

## CASE REPORT

## 右側下顎歯肉に転移を来したラブドイド形質を伴う肺腫瘍の1例

矢田吉城<sup>1</sup>・伊藤雄二<sup>1</sup>・中村智子<sup>2</sup>・  
寶來慎吾<sup>2</sup>・加藤俊男<sup>2</sup>・水野 進<sup>3</sup>

## A Case of Lung Tumor with a Rhabdoid Phenotype That Metastasized to the Right Mandibular Gingiva

Yoshiki Yata<sup>1</sup>; Yuji Ito<sup>1</sup>; Tomoko Nakamura<sup>2</sup>;  
Shingo Horai<sup>2</sup>; Toshio Kato<sup>2</sup>; Susumu Mizuno<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Department of Oral Surgery, Daiyukai General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Lung tumors with rhabdoid phenotype were included in the 1999 WHO classification of lung and pleural tumors as a special type of large-cell carcinoma of the lung, but in the 2021 WHO classification of lung tumors, a rhabdoid phenotype is now regarded as a cytologic feature, and lung tumors with the rhabdoid phenotype have a poor prognosis and do not belong to a specific histological subtype. There are few reports on such lesions, and no treatment has yet been established. **Case.** A 72-year-old female underwent a biopsy due to swelling of the right mandibular gingiva. Subsequently, an abnormal chest shadow was pointed out on chest radiograph, so a transbronchial lung biopsy was performed, and based on the results of the right mandibular gingival biopsy, we diagnosed her with a lung tumor with the rhabdoid phenotype that had metastasized to the right mandibular gingiva. After determining the diagnosis, the patient's general condition worsened, so radiation was only administered to the oral lesions, but her condition suddenly deteriorated, and she died 30 days after the diagnosis. **Conclusion.** We experienced a rare case of a lung tumor with the rhabdoid phenotype that metastasized to the gingiva. Lung tumors with the rhabdoid phenotype are aggressive and highly malignant, and their treatment has not been adequately studied, so no standard treatment has yet been established. Therefore, the early detection and establishment of effective treatment are desired.

(JLCC. 2024;64:107-112)

**KEY WORDS** — Lung tumor, Rhabdoid phenotype, Metastasis to the gingiva

Corresponding author: Yoshiki Yata.

Received September 6, 2023; accepted December 4, 2023.

**要旨** — **背景.** ラブドイド形質を伴う肺腫瘍は1999年のWHO肺胸膜腫瘍の分類で肺大細胞癌の特殊型に加えられていたが、2021年のWHO胸部腫瘍の分類においては、ラブドイド形質は細胞学的特徴とみなされており、ラブドイド形質を伴う肺腫瘍は特定の組織学的サブタイプに所属していない予後不良の稀な疾患である。報告が少なく、治療法はまだ確立されていない。**症例.** 72歳女性。右側下顎歯肉腫脹があり生検を施行された。その後、胸部単純X線で異常陰影を認めたため、経気管支肺生検を施行し、右側下顎歯肉生検の結果と合わせて、右側下

顎歯肉へ転移を来したラブドイド形質を伴う肺腫瘍と診断した。診断後、全身状態が悪化してきたため、口腔病変に対して放射線照射のみ行ったが、状態が急変し、診断30日後に永眠された。**結論.** 歯肉へ転移を来したラブドイド形質を伴う肺腫瘍と考えられる稀な症例を経験した。ラブドイド形質を伴う肺腫瘍は進行が速く悪性度が高いが、治療に関して十分に検討されておらず、標準治療は確立されていない。そのため早期発見及び確立された有効な治療が望まれる。

