

十二指腸転移巣の出血を契機に発見された、絨毛癌様成分を含む hCG 産生肺原発多形癌の 1 例

田中浩一^{1,3}・萩原 優^{1,3}・兼子 聡²・
斉藤 司²・森 雅樹²・加藤治文³

要旨—— **背景.** 絨毛癌成分を含む肺原発多形癌は非常に稀であり、早期に転移・再発を来す高悪性度腫瘍と推測される。**症例.** 39 歳女性。貧血症状を主訴に来院し、出血性十二指腸腫瘍と右肺下葉の充実性腫瘍が発見された。生検によって両病巣から類似した低分化型腫瘍細胞が採取され、肺癌の十二指腸転移と診断した。十二指腸腫瘍と肺腫瘍の両方に対して外科的切除を行った。切除標本病理検査にて、絨毛癌、巨細胞癌、大細胞癌などの成分を含む heterogeneous な組織像がみられ、その大部分でヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 陽性であった。病理組織学的に「絨毛癌成分を含む多形癌・pleomorphic carcinoma with choriocarcinomatous differentiation」病理病期 T2N0M1 stage IV と診断した。**結論.** 十二指腸転移巣の出血を契機に発見された、稀な絨毛癌様成分を含む hCG 産生肺原発多形癌を経験した。外科的切除の有効性は未確定であるが、有益な治療法の一つとなりうる可能性がある。(肺癌。2006;46:817-821)

索引用語—— 肺癌，多形癌，絨毛癌，十二指腸転移，ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)

A Case of hCG Producing Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with Choriocarcinomatous Differentiation Discovered Following Hemorrhage of a Metastatic Duodenal Tumor

Koichi Tanaka^{1,3}; Masaru Hagiwara^{1,3}; Satoshi Kaneko²;
Tsukasa Saito²; Masaki Mori²; Harubumi Kato³

ABSTRACT—— **Background.** Pleomorphic carcinoma with choriocarcinomatous differentiation is rare, and is considered to be a high-grade malignant lung tumor that can lead to early metastasis and recurrence. **Case.** A 39-year-old woman was admitted to our hospital because of anemia. Upon examination, we detected a hemorrhagic duodenal tumor and a tumor in the right lower lobe of the lung. Based on the results of endoscopic biopsy, which obtained poorly differentiated carcinoma from both tumors, we ascertained that this case represented primary lung cancer with a metastatic duodenal tumor. We performed surgical resection of both the duodenal and the lung tumors. Heterogeneous tumor tissue, including choriocarcinomatous, giant cell, and large cell-like features, was observed microscopically in the resected specimens, which stained immunohistochemically for human chorionic gonadotropin (hCG). The pathological diagnosis was “pleomorphic carcinoma with choriocarcinomatous differentiation, pT2N0M1 stage IV”. **Conclusion.** We treated a rare case of hCG-producing pleomorphic carcinoma with choriocarcinomatous differentiation that was discovered after hemorrhage of a metastatic duodenal tumor. The usefulness of surgical resection for primary

札幌厚生病院 ¹外科, ²呼吸器科; ³東京医科大学外科第 1 講座。
別刷請求先: 田中浩一, 札幌厚生病院外科, 〒060-0033 北海道札幌市中央区北 3 条東 8 丁目 5 番 (e-mail: k-tanaka@ja-hokkaidoukouseiren.or.jp).

Department of ¹Surgery, ²Respiratory Medicine, Sapporo-Kosei General Hospital, Japan; ³1st Department of Surgery, Tokyo Medi-

cal University, Japan.

Reprints: Koichi Tanaka, Department of Surgery, Sapporo-Kosei General Hospital, Higashi 8-5, Kita3, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0033, Japan (e-mail: k-tanaka@ja-hokkaidoukouseiren.or.jp).

