

## 著明な炎症反応を伴った紡錘細胞型肺多形癌の1例

村田修一<sup>1</sup>・北川正信<sup>2</sup>・松井一裕<sup>3</sup>

**要旨** **背景**．新 WHO 分類の多形癌にはいくつかの異質の癌が含まれていて、問題がある。**症例**．症例は 74 歳男性．73 歳時健診の胸部 X 線写真にて右上肺野に空洞性病変を指摘された．1 年後陰影の増大がみられ、気管支鏡下細胞診では Class V, non-small cell carcinoma と診断された．このため、右上葉切除および ND2a のリンパ節郭清を施行した．切除標本では右 S<sup>1</sup> に最大径 2.5 cm 大の腫瘤があり、その中心から末梢側にかけて出血を伴う梗塞を認めた．組織学的には多数の核分裂像を示す多形紡錘形細胞の増殖からなり、同時に著明な炎症反応の混在があり、病態診断が困難であった．免疫組織化学的に腫瘍細胞は epithelial membrane antigen(EMA) が明らかに陽性であり、carcinoembryonic antigen(CEA) は陰性、cytokeratin(AE1/AE3) はごく一部にのみ陽性であった．米国 Armed Forces Institute of Pathology(AFIP) の見解を仰ぎ、紡錘細胞型多形癌と最終診断した．半年後に腰仙椎に転移し、その 2 ヶ月後には脳転移で死亡した．**結論**．著明な炎症反応を伴った紡錘細胞型多形癌の 1 例を報告し、多形癌には肉腫成分の細胞異型度およびその占有率(例えば 50% 以上)が考慮されるべきことを主張した．(肺癌．2005;45:755-759)

**索引用語** 肺多形細胞癌、紡錘細胞癌、炎症反応、免疫組織化学

## A Case of Pleomorphic Carcinoma of the Lung With a Predominant Spindle Cell Component and Remarkable Inflammatory Reaction

Shuichi Murata<sup>1</sup>; Masanobu Kitagawa<sup>2</sup>; Kazuhiro Matsui<sup>3</sup>

**ABSTRACT** **Background.** "Pleomorphic carcinoma" in the new World Health Organization (WHO) classification of lung and pleural tumours is a problematic category of mixed different contents. **Case.** A 74-year-old man was pointed out to have a cavitory mass shadow in the right upper lung field in a routine health check carried out one year previously. The shadow had enlarged over the following year and bronchoscopic cytology revealed Class V, non-small cell carcinoma cells. Right upper lobectomy and lymph node dissection (ND2a) were performed. A mass lesion located in the right S<sup>1</sup> measured 2.5 cm in greatest dimension and had hemorrhagic infarction in the peripheral lung. The histological features were challenging, with numerous mitotic figures in pleomorphic spindle cells and remarkable admixture of various inflammatory reactions. Immunohistochemistry revealed that most atypical cells were positive for epithelial membrane antigen (EMA), minimally positive for cytokeratin (AE1/AE3) and negative for carcinoembryonic antigen (CEA). After a consultation with the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), the final diagnosis of pleomorphic carcinoma predominated by spindle cell component was obtained. Six months after the operation, the carcinoma metastasized to the lumbar and sacral vertebrae, and two more months later the patient died of brain metastasis. **Conclusion.** By presenting a rare case of pleomorphic carcinoma of the lung with a predominant spindle cell component and giant cells, the authors suggest that strong cellular atypia and predominance (e.g. 50% or more) of the sarcomatoid component should be fully considered for the definition of "Pleomorphic carcinoma" (JLCC. 2005;45:755-759)

**KEY WORDS** Pulmonary pleomorphic carcinoma, Spindle cell carcinoma, Inflammatory reaction, Immunohistochemistry

<sup>1</sup> 氷見市民病院外科；<sup>2</sup> 北陸中央病院病理；<sup>3</sup> 富山医科薬科大学第一病理．

別刷請求先：村田修一，氷見市民病院外科，〒935-8531 富山県氷見市幸町 31-9 (e-mail: s.murata@himi-hosp.jp)．

<sup>1</sup>Department of Surgery, Himi Municipal Hospital, Japan; <sup>2</sup>Pathology Laboratory, Hokuriku Central Hospital, Japan; <sup>3</sup>First Department of Pathology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Phar-

maceutical University, Japan.

