

真の肺癌肉腫の1例

飽浦良和¹

要旨 —— **背景**. 真の肺癌肉腫は全肺腫瘍の約0.1%にみられ, 重度喫煙者で高齢の男性に多い傾向がある. その腫瘍径は大きいものが多く, 予後不良である. **症例**. 74歳, 男性. 近医で胸部異常陰影を指摘された. 胸部X線, CTでは両下肺野優位に蜂窩肺, 肺線維症, 肺気腫を認め, 右下葉に約7.5cmの腫瘍を認めた. CTガイド下肺生検にて肉腫様変化を伴う腺癌と診断され, 右下葉切除術, ND2aを施行した. 術後診断はT4N2M0 p-Stage IIIB, 腫瘍径は主病巣8.5×8.0×5.3cm, 転移巣(右S⁶)4.0×2.6cmであった. 術後放射線化学療法を行ったが術後6か月目に腎不全, 呼吸循環不全となり, 死亡した. **結論**. 真の肺癌肉腫の1例を経験し, 報告した. (肺癌. 2008;48:191-196)

索引用語 —— 肺癌, 肺癌肉腫, 免疫組織染色

A Case of True Pulmonary Carcinosarcoma

Yoshikazu Akura¹

ABSTRACT —— **Background**. The incidence of true pulmonary carcinosarcoma is about 0.1% of all lung tumors, and it has a tendency to occur in heavy smokers and elderly men. The tumor sizes of true pulmonary carcinosarcoma are generally large and the prognosis is bad. **Case**. An abnormal shadow was pointed out on the chest X-ray film of a 74-year-old man in a clinic. The chest X-ray film and CT showed honeycomb lung, lung fibrosis, and pulmonary emphysema predominantly in the bilateral lower lung field and a mass 7.5 cm in diameter in the right lower lobe. The mass was diagnosed as adenocarcinoma accompanied by sarcomatous change by a CT-guided lung biopsy. A right lower lobectomy with ND2a lymph node dissection was performed. The post-operative diagnosis was T4N2M0, p-Stage IIIB, and the tumor sizes were 8.5×8.0×5.3 cm in the primary lesion and 4.0×2.6 cm in the metastatic lesion (right S⁶). The patient passed away 6 months after the operation due to renal failure and cardiopulmonary failure despite chemoradiotherapy. **Conclusion**. We treated and report a case of true pulmonary carcinosarcoma. (JLCC. 2008;48:191-196)

KEY WORDS —— Pulmonary carcinoma, Pulmonary carcinosarcoma, Immunopathology

はじめに

癌肉腫は単一の腫瘍内に上皮性の腫瘍成分と間葉系の腫瘍成分を含む稀な悪性腫瘍で, 癌の発生するすべての臓器にみられる. 今回真の肺癌肉腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症例

症例: 74歳, 男性.

主訴: なし (胸部異常陰影).

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 64歳, 顔面神経麻痺, 左背部帯状疱疹. 73歳, 肺気腫.

喫煙歴: 20本/日×40年+40本/日×10年 (喫煙指

¹倉敷成人病センター外科.

別刷請求先: 飽浦良和, 倉敷成人病センター外科, 〒710-8522 倉敷市白楽町250 (e-mail: yabrahms@d6.dion.ne.jp).

¹Department of Surgery, Kurashiki Medical Center, Japan.

Reprints: Yoshikazu Akura, Department of Surgery, Kurashiki

Medical Center, 250 Bakurochou, Kurashiki 710-8522, Japan (e-mail: yabrahms@d6.dion.ne.jp).

Received November 12, 2007; accepted February 29, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest radiography showed honeycomb lung, lung fibrosis, and pulmonary emphysema predominantly in the bilateral lower lung field and a mass in the right lower lobe.



Figure 2. Chest CT showed honeycomb lung, lung fibrosis, and pulmonary emphysema and a mass in the right lower lobe.

