肺癌肉腫の２例

阪本　仁[1]・小阪真二[1]・原　克之[2]・土屋恭子[1]

要旨 ―― 背景. 肺癌肉腫は癌腫と真の肉腫成分との混在からなる稀な悪性腫瘍である．**症例 1.** 夜間咳嗽を主訴とした67歳男性．胸部CTで右上葉に5.5×2.8×2.3 cmの腫瘍を認めた．気管支検査で右B[1]入口部に赤色のポリープ状の腫瘍を認めた．右肺上葉切除，リンパ節郭清（ND2a）を行い，肺癌肉腫，pT2N0M0，IB期と診断．術後200日目の頭部CTで脳転移を認め，摘出術を施行．**症例 2.** 胸部異常陰影を主訴とした74歳男性．大動脈瘤人工血管置換術後の経過観察中，胸部CTで右下後縦隔から右胸腔内に位置する6.2×4.4×3.7 cmの腫瘍，縦隔リンパ節腫脹，両肺野に多発結節影を認め，骨シンチで多発骨転移を認めた．胸腔鏡下生検で肺癌肉腫と病理診断し，cT2N2M1（PUL，OSS），IV期と診断．シスプラチン，ビノレルビンによる化学療法を施行し原発巣の縮小を認めたが，癌性髄膜炎にてCT発見より約6ヵ月後に死亡．**結論.** 肺癌肉腫の外科的切除による長期生存例の報告も認めるが，肺癌肉腫全体の予後は不良とされる．肺癌肉腫に対する手術適応と抗癌剤治療については，さらなる症例の集積による検討が必要である．（肺癌．2007;47:877-882）

索引用語 ―― 肺癌肉腫，外科的切除，化学療法

Two Cases of Pulmonary Carcinosarcoma

Jin Sakamoto[1]; Shinji Kosaka[1]; Katsuyuki Hara[2]; Kyoko Hijiya[1]

ABSTRACT ―― Background. Pulmonary carcinosarcoma is a rare malignant tumor that contains both carcinoma and a true sarcomatous component. ***Case 1.*** The patient was a 67-year-old man who complained of nocturnal cough. Chest CT showed a 5.5×2.8×2.3 cm tumor. Bronchoscopy revealed a fungiform tumor at the inlet of right B[1]. Right upper lobectomy and lymph node dissection (ND2a) were performed, and pathological examination revealed carcinosarcoma (pT2N0M0, stage IB). On postoperative day 200, head CT revealed a brain metastasis. Resection of the brain tumor was subsequently performed. ***Case 2.*** The patient was a 74-year-old man with abnormal chest CT findings. During follow-up after graft replacement of an aortic aneurysm, chest CT scans revealed a 6.2×4.4×3.7 cm tumor extending from the right postero-inferior mediastinum to the right thoracic space, mediastinal lymph node enlargement, and nodules in the bilateral lung fields. Bone scintigraphy showed multiple bone metastases. Pathological examination of a thoracoscopic biopsy specimen revealed pulmonary carcinosarcoma. Therefore, he was diagnosed as having stage IV carcinosarcoma, cT2N2M1 (PUL, OSS). Chemotherapy was given with cisplatin and vinorelbine, and the primary tumor decreased in size. However, he died of meningeal carcinomatosis about 6 months after the CT detected the tumor. ***Conclusion.*** Some resected cases of carcinosarcoma are reported to achieve long-term survival, but the overall prognosis of this malignancy is reported to be poor. We believe that surgery and chemotherapy for pulmonary carcinosarcoma need to be assessed by accumulation of more cases.(*JJLC.* 2007;47:877-882)

KEY WORDS ―― Pulmonary carcinosarcoma, Surgical resection, Chemotherapy

島根県立中央病院 [1]呼吸器外科，[2]呼吸器科．

別刷請求先：阪本　仁，島根県立中央病院呼吸器外科，〒693-8555　島根県出雲市姫原4丁目1番地1(e-mail: jins10212004@yahoo.co.jp)．

[1]Department of Thoracic Surgery, [2]Department of Respiratory Medicine, Shimane Prefectural Central Hospital, Japan.

