) Shimazaki H, Aida S, Sato M, Deguchi H, Ozeki Y, Tamai S. Lung carcinoma with rhabdoid cells : a clinicopathological study and survival analysis of 14 cases. *Histopathology* 2001 ; 38 : 425-434.
- 7) 近石泰弘, 井上政昭, 宗 哲哉, 川口 誠, 福岡順也, 安元公正. ラブドイド形質を伴う肺大細胞癌の一例. 日呼外会誌 2009 ; 23 : 71-77.
- 8) Haruki T, Shomori K, Shimori T, Taniguchi Y, Nakamura H, Ito H. The morphological diversity of small lung adenocarcinoma with mixed subtypes is associated with local invasiveness and prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 ; 39 : 763-768.
- 9) 芦沼宏典, 溝口裕一, 岩澤俊一郎, 多田裕司, 中谷行雄, 巽浩一郎. ラブドイド形質を伴った肺腫瘍の1例. 肺癌 2010 ; 50 : 292-296.
- 10) 小林尚寛, 山岡賢俊, 後藤行延, 佐藤幸夫, 南優子, 野口雅之. 小腸転移により穿孔をきたしたラブドイド形質を伴った肺腺癌の1例. 肺癌 2011 ; 51 : 34-39.
- 11) 鈴木奈緒子, 星 利良, 佐藤之俊, 吉田則行, 宮内栄作, 石川雄一, 他. ラブドイド細胞が目立った肺大細胞神経内分泌癌の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 2010 ; 49 : 15-19.
- 12) Kuwahara Y, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, et al. Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells In vitro and In vivo. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 5940-5948.
- 13) Katsumi Y, Kuwahara Y, Tamura S, Kikuchi K, Otabe O, Tsuchiya K, et al. Trastumab activates allogeneic or autologous antibody-dependent cellular cytotoxicity against malignant rhabdoid tumor cells and interleukin-2 augments the cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1192-1199.

## A Case of Large Cell Lung Carcinoma with Rhabdoid Phenotype Metastasized Solitarily to the Duodenum.

Seiki KOBAYASHI, Masataro HAYASHI<sup>1)</sup>,  
Kazuhiro UEDA<sup>1)</sup> and Kimikazu HAMANO<sup>1)</sup>

Department of Surgery, Saiseikai Shimonoseki  
General Hospital, 8-5-1 Yasuoka, Shimonoseki,  
Yamaguchi 759-6603, Japan

1) Department of Surgery and Clinical Science  
(Surgery I), Yamaguchi University Graduate  
School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube,  
Yamaguchi 755-8505, Japan

## SUMMARY

We report a case of non-small cell lung cancer with rhabdoid phenotype that was completely resected by right upper lobectomy and lymphadenectomy. Pathological examination revealed that the tumor was mainly consisted of adenocarcinoma and large cell carcinoma, combined, with scanty of rhabdoid phenotype. Regardless of postoperative chemotherapy, the patient developed duodenal metastasis 7 month postoperatively. According to the pathological examination of resected metastatic lesion, most of the tumor cells represented rhabdoid phenotype. Unfortunately, the patients died of the subsequent liver metastasis 11 month after initial operation. A close follow-up is needed for such non-small cell lung cancer with variety of pathological phenotype.