

CASE REPORT

ラブドイド形質を伴った肺腫瘍の1例

芦沼宏典¹・滝口裕一¹・岩澤俊一郎¹・
多田裕司¹・中谷行雄²・巽浩一郎¹

Lung Tumor with a Rhabdoid Phenotype

Hironori Ashinuma¹; Yuichi Takiguchi¹; Shunichiro Iwasawa¹;
Yuji Tada¹; Yukio Nakatani²; Koichiro Tatsumi¹

¹Department of Respiriology, ²Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung tumors with rhabdoid features are classified as a variant of large-cell carcinoma of the lung, according to the WHO classification of lung and pleural tumors. In general, they grow aggressively and have a poor prognosis, with no established therapeutic method. **Case.** A 39-year-old man presented with a primary tumor in the left upper lung lobe, and metastatic lesions in the cervical lymph nodes, right tonsil, bilateral adrenal glands and bone. A biopsy specimen of the tonsil yielded a diagnosis of lung tumor with rhabdoid phenotype. Although initial chemotherapy, including cisplatin/irinotecan and cisplatin/etoposide were ineffective, subsequent chemotherapy with mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (the MAID protocol) was effective in reducing the tumors and significantly improving his general condition. **Conclusion.** Features of the present case should be considered when developing therapeutic strategies for lung tumors with rhabdoid phenotype.

(JLCC. 2010;50:292-296)

KEY WORDS — Rhabdoid feature, Lung tumor, Chemotherapy, MAID therapy

Reprints: Hironori Ashinuma, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: ashi1997@hotmail.co.jp).

Received December 17, 2009; accepted March 31, 2010.

要旨 — **背景.** WHO 肺胸膜腫瘍分類では大細胞癌の特殊型としてラブドイド形質を伴う肺腫瘍がある。進行が速く予後不良とされており、治療法は確立されていない。**症例.** 39歳男性、左肺上葉、頸部リンパ節、扁桃、副腎、骨に病変を認めた。扁桃より生検を施行、組織学的にラブドイド形質を伴う肺腫瘍と診断した。シスプラチン/イリノテカン、シスプラチン/エトポシドによる化学療法を施行したが効果なく、メスナ/ドキシソルビシン/

イフォスファミド/ダカルバジンの併用 (MAID) 療法に変更したところ一時的に病変の縮小、全身状態の改善を認めた。**結論.** ラブドイド形質を伴った肺腫瘍に対しては、肉腫に準じた MAID 療法も選択肢の一つになると思われる。

索引用語 — ラブドイド形質, 肺腫瘍, 化学療法, MAID 療法

はじめに

肺原発のラブドイド腫瘍は1995年 Colby ら¹によって初めて報告され、以後症例が蓄積され、1999年のWHO

肺胸膜腫瘍の組織分類では肺大細胞癌の特殊型 (large cell carcinoma with rhabdoid phenotype: LCCRP) に新たに加えられ、² 2004年の改訂に引き継がれている。稀な組織型で進行が速く、³ 治療法は確立されていない。

千葉大学大学院医学研究院¹呼吸器内科学, ²診断病理学。
別刷請求先: 芦沼宏典, 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1 (e-mail: ashi1997@hotmail.

