

CASE REPORT

小腸切除組織で多形癌が疑われた肺癌小腸多発転移の1例

後町杏子¹・磯部和順¹・清水宏繁¹・
松田 聡²・栃木直文³・本間 栄¹

A Suspected Case of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Diagnosed by Resected Small Intestine Metastasis

Kyoko Gocho¹; Kazutoshi Isobe¹; Hiroshige Shimizu¹;
Satoshi Matsuda²; Naobumi Tochigi³; Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Gastroenterological Surgery, ³Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma, a rare form of poorly differentiated carcinoma, has sarcomatoid components, including spindle cells and giant cells. Making a definite pathological diagnosis is difficult using transbronchial biopsied specimens. **Case.** A 73-year-old man was admitted to our hospital with a fever and abdominal pain. Computed tomography showed a mass shadow in the left upper lobe of the lung and multiple masses in the small intestine. A bronchoscopic biopsy of the lung mass revealed poorly differentiated carcinoma. An endoscopic biopsy of the abdominal tumors revealed poorly differentiated carcinoma in the small intestine. Immunostaining confirmed that the lung lesion was the primary cancer site. Because of the high risk of ileus and perforation, partial resection of the small intestine was performed. Surgery revealed three metastases in the small intestine, one of which showed penetration and invasion of the transverse colon and invasion to the urinary bladder and abdominal wall. A histopathological analysis showed that the metastases in the small intestine had sarcomatous components, consisted of spindle cells and giant cells, and poorly differentiated carcinoma cells, which confirmed the diagnosis of pulmonary pleomorphic carcinoma. **Conclusion.** In this case, it was difficult to diagnose this patient based on a transbronchial tumor biopsy of the primary site alone. Pulmonary pleomorphic carcinoma should be considered in the differential diagnosis in the cases with a persistent antibiotic-resistant fever and gastrointestinal metastasis with an increase in the levels of inflammatory markers. Resection of the metastasis is necessary before the patient develops a severe condition.

(JJLC. 2015;55:176-182)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Pulmonary pleomorphic carcinoma, Small intestine metastasis

Reprints: Kyoko Gocho, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kyokogoch@med.toho-u.ac.jp).

Received January 7, 2015; accepted May 21, 2015.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は紡錘形細胞または巨細胞からなる肉腫様成分を含む稀な低分化な癌で、診断に難渋することが多く、その予後は不良である。**症例.** 73歳男性。発熱を主訴に近医を受診し、左上葉の腫瘍と腹部腫瘍を指摘され当院に紹介された。左上葉腫瘍に対して経気管支的肺生検を行い、癌腫が証明されたが、組織型の確定は困難であった。さらに腹部腫瘍は小腸内視鏡生検

にて低分化癌と診断され、免疫染色パターンから肺原発が疑われた。腸閉塞や穿孔を来す危険性が高いと判断し、小腸切除を行った。手術所見では計3か所に小腸腫瘍を認め、うち1か所は既に横行結腸に穿通し、さらに空腸動脈浸潤、腹壁・膀胱浸潤も伴っていた。腫瘍は、紡錘形細胞、巨細胞を特徴とする肉腫様成分とともに低分化な上皮性腫瘍を混じた多形癌であった。**結論.** 本症例は

東邦大学医療センター大森病院 ¹呼吸器内科, ²消化器外科, ³病理診断科。

別刷請求先: 後町杏子, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器

内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: kyokogoch@med.toho-u.ac.jp)。

受付日: 2015年1月7日, 採択日: 2015年5月21日。

原発巣の肺生検組織のみでは診断が困難であった。抗生剤不応性の遷延性発熱、炎症反応の上昇を伴った消化管転移を認める症例の鑑別には肺多形癌を考慮すべきで、

病状が重篤化する前に積極的に転移病巣の切除を検討すべきである。

索引用語—— 原発性肺癌、肺多形癌、小腸転移

緒言

肺多形癌は、1999年に発行された第3版WHO分類に準じて我が国の肺癌取り扱い規約第7版でも定義され、癌肉腫や肺芽腫とともに肉腫あるいは肉腫様成分を少なくとも10%以上含む低分化な非小細胞癌と定義される。¹ また、肺癌の小腸転移の頻度は、剖検時に2.8~4.5%で、生前の発見率は極めて低く、0.4~0.5%と報告されている。^{2,3} 今回我々は、小腸多発転移の切除検体で肺原発多形癌が推測された1例を報告する。