Reprints: Shuichi Murata, Department of Surgery, Himi Municipal Hospital, 31-9 Saiwai-cho, Himi-shi, Toyama 935-8531, Japan (e-mail: s.murata@himi-hosp.jp)

Received March 11, 2005; accepted August 17, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺の紡錘細胞癌は、1981年のWHO肺癌組織型分類第2版では扁平上皮癌の亜型とされていたが、1999年の第3版では「多形・肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」(2004年のPathology and Genetics分類では「肉腫様癌」)に移されていて、その内容も異なっている。今回われわれは、巨細胞を含み、びまん性に多彩な炎症反応を伴っていたため、組織診断が困難であったこの種の肺癌症例を経験したので報告し、本組織型分類に対する考えを述べたい。



**Figure 1.** Chest X-ray film showing a tumor shadow in the right upper lung field.



**Figure 2.** Chest CT showing a tumor shadow with a small cavity in the right upper lobe.

## 症例

症例：74歳，男性，元教員。

主訴：特になし。

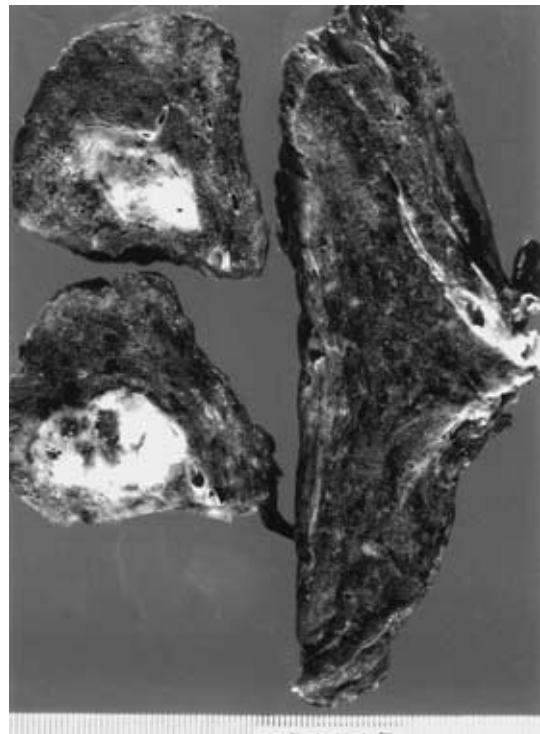
既往歴：1953年十二指腸潰瘍．1973年緑内障．

喫煙歴：1日20本，50年間．

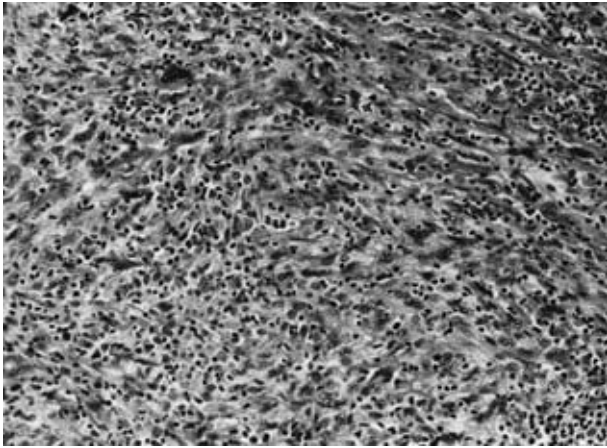
現病歴：1997年9月，健診で胸部X線右上肺野に，空洞を有する6×10mm大の淡い腫瘤状陰影を指摘された．CTスキャンでは悪性を示唆する所見は認められなかった．同年12月および1998年3月のCTスキャンでも陰影の増大はなかったが，同年9月胸部X線上19×35mmと陰影の増大がみられた(Figure 1)．CTスキャンでは内部に小さな透亮像があり，辺縁は一部スリガラス様を呈していた(Figure 2)．精査，加療のため9月3日当院内科入院となった．

