

原発性肺軟骨肉腫の1例

大成亮次¹・阪田裕二郎²・金原正志³・
向井勝紀⁴・井内康輝⁵

要旨—— **背景**. 原発性肺軟骨肉腫は本邦における報告例が15例の稀な疾患である. 今回われわれは, 臨床病理学的に確定診断しえた1例を経験したので報告する. **症例**. 76歳, 男性. 定期検診の胸部X線で右上肺野に2.5 cm大の結節影を指摘された. 胸部CTで腫瘍性病変を疑い, 胸腔鏡補助下に肺部分切除術を施行した. 病理組織学的に組織型不明の肉腫と診断された. 全身精査で他臓器に異常はなかった. 術後11ヶ月, 胸部X線で右上葉の無気肺を認め, 胸部CTで上葉に切除断端を含む腫瘍性病変を認め, 右肺上葉切除術を行った. 病理組織学的に軟骨肉腫と診断され, 局所再発と考えられた. 初回手術より3年10ヶ月経過し, 他臓器に異常を認めず, 臨床的に原発性肺軟骨肉腫と診断した. **結論**. 原発性肺軟骨肉腫は報告例が少なく, 生物学的特徴を含め詳細な検討がいまだになされていない. 治療は手術が第一選択であるが, 術式は確立されていない. 本症例は腫瘍を含む肺部分切除術後に短期間で同一肺葉内に局所再発をきたしており, 局所制御を目的とした肺葉切除術の必要性が示唆された. (肺癌. 2006;46:733-739)

索引用語—— 原発性肺軟骨肉腫, 診断, 手術, 再発

A Case of Primary Chondrosarcoma of the Lung

Ryoji Onari¹; Yujiro Sakata²; Masashi Kanehara³;
Masaki Mukai⁴; Kouki Inai⁵

ABSTRACT—— **Background**. Primary chondrosarcoma of the lung is rare and only 15 cases of this disease have been reported in Japan. We report one case for which a definitive clinicopathological diagnosis was made. **Subject**. The patient was a 76-year-old male in whom a periodic medical examination revealed a 2.5-cm nodular shadow in the right upper lung field on chest X-ray film. A neoplastic lesion was suspected as a result of a chest CT scan, and therefore a partial resection of the lung was performed using video-assisted thoracoscopic surgery. The lesion was histopathologically diagnosed as a sarcoma of unknown tissue type. No abnormalities were found in other organs in a detailed whole-body examination. Eleven months after the operation, pulmonary atelectasis in the right upper lobe and a neoplastic lesion including the margin of the transected region in the upper lobe were confirmed by chest X-ray film and chest CT scan, respectively. After right upper lobectomy, the lesion was histopathologically diagnosed as chondrosarcoma and considered to be due to local recurrence. Since no abnormalities were found in other organs during the period of 46 months after initial onset, the case was clinically diagnosed as primary chondrosarcoma of the lung. **Conclusion**. Since only a few cases of primary chondrosarcoma of the lung have been reported, the clinical and biological charac-

¹ 北九州総合病院外科; ² 広島大学大学院医歯薬総合研究科分子内科学教室; ³ 呉共済病院忠海分院内科; ⁴ 三菱三原病院外科; ⁵ 広島大学大学院医歯薬総合研究科病態情報医科学講座病理学.

別刷請求先: 大成亮次, 北九州総合病院外科, 〒800-0295 福岡県北九州市小倉南区湯川5丁目10-10 (e-mail: rohnari@kf7.so-net.ne.jp).

¹Department of Surgery, Kitakyushu General Hospital, Japan; ²Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan; ³Department

of Internal Medicine, Tadanoumi Branch of Kurekyousai Hospital, Japan; ⁴Department of Surgery, Mitsubishi Mihara Hospital, Japan; ⁵Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

Reprints: Ryoji Onari, Department of Surgery, Kitakyushu General Hospital, 5-10-10 Yugawa, Kokuraminami-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 800-0295, Japan (e-mail: rohnari@kf7.so-net.ne.jp).