Reprints: Jin Sakamoto, Department of Thoracic Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital, 4-1-1 Himebara, Izumo-shi, Shimane 693-8555, Japan (e-mail: jins10212004@yahoo.co.jp).

Received June 4, 2007; accepted September 19, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

肺癌肉腫は，2003 年刊行の第 6 版肺癌取扱い規約で，多形，肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌の中に分類され，癌腫と真の肉腫との混在からなる悪性腫瘍として定義された．今回，我々は肺癌肉腫の 2 例を経験したため，文献的考察とともに報告する．

症例 1

症例：67 歳，男性．

主訴：夜間咳嗽．

既往歴：1991 年に胃癌に対して幽門側胃切除．

家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：30 本/日，47 年間．

現病歴：2006 年 8 月初旬より夜間咳嗽があり，胸部 X 線を施行したところ，異常陰影を指摘され，当科を紹介となった．

入院時現症：身長 162.4 cm，体重 54.2 kg，体温 36.5℃，血圧 157/80 mmHg，脈拍 60/分，整．呼吸音・心音異常なく，腹部異常なし．四肢に浮腫なし．

入院時検査所見：腫瘍マーカー（CEA，SLX，CA19-9，SCC，シフラ，proGRP）では，SCC のみが 1.7（正常値 0〜1.5）ng/ml と軽度の上昇を認めた．血算，血液生化学検査に異常を認めなかった．

入院時胸部 CT（2006 年 8 月，Figure 1）：右上葉に，上下方向に 5.5 cm，横断面にて 2.8×2.3 cm の腫瘤が気管支内腔を充填するように中枢側へ進展していた．腫瘤の境界は明瞭で，内部に石灰化と考えられる陰影を認めた．2005 年 12 月に胸部 CT を施行していたが，異常陰影は認めなかった．

気管支鏡検査：右 B^1 にポリープ状に突出する赤色の腫瘤を認めた．易出血性であると考えられたため，生検は行わなかった．

術前診断：肺癌の疑い，cT2N0M0 として診断，切除目的に手術を行った．

手術所見：右上葉切除，リンパ節郭清（ND2a）を行った．上葉気管支断端は術中迅速検査にて陽性であり，楔状切除を行い，断端が陰性であることを確認した．

摘出標本肉眼所見（Figure 2）：6.2×3.5×3.3 cm の白色，境界明瞭な充実性腫瘍であった．右 B^1 内腔に沿って上葉気管支中枢側にまで進展していた．

病理組織所見（Figure 3）：角化を含む扁平上皮癌（A），軟骨骨肉腫（B），肉腫様組織（C）と骨肉腫成分を認めた．肺癌肉腫と診断された．郭清したリンパ節（＃1，2，3，4，7，10，11）に転移を認めなかった．

術後経過：以上より肺癌肉腫，pT2N0M0，IB 期と診断した．術後 190 日目ごろより左右失認，頭痛を認め，術後 200 日目の頭部 CT にて右前頭葉に 5×4 cm 大の腫瘍を認めた．術後 206 日目に当院脳神経外科にて脳腫瘍摘出術を施行した．摘出標本の顕微鏡所見ではその大部分が肺癌肉腫の肉腫成分であり，脳転移と考えられた．免疫染色を追加したところ，肉腫成分の一部が AE1/AE3 陽性であり，上皮成分が含まれていることが示唆された．現在，術後経過観察中である．

症例 2

症例：74 歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：1986 年に胃癌に対して幽門側胃切除術，1997 年に腹部大動脈瘤に対して人工血管置換術，2000 年に大動脈弓部動脈瘤に対して人工血管置換術，2001 年に残胃癌に対して残胃切除術を施行．