co.jp)。
受付日: 2009年12月17日, 採択日: 2010年3月31日。

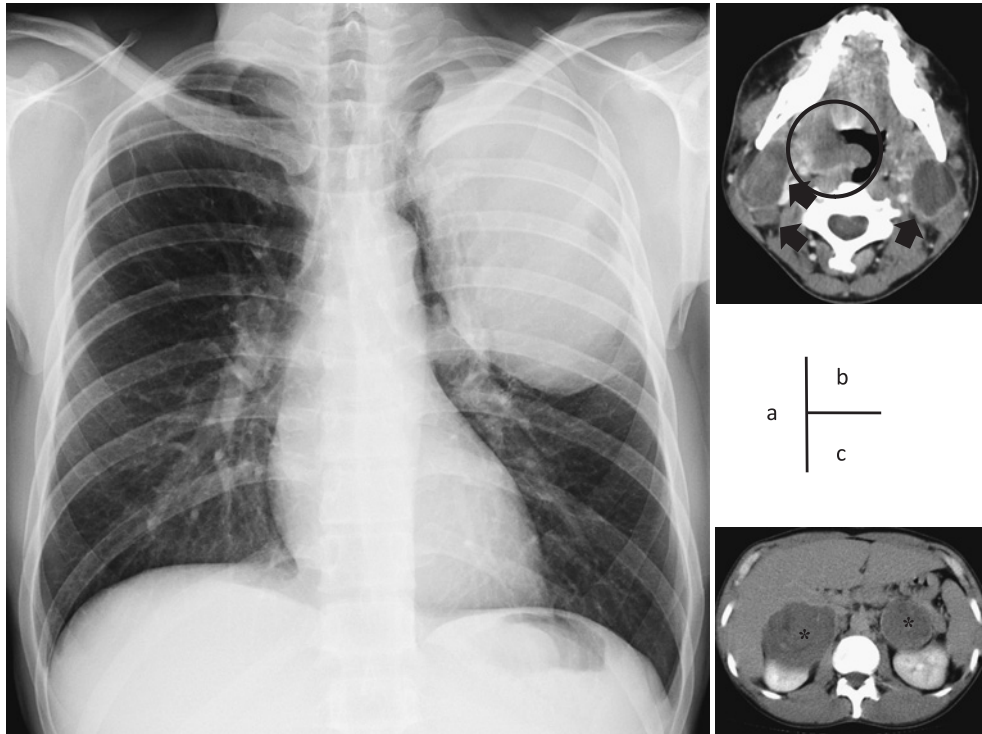


Figure 1. Chest X-ray film before chemotherapy demonstrated a huge 16.0×9.5 cm mass in the left upper lung field (a). Metastatic lesions can be seen in the right tonsil (circle), bilateral cervical lymph nodes (arrows; b) and bilateral adrenal glands (asterisks; c).

症 例

症例：39 歳，男性。

主訴：発熱，両側頸部腫瘍。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：父親：食道癌。

喫煙歴：24 本/日（20～38 歳）。

現病歴：某年 1 月初めより，微熱，両側頸部腫瘍を自覚。頸部腫瘍が増大したため，同年 2 月当院耳鼻咽喉科を受診した。右扁桃にも腫瘍を認めためたため同部より生検を行い，暫定的な診断では未分化な悪性腫瘍であった。頸部，扁桃以外にも肺，両側副腎にそれぞれ大きな腫瘍を認め，肺原発と考えられたため，当科転科となった。

入院時理学所見：意識清明，皮膚は湿潤，身長 168 cm，体重 60 kg，血圧 98/72 mmHg，脈拍 130/分，体温は 39.2℃であった。眼瞼結膜に貧血を認めた。両側頸部リンパ節は集簇性で手拳大に腫脹し，右扁桃の腫瘍は咽頭腔の対側に至るまで腫脹していた。呼吸副音，心雑音を認めず，腹部診察に異常なく，下腿浮腫を認めなかった。

入院時一般検査所見：著明な白血球増多（34,800/mm³）と左方移動（好中球 95%）を認め，ヘモグロビンは 8.4 g/dl と低下し，低アルブミン血症（2.9 mg/dl），低蛋白血症（5.8 mg/dl）を認めた。肝胆道系酵素の上昇

（GOT：83 IU/l，GPT：136 IU/l，LDH：859 IU/l，ALP：795 IU/l），CRP の上昇（5.0 mg/dl）を認めた。腎機能，電解質に異常を認めず，腫瘍マーカーは CEA，Cyfra，proGRP は正常範囲内であったが，NSE は 227 ng/ml と高値であった。尿検査，便潜血検査，心電図に異常を認めなかった。