**索引用語** — 肺腫瘍, ラブドイド形質, 歯肉転移

## 症 例

症例：72歳，女性。

主訴：右側下顎歯肉腫脹，胸部異常陰影。

既往歴：左尿管結石症。

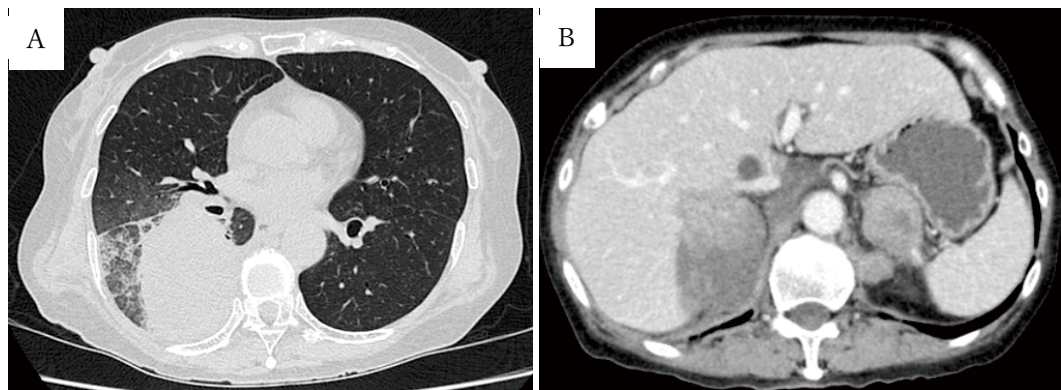
家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：右側下顎歯肉腫脹のため歯科口腔外科を受診し，切開排膿，洗浄された。約3カ月後，右下顎歯肉からの出血も自覚したため，右下顎歯肉の生検を施行された。その後，経過観察をしていたが，生検3日後，背部痛が出てきたため，当院救急外来を受診し，画像検査で右下葉に腫瘍陰影を認めたことから，当科に入院となった。



**Figure 1.** A chest radiograph shows a mass shadow in the right middle and lower lung fields and infiltration in the lower lung field.



**Figure 2.** An enhanced CT shows a mass shadow with a diameter of 75 mm in the right lower lobe (A) and a diameter of 75 mm in the right adrenal gland and a diameter of 37 mm in the left adrenal gland (B).

入院時現症：身長 158.0 cm，体重 51.2 kg，意識清明，体温 36.3℃，血圧 148/82 mmHg，脈拍 63/分，SpO<sub>2</sub> 96% (room air)，呼吸音は清で心雑音はなく，腹部平坦軟で腹部圧痛を認めなかった。右下顎に腫瘍を触れ，右頸部リンパ節の腫脹を認めた。

入院時検査所見：白血球の上昇(10,190/μl)，CRPの上昇(4.12 mg/dl)を認め，腫瘍マーカーではCEA 1.1 ng/ml，ProGRP 29.7 pg/ml，CYFRA 3.4 ng/mlは正常範囲であったが，SCC 6.9 ng/ml，NSE 27.6 ng/ml，SLX 41 U/mlは高値であった。肝胆道系酵素・腎機能・電解質には異常を認めなかった。

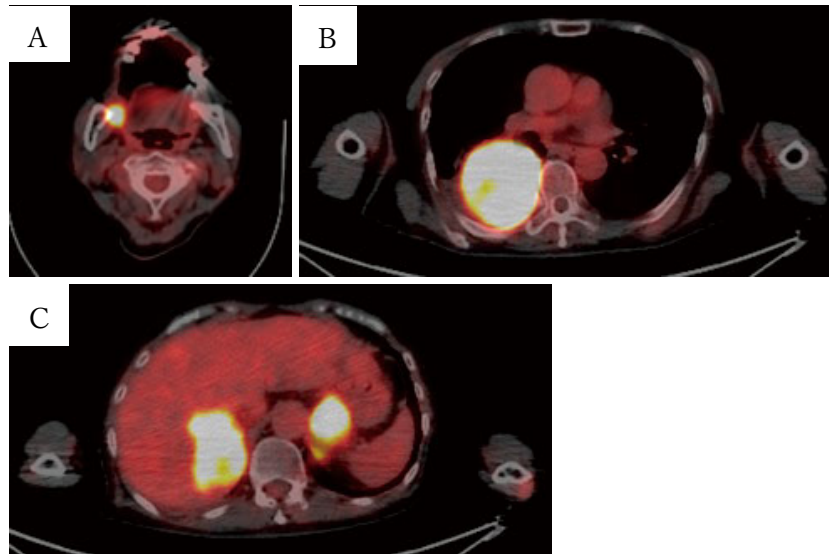
胸部単純X線検査：右中肺野から右下肺野にかけて腫瘍陰影と右下肺野に浸潤影を認めた (Figure 1)。