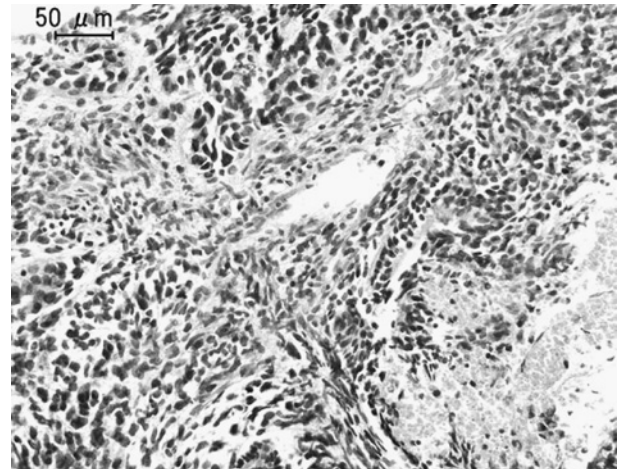


Figure 3. Microscopic findings show adenocarcinoma accompanied by sarcomatous change (percutaneous lung biopsy).

数：1200).

現病歴：定期検診の胸部 X 線写真で右下肺野の腫瘤陰影を指摘され、当院内科紹介となった。胸部 CT にて肺癌が疑われ、入院精査となった。

入院時現症：身長 172.8 cm, 体重 53 kg. 表在リンパ節触知せず。心音異常なし。両背部下肺に fine crackle 聴取。腹部・下肢に異常なし。

入院時検査所見：血液生化学検査では LDH (319 U/l), CRP (0.61 mg/dl) の軽度上昇を認めたが、他に異常はなかった。腫瘍マーカーでは SCC (1.62 ng/ml) の軽度上昇を認めたが、CEA, NSE, SLX, ProGRP, サイトケラチンは正常であった。

胸部 X 線写真 (Figure 1)：全肺野に蜂窩肺，肺線維症，肺気腫を認め，右下肺野に約 7 cm 大の境界明瞭な塊状陰影を認めた。

胸部 CT (Figure 2)：右 S⁸ に 7.5×7.3 cm 大の境界明瞭で内部不均一な軟部組織濃度の腫瘤を認めた。他の結節影は認めず，両上肺野に陳旧性肺結核，両下肺野優位に蜂窩肺，肺線維症，肺気腫を認めた。縦隔・肺門リンパ節の有意な腫大は認めなかった。

入院後経過：腫瘤発見後 1 週間で当院に入院，腹部 CT, 頭部 MRI, 骨シンチでは遠隔転移は認めなかった。

CT ガイド下肺生検にて「肉腫様変化を伴う腺癌」(Figure 3) と診断された (T3 (胸壁) N2M0 Stage IIIA)。肺機能検査・血液ガス検査では異常なく，手術可能と判断し，入院後 2 週間目に右下葉切除術，ND2a を施行した。術後診断は rt. L (S^{8,9}) P0 D0 E1 PM1 T4N2M0 p-Stage IIIB, 腫瘍径は主病巣 8.5×8.0×5.3 cm, PM (S⁶) 4.0×2.6 cm であった。

病理組織学的所見：高分化～中分化腺癌の成分 (Figure 4) と，紡錘形～類円形腫瘍細胞が充実性に増殖する肉腫成分が混在する腫瘍であった。肉腫成分の一部に軟骨肉腫や横紋筋肉腫の形態を示し，分裂像も多数認めた (Figure 5)。免疫組織学的染色では，癌腫成分はサイトケ

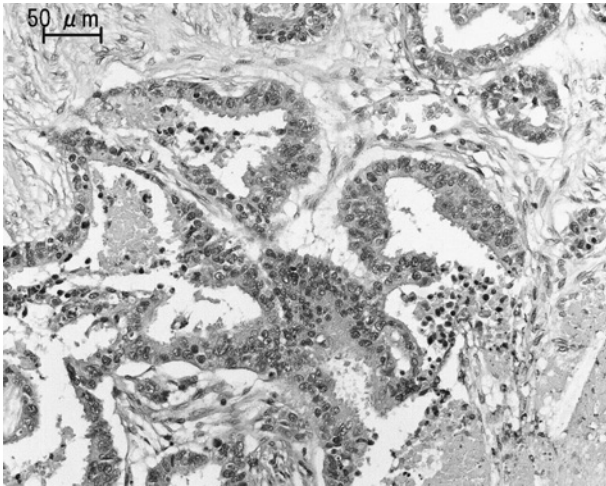


Figure 4. Microscopic findings show well to moderate differentiated adenocarcinoma.