入院時画像所見：胸部単純 X 線では左上～中肺野にかけて 16×9.5 cm の腫瘍を認め（Figure 1a），これは CT では胸膜に達する内部不均一な腫瘍であった。肺門・縦隔リンパ節腫脹は明らかではなかった。その他，両側頸部リンパ節，右扁桃（Figure 1b），両側副腎にも腫瘍を認めた（Figure 1c）。骨シンチグラフィでは右脛骨に集積を認め，MRI で骨転移と確認された。

病理所見：耳鼻咽喉科で行われた右扁桃腫瘍生検の H&E 染色では，細胞接着性は乏しく，核が偏在し，細胞質が豊富で好酸性の小球体を有する大型の腫瘍細胞を認めた（Figure 2a）。免疫組織化学的染色では CK（AE1/AE3）（Figure 2b），vimentin（Figure 2c），INI-1（Figure 2d），synaptophysin が陽性であったが，TTF-1，リンパ球表面マーカー（CD3，CD20，CD79a，ALKp80，CD30），S-100 蛋白，HMB45，melan-A，desmin，myogen，sm-actin は陰性であった。

経過：頸部リンパ節や副腎は多発性，両側性であり，

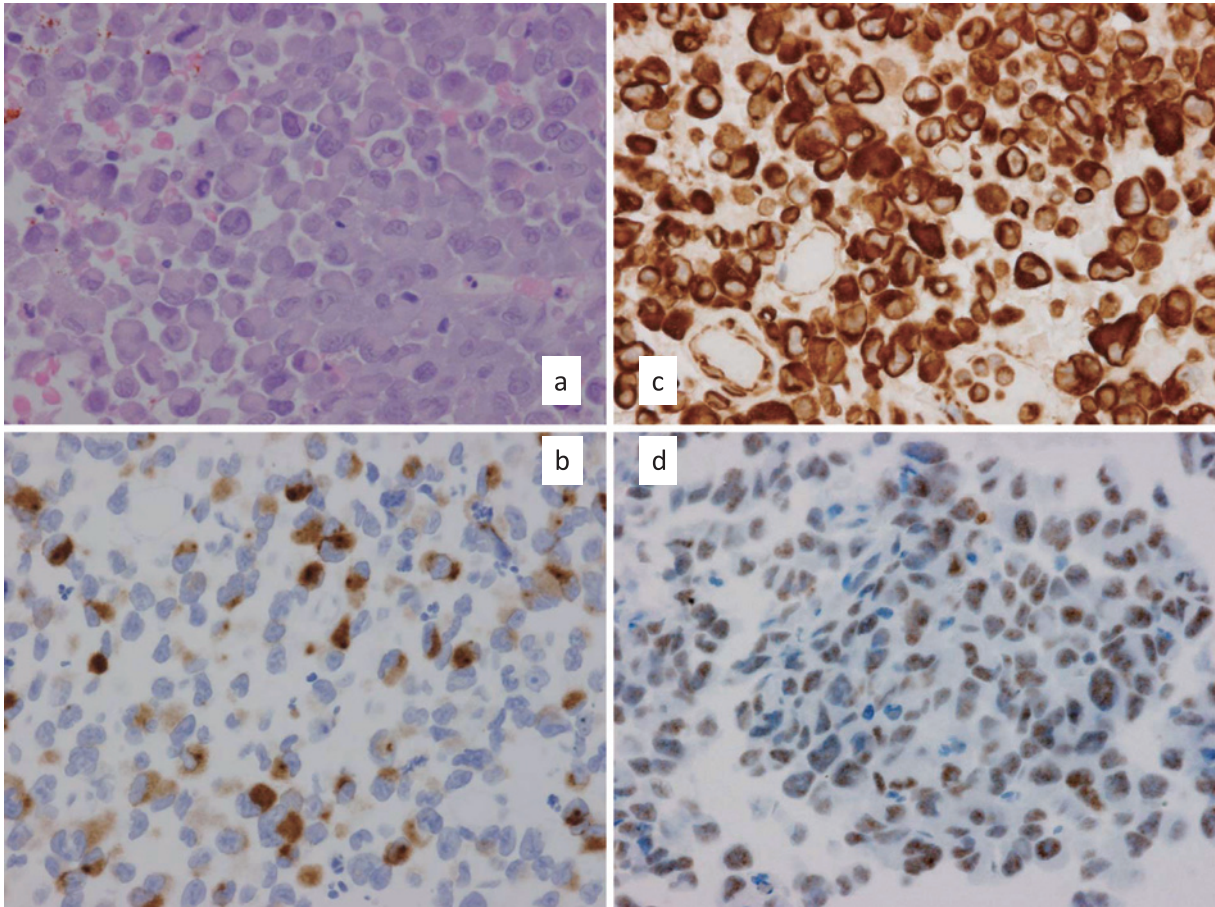


Figure 2. Pathological findings of the right tonsil biopsy. The tumor cells had eccentric nuclei with prominent nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm (hematoxylin-eosin (HE) stain, original magnification $\times 40$; **a**). These cells were positive for CK (AE1/AE3) (**b**), vimentin (**c**) and INI-1 (**d**). These findings were consistent with a diagnosis of lung tumor with rhabdoid phenotype.

