

## CASE REPORT

### 肺多形癌空腸腸間膜転移の1例 —転移部位30例の検討—

吉川 茜<sup>1</sup>・猶木克彦<sup>1,3</sup>・似鳥純一<sup>2</sup>・  
藤井知紀<sup>4</sup>・岡本浩明<sup>1,4</sup>・渡辺古志郎<sup>1,4</sup>

#### A Case of Pleomorphic Carcinoma with Jejunum Mesenterium Metastasis

Akane Yoshikawa<sup>1</sup>; Katsuhiko Naoki<sup>1,3</sup>; Jun-ichi Nitadori<sup>2</sup>;  
Tomoki Fujii<sup>4</sup>; Hiroaki Okamoto<sup>1,4</sup>; Koshiro Watanabe<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan; <sup>3</sup>Center for Comprehensive and Advanced Medicine, Keio University School of Medicine, Japan; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan.

**ABSTRACT — Background.** Pleomorphic carcinoma of the lung is a rare primary pulmonary malignancy and has a poor prognosis. Lung cancer has a low frequency of metastasis to the gastrointestinal tract to the metastasis (8.8%), but some reported that pleomorphic carcinoma of lung has relatively higher gastrointestinal tract metastasis compared to other lung cancer. **Case.** A 59-year-old man presented with an abnormal chest shadow. He underwent bronchoscopy and non-small cell lung carcinoma was diagnosed. The tumor was completely resected in May 2006, with right upper lobectomy and lymph node resection. The definitive pathological diagnosis was pleomorphic carcinoma of the lung, pathological stage IB. In July 2007, he had a low fever and elevated tumor marker (SCC), PET scan revealed upper abdominal tumor with 15 cm in with no abdominal symptoms. The abdominal tumor was resected and was diagnosed as mesenterium metastasis. Systemic chemotherapy was planned but without having chemotherapy his disease progressed and he died within 3 months with multiple organ dysfunction. **Conclusion.** We studied metastasis in 30 cases of pleomorphic carcinoma of the lung reported in Japan after 1999 at the time of the WHO revision. Twenty cases with 46 metastases were reported and the highest was gastrointestinal tract metastasis (20%) much higher than that of lung cancer in general (8.8%). Cases of gastrointestinal tract metastasis often present with acute abdomen, therefore it is recommended that abdominal symptoms should be carefully observed during the follow-up of pleomorphic carcinoma of the lung.

(JJLC. 2009;49:187-192)

**KEY WORDS —** Lung cancer, Pleomorphic carcinoma of the lung, Mesenterium metastasis, Gastrointestinal tract metastasis

Reprints: Katsuhiko Naoki, Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, 56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa 240-8555, Japan (e-mail: knaoki@pg7.so-net.ne.jp).

Received July 1, 2008; accepted November 17, 2008.

**要旨 — 背景.** 肺原発多形癌は稀であり、予後不良である。肺癌の消化管転移は8.8%と頻度が低いとされるが、肺多形癌では消化管転移が他の組織型に比し多いという報告がある。**症例.** 59歳男性。胸部レントゲン異常影のため当科初診。気管支鏡検査にて非小細胞肺癌と診断され、2006年5月右肺上葉切除およびリンパ節郭清を含む

根治術を施行。肺多形癌、病理病期IBと診断された。2007年7月微熱およびSCC上昇を認め、PET検査を施行。腹部症状を認めない段階で15cm大の上腹部腫瘍を認め腫瘍摘出術（および空腸部分切除術）を施行。腸間膜転移と診断した。全身化学療法を検討していたが、わずか3ヶ月で多臓器転移をきたし死亡した。**結論.** 1999

横浜市立市民病院<sup>1</sup>呼吸器内科、<sup>2</sup>呼吸器外科；<sup>3</sup>慶應義塾大学医学部包括先進医療センター；<sup>4</sup>横浜市立市民病院腫瘍内科。

別刷請求先：猶木克彦、横浜市立市民病院呼吸器内科、〒240-

8555 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岡沢町56(e-mail: knaoki@pg7.so-net.ne.jp)。

