

多形癌の3例

荒牧竜太郎¹・久良木隆繁¹・白石素公¹・
白日高歩²・鍋島一樹³・渡辺憲太郎¹

要旨—— **背景**. 多型癌は、1999年のWHOによる肺癌の組織学的再分類に伴い、新たに提唱された肺癌の組織型のひとつである。かつて大細胞癌に分類されていた癌もかなり含まれていると考えられる。**症例**. 52歳男性(症例1), 76歳男性(症例2), 80歳女性(症例3)の3例を報告する。前2例は胸壁に浸潤する大きな腫瘤を形成しており、大細胞癌を基礎として巨細胞や紡錘細胞を伴う喫煙男性の多型癌であった。症例3は喫煙歴のない女性に発症した多型癌であり、主腫瘍径が2.5 cmで組織学的に腺癌に紡錘細胞を伴っていた。症例2は化学療法が無効で急速に進行し診断後約2ヵ月で死亡した。症例1と症例3は外科的に切除した後で化学療法を行い、術後11ヵ月、5ヵ月の時点で再発はない。症例1は術前の末梢白血球やCRPの著明な上昇に加えG-CSFが上昇しており、それらが切除後に全て正常域になったことからG-CSFを産生する多型癌と考えられた。**結論**. 多型細胞癌は頻度の少ない稀な肺癌であるにもかかわらず組織学的に多様な肺癌である。今後も症例を集積して、組織学的多様性を加味して臨床的特徴を整理する必要がある。(肺癌. 2007;47:59-64)

索引用語—— 多型癌, 紡錘細胞癌, 巨細胞癌, 顆粒球増殖因子 (G-CSF)

Three Cases of Pleomorphic Carcinoma

Ryutaro Aramaki¹; Takashige Kuraki¹; Motokimi Shiraishi¹;
Takayuki Shirakusa²; Kazuki Nabeshima³; Kentaro Watanabe¹

ABSTRACT—— **Background**. Pleomorphic carcinoma is a histologic subset of lung cancers in the revised classification proposed by WHO in 1999. There maybe many lung cancers that had been previously diagnosed as large cell carcinoma, but are now reclassified as pleomorphic carcinoma. **Cases**. We reported 52- (patient 1) and 76-year-old men (patient 2), and a 80-year-old woman (patient 3). The former 2 patients were smokers with pleomorphic carcinoma composed of large cell carcinoma with giant cells and spindle cells, presenting as a huge mass invading the pleura. In patient 3, a non-smoker, pleomorphic carcinoma measuring 2.5 cm in diameter consisted of adenocarcinoma and spindle-shaped tumor cells as histologic components. Although patient 2 received anti-cancer chemotherapy, response was poor, he rapidly deteriorated and died 2 months after diagnosis. Patients 1 and 3 underwent surgical resection, and are alive without relapse 11 and 5 months after surgery, respectively. In patient 1, elevated levels of serum G-CSF and CRP in addition to peripheral leukocytosis normalized after surgical resection, suggesting that pleomorphic carcinoma of patient 1 was G-CSF-producing. **Conclusion**. Pleomorphic carcinoma is a rare lung cancer with many histologic variations. We need to collect more cases of pleomorphic carcinoma in order to clarify the clinical characteristics of each variant of histology. (*JJLC*. 2007;47:59-64)

福岡大学医学部¹第4内科(呼吸器科),²第2外科,³病理.
別刷請求先: 荒牧竜太郎, 福岡大学医学部第4内科(呼吸器科),
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1.

¹Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, ²Second Department of Surgery, ³Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan.

Reprints: Ryutaro Aramaki, Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan.

