

肉腫像を伴う末梢型肺腺癌，Pleomorphic Carcinoma (WHO) の 1 例

Ki-67 による増殖能の検討

南健一郎¹・齊藤幸人¹・大宮英泰¹・
今村洋二¹・坂井田紀子²・岡村明治³

要旨 **背景**．肺腺癌は組織亜型が多いが，肉腫様変化を伴うものは比較的少なく，さらにこれらの細胞生物学的な性状を評価した報告例は我々が検索し得た限りではなかった．著者らは肉腫様変化を伴った末梢型肺腺癌の 1 例を経験し，増殖因子 Ki-67 を用いて，その細胞生物学的特徴について検討したので報告する．**症例**．症例は 75 歳，男性．S⁵ の末梢部の肉腫像を伴う肺腺癌（日本肺癌学会），carcinoma with sarcomatoid elements，pleomorphic carcinoma (WHO) で，葉間を越え上葉に直接浸潤し pT2N0M0，IB 期であった．組織学的には多彩で，多くは紡錘細胞肉腫様像を呈していたが，限局性に肺胞壁に沿った増殖を示す通常の中分化型腺癌が混在し，両者の移行像もみられた．免疫組織学的にはケラチンが肉腫様紡錘細胞および管腔形成を示す腺癌細胞に陽性であったが，特異的なのは Ki-67 の標識率が分化型腺癌細胞と比べ肉腫様細胞で有意に高かった点である．なお，本例は術後 14 ヶ月で多臓器転移のため癌死した．**結論**．本腫瘍は通常の腺癌がより低分化で増殖能の高い肉腫様に変異し，腫瘍の大半を占め，臨床的にも高悪性度を呈したと考えられた．（肺癌．2002;42:29-33）

索引用語 多形癌，腺癌，肉腫成分，免疫組織化学，Ki-67

A Case of Pulmonary Adenocarcinoma Accompanied by Sarcomatous Findings (Pleomorphic Carcinoma, WHO) With Special Reference to the Growth Potentiality

Ken-ichiro Minami¹ ; Yukihito Saito¹ ; Hideyasu Ohmiya¹ ;
Hiroji Imamura¹ ; Noriko Sakaida² ; Akiharu Okamura³

ABSTRACT **Background.** The biological characteristics of pulmonary carcinoma with sarcomatoid elements are not well known. We report an uncommon case of adenocarcinoma with sarcomatoid findings (classification of the Japan Lung Cancer Society-JLCS) or pleomorphic carcinoma (WHO), with special reference to biological characteristics evaluated by the immunohistochemistry using cytokeratin, epithelial membrane antigen, vimentin and Ki-67 (MIB-1). **Case.** A 75-year-old man consulted us about an abnormal shadow near the right hilum on chest X-ray. Brushing cytology showed adenocarcinoma cells of the lung. Bilobectomy was performed, because the tumor (25 × 22 mm) was located in peripheral S⁵ and invaded directly into the upper lobe. The TNM staging of the tumor was pT2N0M0, stage IB. Histopathologically, the main components of the tumor appeared to be sarcomatoid spindle cells (positive for cytokeratin) with mild lymphocytic infiltrates. In any other part, foci of conventional moderately differentiated adenocarcinoma were identified. Additionally, foci of adenocarcinoma and sarcomatoid components were intermingled with each other. This

関西医科大学 ¹胸部心臓血管外科，²臨床検査医学科；³国際診断病理センター。

別刷請求先：南健一郎 関西医科大学胸部心臓血管外科，〒570-8507 大阪府守口市文園町 10-15 (e-mail: minamik@takii.kmu.ac.jp)。

Department of ¹Thoracic and Cardiovascular Surgery and ²Surgical Pathology, Kansai Medical University Hospital, Japan; ³In-

ternational Center for Diagnostic Pathology, Japan.