造影胸腹部CT検査：右肺下葉に直径75 mmの腫瘍陰影 (Figure 2A)と右側副腎に直径75 mm，左側副腎に直径37 mmの腫瘍陰影 (Figure 2B)を認めた。

PET-CT検査：右頬部 (Figure 3A)，右顎下リンパ節，右肺下葉 (Figure 3B)，右第3肋骨，両側副腎 (Figure 3C)にFDGの集積を認めた。

造影頭部MRI検査：明らかな脳転移を疑う所見は認めなかった。

入院後経過：入院後，経気管支肺生検を施行した。肺生検のhematoxylin-eosin染色では，細胞接着性が乏しく，明瞭な核小体を含む偏在性の核と封入体様構造を有する好酸性の細胞質を持つ腫瘍細胞の増殖を認め，核分裂像は約30/HPFであった (Figure 4A)。免疫組織化学染色ではCK20，TTF-1，Napsin A，CK5/6，p40，CD56，synaptophysin，chromogranin A，desmin (Figure 4B)はいずれも陰性であったが，CK MNF116 (Figure 4C)，vimentin (Figure 4D)，CK7， $\alpha$ -smooth muscle，INI-1，SMARCA4 (BRG1) (Figure 4E)に陽性を示した。またMIB-1 labelling indexが99%であることから，悪性度の



**Figure 3.** PET-CT shows the accumulation of FDG in the right cheek (A), right lower lobe (B), and bilateral adrenal gland (C).

高さが示唆された。また入院前に行われた歯肉生検の組織形態 (Figure 4F) と、歯肉組織の免疫組織化学染色は肺組織と同様であった。病理の結果も合わせてラブドイド形質を伴う肺腫瘍の右下顎歯肉への転移と診断した。診断後、歯肉病変が急速に進行して経口摂取が制限され、全身状態も悪化してきたことから、歯肉病変に対する姑息的治療として放射線照射を総線量 10 Gy で行ったが、状態が急変し、診断 30 日後、永眠された。

