

●症 例

胸水貯留で発見され胸膜肥厚及び石灰化様病変の拡大を観察し得た肺癌肉腫の1例

竹山 佳宏 山本 雅史 島 浩一郎 中村 俊信
 中島 治典 吉田 健也 楠瀬 公章

要旨：症例は70歳，男性．呼吸困難を主訴として来院．胸部X線上，右胸水貯留を認め，胸水細胞診にて adenocarcinoma cell が検出されたため，癌性胸膜炎と診断した．肺野には明らかな病変は認めなかったが，他臓器の検索では異常所見を認めず，肺原発の悪性腫瘍と考え，胸膜癒着術施行後に非小細胞肺癌に準じた化学療法を施行した．しかし治療に対する反応は不良であり，画像上では右胸膜の全周性の不整な肥厚の進行及び内部の石灰化様病変の拡大を認め，初診より16カ月後に呼吸不全にて死亡した．剖検の結果では，腫瘍の病理組織像は，腺管形成，乳頭状増生，充実性増生の見られる adenocarcinoma の像，紡錘形細胞の増生からなる肉腫様の像，明らかな骨形成の見られる肉腫の像を示す部分を混在して認め，以上より腺癌と骨肉腫の成分よりなる肺原発の癌肉腫と診断した．

キーワード：肺癌肉腫，腺癌，骨肉腫，胸水

Pulmonary carcinosarcoma, Adenocarcinoma, Osteosarcoma, Pleural effusion

緒 言

肺癌肉腫とは，ひとつの腫瘍の中に上皮性腫瘍細胞よりなる部分と非上皮性腫瘍細胞よりなる部分が混在して認められる腫瘍のことで，全肺腫瘍の0.26%に見られると報告されている¹⁾．今回我々は胸水貯留で発見され，胸部CTにて胸膜肥厚及び石灰化様病変の拡大を経時的に観察し得た，画像上興味ある肺癌肉腫の1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：70歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴・家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日×50年間．

職業：60歳までピーナッツ製造業．

アスベスト曝露歴なし．

現病歴：2004年1月初旬より労作時の呼吸困難を自覚し，近医を受診したところ，胸部X線にて右胸水を指摘され，精査加療目的にて当院紹介入院となった．

初診時現症：身長162cm，体重56kg，体温36.6℃，血圧126/84mmHg，脈拍80回/分，整，呼吸数16回/分，SpO₂92%，Hugh-Jones分類II度．表在リンパ節

は触知せず．聴診にて右肺呼吸音の減弱を認めた．

入院時検査所見：血液検査では白血球の軽度増多を認めた．腫瘍マーカーに関しては，CEA，SCC，NSEはいずれも正常範囲内であった（Table 1）．

入院時胸部X線：右胸水貯留を認めた．

入院時胸部単純CT：右胸水貯留を認め，右胸膜の軽度肥厚および一部に石灰化様部分を認めた．肺野には明らかな結節影および腫瘤影は認めなかった（Fig. 1）．

入院時胸水検査：胸水は黄色調でリンパ球優位の滲出性胸水であり，ADA 20.5IU/l，ヒアルロン酸94.9μg/dlであった．胸水の腫瘍マーカーはCEA 2.1ng/ml，SCC 1.4ng/ml，NSE 2.6ng/mlといずれも正常範囲内であった．胸水細胞診では adenocarcinoma cell が検出された．

入院後経過：胸水細胞診の結果より右癌性胸膜炎と診断した．全身検索のため，上部消化管内視鏡検査，注腸造影検査，腹部超音波検査，頭部MRIが施行されたが，異常所見は認めなかった．骨シンチグラフィ検査では右第3，4肋骨付近，右第10肋骨に集積を認めた．PET検査は施行されなかった．以上より画像上では肺野に明らかな腫瘍性病変は認めなかったものの，肺原発の悪性腫瘍で肋骨への転移を伴っているものと考えた．癌性胸膜炎に対し，ドレナージ，OK432で胸膜癒着術を施行後，非小細胞肺癌に準じた化学療法を施行した．カルボプラチン+パクリタキセル，ゲムシタビン，ナベルピン，ドセタキセル，ゲフィチニブ，TS-1を用いて化学療法を施行したが，いずれも反応は不良であり，胸部CT上では右胸膜の全周性の不整な肥厚の進行および石灰化様

病変の拡大を認めた (Fig. 2). 2006年5月, 呼吸不全にて死亡した. 悪性中皮腫との鑑別が問題となり, 病理解剖が施行された.