Reprints: Ken-ichiro Minami, Department of Thoracic Cardiovascular Surgery, Kansai Medical University, 10-15 Fumizonocho, Moriguchi-shi, Osaka 570-8507, Japan (e-mail: minamik@takii.kmu.ac.jp)

Received May 25, 2001; accepted November 13, 2001.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

tumor was diagnosed as adenocarcinoma with sarcomatous findings (JLCS) or pleomorphic carcinoma (WHO). Immunohistochemically, cytokeratin was positive in both components, EMA (epithelial membrane antigen) in adenocarcinoma component, and peculiarly Ki-67 labelled cells in the sarcomatoid component were more numerous than those in the adenocarcinoma. **Conclusions.** 1. An operated case of pleomorphic carcinoma was reported. 2. Immunohistologically, Ki-67 labelled cells in sarcomatoid components were distinctly more numerous than those in adenocarcinoma. 3. We conclude that the tumor cells located in the sarcomatoid components are cells transforming into more poorly differentiated and highly proliferative cells than those of the adenocarcinoma components(*JJLC.* 2002;42:29-33)

KEY WORDS Pleomorphic carcinoma, Adenocarcinoma, Sarcomatoid element, Immunohistochemistry, Ki-67

はじめに

肺腺癌の組織像は多彩で、多くが一癌巢内において種々の組織亜型を併せ持っているため、肺癌の組織亜型診断においては注意を要する。1999年に改訂されたWHOの分類¹でも腺癌については特に多くの組織亜型が提示されている。しかし、今回報告する癌巢内に肉腫様変化を伴う報告例は少なく、WHO分類では carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements の項の pleomorphic carcinoma に属する。pleomorphic carcinoma は紡錘細胞や巨細胞のような肉腫様成分を 10% 以上含んだ非小細胞癌もしくは肉腫様成分からのみ成る癌腫のことを言い、免疫組織化学的に、肉腫様成分は keratin, epithelial membrane antigen (EMA) のような上皮性マーカーが陽性であることが多いが、陰性のこともある。一方、carcinosarcoma は、悪性の骨、軟骨、骨格筋のような異質性の間葉成分が含まれていない。

この種の腫瘍の肉腫様部と腺癌部の細胞生物学的な増殖能の性格を評価した報告は著者らの検索し得た限りではなかった。今回、我々は肉腫像を伴った末梢型肺腺癌 (日本肺癌組織分類)、pleomorphic carcinoma (WHO) の細胞生物学的特徴を増殖因子 Ki-67 を用いて検討したので報告する。

症例

症例：73歳，男性。

主訴：胸部異常陰影の精査。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50歳，糖尿病，高血圧。56歳，胆嚢結石にて胆嚢摘出術。71歳，右腎癌にて右腎摘出術 (mixed clear cell subtype, pT3b)。70歳，頸部結核性リンパ節炎。

現病歴：右腎癌術後，他院にて経過観察中，1998年4月，胸部CTで右S⁵に腫瘍陰影を指摘された。同年12月の胸部CTにて増大傾向を認めためたため当科を紹介され，気管支鏡検査を施行した。擦過細胞診にて陽性 (細胞型は腺癌細胞の疑い) の判定を得，原発性肺癌の診断



Figure 1. Chest X-ray film on admission showing an abnormal shadow in the right hilum.

のもと，1999年2月8日手術目的にて当科入院となった。

現症：身長166cm，体重73.4kg。胸腹部理学的所見に異常を認めず，表在リンパ節は触知しなかった。

血液検査：特に異常は認めず。

胸部単純写真：入院時の胸部単純レントゲン写真では，右肺門部に腫瘍陰影を認めた (Figure 1)。

胸部CT：1998年4月の胸部CTでは，右S⁵に径1.0cmの腫瘍陰影を認め，同年12月の胸部CTにて2.3cmに増大し，手術前の1999年2月の胸部CTでは腫瘍影は径約2.5cmで，spiculaを示し，内部はほぼ均一な充実性の腫瘍であった (Figure 2)。肺門，縦隔のリンパ節の腫大は認めず，臨床病期はcT1N0M0，IA期であった。

手術時所見：1999年2月15日，手術を施行した。腫瘍はS⁵末梢に主座し，腫瘍の一部は上中葉間を越え上葉に直接浸潤していた。上肺静脈幹にも浸潤していたため，



Figure 2. Chest CT in February 1999 showed a mass, 2.5 cm in diameter, with spicule formation.

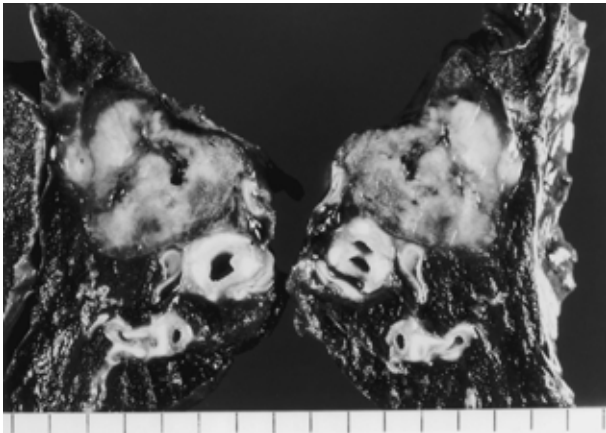


Figure 3. The cut surface of the tumor in S⁵.

