

●症 例

アスベスト関連肺多形癌の1剖検例

大畑 善寛¹⁾ 中野 剛¹⁾ 前田由起子¹⁾
久保 公三²⁾ 大塚 紀幸³⁾ 岡本 賢三⁴⁾

要旨：症例はアスベスト吸入歴のある50歳男性。転移性脳腫瘍による症状で発症。左下葉に腫瘤影を認め気管支鏡検査、経皮生検でアスベスト小体を認めたものの肺癌と悪性胸膜腫瘍の鑑別が不可能であった。放射線治療、胸腔ドレナージ、化学療法を施行したが3カ月の経過で死亡した。剖検にてアスベスト関連肺多形癌と診断された。

キーワード：多形癌, アスベスト

Pleomorphic carcinoma, Asbestos

緒 言

肺多形癌は2004年のWHO分類では肉腫もしくは肉腫様の組織成分を混じる sarcomatoid carcinoma を構成する5つの組織亜型のひとつとされた。全肺悪性腫瘍の中で0.3%と稀でありかつ予後不良である¹⁾。アスベスト曝露は肺癌発生率を増加させるが、アスベスト関連肺多形癌の報告は稀であり、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：50歳、男性。

主訴：構音障害。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：40本/日を30年。

職業歴：16歳より36歳時まで20年間、室内配管工。石綿を含むと思われる天井裏や床下での作業機会が非常に多かった。

現病歴：2008年10月初頭より構音障害、右顔面神経麻痺、右上肢の脱力感を訴え当院脳神経外科入院。転移性脳腫瘍と左肺腫瘍を指摘され精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長173cm、体重70.8kg、血圧120/80

〒053-8567 苫小牧市清水町1丁目5番20号

¹⁾ 苫小牧市立病院呼吸器内科

²⁾ 同 放射線科

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

³⁾ 北海道大学大学院医学研究科分子病理学

〒068-0004 岩見沢市4条東16丁目5番地

⁴⁾ 独立行政法人労働者健康福祉機構北海道中央労災病院病理部

mmHg, 脈拍78回/分, 整, 体温36.4℃. 貧血, 黄疸なし. 胸腹部に異常を認めず. 表在リンパ節触知せず. 神経学的には構音障害, 右顔面・右上肢の軽度麻痺を認める.

入院時検査所見 (Table 1): SCC がやや高値であるほかは特記すべき所見を認めず.

入院時胸部X線 (Fig. 1A): 左下肺野に直径50mmの腫瘤影を認めた.

入院時胸部CT: 縦隔条件では左S8胸膜直下に長径53mmの腫瘤影を認めた. 肺野条件では全肺野に気腫性変化の散在を認めたが, 胸膜肥厚や線維化の所見は認めなかった.

入院時頭部MRI (Fig. 1B): 左前頭葉に周辺に浮腫を伴い強い造影効果を示す径15mmの腫瘤を認めた.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	8.2 mg/dl
WBC	8,170/μl	Cre	0.72 mg/dl
Neutro	54.5%	Na	137 mEq/l
Lympho	32.3%	K	4.3 mEq/l
Eosino	4.2%	Cl	104 mEq/l
Mono	8.0%	Ca	9.1 mg/dl
RBC	510×10 ⁴ /μl	Glu	96 mg/dl
Hgb	16.9 g/dl	HbA1c	5.0%
Hct	48.7%	Tumor markers	
Plt	24.8×10 ⁴ /μl	CEA	2.8 ng/ml
Biochemistry		SCC	1.6 ng/ml
TP	7.6 g/dl	CYFRA21-1	1.8 ng/ml
AST	49 IU/l	proGRP	10.5 pg/ml
ALT	46 IU/l		
LDH	204 IU/l		
ALP	204 IU/l		

(受付日平成22年8月25日)

