

●症 例

悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺肉腫様癌の2例

猪又 峰彦¹⁾ 河岸由紀男¹⁾²⁾ 山田 徹¹⁾ 三輪 敏郎¹⁾ 林 龍二¹⁾
 菓子井達彦³⁾ 松井 祥子⁴⁾ 福岡 順也⁵⁾ 戸邊 一之¹⁾

要旨：悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺肉腫様癌 (pulmonary sarcomatoid carcinoma) の2例を経験した。症例1は69歳男性。胸痛で発症し右胸壁に腫瘤を認めた。胸壁の生検でCK-7, AE1/AE3とvimentinが陽性, calretinin, D2-40, WT-1が陰性を示す紡錘形腫瘍細胞を認め、肺肉腫様癌と診断した。カルボプラチンとパクリタキセルによる化学療法を施行したが効果は乏しかった。症例2は68歳男性。全身倦怠感を主訴に当院を受診し、右胸壁に腫瘤を認めた。同部の生検でAE1/AE3, vimentinが陽性でcalretinin, D2-40, WT-1が陰性を示す紡錘形腫瘍細胞を認め、肺肉腫様癌と診断した。カルボプラチンとパクリタキセルによる化学療法を1コース施行したが増悪し2カ月の経過で死亡した。肺肉腫様癌は胸壁や胸膜に進展する頻度が高いことが報告されている。今回の2例はいずれも胸壁や胸膜の腫瘤増大が著しく原発巣は目立たず、悪性胸膜中皮腫との鑑別が必要であった。

キーワード：肺癌, 肉腫様癌, 悪性胸膜中皮腫, 胸壁浸潤

Lung cancer, Sarcomatoid carcinoma, Malignant pleural mesothelioma,
Chest wall invasion

緒 言

肺肉腫様癌 (pulmonary sarcomatoid carcinoma) は非小細胞癌に属し、2004年のWHO分類ではspindle cellやgiant cellなどの非上皮系腫瘍細胞からなる腫瘍、もしくはこれらと上皮系腫瘍細胞とから構成される腫瘍と定義され、pleomorphic carcinoma, spindle cell carcinoma, giant cell carcinoma, carcinosarcoma, pulmonary blastomaがこの中に含まれる¹⁾。我々は特徴的な画像所見を示し悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺肉腫様癌の2例を経験したので報告する。

症 例 1

患者：69歳, 男性。

主訴：胸痛。

既往歴：60歳時に尿管結石。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

職業：元電気配線業。

現病歴：2007年7月より頸部から右胸部にかけての疼痛が出現し近医を受診したところ胸部X線右胸壁に腫瘤影を指摘され、H市民病院を受診した。胸部CTで右胸壁に腫瘤を認め、エコーガイド下に経皮的に生検した。HE染色では特異的な構造をとらない紡錘形の腫瘍細胞を含む組織が得られ (Fig. 1), 免疫染色 (SAB法) では上皮系細胞のマーカーであるCK-7, AE1/AE3と間葉系細胞に発現するvimentinがともに陽性を示した。D2-40, calretinin, WT-1, CK5/6, Ber-EP4, CEAは陰性であった。免疫染色結果から悪性胸膜中皮腫は否定的と考えられ肺肉腫様癌と診断した。加療のため同年10月10日当科に紹介され入院となった。

入院時身体所見：身長152.2cm, 体重50.1kg, 血圧125/82mmHg, 脈拍55/min, 整, 酸素飽和度98% (室内気下), 体温36.6℃。胸部聴診上ラ音, 心雑音は聴取しなかった。

入院時検査所見：白血球6,870/mm³, CRP 2.8mg/dlと炎症反応亢進を認め, CEA 2.0ng/ml, CYFRA 1.4ng/ml, CA19-9 15ng/mlと腫瘍マーカーは正常範囲内であった。胸部X線 (Fig. 2a), 胸部CT (Fig. 3) では右胸部の胸壁に接した腫瘤を認めた。

経過：肺肉腫様癌で臨床病期はc-T2N3M1 stage IVと診断し、2007年10月15日にカルボプラチン (AUC: 6) とパクリタキセル (200mg/m²) の投与を行った。

