

●症 例

肺動脈原発骨肉腫の1例

赤池 公孝 佐伯 祥 佐々木治一郎
後藤 英介 税田 直樹 興梠 博次

要旨：症例は49歳男性，意識消失発作および労作時呼吸困難を主訴に前医を受診し，胸部造影CTで肺動脈本幹から左肺動脈にかけて石灰化を伴う造影欠損を認めため，肺塞栓症と診断された。血栓溶解療法ならびに抗凝固療法にても改善を認めず，4カ月後のCTでは病変が肺動脈外に腫瘤状に進展し，肺には多発結節影が出現し，背筋内に点状の石灰化病変が出現したため当科へ転院した。FDG-PETにてそれらの部位に集積が認められたため，背筋内病変よりCTガイド下生検を行ない，骨肉腫と病理診断が得られた。画像所見と合わせて肺動脈原発骨肉腫，多発肺転移，背筋内転移と診断した。肺動脈原発骨肉腫は，極めて稀な肺動脈原発肉腫であり，生前の診断は手術以外に困難な例が多い。本症例は転移巣からの生前診断が可能で，化学療法にて一時進行を抑制できた貴重な症例であったため報告する。

キーワード：肺動脈原発骨肉腫，肺動脈原発肉腫，骨外性骨肉腫，CTガイド下針生検，FDG-PET
Pulmonary artery osteosarcoma, Pulmonary artery sarcoma, Extraskelatal osteosarcoma,
CT-guided needle biopsy, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

緒 言

肺動脈原発骨肉腫は極めて稀な腫瘍であり，我々が調べる限りでは国際的に過去8例報告があるのみである。また，全例が外科的切除や死後の病理解剖にて診断されている^{1)~8)}。今回，我々は初期に肺動脈塞栓症と診断され，紹介入院後に右背筋の転移巣からのCTガイド下針生検で骨肉腫と病理診断され，肺動脈原発骨肉腫との最終診断を得た症例を経験した。本疾患は，非常に稀な疾患であるとともに，化学療法が一部有効だったことから文献的な考察を含めて報告する。

症 例

症例：49歳，男性。

主訴：意識消失発作，労作時呼吸困難，咳嗽，血痰。

既往歴：特になし。

生活歴：職業は農業 喫煙：20本/日×20年。

現病歴：平成20年2月に起立時の意識消失発作が出現し，平成20年9月より労作時呼吸困難を自覚した。平成20年11月，前医に入院し胸部CTにて肺動脈本幹から左肺動脈の肺塞栓症と診断され，血栓溶解療法，抗

凝固療法が行なわれたが，咳嗽と血痰が出現するようになった。4カ月後に経過観察目的で撮影された胸部CTでは，左肺動脈より血管外に病変が腫瘤状に進展しており，悪性腫瘍の疑いで当院に紹介入院となった。

入院時所見

身長168.6cm，体重60kg，意識清明，体温37.2℃，脈拍数98回/分，血圧100/64mmHg，SpO₂ 97%（室内気），呼吸音異常なし，心音胸骨左縁第2肋間にて収縮期駆出性雑音あり，腹部異常なし，四肢の浮腫・腫脹なし。

血液検査所見（Table 1）：WBC 7,000/μl，CRP 1.84mg/dlと軽度炎症反応の上昇を認めた。D-dimer 0.7μg/mlと凝固系の異常は軽度であった。ALPが345U/lと上昇していた。

胸部X線写真（Fig. 1A, B）：当院入院時の写真（B）では，左第2弓シルエットサイン陽性の肺門から突出する腫瘤影を認め，また右下肺野に径1cmの結節影を認めた。いずれの陰影も4カ月前の胸部X線写真（A）では認めていない。

胸部CT（Fig. 2A, B）：入院4カ月前の前医における造影CT（A）では肺動脈本幹から左肺動脈にかけて造影欠損像を認めた。一部石灰化を伴っていることが造影のないCTから確認された（A）。当科入院時のCT（B）では病変が肺動脈外へ腫瘤状に進展しており，肺野には新たに出現した径1~2cmの境界明瞭な結節を複数認め