受付日：2008年7月1日、採択日：2008年11月17日。

年 WHO の改訂以降本邦で報告された肺多形癌 30 症例をまとめ、その転移先について検討した。消化管転移は急性腹症で発症することが多く、肺多形癌は消化管転移

をきたしやすいことを念頭において経過観察する必要があると考える。

**索引用語**——肺癌、肺多形癌、腸間膜転移、消化管転移

## はじめに

肺原発多形癌は、稀な腫瘍で、全肺腫瘍の 0.1～0.3% とされる。<sup>1</sup> 1999 年に WHO で定めた、肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類改訂第 3 版の中で、本腫瘍は新たに「多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」の中の「紡錘細胞あるいは巨細胞を含む癌（非小細胞癌）」の一つとして分類されている。肺多形癌は紡錘細胞癌または巨細胞癌が少なくとも 10% 以上占めることが定義である。<sup>2</sup> 肺多形癌は以前は大細胞癌、扁平上皮癌などに分類されていたと考えられ、今後報告が増加することが予想される。肺多形癌は、その急速な進行に起因すると考えられる稀な部位への転移が報告されており、その転移傾向に関しても文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：59 歳、男性。

主訴：微熱。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：5 歳；肺結核、45 歳；ASD にて Patch 閉鎖術を施行。

喫煙歴：1 日 20 本、20 年間。

現病歴：2006 年 3 月、当院心臓血管外科にて ASD 術後経過観察中、胸部レントゲン写真上異常影 (Figure 1) を指摘され、当科初診となった。胸部 CT 上 (Figure 2)、右肺上葉 (S<sup>3</sup>) に 4.5×3.4 cm 大の腫瘤を認め、気管支鏡検査にて非小細胞肺癌 (Class IV) と診断された。2006 年 5 月、右肺上葉切除、下葉 (S<sup>6</sup>) 部分切除、壁側胸膜合併切除、ND2a 郭清を施行。病理所見では低分化な上皮性腫瘍細胞を認め、一部に腺腔構造や角化を呈する部分も認めた。紡錘形細胞が 10% 以上を占めていたことから、WHO の定義<sup>2</sup> より肺多形癌と診断した。病理病期は T2N0M0 (IB 期) であり、強い血管浸潤、出血壊死を伴っていた。その後、外来にて約 1 年間 UFT® を内服しながら経過観察を行っていた。

2007 年 7 月、約 1 ヶ月に渡る微熱が出現し、SCC 4.6 ng/ml と上昇を認めたため、全身精査目的で PET 検査を施行した。PET 検査では、左上腹部に 15 cm 大の腫瘍および同部位に集積を認めた (Figure 3)。2007 年 7 月上旬、腫瘍切除術施行目的にて当院外科入院となった。

入院時現症：身長 168.2 cm、体重 53 kg、体温 36.6℃、貧血・黄疸なし、触診上、上腹部に圧痛を伴わない可動性の腫瘤を認めた。



**Figure 1.** Chest radiography showing a round tumor in the right upper field.



**Figure 2.** Chest CT showing a 45×34 mm tumor in the right upper lobe (S<sup>3</sup>).



**Figure 3.** Tumor 15 cm in diameter in the left upper abdomen was active on PET scan.

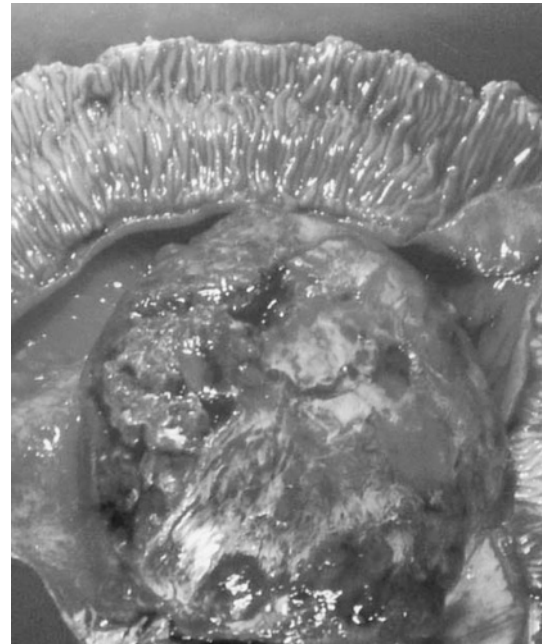
**Table 1.** Laboratory Data on Admission

WBC	8730/ $\mu$ l	ALT	10 IU/l
RBC	$497 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	232 IU/l
Hb	14.6 g/dl	BUN	13.3 mg/dl
Ht	45.2%	Cre	0.83 mg/dl
Plt	$22.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	Na	138 mEq/l
T-P	6.4 g/dl	K	4.4 mEq/l
Alb	3.4 g/dl	Cl	104 mEq/l
T-Bil	1.1 mg/dl	ChE	229 IU/l
$\gamma$ -GTP	38 IU/l	T-cho	143 IU/l
ALP	338 IU/l	TG	49 mg/dl
AST	17 IU/l	CRP	4.6 mg/dl