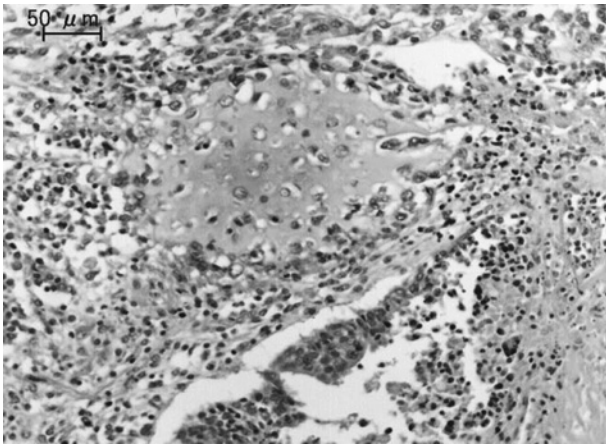


Figure 5. Microscopic findings show the mixture of the component of chondrosarcoma and the component of adenocarcinoma.

ラチン陽性，肉腫成分はサイトケラチン陰性，ビメンチン陽性，デスミン陽性 (Figure 6)，S-100 陽性 (Figure 7)，HCG 陰性で，肺芽腫に特徴的に認められる“morula”がみられず，真の癌肉腫と診断した。

術後経過：術後経過はおおむね良好であった。右上縦隔，肺門部，葉間に多数のリンパ節転移を認め，術後補助療法として肺癌に準じた放射線化学療法を行った。術後3週間目より縦隔・両鎖骨上部を対象として放射線治療を開始し，8週間で54 Gy/28回を照射した。蜂窩肺，肺線維症，肺気腫，低肺機能であり，術後の放射線肺臓炎などを考慮し，上記線量となった。また，術後3および8週間後よりシスプラチン (CDDP) 100 mg (D1)，マイトマイシン C (MMC) 10 mg (D1)，ビノレルピン

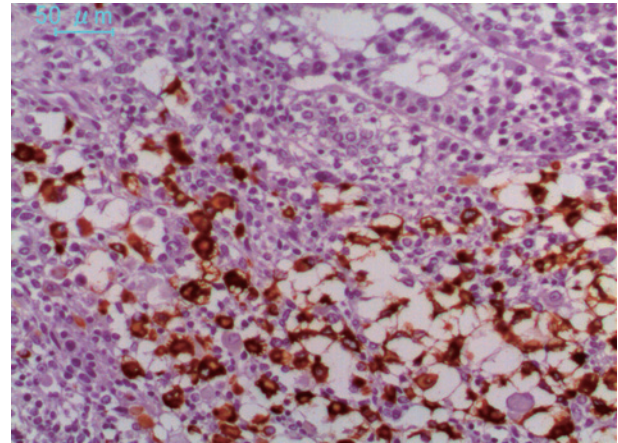


Figure 6. Microscopic findings show desmin positive sarcoma cells in immunopathology.

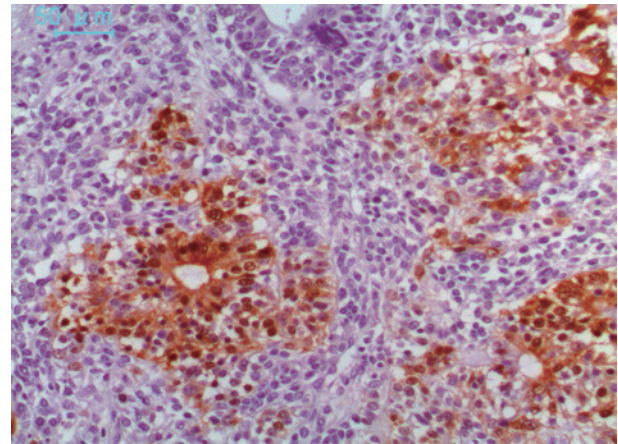


Figure 7. Microscopic findings show S-100 positive sarcoma cells in immunopathology.

(VNR) 25 mg (D1, 8) を2コース投与した。化学療法開始後嘔気 (Grade 3)，嘔吐 (Grade 2)，食欲不振 (Grade 2)，タール便がみられ，上部消化管内視鏡検査にて多発性胃潰瘍が認められた (Grade 2)。また，放射線食道炎 (Grade 2) による咽頭痛・嚥下困難 (Grade 1) や白血球減少 (Grade 4) が認められたが，それぞれ対症療法にて改善した。術後12週間目よりUFT 300 mg/日を開始し，術後13週目に退院した。その後経過良好だったが，術後19週間目より食欲不振，呼吸困難を訴えるようになった。症状は一時改善したが，術後21週目に高熱，呼吸困難増悪，右胸水の増加を認めた。術後22週目に腎不全，呼吸循環不全により死亡した。