Table 1 Laboratory findings on admission

<u>Hematology</u>		CK	72 U/l
WBC	7,000/ μ l	LDH	291 U/l
Neut	69.3%	ALP	345 U/l
Lymph	23.0%	γ GTP	29 U/l
Baso	0.3%	CRP	1.84 mg/dl
Eosin	0.3%	<u>Coagulation</u>	
Mono	7.1%	PT-INR	1.48
RBC	$516 \times 10^4/\mu$ l	APTT	38.5 sec
Hgb	14.2 g/dl	Fib	539 mg/dl
Ht	43.4%	AT III	119%
Plt	$17.7 \times 10^4/\mu$ l	FDP	2.2 mg/dl
<u>Biochemistry</u>		D-dimer	0.7 μ g/ml
TP	7.5 g/dl	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
Alb	4.0 g/dl	pH	7.453
BUN	9.4 mg/dl	PaO ₂	87.5 Torr
Crea	0.67 mg/dl	PaCO ₂	34.2 Torr
Na	140 mEq/l	BE	0.7 mmol/l
K	3.9 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
AST	11 IU/l		
ALT	10 IU/l		

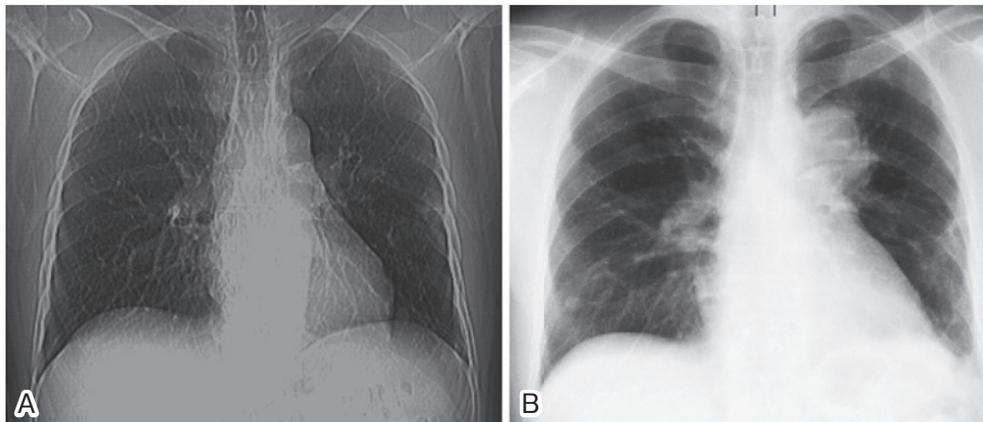


Fig. 1 (A) A chest X-ray film 4 months before admission. (B) A chest X-ray film on admission shows a new tumorous lesion in the left hilum and a nodule in the right lower lung field.

た (B).

^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチグラフィ (Fig. 3) : 左肺血流像の完全欠損を認めた.

心電図 : 右軸偏位, II, III, aVF で P 波拡大, V₁~V₄ で陰性 T 波を認め, 右心負荷が示唆された.

心エコー : 推定肺動脈圧 61mmHg と肺高血圧を認め, 右房は 54×64mm と拡大していた. 左心機能低下は認めなかった.

入院後経過

肺塞栓と考えられていた病変が治療にも関わらず 4 カ月の経過で急速に肺動脈外に腫瘤状に増大し, 肺野に転

移巣と思われる病変の出現を伴ったことから, 悪性腫瘍, 特に肺動脈原発肉腫を念頭に精査を実施した. FDG-PET (Fig. 4) では, 肺動脈内から肺外へ進展する腫瘤に SUVmax 3.6~5.5 の異常集積を認め, 悪性腫瘍の疑いが更に濃厚となった. また右背筋内に FDG-PET が陽性で, CT にて点状石灰化病変が新たに出現していた. 病変の主座が大血管内およびその周囲にあり, 抗凝固療法中である事, また, 肺高血圧を認める事から, その病変から生検をする事はリスクが高いと考えた. そこで, 右背筋内の病変が石灰化を伴い肺動脈部の病変と類似し FDG-PET 集積があることから転移性病変であると仮定して, その部位から CT ガイド下針生検を施行した. そ