症例

症例：73歳、男性。

主訴：発熱。

喫煙歴：1日10本、52年間。

現病歴：当院受診2週間前からの発熱、腹痛のため近医を受診された。胸部CTにて左上葉に腫瘤影、腹部エコーにて腹部腫瘤を指摘され当院紹介となった。

現症：身長162 cm、体重62 kg、血圧102/60 mmHg、体温37.8℃、呼吸数12回/分、心拍数76回/分。心音、呼吸音異常所見なし。腹部：下腹部に軽度の圧痛あり、筋性防御や反跳痛はなし、蠕動音異常なし。

血液検査所見 (Table 1)：WBC 16,100/ μ l (Band 32%, Seg 44%, Lympho 13%), CRP 6.6 mg/dl と炎症反応の

上昇を認め、Hb 10.5 g/dl と小球性低色素性貧血、Alb 3.0 g/dl と低アルブミン血症も伴っていた。腫瘍マーカーはSLXが44.3 U/mlと軽度上昇していた。

胸部X線及び胸部CT (Figure 1A, 1B)：胸部単純X線写真では左上肺野に35 mm大の腫瘤影を、胸部CTでは左上葉S1+2に境界明瞭で内部に壊死を伴った45×35 mm大の腫瘤を認めた。

腹部CT (Figure 1C, 1D)：小腸にそれぞれ60 mm、70 mm大の内部構造が不均一の腫瘤を2か所認めた。

臨床経過：38℃前後の発熱、胸部画像所見から肺化膿症が考えられ、抗生剤(スルバクタム・アンピシリン)の投与を1週間行ったが、臨床所見は改善しなかった。第9病日に左上葉腫瘤に対して、経気管支的生検を行ったところ、高度の壊死を背景に、胞体内に粘液を有し、核の腫大した異型細胞を認めた。異型細胞はTTF-1陽性、CK7陽性で低分化癌と診断したが、組織型の確定は困難であった (Figure 2)。またEGFR遺伝子変異は認められなかった。遷延する高熱、炎症所見高値からG-CSF産生腫瘍を疑い、第15病日にG-CSF、IL-6を測定したところそれぞれ、49.4 pg/ml、21.4 pg/mlと上昇していた。さらに肺癌の小腸転移とgastrointestinal stromal tumorや悪性リンパ腫、原発性小腸癌等との鑑別目的に、小腸内視鏡検査を施行した。Treitz靱帯から30 cm遠位側の空腸に潰瘍性病変を2か所認め、それぞれに生検を行った

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Biochemistry>		<Hematology>		<Tumor markers>	
CRP	6.6 (0.0-0.2) mg/dl	RBC	3.74 × 10 ⁶ / μ l	CEA	3.4 ng/ml
Na	137 mM	Hb	10.5 (14.0-17.0) g/dl	SLX	44.3 (<38) U/ml
K	3.9 mM	PLT	40.9 × 10 ⁴ / μ l	s-IL2R	2010 (220-530) U/ml
Cl	102 mM	WBC	16.1 (4.0-9.0) × 10 ³ / μ l	<Others>	
TP	6.9 g/dl	BASO	0.0%	Procalcitonin	0.188 ng/ml
ALB	3.0 (3.8-5.1) g/dl	EOSINO	5.0%	β -D glucan	10.5 (<20) pg/ml
UN	16 mg/dl	LYMPHO	13.0%	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
Cre	0.95 g/dl	MONO	5.5%	T-spot	(-)
GOT	9 IU/l	NEUT	76.5%	G-CSF	49.4 (4.7-18.1 \geq) pg/ml
GPT	11 IU/l	<Coagulation>		IL-6	21.4 (4.0 \geq) pg/ml
LDH	115 IU/l	PT	13.9 sec.		
ALP	190 IU/l	APTT	25.2 sec.		
γ -GTP	27 IU/l				
FPG	124 (75-116) mg/dl				
HbA1c (NGSP)	6.9 (4.2-6.2)%				

