

CASE REPORT

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

小林尚寛¹・山岡賢俊¹・後藤行延¹・
佐藤幸夫¹・南 優子²・野口雅之²

A Case of Perforation in the Small Intestine Due to Metastasis from Lung Adenocarcinoma with a Rhabdoid Phenotype

Naohiro Kobayashi¹; Masatoshi Yamaoka¹; Yukinobu Goto¹;
Yukio Sato¹; Yuko Minami²; Masayuki Noguchi²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Tsukuba University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Metastasis to the small intestine from lung cancer is uncommon, reportedly occurring in 2.8% to 5.7% of all lung cancer cases. Large cell carcinoma, or undifferentiated carcinoma, is the most common histological type of metastasis to the small intestine. Rhabdoid tumor was classified as a variant of large cell carcinoma in the 1999 World Health Organization classification of lung and pleural tumors, and its prognosis is poor. Some cases of metastasis from rhabdoid tumors of the lung to the small intestine have been reported. Here, we report a case of metastasis to the small intestine from adenocarcinoma of the lung, with rhabdoid phenotype.

Case. A 64-year-old woman was referred to our hospital for further investigation of an abnormal shadow detected on a chest X-ray film, during follow-up for idiopathic interstitial pneumonia. After obtaining transbronchial class IV cytology results, the suspected clinical diagnosis was lung adenocarcinoma. We performed a left lower lobectomy and the pathological diagnosis was adenocarcinoma with a rhabdoid phenotype. At the 5th month after the resection, a perforation of the small intestine developed, and an emergency resection was performed. The pathological diagnosis was metastasis from rhabdoid phenotype of lung cancer. The patient underwent chemotherapy, but died of sepsis due to perforation of another portion of the small intestine in which metastasis from her lung cancer had also developed. **Conclusion.** In lung cancer with rhabdoid phenotype, careful observation is necessary because of the possibility of metastasis to the small intestine.

(JLCC. 2011;51:34-39)

KEY WORDS — Lung cancer, Metastasis to the small intestine, Rhabdoid phenotype

Reprints: Naohiro Kobayashi, Department of Thoracic Surgery, Tsukuba University Hospital, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8576, Japan (e-mail: naohiro12@mpd.biglobe.ne.jp).

Received July 20, 2010; accepted December 20, 2010.

要旨 — **背景.** 肺癌の小腸転移は2.8~5.7%と頻度が低く、大細胞癌・未分化癌に多い。一方、ラブドイド腫瘍は1999年のWHO肺胸膜腫瘍の組織型分類において、大細胞癌の特殊型に加えられている。その予後は不良で、時に小腸転移が認められる。今回、我々はラブドイド形質を伴った肺腺癌で小腸転移をきたした1例を経験したので報告する。**症例.** 64歳、女性。特発性間質性肺炎の経過観察中に胸部異常陰影を指摘された。気管支鏡下細胞診でclass IVの結果で、左肺腺癌を疑い、左肺下葉切除

術を行った。病理組織診断は肺腺癌で、腫瘍全体の8%にラブドイド形質を伴った腫瘍細胞が混在していた。術後5カ月目に小腸穿孔を発症し、緊急手術を行った。病理組織診断はラブドイド形質を伴った腫瘍細胞による肺癌の小腸転移であった。術後化学療法を施行したが、再度小腸転移による穿孔を発症し、敗血症で死亡した。**結論.** ラブドイド形質を伴う肺癌は予後不良で、小腸転移をきたす可能性を含めた注意深い経過観察が必要である。

筑波大学附属病院¹呼吸器外科、²病理部。

別刷請求先：小林尚寛，筑波大学附属病院呼吸器外科，〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1 (e-mail: naohiro12@mpd.

biglobe.ne.jp)。

受付日：2010年7月20日，採択日：2010年12月20日。

索引用語 — 肺癌, 小腸転移, ラブドイド形質

はじめに

肺癌の転移部位は肺, 脳, 骨, 副腎, 肝臓に多く, 小腸は比較的稀である. 今回, 小腸転移により穿孔をきたしたラブドイド形質を伴う肺腺癌の1例を報告する.

