

CASE REPORT

転移による小腸穿孔を呈した歯肉胃十二指腸転移合併肺多形癌の1例

米田太郎<sup>1</sup>・木村英晴<sup>1</sup>・木場隼人<sup>1</sup>・  
西川晋吾<sup>1</sup>・曾根 崇<sup>1</sup>・笠原寿郎<sup>1</sup>

A Case of Pleomorphic Carcinoma of the Lung with Gingival and Gastroduodenal Metastases That Resulted in Small-intestinal Perforation

Taro Yoneda<sup>1</sup>; Hideharu Kimura<sup>1</sup>; Hayato Kobal<sup>1</sup>;  
Shingo Nishikawa<sup>1</sup>; Takashi Sone<sup>1</sup>; Kazuo Kasahara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The prognosis of pleomorphic carcinoma of the lung is poor. **Case.** A 59-year-old man was referred to our hospital and presented with back pain and hemoptysis. After an evaluation, he was diagnosed with pleomorphic carcinoma of the lung (cT2bN2M1b stage IV [ADR]). He was systemically administered three cycles of carboplatin plus paclitaxel, but metastases in the right adrenal gland and liver worsened. Severe anemia was also confirmed. Gastric and duodenal metastases of pleomorphic carcinoma were confirmed using an upper and lower gastrointestinal endoscope. Swollen lower gingiva emerged at the same time and was diagnosed as metastasis of pleomorphic carcinoma as well. The patient was administered two cycles of nivolumab as a second-line treatment; nonetheless, the liver metastases progressed. One week after the last treatment, small-intestinal perforation occurred due to small-intestinal metastases, which was thought to be causally related to the severe anemia. **Conclusion.** We observed a rare case of pleomorphic carcinoma of the lung that developed into small-intestinal perforation with gastroduodenal, hepatic, and gingival metastases. In this case, nivolumab administration was ineffective.

(JLCC. 2017;57:860-865)

**KEY WORDS** — Pleomorphic carcinoma of the lung, Gastrointestinal metastases, Small intestine metastases, Gingival metastases, Immune checkpoint inhibitors

Corresponding author: Taro Yoneda.

Received July 19, 2017; accepted October 10, 2017.

**要旨** — **背景.** 肺多形癌の予後は不良とされる。外科的手術が可能であった症例に関しては、リンパ節転移を認めなかった症例は長期予後が期待できるとの報告も存在するが、化学療法に関して標準的なレジメンは確立されていない。**症例.** 59歳。男性。2015年夏から背部痛、血痰が出現し精査加療目的に当科に紹介となった。精査にて肺多形癌 cT2bN2M1b(ADR) stage IV と診断された。全身化学療法としてカルボプラチン・パクリタキセル併用療法を3サイクル施行した。右副腎転移増大、多発肝転移、胃・十二指腸転移、歯肉転移を認め、高度貧血を

伴っていた。2次治療としてニボルマブを投与した。2サイクル施行するも肝転移病変の増悪を認めた。その後、小腸転移による小腸穿孔を発症し緊急手術となった。**結論.** 本症例は歯肉、胃、十二指腸転移、小腸転移など消化器系の多臓器に転移をきたした肺多形癌であった。本症例では免疫チェックポイント阻害薬の効果は得られなかった。

