

症 例

若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の2例

明田 晶子¹⁾ 山田 玄¹⁾ 明田 克之¹⁾ 大西 哲郎¹⁾
 高橋 葉子¹⁾ 工藤 和実¹⁾ 田中紳太郎¹⁾ 白鳥 正典¹⁾
 高橋 弘毅¹⁾ 渡辺 敦²⁾ 佐藤 昌明³⁾ 阿部 庄作¹⁾

要旨：肺原発多形癌の2例を経験した。症例1は44歳，男性。症状は乾性咳嗽，労作時呼吸困難。左上葉の腫瘤影と左胸水を認めた。腫瘍は限局性で左胸腔の半分程度を占めていたが，胸水細胞診がclass IIであったことからcT3N0M0 stage IIBと診断し左肺全摘術を試みた。しかし，手術所見で大動脈，肺動脈などに浸潤を認めたため腫瘍摘出とリンパ節サンプリングを行った。病理像で多形癌，pT4N2M0 stage IIIBと診断された。化学療法を行ったが効果は認めず局所での腫瘍の増大と癌性リンパ管症，癌性心膜炎により死亡した。症例2は34歳，男性。症状は発熱と全身倦怠感。左上葉に腫瘤影を認めた。cT3N0M0 stage IIBと診断し，左上葉切除術を予定した。術中迅速病理診断で大動脈への浸潤を認めず，左上葉過分葉が存在していたために，左上区域切除とリンパ節廓清術を施行した。病理像で多形癌，大動脈，周囲脂肪組織中に一部腫瘍組織の露出が存在したため，pT4N0M0 stage IIIBと診断された。縦隔に放射線療法を施行したが，骨盤腔内の転移性腫瘍で再発した。化学療法を行なったが効果は認められず癌性腹膜炎，胸膜炎を合併し死亡した。本腫瘍は術前診断に際して，隣接臓器への浸潤傾向が強い癌であることに留意すべきであるものと思われた。化学療法と放射線療法の効果が認められなかったことから現時点では外科治療が望ましいと考えるが，浸潤所見の疑われる症例では外科治療の適応は少ないため，外科療法の対象となるのは末梢型の小腫瘤影のみであろうと考えられた。

キーワード：多形癌，WHO分類

Pleomorphic carcinoma，WHO classification

緒 言

肺原発多形癌は稀な腫瘍で，全肺腫瘍の0.1~0.3%とされる¹⁾⁻³⁾。1999年のWHOで定めた肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類改訂第3版の中で，本腫瘍は新項目「多型，肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」のなかの「紡錘細胞・巨細胞を含む癌」のひとつとして分類されている。

今回の改訂で，本腫瘍は紡錘細胞あるいは巨細胞成分を少なくとも10%以上を含む非小細胞癌と，紡錘細胞癌と巨細胞癌の混合型と明確に定義されたことから⁴⁾，今後はこの分類に基づいて診断された多形癌の報告が増加するものと思われる。今回我々は，若年男性に発生した肺原発多形癌の2例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：44歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：15本/日，22年間。

現病歴：2000年9月中旬から乾性咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，近医を受診した。胸部X線像で左肺野の異常影と左胸水を認め，胸腔ドレナージの処置を施行した後，10月27日に当院へ転院となった。

入院時現症：身長170.0cm，体重58.4kg，血圧108/50mmHg，脈拍90/分，整，体温37.0。貧血，黄疸なし。聴診上，心音は正常であったが，左前胸部で呼吸音の減弱を認めた。触診上，腹部に異常を認めず，表在リンパ節を触知しなかった。神経学的な異常所見は認めなかった。

血液検査所見 (Table)：CRPの上昇と赤沈の亢進を認め，GOT，GPTの軽度上昇とLDHの上昇を認めた。検索した範囲では腫瘍マーカーの上昇は認められなかった。

〒060 8543 札幌市中央区南1条西16丁目

¹⁾札幌医科大学第3内科

²⁾同 第2外科

³⁾同 病理学講座

(受付日平成15年2月10日)