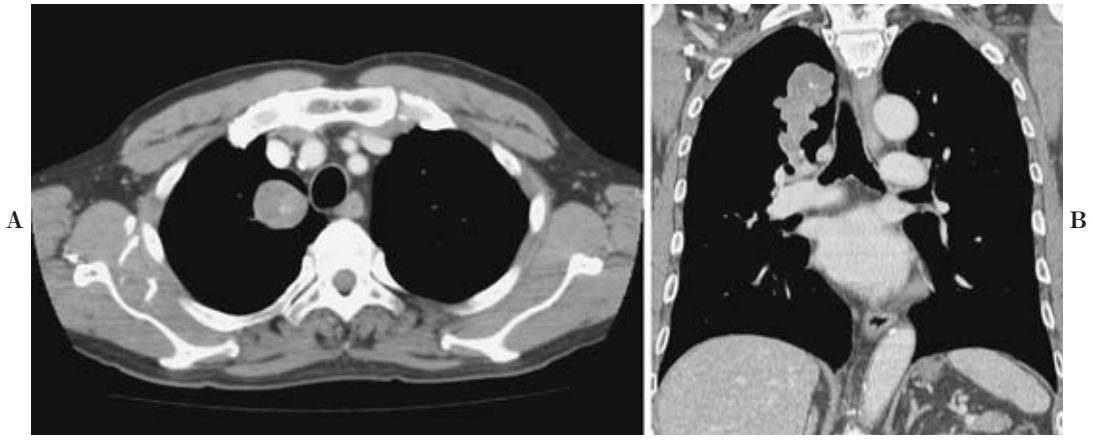

Figure 1. Chest CT showed a 5.5×2.8×2.3 cm mass with a clear border and calcification in the right upper lobe, extending into the right upper lobe bronchus.

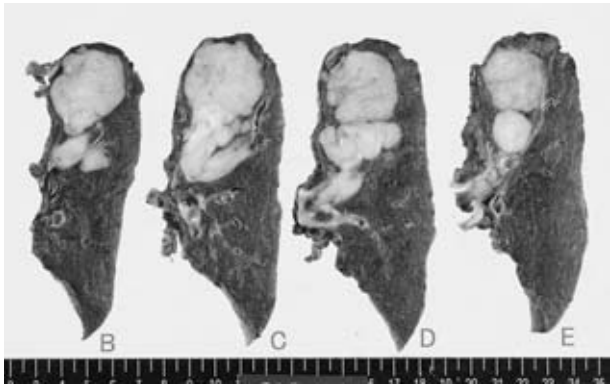

Figure 2. A cut surface of the resected specimen showed a 6.2×3.5×3.3 cm white tumor with a clear border. The tumor extended through the lumen of B^1 to the proximal side of the right upper lobe bronchus.

家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：20 本/日，40 年間．

現病歴：大動脈瘤人工血管置換後の経過を当院にて経過観察中であった．

入院時現症：身長 167.0 cm，体重 47.0 kg，体温 37.0℃，血圧 127/74 mmHg，脈拍 106/分，整．呼吸音・心音異常なく，腹部異常なし．四肢に浮腫なし．

入院時検査所見：WBC 6200/μl，Hb 9.9 g/dl，LDH 462（正常値 120～240）IU/*l*，AST 54（正常値 3～40）IU/*l*，Na 132.2 mmol/*l*，PT-INR 1.33 であり，貧血，高 LDH 血症，軽度の肝障害，低ナトリウム血症，プロトロンビン時間の軽度延長を認めた．腫瘍マーカーでは CEA は 11.8（正常値 0～5）ng/ml，CA19-9 が 43.0（正常値 0～37）U/ml と上昇を認めた．

入院時胸部 CT（2006 年 10 月，Figure 4）：右後下縦隔から右胸腔内に，大きさが 62×44×37 mm で内部が不均一な濃度を呈する腫瘤影を認めた．また両肺野に 5～10 mm 程度の多発結節影を認めた．同 2 月にも CT を施行されていたが，腫瘤影，結節影ともに認められなかった．

入院経過 1：胃癌の再発も疑われたため，2006 年 11 月，上部消化管内視鏡下に超音波穿刺を施行した．病理検査では悪性腫瘍との診断を得たが，胃癌は否定的とされた．そのため，確定診断のため，同 12 月右胸腔鏡下生検を行った．

手術所見（Figure 5）：鉗子にて下葉を把持したところ，腫瘍は下葉と連続した状態で，縦隔より離れることを確認し，下葉に発生した腫瘍と考えられた．その腫瘍を鉗子にて生検した．さらに，S^9 末梢の肺結節に対して肺部分切除を行った．