症例

症例: 64歳, 女性.

主訴: 胸部異常陰影.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 46歳, 特発性間質性肺炎, 52歳, 子宮筋腫, 60歳, 糖尿病, 63歳, 右視床出血 (左不全麻痺).

現病歴: 特発性間質性肺炎の経過観察中に胸部異常陰影を指摘され, 本院紹介となった.

入院時現症: 身長 147.8 cm, 体重 47.5 kg. 右視床出血後で軽度の左不全麻痺を有するが, 歩行は可能で performance status 0 であった. 呼吸音は清, Hugh-Jones I であった.

入院時検査所見: 血液一般, 凝固, 生化学検査は正常範囲内, 空腹時血糖値 261 mg/dl, HbA1c 7.8% と高値であった. 腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, NSE, Pro-GRP, SCC, SLX) は正常範囲内, 間質性肺炎の血清マ-



Figure 1. A chest X-ray film shows a tumor with a cavity in the left lower lung field (arrows).

ーカー (KL-6, SP-D) は正常範囲内であった.

胸部 X 線写真 (Figure 1): 左下肺野に空洞を有する腫瘍陰影を認めた.

胸部 CT 写真 (Figure 2): 左肺下葉に 5 cm 大の空洞を有する辺縁不整な腫瘍陰影を認めた. 有意な縦隔リンパ節腫大は認めなかった.

経過: 喀痰細胞診と気管支鏡下擦過細胞診で class IV (adenocarcinoma suspicion), 遠隔転移はなく, 左肺癌 (cT2aN0M0 stage IB) を強く疑い, 胸腔鏡下左肺下葉切除術 (ND1) を施行した. 肉眼的に腫瘍は左 S^{9/10} に存在し, 大きさ 5.2 cm, 境界不明瞭, 辺縁不整で, 壊死はなく内部に空洞を伴っていた (Figure 3A). 組織型は混合型肺腺癌 (papillary: 70%, acinar: 15%, mucinous bronchioalveolar carcinoma: 7%) で, また, 肺腫瘍全体の 8% に, 時々好酸性の小球体を有し豊富な好酸性の細胞質と核が偏在するラブドイド形質を示す腫瘍細胞の増殖を認めた (Figure 3B). ラブドイド形質を伴った腫瘍細胞は, 免疫染色で pankeratin と vimentin に陽性を示し, さらに乳頭状増殖を呈する腫瘍細胞と膠原線維を介して, 一部で両者の移行像を認めた (Figure 3C). 病理病期は pT2bN0M0 stage IIA であった. 背景肺は, 細気管支拡張や嚢胞化を認め, 胸膜の線維化とそれに続く間質の線維化があり, 一部で線維芽細胞の増生と比較的疎な線維化がみられ, 通常型間質性肺炎と考えられた. 術後経過は順調で, 術後 8 日目に退院した. 退院後, 外来で定期的経過をみていたが, 術後 5 カ月目に心窩部痛で救急搬

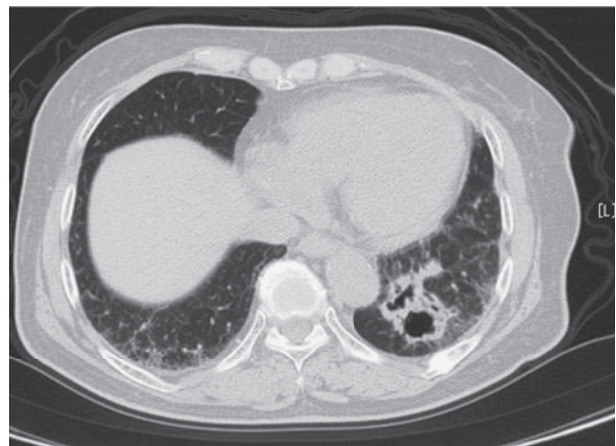


Figure 2. A chest CT scan shows a mass with a cavity in the left lower lobe.

