

著明な肺外発育を認めた Biphasic Pulmonary Blastoma の 1 剖検例 本邦報告 40 例の文献的考察

菊地英毅¹・小倉滋明¹・山本宏司¹・高田明生²

要旨 **背景** . biphasic pulmonary blastoma はまれな肺腫瘍である . **症例** . 68 歳 , 男性 . 肺気腫にて外来通院中であった . 平成 13 年 5 月に発熱 , 呼吸困難のために当科を受診し , 胸部 X 線写真で左肺門部に巨大腫瘍を認めたために入院となった . 胸部 CT では左前縦隔から左上肺野にかけて直径 10 cm 大の境界明瞭な腫瘍陰影および左肺炎像を認めた . 腫瘍マーカーでは CEA , NSE , AFP の軽度上昇を認め , 経皮的針生検では未分化癌の診断であった . 腫瘍の急速な増大および肺炎の悪化により入院第 23 日目に死亡した . 剖検では肺内に 3 × 2 × 2 cm , 肺外に 17 × 10 × 10 cm の連続する腫瘍を形成しており , 組織学的には biphasic pulmonary blastoma と診断された . **結論** . 本症例を含めて本邦では 40 例の biphasic pulmonary blastoma が報告されている (肺癌 . 2002;42:277-281)

索引用語 二相性肺芽腫 , 肺気腫 , 剖検

An Autopsy Case of Biphasic Pulmonary Blastoma With Marked Extrapulmonary Growth

Eiki Kikuchi¹; Shigeaki Ogura¹; Hiroshi Yamamoto¹; Akio Takada²

ABSTRACT **Background.** Biphasic pulmonary blastoma is a rare malignant lung tumor. **Case.** A 68-year-old man was admitted with an abnormal chest shadow. Chest CT film showed a giant round tumor in the left anterior mediastinum. Percutaneous needle biopsy demonstrated an undifferentiated carcinoma. The tumor developed rapidly and he died on the 23rd hospital day. Autopsy revealed biphasic pulmonary blastoma. The tumor originated from the left upper lung and extended markedly to the left anterior mediastinum, the intrapulmonary mass being 3 × 2 × 2 cm and the extrapulmonary mass being 17 × 10 × 10 cm in size. **Conclusion.** Forty cases of biphasic pulmonary blastoma including the present case have been reported in Japan. (*JJLC*. 2002;42:277-281)

KEY WORDS Biphasic pulmonary blastoma, Pulmonary emphysema, Autopsy

はじめに

肺芽腫 pulmonary blastoma は 1945 年 Barnett と Barnard¹ が最初に報告した肺に発生するまれな腫瘍で , 上皮性腺組織と間葉系成分の 2 成分により構成され , いずれもが未熟な胎児肺に類似した組織像を呈する腫瘍である^{2,3} . その後 , 間葉系成分を欠き , 上皮性成分のみの肺芽腫の報告^{4,5} あるいは上皮性成分を欠き , 間葉系成分のみの肺芽腫の報告⁶ がなされている . そのため , 間葉系成分と上皮性成分の両者を認める肺芽腫は biphasic pulmo-

nary blastoma と呼ばれている . 本邦での biphasic pulmonary blastoma の報告は , 著者らの検索では現在まで 39 例にすぎない . 最近 , 著者らはその 1 剖検例を経験したので , 本邦での報告例を集計し , 若干の文献的考察を加えて報告する .

症例

症例 : 68 歳 , 男性 .

主訴 : 発熱 , 呼吸困難 .

家族歴 : 特記すべき事はない .

市立札幌病院¹ 呼吸器科 , ² 病理科 .

別刷請求先 : 菊地英毅 , 北海道大学第一内科 , 〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 .

Department of ¹Respiratory Disease and ²Pathology, Sapporo City General Hospital, Japan.

Reprints: Eiki Kikuchi, First Department of Medicine, Hokkaido University, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8638, Japan.

Received March 25, 2002; accepted May 7, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows a large tumor in the left hilus.