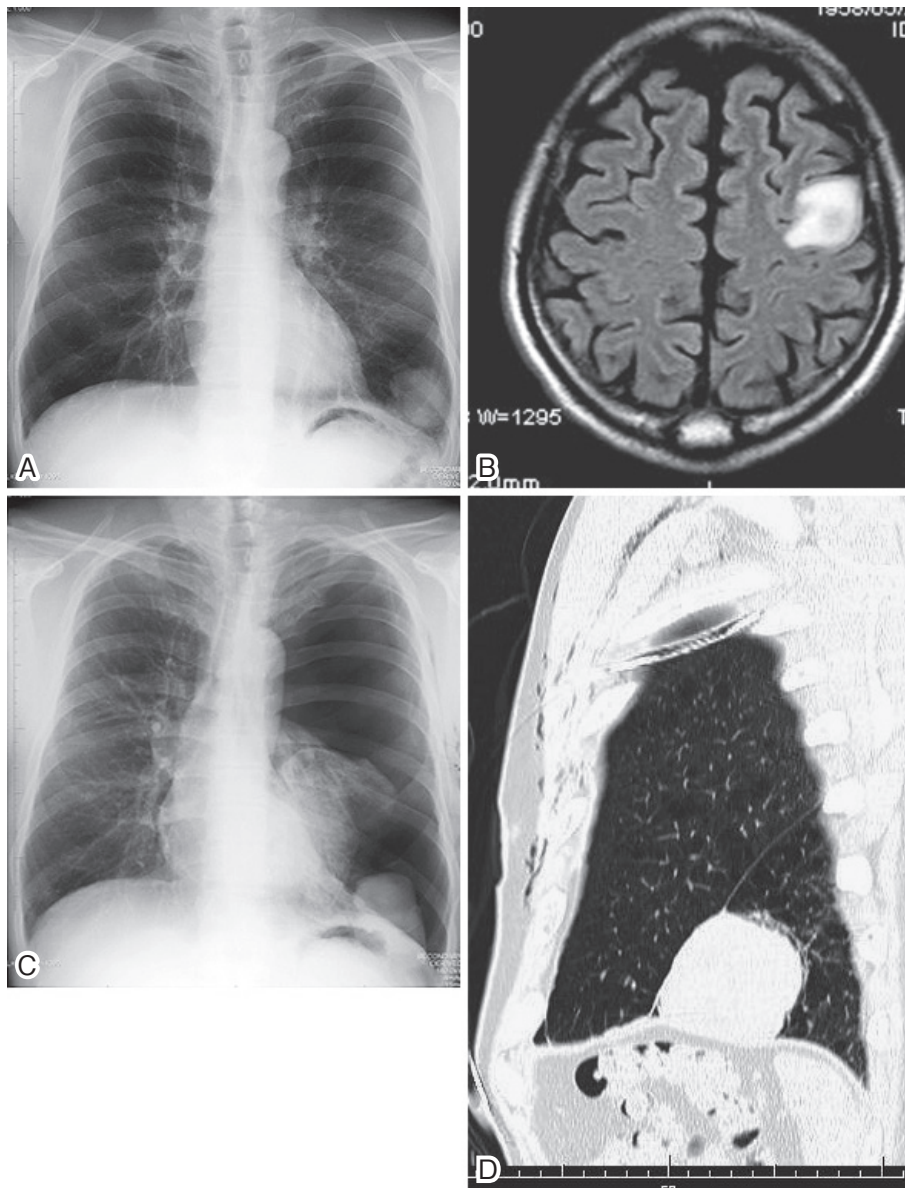


Fig. 1 A: Chest X-ray film on admission shows a tumor shadow in the left lower lung field. B: Gadolinium (Gd)-enhanced brain magnetic resonance (MR) image on admission shows a metastatic brain tumor in the frontal lobe. C: Chest X-ray film reveals a left pneumothorax induced by ultrasonography-guided needle biopsy of the tumor. D: Chest CT scan indicates that the tumor could have derived from the pleura.

入院後経過：左 B8a からの気管支擦過細胞診で少量のアスベスト小体を認めたが、経気管支肺生検組織では確定診断が得られず、エコーガイド下経皮肺生検を試みたところ左気胸を発症。この際の胸部 X 線 (Fig. 1C) で虚脱肺と腫瘍の乖離を認めた。ただちに胸腔ドレナージを施行し、気胸を改善させた後の胸部 CT (Fig. 1D) でも肺よりも胸膜に強い癒着が認められ、胸膜腫瘍の可能性も考えられる所見であった。気胸改善後に CT ガイド下生検を実施した。HE 染色像で polygonal な胞体を有する異型細胞のシート状配列を認めた (Fig. 2A) が、