Received February 23, 2006; accepted December 18, 2006.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS— Pleomorphic carcinoma, Spindle cell carcinoma, Giant cell carcinoma, Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

はじめに

1999年WHOは“Histological Typing of Lung and Pleural Tumors”を改定した(第3版)^{1,2}。その後日本肺癌学会もWHOの分類に準拠した改定をした³。それによれば多型癌(pleomorphic carcinoma)は、癌肉腫(carcinosarcoma)や肺芽腫(pulmonary blastoma)とともに肉腫あるいは肉腫様成分を含む癌の中に分類されており、肉腫様成分たる紡錘細胞や巨細胞を構成成分として少なくとも10%以上含む低分化の非小細胞癌である。非小細胞癌は扁平上皮癌、腺癌、あるいは大細胞癌のいずれであってもよいが、腫瘍細胞が全て紡錘細胞や巨細胞であることもある。WHOの改定第2版⁴によれば紡錘細胞癌(spindle cell carcinoma)は扁平上皮癌に、巨細胞癌(giant cell carcinoma)は大細胞癌に分類されているが、扁平上皮や腺細胞への分化を示さない紡錘細胞癌がある。また紡錘細胞癌や巨細胞癌は、1)併存することが多くそれぞれ単独で存在する症例は少ない、2)他の組織型の肺癌を伴うことがしばしばである、3)高齢、喫煙男性に好発する、4)末梢発生で、胸壁浸潤や遠隔転移が多い予後の悪い肺癌である、などの特徴を有しており⁵、第3版で既存の4つの主たる肺癌の組織型から分離され、新たに多型癌として登場し肺癌の中で特異な地位を占めるに至った^{1,2}。

多型癌はこのように明確に定義されたが、組織学的所見の幅がかなり広い。臨床所見をまとめて論ずることは必ずしも容易ではなく、今後症例を集積してさらに検討する必要があるように思われる。多型癌の3症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 1

症例：52歳男性。

主訴：発熱、喀痰、咳嗽。

現病歴：2005年3月下旬、発熱や咳嗽を自覚した。胸部X線写真で右上肺野の腫瘤を発見され近医に入院した。白血球増多とCRPの上昇があり、抗生物質を点滴されたが改善なく4月中旬精査加療のため当科に転院した。

既往歴：29歳、肺結核症。

喫煙歴：30～40本/日×31年間。

入院時身体所見：身長173cm、体重53kg、体温38.4℃、脈拍84/分、整、血圧130/78mmHg。正常肺胞

呼吸音。両下肢に軽度の脱力があったが、腱反射の減弱や明らかな左右差はなかった。

入院時検査所見：末梢血白血球が増加し正球性低色素性貧血を認めた。CRPが著明に上昇し軽度の肝機能障害があったが、CEA、SCC、CYFRA、ProGRP、NSEなどの腫瘍マーカーは全て陰性であった(Table 1)。1年前の胸部X線写真では両側肺尖部に陳旧性肺結核と胸膜肥厚があった。入院時のX線写真で辺縁が比較的平滑な径6cmの腫瘤が右上肺野に出現していた。胸部CT上右S²に最大径約6cmの充実性の腫瘤を認め周囲を圧排しながら増大していた。縦隔リンパ節の明らかな腫大はなかった(Figure 1)。

Table 1. Laboratory Data on Admission

Blood count		Patient 1	Patient 2	Patient 3
RBC	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	297	395	408
Hb	(g/dl)	9	10.8	12.1
WBC	(/ml)	27400	7400	6500
Band + Seg	(%)	85	73.9	63.7
Baso		0	0.3	0.3
Eosin		0	4.7	3.7
Lymph		10	13.8	27.6
Mono		5	7.3	4.7
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	46.4	25.6	23.9
Tumor markers				
CEA	(ng/ml)	4.2	1.5	1.2
SCC	(ng/ml)	1.3		
CYFRA	(ng/ml)	0.6	2.6	1.3
NSE	(ng/ml)	6.4	84	
ProGRP	(pg/ml)	16	21.2	44.8
Blood chemistry				
Total protein	(g/dl)	7.2	7.2	6.5
Albumin	(g/dl)	3.2	3.1	4
Total bilirubin	(mg/dl)	0.6	0.9	0.6
AST	(IU/l)	61	14	16
ALT	(IU/l)	57	8	11
LDH	(IU/l)	160	294	213
BUN	(mg/dl)	16	12	19
Creatinine	(mg/dl)	0.8	0.8	0.9
CRP	(mg/dl)	20.4	3.2	0.1
Na	(mEq/l)	129	135	145
K	(mEq/l)	4.4	4.6	4.8
Cl	(mEq/l)	93	99	106
G-CSF	(pg/ml)	148		

