

症 例

骨シンチグラフィにて腫瘍に異常集積を認めた肺癌肉腫の1例

朝比奈 肇¹⁾ 小倉 滋明¹⁾ 山本 宏司¹⁾ 菊地 英毅²⁾ 田中 明彦³⁾

要旨：症例は68歳，男性．平成13年5月胸部異常陰影のため当科を紹介されて入院した．胸部CTでは右S10に直径4×6 cm大の辺縁明瞭で，石灰化を伴う腫瘍を認めた．骨シンチグラフィでは腫瘍に一致した集積を認めた．腫瘍マーカーはSCCが5.9 ng/mlと軽度上昇していたが，CEA，NSE，シフラは正常であった．経気管支擦過細胞診，生検およびCTガイド下肺生検では確定診断は得られなかった．しかし，2年前の胸部X線では異常陰影は認められなかったことから，肺原発の骨肉腫を含めた悪性腫瘍の疑いで手術を施行した．切除標本では，腫瘍の大部分は骨肉腫で占められていたが，腫瘍の辺縁部分には扁平上皮癌を認めた．以上の所見より，扁平上皮癌と骨肉腫の組み合わせからなる肺癌肉腫と診断した．

キーワード：肺癌肉腫，骨肉腫，扁平上皮癌，骨シンチグラフィ

Carcinosarcoma，Osteosarcoma，Squamous cell carcinoma，Bone scintigraphy

緒 言

肺の悪性腫瘍の中に癌と肉腫が混在している腫瘍があることが知られている．このような腫瘍は癌肉腫と呼ばれているが，その頻度は全肺癌の0.2～0.3%と稀である¹⁾²⁾．しかし，従来の報告例の中には肉腫成分が癌細胞の肉腫様変態 (sarcomatous transformation) によって生じた“仮性”癌肉腫が含まれており，上皮性細胞と間葉系細胞の同時性の悪性化である“真”の癌肉腫は極めて稀と考えられている³⁾⁴⁾．

今回，著者らは骨シンチグラフィで腫瘍に異常集積を認め，扁平上皮癌と骨肉腫による“真”の肺癌肉腫と診断された1例を経験したので，若干の考察を加えて報告する．

症 例

症例：68歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

現病歴：アルコール性肝障害にて某病院にて治療中であったが，腹部エコーにて肝臓のS8に14 mmの低エコー領域を認め，肝生検のために入院となった．肝生検の結果は限局性結節性過形成の診断であったが，入院時の胸部X線写真にて右下葉に腫瘍陰影を認めたために，退院後に当科紹介されて入院となった．また，同病院の



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing a large mass in the right lower lobe.

2年前の胸部X線写真では異常は認められていない．喫煙：20本/日を47年間．アルコール：ビール1L/日を20年間．

家族歴，既往歴：特記すべき事はなかった．

入院時現症：身長155.5 cm .体重48.7 kg .体温36.8℃ . 血圧170/84 mmHg . 表在リンパ節は触れなかった．胸部では心音，呼吸音に異常はなかった．腹部では肝・腎・脾は触れなかった．神経学的異常所見もなかった．

入院時検査所見：軽度の貧血 (Hb 13.2 g/dl) と肝機能異常 (ALT 76 IU/L, γ-GTP 168 IU/L) を認めた．腫瘍マーカーはSCCが5.9 ng/mlと上昇していたが，CEA，NSE，シフラは正常であった．

胸部X線写真 (Fig. 1)：右下葉の横隔膜の上下にか

〒060 8638 札幌市中央区北11条西13丁目

¹⁾市立札幌病院呼吸器科

²⁾北海道大学第1内科

³⁾市立札幌病院呼吸器外科

(受付日平成15年2月28日)

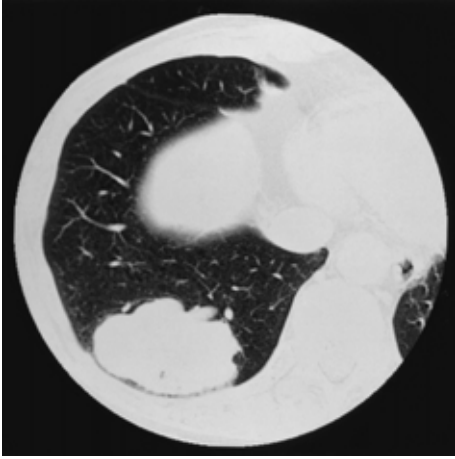


Fig. 2 Chest CT scan showing a large mass.