壊死や変性も強かったため確定診断に至らなかった。このため臨床診断として肺癌または胸膜腫瘍と考え、まず神経症状の緩和目的に全脳照射を実施した。その後急速な左胸水の増加が出現したため胸腔ドレナージを行った。胸水細胞診では少数の異型細胞を認めたものの、やはり診断が困難であった。胸水のヒアルロン酸濃度は $5,650\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。病勢のコントロールが不十分なためさらにシスプラチンとゲムシタビンの併用による全身化学療法を 1 コール実施したが、呼吸不全が悪化したため 12 月 22 日永眠された。家族の同意のもと病理解剖

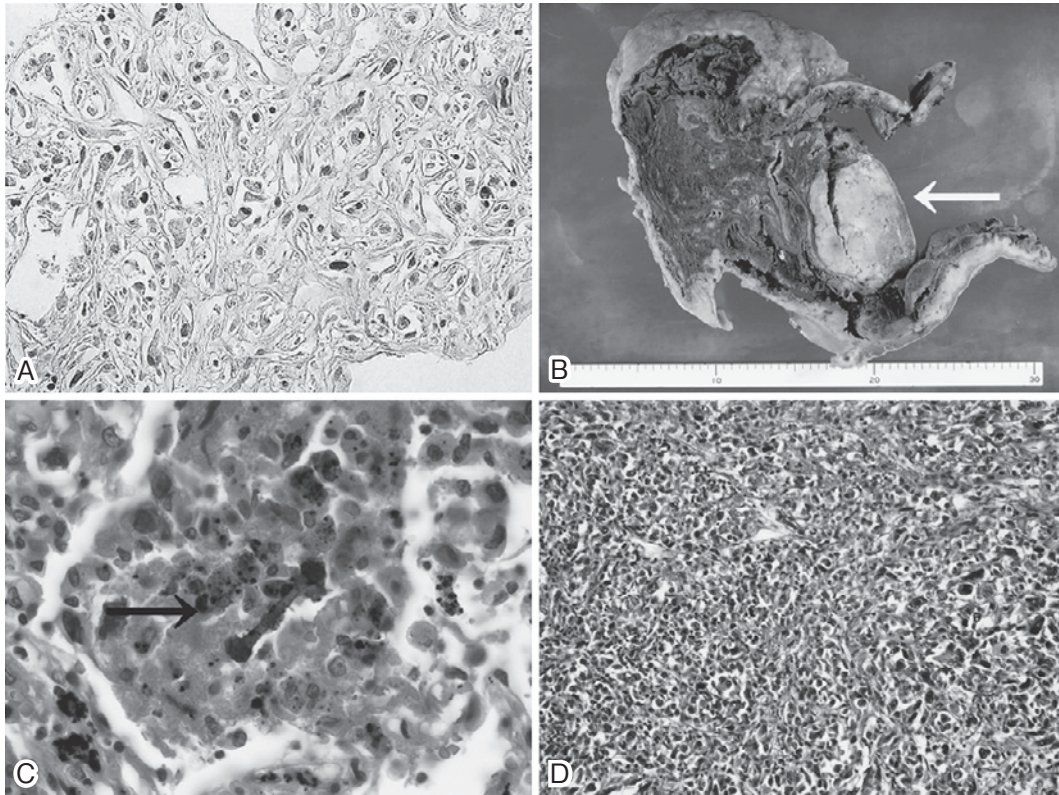


Fig. 2 A: Microscopic findings of a CT-guided needle biopsy specimen show dysplastic polygonal cells with low viability, which made definitive pathological diagnosis difficult. B: Macroscopic findings of an autopsy specimen of the left lung and pleura. An arrow shows the primary tumor. C: An asbestos body obtained from an autopsy specimen (arrow). D: Histological findings of the tumor obtained from an autopsy specimen (hematoxylin-eosin (HE) stain). The tumor cells consisted of bizarre and multinucleated cells and spindle cells.