**索引用語** — 肺多形癌、消化管転移、小腸転移、歯肉転移、免疫チェックポイント阻害薬

<sup>1</sup>金沢大学附属病院呼吸器内科。  
論文責任者：米田太郎。

受付日：2017年7月19日、採択日：2017年10月10日。

## 背景

肺多形癌は消化管、腹部臓器への遠隔転移を多く認めると報告されるが、肺多形癌はまれであり、消化管転移の報告例は少ない。

## 症例

症例：59歳，男性。

主訴：背部痛，血痰。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

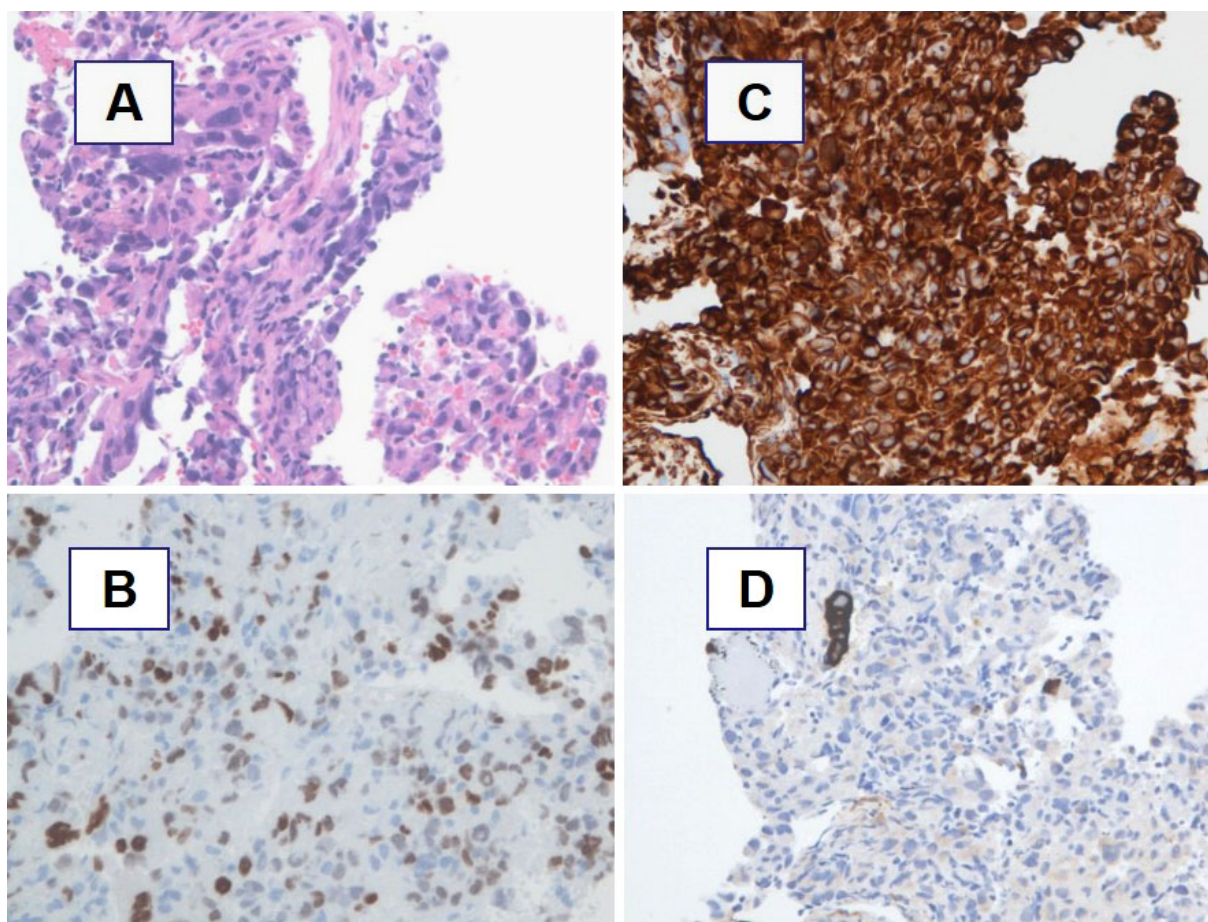
職業歴：会社員，粉塵曝露なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴 機会飲酒。

現病歴：2015年8月頃から背部痛，血痰が出現し，精査加療目的に同年9月に当科受診した。胸部CTで左下葉S<sup>6</sup>に70mm大の腫瘤を認めた。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)検査では肺門リンパ節，縦隔リンパ節にFDG集積を認めた。左下葉腫瘤はリング状のFDG集積を認めた。気管支鏡検査で確

定診断できなかったが，CTガイド下肺生検で多形癌と診断された。精査の結果，肺多形癌 cT2bN2M1b (ADR) stage IV，上皮増殖因子レセプター (EGFR) 遺伝子変異陰性，EML4-ALK 融合遺伝子陰性と診断された (Figure 1)。肺癌治療に対して治験に同意をいただいております。PD-L1検査は1%以上認め，陽性との結果を得ていた。当初血清ヘモグロビン 10.1 mg/dl の貧血を認め，上部および下部消化管内視鏡検査を施行したが既往の痔核以外は悪性腫瘍は認めなかった。末梢血総鉄結合能，フェリチンが正常で，便潜血陽性であったこと，既往の痔核や，下部消化管内視鏡検査で痔核が確認されていることから，痔核に関連した貧血の可能性を考えた。1次化学療法としてカルボプラチン・パクリタキセル併用療法を3サイクル施行し，2016年1月のCTで既存の右副腎転移の増大に加えて多発肝転移の出現を認め，腫瘍進展と判断した。2016年2月上旬より上腹部痛，倦怠感を自覚するようになり外来を受診した。採血検査で貧血の進行を認め，緊急入院となった。