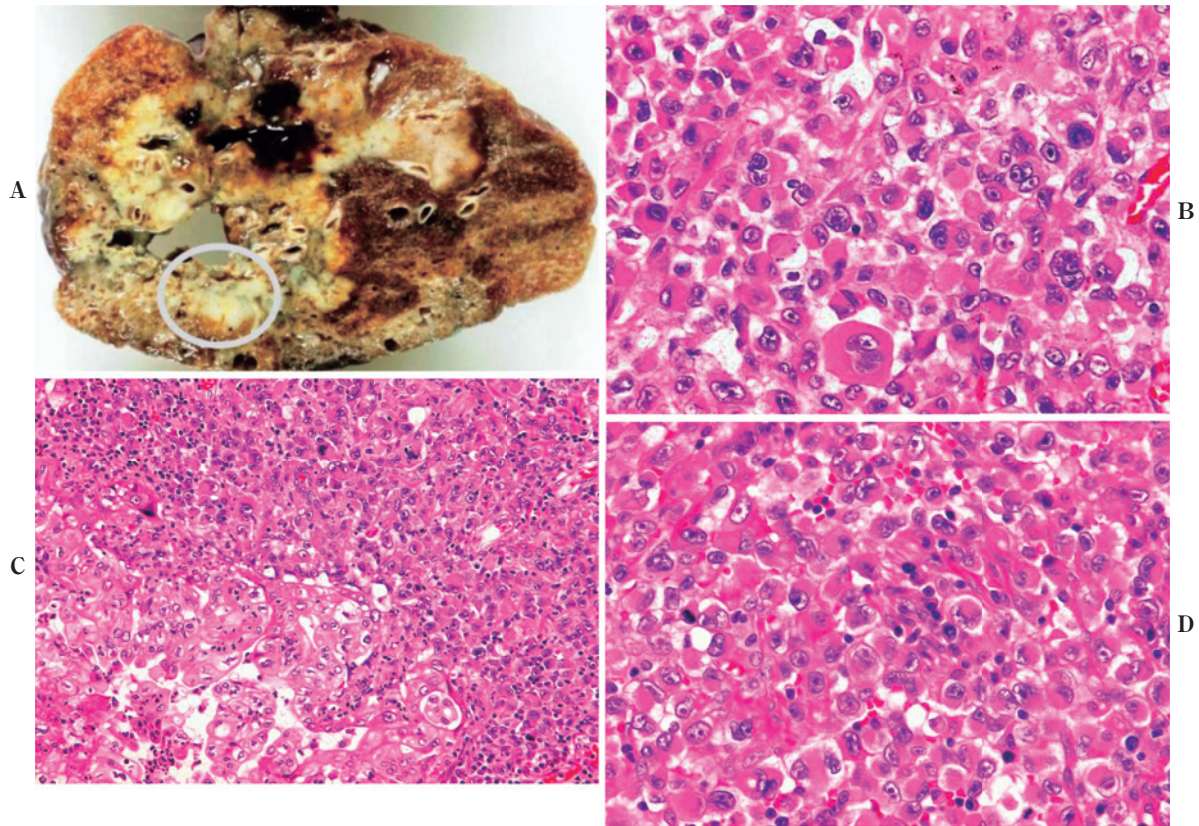


Figure 3. (A) Macroscopic findings. Macroscopic appearance of the lung tumor. The circle indicates the rhabdoid tumor. (B) Hematoxylin-eosin stain (H.E.) $\times 400$. Microscopic appearance of the rhabdoid tumor. Large round tumor cells with eosinophilic cytoplasmic globules were observed. (C) H.E. $\times 200$. Microscopic appearance of the transition between rhabdoid cells and papillary adenocarcinoma. (D) H.E. $\times 400$. The small intestinal metastasis consisted of the rhabdoid phenotype of lung cancer.