剖検時の肉眼的所見: 右肺の殆どは壁側胸膜に強固に癒着しており, 用手剝離が困難であった. 癒着部には腫

瘍組織を認め, 肺実質が腫瘍組織によって囲まれている状態であった. 腫瘍は全体に硬く, 部分的に骨形成が認められた. 右肺の剖面像では, 腫瘍組織は胸膜から連続して肺実質に浸潤していたが, 肺実質には原発と考えられる孤立した病変は認めなかった (Fig. 3A). 肺以外の臓器の所見については, 腹膜に播種と考えられる小結節をびまん性に認めた. その他には特に異常は認めなかった.

剖検検体の病理組織学的所見: 腫瘍組織のH-E染色では, 腺管形成, 乳頭状増生, 充実性増生の見られる adenocarcinoma の像, 紡錘形細胞の増生からなる肉腫様の像, 明らかな骨形成の見られる骨肉腫の像を示す部分が混在して認められた (Fig. 3B, Fig. 4A, Fig. 4D). adenocarcinoma の像を示す部分に免疫染色を行った結果では, CEA 陽性, calretinin 陰性であり, 悪性中皮腫は否定された (Fig. 4B, Fig. 4C). 以上より腺癌と骨肉腫の成分よりなる肺原発の癌肉腫と診断した.

考 察

日本肺癌学会による肺癌取扱い規約改訂第6版では, 癌肉腫は癌腫と悪性の軟骨, 骨, 骨格筋のような異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍と定義され, 異所性成分のない腫瘍については多形癌に分類された²⁾. また肺腫瘍に関する1999年のWHO分類では, 肉腫部分は軟骨, 骨, 骨格筋への明らかな分化が認められるも

Table 1 Laboratory data on the admission

Hematology		BUN	15.0 mg/dl
WBC	8,900/ μ l	Cr	0.77 mg/dl
baso	0.3%	Na	141 mEq/l
eosino	1.9%	K	4.0 mEq/l
neutro	73.9%	Cl	106 mEq/l
lymph	19.5%	AST	18 IU/l
mono	4.3%	ALT	9 IU/l
RBC	487×10^4 / μ l	LD	215 IU/l
Hb	15.2 g/dl	T-bil	0.5 mg/dl
Ht	45.8%	ALP	283 IU/l
Plt	28.6×10^4 / μ l	Glu	114 mg/dl
Biochemistry		CRP	0.01 mg/dl
TP	7.1 g/dl	CEA	2.5 ng/ml
Alb	4.1 g/dl	NSE	7.6 ng/ml
Alb	53.2%	SCC	0.5 ng/ml
α 1	4.4%		
α 2	11.7%		
β	12.3%		
γ	18.4%		

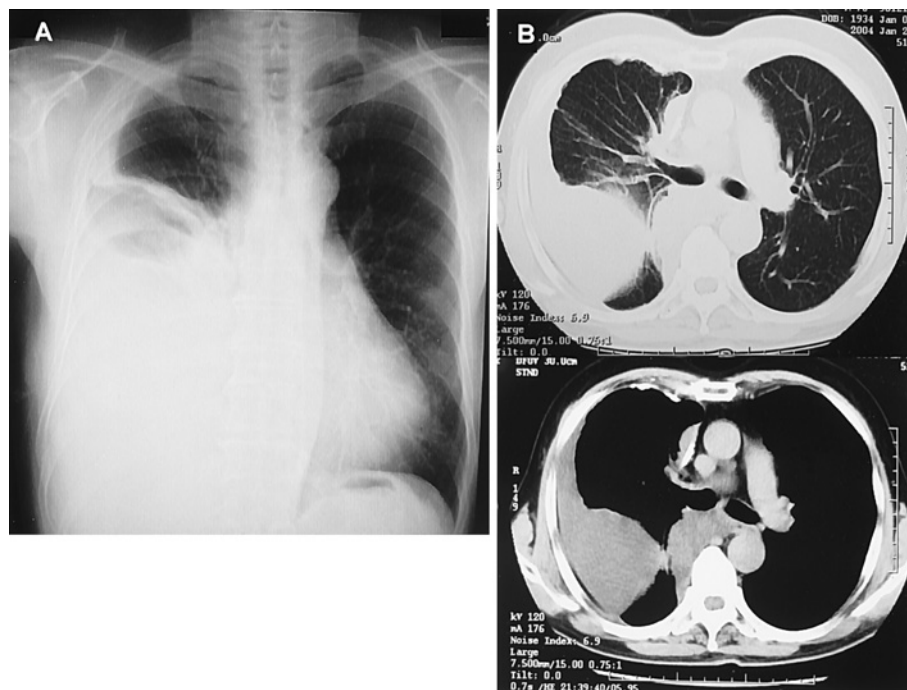


Fig. 1 A) Chest radiograph on admission showing right pleural effusion. B) Chest CT scan on admission showing right pleural effusion with slight pleural thickening and partial calcification-like lesion.