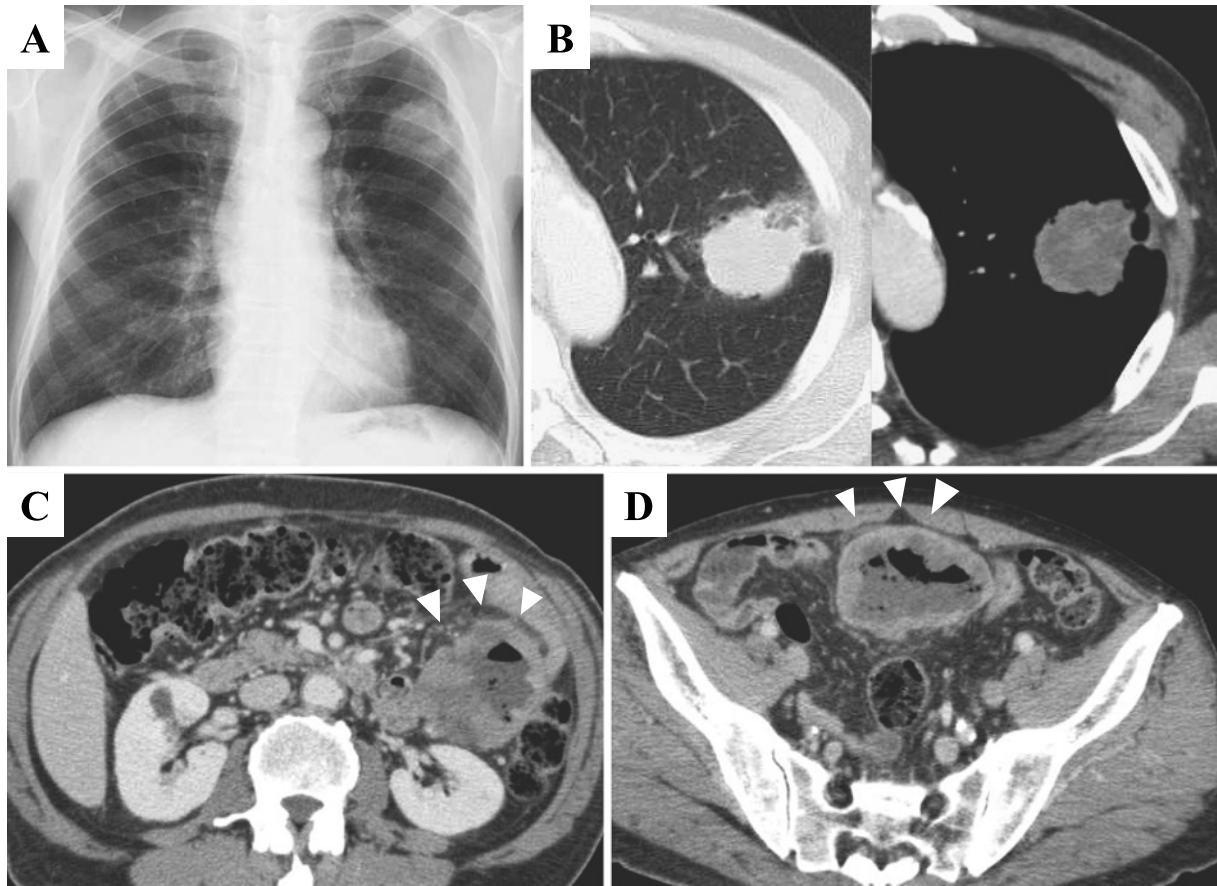


Figure 1. (A) A chest X-ray shows a round mass in the upper lung field. (B) Chest CT shows a mass with central necrosis in the S1+2 segment of the left lung. (C, D) Abdominal CT shows multiple irregular mass lesions in the small intestine (arrowheads).