病理組織所見（Figure 6）：S^9 末梢肺結節標本から，軟骨肉腫（A），腺癌成分（B）が認められた．免疫染色では cytokeratin 7 が一部で陽性，surfactant apoprotein A は陰性であり，肺原発とは断言できなかった．しかし，既往の胃癌の組織像とは，軟骨肉腫成分を伴っていることからも明らかに異なっていた．以上から，肺癌肉腫と診断された．また，右下葉に存在し，原発巣と考えられた腫瘍の生検組織からは軟骨肉腫は認められなかった．しかし，上皮成分と間葉成分が混在しており，同一の腫

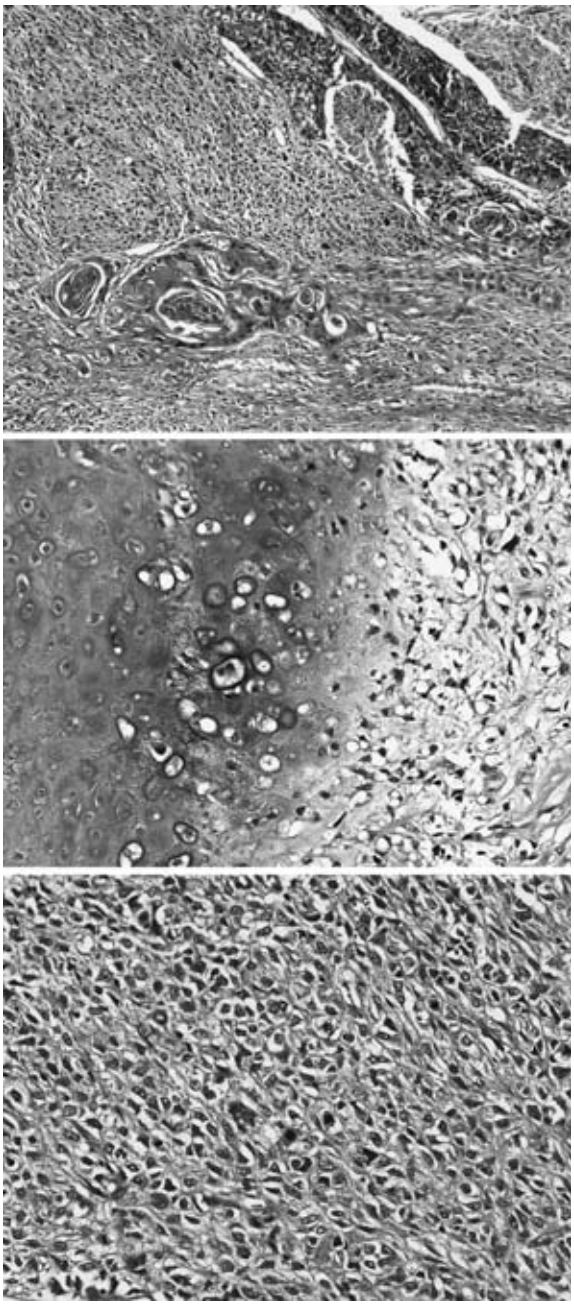

Figure 3. A photomicrograph of the tumor revealed squamous cell carcinoma with keratinization（**A**），chondrosarcoma（**B**），and a sarcomatous lesion（**C**）.