送となった。腹部CTで腹腔内遊離ガス像と小腸壁の浮腫および穿孔像を認め、小腸穿孔と診断した。緊急手術を行い、Treitz 靭帯から30 cmの空腸に穿孔を伴う 2.0×3.5 cm大の潰瘍を伴う腫瘍性病変を認め、空腸切除+空腸端々吻合+洗浄ドレナージ術を行った。術中、腹腔内にその他の明らかな病変は認めなかった。病理組織診断はラブドイド形質を伴った腫瘍細胞による肺癌の小腸転移であった(Figure 3D)。術後20日目で退院し、全身転移検索目的でPET-CTを行ったところ、骨(胸椎、両側肩甲骨、左右肋骨)、胃、肝臓、腹膜、皮下、左乳房に多発転移を認めた。EGFR-mutationは陰性で、全身状態を考慮し、pemetrexed単剤による化学療法を行ったが、小腸切除から3カ月目に、再度、転移による小腸穿孔を発症し、敗血症に至り死亡した。

考 察

原発性肺癌の転移部位は森田¹の剖検399例によると肺(55.6%)、肝臓(44.1%)、骨(43.1%)、副腎(34.6%)、

腎臓(28.3%)、脳(28.3%)、心外膜(22.6%)への転移が多い。小腸への転移は2.8~5.7%と報告されており、その頻度は低い。^{1,2}臨床経過中に小腸転移を認める頻度は0.09%とさらに稀である。³小腸転移の組織型別の頻度は大細胞癌39.0%、腺癌12.3%、小細胞癌8.0%、扁平上皮癌7.5%であり、大細胞癌による小腸転移の頻度が高いと報告されている。³また、森田¹は未分化癌と腺癌で多く、扁平上皮癌に少ないとし、梁ら²は大細胞癌、腺癌、小細胞癌、扁平上皮癌の順に多いと報告している。発症時の所見としてはイレウス48%(61/126)、穿孔25%(32/126)、下血18%(23/126)で緊急手術を要する頻度が高い。⁴発見が遅れる理由として、①一般的に消化管転移は粘膜下腫瘍の形態をとり、また小腸内容は流動物のため狭窄が高度になるまで閉塞が起こりにくく臨床症状に乏しい、②腸管血流が豊富で腫瘍や小腸粘膜上皮の壊死が起こりにくい、③肺癌による消化管転移の頻度が少なく、それを念頭に置いた精査を行うことが日常臨床上少ない、④消化器症状が化学療法などに伴う副作用や不定愁

Table 1. Reported Cases of Lung Cancer with Rhabdoid Phenotype

Author	Case	Age	Sex	Associated tumor type	Rhabdoid cells ratio	Site of metastases	Follow-up status/outcome (months)
Cavazza A. ¹¹	1	54	F	Adeno	90%	LN	Alive (6)
	2	36	M	Sarcoma	>10%	NA	Alive (4)
	3	47	M	Adeno	>10%	NA	Dead (4)
	4	71	F	Adeno	10%	LN	Alive (2)
	5	71	M	Adeno	>10%	NA	Alive (5)
	6	25	F	Adeno	10%	Lung, LN	NA
Chetty R.	7	68	M	Adeno	>10%	LN	Dead (6)
	8	62	F	LCNEC	25%	NA	Dead (3)
	9	40	M	Adeno	>10%	NA	LFU (6)
Chetty R.	10	50	F	LCNEC+Small	15%	LN	Dead (6)
	11	53	M	LCNEC+Small+Sq	10%	NA	Dead (12)
Rubenchik I.	12	74	M	Adeno		None	Alive (24)
Miyagi J. ¹⁴	13	51	M	Adeno	50-90%	LN	Dead (36)
	14	72	M	Adeno	50-90%	LN	Dead (4)
	15	50	F	Adeno	50-90%	NA	Alive (41)
Attems JH.	16	69	F	Adeno	NA	Duodenum, skin, adrenal gland	Dead (3)
Shimazaki H. ¹⁵	17	69	M	Large	18.2%	None	Dead (1.5)
	18	66	M	Large	15.5%	None	Dead (0.6)
	19	82	M	Large	15%	None	Dead (1)
	20	47	F	Large	60%	None	Dead (10)
Kaneko T.	21	59	M	None	>90%	Adrenal gland	Alive (60)
Hiroshima K.	22	70	F	None	100%	Pleura	Alive (36)
Tamboli P. ¹³	23	57	M	Sarcomatoid carcinoma	25%	Not known	LFU
	24	57	F	Large	90%	Brain, jejunum	Dead (11)
	25	54	M	Large	15%	Lung, bone, LN	Dead (4)
	26	48	F	Adeno	10%	Lung, LN	Dead (19)
	27	54	M	Large	90%	Soft tissue, bowel, LN	Dead (5)
	28	70	M	Adeno	90%	Bone, chest wall	Dead (10)
	29	61	M	Sarcomatoid carcinoma	30%	LN, bone	Dead (15)
	30	59	M	Adeno	50%	Brain, bone, lung, LN	Dead (3)
	31	34	M	Sarcomatoid carcinoma	60%	Lung	Dead (3)
	32	65	M	Sarcomatoid carcinoma	75%	Chest wall	LFU
	33	59	F	Adeno	20%	LN	Alive (20)
Falconieri G.	34	50	M	None	100%	NA	Alive
	35	58	M	None	100%	NA	Alive
	36	56	M	None	100%	NA	LFU
	37	63	M	None	100%	Brain	Alive
Yilmazbayhan D.	38	55	M	None	100%	Liver, spleen	Dead (2)
Goto H.	39	37	M	NA	NA	Jejunum, LN	Dead (5)
Sato K.	40	81	M	None	100%	Soft tissue, bone	Dead (7)
Chikaishi Y.	41	49	M	None	>90%	Jejunum	Dead (3)
Saini G.	42	36	F	NA	NA	Liver, LN	Alive (59)
Ashinuma H.	43	39	M	NA	NA	Tonsil, LN, adrenal gland, bone	Dead (10)