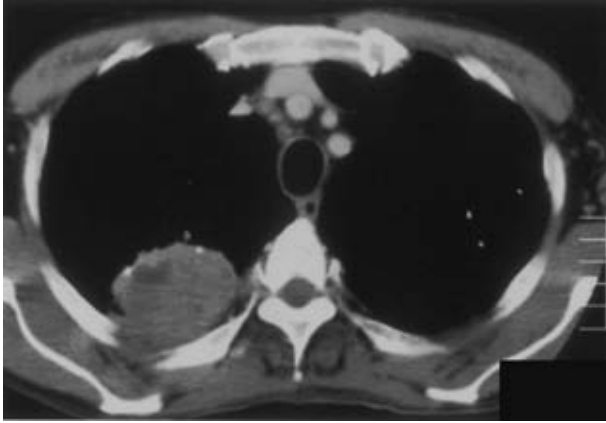


Figure 1. The right upper lobe mass in patient 1 measured 6×4.5 cm with a low attenuation area and punctate calcified nodules extending to the pleura.

入院後経過：発熱，白血球増多，CRPの上昇があり肺化膿症が当初疑われたが，抗菌薬が無効でありG-CSFが上昇していたことからG-CSF産生肺癌を考えた。他臓器に遠隔転移を疑わせる病変はなく，2005年4月下旬右上葉切除と縦隔リンパ節郭清が施行された。組織学的に大細胞癌を腫瘍の主成分として巨細胞を混じた肺癌，すなわち多型癌と診断された (Figure 2)。病理学的検索で臓側胸膜への浸潤は認められたが胸壁への直接浸潤は認められなかった。術後発熱などの症状が消失し，WBC，CRP，G-CSF (10 pg/dl未満)も正常化した。その後CDDP+CPT-11を2コース施行した。腎機能障害が出現したのでその後CDBCA+CPT-11を2コース追加し，2006年2月現在再発なく経過している。

症例 2

症例：76歳男性。

主訴：血痰。

現病歴：2004年2月頃より咳嗽や血痰が出現した。6月初旬イレウスで近医に入院した。胸部X線写真で右上葉S²に径6cmの腫瘍を認め，6月中旬右上肢の麻痺が出現し6月下旬当科に入院となった。

既往歴：胃潰瘍による幽門切除術，肺結核，結核性胸膜炎。

喫煙歴：15本/日×25年間 (45歳より禁煙)。

入院時身体所見：身長152cm，体重36.7kg，体温37.2℃，脈拍68/分，整，血圧142/72mmHg。正常肺呼吸音。右上肢の麻痺を認めた。

入院時検査所見：軽度の小球性低色素性貧血や低アルブミン血症があり，LDHとNSEが上昇していた (Table 1)。胸部X線写真で右中肺野に直径5.5cmの腫瘍影があり一部胸膜の石灰化を認めた。胸部CTでは右S²に

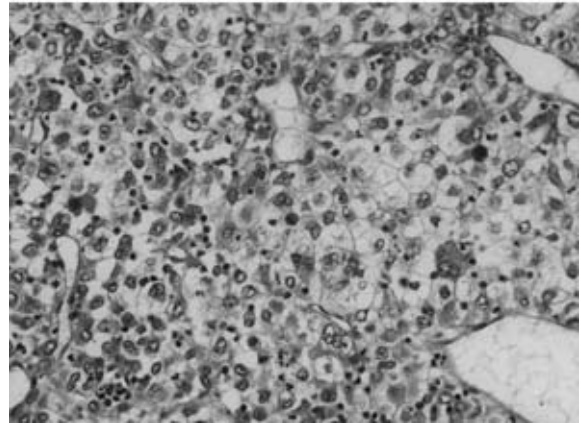
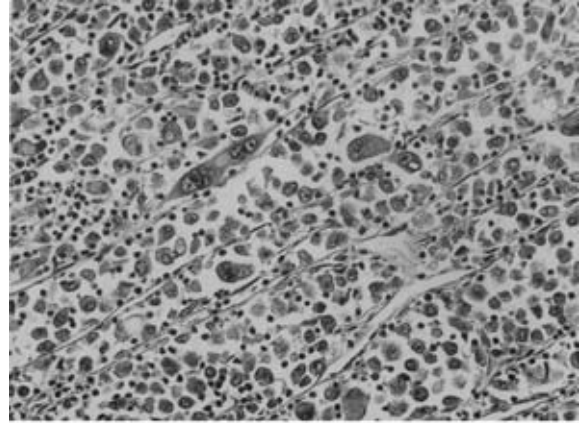