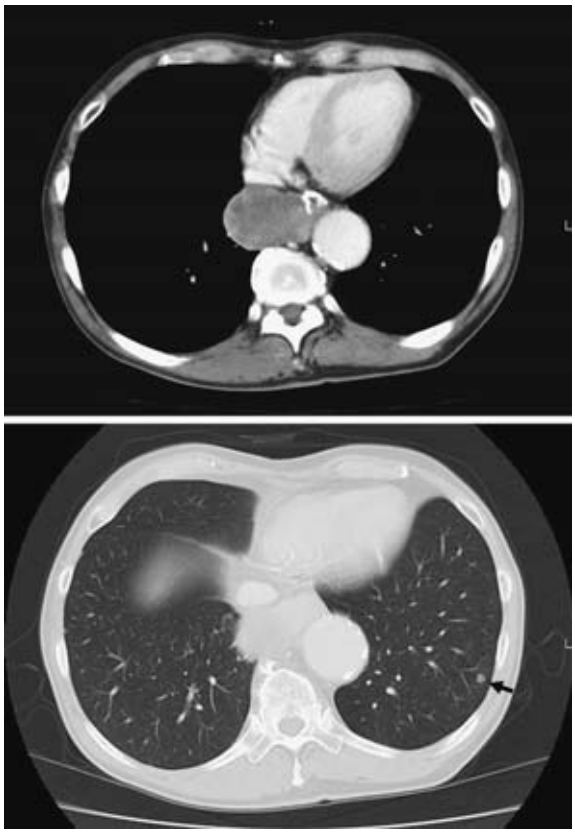

Figure 4. Chest CT revealed a 6.2×4.4×3.7 cm tumor extending from the right postero-inferior mediastinum to the right thoracic space (**A**), a nodule in the left lung field (**B**).

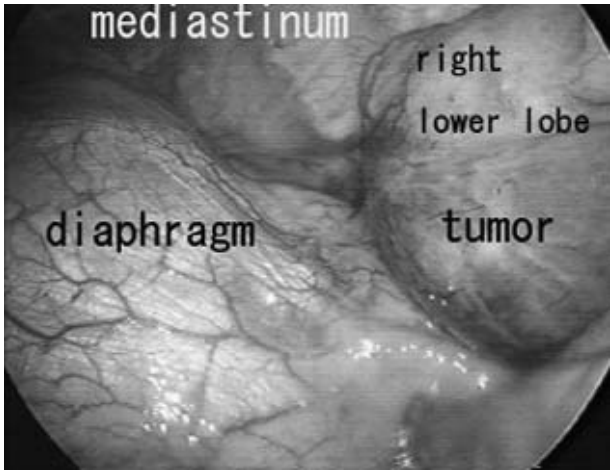

Figure 5. Intraoperative view of the right thoracic space revealed the tumor was connected with the right lower lobe and was separated from the mediastinum.

瘍と考えられた.

入院経過2：骨シンチにて脊椎に多発骨転移を認めた. 以上より, 肺癌肉腫, cT2N2M1 (PUL, OSS), IV期と診断した. 2007年1月より抗癌剤治療シスプラチン80 mg/m^2, 第1日目＋ビノレルビン20 mg/m^2, 第1, 8日目, 1コース28日を3コース施行した. 1コース目は食欲不振が強く, 中心静脈カテーテルからの高カロリー輸液を併用して行った. しかし, 1コース目終了後より, 経口摂取が良好となり, 2コース目以後は末梢ルートにて施行可能となった. また, 治療開始前 (2006年12月) と3コース終了後 (2007年3月) のCTを比較すると, 右肺原発巣は最長径(80→65 mm), 横断面(73×51→48×35 mm) では縮小傾向を認めた. さらに, 腫瘍マーカーはCEAが治療前後で11.8→7.8 (正常値0～5) ng/mlと減少し, CA19-9が治療前に43.0→192 (正常値0～37) U/mlと一旦上昇傾向を認めるも治療後に41.1までの減少を認めた. 以上から今回使用したレジメンは一定の効果を認めたと考えられた. しかし, 2007年1月のCTより肝転移の出現を認めた. さらに, 同4月に意識レベル低下を認め, 髄液細胞診にて癌性髄膜炎を確定診断した. 抗癌剤治療を中止し, 対症療法を行ったが, CT発見