病理解剖所見：右中葉 (S⁴) および右肋間筋内にそれぞれ

れ3 cm 径, 1 cm 径の癌肉腫転移巣を認めた。両側腎実質には急性炎症性細胞浸潤を認め、急性腎盂腎炎の像を呈していた。両側肺胸膜直下の蜂窩肺、硝子膜形成と細気管支上皮の脱落を認め、びまん性肺胞障害 (DAD) と診断され、直接死因と考えられた。

考 察

癌肉腫は単一の腫瘍内に上皮性の腫瘍成分と間葉系の腫瘍成分を含む稀な悪性腫瘍である。真の肺癌肉腫は、癌腫成分が証明され、肉腫 (様) 部分の上皮性が電顕上または免疫組織学的に否定され、非上皮性が証明されなければならない。¹ 諸家の報告によれば肺癌肉腫は全肺癌の0.1~0.3%に過ぎないが、これらの報告には「いわゆる癌肉腫」が含まれており、「真の癌肉腫」の頻度はさらに低いものと考えられる。「いわゆる癌肉腫」とは癌腫部分に肉腫様成分を認めるが、免疫組織学的に筋肉・骨・軟骨などの形成を証明できないものである。廣島ら²は「肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム」で、肺癌肉腫に類似した疾患として多形癌と肺芽腫について述べている。多形癌は紡錘形細胞あるいは巨細胞を含む非小細胞癌である。多形癌は免疫染色で異所性成分 (軟骨、横紋筋、骨など) を認めないが、癌肉腫では認めることで鑑別できる。肺芽腫は、枝分かれする管腔形成を示す上皮性成分と未分化な非上皮性成分よりなり、非上皮性成分は部分的に軟骨、骨、脂肪、平滑筋、横紋筋への分化を示すことがあり、その形態が胎児の肺に似ているため、肺芽腫と呼ばれる。免疫染色において癌肉腫ではHCG陰性で、“morula” (豊富な好酸性微細顆粒状細胞質をもつ多角形細胞が円形を形成したもの) がみられないが、肺芽腫ではHCG陽性で、“morula” がみられることで鑑別できる。本症例の癌腫成分は高~中分化腺癌で、上皮性マーカーであるサイトケラチン陽性であった。肉腫成分はサイトケラチン陰性で、非上皮性マーカーであるビメンチン陽性、デスミン陽性、S-100陽性であり、HCG陰性、“morula” がみられず、「真の癌肉腫」と診断された。鑑別を要する多形癌、肺芽腫は否定された。

癌肉腫の発生機序は、①過誤腫の悪性化、②上皮成分と間質の同時悪性化、③癌腫により生じた間質の悪性化、④癌腫の肉腫様変化、⑤肉腫の癌腫様変化、などが挙げられている。³ 現在は、単一の幹細胞系が多分化能をもっており、胚葉を超えて上皮系、間葉系の両方に分化するという説、⁴ 癌細胞が肉腫細胞へ化生するという説、^{5,6} が有力なようである。

真の肺癌肉腫は本症例を含めて23例が確認されており、検討を加えた (Table 1)。

高齢の男性で重喫煙者に多く、種々の胸部症状を訴えるものが多かったが、無症状・胸部異常陰影で発見され

た症例もあった。

腫瘍径は5 cmを超えるものが大半を占めており、15 cmを超える巨大なものも認められた。

Mooreは肺癌肉腫を発生部位によって中枢気管支内腔に発生するendobronchial typeと、末梢に発生するperipheral typeに分類している。⁷ 一般にendobronchial typeは比較的予後良好、peripheral typeは予後不良とされている。22か月以上長期生存した症例は5例あり、このうちendobronchial typeは2例、peripheral type 3例であった。これらは6.8 cm以下の比較的腫瘍径が小さい傾向があり、予後は発生部位ではなく、腫瘍径が決定因子のようである。転移を認めなかった症例に長期生存例が多かった。

画像所見では石川ら⁸が胸部X線、CTの画像所見について検討しているが、腫瘍の増殖が速いこと以外に一定の特徴はなく、肺癌との鑑別は不可能であろう。

術前診断は「癌」・「癌の疑い」が大半を占めており、本症例のように術前から「肉腫様変化を伴う腺癌」と診断された症例は認められなかった。

組織学的所見では、癌の部分では一定の傾向はなかった。肉腫の部分では平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、線維肉腫が単独で、あるいは2種類が混在して存在していた。