ところ、低分化癌を認めた。さらに免疫組織化学染色では、CK7 陽性、CK20 陰性、TTF-1 陽性で、肺腫瘍の免疫染色パターンと同じであったため、肺癌空腸転移と診断した。その後、全身精査のため PET-CT 検査を行ったところ、左上葉に SUV max 5.1、空腸は SUV max 8.9 と 5.9、回腸は SUV max 10.2 の FDG 集積を認めた (Figure 3)。多発性の小腸転移病変は腸閉塞や穿孔等のリスクが高いことから、入院第 26 病日に、開腹小腸切除術を行った。

手術所見：空腸に 2 か所、回腸に 1 か所、潰瘍を伴う腫瘤性病変を認めた。空腸病変は横行結腸に穿通し、一方は空腸動脈に浸潤していた。回腸病変は腹壁と膀胱に直接浸潤していた。

病理学的所見 (Figure 4, 5)：空腸に 50 mm 大の type 3 病変と 90 mm 大の type 2 病変 (Figure 4A)、回腸に 70 mm 大の type 3 病変 (Figure 4B) を認めた。いずれの病変も組織学的には、不整形で腫大した核を有する異型細胞が小腸粘膜下を中心に充実性胞巣を形成して増殖し、特に中心部では紡錘形細胞あるいは巨細胞が多数

混在し、著明な壊死を伴っていた (Figure 5A~5C)。上皮内病変に乏しく、高度の静脈侵襲やリンパ管侵襲を認めた。異型細胞はいずれも cytokeratin AE1/AE3, CK7, TTF-1 が陽性で (Figure 5D)、CK20, desmin, S-100, CD31 は陰性であった。CK7・TTF-1 陽性の低分化癌と巨細胞・紡錘形細胞、壊死が混在した病理所見から、小腸腫瘍は 3 か所全て肺を原発とした転移病巣で、多形癌の可能性が高いと診断した。術後は目立った合併症なく経過した。自宅近郊の病院に転院され、化学療法 (CBDCA/VP-16) を 2 コース施行されたが原発巣、残存小腸の転位巣はともに増大し、それぞれに対して放射線治療を行ったが効果は認められず、術後 8 か月で永眠された。

考 察

肺多形癌は Fishback ら¹によりその概念が初めて提唱され、1999 年 WHO 分類において分類された肺癌の組織型である。現行の肺癌取り扱い規約 (第 7 版) では、肉腫あるいは肉腫様成分を含む低分化な非小細胞癌と定