Received August 16, 2006; accepted September 26, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

and/or metastatic lesions of stage IV lung cancer is not sufficiently well established. However, it could be an effective treatment for some patients. (*JLCC*. 2006;46:817-821)

KEY WORDS — Lung cancer, Pleomorphic carcinoma, Choriocarcinoma, Duodenal metastasis, Human chorionic gonadotropin (hCG)

はじめに

多形癌 (pleomorphic carcinoma) は 1999 年新 WHO 分類¹ および 2003 年日本肺癌学会分類² から表記されるようになった肺悪性腫瘍の一種であり, 全肺腫瘍の 0.3% に過ぎない特殊型で, 予後不良の高悪性度腫瘍である。^{3,4} 一方で絨毛癌様の所見を伴った hCG 産生肺癌もまた稀な高悪性度特殊型肺癌である。^{5,7} 今回我々は十二指腸転移を伴う, 絨毛癌成分を含んだヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 産生多形癌症例を経験したので報告する。

症 例

症例：39 歳, 女性。

主訴：動悸, 眩暈。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

出産歴：1998 年と 2001 年に正常分娩で出産。

喫煙歴：なし。

現病歴：2006 年 1 月, 動悸と眩暈を自覚し当院循環器科を受診した。胸部エックス線検査にて右肺下葉 S⁶ に径

4 cm 大の腫瘍陰影がみられ (Figure 1), 胸部 CT などの精査により肺癌が疑われた。採血検査で Hb 5.2 と貧血を認め, これが動悸と眩暈の原因と考えられたため, 貧血の原因精査および治療を優先し内科に入院した。

入院時身体所見：身長 152.5 cm, 体重 57.7 kg, 体温 36.7°C, 血圧 92/64 mmHg, 心拍数 84/分・整。軽度の咳嗽あり。

入院後検査および経過：入院後も貧血の増強とタール便があり頻回の輸血を要した。上部消化管出血を疑ったが, 通常の上部消化管内視鏡検査では出血源を確認できなかった。上腹部の血管造影検査を行ったところ, 上腸間膜動脈から分岐する第 1 空腸動脈末梢に濃染像を認め (Figure 2A), 十二指腸上行部付近に腫瘍の存在が疑われた。十二指腸造影検査 (Figure 2B) および小腸細径内視鏡検査 (Figure 2C) により十二指腸上行部に 2 型腫瘍性病変が確認され, ここが出血源と考えられた。同部の生検および肺腫瘍に対する経気管支肺生検を行い, 両病巣から類似した低分化型腫瘍細胞が採取され, 肺癌の十二指腸転移を第一に考えた。

手術 (十二指腸)：十二指腸腫瘍出血の内視鏡下での止

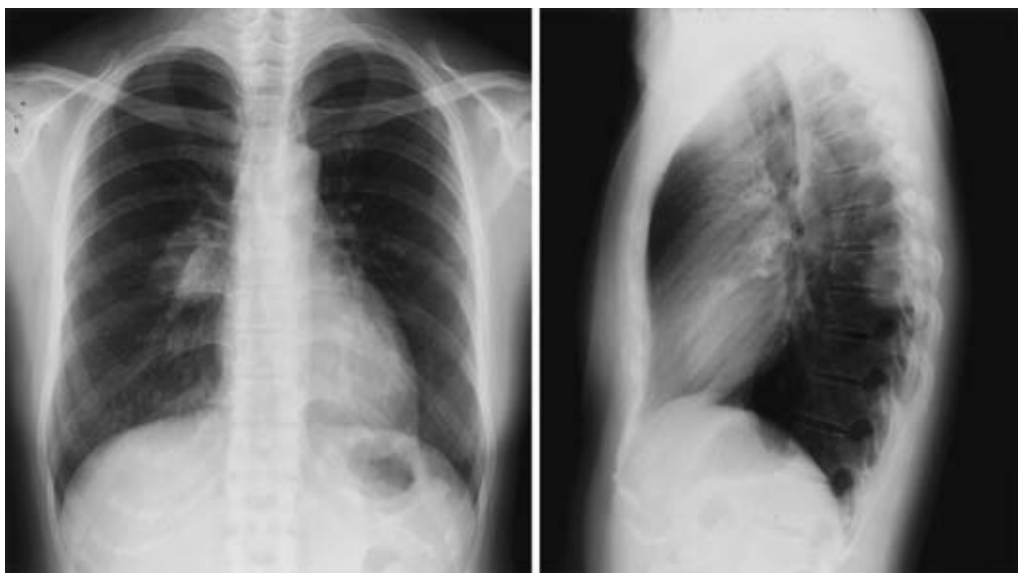


Figure 1. Chest PA view at admission demonstrated an ill-defined 4-cm nodule in the right hilum. Lateral view revealed the lesion to be located in S⁶.