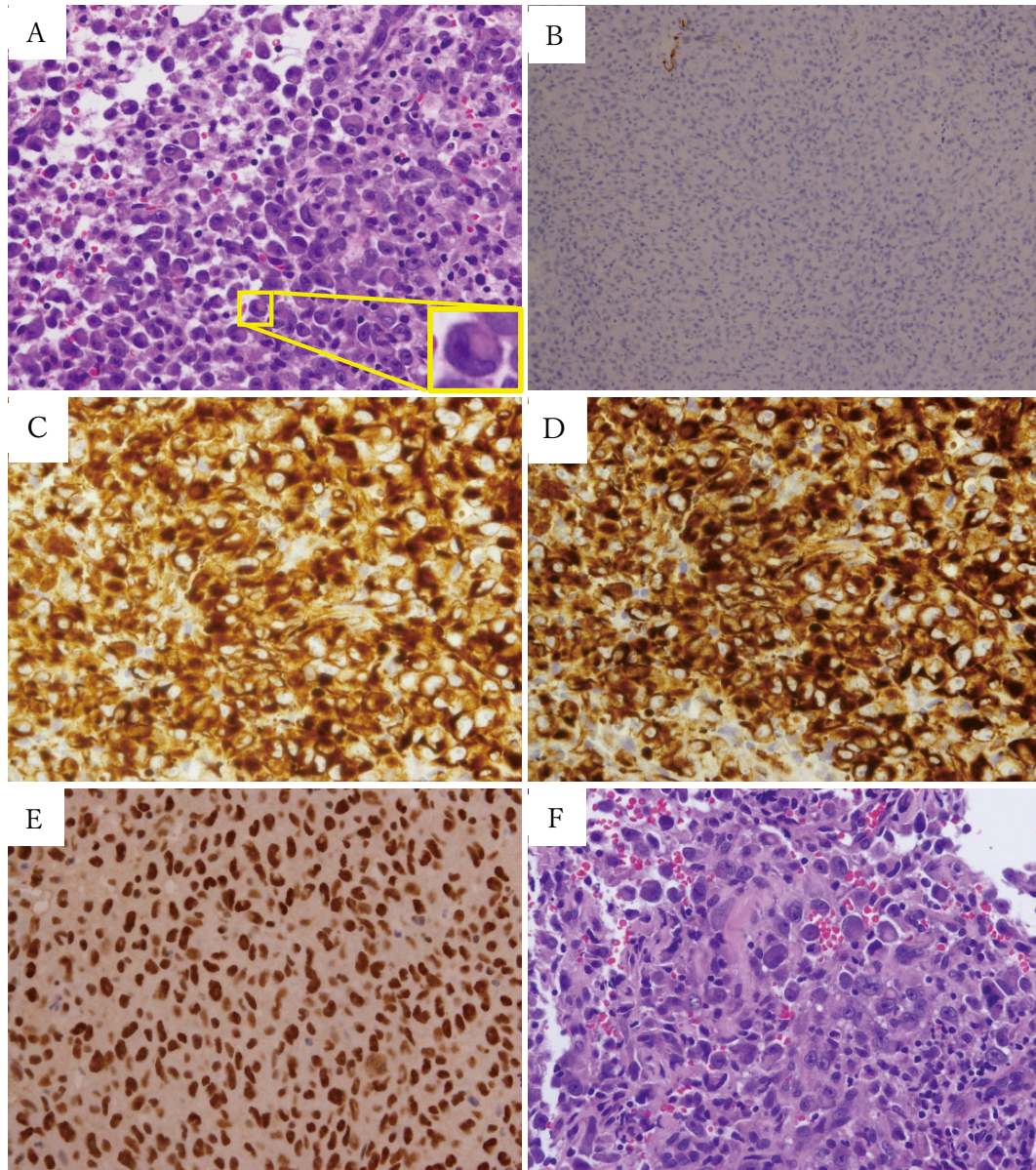
## 考 察

ラブドイド腫瘍は小児の Wilms 腫瘍の亜系として、Beckwith ら<sup>1</sup>によって最初に報告された。以後、同様の組織学的所見を持った腫瘍が、肝臓、中枢神経組織、末梢神経組織、軟部組織、皮膚、消化管、膀胱等でも報告されており、肺原発のラブドイド腫瘍は最初、Colby ら<sup>2</sup>によって報告された。ラブドイド細胞は核の偏在と明瞭な核小体が目立ち、豊富な細胞質と好酸性の胞体を有する大型の腫瘍細胞であり、Cavazza ら<sup>3</sup>がラブドイド形質を伴った細胞が全腫瘍細胞の 10% 以上占めるものをラブドイド腫瘍と定義し、Shimazaki ら<sup>4</sup>はラブドイド形質を伴った細胞が 10% 以上の群は、10% 未満の群と比較して予後不良であったと報告をしている。その後の症例の蓄積により、ラブドイド形質を伴う肺腫瘍の原発巣の組織型は腺癌、大細胞癌、肉腫様癌、小細胞癌、扁平上皮癌等が報告<sup>3,4</sup>されており、腺癌や扁平上皮癌を含む様々な組織で発生する可能性があることから、ラブドイド形質は細胞学的特徴とみなされ、現在の WHO 分類では、ラブドイド形質を伴う肺腫瘍は特定の組織学的サブ