骨病変はその広がりから転移と考えられること、肺は左上葉のみに単発の巨大な腫瘍を認めたことから腫瘍は肺原発と考えられた。腫瘍増大が急速であったため肺病変の生検は行わず、右扁桃生検で得られた組織の病理所見より、ラブドイド形質を伴った原発性肺腫瘍と診断した。シスプラチン (80 mg/m^2 , day 1) とイリノテカン (60 mg/m^2 , days 1, 8, 15) の併用療法を1コース行ったが、経過中 grade 4 の好中球減少、貧血 (grade 4 で輸血を要した)、好中球減少性発熱、grade 3 の下痢が出現した。腫瘍の縮小効果も認められなかったため、シスプラチン (60 mg/m^2 , day 1) とエトポシド (100 mg/m^2 , days 1~3) の併用療法に変更して1コース施行したがやはり腫瘍は増大を続け、全身状態は悪化 (performance status (PS) : 1→3) し、食事摂取も困難となった。そこで、ドキソルピシン (60 mg/m^2 , days 1~4)、イフォスファミド ($6,000 \text{ mg/m}^2$, days 1~3)、ダカルバジン ($1,000 \text{ mg/m}^2$, days 1~4)、メスナによるレスキュー併用による

MAID 療法を行ったところ1コース目より腫瘍の縮小傾向と、全身状態の改善 (PS : 3→1) を認めた。2コース施行後は退院も可能となり、以後は骨髄抑制に対して granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の投与や赤血球輸血を行いながら入退院を繰り返しつつ、合計5コースの MAID 療法を行った。4コース終了時の評価までは腫瘍の縮小を認めていたが (Figure 3)、5コース目の施行後より再び腫瘍増大と全身状態の悪化を認め、同年10月永眠された。病理解剖の同意は得られなかった。

考 察

悪性ラブドイド腫瘍は、小児で認められる腎原発 Wilms 腫瘍の亜型として 1978 年 Beckwithら⁴により報告されたのが最初である。ラブドイド細胞は核が偏在して細胞質が豊富で好酸性の小球体を有する大型の腫瘍細胞である。同様の組織学的特徴を持った腫瘍は以後、肝臓、中枢神経、末梢神経、軟部組織、皮膚、甲状腺、消