血液検査所見 (Table 1) : LDH 232 IU/l, CRP 4.6 mg/dl, SCC 4.2 ng/ml の上昇以外には異常値は認めなかった。

手術所見 : 腫瘍は空腸腸間膜に存在し、小腸筋層に一部浸潤していた (Figure 4)。腫瘍径は  $14 \times 13$  cm 大で、Treitz 靱帯から 5~100 cm の空腸を腫瘍とともに合併切除した。

病理所見 (Figure 5) : 腸間膜腫瘍の約 8 割は結合性の弱い類上皮様の細胞が占めており、残りは肉腫様の紡錘



**Figure 4.** The tumor measured  $14 \times 13$  cm was found at the jejunal mesenterium, which it had invaded.

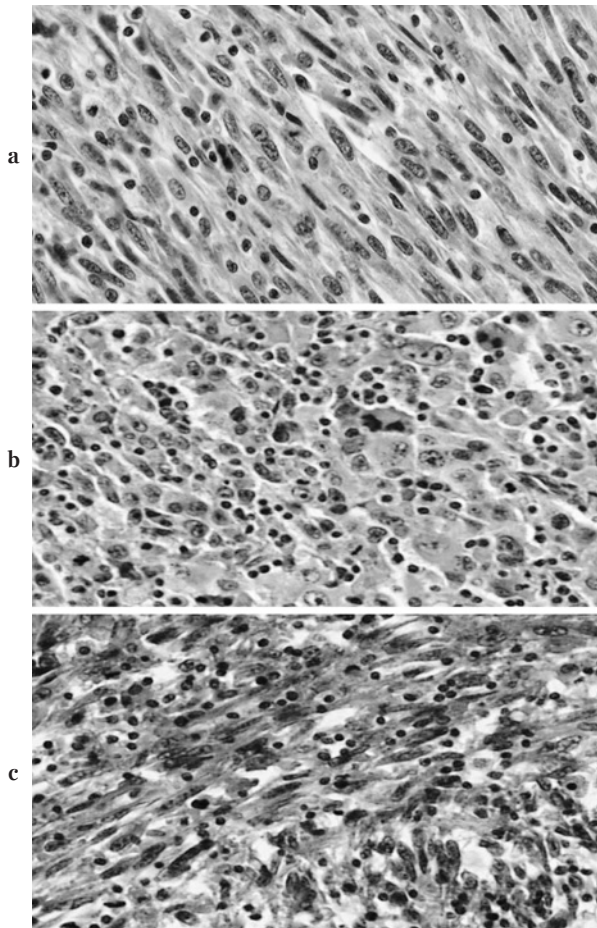
形細胞であり、極めて肺原発巣と類似していた。さらに免疫組織染色で検討すると (Table 2)、紡錘形細胞および類上皮様細胞ともに、AE1/3 陽性、Vimentin 陽性、c-kit 陰性、SMA 陰性であり、肺癌の腺腔構造を呈する部分でのみ TTF-1 が陽性である点を除いては、2つの腫瘍は極めて類似した染色様態を示していた。Actin, desmin には染まらず、骨格筋、骨、軟骨成分への分化は見られなかったため癌肉腫を否定し、腸間膜腫瘍は肺多形癌の転移と最終診断した。

術後経過 : 空腸部分切除後、新規抗癌剤 + CDDP 併用による抗癌剤投与を検討していたが、化学療法施行前の CT において肝臓、脾臓への転移を認め、十二指腸転移からの出血に伴う下血を繰り返すようになった。貧血が進行し PS 3 となったため化学療法を行わない方針となり、2007 年 12 月下旬永眠された。

## 考 察

肺多形癌は、Fishback ら<sup>1</sup>により概念が初めて提唱され、1999 年 WHO 第 3 版<sup>2</sup>において初めて分類された新しい肺癌の組織型である。肺多形癌は、60 歳代の喫煙者の男性に好発し、発症時、胸痛、血痰、咳などの自覚症状を伴うものが 82% を占めるが、<sup>1</sup>無症状のものも 6.7% 存在する。<sup>3</sup>画像上の特徴は、65% が上葉・末梢肺野であり、特に右上葉のものが 41% を占める。<sup>1</sup>胸壁・他臓器に浸潤傾向が強く、内部が強い出血壊死のために





**Figure 5.** H.E. stain of the primary lung tumor and tumor of the mesenterium. **a)** Tumor of the mesenterium; spindle cell carcinoma (+). **b)** Tumor of the mesenterium; epithelioid cell (+). **c)** Primary lung tumor; 80% of the tumor consisted of epithelioid cells and the other 20% was from sarcomatous components of the spindle cell. These components showed transition to each other.