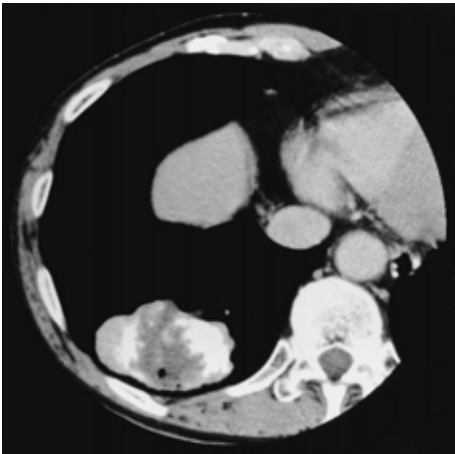


Fig. 3 Chest CT scan showing a large mass with intense calcification

けて辺縁明瞭な、類円形の腫瘍陰影を認めた。

胸部 CT 写真：肺野条件 (Fig. 2) では 6×4 cm の楕円形で凹凸を認める腫瘍であった。縦隔条件 (Fig. 3) では腫瘍の内部には小空洞陰影を認め、また、石灰化を示すような高濃度の陰影も認めた。肺門、縦隔リンパ節転移は認められなかった。

脳 MRI 検査、腹部 CT 検査：遠隔転移は認めなかった。

骨シンチグラフィ (Fig. 4)：右下葉の腫瘍に一致した異常集積が認められたが、その他の部位に異常集積は認められなかった。

入院後の経過：腫瘍に対する経気管支擦過細胞診、生検および CT ガイド下生検では、線維性結合組織のみを認め、悪性細胞は認められなかった。しかし、画像所見および以前の胸部 X 線写真では異常がなかったことから、肺原発の骨肉腫を含めた悪性腫瘍の疑いで手術を施



Fig. 4 Bone scintigram demonstrating an abnormal uptake by the lung tumor

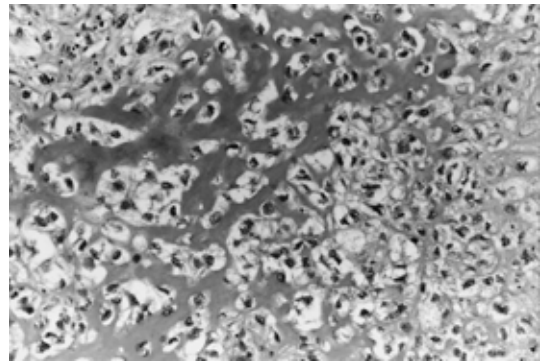


Fig. 5 Microscopic findings showing a tumor cell with formation of osteoid and bone. (H & E, $\times 200$)

行した。術中の迅速病理にて扁平上皮癌の診断が得られたために、右下葉切除術となった。

手術所見：腫瘍径は $6.5 \times 4.5 \times 4.5$ cm で、周囲との境界は明瞭であった。断面は白色調で、中心に石灰化、骨化を伴っていた。

組織学的所見：腫瘍の大部分は核異型に富む大型短紡錘型の腫瘍細胞の増殖で占められ、osteoid 形成を伴っており、骨肉腫と診断された (Fig. 5)。腫瘍の辺縁部分には散在性に、角化を伴う腫瘍細胞がシート状に増殖した部分があり、高分化扁平上皮癌と診断された (Fig. 6)。Fig. 7 はその境界部分で、右側は扁平上皮癌の部分で左側は骨肉腫の部分である。両部分の間には明らかな移行