入院時現症：身長173cm，体重68kg．頸部リンパ節等の表在性リンパ節は触知しなかった．胸・腹部理学的所見に異常はなかった．

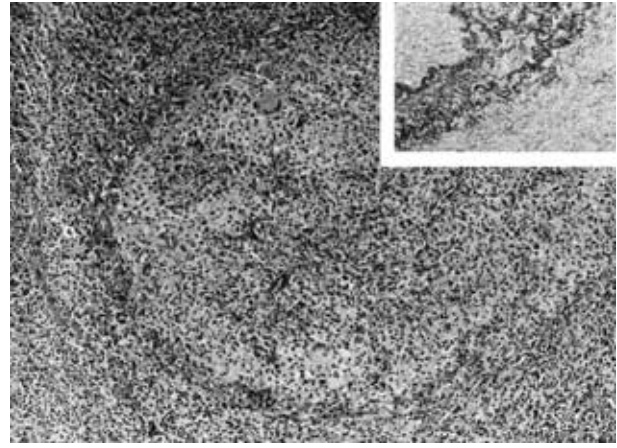
入院時検査所見：血液，尿の検査成績に異常なく，腫瘍マーカーもCEA 1.6 ng/ml，SLX 23.3 U/ml，SCC 1.1 ng/mlと異常はなかった．気管支鏡によるBbからの擦過細胞診ではClass V，non-small cell carcinomaと診断された．その他，頭部，腹部CTスキャン，Gaシンチ



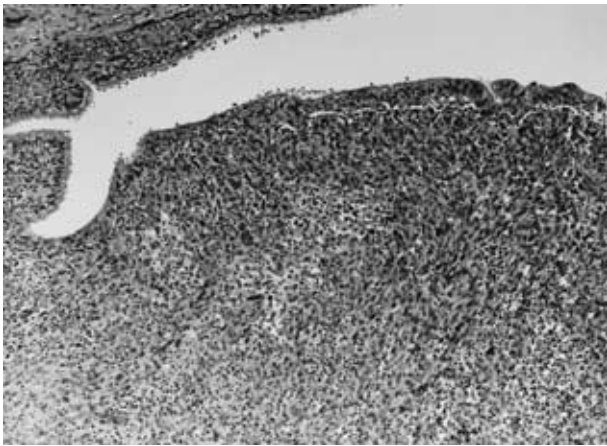
**Figure 3.** Cut surfaces of the resected specimen showing a solid tumor with central necrosis and rather recent infarction in the periphery.



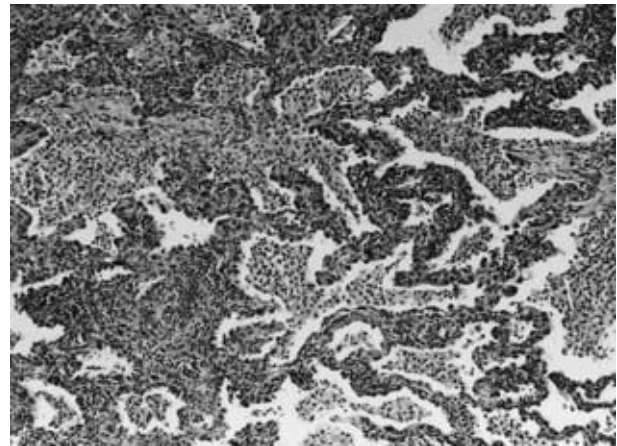
**Figure 4.** Densely opposed portion of the tumor cells showing pleomorphic spindle cells with occasional giant cells superimposed on diffuse lymphocytic infiltration.