タイプに属していない。

ラブドイド細胞の診断には免疫組織化学染色が必要で、過去の報告としては vimentin と CK7 の陽性と CK20 と TTF-1 が陰性であることが多く、自験例と一致していた。また腺癌マーカーである TTF-1 と Napsin A は陰性、扁平上皮癌マーカーである p40 と CK5/6 は陰性、神経内分泌癌マーカーである chromogranin A と CD56 と synaptophysin も陰性であった。病理検査からは腺癌、扁平上皮癌及び小細胞癌を含む神経内分泌細胞由来の腫瘍は否定的であり、またラブドイド腫瘍を診断する場合、胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍と横紋筋肉腫が鑑別疾患として挙げられるが、自験例はそれぞれ免疫組織化学染色で SMARCA4 (BRG1) は陽性、desmin は陰性であったことから、いずれも該当しないと考えた。このような生検組織の免疫組織化学染色の結果から、自験例は現在の WHO 分類における non-small cell carcinoma not otherwise specified 相当と判断した。またラブドイドの特徴を持つ細胞を認めたこと、ラブドイド腫瘍は癌抑制遺伝子である INI-1 の発現が抑制されているが、自験例では INI-1 陽性であることより、ラブドイド腫瘍ではなくラブドイド形質を伴う肺腫瘍であると診断した。

Meyer ら<sup>5</sup>は口腔内悪性腫瘍のうち転移性腫瘍は 1.0%、そのうち軟部組織のみへの転移は 0.08% しかなかったと報告しており、歯肉は転移の部位としては頻度が低いと言える。また一般的に肺腫瘍の歯肉への転移は予後不良である報告が多く、肺腫瘍自体が巨大で悪性度が高いと思われたこと、歯肉癌は隣接する組織に局所的



**Figure 4.** Pathological findings. Proliferation of large rhabdoid tumor cells with poor cell adhesion are observed in the lung lesion. Approximately 30% of the cancer cells show a typical rhabdoid morphology (Inset) (A). Desmin is negative for rhabdoid cells (B). Rhabdoid cells are positive for CK MNF116 (C), vimentin (D), and SMARCA4 (BRG1) (E). In the gingival lesion, proliferation of tumor cells with a rhabdoid morphology similar to that in the lung lesion is observed (F).

に進行することが多いことから、組織の結果も合わせて肺腫瘍の右側下顎歯肉への転移と考えた。なお歯肉病変の原発巣としてPET-CTから両側副腎の可能性は挙げられるが、肺癌の方が両側副腎よりも腫瘍径が大きく悪性度の高さが考えられること、肺癌の方が歯肉への転移が多いこと、副腎癌は両側にあり、原発巣として肺癌が多いことから両側副腎も肺癌の遠隔転移と判断した。なおラブドイド形質を伴う肺腫瘍から歯肉へ転移し

た症例に関しては調べ得た範囲では報告を認めず、比較的稀な症例と考えられた。

治療法については症例数が少ないこともあり十分に検討されておらず、有効な治療法はまだ確立されていない。自験例のように診断後に病変が急速に増大し、全身状態が不良となり肺腫瘍の治療が困難になることもある中、鈴木ら<sup>6</sup>はシスプラチン+イリノテカンで治療した所、生存期間は2カ月であったと報告している。ただし芦沼