Received June 1, 2005; accepted July 19, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

teristics of this disease have not been investigated in detail. Surgery is the primary choice for treatment of this disease, but appropriate surgical methods have not been fully established. In this case, local recurrence was confirmed in the same lung lobe within a short period after partial resection of the lung, suggesting that lobectomy should be performed with the aim of preventing local recurrence. (*JJLC*. 2006;46:733-739)

KEY WORDS — Primary chondrosarcoma of the lung, Diagnosis, Surgery, Recurrence

はじめに

頻度の低い原発性肺肉腫¹のなかでも、軟骨肉腫は極めて稀^{2,9}で、本邦における報告例は自験例を含めてわずかに15例のみである (Table 1)。今回われわれは、胸腔鏡補助下肺部分切除術で肉腫と診断した後、局所再発による再切除標本の免疫組織学的検討と臨床経過から原発性肺軟骨肉腫と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：なし。

喫煙歴：30本/日×27年。

既往歴：75歳，脳梗塞。

職業歴：第二次世界大戦中，14歳から3年間，毒ガス製造に従事。

現病歴：肺気腫と慢性気管支炎で通院中であり，毎年毒ガス健診を受けていた。2002年5月，胸部X線検査で右上肺野の異常陰影を指摘され，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長157cm，体重60kg，血圧150/90mmHg，脈拍75回/分整。栄養状態は良好で表在リンパ節を触知せず。肺音，心音に異常を認めない。腹部異常なし。ばち状指なし。下肢浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：末梢血検査，生化学検査にては異常を認めず，腫瘍マーカーも正常範囲内であった。肺機能検査では軽度の閉塞性換気障害を認めた (Table 2)。

胸部X線：右上肺野に2.5cm大の境界明瞭で類円形の内部均一な結節影を認めた (Figure 1)。

胸部CT：右S^{1a}に2.5×2.2cm大の境界明瞭な類円形の結節を認めた。分葉状で石灰化はなく，内部均一で

Table 1. Previous Reports of Primary Chondrosarcoma of Lung and Trachea in Japan

NO.	Year/Author	Age/Sex	Symptoms	Primary lesion	Initial treatment	Recurrence	Outcome onset
1	1967/Yamashita	74/F	cough	Lung (LL)	none	—	died (6Mo)
2	1972/Ohata	31/F	cough	Lung (LL)	Surgery (partial resection)	local	alive (1Y)
3	1983/Miyaji	38/F	cough	Lung (multiple)	none	—	died (14D)
4	1989/Fukuoka	80/M	cough	Lung (RUL)	Surgery (lobectomy)	brain meta	died (1Mo)
5	1990/Watanabe ⁹	67/M	cough	Lung (RLL)	Surgery (lobectomy)	none	alive (3Y 10Mo)
6	1990/Mine	74/M	dyspnea	trachea	Nd-YAG laser	local	alive (4Y)
7	1991/Iuchi	27/F	none	Lung (LLL)	Surgery (subsegmentectomy)	local	alive (1Y 5Mo)
8	1992/Kurotaki ¹³	45/F	none	Lung (RLL)	Surgery (lobectomy)	lung, chest wall meta	alive (8Y 3Mo)
9	1993/Hayashi ¹¹	73/M	none	Lung (RML)	Surgery (lobectomy)	skull, kidneys meta	alive (2Y 11Mo)
10	1993/Kaneda	64/M	dyspnea	trachea	Tracheal resection	none	alive (4Y)
11	1994/Tanaka	23/M	none	Lung (RML)	Surgery (lobectomy)	none	alive (2Y 2Mo)
12	1996/Ueda ⁶	65/M	fever	Lung (LUL)	Radiotherapy	—	died (4Mo)
13	2002/Okutani ¹⁵	59/M	none	Pleura (RL)	Surgery (partial resection)	none	alive (9Mo)
14	2005/Ichimura	35/M	none	Lung (LUL)	Surgery (partial resection)	none	alive (7Y 7Mo)
15	2006/Present case	76/M	none	Lung (RUL)	Surgery (partial resection)	local	alive (3Y 10Mo)

RL: right lung, LL: left lung, RUL: right upper lobe, RML: right middle lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, meta: metastasis.