**Figure 6.** Obliterative tumor invasion of small blood vessels, where capillary fibroblastic and histiocytic proliferation being present as well ( inset: EvG stain )



**Figure 5.** Tumorous narrowing of a bronchiolar lumen suggestive of exophytic growth tendency.



**Figure 7.** Organizing interstitial pneumonia( a kind of obliterative pneumonia ) at the tumor margin.

などでも異常所見は認められなかった。

経過：以上より肺原発悪性腫瘍，臨床病期は Stage IB と診断し，1998 年 10 月 1 日手術を施行した。右後側方切開，第 5 肋骨床で開胸した。胸水は認めず，葉間の分葉不全が認められたが，胸膜への播種はなかった。腫瘍は S<sup>1</sup> にあり，腫瘍表面の臓側胸膜の陥入はあるが，P0 と判断した。右上葉切除術兼リンパ節郭清 (ND2a) を施行した。リンパ節は炭粉沈着が著明であった。

切除標本：腫瘍は右 S<sup>1</sup>a にあり，約 2.5 × 1.5 × 2.0 cm 大結節性。中枢側と下部が白色充実性で硬く，その他は黄色腫性となり，ほぼ中央から末梢側に出血を伴う壊死 (空洞に相当) があり，これに続いて結節外の末梢肺に出血性梗塞ないしその名残があった (Figure 3)。

組織学的所見：肉眼的に白色充実性であった部分は肺動脈枝・静脈根を埋め，細気管支腔をも閉塞する形の大

型でずんぐりした異型紡錘細胞の増殖からなり，巨細胞をも含み，多数の核分裂像 (強拡大 1 視野 4 ~ 5 個) を示していた (Figure 4-6)。この腫瘍部には著明な炎症細胞 (小円型細胞が主体) の浸潤があるほか，組織球を含む若い肉芽の形成がみられ，黄色腫細胞の多い腫瘍辺縁部には器質化間質性肺炎 (一種の閉塞性肺炎) があり，Touton 型巨細胞の出現もあった (Figure 7)。

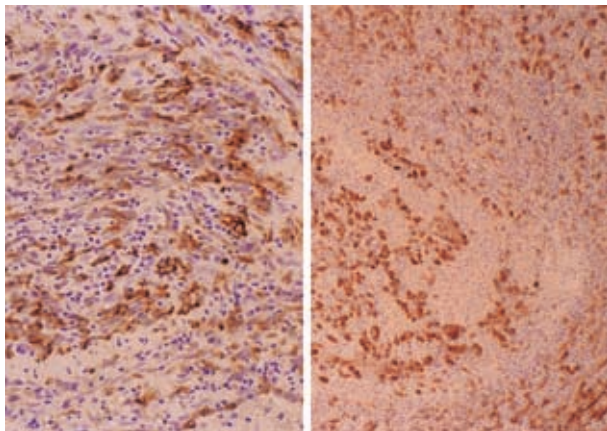
免疫組織化学所見：腫瘍細胞は epithelial membrane antigen (EMA) が明らかに陽性であるが，cytokeratin (AE1/AE3) はごく一部にのみ陽性であり (Figure 8) carcinoembryonic antigen (CEA) は陰性であった。米国 Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) に照会したところ，上皮系マーカー cytokeratin, CAM 5.2 は各々陽性，陰性であり，間葉系マーカーとされている S-100, HMB-45, actin, desmin などは陰性の結果であり，最終

的には「扁平上皮癌や腺癌への分化が認められない癌腫（紡錘細胞型多形癌）」と診断された。出血性梗塞は肺動脈枝の腫瘍性閉塞によっていた。リンパ節転移はなく、pT1N0M0（Stage IA）であった。

術後経過：同年11月7日退院した。1999年2月末から左腰背部痛を訴えた。4月腰仙椎MRIでL1, L2, L3, S4に骨転移、頭部CTスキャンで左前頭葉に転移を認めた。本人の意思で疼痛コントロールを開始したが、化学療法は行わず、6月7日死亡した。なお、剖検は行われなかった。