上中葉切除術を施行した。

病理学的所見：肉眼所見；右中葉 S⁵ 末梢に、径 25 × 22 mm の灰白色の腫瘍を認め、上中葉間を越え上葉 S³ 内へ直接浸潤していた。肉眼的に腫瘍の断面は、炭粉沈着と中心部の出血壊死巣を伴う、ほぼ内部が均一な灰白色の充実性の腫瘍であった (Figure 3)。

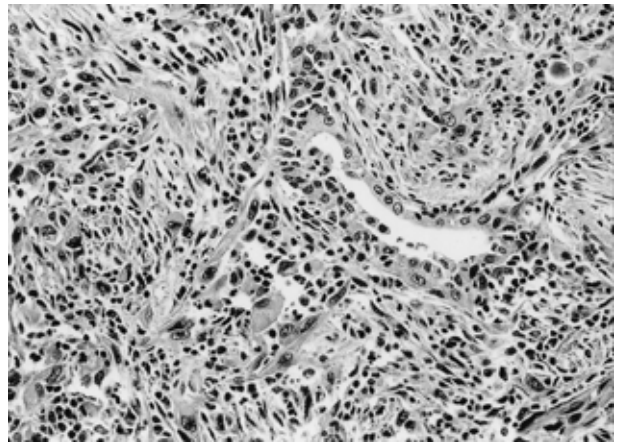


Figure 4. Histological findings demonstrating a sarcomatoid element and moderately differentiated adenocarcinoma.

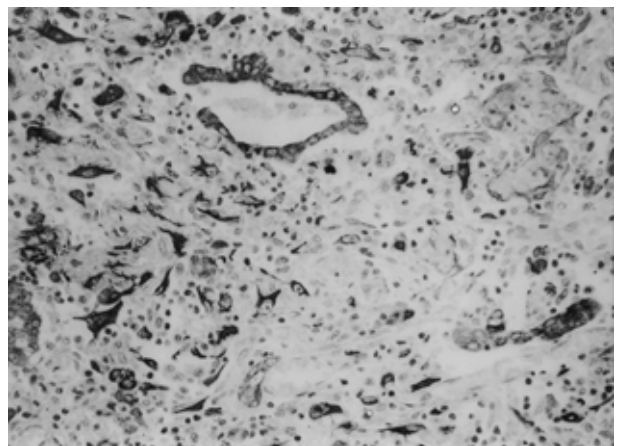


Figure 5. Immunohistochemistry for cytokeratin (L-SAB and hematoxylin × 50). Both spindle-shaped sarcomatoid cells and tubular arranged adenocarcinoma cells stain positively.

組織学的所見；HE 染色の組織像は多彩で、明瞭な核小体を有する大型の核と紡錘形多形性を示す胞体を有する腫瘍細胞が密に瀰漫性に増殖する肉腫様病巣が多くを占めていたが、類円形の核と円柱状の胞体を有する腫瘍細胞が管状構造を呈して増殖する moderately differentiated adenocarcinoma の病巣も散見され (Figure 4)、病巣辺縁では bronchiolo-alveolar pattern を示す well differentiated adenocarcinoma が認められた。肺門、縦隔のリンパ節に転移を認めず、術後病期は、pT2N0M0、IB 期であった。

免疫組織化学的所見；低分子ケラチン AE-1 は腺癌成分、肉腫様成分共に陽性を示し (Figure 5)、腺癌成分は更に EMA、PE-10 が陽性であり、肉腫様成分では Vimentin が陽性を示したが、 α -smooth muscle actin

Table 1. Results of immunohistochemical staining and labeling index of Ki-67

	Adenocarcinoma	Sarcomatous elements
Cytokeratin † (AE-1)	+	+
EMA ‡	+	-
PE-10 §	+	-
Vimentin	-	+
S-100 ¶	-	-
Desmin #	-	-
SMA **	-	-
Ki-67 (MIB-1) †† labeling index	13.6 ± 2.8	43.9 ± 13.0
	p = 0.0005*	

+ : positive - : negative.