既往歴：平成 10 年に脊髄小脳変性症と診断された。喫煙指数 750 (15 本×50 年間)。

現病歴：肺気腫で外来加療中であった。平成 13 年 5 月発熱，呼吸困難の悪化のために当科を受診し，胸部 X 線写真で左肺門部に巨大腫瘍を認めためて入院となった。1 年前の胸部 X 線写真では異常は認められなかった。

現症：身長 161 cm，体重 38 kg，体温 37.6。表在リンパ節は触れず，胸部では左肺で呼吸音減弱を認めた。腹部では肝・脾・腎は触れなかった。

入院時検査所見：中程度の炎症反応(WBC 10,900/μl，CRP 14.86 mg/dl)と LDH の上昇(589 IU/l)を認めた。腫瘍マーカーでは CEA 上昇(13.2 ng/ml)，NSE 上昇(12 ng/ml)，AFP 上昇(41 ng/ml)が見られた。

胸部 X 線写真(Figure 1)：両肺に気腫性変化を認め，左肺門部に直径 10 cm 大の巨大腫瘍陰影を認めた。

胸部 CT 写真(Figure 2)：腫瘍は左前縦隔から左上肺野に存在し，内部は不均一で辺縁平滑で境界明瞭であった。左肺動脈，心臓および左肺上葉は腫瘍により圧排されていた。両肺には高度の気腫性変化を認め，右中葉と左下葉に肺炎像が見られた。

⁶⁷Ga シンチグラフィ：腫瘍に一致した著明な集積亢進を認めた。

入院後経過：肺炎に対して抗生剤治療を開始し，診断のために腫瘍のエコー下経皮的針生検を施行した。生検

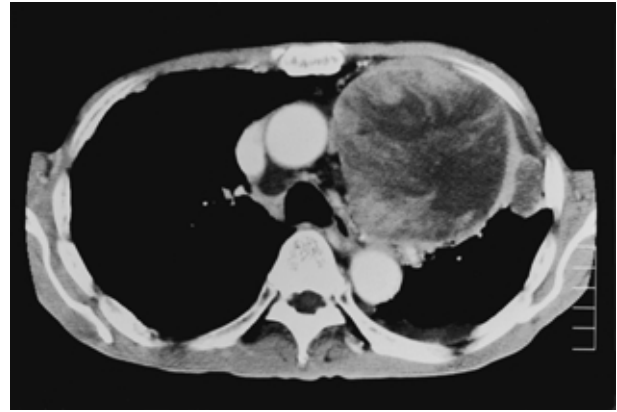


Figure 2. Chest CT scan shows a large circumscribed non-homogeneous mass.

所見では N/C 比の大きな異型細胞が特定の配列をとらずにシート状に増殖し，一部に壊死を伴っており，未分化癌と診断された。画像所見と合わせて縦隔原発の未分化癌と診断された。全身検索では遠隔転移を認めなかったが，全身状態が不良で手術は不可能であった。放射線治療の予定であったが，腫瘍の急速な増大および肺炎の悪化により入院第 23 病日目に死亡した。

剖検所見：左肺の S⁴ に 3×2×2 cm の腫瘍を認め，これに連続して 17×10×10 cm の巨大な腫瘍が左前縦隔に進展していた。心外膜，大動脈および左肺動脈には癒着・圧排を認めたが，腫瘍の浸潤はなかった。左肺門・縦隔リンパ節への転移および遠隔転移も認めなかった。また，両肺上葉を中心に高度の肺気腫と右肺炎像を認めた。

組織学的所見：縦隔に発育していた部分は間葉系腫瘍細胞のみより構成されており，その主体は分化の明らかな紡錘型細胞であったが，一部に PTAH 染色で横紋形成の明らかな rhabdomyoblast への分化を示す部分も含まれていた(Figure 3, 4)。また，内部の 50% は壊死を伴っていた。肺内の腫瘍は上皮性および間葉系の 2 つの成分により構成されていた(Figure 5)。上皮性成分の腺管はグリコーゲンを有する淡明な胞体よりなる部分と好酸性の胞体よりなる部分が混在しており，一部に morule が認められた(Figure 6)。以上の所見から，biphasic pulmonary blastoma と診断された。周囲の肺組織には上皮性腫瘍成分が浸潤していた。また，血中で軽度の NSE, AFP の上昇を認めたが，NSE, AFP の免疫染色では明らかな陽性細胞は見られなかった。