**考 察**

本症例の特徴はその組織像にある。すなわち、巨細胞を含む多形性のある異型紡錘細胞から成り、核分裂像が少なくなく、閉塞性の血管侵入が明らかであるという高い悪性度を示し、免疫組織化学的には癌腫の性格をうかがわせる所見があることであり、さらに、腫瘍組織と密接に重なり合う形での炎症性細胞浸潤と肉芽形成がある



**Figure 8.** Immunohistochemistry on tumor cells: left cytotokeratin( AE1/AE3 ), clearly positive in small portions; right epithelial membrane antigen( EMA ) widely positive.

ことである。この炎症反応は泡沫細胞の多い、梗塞に続発したとみられる所見とは部位的にも別のものとみなされた。このために、本結節性病変全体の性格の解釈に困難を生じ、AFIPに意見を求めたのであった。AFIPからは先に新WHO分類のこの項の基盤とされたと思われるFishbackら<sup>1</sup>の報告が出ており、その中に「炎症反応を伴う症例がある」ことが記載されているものの、本例については「きわめて難しい症例」とのコメントを付している。定義からは紡錘細胞癌に入ると考えられたが、WHO新分類の紡錘細胞癌には細胞異型が乏しく、予後良好な群（下記）も含まれてしまうようにも解釈され、免疫組織化学の成績を考慮して多形癌としたのであった。炎症反応の随伴が強いこの種の肺癌があることはWickら<sup>2</sup>、Rossiら<sup>3</sup>や田中ら<sup>4</sup>も記載しており、単なる偶発所見とは思われず、まさに多形癌の名にふさわしい症例といえる。そして、このような症例の予後は不良であるとみてよい。ちなみに、なぜこのような炎症反応が腫瘍増殖と密接に混在するのかに関しては上記の論文<sup>1-4</sup>でも触れられていない。おそらく、腫瘍細胞の増殖そのもの、あるいはそれによる組織破壊に対する免疫機序を含めた炎症反応の強く起こる個体に生ずる現象ではないかと推察される。

われわれ(松井,北川)<sup>5-7</sup>はかつて、紡錘細胞のみから成る癌腫(monophasic spindle cell carcinoma)および扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、あるいは巨細胞癌の各性状を示しながら紡錘細胞部分を含む癌腫(spindle cell sarcomatoid carcinoma)の症例を記載し、「概して第4次あたりまでの気管支に腔内発育をする紡錘細胞のみ、あるいは紡錘細胞が主体で若干の扁平上皮癌部を有する症例は、紡錘細胞に異型性・多形性が乏しく予後良好であること、各種上皮成分と混在する紡錘細胞癌は末梢肺からも生じ、通常の非小細胞性肺癌に比して予後が悪い」ことをみている。また、これらの紡錘細胞には多くの症例でケラチンとともにビメンチンが陽性になること

**Table 1.** Subclassification of Sarcomatoid Carcinoma

WHO Classification (2004)	Our Proposal
	Sarcomatous component
Pleomorphic carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% &gt; Subtypes( or variants )of each non-small cell lung cancer</li> <li>&gt; 50% Pleomorphic carcinoma ( including</li> </ul>
Spindle cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spindle cell carcinoma, high grade*</li> <li>Spindle cell carcinoma, low grade</li> </ul>
Giant cell carcinoma	Giant cell carcinoma
Carcinosarcoma	Carcinosarcoma
Pulmonary blastoma	Pulmonary blastoma

\* present case

から「紡錘細胞の出現は癌腫における分化の一属性とみなすべきこと、換言すれば WHO 肺癌組織型分類第 2 版 (1981 年) における〔紡錘細胞癌が扁平上皮癌の一亜型〕とされている部分は〔非小細胞肺癌の各組織型〕に拡大されるべき」ことを提唱したのであった。