を行った。

剖検所見（開頭なし，死後4時間）：肉眼像では左肺底部に9cm大の腫瘍を認め，左胸膜及び葉間に沿う浸潤を認めた（Fig. 2B）。胸壁と腫瘍の癒着は高度であり肺原発か胸膜原発かの鑑別が困難であった。心嚢，横隔膜，右肺，肝臓，両腎，脾，空腸，甲状腺右葉，肺門・縦隔・傍大動脈リンパ節にも転移・浸潤を認めた。胸膜プラークは確認できず，蜂巢肺など石綿肺を示唆する所見は認められなかった。

HE染色では非腫瘍部肺にアスベスト小体を認めた（Fig. 2C）が，細気管支周囲の線維化などの石綿肺を示す所見は認めなかった。腫瘍部については大半が壊死と変性が顕著で，viableな領域においては扁平上皮癌や腺癌の成分を全く認めなかったが，奇怪な形状の核や多核の分裂像が目立ち，一部は紡錘形を呈しており肉腫様癌の所見であった（Fig. 2D）。肉腫型悪性胸膜中皮腫と肺多形癌の鑑別が問題となったため，免疫染色（Table 2）を実施したところ，AE1/AE3とCAM 5.2が陽性，間葉系細胞マーカーのビメンチンが陽性，肺癌マーカーの

TTF-1も陽性を示した。一方，中皮腫マーカーのカルレチニンとD2-40は陰性であった。以上より肉腫型中皮腫は否定され肺多形癌と診断した。

一方，剖検肺の非腫瘍部位に対して，Smith法を改良した神山法の肺消化位相差顕微鏡定量法によって，肺内アスベスト小体濃度を測定したところ，乾燥肺重量1gあたり9,656本と，労災認定基準における職業性高濃度曝露の基準値である5,000本より高値であった。

以上の所見より，アスベスト関連肺多形癌と確定診断した。

考 察

肺多形癌は2004年のWHO分類では肉腫様癌を構成する5つの組織亜型のひとつとされ，「紡錘形細胞あるいは巨細胞を腫瘍全体の10%以上に含むか，または紡錘形細胞と巨細胞だけからなる非小細胞肺癌」と定義された¹⁾。組織発生に関してはmultipotentialな幹細胞が上皮成分と間葉系成分の両方に分化するという考え方が

Table 2 Results of immunohistochemical staining

AE1/AE3	positive
CAM 5.2	positive
vimentin	positive
calretinin	negative
WT-1	negative
D2-40	negative
CK5/6	negative
thrombomodulin	positive
TTF-1	positive
PE10	negative
CEA	negative

一般的である²⁾。本例では剖検にて紡錘形細胞と巨細胞しか検出されておらず肺多形癌には矛盾しないと考えたが、生前の検体からは扁平上皮癌を疑う細胞も検出されており、剖検時における化学療法後の変化を考慮すれば、非小細胞肺癌と多形性成分の混在を来していた可能性は否めない。肺多形癌の術前診断が得られたのは12例中2例だったという報告もあり³⁾、外科的切除により十分な組織量がなければ病理学的診断は難しいとされる。本例でも外科的切除が検討されたが、初診時より全身状態が不良であったため手術不能と判断され経皮的生検で代用せざるを得ず、検体量の制約から生前診断が不可能であった。

肺多形癌の原発巣は、末梢側に孤立性に発生することが多いとされる。また画像上胸膜・胸壁に沿った浸潤を来す例も散見され、特にこうした場合は腫瘤形成型の悪性胸膜中皮腫との鑑別に苦慮する。この場合原発巣が肺内か肺外かを鑑別することが重要であるが、本例では経過中に気胸を発症した際、肺と腫瘍が乖離しているかのような画像所見が認められたことがより鑑別を困難にした。一方、病理組織学的にも、肺多形癌と肉腫型中皮腫では構成細胞の多形性がともに目立つという共通点があるため、鑑別が非常に難しい場合がある。この場合は免疫染色を追加して肺癌と中皮腫の鑑別を行う必要があり、本例では肺癌マーカーが陽性、中皮腫マーカーが陰性であったことで原発が肺であることを確定しえた。

肺多形癌は急速に増大、隣接臓器へ浸潤、様々な臓器に遠隔転移をきたす傾向が強く、放射線治療や全身化学療法にも抵抗性を示し予後不良である。生存期間中央値は3~10カ月⁴⁾⁵⁾、再発例に限ると2.6カ月⁶⁾と報告されている。また化学療法が施行された13例での生存期間中央値は5カ月との報告がある⁷⁾。消化管転移、胸膜転移が通常の肺癌と比べて多い⁸⁾とされ、本例の臨床像とも合致する。

アスベスト関連肺癌は、わが国の労災認定基準では(1)