空洞になることもあるが、嚢胞状、ポリープ様であった症例も存在し、<sup>4</sup> 画像所見のみで否定はできない。

転移先に関して消化管が多いという報告が1件のみ検索し得たが<sup>35</sup> それ以上の記載はなかった。また、肺多形癌は皮膚、歯肉、後腹膜、筋肉、小腸などの稀な部位に転移することも報告されているが、自験例のような腸間膜転移の論文報告はない。これらは通常は転移しない部位であり、肺多形癌の進行の速さに起因すると考えられる。

治療は、化学療法・放射線治療ともに抵抗性で、予後不良という記載が多い。<sup>1,6</sup> 特に肉腫様成分が多い症例では、I期でありながら doubling time が約5日と急速な増大傾向を示し、I期であっても早期に遠隔転移をきたす可能性がある。自験例も空腸切除後約2ヶ月半で多発性の再発をきたし予後不良であった。Cisplatin + Vinorel-

**Table 2.** Immunohistochemical Comparison of the Primary Lung Tumor and Tumor of the Mesenterium

	Primary Lung Tumor		Tumor of the Mesenterium	
	Spindle cell	Epithelioid cell	Spindle cell	Epithelioid cell
CK7	—	—	—	—
CK20	—	—	—	—
AE1/3	+	+	+	+
EMA	+	+	+	+
Vimentin	+	+	+	+
TTF-1	—	granular +	—	—
Napsin A	—	granular +	—	—
c-kit	—	—	—	—
SMA	—	—	—	—

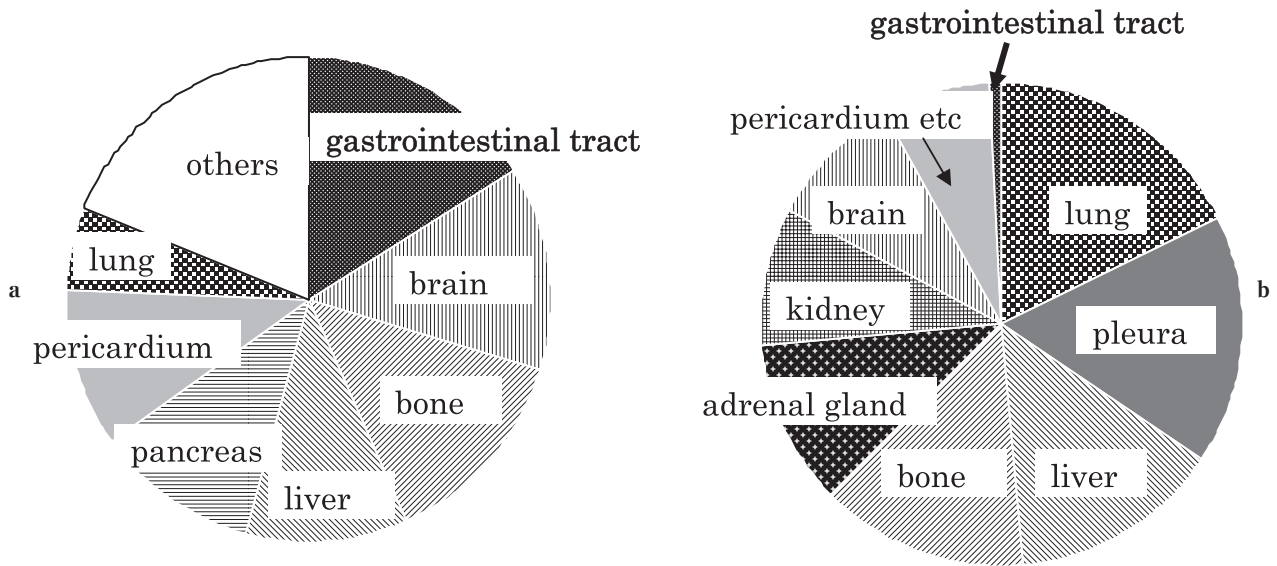
bine が著効を示した例、ゲフィチニブが有効であった例がそれぞれ1例のみ報告されていた。