ところが,WHO 肺・胸膜腫瘍組織型分類第 3 版<sup>9</sup> では巨細胞癌のみならず,HE 標本で肉腫性格を示すすべての癌腫を carcinoma with spindle and/or giant cells(2004 年の Pathology and Genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart.<sup>10</sup> では sarcomatoid carcinoma)として一括してしまい,その第 1 に掲げている pleomorphic carcinoma には上記の「非小細胞肺癌各組織型」がすべて含まれてしまうことになった。このため,この診断名によるこのカテゴリーの多数症例にわたる臨床病理学的検討が相次いで出される事態となっている<sup>3,11-13</sup> また,これらの症例では肉腫成分が 10% 以上あればよいことになっているため,10% 以下の症例あるいは 50% 以上の症例との区別が腫瘍性格上に表れない,したがって,この群の臨床病理学的検討の意義自体がいまいになる,という結果を招いている。

本症例を提示する理由は,まれではあるがこのような多形細胞癌の名にふさわしい(炎症反応の随伴には必ずしもこだわらない)肺癌が存在することを示さんがためであるが,同時に今述べたような事態を憂慮していることにある。すなわち,肉腫成分の強い細胞異型度とその占有率(例えば 50% 以上<sup>11</sup>)を充分考慮して多形細胞癌を定義し,はるかに数の多い〔非小細胞肺癌の亜型〕と同一視されないようにすべきことを訴えんがためである。

このわれわれの提案は Table 1 のようになる。まず,肉腫成分を含む非小細胞肺癌のうち,肉腫成分 50% 以上を多形癌としたのは占拠率で予後を検討している唯一の仕事である国立がんセンターの成績<sup>11</sup> によっている。われわれ自身の経験からは,論文<sup>6,7</sup> には明記していないが,20% 以上でもよいのではないかと考えている。しかし,細胞異型度を考慮すると,三分すべきかも知れず,この点は今後の課題である。新 WHO 分類での 10% という数字の由来は Fishback ら<sup>1</sup> のシリーズのうちでも数の少なかった巨細胞癌の場合がそうであったからで,彼女らは「とりあえずの決めである(arbitrarily)」と記している。もう一点の紡錘細胞癌を二分したのは,明らかに予後の

良好な群のあることが早くから知られているため,これを別扱いすべきという“常識”に従ったまでである。

謝辞:本症例の病理組織診断についてご教示頂きました,AFIP,Beasley MB 先生に深謝致します。

## REFERENCES

1. 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.
2. Wick MR, Ritter JH, Nappi O. Inflammatory sarcomatoid carcinoma of the lung: report of three cases and clinicopathologic comparison with inflammatory pseudotumors in adult patients. *Hum Pathol*. 1995;26:1014-1021.
3. 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.
4. 田中和秋, 中島 豊, 蔦本好史, 他. Inflammatory pseudotumor との鑑別を要した肺の pleomorphic carcinoma の 1 例. 診断病理. 2001;18:256-258.
5. Matsui K, Kitagawa M. Spindle cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of three cases. *Cancer*. 1991;67:2361-2367.
6. Matsui K, Kitagawa M, Miwa A. Lung carcinoma with spindle cell components: sixteen cases examined by immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 1992;23:1289-1297.
7. 松井一裕, 前田宣延, 金 暁明, 他. 肺の“癌肉腫”. 病理と臨床. 1996;14:1116-1124.
8. World Health Organization. *Histological typing of lung tumours*. 2nd. Ed. Geneva: WHO; 1981:22-23.
9. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd. ed. Berlin: Springer; 1999:42-45.
10. World Health Organization. *Pathology and Genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004:10-11.
11. 中嶋 隆, 横瀬智之, 高持一矢, 他. Pleomorphic carcinoma の臨床病理学的検討. 肺癌. 2000;40:489. (第 41 回日本肺癌学会総会抄録) および共同演者病理医横瀬智之よりの私信。
12. 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.
13. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1742-1747.