治療は症例数が少なく、標準治療が確立されていないために、手術、放射線療法、化学療法が種々に組み合わせられ、試みられている。化学療法剤はCDDP、MMC、5FU、adriamycin、doxorubicin、ifosfamide、dacarbazineなどが使用されており、放射線療法を併用すべきとする意見もある。^{8,9} 本症例では肺癌に準じてCDDP、MMC、VNRを投与、放射線治療を併用した。

剖検所見では膀胱、尿管からの上行性感染によるものと考えられる急性腎盂腎炎が認められた。腎不全はCDDP投与の副作用も疑われるが、投与直後より腎機能障害がなく、CDDP最終投与日より14週が経過しており、その影響は考えられない。腎不全の原因は低酸素血症、血圧低下などが考えられるが、不明である。右肋間筋内転移は、術前のCTガイド下生検時の胸壁内腫瘍散布が懸念されたが、その穿刺ルートと腫瘍の存在部位が違うので否定される。血行性転移、閉胸時の胸壁への播種などが原因であろう。右S4への転移は胸膜表面ではなく、肺内に存在したので血行性転移と考えられる。直接死因とされた両側肺のDADの原因は、感染、薬剤、アレルギー、放射線治療、癌の再発などが考えられる。死亡前に胸水貯留、発熱が認められたことより、感染がDADの原因であった可能性がある。また、UFT他の各種薬剤が投与されていたので、薬剤、アレルギーが原因のDADであった可能性もある。DADが両側肺全体に認められ

Table 1. Reported Cases of True Pulmonary Carcinosarcoma

case	year	author	age	sex	symptoms	smoking index	primary site	growth pattern	size (cm)	carcinomatous lesion	sarcomatous lesion	metastatic lesion	immuno-histo-chemistry	TNM	treatment	prognosis
1	1979	Ichinose	73	M	cough, sputum	?	RLL	periph-eral	16×15×13	AD	LS+RS	PL	—	T4N0M0	none	dead (2 M)
2	1988	Ishizuka	72	M	cough, hemoptysis	?	RLL	EB	6.8×6.0×4.5	SC	RS	LY	—	T2N1M0	OP	alive (?)
3	1988	Araki	62	M	cough	840	LUL	EB	?	SC+AD	CS	BR	+	T3N0M0	OP, CH	dead (20 M)
4	1990	Ishida	56	M	cough	?	RLL	EB	?	SC	RS	Pul	+	T2N0M0	OP, RT	dead (6 M)
5	1990	Ishida	68	M	malaise	?	RUL	mixed	?	AD	CS	LY	+	T2N1M0	OP, RT	dead (5 M)
6	1991	Morimitsu	73	M	cough, sputum, fever	?	RLL	EB	8.5×8×5	AD	CS	none	+	T4N0M0	CH, RT	dead (37 D)
7	1992	Adachi	65	M	abnormal chest XP	1000	RLL	EB	5.5×3.5×3.5	SC	CS	LY	+	T2N1M0	RT, OP, CH	alive (39 M)
8	1992	Imaizumi	78	M	cough, chest pain	900	LUL	EB	15×12×8.5	SC	OS+CS	none	—	T3N0M0	RT	dead (4 M)
9	1993	Kanehisa	77	M	cough	570	RUL	EB	5×5×4	SC	CS	BR	+	T2N0M0	OP	dead (8 M)
10	1996	Iwasaki	74	M	hemoptysis	1500	RLL	periph-eral	?	SC	RS	none	+	T2N0M0	OP	dead (5 M)
11	1996	Nomura	66	M	hemoptysis	?	LUL	EB	9×8×6	AD+SC	OS	HE, PL, RE, PA, LY	+	T2N2M1	OP, CH	dead (7 M)
12	1997	Hirano	72	M	hemoptysis	1000	LUL	EB	4.5×2×3	SC+AD	OS	LY	+	T2N1M0	OP	alive (5 Y)
13	1998	Satoh	81	M	chest pain	800	LLL	periph-eral	6.2×4.3×4.8	SC+AD	CS	BR	+	T2N2M0	OP	dead (3 M)
14	1998	Narita	62	M	abnormal chest XP	1600	LUL	periph-eral	5×3.5×3.5	LA	RS	none	+	T2N0M0	OP	alive (5 Y)
15	2000	Adachi	33	F	fever, cough	0	LLL	periph-eral	15×12×10	AD	LS+CS	none	+	T4NXM0	OP	dead (5 M)
16	2000	Adachi	62	F	cough	0	RLL	periph-eral	6×5×4	AD	LS+CS	BR	+	T3N0M0	OP	dead (6 M)
17	2002	Ishikawa	74	M	abnormal chest XP	3240	RUL	periph-eral	1.2×0.7×0.6	AD, SC	CS, OS	none	+	T1N0M0	OP	alive (23 M)
18	2002	Takahashi	72	M	dyspnea	1250	LLL	periph-eral	4×4	SC	FS	none	+	T2N0M0	OP	alive (6 M)
19	2003	Tanigawa	47	M	hemoptysis	1500	LUL	periph-eral	?	AD	RS+CS	BR, LI, PA, Pul	+	T4N0M0	OP, CH, RT	dead (16 M)
20	2003	Asahina	68	M	abnormal chest XP	940	RLL	periph-eral	6.5×4.5×4.5	SC	OS	none	+	T2N0M0	OP	alive (22 M)
21	2004	Hiyoshi	56	M	abnormal chest XP	1250	LLL	periph-eral	4	AD	FS+CS	Pul	+	T2NXM0	OP	dead (5 M)
22	2004	Mito	69	M	dyspnea, general fatigue	2800	LUL (S ³)	periph-eral	6×5	SC	CS	Pul, PL	+	T4N0M0	CH	dead (1.5 M)
23	2007	Akura	74	M	abnormal chest XP	1200	RLL	periph-eral	8.5×8.0×5.3	AD	RS, CS	none	+	T4N2M0	CH, RT	dead (6 M)