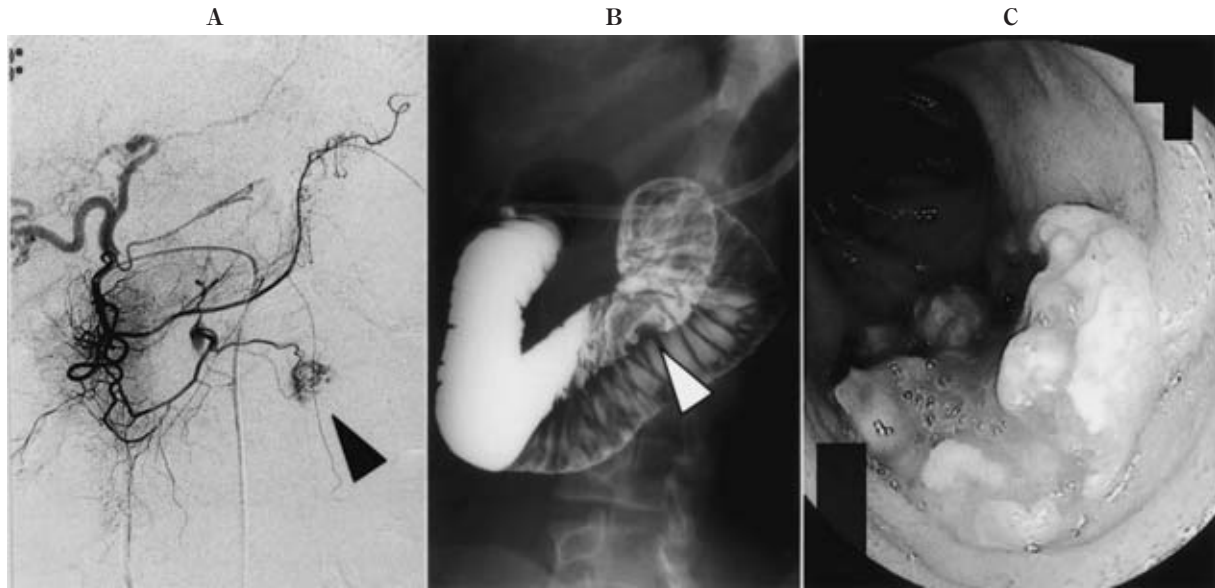


Figure 2. **A:** Abdominal angiographic findings. Tumor staining was observed at the periphery of the first jejunal artery (arrowhead). **B:** X-ray film of the duodenum following a barium meal. The arrowhead indicates a tumor in the ascending portion of the duodenum. **C:** A type 2 hemorrhagic duodenal tumor was confirmed by ultra-thin endoscopy.

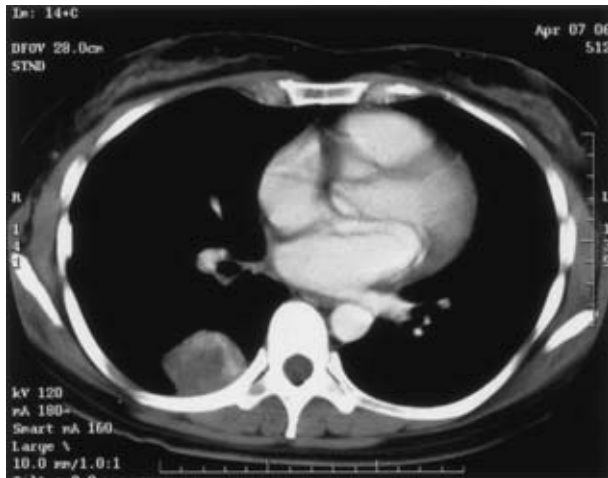


Figure 3. A solid tumor in the right S⁶, 4×3 cm in size, attached to the chest wall was observed in a chest CT scan taken just before operation on the lung.