ら<sup>7</sup>はシスプラチン+イリノテカンを1コース、シスプラチン+エトポシドを1コース行ったところ腫瘍の縮小効果を認めなかったため、その後ドキソルビシン+イフォスファミド+ダカルバジン+メスナのMAID療法を行ったところ、4コース終了時まで腫瘍の縮小を認め、最終的に10カ月生存したという報告をしている。なお手術を施行し、その後化学療法を行った報告として、小林ら<sup>8</sup>は手術後、カルボプラチン+パクリタキセルを4コース施行した所、術後7カ月までは再発を認めなかったものの、その後再発を認めたため、シスプラチン+ドセタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシル、エルロチニブによる治療を行ったところ11カ月の生存期間であったと報告し、大杉ら<sup>9</sup>は手術後、テガフル・ウラシルを2年間使用し、術後4年7カ月経過しても、無再発生存中と報告している。手術可能であった報告はいずれも化学療法のための治療と比較して生存期間が長い。そのため生存期間を延長するには、可能な限り手術を施行することが有効であると考えられる。ただし進行が速く、早期発見による手術不能な事例があることから、化学療法に対する比重が大きいと考えられ、確立された標準化学療法が望まれる。また放射線治療を行った報告も散見され、後藤ら<sup>10</sup>は化学療法のレジメンに難渋したため総線量70.2 Gyの放射線治療のみ行ったところPRと判定され、生存期間が7カ月であったと報告し、土井口ら<sup>11</sup>は手術後、総線量65 Gyの放射線治療とドキソルビシンを5コース、シスプラチン+イリノテカンを2コース、シスプラチン+ゲムシタビンを7コース、カルボプラチン+パクリタキセルの化学療法を行ったところ生存期間は22カ月と長期生存を認め、内田ら<sup>12</sup>は手術後、総線量50.4 Gyとカルボプラチン+パクリタキセルを1週間毎に3回投与を1クールとして合計4クール行ったところ、治療開始後22カ月間生存していると報告している。放射線治療も有効な治療である可能性が示唆されることから、手術に加えて放射線治療と化学療法を加えた集学的治療が生存期間の延長に有効であると考えられる。またKuwaharaら<sup>13</sup>はEGFR蛋白の発現例に対して*in vitro*と*in vivo*でゲフィニチブに抗腫瘍効果を認め、Katsumiら<sup>14</sup>はHER-2蛋白の発現例に対してトラスツズマブに*in vitro*で抗腫瘍効果を認めたと報告していることから、今後分子標的薬が治療の選択肢になる可能性が示唆されるものの、現時点で分子標的薬が有効な治療法であったという報告は調べた限りでは見られず、今後の症例の蓄積が待たれる。なお自験例では患者と家族の緩和療法の希望もあり、治療目的で追加の遺伝子検査の同意を得られず、施行はできなかった。

## 結 論

今回我々は右側下顎歯肉に転移を来したラブドイド形質を伴う肺腫瘍の1例を経験した。ラブドイド形質を伴う肺腫瘍の右側下顎歯肉への転移は比較的稀ではあるものの、十分に認識をする必要がある。ラブドイド形質を伴う肺腫瘍は予後不良であるものの、治療については症例が少ないことより十分に検討されておらず、標準治療は確立されていない。今後、さらなる症例の蓄積と検討により、早急な標準治療の確立が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1978;41:1937-1948.
2. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the Lower Respiratory Tract*. Washington D.C.: Amer Registry of pathology and Armed Forces Institute of Pathology; 1995:311-312.
3. Cavazza A, Colby TV, Tsokos M, Rush W, Travis WD. Lung tumors with a rhabdoid phenotype. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:182-188.
4. 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.
5. Meyer I, Shklar G. Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965;20:350-362.
6. 鈴木奈緒子, 星 利良, 佐藤之俊, 古田則行, 宮内栄作, 石川雄一, 他. ラブドイド細胞が目立った肺大細胞神経内分泌癌の1例. *日臨細胞会誌*. 2010;49:15-19.
7. 芦沼宏典, 滝口裕一, 岩澤俊一郎, 多田裕司, 中谷行雄, 巽浩一郎. ラブドイド形質を伴った肺腫瘍の1例. *肺癌*. 2010;50:292-296.
8. 小林成紀, 林雅太郎, 上田和弘, 濱野公一. 十二指腸転移を来したラブドイド形質を伴う大細胞肺癌の1例. *山口医学*. 2013;62:235-239.
9. 大杉 純, 長谷川剛生, 米地 敦, 星野実加, 塩 豊, 鈴木弘行. ラブドイド形質を伴う肺大細胞癌の1手術例: 本邦報告例の検討. *日呼外会誌*. 2014;28:46-51.
10. 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.
11. 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.
12. 内田士朗, 和田 了, 酒井 満, 山野三紀, 松本道男, 植草利公, 他. ラブドイド形質を伴う肺大細胞癌の1切除例. *日臨細胞会誌*. 2010;49:204-209.
13. Kuwahara Y, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, et al. Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Can-*

- cer Res.* 2004;10:5940-5948.
14. Katsumi Y, Kuwahara Y, Tamura S, Kikuchi K, Otabe O, Tsuchiya K, et al. Trastuzumab activates allogeneic or autologous antibody-dependent cellular cytotoxicity against malignant rhabdoid tumor cells and interleukin-2 augments the cytotoxicity. *Clin Cancer Res.* 2008;14:1192-1199.