予後に関して、Fishback らは全例の平均5年生存率は10%、生存期間中央値は10ヶ月としている。<sup>1</sup> N0の非小細胞肺癌の5年生存率が73%であるのに対し、N0の肺多形癌では55%であったとの報告もある。<sup>6</sup>

肺多形癌が外科切除例においても他の非小細胞肺癌に比し予後不良である可能性が示唆されている。<sup>6</sup> Yuki らは、肺多形癌の手術可能であった20症例のうち、切除後6ヶ月以内の再発が10例あり、生存期間中央値は初回再発から2.6ヶ月と報告した。<sup>5</sup>

明田らは、腫瘍内には両者の細胞形態に移行部分が存在することから、上皮性の腫瘍細胞が脱分化し肉腫様形態を示すようになったと述べている。<sup>7</sup> すなわち、上皮性のマーカーが陽性である点や、粘液産生が見られる点で、上皮性腫瘍の特徴を保持するものの、肉腫とは異なる。

癌肉腫と多形癌の鑑別には免疫組織化学的な検討が有効で、<sup>3</sup> 上皮系マーカーとして、CK7、CK20、EMA、TTF-1、CAM5.2、AE1/3の報告がある。TTF-1はラットの甲状腺で発見された371のアミノ酸から構成され、ヒトにおいても甲状腺、肺、脳で認められる遺伝子調節蛋白である。正常肺においては主にII型肺胞上皮細胞およびClara細胞の核に染まることから、非小細胞肺癌の組織診断マーカーとして有用である（感度84%、特異度99%）。<sup>8</sup> 51例の肺多形癌の検討では、上皮様成分に58.8%が、肉腫様成分に43.1%の陽性率が報告されている。<sup>3</sup> 本例の腸間膜腫瘍はCK7・CK20陰性、EMA・AE1/3陽性、TTF-1は肺原発巣の高分化腺癌部分のみに陽性であった。TTF-1発現率は、分化度の低下に従い陽性率が低下し（腺癌83%、小細胞癌67%、扁平上皮癌8%、大細胞癌20%）、<sup>8</sup> Chang らは、これを低分化な性質ゆえII型肺胞上皮細胞を欠くためと分析した。<sup>9</sup> 澁木らの検討においても、TTF-1・Napsin Aともに陰性の非粘



**Figure 6.** Comparison of the metastatic sites. **a)** Metastases from pleomorphic carcinoma of the lung. **b)** Metastases from lung cancer in general.<sup>13</sup>

液産生性腺癌において、約 80% が低分化であり、高分化型腺癌の Napsin A 陽性率 100% に対し、低分化型のそれは 66.7% と記載されている。<sup>10</sup>

自験例では腸間膜腫瘍が原発性か肺多形癌の転移かが問題となったため、これらの免疫染色を補助診断として要したが、TTF-1 は染まらず肺由来であることを直接示す結果とはならなかった。しかしながら、両者の組織学的所見に加え、免疫染色の結果が酷似すること、低分化に起因する陽性率の低下を考慮し、肺多形癌の転移と最終診断した。判断に迷う際の参考所見として、原発性腫瘍は組織学的に粘膜層中心に広がり、免疫染色にて CK7 陰性、CK20 陽性であることが多く、転移性のものは粘膜下層以深中心に広がり、CK7 陽性、CK20 陰性のパターンを示すものが多い。<sup>11</sup> 本症例ではともに陰性であったがこれらは肺多形癌の中でも上皮成分の組織型により染色の差が生じるため議論は難しく、Rossi らは肺多形癌全体での上皮様成分における CK7 陽性率は 76.4%、肉腫様成分は 62.7%、肉腫では全例陰性、CK20 は上皮様成分・肉腫様成分ともに陰性を示すと報告している。<sup>3</sup>

肺癌の消化管転移について、生前診断はわずか 0.4～0.5% と非常に稀であり、森田は、大腸 3.0%、小腸 2.8%、胃 3.0% の計 8.8% と報告した。<sup>12</sup> これに対し、肺多形癌では消化管転移が他の組織型に比し多いという報告があり、<sup>5</sup> われわれは、1999 年 WHO の改訂以降本邦で論文報告された肺多形癌を PubMed、Medical Online、医中誌で検索し、得られた全 30 症例をまとめ、その転移先について検討した。その結果、20 症例、46 部位の転移の報告があり、消化管転移が最多の 20.0% と、肺癌全体の

8.8% を大きく上回る結果となった (Figure 6)。自験例は腸間膜転移であったが、文献上肺癌腸間膜転移の報告はごくわずかであり (症例報告で 1 例)、報告例の多い小腸転移を肺癌の分化度別に見てみると、69% が多形癌のように低分化であった。<sup>13</sup>