NA; not available, M; male, F; female, Adeno; adenocarcinoma, Large; large cell carcinoma, LCNEC; large cell neuroendocrine carcinoma, Small; small cell carcinoma, Sq; squamous cell carcinoma, LN; lymph node, LFU; lost during follow-up.

訴とみなされやすい, ⑤超音波検査, CT で小腸病変が発見されにくく, 解剖学的な関係からも検査が不十分となることがあげられる.⁵ 小腸転移の早期診断として便潜血検査, 小腸造影検査, ダブルバルーン小腸内視鏡検査, PET 検査による報告がある.^{2,4,7} 各検査の感度・特異度

は不明であるが, 便潜血検査, PET 検査は比較的侵襲が少なく, スクリーニング検査に有用と考えられ, 小腸造影, 小腸内視鏡検査は転移部位の特定, 複数病変の確認に有用である. また, 小腸内視鏡は生検による組織診断やクリッピングによる止血処置が可能である.⁶ 小腸転

移の予後は不良で、開腹術後3カ月未満に63% (65/104)、1年未満に88% (91/104)が死亡している。⁴ 予後不良の原因として、原発肺癌が根治不能であることが多いこと、小腸転移が全身多発遠隔転移の一部分である場合が多いこと、緊急手術例が多いこと、肺癌による呼吸機能低下があるので術後早期死亡の頻度が高いこと、などが考えられている。⁴ 本症例を含め、1990年から2009年までの当院肺癌手術症例において術後小腸転移は4例に認めた(4/1027例, 0.4%)。組織型は扁平上皮癌1例、腺癌2例、多形癌1例であった。発見動機はいずれも腹痛で、3例が急性腹症で緊急手術を要した。2例が小腸転移術後3~4カ月の早期に死亡している。臨床上稀ではあるが、発見が遅れ、緊急手術を要することが多く、予後不良であった。