Table 2. Laboratory Data on First Admission

Hematology			
WBC	4900/mm ³	Na	145 mEq/l
RBC	463×10 ⁴ /mm ³	K	4.3 mEq/l
Hb	14.6 g/dl	Cl	106 mEq/l
Ht	44.1%	CRP	0.01 mg/dl
Plt	26.5×10 ⁴	BS	143 mg/dl
Blood chemistry		ESR	
T.P	6.6 g/dl	2/9mm	
Alb	4.1 g/dl	Pulmonary function test	
ZTT	8.3 KU	VC	2480 ml
T-Bil	0.5 mg/dl	%VC	82.40%
GOT	10 IU/l	FVC	2320 ml
GPT	19 IU/l	FEV _{1.0}	1590 ml
LDH	350 IU/l	FEV _{1.0%}	68.53%
ALP	138 IU/l	Tumor marker	
LAP	41 IU/l	CEA	3.8 ng/ml
γ-GTP	20 IU/l	SLEX-1	34 U/ml
CHE	241 IU/l	SCC	2.3 ng/ml
CPK	188 IU/l	CYFRA	1.0> ng/ml
AMY	71 IU/l	NSE	5.8 ng/ml
T-CH	188 mg/dl	Sputum	
TG	134 mg/dl	Bacteria	Normal flora
HDL-C	61 mg/dl	Cytology	(-)
LDL-C	100 mg/dl		
BUN	15.6 mg/dl		
CRE	0.7 mg/dl		
UA	3.8 mg/dl		

**Figure 1.** The initial chest X-ray film showed a homogeneous circular shadow due to a tumor in the right upper lung.

造影効果は乏しかった。肺門、縦隔にリンパ節腫大はなかった (Figure 2)。

気管支鏡検査：可視範囲に異常なく、右 B^{1a} からの経気管支肺生検では異常はなかった。

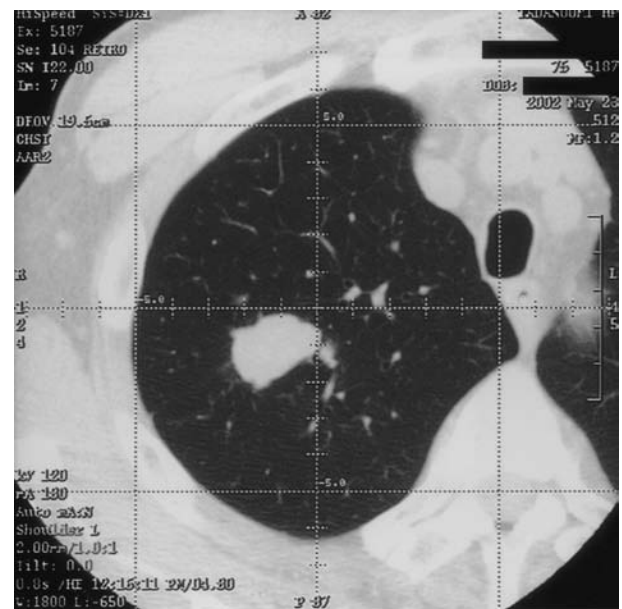
画像診断で腫瘍性病変を疑い、2002 年 7 月、診断目的に手術を施行した。

手術所見：胸腔鏡下に観察すると可視範囲に異常はなかった。右 S¹ に触診で 2.5 cm 大の腫瘤を同定し、肺部分切除術を行った。迅速病理では組織型不明の肉腫と診断された。原発性肺肉腫の発生頻度が低いことに加え、切除断端に腫瘍の露出はなく完全切除できたため上葉切除は行わなかった。

摘出標本：腫瘍は 2.5×2.2×2.2 cm 大で線維性被膜に覆われ、分葉状、弾性硬、表面平滑で光沢があった。断面は白色充実性で均一であった。肉眼的に断端陰性であった (Figure 3A)。

病理組織所見：腫瘍細胞は多角形細胞の細胞密度の高い増殖から成り、多核なものを含み異型性が強いが細胞質には特徴を認めなかった。細胞間に粘液腫状あるいは、疎な結合組織が認められたが、軟骨の形成は認められなかった (Figure 3B, 3C, 3D)。免疫染色では、S-100 蛋白がびまん性に陽性、vimentin は陽性であったが、keratin は陰性であった。組織型を確定できない肉腫と診断された。

術後、転移性腫瘍の可能性を念頭におき、原発巣検索のため全身精査 (骨盤・四肢 MRI, 頭頸部および腹部

**Figure 2.** The initial chest CT scan showed a 2×2 cm homogeneous lobulated tumor with a regular margin and no calcification in the right lung S¹.