Table Laboratory data on admission

		Case 1				Case 2	
Biochemistry		Hematology		Biochemistry		Hematology	
T.P.	6.1 g/dl	WBC	6,900/ μ l	T.P.	6.8 g/dl	WBC	9,000/ μ l
Alb.	3.4 g/dl	seg	70.5%	Alb.	2.9 g/dl	seg	77.2%
TTT	0.7 M-U	lym	16.2%	T-Bil.	0.4 mg/dl	lym	13.2%
ZTT	4.9 K-U	mon	8.5%	GOT	45 IU/L	mon	9.0%
T-Bil.	0.4 mg/dl	eos	3.7%	GPT	47 IU/L	eos	0.6%
GOT	45 IU/L	bas	1.1%	LDH	258 IU/L	bas	0.0%
GPT	47 IU/L	RBC	$3.85 \times 10^6/\mu$ l	ALP	975 IU/L	RBC	$3.77 \times 10^6/\mu$ l
LDH	1,442 IU/L	Hb	12.2 g/dl	CHE	83 IU/L	Hb	9.6 g/dl
ALP	247 IU/L	Hct	35.0%	γ -GTP	111 IU/L	Hct	30.6%
CHE	217 IU/L	PLT	$43.4 \times 10^4/\mu$ l	CPK	20 IU/L	PLT	$40.1 \times 10^4/\mu$ l
γ -GTP	35 IU/L	ESR 1 hr	74 mm	BUN	8 mg/dl	ESR 1 hr	37 mm
CPK	29 IU/L	Blood gas analysis (room air)		U.A.	3.8 mg/dl	Blood gas analysis (room air)	
BUN	13 mg/dl	PO2	79.0 torr	CRE	0.6 mg/dl	PO2	79.2 torr
U.A.	5.0 mg/dl	PCO2	42.5 torr	Na	136 mEq/L	PCO2	37.0 torr
CRE	0.8 mg/dl	pH	7.451	K	3.7 mEq/L	pH	7.486
Na	138 mEq/L	B.E.	5.1 mmol/L	Cl	99 mEq/L		
K	4.7 mEq/L	Pleural effusion		Ca	8.7 mg/dl		
Cl	101 mEq/L	protein	5.6 g/dl	Serology			
Ca	9.1 mg/dl	LDH	7,379 IU/L	CRP	18.64 mg/dl		
Serology		ADA	20.1 IU/L	Tumor markers			
CRP	4.72 mg/dl	CEA	1.0 以下	CYFRA-21	8.3 ng/ml		
Tumor markers		SCC	6.0 ng/ml	CEA	51.3 ng/ml		
NSE	7.8 ng/dl	cytology	class II	SCC	13.2 ng/ml		
proGRP	20.6 pg/ml		young lymphoid cells				
CEA	0.5 ng/ml						
SCC	0.7 ng/ml						



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing an enlarged mediastinal shadow and left pleural effusion.

胸部 X 線像 (Fig. 1): 左肺野に縦隔影の拡大を認め腫瘍が疑われた。上縦隔と左心シルエットの一部は消失し、左胸水を伴っていた。

胸部 CT 像 (Fig. 2): 腫瘍影は左上葉主体に存在し左下葉への浸潤が疑われた。腫瘍の内部濃度は不均一で、



Fig. 2 Chest CT revealing a huge tumor close to the aorta, pulmonary artery, and chest wall.

大動脈、肺動脈、心臓に接し、左胸腔内の半分程度を占めていた。肺動脈前方の心嚢内に腫瘍様陰影を認めた。また、心嚢水貯留は認めなかった。画像上、腫瘍は圧排性に増大しており周囲の構造への明らかな浸潤は認めなかった。また、縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

入院後経過：腫瘍は急速な増大傾向を認めたが、頭部 MRI、腹部 CT、骨シンチで遠隔転移を認めなかった。画像所見から悪性腫瘍を疑い、経皮生検を行った。生検

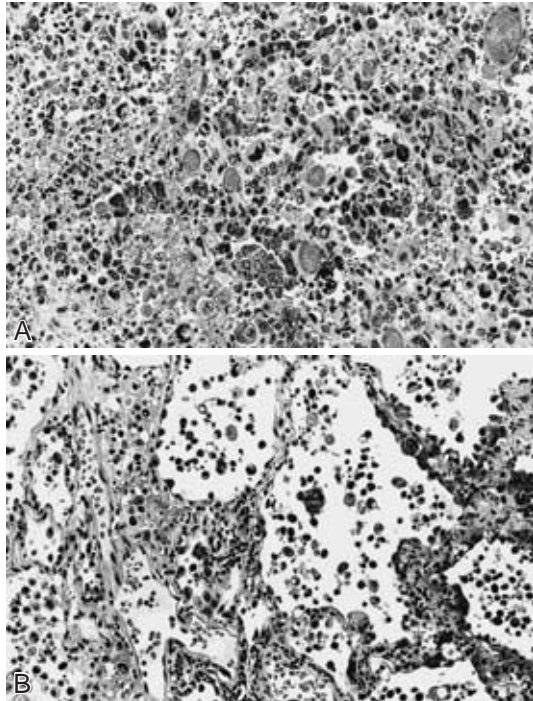


Fig. 3 Microscopic findings of the specimen showing various cells such as giant cells and small, round cells, together with inflammatory cells and marked angiogenesis (A) The component of adenocarcinoma was also found (B) (H.E. staining, original magnification $\times 200$)