免疫組織化学的所見：上皮性腫瘍細胞は cytokeratin (+) CEA (+) vimentin (-) desmin (-) であった。他方，間葉系腫瘍細胞は cytokeratin (-) CEA (-) vimentin (+) で，desmin は横紋筋部分に部分的に陽性像を認めた。

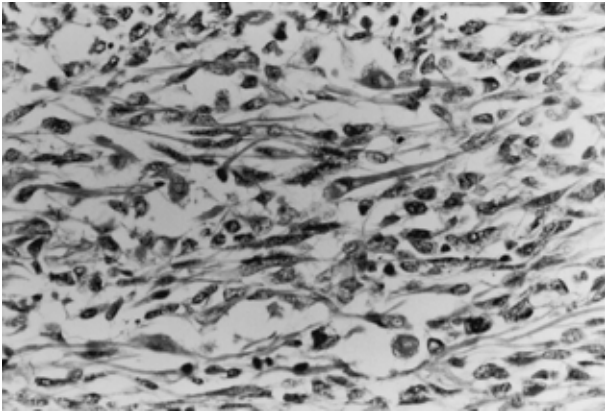


Figure 3. Microscopic finding shows spindle-shaped sarcomatous cells (H & E, × 20)

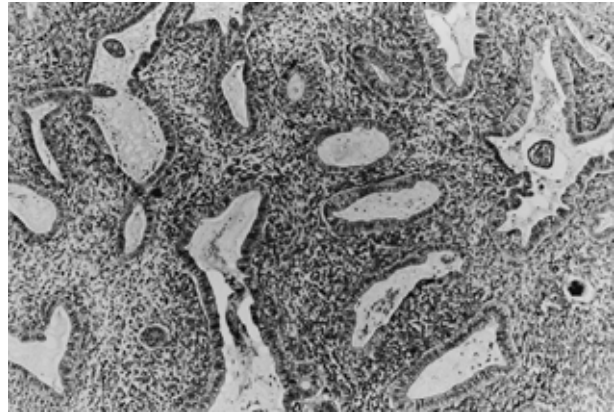


Figure 5. Microscopic finding shows carcinomatous element reminiscent of endometrium and primitive sarcomatous stroma (H & E, × 4)

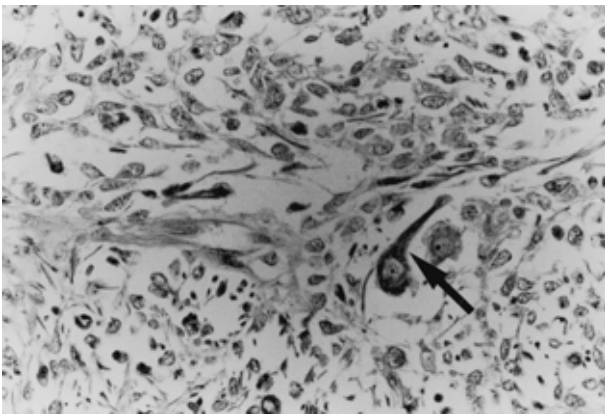


Figure 4. Microscopic finding shows a rhabdomyoblast with striated myofilaments (PTAH, × 20)

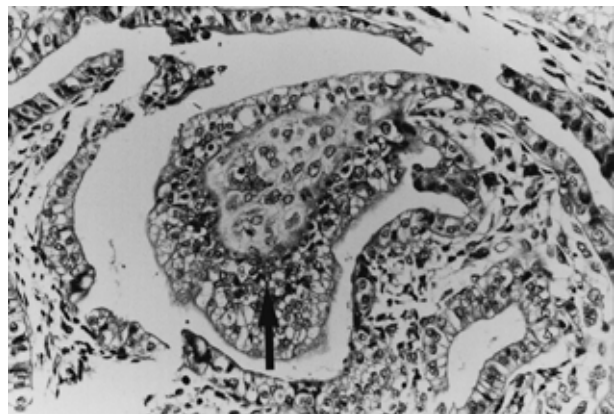


Figure 6. Microscopic finding shows a solid cell ball (moleculon H & E, × 10)