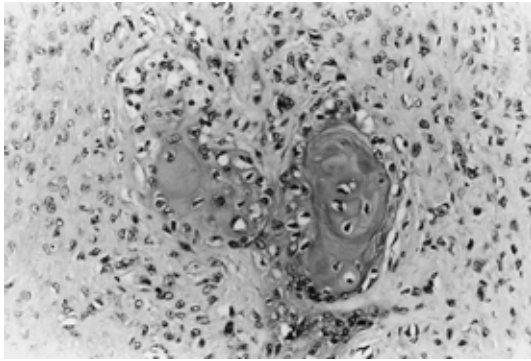


Fig. 6 Microscopic findings showing well-differentiated squamous cell carcinoma. (H & E, $\times 200$)

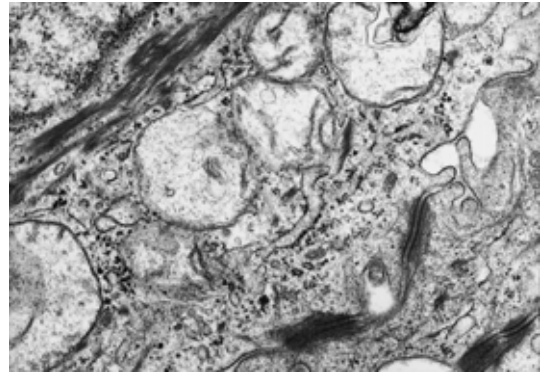


Fig. 8 Electron-microscopic findings in the squamous cell carcinoma showing prominent desmosomes and tonofibrils ($\times 25,000$)

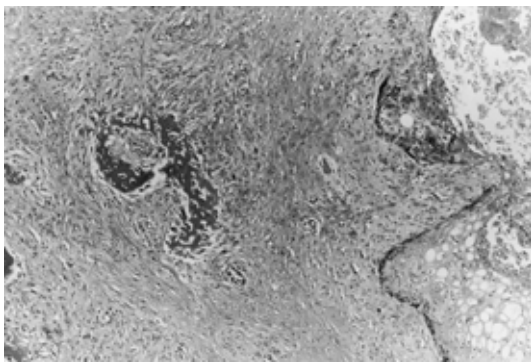


Fig. 7 Microscopic findings showing the boundary between squamous cell carcinoma (right side) and osteosarcoma (left side) (H & E, $\times 40$)

像は見られなかった。廓清したリンパ節 (#2, 3, 7, 8, 11) には転移は見られなかった。

免疫組織化学的所見：扁平上皮癌の部分は cytokeratin に強陽性，EMA はごく一部に陽性を示し，vimentin は陰性であった。骨肉腫の部分では vimentin は強陽性であったが，cytokeratin，EMA は陰性であった。

電顕的所見：扁平上皮癌の部分 (Fig. 8) では desmosomes や tonofibrils を認めたが，骨肉腫の部分では以上のような上皮性由来を思わせる構造は認められず，通常の骨肉腫の電顕所見であった。

以上より，扁平上皮癌と骨肉腫からなる“真”の癌肉腫と診断された。肺癌病期分類によると pT2 N0 M0，stage IB であった。現在，術後 1 年 10 カ月を経過しているが，再発は見られていない。

考 察

肺腫瘍に関する 1999 年の WHO 分類⁵⁾では，肺癌肉腫は肉腫部分が軟骨，骨，骨格筋への明瞭な分化を示すもののみとすることが決められた。この新しい WHO 分類は光顕所見に基づく診断であり，免疫組織化学的あるい

は電顕的検討を必要としていない。そして，そのような分化を示さない例は spindle cell carcinoma あるいは pleomorphic carcinoma に分類されることになった。したがって，肺癌肉腫は従来言われていたよりさらにその頻度は少なく，極めて稀な腫瘍となった。