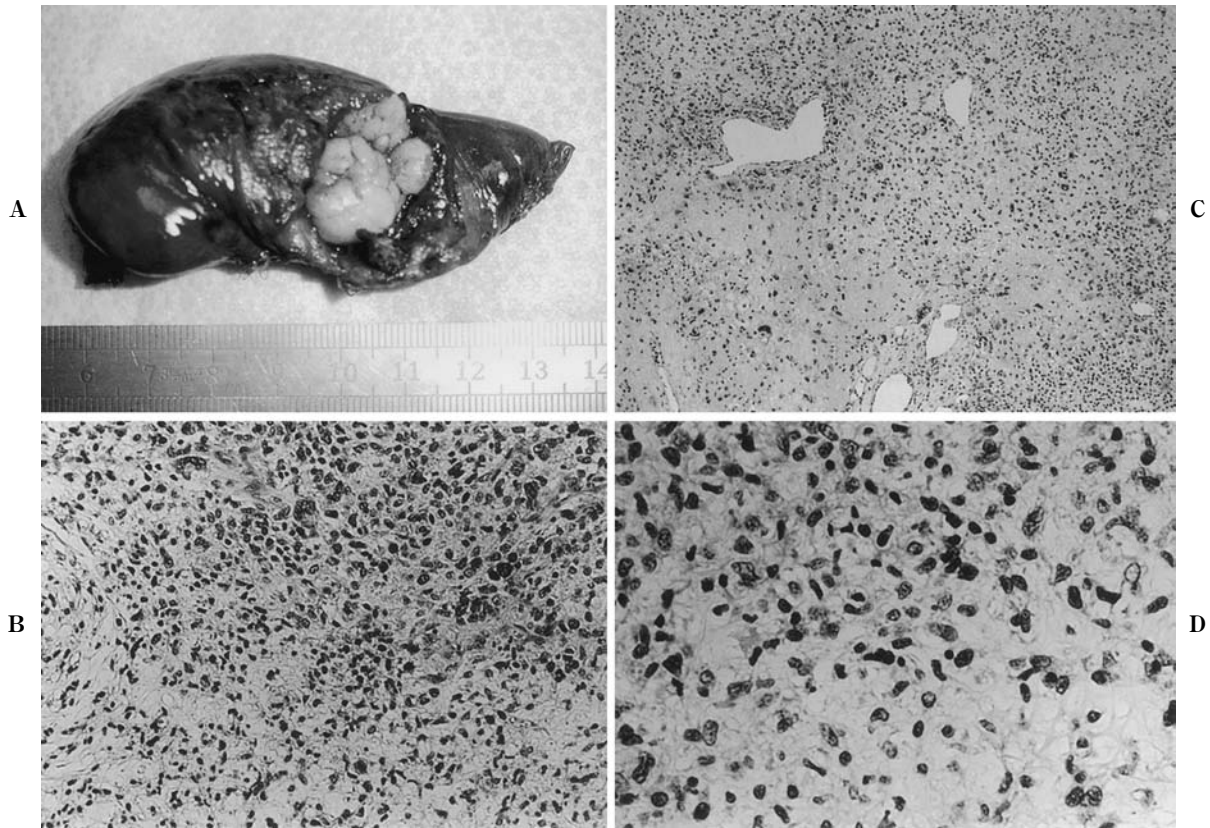


Figure 3. (A) Macroscopic observation: The 2.5×2.2×2.2 cm tumor was covered with a fibrous capsule, was lobulated with low elasticity, and had a smooth and lustered surface. The cross-section was white, solid and homogeneous. (B, C, D) Histological findings: Proliferation of high intensity polygonal cells was observed in the tumor, but no specific features were seen in the cytoplasm, although many atypical cells including polynuclear cells were observed. Although intercellular fibrous and myxoid components were confirmed in the tumor, no chondrogenesis was observed.