組織では壊死組織と大型異型細胞のシート状増殖を認め、免疫染色では NSE と vimentin が陽性で、肺大細胞癌、甲状腺未分化癌の肺転移、または原発巣不明な非上皮性腫瘍などが疑われた。胸水の細胞診は class II で、気管支鏡検査では、壁外性圧排は認めたものの粘膜面に明らかな異常所見を認めず cT3 N0 M0 stage IIB と診断し、同年 11 月 13 日に当院第 2 外科で左肺全摘術を予定した。手術は体外循環装置を準備して行なった。腫瘍周囲は、壁側胸膜に癒着あるいは浸潤しており、胸膜外剝離を行なった。下行大動脈と腫瘍間は剝離可能であった。しかし、腫瘍は左主肺動脈から弓部大動脈に肉眼的に浸潤していたため左肺全摘術を断念した。左肺上葉部分切除および可及的に縦隔の腫瘍切除を行なったが 1 割程度はとりきれず残存した。更に胸水コントロール目的に OK 432、ミノサイクリンを胸腔内へ散布し手術を終了した。

病理所見：腫瘍は内部に著しい出血壊死を認めた。組織像では核小体の発達した比較的大型の腫瘍細胞が充実性に増殖し、核分裂、出血壊死、血管侵襲も著明であった (Fig. 3A)。一部に肺泡進展を示す腺癌の部分も認められたが (Fig. 3B)、未分化な腫瘍細胞が大部分であり、全体の 10% 以上に巨細胞成分の混在を認めた。免疫染



Fig. 4 Chest radiograph on admission showing a mass shadow in the left upper lung field close to the mediastinum.

色では NSE, vimentin, keratin, epithelial membrane antigen (EMA) が陽性であった。また、合併切除した心膜、胸壁にも腫瘍細胞を認め、縦隔リンパ節 5, 6 は、腫瘍の縦隔浸潤のために、腫瘍と一塊になっていた。以上より、多形癌、pT4 N2 M0 stage IIIB と診断した。手術後に cisplatin と irinotecan による全身化学療法を 1 クール施行したが、効果は認められず、評価は PD であった。2001 年 1 月 8 日に局所での腫瘍の増大と癌性リンパ管症、胸膜炎による呼吸不全のために死亡した。全身状態が不良だったため、術後に全身検索は行っていないが経過中、明らかな遠隔転移を疑う症状は認めなかった。

症例 2 : 34 歳、男性。

主訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：30 本/日、14 年間。

現病歴：2001 年 8 月より発熱、全身倦怠感が出現し近医を受診した。胸部 X 線像で左上肺野に異常影を認め、精査目的に 2001 年 9 月 26 日に当科入院となった。

入院時現症：身長 178 cm, 体重 66.4 kg, 血圧 104/56 mmHg, 脈拍 62/分, 整, 体温 37.0。貧血, 黄疸を認めず, 心音, 呼吸音は正常だった。触診上, 腹部に異常を認めず, 表在リンパ節を触知しなかった。神経学的な異常所見を認めなかった。

血液検査所見 (Table): CRP の上昇と SCC, CEA, CYFRA-21 の上昇を認めた。

胸部 X 線像 (Fig. 4): 左上肺野縦隔側に最大径約 7 cm の腫瘍影を認め、大動脈弓部のシルエットは消失していた。

胸部 CT 像 (Fig. 5): 腫瘍影は左上葉に存在し、大動



Fig. 5 Chest CT revealing a tumor close to the aorta.