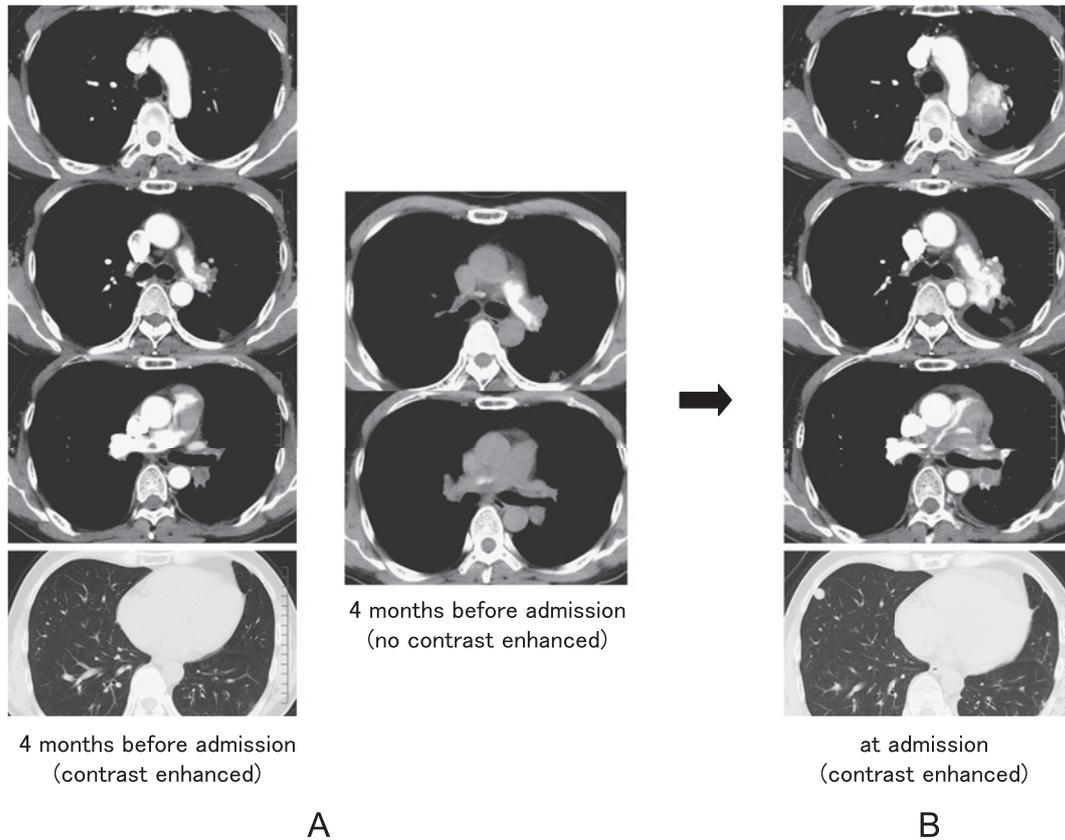


Fig. 2 (A) Enhanced chest CT scan 4 months before admission, showing filling defects in the main pulmonary trunk and left main pulmonary artery. Multiple nodules in bilateral lungs also appeared. Non-enhanced chest CT shows calcification in the pulmonary artery. Filling defects increased in the pulmonary artery and showed extravascular spread. (B) Four months later, the filling defects increased in the pulmonary artery and the tumor expanded to the extravascular portion.



Fig. 3 ^{99m}Tc -MAA perfusion scan (anterior view) showing an absence of perfusion to the left lung.