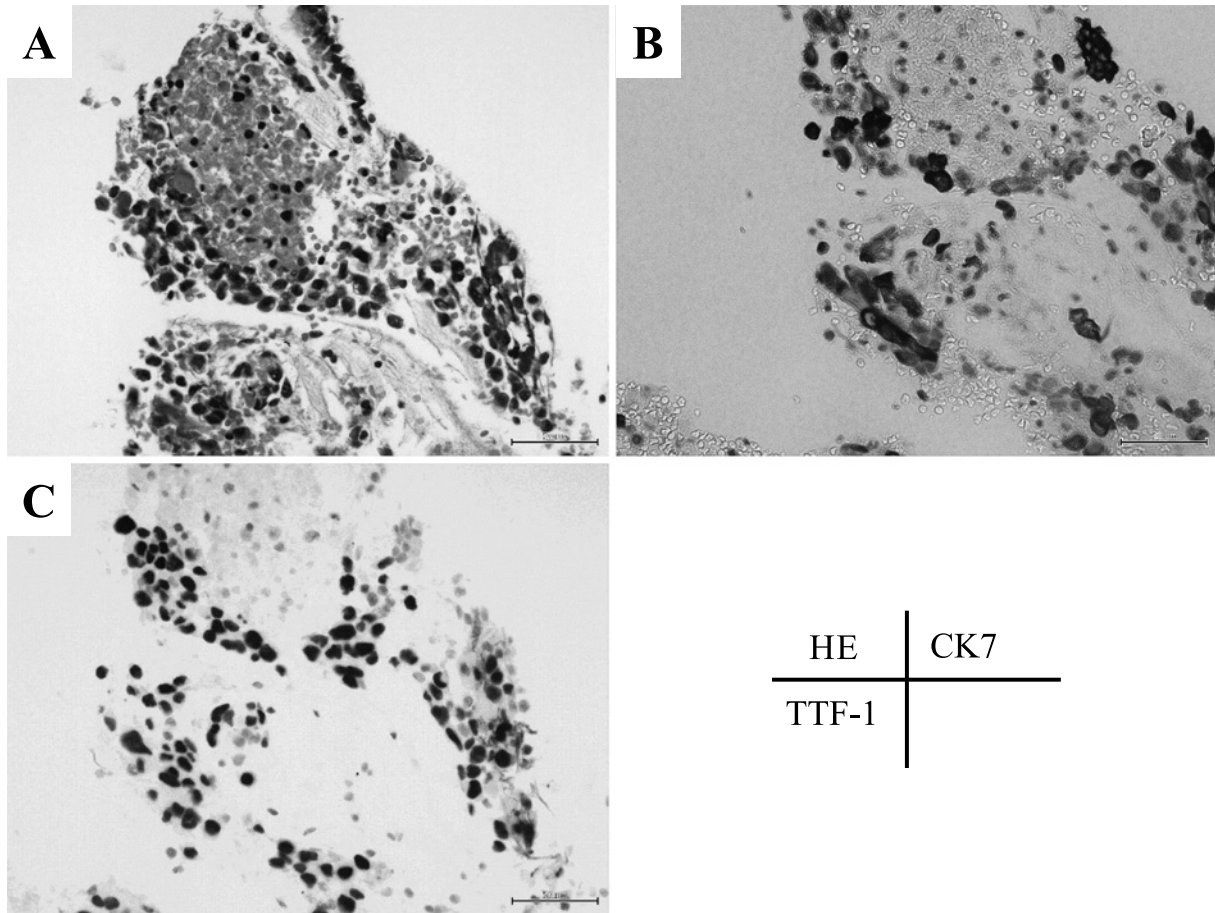


Figure 2. (A) A microscopic image of the transbronchial lung biopsy shows atypical cell aggregation with necrosis (HE stain). Atypical cells positively stained for CK7 and TTF-1: (B) CK7 stain, (C) TTF-1 stain.

義されている。具体的には肉腫様成分として紡錘形細胞あるいは巨細胞を10%以上含み、上皮成分としては非小細胞癌で、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌と定義されている。¹

多形癌が診断時に難渋する点として、病理組織像が多岐にわたることが挙げられる。^{1,4,5} 濱武ら⁶は肺原発多形癌25切除例の検討において、気管支鏡下生検、術中迅速病理診断で多形癌と確定診断した症例は1例も認めなかったことを報告している。具体的には、腫瘍内部に壊死や炎症を伴うことや、上皮成分や肉腫様成分が混在するため生検部位により様々な所見を呈し、小検体では確定診断が困難であるためである。本症例でも原発巣の気管支鏡下生検では、壊死組織とともにTTF-1陽性、CK7陽性の異型細胞が認められ、腺癌成分が存在することが疑われた。小腸腫瘍切除検体の組織像から多形癌を疑ったが、肺の原発巣の組織型を確定診断することはできなかった。

次に診断に難渋する点としては、肺多形癌は腫瘍内の壊死のため、空洞や低吸収領域を伴った画像所見を呈す

ることや、発熱や白血球増多・炎症反応上昇を伴った臨床所見を呈するため、感染症と鑑別を要することである。抗生剤不応性の肺化膿症として肺切除を行い、多形癌の診断に至った症例も散見される。^{7,8} その背景には、多形癌におけるG-CSF産生の関与が考えられている。G-CSFがIL-6等のサイトカインを惹起し、発熱や炎症反応の上昇を引き起こすと推測されており、本症例でもG-CSF、IL-6の高値が確認された。このような臨床経過も本症例が多形癌の可能性が高いと推測する一因であった。

また、肺多形癌は様々な組織型を含むため消化管転移が比較的多いと報告されている。⁹ 吉川ら¹⁰による肺多形癌の転移部位についての報告では、全20症例46部位のうち、消化管転移が最も多く20%であると報告している。低分化な悪性腫瘍は細胞間の結合が弱く、間質への浸潤が比較的容易で脈管内に侵入しやすく遠隔転移が多いという観点からは、肉腫様成分を含む多形癌に消化管転移が多いのは必然的であると考えられる。^{11,12} 本症例は、経気管支鏡下生検では確定診断に至らず、G-CSF・炎症反応の上昇と消化管転移を認めた経過から、鑑別診断の