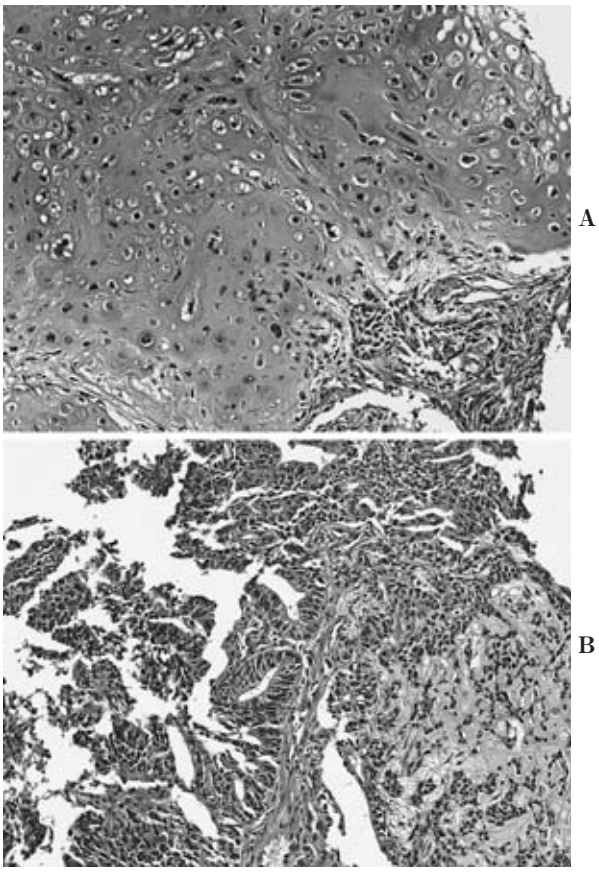

Figure 6. Photomicrograghs of the specimen of the S^9 peripheral nodule revealed chondrosarcoma (**A**) and adenocarcinoma (**B**).

より約6ヵ月後の2007年4月に死亡した.

考　察

肺癌肉腫は肺癌の0.2～0.3%の頻度と報告されている.[1] しかし,従来の肺癌肉腫の報告には明らかな分化を示さない肉腫成分であるにもかかわらず,免疫染色の結果から診断された報告もあることが指摘されている.[2] つまり,海外では1999年のWHO分類に基づいて,また本邦では2003年の第6版肺癌取扱い規約に基づいて分類した場合,肺癌肉腫ではなく,紡錘細胞癌あるいは巨細胞を含む癌（主に多形癌）に分類される症例が含まれている.そのような症例を除外した報告として,Kossら[1] は66例を,また,三戸ら[2] は本邦報告例17例を報告している.

男女比は4～7.25：1,[1] 本邦報告例ではすべて男性であり,[2] 男性に多い傾向があると考えられた.年齢は38歳から81歳まで,[1] 平均は65歳,[1] 68歳[2] とされている.重喫煙者に多いとされる.[2] 症状は咳嗽(39%),胸痛(26%),喀血（18%),呼吸苦（12%）とされ,また,約3分の1は無症状で定期のX線で発見される.[1] 上葉(60%)の単一の腫瘤であることが多く,[1] 53[2]～63[1]%は気管支内または中枢に,38[1]～41[2]%は末梢に発生するとされる.上皮成分は扁平上皮癌（46[1]～70[2]%),腺癌(31[1]～47[2]%),腺扁平上皮癌(19%[1]),大細胞癌(5%[1])とされる.肉腫成分は横紋筋肉腫のみが26%,軟骨肉腫のみが18%,骨肉腫のみが6%であり,それらの組み合わせからなる組織多型とされる.[1] 全症例の5年生存率は21.3%とされ,[1] 本邦の17症例の生存中央値は5ヵ月,[2] さらにDavisら[3] は術後平均生存期間を9ヵ月,術後2年生存率を10%未満とした.予後因子についての検討では部位,病期,癌腫の組織型は有意でなく,大きさのみが有意とし,6 cm以上で予後不良とされる.[1] 大きさの平均は7 cmとされ,[1] 松川ら[4] は本邦報告例にT1症例を認めないとした.今回我々が経験した2症例ともに約8ヵ月前に胸部CTを施行していたが,その所見からは異常陰影を認めなかった.そのことから,肺癌肉腫の増大速度は速く,年1回の検診にて発見されたとしても,T1症例とはならなかったと想像された.

癌肉腫の成因として,1）衝突腫瘍説,2）偽肉腫様間質反応説,3）上皮性腫瘍説,4）幹細胞由来説などが挙げられている.その説の中で,4)の説が有力とされる一方,[5] Dacicら[6] は単一の幹細胞が多段階の遺伝子変異により「上皮性の癌腫を経て」,肉腫成分になるとしており,3）を支持すると考えられた.