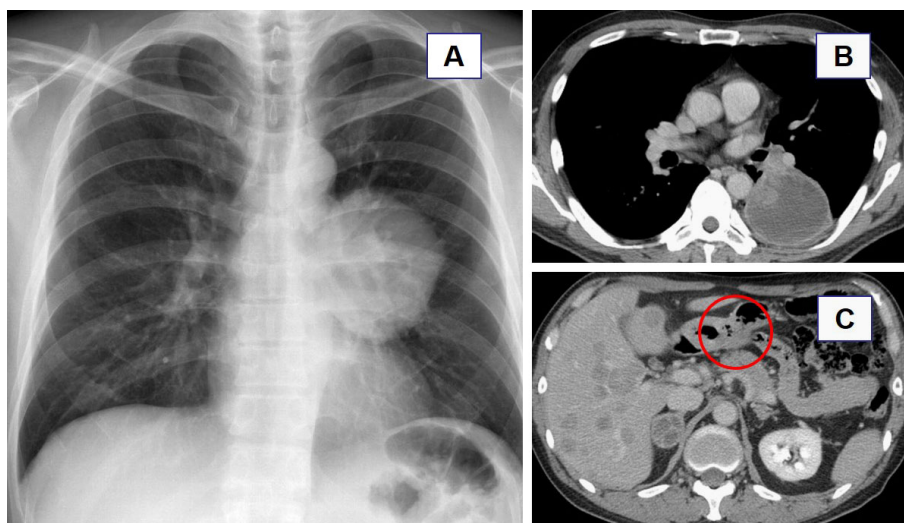
現症：身長 166.8 cm，体重 60.9 kg，体温 39.5℃。血圧



**Figure 1.** Microscopic findings (200×) and histopathologic staining of the left lung tumor. (A) hematoxylin and eosin, (B) thyroid transcription factor-1 focally positive, (C) vimentin widely positive, and (D) CAM5.2 focally positive.

**Table 1.** Our Patient's Laboratory Data on Admission

[Blood]				[Urine]	
WBC	7980/ $\mu$ l	CEA	0.8 ng/ml	Uric blood	( $\pm$ )
RBC	$193 \times 10^4$ / $\mu$ l	CYFRA	2.3 ng/ml	Urinary sugar	(-)
Hb	5.9 g/dl	NSE	106.8 ng/ml	Albuminuria	(-)
Plt	$22.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	ProGRP	85.3 pg/ml	Leukocyturia	(-)
AST	40 U/l	NH <sub>3</sub>	49.0 $\mu$ g/dl		
ALT	79 U/l	Fe	38.0 $\mu$ g/dl		
LDH	573 U/l	TIBC	223.0 $\mu$ g/dl		
BUN	15 U/l	Feritin	645 ng/ml		
Cr	1.02 mg/dl	Vitamin B12	760 pg/ml		
TP	6.0 g/dl	Folic acid	8.1 ng/ml		
Alb	2.9 g/dl				
T-Bil	0.6 mg/dl				
D-Bil	0.2 mg/dl				
Na	138 mEq/l				
K	4.8 mEq/l				
Cl	104 mEq/l				
Ca	7.9 mg/dl				
Glu	102 mg/dl				
CRP	7.5 mg/dl				