の病理学的所見では類円形～紡錘形で核の大小不同著しい骨芽細胞性の異型細胞が、広範囲に類骨、骨を形成し

つつ増殖していた (Fig. 5A, B, C). MIB-1 index は 20% 程度であった (Fig. 5D). 病理学的に骨肉腫 (組織亜型は Osteoblastic type) と診断した. 他の間葉系腫瘍とは、組織亜型によっては骨肉腫と鑑別が問題となる軟骨肉腫や線維肉腫を含めて、骨や類骨形成が著しい点で比較的容易に鑑別可能だった. 病変は、臨床症状および画像所見から肺動脈に始まり、その後肺、右背筋内と拡大していることから、肺動脈原発骨肉腫と最終診断した. 治療は骨原発性骨肉腫に準じ cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2$) day1 + doxorubicin ($20\text{mg}/\text{m}^2$) day1, 2, 3 で化学療法を開始した. 投与後より血痰、咳嗽の改善を認め、室内歩行から病棟内歩行が可能となり歩行距離が延長した. 2 コース終了後の胸部 CT では腫瘍の増大傾向は抑制され、更に腫瘍の殆どが石灰化をしていた (Fig. 6). 臨床症状の改善、腫瘍増大の抑制、腫瘍の分化を示す腫瘍部の石灰化進行より、抗がん剤の効果が一部確認された. しかしながら心エコーにおいては肺動脈圧や血液検査での BNP の値には変化を認めなかった. 化学療法 3 コース終了後に退院となり、当科外来で経過観察となった. し

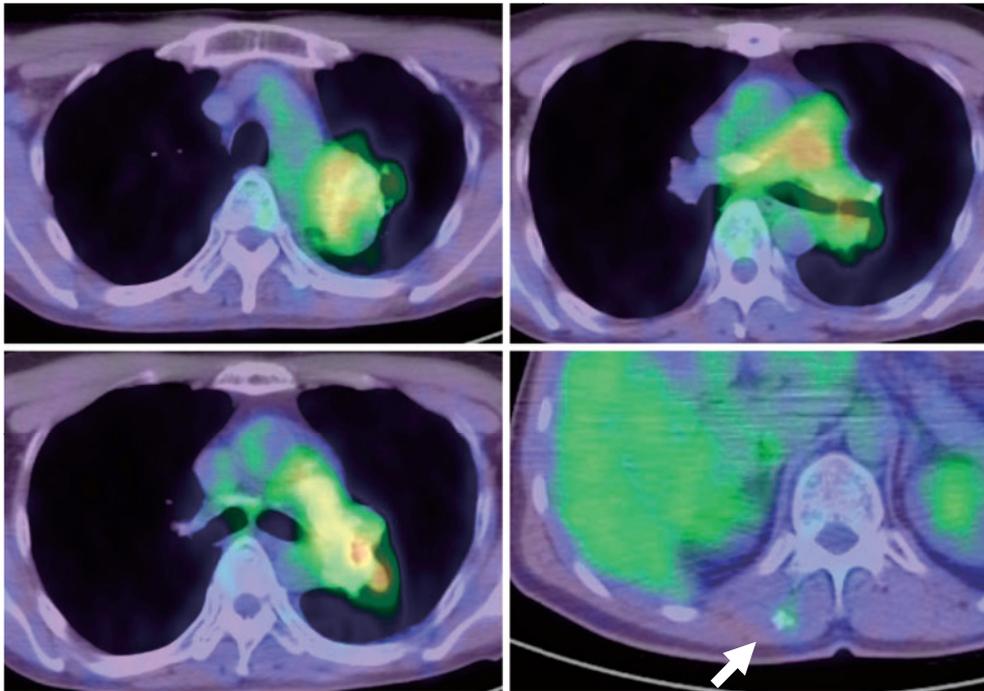


Fig. 4 FDG-PET showing abnormal uptake corresponding to the area of filling defects on enhanced CT and calcifications in the pulmonary artery, and the tumor invading into the left lung. A small calcified nodule with abnormal uptake appears in the right back muscle (white arrow).