本症例では腫瘍結節内に混合型肺腺癌の像と混在して、一部にラブドイド形質を伴った腫瘍細胞の増殖像を認めた。ラブドイド細胞の特徴としては豊富な好酸性の細胞質と偏在する核を有し、核小体が明瞭な大型の腫瘍細胞で、しばしば胞体内に好酸性の小球体が認められる。悪性ラブドイド腫瘍は腎Wilms腫瘍の一亜型として最初に記述され、⁸ 様々な臓器で同様の形態の腫瘍が報告されており、その悪性度は高く予後不良である。⁹ 肺癌において、ラブドイド腫瘍は1995年にColbyら¹⁰により初めて報告され、1996年にCavazzaら¹¹によりその1例を含む6例をまとめた報告がなされた。1999年版のWHO肺胸膜腫瘍の組織型分類¹²より大細胞癌の特殊型に加えられ、2004年版ではラブドイドの腫瘍細胞を10%以上含有するものを「ラブドイド形質を伴う大細胞癌」と定義している。ラブドイド形質を伴う肺癌としては、過去に43例の報告^{11,13-15} (Table 1)がある。平均年齢は56.5歳で、男性(30例)に多く、原発巣の組織型は腺癌16例(40%)、大細胞癌10例(25%)、肉腫様癌5例(12.5%)、小細胞癌2例(5%)、扁平上皮癌1例(2.5%)で、90%超をラブドイド腫瘍細胞が占めるものは9例(22.5%)であった。転移は多臓器にみられるが、リンパ節16例(37%)、肺5例(12%)、骨5例(12%)、小腸5例(12%)、duodenum 1例、jejunum 3例、bowel 1例)に多くみられた。小腸転移は全肺癌(2.8~5.7%)と比較して高頻度である。ラブドイド腫瘍を伴う肺癌の位置づけについては、様々な組織型の一部に出現するとしての考え、¹³ 腺癌が脱分化したとする考え、¹⁴ 低分化ではあるが神経内分泌系への分化を伴っているとする考え¹¹がある。Shimazakiら¹⁵はラブドイド腫瘍が10%以上を占める群は10%を満たさない群と比較して予後不良と報告している。本症例ではラブドイド形質を伴った腫瘍細胞が肺腫瘍全体の10%未満であったが、早期に小腸転移による穿孔をきたし致死的となった。小腸転移巣はラブドイ

ド形質を伴った腫瘍細胞でほぼ100%占められており、脱分化し低分化となったラブドイド形質を伴った腫瘍細胞が小腸転移をきたし、予後に関係したことが推測される。ラブドイド形質を伴った腫瘍成分の存在そのものが、予後不良を規定する因子となる可能性が想定される。

結 語

ラブドイド形質を伴った肺癌は予後不良で、小腸転移を念頭に置き、消化器症状、腹部所見に注意し、便潜血検査、PET検査を含めた慎重な経過観察が必要と考えられる。

本症例は、第157回日本肺癌学会関東支部会で発表した。

REFERENCES

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. 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾会誌. 1996;34:968-972.
3. McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer*. 1987;59:1486-1489.
4. 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏, 福原謙二郎, 上島成幸, 小川達司. 肺癌小腸転移手術例—自験7例と本邦126例—. 肺癌. 1996;36:319-324.
5. 皆川幸洋, 小松英明, 坂橋英教, 下沖 収, 阿部 正, 赤坂威一郎. 腸重積にて発見された肺癌小腸転移の1例. 肺癌. 2009;49:877-880.
6. 吉岡弘鎮, 石田 直, 林 秀敏, 山本正樹, 石井知也, 橋本 徹. ダブルバルーン小腸内視鏡にて診断された肺癌小腸転移の2症例. 肺癌. 2008;48:135-140.
7. 小田島奈央, 安藤慎吾, 幣原園子, 長谷川靖, 信濃秀希. 小腸転移により腸重積をきたした肺大細胞癌の1例. 日本胸部臨床. 2003;62:662-669.
8. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1978;41:1937-1948.
9. Parham DM, Weeks DA, Beckwith JB. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18:1010-1029.
10. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. In: *Atlas of Tumor Pathology, Third Series*. Washington, DC: American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology; 1995:311-312.
11. Cavazza A, Colby TV, Tsokos M, Rush W, Travis WD. Lung tumors with a rhabdoid phenotype. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:182-188.
12. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobin LH, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. World Health Organization. Berlin: Springer-Verlag; 1999:40-42.

13. 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.
14. Miyagi J, Tsuchiko K, Kinjo T, Iwamasa T, Hashimoto H, Ishikawa S. Rhabdoid tumour of the lung is a dedifferentiated phenotype of pulmonary adenocarcinoma. *Histopathology*. 2000;37:37-44.
15. 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.