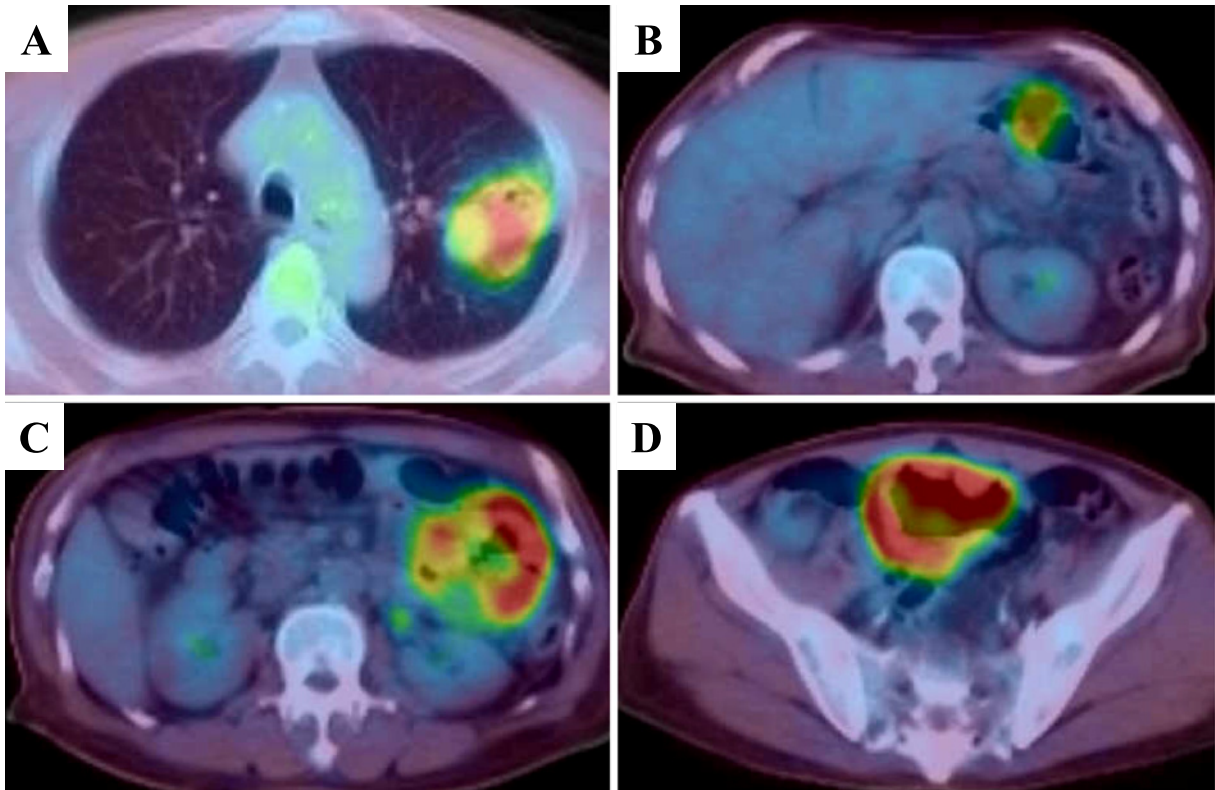


Figure 3. (A-D) Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) CT shows multiple abnormal uptakes in the left upper lobe and small intestine.