Figure 2. In patient 1, tumor cells with rhabdoid features proliferated diffusely without definitive squamous or glandular differentiation, intermingled with bizarre giant cells (a). Tumor cells in another area had clear cytoplasm (b) (H.E. stain ×200, original magnification).

径5.5cmの圧排性に増殖する腫瘍を認め，内部は不均一であった (Figure 3)。腹部CTで左副腎の腫大があり，頭部MRIで左頭頂葉に周囲に浮腫を伴う径3cmの結節があった。

入院後経過：腫瘍の増大速度が速く，かつNSEが上昇していることから，組織学的診断は得られなかったが脳と副腎の転移を伴う肺癌と診断した。脳転移に対し副腎皮質ステロイドに加えX-ナイフによる照射を行った。小細胞癌を念頭におきCDDP+CPT-11による化学療法を開始したが，腫瘍はさらに増大し8月上旬に死亡した。剖検の組織学的検討で，大細胞癌に紡錘形細胞と巨細胞を混じる多型癌と診断された (Figure 4)。また剖検時両側肺は胸壁に癒着していた。腫瘍部分は胸壁と一体化し，胸壁への直接浸潤を認めた。

症例 3

症例：80歳女性。

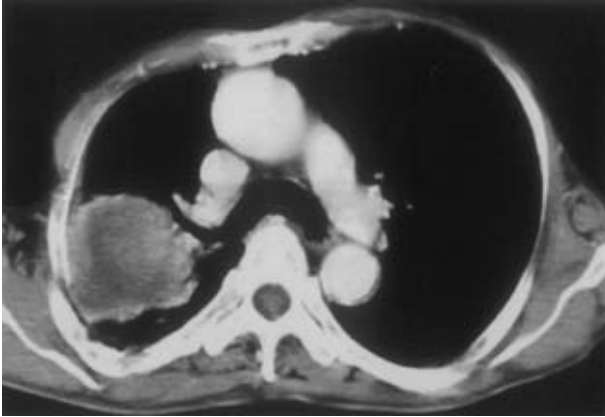


Figure 3. The right upper lobe mass in patient 2 measured 5.5×5.5 cm with an extensive low attenuation area.

主訴：とくになし。

現病歴：2005年8月近医で胸部X線写真を撮り左肺の異常陰影を指摘され、同年9月初旬当科に入院となった。呼吸器症状はない。

既往歴：69歳良性甲状腺腫切除、73歳横行結腸癌切除術。

喫煙歴：なし。

入院時身体所見：身長155 cm，体重47.9 kg，体温36.5℃，脈拍70/分，整，血圧128/70 mmHg。正常肺胞呼吸音。

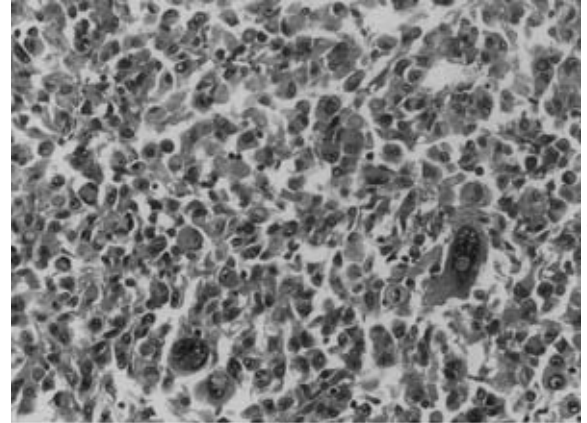
入院時検査所見：検索した腫瘍マーカーに異常なし (Table 1)。胸部X線写真で左上肺野に不整形結節影があった。胸部CTでは左S¹⁺²に径2.0 cmの辺縁不整の充実性結節を認めた (Figure 5)。また同区域には径7 mmのすりガラス状小結節もあり，S³に長径2 cmの不整形充実性結節があった。