〒930-0152 富山市杉谷 2630

¹⁾富山大学第一内科

²⁾黒部市民病院内科

³⁾富山大学附属病院がん治療部

⁴⁾富山大学保健管理センター

⁵⁾富山大学附属病院病理部

(受付日平成21年3月23日)

2コース終了後の胸部CTではstable diseaseであった。2007年11月29日当科退院となった後は抗癌剤治療と緩和治療の継続のためH市民病院に紹介となった。2008年4月21日の胸部X線 (Fig. 2b) では右上肺野の腫瘤影の増大が認められた。

症例 2

患者：68歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：63歳時に糖尿病，急性胆嚢炎，総胆管結石。

嗜好歴：喫煙歴；30本/日，20年。飲酒歴；ビール350ml/日。

職業：元建築業。

現病歴：2008年4月頃より全身倦怠感，食欲不振が

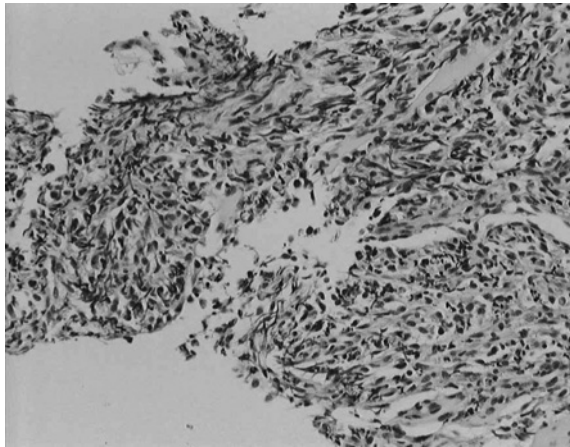


Fig. 1 Histopathological examination of the biopsy specimen revealed the proliferation of spindle tumor cells.

出現し同年7月2日に当科を受診した。胸部X線とCTで右胸壁に腫瘤を指摘され精査加療目的に当科に入院した。

身体所見：身長170.0cm，体重52.4kg。胸部聴診所見では右胸部の呼吸音が減弱していたがラ音，心雑音は聴取しなかった。

入院時検査所見：白血球14,850/mm³，CRP 5.5mg/dlと炎症反応の亢進を認めた。CEA 1.1ng/ml，CYFRA 2.6ng/ml，CA19-9 1ng/ml，proGRP 44.2pg/mlと腫瘍マーカーは正常範囲内であった。胸部X線 (Fig. 4a) と胸部CT (Fig. 4b) で右胸壁に沿って広がる腫瘤を認めた。胸部以外に腫瘍性病変を認めなかった。右胸部からエコーガイド下で経皮的に生検した結果，広範な壊死組織と紡錘形の腫瘍細胞からなる組織が得られた (Fig. 5)。免疫染色 (ENVISION[®]法) ではAE1/AE3が陽性となり，D2-40，calretinin，WT-1，CK5/6，Ber-EP4，CK-7，CEAは陰性であった。これらの所見から，肺肉腫様癌で臨床病期はc-T4N0M1 stage IVと診断した。

経過：2008年7月18日よりカルボプラチン (AUC：5) とパクリタキセル (200/m²) の投与を開始した。8月5日の胸部CTでは腫瘤は増大傾向にあり，全身状態の悪化を認め化学療法を中止した。ゲフィチニブの投与も考慮したが病理検体からEGFR遺伝子変異は検出されず，その後は緩和治療を行った。胸水の増加，肺炎の併発を生じ2008年9月2日に死亡した。家族の同意を得て病理解剖が施行された。右胸腔の腫瘍は胸壁から右肺まで一体となっていたが右肺上葉に10×15cm大の胸壁まで達する腫瘤があり原発巣と推定された (Fig. 6)。遠隔転移を両側肺，腸間膜，脾臓，両側副腎に認めた。組織学的には腫瘍は紡錘形の異型細胞の増殖からなり，