肺癌の消化管転移の症状に関して、肺癌原発の転移性小腸腫瘍の本邦報告 136 例の検討では、腸閉塞が 48.5% と最多、続いて穿孔が 25% を占めるなど、急性腹症での発症が 7 割以上を占め、腸重積などを起こし、致死経過を辿ることも少なくない。<sup>14</sup> 本症例ではほぼ無症状 (微熱) で発見し得たのは腸間膜転移のためと考えている。さらに消化管転移は多発するため、今回のように上部消化管内視鏡などで精査する必要がある場合がある。小腸内容は流動性であり、狭窄が高度になるまで症状がないこと、消化器症状が化学療法の副作用と混同されやすいこと、小腸病変はエコー CT で発見されにくいことなどから、PET による検索も有用とされ、われわれもこれを診断の一助とした。自験例では周囲にも軽度の集積が認められるが、これは FDG-PET の最大の問題点である、炎症などへの非特異的な集積のためと考えられ、位置のずれに関してはその撮影条件の違い (PET; 安静呼吸下、CT; 特定の呼吸サイクル) に伴う呼吸性変動の影響も考えられた。また、FDG は低分化癌でより集積が高いとされ、自験例も腫瘍内部の SUV 値が最も高くなっている。

消化管転移をきたした肺癌症例は予後不良であり、大半が外科手術されるものの平均予後は 87.2 日であった。悪性腫瘍に罹患中の緊急手術は、癌患者の体力をさらに

消耗させるため、経過観察にあたり便潜血などをチェックすることも重要である。

以上から、肺多形癌は消化管転移をきたしやすく、<sup>15</sup> 急性腹症での発症が多いことを念頭に経過観察する必要があると考える。

謝辞：ご高聞いただきました、国立がんセンター中央病院臨床検査部葛幸治先生、横浜市立市民病院がん検診センター檜田直也先生、同緩和ケア内科国兼浩嗣先生に深謝致します。

## REFERENCES

1. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.
2. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumors*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
3. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:311-324.
4. 岩丸有史, 安彦智博, 堀之内宏久, 向井万起男, 小林絃一. ポリープ状に気管内へ進展した左上葉原発 Pleomorphic Carcinoma の 1 例. *肺癌*. 2000;40:207-211.
5. Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:399-404.
6. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2001;34:91-97.
7. 明田晶子, 山田 玄, 明田克之, 大西哲郎, 高橋葉子, 工藤和実, 他. 若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の 2 例. *日呼吸会誌*. 2004;42:164-169.
8. 澁木康雄, 葛 幸治, 野本清明, 前澤直樹, 桝木直文, 前島亜希子, 他. 原発性肺腺癌特異的マーカーの免疫細胞化学的検討—Surfactant apoprotein A, Napsin A, Thyroid transcription factor-1—. *日本臨床細胞学会雑誌*. 2006;45:6-11.
9. Chang YL, Lee YC, Liao WY, Wu CT. The utility and limitation of thyroid transcription factor-1 protein in primary and metastatic pulmonary neoplasms. *Lung Cancer*. 2004;44:149-157.
10. Hirano T, Gong Y, Yoshida K, Kato Y, Yashima K, Maeda M, et al. Usefulness of TA02 (napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2003;41:155-162.
11. 小嶋啓子, 斎藤哲也, 鉄本訓史, 小西由里子, 伏見博彰. 肺癌からの転移巣が腸重積を惹起した 1 症例. *診断病理*. 2007;24:83-85.
12. 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.
13. 菅原 元, 藤岡 進, 加藤健司, 待木雄一, 橋本瑞生, 石川 玲. 転移性小腸腫瘍による腸閉塞を発症機序とする原発性肺癌の 1 例. *日本腹部救急医学会雑誌*. 1999;19:69-73.
14. 長島康洋, 岡本浩明, 成田裕介, 檜田直也, 猶木克彦, 国兼浩嗣, 他. 肺癌の小腸転移から消化管穿孔に至った 2 自験例と国内で報告された 48 例の文献的考察. *日呼吸会誌*. 2007;45:430-435.
15. Rossi G, Marchioni A, Romagnani E, Bertolini F, Longo L, Cavazza A, et al. Primary lung cancer presenting with gastrointestinal tract involvement: clinicopathologic and immunohistochemical features in a series of 18 consecutive cases. *J Thorac Oncol*. 2007;2:115-120.