血は困難なため、2006年2月中旬に十二指腸部分切除を施行した。その後貧血は改善された。

切除標本病理所見(十二指腸)：巨細胞や絨毛癌様の合体細胞や肺大細胞癌様の異型細胞の浸潤がみられ、腫瘍細胞の多くはhCG染色陽性を示した。術直後に血中hCGを測定したところ1953 mIU/mlと高値を示した。

手術(肺)：初診から3ヶ月後のCT再検査で肺病巣の状態に著変なく(Figure 3)、リンパ節腫大もみられず、

また全身検索でも生殖器系を含めて異常所見はみられなかったことから、同年4月上旬に胸腔鏡下右肺下葉切除を施行した。胸壁への癒着、浸潤はみられなかった。

切除標本病理所見(肺)：腫瘍の中心部は広範な壊死と出血の所見を呈し、腫瘍周辺部ではsyncytiotrophoblast様の大型合体細胞を伴う絨毛癌に類似した組織像が散見され(Figure 4A)、一部には異型の強い巨細胞の浸潤増殖を認めた(Figure 4B)。また腺腔形成傾向や角化を認めない大型腫瘍細胞の充実性増殖像からなる大細胞癌様の成分(Figure 4C)もみられるなど、全体にheterogeneousな組織像を示した。これら腫瘍細胞の大部分はhCG染色陽性であった(Figure 4D)。総合的に原発性肺癌およびその十二指腸転移として矛盾せず、病理組織学的に「絨毛癌成分を含む多形癌・pleomorphic carcinoma with choriocarcinomatous differentiation」病理病期T2N0M1 stage IVと診断した。

術後経過：重篤な合併症の発生なく術後10日目に退院した。右肺下葉切除18日後の血中hCG値は1.5 mIU/mlまで低下した。術後補助療法は施行せず、現在非担癌状態で外来通院中である。

考 察

「多形癌, pleomorphic carcinoma」は、1999年新WHO分類,¹ 2003年日本肺癌学会分類² から表記されるようになった肺悪性腫瘍の一種である。「多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」というカテゴリーの中の「紡錘細