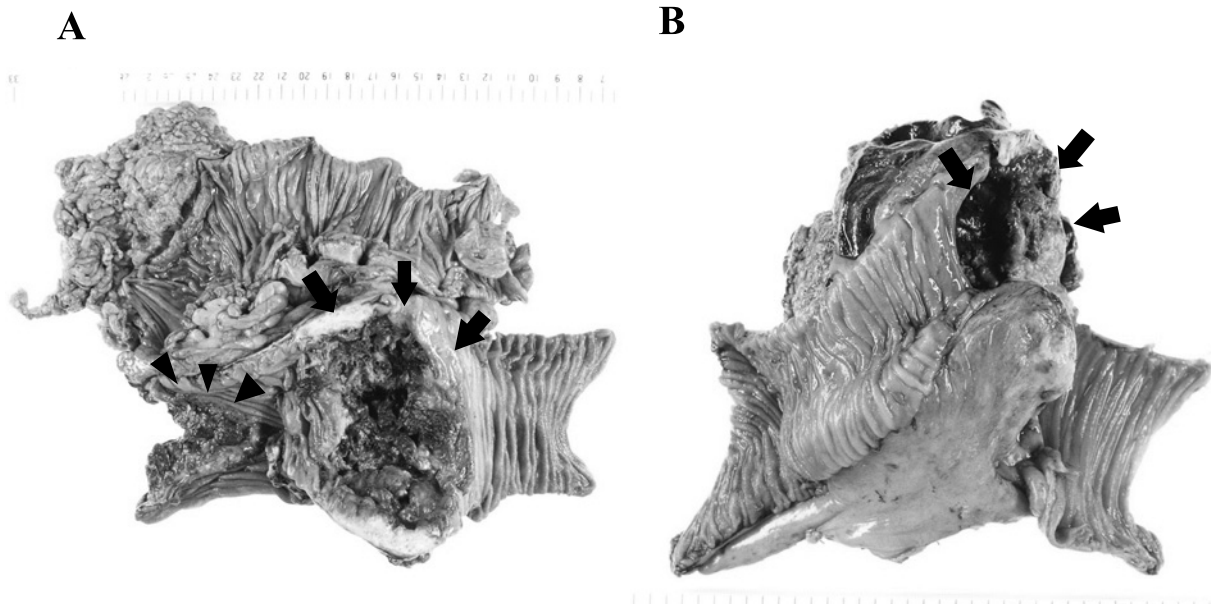


Figure 4. (A) A macroscopic image of the resected intestine shows type 3 (arrowheads) and type 2 (arrows) tumors in the jejunum. The type 3 tumor infiltrated the ileal artery; the type 2 tumor penetrated the transverse colon. (B) A macroscopic image of the resected intestine shows invasion of the urinary bladder by the type 3 tumor (arrows).