入院後経過：気管支鏡検査を行い悪性所見は得られなかったが，肺癌を疑い2005年9月下旬左上葉切除術が行われた。S¹⁺²の最も大きな結節は腺癌に紡錘形細胞を混じる多型癌 (Figure 6)であったが，それ以外の同一肺葉内にある結節は高分化腺癌であり，肉腫様の腫瘍細胞はなかった。臓側胸膜への浸潤は病理学的検索でも認められなかった。

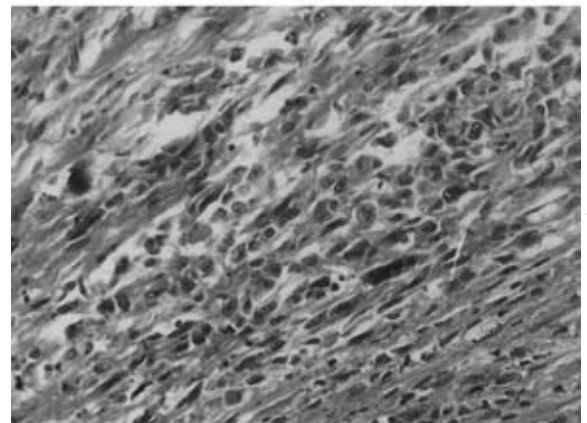
上皮への分化を示す腫瘍細胞であることを確認するためにcytokeratin (AE1/AE3)染色が行われ，症例1～3の肉腫様細胞がいずれも陽性であった。

考 察

多型癌は全肺腫瘍の0.1～0.3%^{5,6}を占めるに過ぎない稀な腫瘍である。非小細胞癌としての随伴組織型は腺癌45%，大細胞癌25%，扁平上皮癌8%，小細胞癌1%⁵となっている。1995年に出たAFIPの“Tumors of the



a



b

Figure 4. In patient 2, large polygonal tumor cells without definitive squamous or glandular differentiation proliferated diffusely, intermingled with bizarre giant cells (a). Tumor cells in another area appeared spindle-shaped with giant cells (b) (H.E. stain ×200, original magnification).

Lower Respiratory Tract”⁵によれば肺癌における大細胞癌の頻度は9.7%に過ぎず，かつて大細胞癌と診断されていた中に現今の定義に照らせば多型癌に当てはまる症例がかなり含まれていると考えられる。肉腫様成分を除く癌組織部分 (腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌，小細胞癌のいずれか)が全体の90%を占めていても多型癌となり，個々の多型癌の症例の臨床所見が，その症例の優勢な組織像を有する肺癌に伴う臨床所見と差異があるかを検討する必要がある。

文献に報告されている症状は咯血，胸痛や咳嗽が多く，平均年齢は60～65歳である。男女比は3～10対1と圧倒的に男性に多い。60～90%の患者に喫煙歴があり喫煙との関連性も高いと考えられている。急速に増大する腫瘍の傾向を反映し，壊死を伴い胸部CT上腫瘍内部に低吸収域を伴う症例も多く報告されている。腫瘍の平均長径は6～7 cmと大きく，60～90%の症例が末梢発生である。胸壁浸潤が多いのもこの腫瘍の特徴であり，早期に