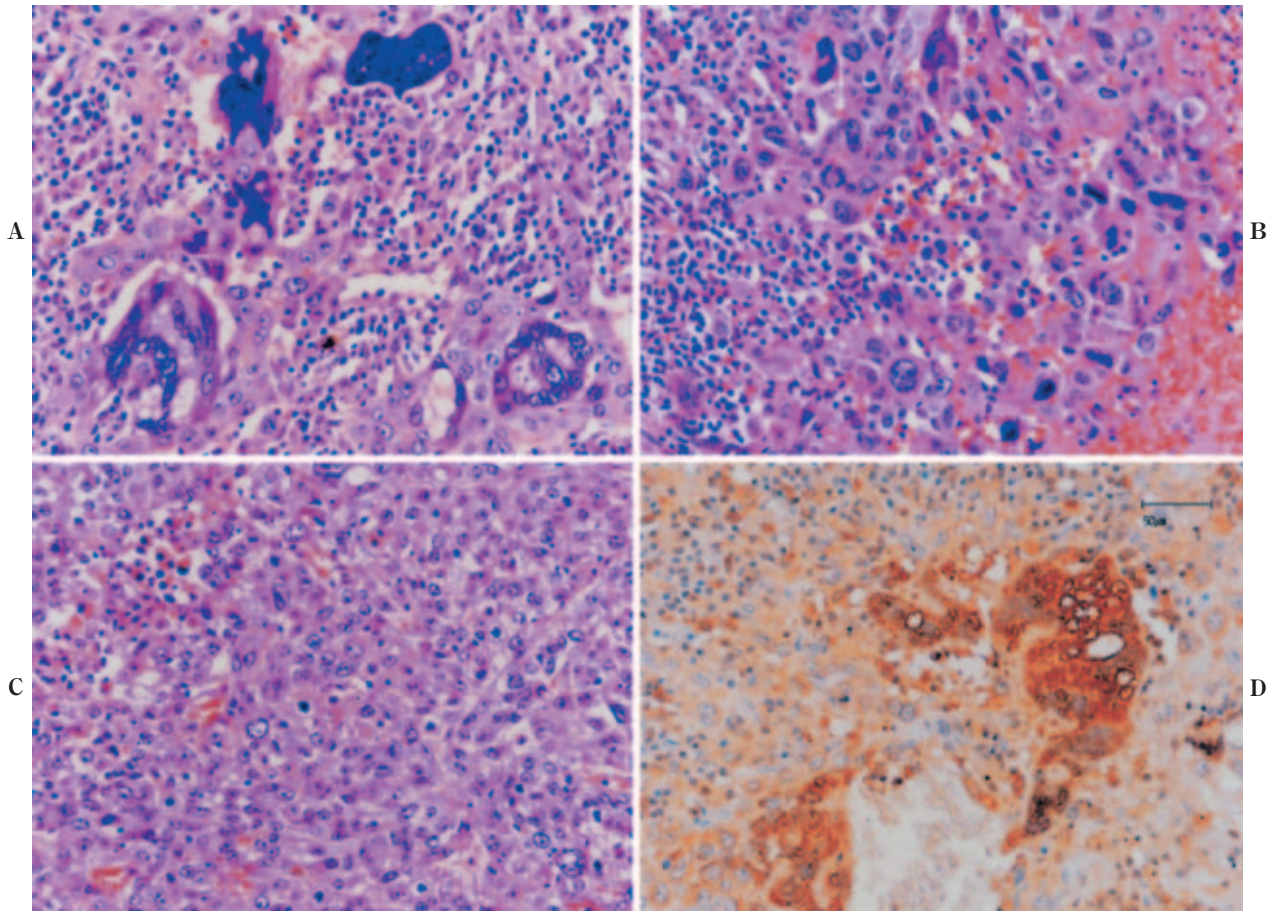


Figure 4. Microscopic appearance of the lung tumor. **A:** Syncytiotrophoblast-like multinuclear and dark cytoplasmic giant cells could be seen. **B:** Giant cell carcinoma components also appeared. **C:** Large cell carcinoma like structures could be seen in other parts. **D:** Immunohistochemical staining for β -hCG demonstrated widespread positivity ($\times 200$. **A, B, C:** H-E staining).

胞あるいは巨細胞を含む癌」の一つに分類されている。非小細胞癌の組織像に加えて紡錘細胞と巨細胞の一方または両者を10%以上含む腫瘍、あるいは紡錘細胞と巨細胞の両者のみからなる腫瘍、と定義される。多形癌の臨床的特徴は、有症状での発見、喫煙者、術前確定診断が困難、急速な増殖、周囲への浸潤性増殖、化学療法に抵抗性、早期に遠隔転移をおこし予後不良、などとされ、全体の5年生存率10%、中間生存期間10ヶ月との報告がある。^{3,4} 脳、骨、肝、副腎、歯肉、軟部組織、骨盤腔内などバリエーションに富んだ、恐らく血行性転移と推測される遠隔転移を来しやすいが、その反面縦隔リンパ節への転移は高悪性度腫瘍の割にそれ程高率ではないという特徴がある。⁸⁻¹⁰

肺癌の消化管転移は比較的稀である。肺癌剖検例に関する峯らの報告¹¹によると、193例中35例(18%)に消化管転移が確認され、組織型は腺癌が21例と最も多く、部位は小腸が最多であった。十二指腸転移に関する文献

的報告も少数にとどまるが、母里らの「36歳女性、hCG高値、絨毛癌様肺腫瘍、十二指腸転移巣からの出血による貧血で発見、外科的切除を行い非担癌生存中」の報告例¹²は自験例に非常に類似しており興味深い。

通常hCGは絨毛組織から分泌され妊娠時に高値となるが、胎状奇胎や絨毛癌などの絨毛性腫瘍、あるいは肺癌を含む他の悪性腫瘍からの異所性産生の際に高値を示す。hCG産生肺癌は形態学的に絨毛癌に類似した病理組織像を呈することが多い。絨毛癌様肺癌の成因にはいくつかの説があるが、妊娠と関連なく発生ししかも腫瘍内に非小細胞肺癌組織像が混在している症例においては、通常の肺癌細胞が増殖の過程で絨毛癌様細胞に分化するという説⁵に説得力がある。

WHO分類や日本肺癌学会分類には「肺原発絨毛癌・primary pulmonary choriocarcinoma」という病理診断名は存在しないものの、過去の文献的報告において、腫瘍の広範囲で絨毛癌様組織所見がみられた場合などにはこ