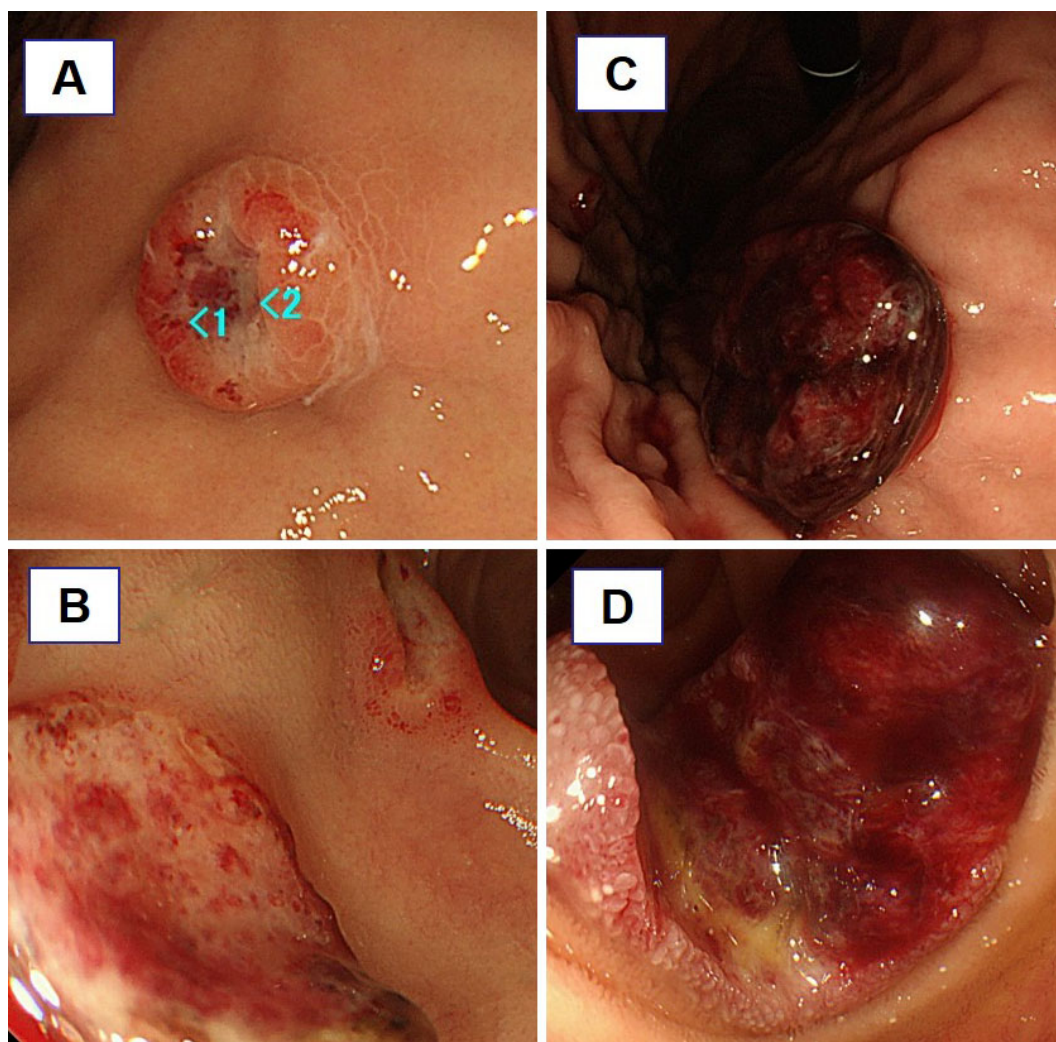
**Figure 2.** Chest radiograph on admission showing a tumor in the left lung (A). Chest and abdominal CT on admission showing a tumor in the left lung (B) and metastases in the liver and right adrenal gland, and the horizontal portion of the duodenum (red circle) (C).

99/60 mmHg, 呼吸数 20 回/分, 脈拍 133/分, SpO<sub>2</sub> 99% (室内気). 意識清明. 眼球結膜に黄疸なし. 眼瞼結膜に貧血を認めた. 呼吸音は左で減弱し, 正常肺胞呼吸音で副雑音は認めなかった. 腹部は上腹部に軽度の圧痛を認めた. 反跳痛は認めなかった.

入院経過: 入院時採血検査では重度な貧血を認めた

(Table 1).

胸腹部 CT では十二指腸水平部に新たな転移病変を疑う腫瘤を認めた (Figure 2). 上部消化管内視鏡検査では, 胃体上部後壁に 10 mm 大の頂部に陥凹を伴う粘膜下腫瘍様隆起を認めた. さらに十二指腸球部前壁に 10 mm 大の平皿状の隆起性病変を認め, 易出血性であった. 急