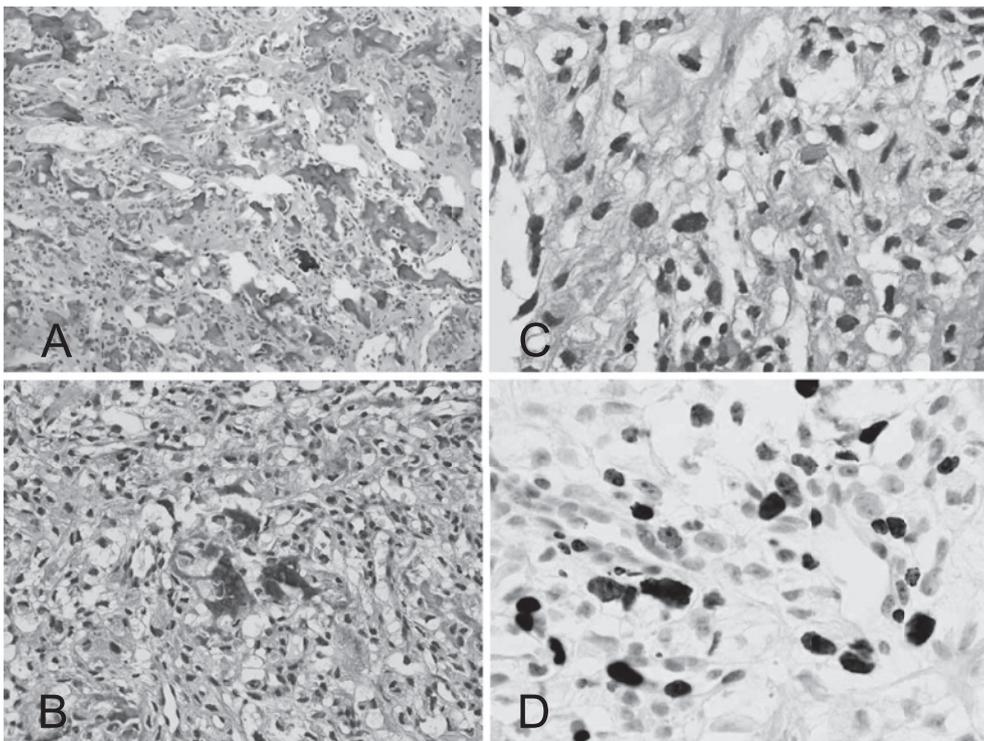


Fig. 5 (A) Production of abundant osteoid tumor cells. (B) Osteoblasts with calcification. (C) Proliferation of round or spindle-shaped immature mesenchymal cells. (D) The MIB-1 index showed a 20% rate of cell division.

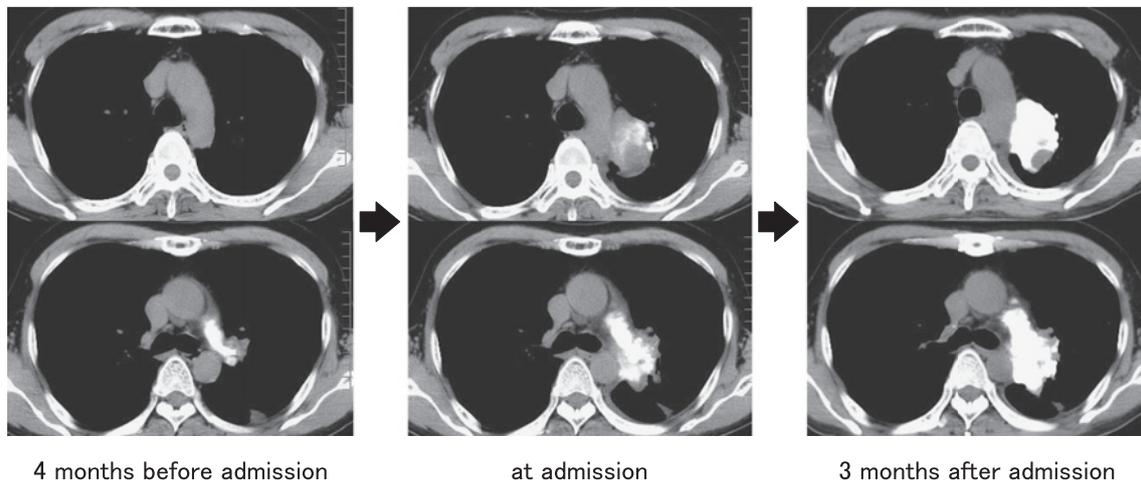


Fig. 6 Chest CT scans 4 months before admission (A), at admission (B), and 3 months after admission (C) show tumor growth suppression and increased areas of calcification in the tumor after chemotherapy that represent the differentiation of osteosarcoma.