の名称が使用されている。^{5,7,13} しかし自験例のように hCG 陽性の絨毛癌様組織像がみられるとともに多形癌 (または大細胞癌) の条件を満たすような heterogenous な腫瘍組織像であれば、「絨毛癌様成分を含む多形癌 (大細胞癌)・pleomorphic (large cell) carcinoma with choriocarcinomatous differentiation」という表記が適しているであろう。¹⁴ しかし Ikura らは、肺原発絨毛癌と一部の hCG 産生巨細胞癌との病理学的鑑別は困難であり、その臨床的な意義は少ないと述べている。¹⁵

多形癌^{3,4} と肺原発絨毛癌^{6,7} はともに早期に転移や再発をおこしやすい高悪性度腫瘍であり、その治療方針決定には慎重な判断を要する。しかし両者とも術前の生検による組織型確定診断は困難であり、術後病理検査にてはじめて診断が下されることが多い。また stage IV 肺癌に対する原発巣および転移巣の外科的切除は、局所コントロールや症状緩和などの点で一部の患者に有益な治療手段となりうる可能性はあるものの、やはりその適応には慎重な判断が必要である。第一に手術によって対象病巣の完全切除が見込まれること、第二に現状で腫瘍関連有害事象が存在しているか、あるいは今後腫瘍の増大によって有害事象の出現が高率に予想され、なおかつ手術によりそれらの改善・回避が見込まれること、などが手術を考慮する際のある程度の判断基準と考えている。自験例は内科的処置ではコントロールできない十二指腸出血があり、また肺原発巣は clinical N0 であり、局所コントロールの観点からも手術を選択した。結果的に肉眼的遺残なく病巣を切除でき、十二指腸からの出血もなくなり社会復帰が可能となった。我々は再発リスクを考慮して患者側に術後補助化学療法を選択肢を提示したが、患者本人と家族の意向を尊重し現在までのところ化学療法は施行していない。通常の多形癌の性質からすると薬物治療に抵抗性である可能性はあるが、広範囲に hCG 陽性を示し絨毛癌様成分を含んでいたことを考慮すれば、通常の絨毛癌と同様に化学療法に良好な反応を示す可能性も考えられる。もし今後再発を来した場合には絨毛癌に準じた MAC (MTX + ActD + CPA) あるいは EMA・CO (Etoposide + MTX + ActD + leucovorin + VCR + CPA) などの多剤化学療法が適していると考えられる。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理学のご助言をいただいた当院臨床病理科村岡俊二先生と後藤田裕子先生に、この場をお借りして深謝いたします。

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*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999:14.
2. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版: 2003:110-156.
3. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75 (1 Suppl):191-202.
4. 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.
5. Pushchak MJ, Farhi DC. Primary choriocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:477-479.
6. Arslanian A, Pischedda F, Filosso PL, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125:193-196.
7. Umemori Y, Hiraki A, Aoe K, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2004;24:1905-1910.
8. 南 誠剛, 小牟田清, 辻本正彦, 他. 菌肉転移で発症した肺原発 Pleomorphic Carcinoma の 1 症例. *肺癌*. 2002;42: 595-599.
9. 前田 亮, 阪井宏彰, 上林孝豊, 他. 術後早期再発を来した急速に進行した pleomorphic carcinoma の二切除例. *日呼外会誌*. 2004;18:28-32.
10. 田中浩一, 森 雅樹, 斎藤 司, 他. 急速増大を示した多形癌に対して外科的切除が有益であった 1 例. *肺癌*. 2005;45:745-750.
11. 峯 豊, 中野正心, 伊藤直美, 他. 剖検例からみた肺癌消化管転移の検討. *日本胸部臨床*. 1990;49:819-824.
12. 母里正敏, 河崎秀樹. 外科的切除と化学療法が奏功した絨毛癌の 1 例. *日本胸部臨床*. 2005;64:662-668.
13. 志村龍飛, 戸島洋一, 西脇 徹, 他. 集学的治療を行った脳転移を伴う肺原発絨毛癌の 1 例. *肺癌*. 2002;42:601-605.
14. 原 聡, 廣畑 健, 大塚浩史, 他. 妊娠反応偽陽性にて発見された若年者 hCG 産生肺大細胞癌の 1 例. *肺癌*. 2000;40:63-67.
15. Ikura Y, Inoue T, Tsukuda H, et al. Primary choriocarcinoma and human chorionic gonadotrophin-producing giant cell carcinoma of the lung: are they independent entities? *Histopathology*. 2000;36:17-25.