脈弓部から下行大動脈に接し、内部濃度は不均一であった。

入院後経過：頭部 MRI，腹部 CT，骨シンチで異常所見を認めなかった。経気管支肺生検を行ったが、腫瘤による関与気管支の圧排のために病巣への到達が難しく確定診断は得られなかった。しかし、血中腫瘍マーカーが上昇していたことと入院後に腫瘤影の増大傾向を認めたことから、悪性腫瘍を疑った。cT3 N0 M0 stage IIB と診断し、2001年10月18日に当院第2外科で左上葉切除術を予定した。手術は、術前画像所見で遠位弓部大動脈浸潤が疑われたために体外循環装置の準備下に行なった。左上葉腫瘍部と弓部大動脈周囲壁側胸膜間に、癒着あるいは直接浸潤が存在したため、大動脈外膜と壁側胸膜の間で剥離を行なった。剥離は比較的容易に行なわれた。剥離面から壁側胸膜下の脂肪組織を一部切離し、術中迅速病理診断を行なったところ、悪性所見はなかったので遠位弓部大動脈への処置を施行しなかった。術中に舌区の過剰分葉を認めたため上区切除とND2bを施行した。

病理所見：腫瘍は左S3主体に存在し、大きさ7×8×7cmで、内部に壊死を認めた。周囲との境界は比較的明瞭であった。組織像では、核小体の発達した比較的大型の腫瘍細胞の増殖を認め、著しい炎症細胞浸潤を伴っていた。全体の10%以上に巨細胞成分を認め(Fig. 6A)、一部に腺癌(Fig. 6B)や扁平上皮癌(Fig. 6C)の組織像も認めた。また、合併切除した大動脈弓部の外膜の一部に腫瘍細胞を認めた。尚、リンパ節転移は認めなかった。以上より、多形癌、pT4 N0 M0, stage IIIB と診断した。大動脈浸潤を認めたことから、術後に縦隔に60 Gyの治療的放射線療法を施行した。しかし、2002年2月に骨盤腔内に転移再発した。cisplatin, gemcitabine, vinorelbineによる化学療法を2クール施行したが治療効果はPDであった。QOLを考慮して3月29日に退院した。その後、骨盤腔内の腫瘍の急速な増大と癌性腹膜炎および胸腔内再発による癌性胸膜炎を発症し、全身状態

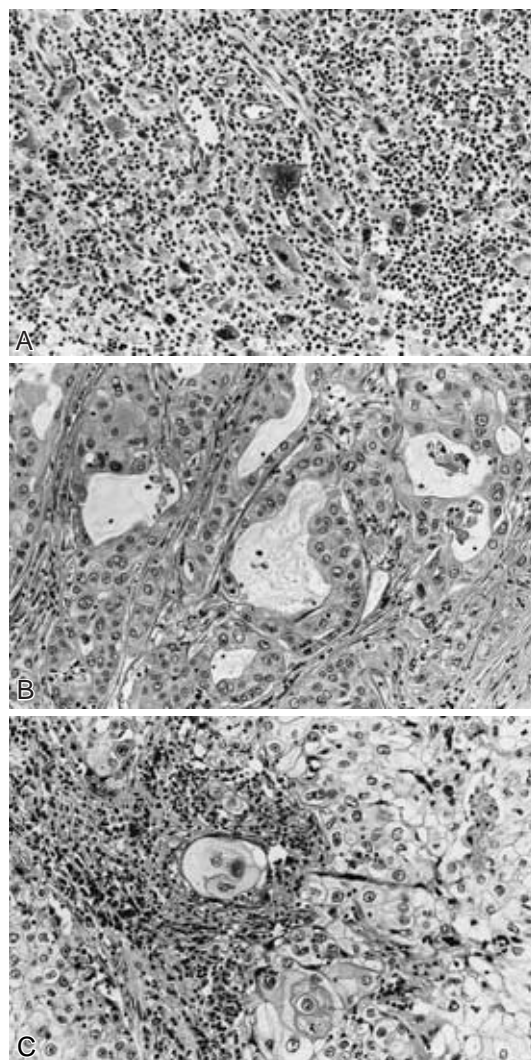


Fig. 6 Microscopic findings of the specimen showing three portions of lung carcinoma: giant-cell carcinoma (A) adenocarcinoma (B) and squamous cell carcinoma (C) (H.E. staining, original magnification ×200)

の悪化のために2002年7月20日に死亡した。

考 察

多形癌は紡錘細胞癌あるいは巨細胞癌と扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌などとの混合型と定義されたため、これまでの分類に比べて扁平上皮癌や腺癌で紡錘型細胞や巨細胞が混在する場合の扱いがより明確になった。また、これまで紡錘細胞癌は扁平上皮癌の亜型に、巨細胞癌は大細胞癌の亜型に分類されていたが、新たに紡錘細胞または巨細胞を有する組織型が非小細胞肺癌から独立したといえる⁴⁾⁵⁾。