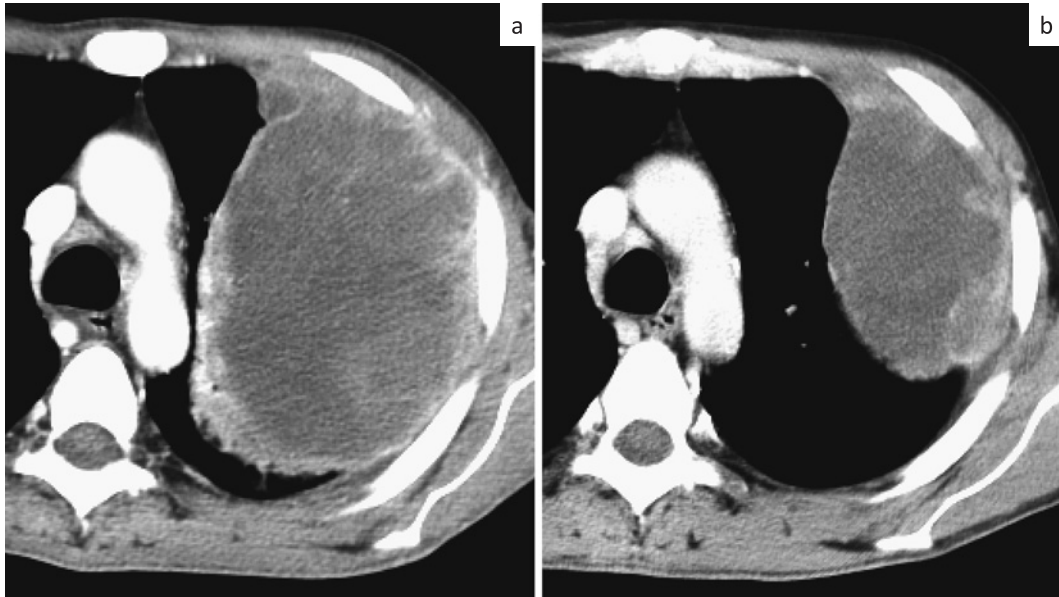


Figure 3. The lung tumor had increased in size despite initial chemotherapy including cisplatin/irinotecan and cisplatin/etoposide (a). Subsequent chemotherapy, which included mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine was very effective in reducing the tumor (b) and improving his general condition.

化管、子宮、膀胱、前立腺などでも報告されている。⁵ 肺では1995年にColbyら¹によって初めて報告され、1996年にはCavazzaら⁶がColbyらの症例も含む6例の報告を行うと同時に、ラブドイド形質を伴った細胞が全腫瘍細胞の10%以上を占めるものをラブドイド腫瘍と定義した。ラブドイド細胞のみで構成されている肺腫瘍は稀であり、⁷ 大細胞癌以外にも、腺癌、肉腫の細胞などとともにラブドイド細胞が存在することもあると報告されている。⁶ このようにその他の腫瘍細胞と混在してラブドイド細胞が存在するものをWickら⁵はcomposite extrarenal rhabdoid tumorと提唱した。本症例は肺癌との混成腫瘍と考えられる。

ラブドイド細胞の診断には、免疫組織化学的染色が必要である。過去の報告では本症例と同様、vimentin、上皮系マーカーであるcytokeratinあるいはEMAの両方が発現するという報告がほとんどである。⁸ 肺原発の根拠となるTTF-1はTamboliら³の11例全例、Falconieriら⁹の6例全例、後藤ら⁸の症例でも陰性であり、本症例と一致する。

また、悪性ラブドイド腫瘍では癌抑制遺伝子であるINI-1遺伝子の発現が抑制されており、composite extrarenal rhabdoid tumorでは発現が保たれているとの報告がある。¹⁰ 本症例ではINI-1が陽性であることから悪性ラブドイド腫瘍ではなく、composite extrarenal rhabdoid tumor、すなわちラブドイド形質を伴った肺腫瘍として矛盾しないと考えた。