CT, Ga シンチ, 骨シンチ, 上部消化管内視鏡検査) を行ったが異常を認めなかった。原発性肺肉腫の可能性が高く, 局所制御を目的に上葉切除術を勧めたが患者の同意をえられなかった。

2003 年 5 月, 定期検査の胸部 X 線で右上葉無気肺を認めた。胸部 CT にて右肺上葉の局所再発が疑われ精査加療目的に入院となった。

入院時現症・検査所見: 初回手術時と比べ変化はなかった。

胸部 CT: 右上葉に無気肺と接して 3.5×2.4 cm 大の staple を含む不整形腫瘍を認めた (Figure 4)。

胸部 MRI: T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号を呈する不整形円形の腫瘍性病変を認めた。Gd-DTPA 造影 T1 強調画像で軽度の造影効果のみられた。

気管支鏡検査: 右上葉気管支の観察では, 表面不整な腫瘍が気管支内腔に突出し右 B¹ の入口部を閉塞していた。

全身精査では他臓器に異常なく局所再発と診断し,



Figure 4. Upon recurrence, the chest CT scan showed a 3.5×2.4 cm homogeneous mass with an irregular margin in the right upper lobe, bordering on pulmonary atelectasis.

2003年7月手術を施行した。

手術所見：右第5肋間で開胸し上葉切除術を施行した。縦隔リンパ節郭清は行わなかった。胸腔内に胸水や



Figure 5. Macroscopic observation of the recurrent tumor showed a 3.0×2.5 cm grayish white, solid and lobulated tumor had developed filling the bronchial lumen, including a staple at the end of the transected region.

播種は認めなかった。腫瘍は右上葉の切離線を含む約4 cm大の弾性硬の腫瘤で、明らかな臓側胸膜への浸潤はなかった。

摘出標本：腫瘍は3.0×2.5 cm大、灰白色充実性、分葉状で気管支腔内を充満するように進展していた (Figure 5)。

病理組織所見：組織学的には、腫瘍は気管支腔内の増殖を示し (Figure 6A)，腫瘍細胞は多角形で核は多形性に富み、細胞質は好酸性であった。細胞間には一部で硝子様物質が認められた (Figure 6B, 6C)。数石状の配列が認められ、一部で軟骨への分化も認められた。骨形成もみられたが、化生性変化と考えられた。免疫染色ではS-100蛋白がびまん性に陽性で (Figure 6D)，vimentinも陽性、keratinは陰性であった。以上の結果より、軟骨肉腫 (grade II, WHO 2002) と診断した。