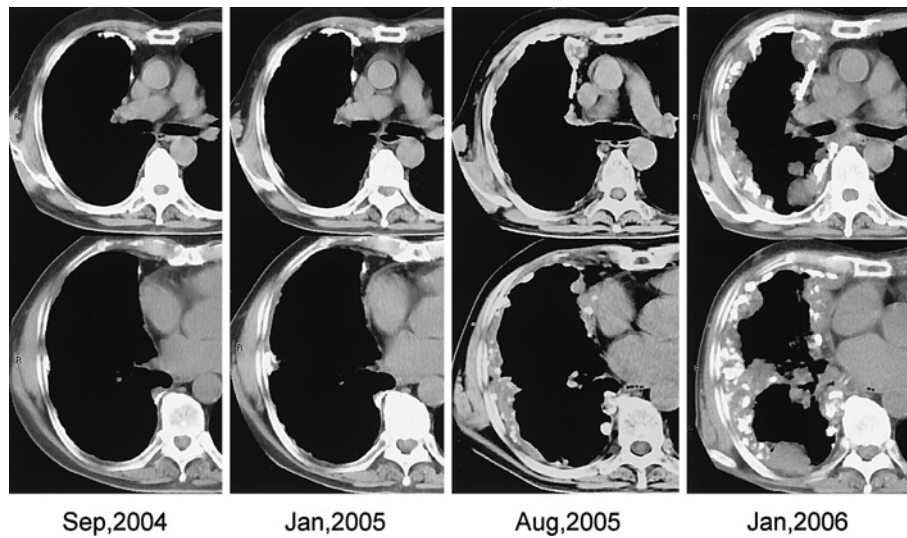


Fig. 2 Follow-up chest CT scans after pleurodesis. There was gradual progression of the right pleural thickening and expansion of calcification-like lesion.

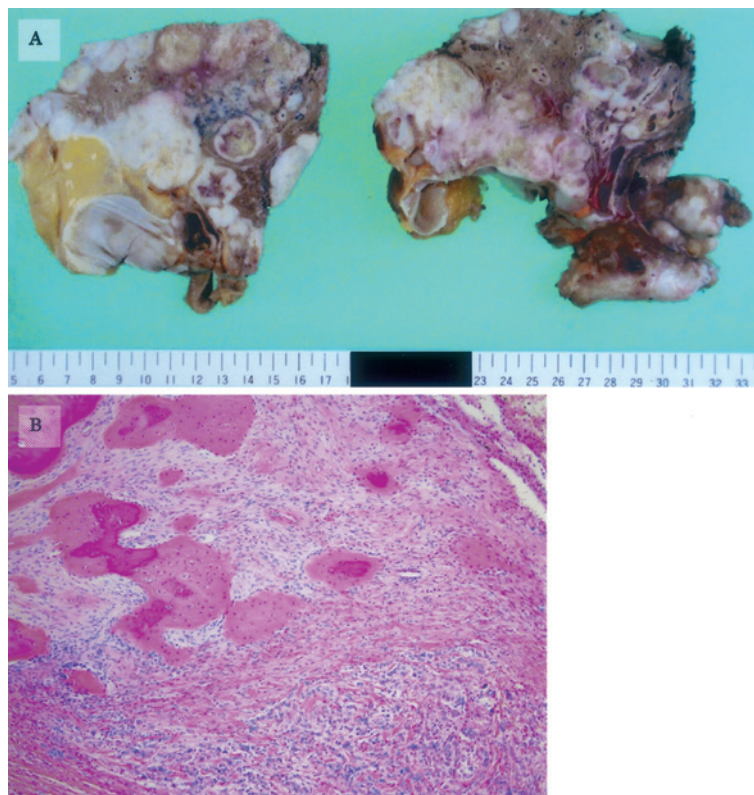


Fig. 3 A) Macroscopic findings of the right lung. The right lung is surrounded extensively by the tumor.
B) Pathological findings showing both adenocarcinomatous and osteosarcomatous components. (hematoxylin-eosin stain $\times 40$)