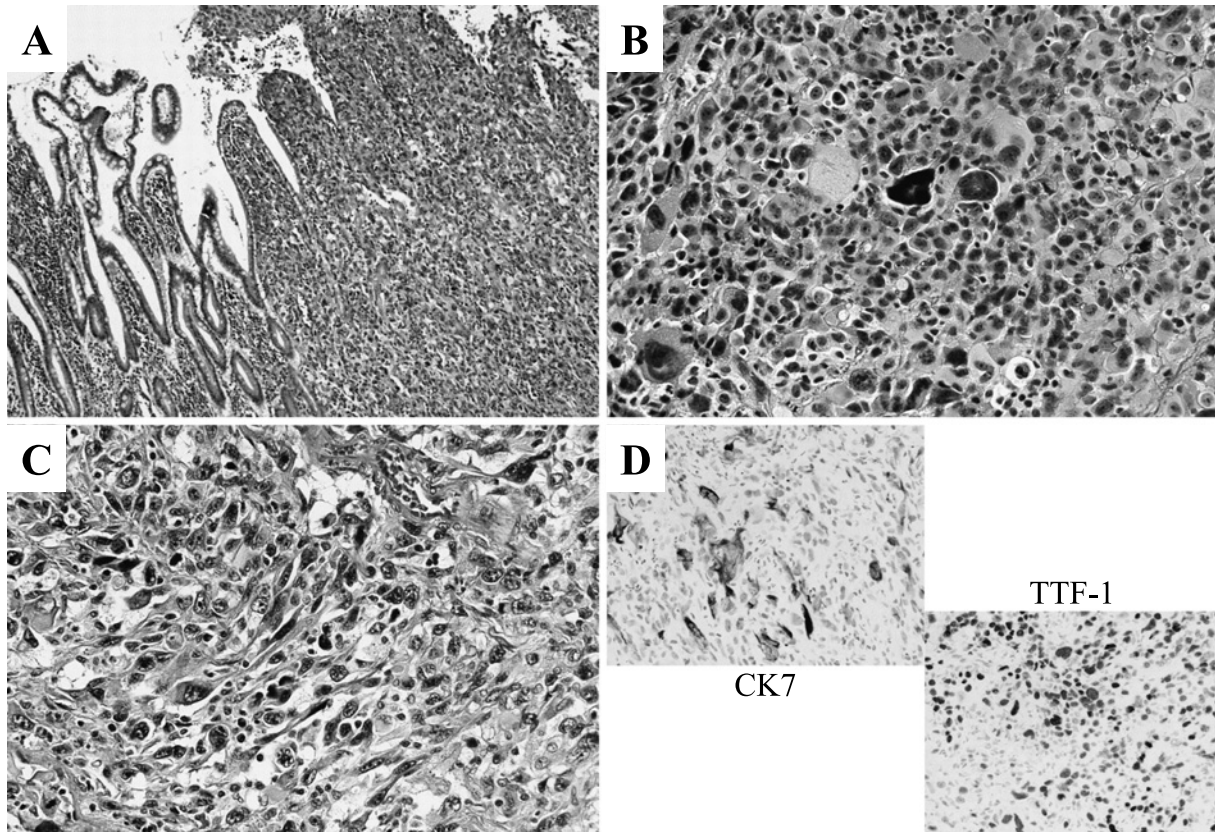


Figure 5. (A, B) A microscopic image of the resected intestinal tumor shows poorly differentiated carcinoma cells and sarcomatous cells, which are composed of giant cells (B) and spindle cells (C). Tumor cells are positive for CK7 and TTF-1 (D).

中で肺多形癌を疑い、全身状態が安定している段階で小腸腫瘍を切除した。患者の自覚症状は軽度であったが、開腹してみると腫瘍は多発性で周辺臓器に穿通や浸潤を来していた。小腸の転移巣から原発巣の組織像を確定することは不可能であるが、転移巣の切除は組織診断と病状の重篤化の予防に有用だった。

今後さらなる症例集積が必要であるが、抗生剤不応性の遷延性発熱、炎症反応の上昇を伴った消化管転移を認める症例の鑑別には肺多形癌を考慮すべきで、病状が重篤化する前に積極的に転移病巣の切除を検討すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

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. 上原克昌, 飯島耕作, 長谷川紳治, 須田昭男, 中里洋一. 肺癌の消化管転移 肺癌剖検例 1,775 例の検討. 外科. 1979;41:1364-1367.
3. 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹. 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾患会誌. 1996;34:968-972.
4. 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.
5. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the lower respiratory tract*. 3rd ed. Washington: AFIP; 1995:259-278.
6. 濱武大輔, 宮原 聡, 吉田康浩, 濱中和嘉子, 加藤文章, 柳澤 純, 他. 肺原発多形癌 25 切除例の検討. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2010;24:156-161.
7. 依田彩文, 中山聖子, 阿部 航, 井上圭太, 中村洋一, 田川 努, 他. 発熱と著明な炎症反応を呈した肺多形癌の 2 例. 日本呼吸器学会雑誌. 2009;47:751-757.
8. 荒牧竜太郎, 久良木隆繁, 白石素公, 白日高歩, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. 多形癌の 3 例. 肺癌. 2007;47:59-64.
9. 加藤文章, 米田 敏, 牟礼 洋, 白濱 浩, 田代幸恵, 岩崎昭憲. 小腸転移をきたした肺多形癌の 2 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74:48-51.
10. 吉川 茜, 猶木克彦, 似鳥純一, 藤井知紀, 岡本浩明, 渡辺古志郎. 肺多形癌空腸腸間膜転移の 1 例—転移部位 30 例の検討—. 肺癌. 2009;49:187-192.
11. 種田和清. 原発性肺癌剖検例の組織学的検討 第一部 肺癌の組織型別転移傾向. 京大胸部研紀要. 1998;21:17-

28. 上 仁. 肺腺癌の遠隔転移および局所再発に関する臨床病理学的検討. 肺癌. 1997;37:967-972.
12. 鈴木弘行, 川口隆憲, 大石明雄, 藤生浩一, 管野隆三, 井