本腫瘍の発生は、腫瘍内に両者の細胞形態の移行部分が存在し、肉腫様の細胞で上皮性細胞のマーカーが陽性であることや、肉腫様の細胞に粘液産生を認めた場合は

上皮性の腫瘍細胞にも粘液産生が認められたことなどから、上皮性の腫瘍細胞が変化して肉腫様形態を示すようになったと考えられている¹⁾⁵⁾⁷⁾。

本症例の組織像は、2症例とも比較的大型の腫瘍細胞の増殖と10%以上の巨細胞成分を含んでいた。症例1では一部に肺胞上皮置換型の腺癌を認める以外は未分化な細胞形態を呈し、免疫染色では vimentin, NSE 陽性の腫瘍細胞に加えて、keratin, EMA が陽性の腫瘍細胞も認めた。症例2では、腺癌の部分と扁平上皮癌の部分認め、vimentin, keratin, EMA が陽性であった。免疫組織学的な報告では、Chang ら¹⁾が、16例の検討で vimentin は全例陽性に対して、keratin は7例が陽性で9例が弱陽性であり、肉腫様細胞成分においては keratin の発現が良好に保持されていると述べている。また Nakajima ら⁶⁾の37例の検討では、肉腫様細胞成分について keratin は全例陽性で、vimentin は33例(89.2%)、EMA は25例(67.6%)に陽性であったとしている。本腫瘍の肉腫様成分は上皮性成分の未分化転化と考えられており、keratin と vimentin の免疫染色は診断に有用と思われる。

本腫瘍の臨床像について、Fishback ら⁸⁾は78例の検討で、59例(82%)が胸痛、血痰、咳嗽などで発症し、発症年齢の平均は62歳、男女比2.7:1で末梢発生が約60%にみられたと報告している。また、平均生存期間は23カ月で、生存期間は腫瘍径が5cm以上の症例、臨床病期がstage Iより進行例、リンパ節転移例で有意に短縮したと述べている。Nakajima ら⁶⁾は、発症年齢は平均64.5歳、男女比3.5:1、平均生存期間はstage Iより進行例とリンパ節転移例で有意に短縮していたが、腫瘍径は関係がなかったと述べている。Chang ら¹⁾は、発症年齢は平均65歳で、男女比13:3で平均生存期間は手術症例が5カ月、化学療法症例は2.7カ月で、腫瘍の組織型、臨床病期、リンパ節転移は生存期間に影響しなかったと報告している。

我々の報告例は、症例1が44歳、症例2が34歳で、諸家の報告¹⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾と比較しても若年発症であった。尚、検索した範囲では33歳発症が最年少であった⁶⁾。

本症例は2症例とも診断時に胸部症状または全身症状を有し、腫瘍径は大きく、入院後の経過で急速な増大傾向を認めた。内科的に組織型の確定診断が得られなかったが、リンパ節転移と遠隔転移を認めず、画像上腫瘍は隣接臓器に圧排性に増大していると考えて手術を行なった。しかし、病理所見では胸壁と縦隔に腫瘍浸潤を認め、術後の臨床病期はstage IIIBであった。Fishback ら⁸⁾は75例中18例(24%)に、Chang ら¹⁾は手術症例7例中4例(57%)に胸壁浸潤を認めたと報告している。胸壁や縦隔などの隣接臓器に浸潤する傾向は本腫瘍の特徴の

ひとつと考えられ、術前TあるいはP因子に関して過小評価する可能性があるものと思われた。

治療法については手術、化学療法、放射線療法の報告があるが、化学療法、放射線療法の効果は認められないとする報告が多い¹⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。

本腫瘍に対しての腫瘍減量手術に関して Randomized Controlled Trial (RCT) は存在せず、その効果については疑問が残るが、これまでの報告からは他の治療効果は殆ど期待できないこと、また、本症例は比較的若年で術前耐術能も充分であったことから、我々は外科治療を選択した。症例1に関しては第一に胸膜肺全摘術を目指すが無能な場合には減量手術を行なう旨 Informed consent を行ない、手術を行なった。実際、術中腫瘍の浸潤の程度は術前診断以上であり腫瘍は肉眼的にも遺残した。術後に症例1は化学療法、症例2は放射線療法と化学療法を行ったが効果はほとんど認められず、症例1は約2カ月、症例2は約9カ月で死亡した。