のみとすることが決められ、その様な分化を示さない例に関しては、spindle cell carcinoma, pleomorphic carcinoma に分類されることとなった³⁾。

本症例は剖検の結果、病理組織学的所見にて、腺癌成分と、紡錘形細胞の増生からなる肉腫様の成分、さらに骨へ分化した肉腫の成分が混在して認められたことか

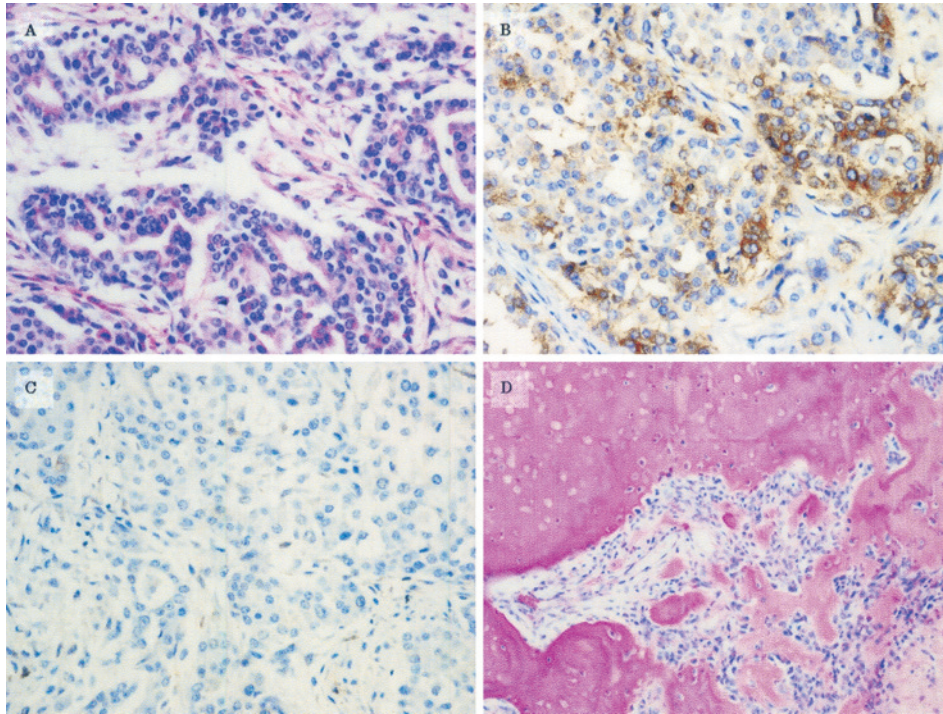


Fig. 4 A) Pathological findings of the adenocarcinomatous component. (hematoxylin-eosin stain×200) B) Immunohistological staining showing a CEA-positive adenocarcinomatous component. C) Immunohistological staining showing a calretinin-negative adenocarcinomatous component. D) Pathological findings of the osteosarcomatous component. (hematoxylin-eosin stain×200)

ら、癌肉腫と診断した。初診時の全身検索、剖検所見にて他臓器に原発と考えられる病変がなかったことから、肺原発と判断した。

癌肉腫の成因については諸説あるが、多分化能を有する単一の幹細胞から発生する幹細胞由来説が有力である⁴⁾。単一の幹細胞から癌肉腫への進展に関しては、多段階の遺伝子変異、Epithelial-Mesenchymal Transitionが関与しているのではないかとする仮説が提示されている⁵⁾⁶⁾。

飽浦は本邦で報告された癌肉腫の症例23例について検討しているが⁷⁾、患者背景では高齢男性で喫煙指数900以上の重喫煙者の割合が高い傾向にあり、本症例もこの特徴に一致していた。組織学的所見では、癌腫部分については腺癌、扁平上皮癌は共に同程度の割合で見られていた。肉腫部分については平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、線維肉腫の組織が見られ、2種類が混在している例もあった。

Mooreは肺癌肉腫を発生部位によって中枢気管支内腔に発育するendobronchial typeと末梢で発育するperipheral typeに分類し、後者の方が自覚症状に乏しく、局所浸潤や遠隔転移で発見される例が多いことから予後は不良であるとしている⁸⁾。本症例はこの分類に当て嵌めればperipheral typeに属するものと思われたが、癌