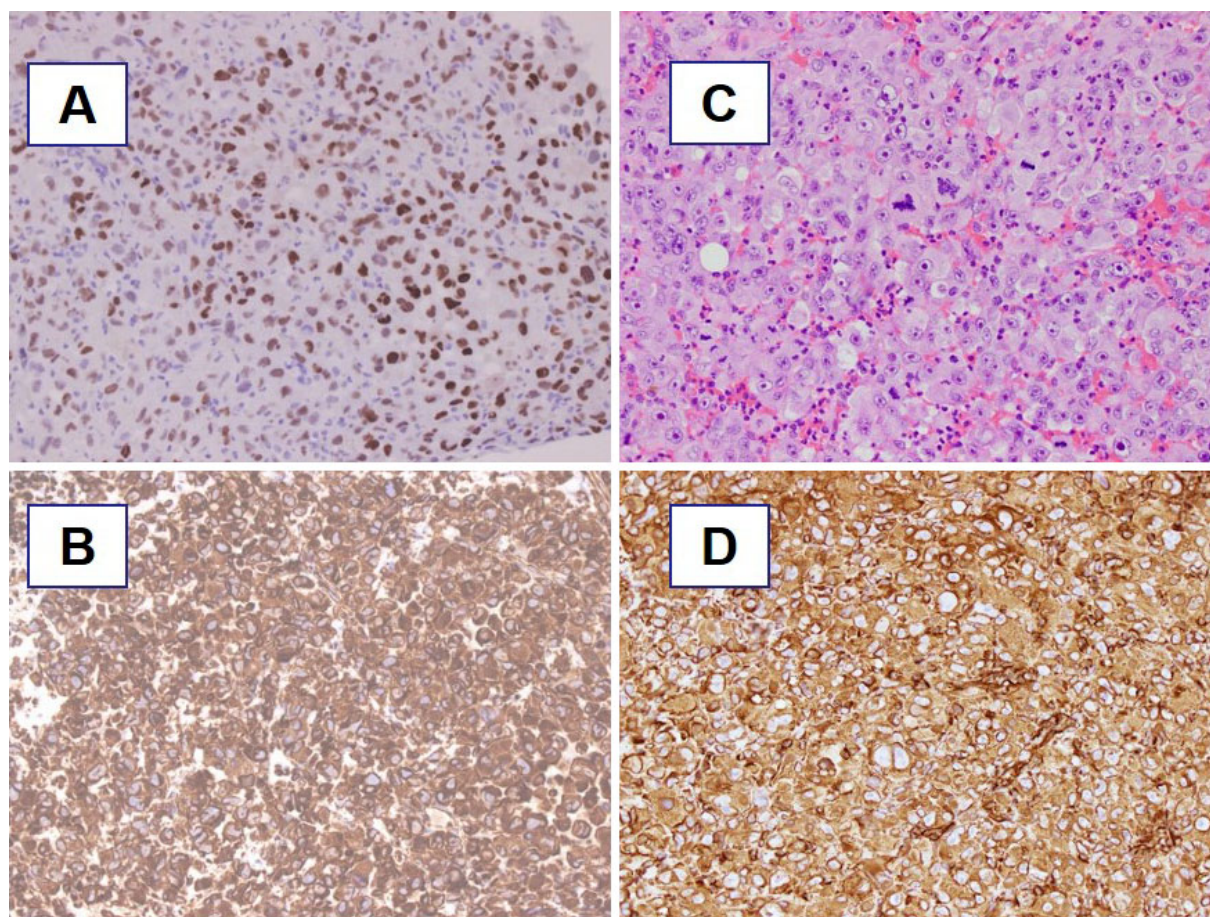
**Figure 3.** Esophagogastroduodenoscopy findings on admission (**A**: stomach, **B**: duodenum) and two weeks after the administration of nivolumab (**C**: stomach, **D**: progressed lesion of duodenum).

激に進行する貧血の原因と考えられた (Figure 3A, 3B). 同部位で生検を行った. 病理学的には核型不整が目立つ比較的大型の楕円形細胞を認めた. 免疫染色も経て肺多形癌の胃・十二指腸転移と診断された (Figure 4A, 4B). 下部消化管内視鏡検査では異常所見を認めなかった. 小腸内視鏡検査は施行しなかった. さらに入院2カ月前から左下歯肉腫大を自覚しており, 歯肉生検を施行したところ肺多形癌の歯肉転移と診断された (Figure 4C, 4D). これらの結果から, 肺多形癌の右副腎転移, 多発肝転移の増悪, 上部消化管転移, 左歯肉転移の出現にて増悪と判断した. 肺多形癌に対する2次治療としてニボルマブを開始した. 開始2週後の胸腹部CT検査では, 肝転移, 副腎病変の増悪を認めた. 上部消化管内視鏡検査では胃病変の増悪と十二指腸病変の新規病変を認めた (Figure 3C, 3D). ニボルマブ治療を2サイ