ラブドイド形質を伴った肺腫瘍は一般的に進行が速く予後は不良であるとされ、治療法も確立されていない。Hiroshimaら⁷やKanekoら¹¹のように早期発見し外科手術が可能であった症例では長期生存も得られているが、進行し、化学療法のみで何らかの有効性が得られた報告は我々が検索し得た範囲では認められなかった。土井口ら¹²は、7 cm大の腫瘍に対して肺葉切除を行い、術後2か月で縦隔再発を認めたため、放射線照射、ドキソルビシンを3コース施行後、シスプラチンとイリノテカンの併用療法を2コース、シスプラチンとゲムシタピンの併用療法を4コース施行した結果、腫瘍縮小は認めなかったものの術後22か月生存したことをもって、化学療法は比較的効果があったと報告している。本症例では、WHO分類上は非小細胞肺癌の一亜型であること、NSEが高値であり、synaptophysinが免疫組織化学的染色で陽性であったことから神経内分泌腫瘍の要素があると考え、シスプラチン/イリノテカン、シスプラチン/エトポシドによる化学療法を行ったが効果なく、腫瘍は増大し、頸部リンパ節および扁桃転移による窒息の危険が危惧された。そこで、病理像からは軟部肉腫との類似性を認めることを根拠に、軟部腫瘍に対する化学療法を行うこととした。

軟部腫瘍に対する化学療法におけるキードラッグはドキソルビシンとイフォスファミドであり、本症例に対してはAntmanら¹³のプロトコルを参考に、メスナ、ドキソルビシン、イフォスファミド、ダカルバジンによる

MAID 療法を行った。1 コース目より腫瘍縮小効果に伴い PS の改善が得られ、副作用も許容範囲内であった。効果は一時的ではあったが、その間の QOL 改善に寄与し退院も可能となった点で有意義であった。本疾患の化学療法レジメンは全く未確立であることを鑑みれば、本症例における経験は本疾患治療法開発にあたって考慮する価値があると思われた。

本論文の要旨は第 154 回日本肺癌学会関東支部会において発表した。

REFERENCES

1. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the Lower Respiratory Tract*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995:311-312.
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological Typing of the Lung and Pleural Tumors*. World Health Organization, ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999: 40-42.
3. Tamboli P, Toprani TH, Amin MB, Ro JS, Ordóñez NG, Ayala AG, et al. Carcinoma of lung with rhabdoid features. *Hum Pathol*. 2004;35:8-13.
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. Wick MR, Ritter JH, Dehner LP. Malignant rhabdoid tumors: a clinicopathologic review and conceptual discussion. *Semin Diagn Pathol*. 1995;12:233-248.
6. Cavazza A, Colby TV, Tsokos M, Rush W, Travis WD. Lung tumors with a rhabdoid phenotype. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:182-188.
7. Hiroshima K, Shibuya K, Shimamura F, Toyozaki T, Haga Y, Ohwada H, et al. Pulmonary large cell carcinoma with rhabdoid phenotype. *Ultrastruct Pathol*. 2003; 27:55-59.
8. 後藤秀人, 伊藤 優, 山口展弘, 高橋健一, 河野尚美, 金子 猛, 他. Large cell carcinoma of the lung with rhabdoid phenotype の 1 例. *日呼吸会誌*. 2006;44:325-329.
9. Falconieri G, Moran CA, Pizzolitto S, Zidar A, Angione V, Wakely PE Jr. Intrathoracic rhabdoid carcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 6 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2005;9:279-283.
10. Perry A, Fuller CE, Judkins AR, Dehner LP, Biegel JA. INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas. *Mod Pathol*. 2005; 18:951-958.
11. Kaneko T, Honda T, Fukushima M, Haniuda M, Komatsu H, Kodama T. Large cell carcinoma of the lung with a rhabdoid phenotype. *Pathol Int*. 2002;52:643-647.
12. 土井口幸, 坂本不出夫, 谷川富夫, 蓮尾友伸, 阿部道雄, 田中修也. ラブドイド形質を伴った肺大細胞癌の 1 例. *日胸*. 2008;67:801-807.
13. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993;11:1276-1285.