治療法として,外科的切除は,術後早期に再発する症例が多いとされる[7] が長期生存例も報告されている.術後長期生存例として,松川ら[4] は術後2年以上生存した3例について報告し,また,Adachiら,[8] 成田ら[9] は各々術後5年以上生存した1例（計2例）について報告している.いずれもT2症例であった.そのうち,Adachiらの報告例のみがN1症例で,他はN0症例であった.そのことから,松川ら[4] はT2以下の症例については外科的切除が最良の治療法としている.また,化学療法については,単独で治療されることは少なく,ほとんどの症例で術前後の補助療法として施行されている.[4] 本邦では硫酸ビンデシンが主に使用され,それにさらに種々の薬物を組み合わせた多剤併用療法が施行されている.[10-12] さらに,ドキソルビシンを主体とした治療成績についての報告[3] やシスプラチンの気管支動脈内投与による肺再発巣の局所制御を得たとする谷川ら[13] の報告がある.しかし,確立された化学療法はないとされる.[2] 一方,悪性軟部組織腫瘍に対して有効性が確認された薬剤としてドキソルビシン,イフォスファミド,ダカルバジンがあり,それぞれ単剤での奏効率は,15～34%,7～38%,17%前後とされる.[14] また,それらを用いた多剤併用療法も報告されている.[14] そのため,症例1について術後に抗癌剤治療を追加することも検討された.しかし,患者の希望がなく,施行していない.また,症例2については硫酸ビンデシンと同じビンカアルカロイドであるビノレルビンとシスプラチンを使用した.また非小細胞肺癌の標準治療の1つとされることも選択理由であった.放射線治療についての報告は今回調べ得た報告には認めなかった.

症例1は外科的切除可能であり,pT2N0M0であったため,文献から長期生存,無再発の可能性を示唆したが,早期に脳転移をきたした.また,症例2はIV期症例であり,抗癌剤治療を施行し,局所制御は可能であったが,癌性髄膜炎をきたして早期に死亡した.今後,手術適応,術前後の補助療法の必要性,また,手術不能または再発例についての抗癌剤治療を中心とした治療の検討は,さらなる症例の集積が必要であると考えられた.

REFERENCES

1. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1514-1526.
2. 三戸晶子,西野亮平,秋田　慎,塩見桂史,駄賀晴子,大橋信之,他.肺の癌肉腫の1例と本邦報告例16例のまとめ.日呼吸会誌.2004;42:749-754.
3. Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, Pairolero PC. Carcinosarcoma of the lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:598-603.
4. 松川　誠,寺島秀夫,島田友幸,相田弘秋,目黒　昌,近藤克幸.肺癌肉腫の2症例.日胸外会誌.1996;44:970-977.
5. 森永正二郎.癌肉腫の組織発生—序論—.病理と臨床.1996;14:1108-1115.

6. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, Swalsky PA, Yousem SA. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:510-516.
7. 佐藤　徹，安孫子正美，塩野知志．肺癌肉腫の 2 例．日臨外会誌．1998;59:678-683.
8. Adachi H, Morimura T, Yumoto T, Ikeda M, Fukui H. True pulmonary carcinosarcoma（squamous cell carcinoma and chondrosarcoma）. A case report. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42:751-754.
9. 成田吉明，鈴木善法，倉島　庸，中村　透，七戸俊明，宮崎恭介，他．長期生存がえられた“真の”肺癌肉腫の 1 例．日呼外会誌．1998;12:717-721.
10. 矢野　論，岡安健至，橋本正人，田辺達三，藤田美悧，井上和秋．多彩な病理組織像を呈した末梢型肺癌肉腫の 1 例．肺癌．1989;29:397-402.
11. 荒木　潤，伊藤直美，中野正心，中田剛弘，松尾健治．Pulmonary Carcinosarcoma の 1 症例．肺癌．1988;28:93-98.
12. Ishida T, Tateishi M, Kaneko S, Yano T, Mitsudomi T, Sugimachi K, et al. Carcinosarcoma and spindle cell carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:844-852.
13. 谷川元昭，木村美穂，市岡稀典，齋藤公正，木村　誠．真の肺癌肉腫の 1 例．日呼吸会誌．2003;41:496-501.
14. Demetri GD, Elias AD. Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:765-785.