クル施行後12日目に下腹部痛の増悪と反跳痛の出現を認めた. 腹部造影CTで腹部 free air を認め小腸穿孔が疑われたため, 同日緊急手術となった. 手術所見では回腸末端より60 cmほど口側に穿孔部位があり, その他, 回腸末端, Treitz 靱帯周辺に小腸腫瘍が多発していた. 小腸穿孔部の病理所見は, 核異型の強い大型楕円形, 多角形細胞が充実性に増殖しており, 肺生検, 胃十二指腸生検, 歯肉生検腫瘍と類似していた. 肺多形癌の小腸浸潤と考えられた (Figure 5). その後全身状態悪化があり術後約2週間後に永眠された.

## 考 察

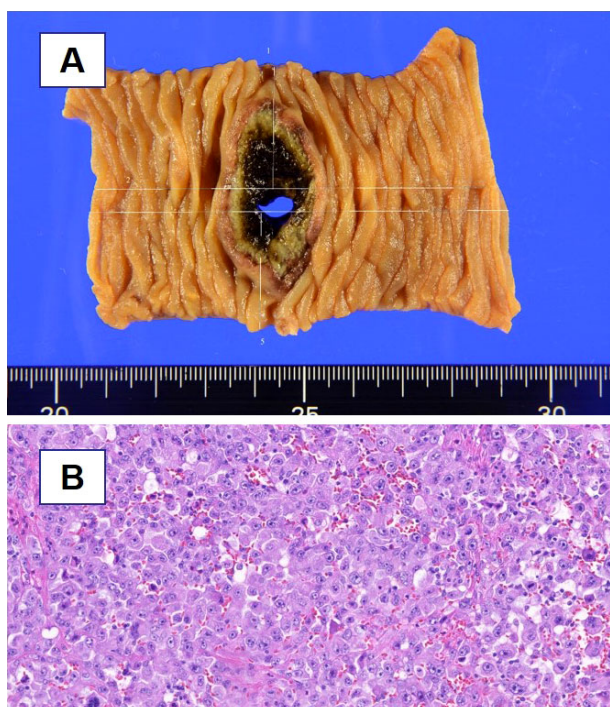
肺多形癌 (pleomorphic carcinoma) は, 1999年に改訂されたWHO分類で挙げられた組織型であり, 全肺癌の約0.3%と比較的まれな腫瘍である. 腺癌を含むものが



**Figure 4.** Microscopic findings (200×) and histopathologic staining of the stomach (A and B) and gingiva (C and D). (A) thyroid transcription factor-1 (stomach) focally positive, (B) vimentin (stomach) widely positive, (C) hematoxylin and eosin (gingiva) and (D) vimentin (gingiva) widely positive.

45%, 大細胞癌を含むものが25%, 扁平上皮癌を含むものが8%と報告されている。予後不良な転帰をとることが多いとされ、5年生存率は12%で平均生存期間は10カ月とされる。<sup>1</sup> 転移性胃腫瘍の頻度は全胃腫瘍のうち1~2%とされており、原発巣としては、悪性黒色腫、肺癌、乳癌、食道癌が多いと報告される。<sup>2</sup> 肺癌の転移部位別にみると、肺癌の剖検例の検討では、遠隔転移をきたす臓器は、肺55.6%、肝44.1%、骨43.1%、副腎34.6%、腎28.3%、脳28.3%、胃3.0%、小腸2.8%と報告されている。<sup>3</sup> 大腸も2.3%と言われる。<sup>4</sup> 肺癌の胃転移の組織型は大細胞癌15.6%、未分化癌5.0%、腺癌2.9%、小細胞癌1.9%、扁平上皮癌0.9%と大細胞癌に多く、扁平上皮癌に少ない。<sup>5</sup> 転移性胃腫瘍の中では、まれな組織型である肺多形癌の胃転移の報告は少ない。<sup>6</sup> 一方で他の組織型の肺癌と比較して、肺多形癌は消化管、腹部臓器への遠隔転移を多く認めると報告される。肺多形癌の小腸転移では重篤な貧血が特徴であると報告される。<sup>7,8</sup> 本症例でも今回入院時に重度の貧血があり、上部・下部消化管内視