以上より、多形癌では、術前診断に際しては、隣接臓器への浸潤傾向が強い癌であることに留意すべきであることが示唆された。したがって治療は外科治療が望ましいが、浸潤所見の疑われる症例に対しては、外科治療の適応は少ないと考えられた。本2症例についても、多量の組織採取と診断の確実性のための外科的切除は有用であったが、治療法としての妥当性に関しては疑問が残る。化学療法、放射線療法の効果が期待できない現状では、完全切除が無能な症例で、これらの療法と腫瘍減量切除術との予後を比較する多施設研究の施行が待たれる。

文 献

- 1) Chang YL, Lee YC, Shih JY, et al: Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-97.
- 2) Davis MP, Eagen RT, Weiland LH: Carcinosarcoma of the lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 598-603.
- 3) Ishida T, Tateishi M, Kaneko S: Carcinoma and spindle cell carcinoma of the lung: clinicopathologic and immunohistochemical studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 844-852.
- 4) Travis WD, Colby TV, Shimosato Y, et al: Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 3rd ed, Springer, New York, 1999; 42-44.
- 5) 岩丸有史, 安彦智博, 堀之内宏久, 他: ポリープ状に気管内に進展した左上葉原発 pleomorphic carci-

- noma の1例 . 肺癌 2000 ; 40 : 207 211.
- 6) Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al : Sarcomatoid carcinoma of the Lung : A clinicopathologic study of 37 cases. Cancer 1999 ; 86 : 608 616.
- 7) Wick MR, Ritter JH, Humphrey PA, et al : Sarcomatoid carcinomas of the lung : A clinicopathologic review. Am J Clin Pathol 1996 ; 106 : 487 492.
- 8) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al : Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the Lung. Cancer 1994 ; 73 : 2936 2945.
- 9) Krefting IP, Nunez A, Sherer P, et al : Pleomorphic carcinoma (spindle and giant cell) of the lung. Maryland Medical Journal 1994 ; 43 : 787 790.
- 10) 久松 貴, 貝田英之, 佐々木英祐, 他 : 新 WHO 分類の pleomorphic carcinoma と診断された早期肺癌の一例 . 日胸 2000 ; 59 : 984 988.

Abstract

Two younger male patients with rapidly progressing pulmonary pleomorphic carcinoma

Akiko Aketa¹⁾, Gen Yamada¹⁾, Katsuyuki Aketa¹⁾, Tetsuro Ohnishi¹⁾,
Yoko Takahashi¹⁾, Kazumi Kudoh¹⁾, Shintaro Tanaka¹⁾, Masanori Shiratori¹⁾,
Hiroki Takahashi¹⁾, Atsushi Watanabe²⁾, Masaaki Satoh³⁾ and Shosaku Abe¹⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University,
School of Medicine, Sapporo, 060 8543 Japan

²⁾Second Department of Surgery, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, 060 8543 Japan

³⁾Department of Pathology, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, 060 8543 Japan

We report 2 cases of pulmonary pleomorphic carcinoma. The patient in case 1 was a 44-year-old man who was admitted to our hospital complaining of dry cough and dyspnea on exertion. Chest radiography and CT showed a huge tumor with left pleural effusion. Percutaneous biopsy suggested malignancy. As distant metastasis was not found and as cytological examination of pleural effusion gave a result of class II, we attempted to perform left pneumonectomy. However, we performed partial resection of the tumor because it had invaded the aorta, pulmonary artery, pericardium and pleura. The pathological diagnosis was pleomorphic carcinoma, p-T4 N2 M0. After the operation, we performed systemic chemotherapy, including cisplatin and irinotecan with little effect (PD) The patient died of progression of the tumor.

Case 2 was a 34-year-old man who was admitted to our hospital complaining of fever and general malaise. Chest radiography and CT showed a tumor in the left upper lobe. As no distant metastasis was found, we tried left upper lobectomy. However, we performed left upper segmentectomy and lymph node dissection because of invasion of the aorta and the chest wall, and because of hypersegmentation of the left upper lobe. Pathological diagnosis was pleomorphic carcinoma, p-T4 N0 M0. After the operation, the mediastinum was subjected to radiation therapy. However, a metastatic tumor was found in the pelvis after this radiation was given. We performed systemic chemotherapy with substances including cisplatin, gemcitabine and vinorelbine, but with little effect (PD) The patient died of peritonitis and pleuritis due to the recurrence and progression of the tumor.

Both cases had rapidly growing neoplasms showing little sensitivity to chemotherapy or radiotherapy. Pulmonary pleomorphic carcinoma is suggested to be type of lung cancer with a poor prognosis when the tumor is not resected in the early stages.