初発より4年1ヶ月、再手術後2年11ヶ月が経過したが再発はなく、他臓器に異常を認めず、臨床病理学的に原発性肺軟骨肉腫と診断した。

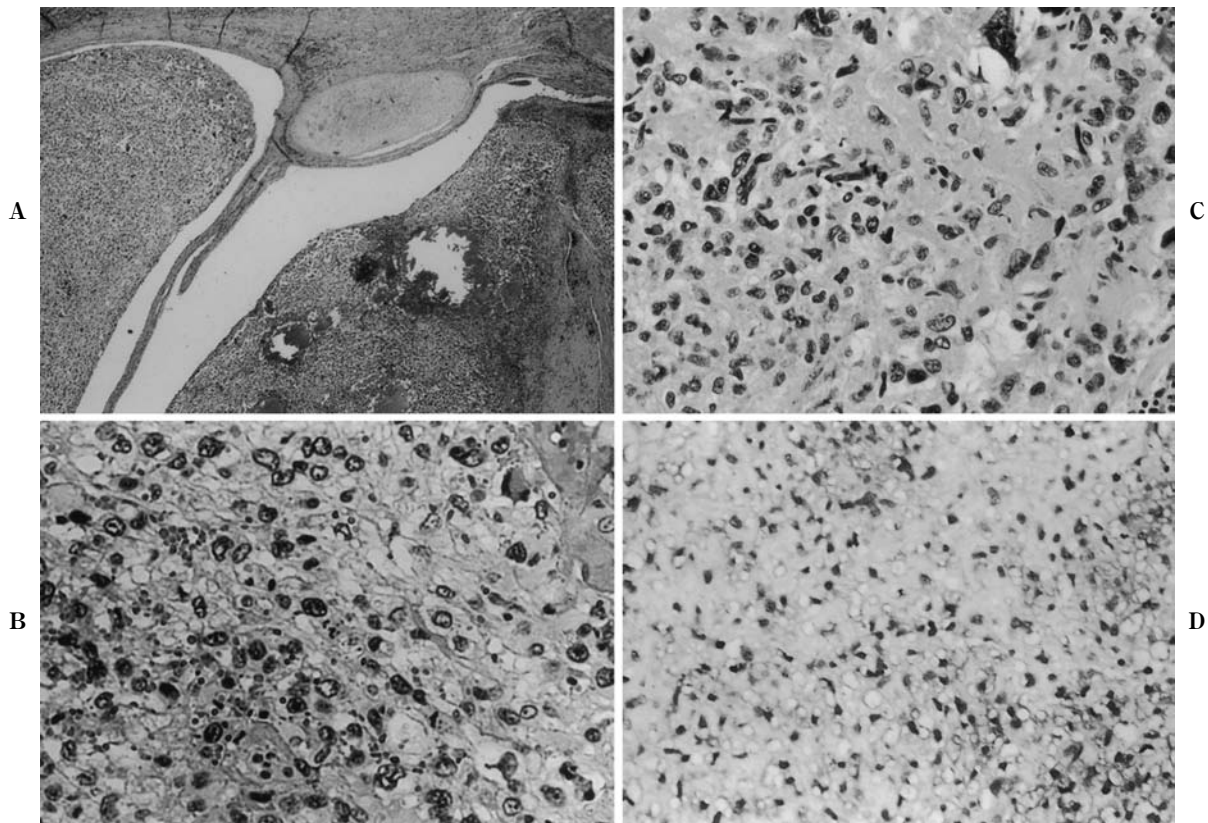


Figure 6. Histological findings of the recurrent tumor. (A, B, C) Tumor cells were polygonal with highly pleomorphic nuclei and acidophilic cytoplasm. Hyaline substances were found in intercellular regions. (D) A cobblestone alignment was observed, in addition to partial differentiation to cartilage (H&E staining, ×40).

考 察

原発性肺肉腫は頻度が低く稀な疾患である¹が、なかでも軟骨肉腫はさらに稀^{2,9}である。成毛ら¹⁰は、本邦で報告された143例の肺原発肉腫をまとめているが、軟骨肉腫はわずか7例(4.9%)であった。本邦では自験例を含めて15例が報告(Table 1)されているのみであり、生物学的特徴は明らかでない。原発性肺肉腫の診断には組織所見に加えて、臨床的に①肉腫の既往がない、②他に原発巣を認めない、③数年間の追跡期間に他の肉腫が顕在化しないことが必要である。^{3,5} 本邦報告例のなかには、十分な追跡期間がないものも多く、初発後3年以上追跡し臨床的に原発性と診断したのは、本症例を含め7例だけである(Table 1)。

軟骨肉腫は基質に軟骨を有する非上皮性悪性腫瘍であるが、骨・軟骨由来の骨原性とそれ以外の骨外性に分類され、本疾患のような骨外性は極めて稀である。^{2,3,6} 本疾患は、気管・気管支および肺由来のものは一次性、軟骨腫や過誤腫などの良性腫瘍由来のものは二次性と分類される。^{2,3,5,11} しかし、二次性の報告例では発生母体である良性腫瘍を組織学的に診断したもの⁷は少なく、一般的には臨床的な診断がなされるため不正確である。二次性は悪性転化をきたしており予後が悪いという報告^{5,7}もあるが、すべてが一次性である本邦報告15例では、初発後半年以内の死亡例が4例あり予後が良いとは言えない(Table 1)。一次性はさらに占拠部位によって、肺原発と気管・気管支原発に分類される^{5,11}が、前者は無症状で偶発発見される例が多い^{3,5,7,8}ため、発見時に腫瘍径が大きく進行した例が多い^{4,5,11}とされ、後者は早期から気道閉塞症状をきたすため発見されやすい^{3,4,7}とされるが、例外報告⁶も多い。よって、これらの分類では生物学的悪性度の違いを論ずることはできず、治療法や術式の選択のための指針となりえないのが現状である。毒ガス障害と肺癌の因果関係に関して、粟屋¹²は1978年以降では一般日本人と比較し標準化死亡比の有意差を認めないと述べており、本疾患もこれを論じることはできない。

確定診断は病理組織診断による。他の間葉系腫瘍と同様、異型性のある多形態性腫瘍細胞の増生を認め、これに軟骨や骨への分化を認めれば確定診断となる。² 免疫染色は他の間葉系腫瘍との鑑別に有効で、軟骨由来の腫瘍であることを推測することができ、S-100蛋白抗原、vimentinが高率に陽性となるが、上皮細胞マーカーであるcytokeratinとEMA、筋肉マーカーであるactinなどは発現しないとされる。^{9,11,13,14} 細胞密度の上昇や基質の粘液変性の程度、細胞多形の程度などを指標に、低悪性度のgrade Iから高悪性度のIIIに分類される²が、grade Iの低悪性度軟骨肉腫と良性の軟骨腫は組織像が