かし再度悪化し、本院に再入院となり1カ月後（当院入院から8カ月後）に右心不全にて死亡した。

考 察

骨外性骨肉腫は、比較的まれな疾患であり、発生部位は大腿部に42～54%、体幹部に23%、後腹膜に12%、上肢に8～12%とされ、骨原発骨肉腫と比較し、発症年齢が高く、予後不良である⁹⁾。その中でも肺動脈原発骨肉腫は極めて稀であり、その診断は困難を伴う^{1)～8)}。また外科治療によっても予後は不良であり、化学療法の有効性についての報告はない⁸⁾。

本症例は、肺塞栓症と診断後、治療効果が不良で、陰影の増大、肺野での結節性陰影の出現、背筋内の石灰化を伴う腫瘍が認められ、FDG-PETによる検査の結果、悪性腫瘍が疑われた。そこで右背筋の転移巣と考えられる部位よりCTガイド下針生検を行い、骨肉腫の病理診断が得られ、肺動脈原発骨肉腫と診断した。また、その治療においてはcisplatin+doxorubicinによる化学療法で部分的にも良好な経過を得たことから非常に稀で貴重な症例と考えられる。

我々が調べる限りでは、肺動脈原発骨肉腫は国際的に過去8例報告があるのみである^{1)～8)}。それらの症例は、外科的治療あるいは死亡後の剖検により診断が得られているが、本症例のごとく、FDG-PETなどの画像所見とCT下針生検での内科的確定診断がついた症例の報告はない^{1)～8)}。本疾患は外科的診断以外に確定診断が困難であることに加え、発症初期には胸部X線では正常であることが多く、胸部CTでも肺動脈内の腫瘍は血栓と判別が難しく、肺塞栓症との鑑別が困難である。したがって、本疾患の診断のためには、初期に肺塞栓症の画像診

断が得られた場合でも、1) CTで肺動脈外への進展を認める、2) 石灰化が認められる、3) 肺塞栓症の治療効果が不良である、などの場合には本疾患を疑い、FDG-PETや生検などで精査する事が重要であると考えられる。

過去の報告を含めて、肺動脈原発骨肉腫をまとめると、平均年齢は53.7歳（範囲44～73歳）であり、骨原発性骨肉腫が10～20歳台の発症が多いことから、他の骨外性骨肉腫同様に⁹⁾発症年齢は高い。また男女比は、1:1.25で女性に多い傾向がある⁸⁾。過去8例の報告のうち、3例が肺塞栓症、2例が結核、1例が心不全（3例は不明）と初期診断されており、肺塞栓症など他疾患との鑑別が困難な症例が多い。確定診断としては、外科的切除によるものが5例、死後の病理解剖が3例であり、本症例のみ内科的に診断可能であった⁸⁾。予後に関しては、外科的治療施行例は5例、うち1年以上生存したのは2例であった。外科的治療未施行3例の生命予後はすべて1年未満で、他の骨外性骨肉腫などと比較しても、手術の有無にかかわらず予後は不良である⁸⁾¹¹⁾。

肺動脈原発骨肉腫の治療については、骨外性骨肉腫という観点からは、第1選択は外科的治療であり、wide excisionが推奨されているが、大血管の発生であるために制約が多い。また化学療法に関してevidenceは確立されていない⁹⁾。しかしながらTorigoeらの報告によればJapanese Musculoskeletal Oncology Groupの多施設研究において行われた20名中15名の骨外性骨肉腫患者への化学療法施行例(cisplatin, doxorubicin, ifosfamide, carboplatin, etoposideなど)では、5年生存率は66%で、奏効率は45%（評価可能例:15例中11例）であり、他方、非化学療法施行例の5年生存率25～37%であった