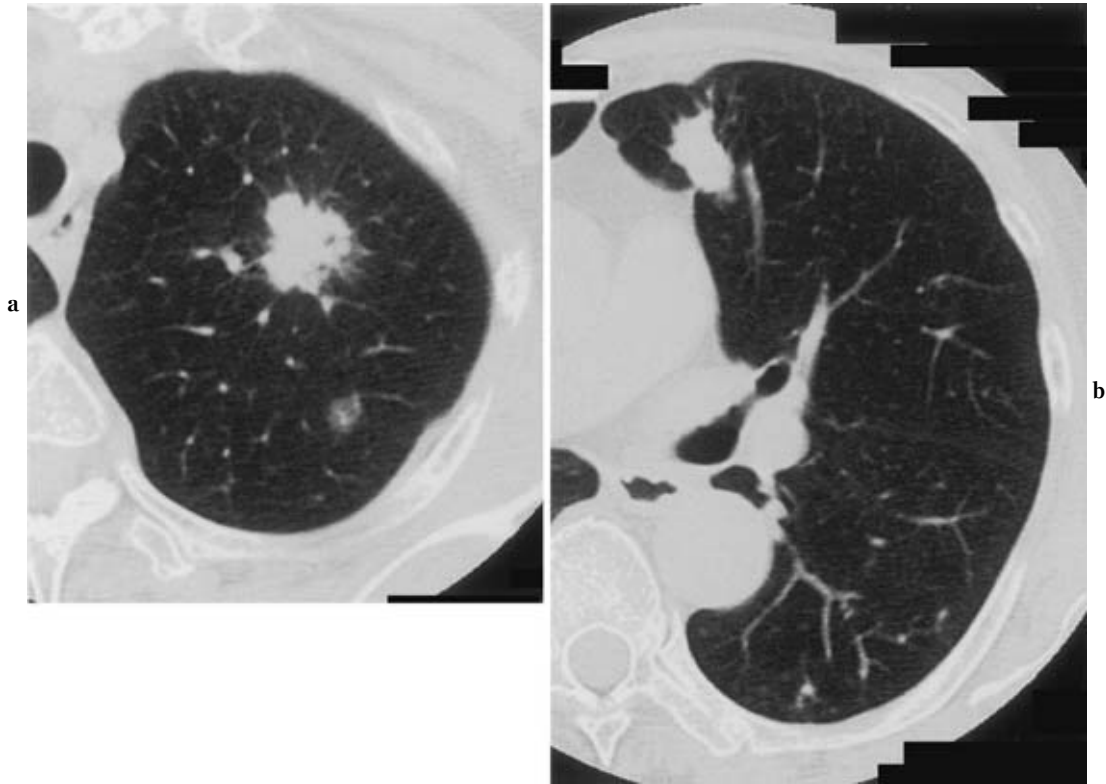


Figure 5. The irregularly shaped nodule measured 2.0×1.8 cm, a ground-glass nodule measured 0.7×0.7 cm in left S¹⁺² (a), and a solid nodule measured 2.0×1.5 cm in left S³ (b) were recognized in patient 3.

胸膜に浸潤する傾向がある。⁶⁻⁸

予後は非常に悪く、Fishbackら⁶の報告では69例中53人(77%)が7日~6年の間に死亡しており、生存期間の中央値は10ヵ月であった。5年間生存したのは8人(12%)に過ぎず、全例がI期であった。Rossiら⁷の報告をみても(75例中3例の癌肉腫と1例の肺芽腫が含まれているが)I期が31ヵ月、II、III期でそれぞれ10.5、9ヵ月となっている。

化学療法は現在のところ非小細胞癌に準じてCDDPを基本にしてCPT-11、GEM、VP-16などとの併用療法などが試されている。扁平上皮癌に伴う多型癌でCDDPとVNRのレジメンが有効であったという報告⁹があるが、標準治療となりうるような化学療法は確立されていない。^{6,10,11}

症例1と2は大細胞癌が大半を占める肺癌であり、腺細胞や扁平上皮に分化した癌細胞は見当たらないのに対して、症例3は腺癌と紡錘細胞からなる多型癌であり、前二者と症例3とは画像を含めた臨床背景がかなり異なっている。

症例1と2は発見時の腫瘍径がいずれも約5.5~6 cmと大きく喫煙歴もあり、諸家の報告に一致する。しかし

症例3は腫瘍径が小さく喫煙歴のない女性であった。左上葉S³に存在する最大径2.0 cmの主腫瘍は腺癌を背景にして紡錘細胞癌を伴っており多型癌の基準は満たしていたが、同一肺葉内の舌区にある多発性小結節は高分化腺癌のみで肉腫様成分を含んでおらず、二重癌の可能性もあった。