鏡検査で胃・十二指腸転移が確認され、貧血の原因の一つと考えていた。しかし小腸転移が既に存在して出血源であった可能性が示唆された。振り返ってみれば肺癌診断時の貧血も、微小な小腸転移による貧血であった可能性も考えられた。肺多形癌の貧血では小腸転移の可能性も考慮し、小腸の精査も可能な限り施行するべきと考えられた。小腸転移の結果として小腸穿孔に至ることに注意が必要である。本症例はさらに歯肉転移も存在した。口腔内転移の原発臓器として、肺、胃の順に頻度が高いとされる。肺原発の場合腺癌、扁平上皮癌の順に多いとされるが、多形癌の歯肉転移の報告も存在する。通常遠隔転移がまれな部位に転移することが多形癌の特徴と考えられる。肺多形癌の治療に関しては化学療法が有効であったとの症例報告<sup>9,10</sup>もあるが、標準的なレジメンは確立されていない。外科的手術が可能であった症例に関しては、リンパ節転移を認めなかった症例は長期予後が期待できるとの報告は存在する。<sup>11</sup> 消化管転移に関しては姑息的に手術を施行することとされる。肺多形癌ではPD-



**Figure 5.** Involved area of small-intestinal perforation on the surgical specimen (A) and microscopic findings (B) (200×, hematoxylin and eosin). The specimen shared a similar histology with the gingival and gastroduodenal metastases.

L1 陽性が約 9 割で、非上皮系成分に PD-L1 陽性が多いと報告され、本症例にも抗 PD-1 抗体治療の効果を期待できる可能性があった。<sup>12</sup> PD-L1 の発現レベルが高いほど良好となる傾向も認められ、<sup>13</sup> 2 次治療として抗 PD-1 抗体であるニボルマブを投与した。残念ながら有効な効果は得られなかった。免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果の経過で、早期に画像上の増大がみられた後に腫瘍が縮小する「偽性増大」が多く報告される。<sup>14</sup> 予後不良な状態では縮小効果が短期間では確認できなかった可能性があった。

## 結 語

本症例は胃十二指腸、歯肉転移、さらに小腸転移を伴う肺多形癌であった。肺多形癌が、遠隔転移がまれな部位に転移しやすいことが確認された症例であった。肺多形癌の本症例ではニボルマブ投与の効果は得られなかった。さらなる症例蓄積による解析が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織所見に際し、ご指導いただいた金沢大学附属病院病理部池田博子先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
2. 濱中久尚, 小田一郎, 後藤田卓志, 横井千寿, 松田尚久, 神津隆弘, 他. 転移性胃腫瘍の形態的特徴—内視鏡像を中心に. *胃と腸*. 2003;38:1785-1789.
3. 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.
4. 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.
5. 長谷川直樹, 山澤文裕, 金沢 実, 川城丈夫, 菊池功次, 小林紘一, 他. 原発性肺癌の胃転移についての検討. *日胸疾患会誌*. 1993;31:1390-1396.
6. 野本靖史, 加藤 拓, 高橋久雄, 諏訪朋子, 徳泉美幸, 木下孔明, 他. 胃転移を伴った肺多形癌の 1 例. *日本臨床細胞学会雑誌*. 2004;43(Suppl):452.
7. 藤田佳史, 伊藤通敏, 蔭山典男, 山岸久一. Pleomorphic carcinoma と診断された肺癌の小腸転移による腸重積の 1 例. *日消外会誌*. 2005;38:1480-1484.
8. Shi B, Gaebel G, Hildebrandt B, Weichert W, Glanemann M. Adult jejunojejunal intussusception caused by metastasized pleomorphic carcinoma of the lung: report of a case. *Surg Today*. 2009;39:984-989.
9. 錦木大輔, 富澤由雄, 佐藤 賢, 後藤耕作, 青木 遥, 山下 均, 他. Cisplatin + Vinorelbine による化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の 1 例. *日本胸部臨床*. 2005;64:173-178.
10. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜広, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 他. 肺多形癌切除 7 例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. *肺癌*. 2008;48:106-111.
11. Ito T, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita T, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010;68:204-210.
12. Kim S, Kim M, Koh J, Go H, Lee D, Jeon Y, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. *Eur J Cancer*. 2015;51:2698-2707.
13. Muro K, Bang YJ, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab ( Pembro ; MK-3475 ) in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl 3):Abstr. 3.
14. Ito K, Hataji O, Katsuta K, Kobayashi T, Gabazza EC, Yatabe Y, et al. "Pseudoprogression" of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma during Nivolumab Therapy. *J Thorac Oncol*. 2016;11:e117-e119.