ことから⁹⁾、化学療法の生存延長への寄与が示唆されている。本症例では肺動脈外に腫瘍が進展していた事、肺や背筋内に多発転移を認めていた事から手術適応とはならず、治療は化学療法を選択した。肺動脈原発骨肉腫に対する化学療法施行例は本症例が第一例目であるが、血痰、咳嗽が改善し、歩行距離も延長し、画像上での腫瘍増大の抑制効果が確認された。さらに、骨肉腫の特徴として、化学療法に感受性がある場合は間葉系細胞の分化が亢進され骨化するといわれており、この所見からも抗がん剤の有効性が評価できた。再増大時の急速な全身状態の悪化により、化学療法の継続は困難となったが、本症例では抗がん剤の効果は部分的ながら存在したと考える。

肺動脈原発骨肉腫は、稀で初期に診断困難な病気であるが、注意深い経過観察と緻密な画像診断により、より早期に発見し治療に結びつける事が重要と考えられる。また本症例の経過から、転移を来した進行期の症例でも、投与可能な症例であれば化学療法を行ない、症状や全身状態の改善が得られる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) McConnell TH. Bony and cartilaginous tumors of the heart and great vessels. Report of an osteosarcoma of the pulmonary artery. *Cancer* 1970;3:611—617.
- 2) Murthy MS, Meckstroth CV, Merkle BH, et al. Primary intimal sarcoma of pulmonary valve and trunk with osteogenic sarcomatous elements. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:649—651.
- 3) 清水 満, 三浦 武, 土井義之, 他. 肺動脈原発骨肉腫の1解剖例. *日内会誌* 1983;8:53—61.
- 4) Lysterly HK, Reves JG, Sabiston DC JR. Management of pulmonary sarcomas of the pulmonary artery and reperfusion intrabronchial hemorrhage. *Surg Gynecol Obstet* 1986;163:291—301.
- 5) Kimura I, Kiuchi H, Sakamoto Y, et al. Primary osteogenic sarcoma of pulmonary artery. *Jpn J Med* 1990;29:32—37.
- 6) Madu EC, Taylor DC, Durzinsky DS, et al. Primary intimal sarcoma of the pulmonary embolism. *Am Heart J* 1993;125:1790—1792.
- 7) Fufii H, Osako M, Otani H, et al. Primary pulmonary artery sarcoma. *Jpn Circ J* 1998;62:379—381.
- 8) Tsunozuka Y, Oda M, Takahashi M, et al. Primary chondromatous osteosarcoma of the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:331—334.
- 9) Torigoe T, Yazawa Y, Takagi T, et al. Extraskelletal osteosarcoma in Japan: multiinstitutional study of 20 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *J Orthop Sci* 2007;12:424—429.
- 10) Lee JS, Fetsch JF, Wasdhal DA, et al. A Review of 40 Patients with Extraskelletal Osteosarcoma. *Cancer* 1995;76:2253—2259.
- 11) McCarter MD, Lewis JJ, Antonescu CR, et al. Extraskelletal osteosarcoma: analysis of out come of a rare neoplasm. *Sarcoma* 2000;4:119—123.

Abstract**A case of osteosarcoma of the pulmonary artery**

Kimitaka Akaike, Sho Saeki, Jiichiro Sasaki, Eisuke Goto,

Naoki Saita and Hirotsugu Korogi

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital,
Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

A 49-year-old man was admitted to our hospital for an expanding tumor in the pulmonary artery. He had visited a previous hospital complaining of dyspnea on effort and had syncope 4 months before admission, and pulmonary embolism was diagnosed because enhanced chest CT showed filling defects, with calcification in the pulmonary trunk and left pulmonary artery. Despite thrombolytic and anticoagulant therapy, the filling defects grew and expanded into the extravascular portion. Additionally, CT showed multiple pulmonary nodules and a small calcified nodule in a right-sided back muscle also appeared. At our hospital, FDG-PET showed abnormal uptake in each lesion shown on CT. We then performed a CT-guided needle biopsy of the nodule of the back muscle, which was pathologically diagnosed as osteosarcoma. He was finally given a diagnosis of osteosarcoma of the pulmonary artery. We administered cisplatin and doxorubicin with partial inhibitory effect on tumor growth. Osteosarcoma of the pulmonary artery is extremely rare, and its diagnosis is difficult before surgery or autopsy. To the best of our knowledge there have been no reports of chemotherapy for osteosarcoma of the pulmonary artery.