RUL: right upper lobe, RLL: right lower lobe, LUL: left upper lobe, LLL: left lower lobe, EB: endobronchial, AD: adenocarcinoma, SC: squamous cell carcinoma, LA: large cell carcinoma, LS: leiomyosarcoma, RS: rhabdomyosarcoma, CS: chondrosarcoma, OS: osteosarcoma, FS: fibrosarcoma, PL: pleura, LY: lymph node, BR: brain, Pul: pulmonary, HE: heart, LI: liver, RE: renal, PA: pancreas, OP: operation, CH: chemotherapy, RT: radiation therapy.

たことより、部分的にしか照射されなかった放射線治療の影響は考えにくい。また、肺転移は右S⁴のみで、他の部位には転移がみられなかったことより、癌肉腫再発が原因のDADでもないと考えられる。以上より、死因は腎不全および原因不明のDADによる呼吸不全であり、化学療法の副作用、放射線治療の影響、癌肉腫の再発によるものではないと考えられる。

謝辞：本症例の病理学的診断についてご指導いただきました川崎医科大学病理学教授濱崎周治先生、当院病理診断科木村雄二先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第47回日本肺癌学会総会(2006年12月、京都)にて発表した。

REFERENCES

1. 高橋剛士, 大野暢宏, 野口哲男, 鎌苅邦彦, 乾 健二. 真の肺癌肉腫の一例. 日呼吸会誌. 2002;40:145-148.
2. 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 藤澤武彦, 大和田英美. [特集] 肺癌. 肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム. 病理と臨床. 2003;21:512-517.
3. Cohen-Salmon D, Michel RP, Wang NS, Eddy D, Hanson R. Pulmonary carcinosarcoma and carcinoma: report of a case studied by electron microscopy, with critical review of the literature. *Ann Pathol*. 1985;5:115-124.
4. 松井一裕. 肺の“癌肉腫”. 病理と臨床. 1996;14:277-285.
5. Sarma DP, Deshotels SJ Jr. Carcinosarcoma of the lung. *J Surg Oncol*. 1982;19:216-218.
6. 下里幸雄. 悪性腫瘍. 現代病理学大系, 第14巻B, 肺・気管・気管支II・胸腔・縦隔. 東京: 中山書店; 1993: 171-220.
7. Moore TC. Carcinosarcoma of the lung. *Surgery*. 1961;50: 886-893.
8. 石川将史, 毛受暁史, 大竹洋介, 奥村典仁, 青木 稔. 真の肺癌肉腫の1切除例. 日呼外会誌. 2003;17:618-624.
9. 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.