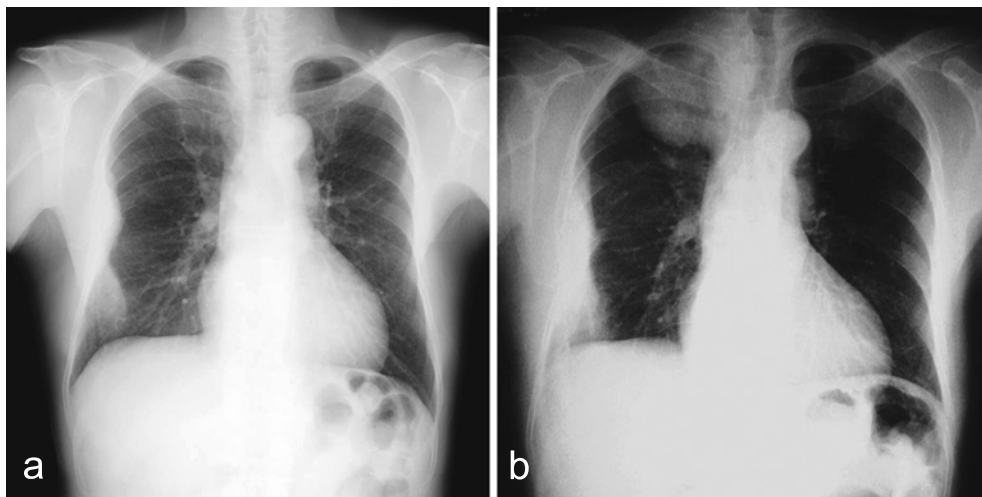


Fig. 2 a: Chest radiograph on admission showing a tumor adjacent to the right chest wall. b: Chest radiograph taken on March 21, 2008, showing a tumor in the right upper lung field.

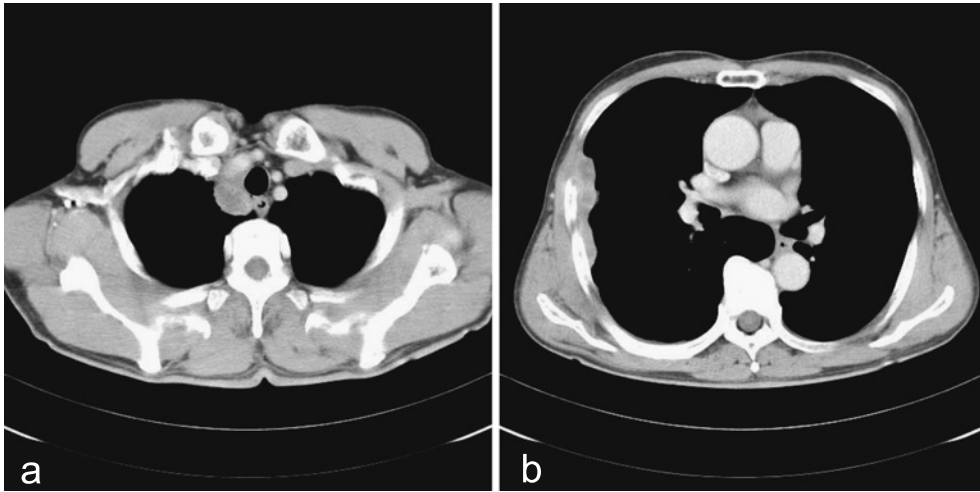


Fig. 3 a: Chest CT on admission showing a tumor in the right upper lobe. b: Chest CT on admission showing a tumor adjacent to the right chest wall.