性胸膜炎の合併例の報告はあるものの、胸膜病変が主体で肺内に孤立性病変を認めない例の報告は、検索した範囲内では本邦ではこれまでになされていない。また初診時の胸水細胞診にて腺癌と診断されたこともあり、その後の画像で胸膜の石灰化様部分が胸膜肥厚の進行と共に拡大傾向を示したことは疑問であったが、後に病理解剖によって石灰化様部分は骨成分であったことが確認された。全身検索の時に施行した骨シンチグラフィ検査で右第3、4肋骨付近に認められた集積に関しては、レトロスペクティブに見ると肋骨の走行に一致しておらず、この際の胸部CTの所見と合わせると、胸膜の石灰化様部分、つまり骨肉腫部分への集積であったものと思われた。

肺癌肉腫で骨形成部分の拡大を経時的に観察し得た症例の報告はこれまでになく、興味深い症例と思われた。なお生前には患者の同意が得られなかったことから、胸腔鏡検査等による胸膜生検は施行できず、確定診断に至ることはできなかった。

肺癌肉腫の治療については、一般に外科的切除が第一選択とされ、完全切除例では長期生存も報告されている⁹⁾。化学療法については、近年ではプラチナ製剤との併用療法が奏効したとの報告例もあるが¹⁰⁾¹¹⁾、確立された治療法はない。本症例では非小細胞肺癌に準じた化学療法を施行したが、いずれも反応は不良であった。予後

に関しては、三戸らによる肺癌肉腫の本邦報告例 17 例の検討では、生存期間の中央値は 5 カ月であったとのことで、予後は全般に不良とされている¹²⁾。しかし局所浸潤が主体で遠隔転移のない症例の予後は比較的良好であるとの意見もある。

比較的稀な肺癌肉腫の 1 例で、胸膜病変を主体とする癌性胸膜炎で発見され、画像経過を追うことができた興味深い症例を経験したので報告した。

本症例の要旨は第 90 回日本呼吸器学会東海地方学会で報告した。

引用文献

- 1) Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, et al. Carcinoma of the lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clinic Proc* 1984; 59: 598—603.
- 2) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約改訂第 6 版. 金原出版, 東京, 2003.
- 3) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag, 1999.
- 4) 森永正二郎. 癌肉腫の組織発生—序論—. *病理と臨床* 1996; 14: 1108—1115.
- 5) Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, et al. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 510—516.
- 6) Blaukovitsch M, Halbwedl I, Kothmaier H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung—are these histogenetically heterogeneous tumors? *Virchows Arch* 2006; 449: 455—461.
- 7) 鮑浦良和. 真の肺癌肉腫の 1 例. *肺癌* 2008; 48: 191—196.
- 8) Moore TC. Carcinosarcoma of the lung. *Surgery* 1961; 50: 886—893.
- 9) 成田吉明, 鈴木善法, 倉島 庸. 長期生存がえられた“真の”癌肉腫の 1 例. *日呼外会誌* 1998; 12: 717—721.
- 10) Langer F, Wintzer HO, Werner M, et al. A case of Pulmonary Carcinosarcoma Treated with Cisplatin and Doxorubisin. *Anticancer Research* 2006; 26: 3893—3897.
- 11) 坂本 仁, 小阪真二, 林 克之. 肺癌肉腫の 2 例. *肺癌* 2007; 47: 877—882.
- 12) 三戸晶子, 西野亮平, 和田 慎. 肺の癌肉腫の 1 例と本邦報告例 16 例のまとめ. *日呼吸会誌* 2004; 42: 749—754.

Abstract

A case of pulmonary carcinosarcoma with pleural effusion, progressive pleural thickening and a calcification-like lesion

Yoshihiro Takeyama, Masashi Yamamoto, Koichiro Shima, Toshinobu Nakamura,
Harunori Nakasima, Kenya Yoshida and Masaaki Kusunose
Department of Respiratory Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea. Chest X-ray film revealed right pleural effusion. Chest CT showed right pleural effusion with slight pleural thickening and a patchy calcification-like lesion. Adenocarcinoma cells were detected in pleural effusion, but upper gastrointestinal endoscopy, barium enema examination and ultrasonography of the abdomen failed to show the primary lesion. We made a diagnosis of primary adenocarcinoma of the lung. Chemotherapy was performed after pleurodesis. However there was gradual increase of right pleural thickening and expansion of the calcification-like lesions. The patient died 16 months after his first visit. Pathological findings of the autopsy specimen revealed the tumor composed of an adenocarcinomatous component and an osteosarcomatous component. The final diagnosis was primary carcinosarcoma of the lung.