Table 1. Biphasic Pulmonary Blastoma in Japan(40 cases)

Mean age	55 yrs(male: 64.0 yrs, female: 38.9 yrs)
Sex	M/F ratio 1.8:1(M: 25 cases, F: 14 cases, Unknown: 1 case)
Symptom	Asymptomatic 9 cases(22.5%) Symptomatic 31 cases(77.5%) Cough 11 cases, Chest Pain 10 cases, Bloody sputum 8 cases, Dyspnea 6 cases
Tumor size	Mean size 8.2 cm(3-17cm)
Location	Right Lung 17 cases, Left Lung 22 cases Upper lobe 18 cases, Lower lobe 20 cases
Tumor marker	CEA 10 cases, AFP 6 cases, NSE 4 cases
Preop-diagnosis	Pulmonary blastoma: 5 cases Others: Lung cancer

考 察

肺芽腫の頻度は原発性肺悪性腫瘍の0.25～0.5%程度⁸と言われており、まれな腫瘍である。1945年にBarnettとBarnard¹が肺腫瘍の1例として最初に報告し、1952年Barnard²が胎児肺に類似することからembryoma of lungとして再報告している。1961年にはSpencer³が腎のnephroblastomaとの対比からpulmonary blastomaと命名して現在に至っている。

しかし、その後に肺芽腫の類縁腫瘍と考えられる例が報告されるようになった。1982年Kradinら⁴は肺芽腫に類似するが間葉系成分を欠き、上皮性成分のみよりなる腫瘍をpulmonary endodermal tumor resembling fetal lung (PET)として報告した。1984年Kodamaら⁵もPETに類似するが、moruleの形成がなく、死亡例が多く、PETより悪性度の高い例をwell differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubulesとして報告している。他方、1988年Manivelら⁶は小児の肺、胸膜に発生し、上皮性成分を欠き、未熟な間葉系成分のみよりなる腫瘍をpleuropulmonary blastoma (PPB)として報告している。現在では小児に発生する肺芽腫はほとんどがこのタイプであると考えられている。

1991年Kossら⁷はこれらの垂型の中の肉腫成分を欠き、上皮性成分のみからなるものをwell differentiated fetal adenocarcinoma (W DFA)としてまとめ、従来の上皮性と間葉系の2成分よりなる肺芽腫をbiphasic pulmonary blastoma (BPB)として区別している。1999年のWHO分類⁹ではW DFAは腺癌の特殊型に、PPBは軟部組織腫瘍に分類されており、現在ではBPBのみがpulmonary blastomaとして分類されている。

現在までの本邦での肺芽腫の報告は約70例程度と言われている。¹⁰⁻¹²しかし、組織学的記載が明らかで、PPBおよびW DFAを除いたBPBの報告は、著者らの検索しえた限り、本症例を含めて40例であった(Table 1)。その集計によると、平均年齢は55歳で、40歳未満が6例、40歳以上が33例で、60歳代にピークを持つ1峰性の分布を示した。性別では男性25例、女性14例で男女比は1.8:1であった。これらの結果はKossら⁷の集計の40代にピークがあり、男女比が1:1.2の報告とはやや異なっていた。

本邦集計による発見時の症状は、無症状例が9例(22.5%)、有症状例が31例(77.5%)であり、有症状例では咳嗽(11例)、胸痛・背部痛(10例)、血痰(8例)、呼吸困難(6例)の順に多く見られた。本症例でも呼吸困難と発熱を認めたが、発熱は合併した肺炎によるものと考えられた。

本腫瘍は胸膜直下の肺末梢に好発し、線維性被膜に覆われ、既存の肺組織を圧排して増大し、壊死と出血を伴

うことが多いと言われている。^{7,8,10} Kossら⁷の集計では平均腫瘍径は10.1 cm(2～27 cm)と大きく、発見時に巨大腫瘍を呈していることが多いと報告されている。本邦例の集計でも平均腫瘍径は8.2 cm(3～17 cm)であった。発生部位では右肺17例、左肺22例で、上葉18例、下葉20例であった。本症例は左上葉発生で、剖検時は17 cmの巨大な腫瘍で、しかも肺外部分が大部分であった。このような肺外進展が著明で、術前縦隔腫瘍と診断され、術後に肺芽腫と診断された例を岡庭ら¹³が1例報告しているが、その他には見当たらなかった。また、本邦集計例での腫瘍マーカーはCEA上昇10例、AFP上昇6例、NSE上昇4例であった。本症例ではこれらの全てが軽度上昇を示していた。