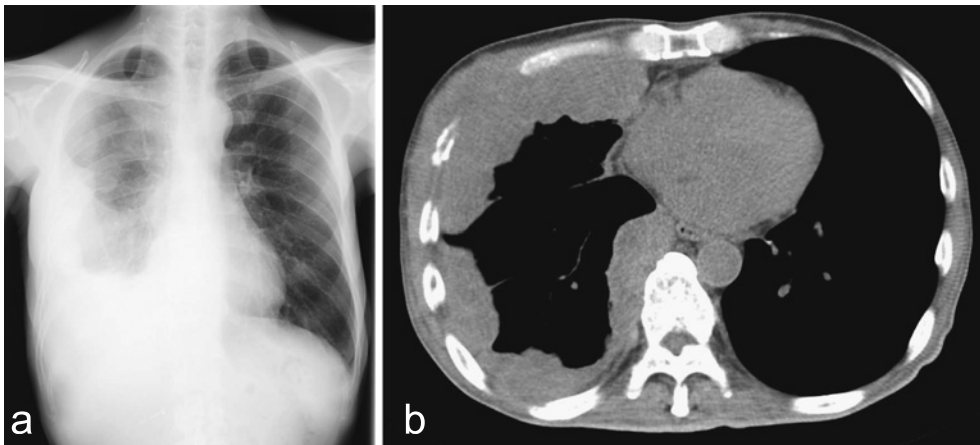


Fig. 4 a: Chest radiograph showing a right pulmonary opacity predominantly in the lower field. b: Chest CT scan on admission showing tumors which extended along the right chest wall.

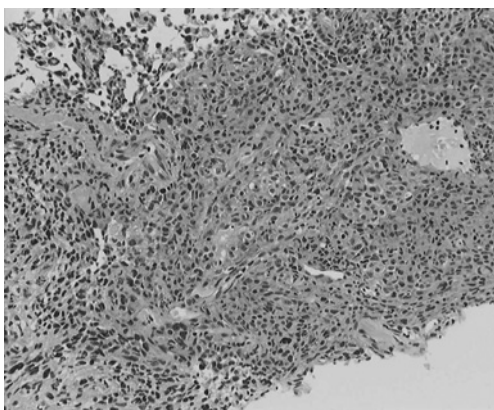


Fig. 5 Histopathological examination showing spindle tumor cells.

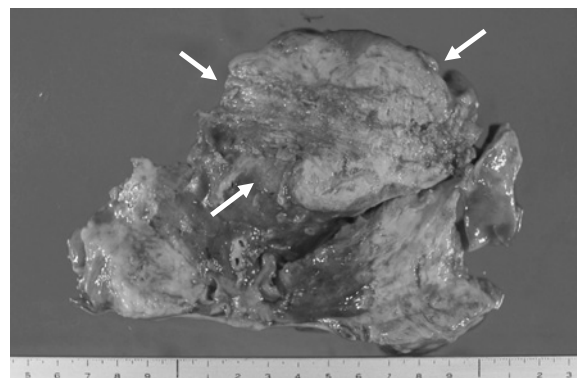


Fig. 6 Autopsy specimens obtained from right upper lobe showing tumors (arrows) invading the chest wall.

Table 1 Percentage of pleural or chest wall invasion in pulmonary sarcomatoid carcinoma

Author	Year	No. of cases	M : F	Median age	Pleural or chest wall invasion (%)
Ro JY	1992	14	6 : 1	59	42.9
Fishback NF	1994	78	2.7 : 1	62 *	24.0 **
Chang YL	2001	16	4.3 : 1	65	57.1 †
Kim TH	2004	10	2.3 : 1	64.1 *	70.0
Mochizuki T	2008	70	4.4 : 1	67	67.1

* Mean age

** Eighteen of 75 patients

† Four of 7 patients who underwent surgical resection

Table 2 Positive and negative markers of sarcomatoid carcinoma

Author	year	No. of cases	Positive markers (%)	Negative markers
Ro JY	1992	12	Vimentin (83.3), cytokeratin (75.0)	Desmin, S-100, CEA
Fishback NF	1994	37	cytokeratin (97.3), vimentin (83.8), CEA (51.4), EMA (48.6)	
Nakajima M	1999	37	CAM5.2 (91.9), AE1/AE3 (94.6), EMA (67.6), CEA (13.5), vimentin (89.2), S-100 (10.8)	CD68, Desmin
Chan YL	2001	16	cytokeratin and vimentin (100)	Actin, Desmin, S-100
Present case1	2009	1	AE1/AE3, CK-7, vimentin	D2-40, calretinin, WT-1, CEA, Ber-EP4
Present case2	2009	1	AE1/AE3, CK-7, vimentin	D2-40, calretinin, WT-1, CEA, Ber-EP4