*The difference was analyzed by *t* test.

† AE-1(Lipushow)

‡ epithelial membrane antigen(DAKO)

§ Surfactant Apoprotein A, PE-10(DAKO)

¶ Vimentin(NICHIREI)

¶ S-100 proteir(NICHIREI)

Desmir(DAKO)

** α -smooth muscle actin(DAKO)

†† Ki-67 antigen, MIB-1(Scytek)

(SMA), Desmin, S-100 蛋白は陰性で, 筋肉やシュワン細胞に分化する成分は認められず, 骨, 軟骨への分化も見られなかった (Table 1).

Ki-67 Labeling Index ; Ki-67 の labeling index (LI) は, 高倍率 (10 × 100) でそれぞれの領域の腫瘍細胞を無作為に 1000 個以上カウント (8 視野以上) し, その陽性細胞率を LI とした. LI は, 腺腔形成を示す腺癌細胞で 13.6 ± 2.8 と少数であるのに比べ, 紡錘形肉腫様細胞では, 43.9 ± 13.0 と有意に高かった (Table 1 及 Figure 6).

考 察

本例は, 腎癌の既往があるが, 腫瘍の病巣辺縁が, 既存の肺泡構造に沿った bronchiolo-alveolar pattern の増殖形態を示し, また, 腺癌部分に PE-10 (抗ヒトサーファクタントアポプロテイン A 抗体) が陽性であったことより原発性の肺腺癌であると考えられた. そして, 腫瘍内の肉腫様成分に, 骨や軟骨, 筋組織などへの分化を認めないことより癌肉腫は除外され, 紡錘細胞が単一性に増殖し, 異型性や核分裂像を多数に認めた事より反応性病変も除外された. また, 腺癌成分の形態が胎児性肺に類似ではなく, 腺管内に特徴的な細胞集塊, “morule” を認めないことより肺芽細胞腫や胎児型腺癌も否定された. 腺癌成分と肉腫様成分の移行像がみられ, 両成分とも上皮性マーカーである低分子ケラチンが陽性であった. こ

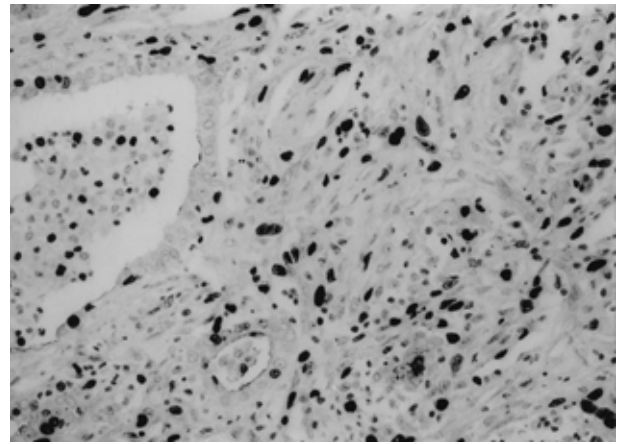


Figure 6. Immunohistochemistry for Ki-67 (L-SAB and hematoxylin for MIB-1 antibody. × 50). Immunolabeling cells of sarcomatoid component are distinctly more numerous than those of conventional adenocarcinoma component.

れらのことより, WHO 分類¹ の carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements のうちの, pleomorphic carcinoma に一致するものと判断された. また, DNA 増幅の指標となる Ki-67 の labeling index が, 肉腫様成分の方が腺癌部分と比べ, 有意に高かった. 以上から腺癌の一部が変異を起こし, より低分化で増殖能の高い肉腫様成分に変化したものと推測された. WHO 分類では, これらの肉腫様成分を含む pleomorphic carcinoma は, 上皮性細胞と紡錘細胞の両成分に同一の p53 変異が見られる² ことから, これらは同一組織発生のものであるとしている. また, これらの肉腫様成分の多くはケラチンなどの上皮性マーカーが陽性であるが, 陰性のこともあり, 免疫組織学および電子顕微鏡的に上皮性分化が認められなくとも光学顕微鏡的な形態に基づいて診断されるべきであるとしている.