症例1は腫瘍内部の低吸収域に加えて末梢血白血球の著明な上昇やCRPの上昇があり肺膿瘍と鑑別する必要があった。血中のG-CSFが上昇しており、G-CSF産生腫瘍であったことが白血球増多の原因であったと考えられた。多型癌に伴うG-CSF産生腫瘍のまとまった報告は未だない。Kasugaら¹²は血中G-CSF、GM-CSFもしくはIL-6が上昇している肺癌、すなわち腫瘍関連白血球増多(tumor-related leukocytosis, TRL)を伴う肺癌に関する報告をした。それによればTRLを示す肺癌はほとんど非小細胞癌であり、とりわけ大細胞癌(11例中6例にTRLがみられた)に多くその半数がG-CSF産生腫瘍であった。しかしこれは多型癌の概念が確立する前のデータであり、肺癌分類の改定版に準拠したTRLに関するデータを集積する必要がある。

多型癌は稀な肺癌であるにもかかわらず、“多型”とい

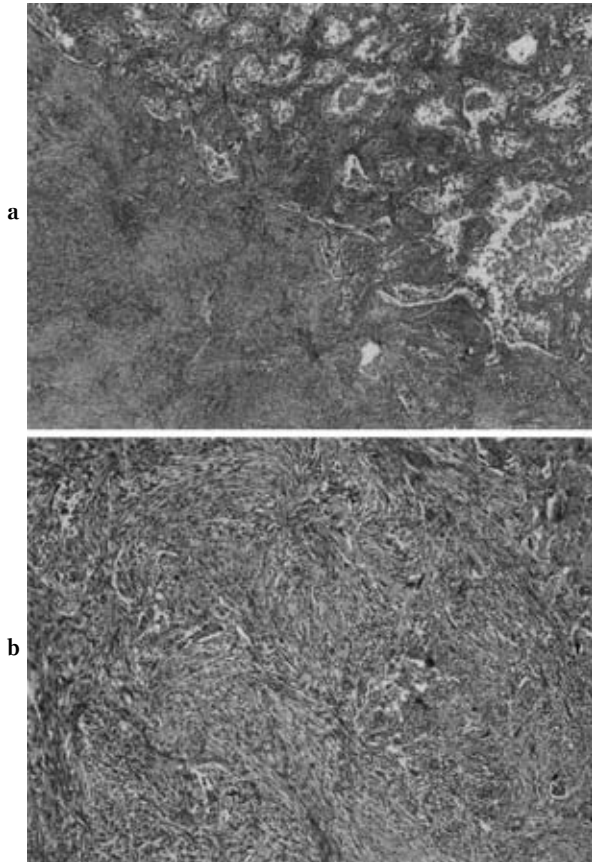


Figure 6. **a.** Well-differentiated adenocarcinoma (right upper area) with spindle cell carcinoma (left lower area) (H.E. stain $\times 40$, original magnification). **b.** Spindle-shaped cancer cells proliferated in storiform or streaming pattern without definitive squamous or glandular differentiation. Giant cells were scattered haphazardly among spindle cells (H.E. stain $\times 100$, original magnification).

う定義を満たせば4つの主たる肺癌のどの亜型が優勢な組織像であっても全て多型癌になるという、多様な肺癌

の集合である。今後組織学的多様性を加味して臨床的特徴を整理することが望まれる。

REFERENCES

1. Histological typing of lung and pleural tumors. *World Health Organization international histological classification of tumors*. 3rd ed. New York: Springer; 1999.
2. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
3. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改定第6版. 東京: 金原出版; 2003:110-156.
4. Histological typing of lung tumours. *World Health Organization international histological classification of tumors*. 2nd ed. Geneva: 1981.
5. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the lower respiratory tract*. 3rd ed. Washington: AFIP; 1995:259-278.
6. 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.
7. 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.
8. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology*. 2004;232:554-559.
9. 鍋木大輔, 富澤由雄, 佐藤 賢, 他. Cisplatin + Vinorelbine による化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の1例. *日胸*. 2005;64:173-178.
10. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1742-1747.
11. 明田晶子, 山田 玄, 明田克之, 他. 若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の2例. *日呼吸会誌*. 2004;42:164-169.
12. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2399-2405.