少数の巨細胞を伴っていた。免疫染色結果はCK-7, vimentinに陽性を示し calretinin, WT-1, D2-40, CEA, Ber-EP4に陰性を示した。肺肉腫様癌のうち多形癌 (pleomorphic carcinoma) と診断した。

考 察

肉腫様癌は巨細胞, 紡錘形腫瘍細胞と扁平上皮癌や腺癌等上皮系の腫瘍細胞とが混在する腫瘍であり, 肺以外では皮膚や消化管, 腎臓, 膀胱, 甲状腺等で報告されている²⁾。上皮系マーカーと間葉系マーカーが同一の細胞で発現していること, 上皮系腫瘍が多い臓器で発症すること, 組織所見で上皮系腫瘍と間葉系腫瘍の移行部分が認められることから, 上皮系腫瘍細胞が肉腫様形態に変化していると考えられている^{3)~5)}。

肺肉腫様癌は非小細胞肺癌全体の1.5%未満と稀であるが, 近年その臨床像が明らかになりつつある^{6)~8)}。他の非小細胞肺癌と比較し有意に男性に多いとされているが差がないとする報告もある⁷⁾。喫煙とは強い関連が示されており発症は60~70歳に多いが, 20~40歳代の若年発症も散見される⁹⁾¹⁰⁾。画像所見としては, 粘液産生や壊死により腫瘍中心部に低吸収領域や空洞を形成すること⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、肺野末梢に生じ胸膜に接していることが多いこと⁹⁾¹³⁾、胸壁や縦隔に早期に浸潤することが多いこと等が報告されている (Table 1)。腫瘍マーカーは正常範

囲内かCEAやCYFRAの軽度上昇に留まることが多い。他の非小細胞肺癌と比較し予後には差が無かったとする報告もあるが⁵⁾¹⁴⁾、治療に抵抗を示し予後不良とする報告が多い⁶⁾⁷⁾¹¹⁾¹³⁾。EGFR遺伝子変異陽性症例においてゲフィチニブの有効性を示した報告もある¹⁵⁾。

今回の2症例はいずれも肺原発巣は目立たず胸壁に強い浸潤があり, 職歴上アスベスト曝露も否定できなかったため臨床的に悪性胸膜中皮腫が鑑別に挙がった。病理組織所見でも紡錘形腫瘍細胞が優位であり肉腫型悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した。現在までに報告されている肺肉腫様癌と本症例の免疫染色結果を示す (Table 2)。cytokeratinとvimentinが陽性を示す点が共通して認められるが, 肉腫型悪性胸膜中皮腫の88%がvimentinに陽性を示すことが報告されている¹⁸⁾。またcalretinin, WT-1, AE1/AE3等は悪性胸膜中皮腫と, 肺腺癌や肉腫等との鑑別においては感度, 特異度が高いとされるが, 肺肉腫様癌における感度はそれぞれ66.7%, 44.4%, 88.9%と報告されており¹⁶⁾、肺肉腫様癌と肉腫型悪性胸膜中皮腫との鑑別という点においては限界がある。特に生検で得られる検体は小さいため, 診断の困難な症例も報告されている¹⁷⁾。一方でD2-40は肉腫型悪性胸膜中皮腫における陽性率が75~79%¹⁸⁾¹⁹⁾、肺肉腫様癌における陽性率が8%¹⁹⁾であったと報告されており鑑別に有用である可能性がある。肺肉腫様癌と肉腫型悪性胸膜中皮腫

との鑑別は容易ではなく、免疫染色のみならず進展様式など臨床像を含めた検討が必要と指摘されている¹⁶⁾。本症例においても肉腫型悪性胸膜中皮腫の除外が困難であったがD2-40を始めとしたマーカーが陰性であり、経過上1例目では胸壁に沿った腫瘍の増大等中皮腫に特徴的な進展よりもむしろ右上肺野の腫瘍影の増大が顕著であり、2例目においても剖検時に右肺上葉の腫瘍と副腎や肺内への血行性転移が認められたこと等は肺癌の進展として矛盾が無い所見であったと考えられる。

悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺肉腫様癌の2例を報告した。肺肉腫様癌と悪性胸膜中皮腫はいずれも胸壁や胸膜に進展し、組織学的にも肺肉腫様癌と肉腫型悪性中皮腫は類似するため、免疫染色を含めた慎重な診断が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 world health organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005; 40: 90—97.
- 2) Ro JY, Chen JL, Lee JS, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer* 1992; 69: 376—386.
- 3) Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, et al. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx. A clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 153—170.
- 4) Rossi G, Cavazza A, Sturm N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 311—324.
- 5) Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999; 86: 608—616.
- 6) Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung. Clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1727—1735.
- 7) Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: A predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 973—981.
- 8) Litzky LA. Pulmonary sarcomatous tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1104—1117.
- 9) 細野達也, 大野彰二, 中澤晶子, 他. 20歳代の若年肺癌の2例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 859—864.
- 10) 明田晶子, 山田 玄, 明田克之, 他. 若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の2例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 164—169.
- 11) 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.
- 12) Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: Comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology* 2004; 232: 554—559.
- 13) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936—2945.
- 14) Pelosi G, Frassetto F, Nappi O, et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility. A Clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1203—1215.
- 15) 渡辺香奈, 石田 卓, 福原敦朗, 他. 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異が認められた肺多形癌の1例. *癌と化学療法* 2008; 35: 1595—1597.
- 16) Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, et al. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Int* 2007; 58: 75—83.
- 17) 田宮基裕, 山根宏之, 寺田春子, 他. 気管支鏡にて可視病変を認め、肺腺癌と鑑別に苦慮した肉腫型悪性中皮腫の1剖検例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 904—908.
- 18) Chu AY, Litzky LA, Pasha TL, et al. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2005; 18: 105—110.
- 19) Diana M, Helen P, Mark R, et al. Podoplanin is a better immunohistochemical marker for sarcomatoid mesothelioma than calretinin. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 123—127.

Abstract**Two cases of pulmonary sarcomatoid carcinoma mimicking malignant mesothelioma**

Minehiko Inomata¹, Yukio Kawagishi¹⁾²⁾, Toru Yamada¹, Toshiro Miwa¹, Ryuji Hayashi¹,
Tatsuhiko Kashii³, Shoko Matsui⁴, Junya Fukuoka⁵ and Kazuyuki Tobe¹

¹First Department of Internal Medicine, University of Toyama

²Internal Medicine, Kurobe City Hospital

³Department of Medical Oncology, Toyama University Hospital

⁴Health Administration Center, University of Toyama

⁵Laboratory of Pathology, Toyama University Hospital

We report 2 cases of pulmonary sarcomatoid carcinoma mimicking malignant mesothelioma. Case 1: A 69 year-old man presented, complaining of right chest pain. The chest X ray film and CT showed tumors in the right chest wall and pleura. Histological findings of specimens obtained from a percutaneous biopsy revealed spindle tumor cells, and the immunohistochemistry showed that the tumor cells were positive for CK-7, AE1/AE3, and vimentin and negative for calretinin, D2-40, and WT-1. We diagnosed pulmonary sarcomatoid carcinoma and started chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, but it was ineffective. Case 2: A 68 year-old man was admitted complaining of general malaise. The chest X ray film and CT revealed tumors in the right chest wall. Histological findings showed necrosis and spindle tumor cells which were positive for AE1/AE3 and vimentin, and negative for calretinin, D2-40, and WT-1. We diagnosed pulmonary sarcomatoid carcinoma and started chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. However the disease continued to progress and he died 2 months after admission. The pulmonary sarcomatoid carcinoma was reported to have spread to the pleural and chest wall. The present two cases showed prominent chest wall and pleural tumors with obscure primary lung tumors. Therefore, we needed to differentiate sarcomatoid carcinoma from malignant pleural mesothelioma.