Koss ら⁶⁾は，この新しい WHO の定義に基づいた肺癌肉腫の自験例 66 例と文献から集めた 34 例について報告している。自験例の検討によると，男女比 7.25 : 1 と男性に多く，平均年齢は 65 歳 (38 ~ 81 歳) で高齢者に多かった。症状としては咳嗽が多いが，1/3 は無症状例で，胸部 X 線写真での発見であった。胸部 X 線所見としては，境界明瞭な分葉した孤立性腫瘍であることが多く，平均腫瘍径は，7 cm (3 ~ 10.9 cm) で，31 例 (60%) が上葉に発生し，16 例が中枢気道発生，22 例が末梢発生，不明が 28 例であった。組織学的検討では，癌肉腫を構成する癌成分としては扁平上皮癌が 31 例 (47%) と最も多く，次いで腺癌 21 例，腺扁平上皮癌 13 例，大細胞癌 1 例であったが，癌の分化度についての報告は見当たらなかった。肉腫としては横紋筋肉腫 17 例 (26%) が最も多く，軟骨肉腫 12 例，骨肉腫 4 例で，その他に上記の肉腫の混合からなる例が 34 例あり，その中で最も多かった組み合わせは軟骨肉腫と骨肉腫からなる例で 16 例であった。予後に関しては，腫瘍径 6 cm 以上の例で予後不良であった。

本症例は扁平上皮癌と骨肉腫という組み合わせであり，免疫組織化学的および電顕的検討でも癌成分および肉腫成分はそれぞれ上皮性および間葉系性格で明らかであった。肉腫成分が純粋に骨肉腫のみから構成されているのは，Koss ら⁶⁾の自験例 66 例中で 4 例と文献例 34 例中の 8 例を含めても 12 例に過ぎなかった。本邦では，平野ら⁷⁾が骨肉腫と腺癌/扁平上皮癌よりなる肺癌肉腫の 1 手術例を報告している。しかし，この例の肉腫部分は骨肉腫のみから構成されておらず，平滑筋肉腫と線維肉腫の

部分が混在する例であり，肉腫部分が骨肉腫のみから構成されている肺癌肉腫例の本邦報告は見当たらなかった。

癌肉腫の組織発生に関してはいまだ議論が多い。現在までに衝突腫瘍説，偽肉腫様間質反応説，上皮性腫瘍説，幹細胞由来説などの仮説が出されている⁸⁾。しかし，最も重要な問題は単一細胞由来による腫瘍 (monoclonal hypothesis) と考えるのか，複数の細胞由来による腫瘍 (multiclonal hypothesis) と考えるべきなのかということである¹⁰⁾。後者の説は Virchow が最初に提唱したもので，癌肉腫は癌と肉腫の“衝突腫瘍”と見なすべきであると考えるものである。最近では前者の説を支持する報告が多い。Thompson ら⁹⁾は肺を含めた4臓器に発生した癌肉腫の癌成分と肉腫成分の起源を PCR 法を用いて検討し，癌成分と肉腫成分の両成分は single totipotent stem cell 由来であると報告している。また，Holst ら¹⁰⁾も肺癌肉腫の癌成分と肉腫成分の p53 の point mutation の検討から，両成分は同一起源の細胞に由来することを報告している。さらに，Koss ら⁶⁾は癌肉腫の肉腫成分には上皮性マーカーである Keratin の発現 (13例/46例)が見られるが，癌成分には Desmin, Actin, Myoglobin など間葉系マーカーが見られなかったと述べている。以上のことから，癌肉腫は多分化能を有する上皮性の monoclonal stem cell が metaplasia の進行とともに，癌と肉腫の2方向へ分化した腫瘍であり，癌肉腫の免疫組織化学的および電顕的所見は癌から肉腫への形質の変化の程度を表すものと考えられている^{6,9)-11)}。

本症例では腫瘍に一致して骨シンチグラフィーで異常集積を認めた。骨シンチグラフィーで骨外に集積を認めることは少なく，肺腫瘍で腫瘍に一致した集積を時に認める例としては肺扁平上皮癌，大腸癌，膀胱癌，性腺外 Seminoma，骨肉腫などの肺転移があげられている¹²⁾。本症例では骨肉腫が腫瘍の大部分を占めていたことを反映したものと考えられる。しかし，骨肉腫の肺転移での骨シンチグラフィーの陽性率は21%程度¹³⁾と報告されており，必ずしも高いものではない。