これら sarcomatoid carcinoma の発生機転については ① carcinoma が形態的に sarcomatoid 様に変化したとする説, ② carcinoma が形質的に変異を得て true sarcoma へ変化したとする説, ③ sarcoma が起源で carcinoma へ変化したとする説などの組織発生機転が考えられる. 以上の発生機転について Nakajima ら³ は, carcinomatous element と sarcomatoid element に移行部がある事や免疫組織化学的に上皮性マーカーが両者に陽性である事, 肉腫様部に類粘液産生が見られる時 carcinomatous component の中にも同様に類粘液産生が見られることがある事, true carcinosarcoma ならば肉腫様細胞に質的な変化が起こった事実, つまり heterologous な骨, 軟骨, 筋肉が同定されなければならない事などから, 癌が形態的に肉腫様に変化したと言う説が最も有力なものだろうと述べている. そして, Wick ら⁴ も sarcomatoid

carcinoma は上皮性腫瘍が間葉系の表現型を得て間葉系への分化を伴ったものであるとし、気道系の全ての sarcomatoid carcinoma は臨床的に低分化な癌として扱うべきだと報告している。

一方、Przygodzki ら⁵ は、肺の pleomorphic carcinoma は p53 の変異箇所や K-ras-2 の変異頻度が肺腺癌や扁平上皮癌と異なることから、これらとは異なるタイプの癌であると考え、上皮性成分は腫瘍内に取り残された正常組織が癌細胞からの paracrine 様作用を受け生じたものと推測している。

また、Ro ら⁶ は悪性上皮細胞と肉腫様紡錘細胞が同一腫瘍内に存在し、肉腫様成分に免疫組織学的、超微形態学的な上皮性分化を示す 14 例の臨床的検討で、肉腫様癌は進行期のものが多く、リンパ節転移は重要な予後因子であったと報告している。Fishback ら⁷ も、sarcomatoid carcinoma の median survival time (中間生存期間) は 10 ヶ月で、予後不良因子として、腫瘍径 5 cm 以上、臨床病期が I 期より進んでいるもの、リンパ節転移を認めるものが有意な予後不良因子であったと報告し、通常の肺癌と比べ予後不良で、臨床的に大細胞癌の亜型とするのが適当であろうと述べている。ちなみに、本例も術後 pT2 N0M0 にもかかわらず骨および多発性両肺転移のため術後 14 ヶ月目に癌死している。

しかし、Nakajima ら³ は sarcomatoid elements を含んだ肺癌は、通常の肺癌と比べ予後に有意差はなかったと報告しており、その理由として、これまで sarcomatoid carcinoma と診断された腫瘍の中には MFH 様の true sarcoma が含まれていた可能性があるとし、sarcomatoid carcinoma から MFH を鑑別するためにはできるだけ組織を大きく取り、免疫組織学的、超微細構造的に注意深く検索しなければならないと報告している。

sarcomatoid(pleomorphic) carcinoma は、未だ、病理学的、生物学的に不明確な部分の多い予後不良な肺癌であるが、今後、これらの症例の集積により、その本質が明確にされれば、治療法の決定と選択に貢献し、予後の改善に寄与することが期待されるだろう。

まとめ

1. 73 歳、男性の肉腫像を伴った末梢型肺腺癌, carcinoma with sarcomatoid elements, pleomorphic carcinoma (WHO), の 1 例を報告した。
2. 本例は術後 14 ヶ月で多発転移のため癌死した。
3. 増殖因子の指標と成る Ki67 の発現は肉腫様成分で高頻度に陽性で通常型の腺癌部分は少数であった。
4. sarcomatoid carcinoma の肉腫様成分は上皮性悪性成分が変異を来たし、より低分化で増殖能の高い肉腫様成分に脱分化したものと推定された。

REFERENCES

1. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. Berlin: Springer; 1999;14.
2. Holst VA, Flinkelstein S, Colby TV, et al. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:801-811.
3. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer*. 1999;86:608-616.
4. Wick MR, Ritter JH, Humphrey PA, et al. Sarcomatoid carcinomas of the lung. A clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol*. 1997;108:40-53.
5. Przygodzki RM, Koss MN, Moran CA, et al. Pleomorphic (giant and spindle cell) carcinoma is genetically distinct from adenocarcinoma and squamous cell carcinoma by K-ras-2 and p53 analysis. *Am J Clin Pathol*. 1996;106:487-492.
6. Ro JY, Chen JC, Lee JS, et al. Sarcomatoid carcinoma of lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer*. 1992;69:376-386.
7. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.