診断はほとんどが手術あるいは剖検によりなされている。^{7,8,10} 本邦集計でも術前診断として肺芽腫と診断されたものは5例のみであった。その理由としては、腫瘍が気管支を圧排性に発育するため経気管支的診断が困難であること、生検にて上皮性と間葉系の2成分の腫瘍細胞を検出することが困難であることが挙げられている。本症例においても経皮的針生検にて未分化な間葉系腫瘍細胞のみが検出されたため、未分化癌と診断された。

本腫瘍は上皮性および間葉系の腫瘍細胞が未熟な胎児肺組織に類似した組織像を呈するのが特徴であるが、この点が上皮性および間葉系の細胞が成熟した、即ち、通常成人に見られる癌腫あるいは肉腫の組織像を呈する癌肉腫との鑑別点とされている。間葉系成分は未分化な紡錘型細胞の増殖が見られることが多い^{17,14}が、時に横紋筋や軟骨などへの分化が見られる。間葉系成分の由来については癌肉腫と同様に、間葉系成分は成立過程での上皮性成分の間葉系細胞への異分化によるものとする説が現在有力と考えられている。¹⁴ Tamaiら¹⁵の肺芽腫をヌードマウスに移植・継代させると間葉系成分は消失し上皮性成分のみになったという実験結果、Holstら¹⁶の肺芽腫のp53変異解析で上皮性と間葉系の両者がともに同一のDNA塩基配列変異を示した結果などがその説を支持するものである。

治療法として外科的切除が第1選択とされるが、Francisら⁸、Kossら⁷の集計では66%が再発転移し、52%が腫瘍死したと報告しており、BPBの予後は不良である。本症例でも発見時に巨大な腫瘍であり、その後も腫瘍は急速に増大し、入院23病日に死亡した。

REFERENCES

1. Barnett NR, Barnard WG. Some unusual thoracic tumours. *Br J Surg*. 1945;32:447-457.
2. Barnard WG. Embryoma of lung. *Thorax*. 1952;7:299-301.
3. Spencer H. Pulmonary blastomas. *J Pathol Bacteriol*. 1961;82:161-165.

- 4 . Kradin RL, Kirkham SE, Young RH, et al. Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung) *Am J Surg Pathol*. 1982;6:165-172.
- 5 . Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, et al. Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage. Comparison with pulmonary blastoma. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:735-744.
- 6 . Manivel JC, Priest JR, Watterson J, et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988;62:1516-1526.
- 7 . Koss MN, Hochholzer L, O Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer*. 1991;67:2368-2381.
- 8 . Francis D, Jacobsen M. Pulmonary blastoma. *Curr Top Pathol*. 1983;73:265-294.
- 9 . Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer ; 1999. Series : Sobin LH, ed. WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours.
- 10 . Ito H, Hayashi Y, Maehara T, et al. A case of biphasic pulmonary blastoma . 肺癌 . 2001;41:131-135.
- 11 . 橋詰寿律,小松彦太郎,石原重樹,他 . 肺芽腫の臨床的検討 . 肺癌 . 1997;37:427-432.
- 12 . 松島和子,栗屋幸一,風呂中修,他 . Biphasic pulmonary blastoma の 1 例 . 日呼吸会誌 . 2001;39:930-933.
- 13 . 岡庭群二,守屋 明,岡部 健,他 . 肺芽細胞腫の 1 例 . 日胸外会誌 . 1984;32:92-96.
- 14 . 児玉哲郎 . pulmonary blastoma と類縁腫瘍 . 病理と臨床 . 1996;14:166-171.
- 15 . Tamai S, Kameya T, Shimosato Y, et al. Pulmonary blastoma. An ultrastructural study of a case and its transplanted tumor in athymic nude mice. *Cancer*. 1980;46:1389-1396.
- 16 . Holst VA, Finkelstein 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.