本症例のような報告としては，Kim ら¹⁴⁾の症例は扁平上皮癌と骨肉腫による癌肉腫の1例で腫瘍内に石灰化の小結節を認めているが，骨シンチグラフィーは施行していない。Petersen ら¹²⁾は胸部 X 線写真での腫瘍陰影に一致して骨シンチにて異常集積を認めた肺原発の骨肉腫の1例を報告している。この例は，胸部 X 線写真でも腫瘍内に石灰化を認めている。しかし，その石灰化は腫瘍内に点状に認める程度であり，本症例のように胸部 X 線，CT 写真で腫瘍内に広範な石灰化を示した例とは異なっていた。

謝辞：病理学的検討をしていただきました市立札幌病院病

理科立野正敏，高田明生，小川弥生の各先生に深謝致します。

文 献

- 1) Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, et al: Carcinosarcoma of the Lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 598-603.
- 2) Huwer H, Kalweit G, Straub U, et al: Pulmonary Carcinosarcoma: diagnostic problems and determinants of the prognosis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1996; 10: 403-407.
- 3) 松井一裕, 前田宣延, 金 暁明, 他: 肺の“癌肉腫”. *病理と臨床* 1996; 14: 1116-1124.
- 4) 高橋剛士, 大野暢宏, 野口哲男, 他: 真の肺癌肉腫の1症例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 145-148.
- 5) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. In *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 3rd ed. Berlin; Springer-Verlag; 1999.
- 6) Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA: Carcinosarcomas of the Lung. A clinicopathologic Study of 66 Patients. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1514-1526.
- 7) 平野博嗣, 指方輝正, 宮本良文, 他: 骨肉腫像を伴った左 B¹⁺² 原発肺癌肉腫の1例. *肺癌* 1997; 37: 517-523.
- 8) 森永正二郎: 癌肉腫の組織発生 序論. *病理と臨床* 1996; 14: 1108-1115.
- 9) Thompson L, Chang B, Barsky SH: Monoclonal Origins of Malignant Mixed Tumors (Carcinosarcomas) Evidence for a Divergent Histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 277-285.
- 10) Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, et al: p53 and K-ras Mutational Genotyping in Pulmonary Carcinosarcoma, Spindle Cell Carcinoma, and Pulmonary Blastoma: Implication for Histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 801-811.
- 11) Wick MR, Ritter JH, Humphrey PA: Sarcomatoid Carcinomas of the Lung. A clinicopathologic Review. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 40-53.
- 12) Petersen M: Radionuclide Detection of Primary Pulmonary Osteogenic Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Nucl Med* 1990; 31: 1110-1114.
- 13) McKillop JH, Etcubanas E, Goris ML: The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma: a review of 55 patients. *Cancer* 1981; 48: 1133-1138.
- 14) Kim KI, Flint JD, Muller NL: Pulmonary Carcinosarcoma: Radiologic and Pathologic Findings in three patients. *A J R* 1997; 169: 691-694.

Abstract

A Case of Pulmonary Carcinosarcoma With Abnormal Uptake in Bone Scintigraphy

Hajime Asahina¹⁾, Sigeaki Ogura¹⁾, Hiroshi Yamamoto¹⁾,
Eiki Kikuchi²⁾ and Akihiko Tanaka³⁾

¹⁾Department of Respiratory Disease, Sapporo City General Hospital ²⁾First Department of Medicine, Hokkaido University

³⁾Department of Respiratory Surgery, Sapporo City General Hospital

A 68-year-old man was admitted to our hospital with abnormal chest radiograph shadows. Chest CT showed a large mass with calcification in the right lower lobe. Bone scintigraphy revealed abnormal uptake by the tumor. The biopsy specimen obtained by bronchoscopy and fine-needle aspiration demonstrated no malignancy, and chest radiographs obtained two years before were normal. Right lower lobectomy was performed.

Histologically, the tumor was composed of squamous cell carcinoma and osteosarcoma, and the diagnosis was true carcinosarcoma of the lung.