じん肺標準X線写真と比較して1/0以上の石綿肺所見を認めること、(2)労働者などとして石綿曝露作業に10年以上従事しており、なおかつ胸部X線写真や胸部CTなどで胸膜肥厚斑が存在するか、肺組織切片等で石綿小体あるいは石綿線維が存在すること、(3)石綿曝露作業の職業歴が10年以下の場合は、乾燥肺重量1gあたり5,000本以上の石綿小体もしくは200万以上の石綿線維、もしくは気管支肺胞洗浄液(以下、BALF)1ml中5本以上の石綿小体が存在すること、以上のいずれかひとつに該当することが必要とされている。本例ではこれらの条件のうち、10年以上の職業歴と乾燥肺組織での十分な数の石綿小体の存在を満足するため、労災認定基準は満たされると判断した。一方ヘルシンキクライテリアでは、石綿の曝露濃度と曝露年数の積が25本/ml×年となる累積曝露量で肺癌の発症リスクが2倍になるとされている⁹⁾。具体的指標としては乾燥肺1g当たりの石綿線維が長さ5μm以上のもので200万本以上、または長さ1μm以上のもので500万本以上と考えられ、(1)乾燥肺1g当たりの石綿小体が5,000~15,000本、(2)BALFで1ml当たり石綿小体が5~15本、のいずれかと同等であると報告されている。本例ではこれらの指標のうち(1)を満たしており、ヘルシンキクライテリアも満たされるものと考えた。

アスベスト関連肺癌の組織型は扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌が多いとされているが¹⁰⁾、多形癌に関しては検索した限りではOyamaらが報告した1例のみであった¹¹⁾。本例では、職業歴において肺癌発症リスクを2倍以上に高める石綿の累積曝露があったと考えられるが、石綿肺や胸膜プラークの所見を認めなかった点においてOyamaらの報告¹¹⁾と異なる。また本例では重喫煙歴もあるため、石綿曝露と喫煙の混合が肺癌罹患リスクを相乗的に高めた可能性も考えられる。より詳細な病態検討のためには今後さらなる症例の集積が必要と考えられた。

本症例の要旨は2010年2月27日、第99回日本呼吸器学会北海道地方会(札幌)において発表した。

文 献

- 1) Travis WD, Corrin B, Chang YL, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. IARC press, 2004.
- 2) 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 他. 肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム. 病理と臨床 2003;21:512-517.
- 3) 田村昌也, 道場昭太郎, 船木康二郎, 他. 肺原発多形癌の2例. 胸部外科 2006;59:585-589.

- 4) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. *Cancer* 1994; 73: 2936—2945.
- 5) 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.
- 6) Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: A surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 399—404.
- 7) Bae HM, Min HS, Lee SH, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer* 2007; 58: 112—115.
- 8) 吉川 茜, 榎木勝彦, 似鳥純一, 他. 肺多形癌空腸腸間膜転移の1例—転移部位30例の検討—. *肺癌* 2009; 49: 187—192.
- 9) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 311—316.
- 10) 西 英行, 鷺尾一浩, 藤本伸一, 他. アスベスト関連肺癌の検討. *肺癌* 2009; 49: 163—173.
- 11) Oyama T, Osaki T, Isse T, et al. Pleomorphic carcinoma: Report of a case with massive pleural effusion and asbestos particles. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 126—129.

Abstract

An autopsy case of asbestos-related pleomorphic carcinoma of the lung

Yoshihiro Ohata¹⁾, Tsuyoshi Nakano¹⁾, Yukiko Maeda¹⁾, Kozo Kubo²⁾,
Noriyuki Otsuka³⁾ and Kenzo Okamoto⁴⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tomakomai City Hospital

²⁾Department of Radiology, Tomakomai City Hospital

³⁾Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

⁴⁾Department of Pathology, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

A 50-year-old man with a history of asbestos inhalation developed symptoms related to a metastatic brain tumor was admitted. Chest X-ray images showed an opacity in the left lower lung field. We were unable to differentiate between lung cancer and malignant pleural tumor using either transbronchial lung biopsy or computed tomography (CT)-guided needle biopsy. After 3 months the patient died from rapid disease progression despite radiation therapy, drainage of large quantities of the pleural effusion and chemotherapy. A diagnosis of asbestos-related pleomorphic carcinoma of the lung was made after autopsy and immunohistochemical examination of the tumor.