酷似しており鑑別困難である。^{2,5,7} 特に、経気管支肺生検や迅速病理での鑑別は困難で、確定診断には手術による十分な量の組織標本の採取と免疫組織学的検討が必要である。

治療の第一選択は手術による完全切除とされる^{2,4,7,13,14}が、その術式は肺部分術や肺葉切除術などまちまちである^{4,8,10}(Table 2)。縮小手術では局所再発の報告^{3,5,7,8}があり、確定診断がついたならば局所制御を目的とした肺葉切除術を行うべきである。^{3,8} しかし、一方で局所制御を図ることが必ずしも予後を改善させるものではないことにも注意が必要である。実際、本邦報告例を検討すると、手術が施行された肺原発の10例のうち5例に肺葉切除が行われたが、3例に血行性転移をきたしており予後の改善が図られたとは言い難い(Table 1)。

本症例は、無症状で偶発的に発見された。初発時の病理組織像では、多角形異型細胞の増生を呈しており肉腫と診断され、免疫組織学的に軟骨もしくは骨由来の腫瘍を疑われたものの、組織型の確定診断はつかなかった。局所再発をきたしたため、再切除標本で軟骨への分化を示す所見が認められたことで軟骨肉腫と診断された。初回手術後、全身検索の結果から原発性肉腫を疑い、局所制御を目的とした上葉切除術をすべきと考えたが患者の同意をえられなかった。初発時より3年10ヶ月、再手術後の2年8ヶ月の追跡期間を経て原発性軟骨肉腫と診断された。

本論文の要旨は、第20回日本呼吸器外科学会総会(2004年5月、横浜)、第43回日本肺癌学会中四国地方会(2004年7月、高松)において発表した。

REFERENCES

1. Miller DL, Allen MS. Rare pulmonary neoplasms. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:492-498.
2. Bertoni F, Bacchini P, Hogendoorn PC. Chondrosarcoma. In: Fletcher CD, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft tissue and Bone.* Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2002:247-251.
3. Morgan AD, Salama FD. Primary chondrosarcoma of the lung. Case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64:460-466.
4. Yellin A, Schwartz L, Hersho E, et al. Chondrosarcoma of the bronchus. *Chest.* 1983;84:224-226.
5. Daniels AC, Conner GH, Straus FH. Primary chondrosarcoma of the tracheobronchial tree. Report of a unique case and brief review. *Arch Pathol.* 1967;84:615-624.
6. 上田恵一, 牛島 淳, 中本弘作, 他. 肺原発軟骨肉腫の1剖検例. *呼吸.* 1996;15:1046-1051.
7. Salminen US, Halttunen P, Taskinen E, et al. Recurrence and malignant transformation of endotracheal chon-

- droma. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:830-832.
8. Jazy FK, Cormier WJ, Panke TW, et al. Primary chondrosarcoma of the lung. A report of two cases. *Clin Oncol*. 1984;10:273-279.
 9. Watanabe A, Ito M, Nomura F, et al. Primary chondrosarcoma of the lung—a case report with immunohistochemical study. *Jpn J Med*. 1990;29:616-619.
 10. 成毛韶夫. 肺肉腫. 内科セミナー RES4. 肺がん・縦隔胸郭疾患. 大阪:永井書店;1981:135-164.
 11. Hayashi T, Tsuda N, Iseki M, et al. Primary chondrosarcoma of the lung. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1993;72:69-74.
 12. 栗屋幸一. 環境因子による末梢気道病変—とくに毒ガス障害を中心として—. 呼吸器科. 2005;7:243-248.
 13. Kurotaki H, Tateoka H, Takeuchi M, et al. Primary mesenchymal chondrosarcoma of the lung. A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Pathol Jpn*. 1992;42:364-371.
 14. Okajima K, Honda I, Kitagawa T. Immunohistochemical distribution of S-100 protein in tumors and tumor-like lesions of bone and cartilage. *Cancer*. 1988;61:792-799.
 15. 奥谷大介, 永廣 格, 安藤陽夫, 他. 肺原発軟骨肉腫の1例. 日臨外会誌. 2002;63:47-51.