

CASE REPORT

骨肉腫および扁平上皮癌成分を伴った肺小細胞癌の1例

濱井宏介<sup>1,3</sup>・江川博彌<sup>1,2</sup>・杉山 文<sup>1,3</sup>・  
村井 博<sup>1,3</sup>・金子真弓<sup>2</sup>

A Case of Combined Pulmonary Small Cell Carcinoma, Osteosarcoma and Squamous Cell Carcinoma

Kousuke Hamai<sup>1,3</sup>; Hiromi Egawa<sup>1,2</sup>; Aya Sugiyama<sup>1,3</sup>;  
Hiroshi Murai<sup>1,3</sup>; Mayumi Kaneko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Molecular and Internal Medicine, Hiroshima University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary small cell carcinoma sometimes contains other histological tumor elements. In most cases, the other elements are squamous cell carcinoma or adenocarcinoma. It is known, however, that in very rare cases small cell carcinoma can be accompanied by sarcomatous elements. **Case.** A 54-year-old man presented with cough and dyspnea on exertion, and lung cancer was suspected after chest X-rays. His dyspnea worsened, starting the day prior to admission, and he required artificial respiration management by the day of hospitalization. We conducted bronchofiberscopy by intubation, resulting in a diagnosis of small cell carcinoma. Although chemotherapy was administered, the patient died 14 days after admission. Based on the autopsy results, pulmonary small cell carcinoma combined with limited osteosarcoma and squamous cell carcinoma was diagnosed. Only extremely rarely is pulmonary small cell carcinoma accompanied by sarcomatous elements. **Conclusion.** We report a case of combined pulmonary small cell carcinoma, osteosarcoma and squamous cell carcinoma.

(JLCC. 2010;50:15-20)

**KEY WORDS** — Combined small cell carcinoma, Osteosarcoma, Chemotherapy, Artificial ventilation, Oncological emergency

Received July 8, 2008; accepted August 24, 2009.

**要旨** — **背景.** 肺小細胞癌には組織学的に他の腫瘍成分が含まれる場合があり、その大部分は扁平上皮癌や腺癌との合併である。しかしきわめて稀であるが小細胞癌に肉腫成分を合併することが知られている。**症例.** 54歳、男性。咳嗽、労作時呼吸困難を主訴に来院し、胸部X線写真より肺癌が疑われた。入院前日より呼吸状態が増悪し、入院当日に人工呼吸管理となった。挿管下に行った気管支鏡検査にて小細胞癌と診断された。化学療法を

行ったが、入院14日後に死亡した。剖検にて一部に骨肉腫および扁平上皮癌成分を伴う肺小細胞癌と診断された。肉腫成分を伴う肺小細胞癌は非常に稀である。**結論.** 骨肉腫および扁平上皮癌成分を伴った肺小細胞癌の1剖検例を経験した。

**索引用語** — 混合型肺小細胞癌、骨肉腫、化学療法、人工呼吸、Oncological emergency

はじめに

肺小細胞癌には、組織学的には他の腫瘍成分が混在す

る場合がある。これらの腫瘍はWHO分類(1999年)によれば混合型小細胞癌と規定されている<sup>1</sup>が、一般的には扁平上皮癌や腺癌などの非小細胞癌との合併例であ

広島市立安佐市民病院<sup>1</sup>内科、<sup>2</sup>病理部；<sup>3</sup>広島大学分子内科学。

受付日：2008年7月8日、採択日：2009年8月24日。

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Blood gas analysis>		<Coagulation>	
WBC	9490/ $\mu$ l	T-Bil	0.2 mg/dl	pH	7.449	PT	104%
Ne	61.5%	AST	47 IU/l	pCO <sub>2</sub>	31.1 mmHg	APTT	29.4 sec.
Ly	28.5%	ALT	42 IU/l	pO <sub>2</sub>	57.7 mmHg	Fib	708 mg/dl
RBC	359 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	LDH	227 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.1 mmol/l	FDP	5.56 $\mu$ g/ml
Hb	13.7 g/dl	ALP	446 IU/l	BE	-2 mmol/l	D-dimer	0.74 $\mu$ g/ml
Ht	39.9%	$\gamma$ GTP	514 IU/l	<Tumor markers>			
Plt	33.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TP	8.6 g/dl	CEA	3 ng/ml		
<Serology>		BUN	8 mg/dl	SCC	1 ng/ml		
CRP	2.4 mg/dl	Cre	0.5 mg/dl	NSE	7.1 ng/ml		
		Na	137 mEq/l				
		K	3.7 mEq/l				
		Cl	101 mEq/l				

る。

今回我々は剖検にて小細胞癌を主体とし、一部に骨肉腫および扁平上皮癌成分を伴ったきわめて稀な肺腫瘍を経験したので報告する。

## 症 例

症例：54歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：34年間，1日に30本。

家族歴：母に大腸癌，兄に肝硬変あり。

現病歴：2007年8月下旬より咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，症状が持続するため近医を受診した。胸部X線写真にて右中下葉無気肺，胸部CTにて右中間気管支幹内に腫瘍を指摘され，当院を紹介受診した。初診時の胸部X線写真では右中下葉無気肺は前医のものと比較して変化を認めなかった。肺癌が疑われ初診から7日後，精査加療目的にて入院した。

入院時身体所見：身長160.0cm，体重50.0kg，体温35.6℃，血圧138/90mmHg，脈拍129/分・整，全身にチアノーゼを認め，右下肺領域で呼吸音は減弱していた。表在リンパ節は触知せず，腹部には異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：WBC 9490/ $\mu$ l，CRP 2.4 mg/dlと炎症反応を軽度認め，pO<sub>2</sub> 57.7 mmHgと低酸素血症を呈していた。またALP 446 IU/l， $\gamma$ GTP 514 IU/l，Fib 708 mg/dl，FDP 5.56  $\mu$ g/mlと上昇していた。腫瘍マーカー(CEA，SCC，NSE)は正常範囲内であった(Table 1)。

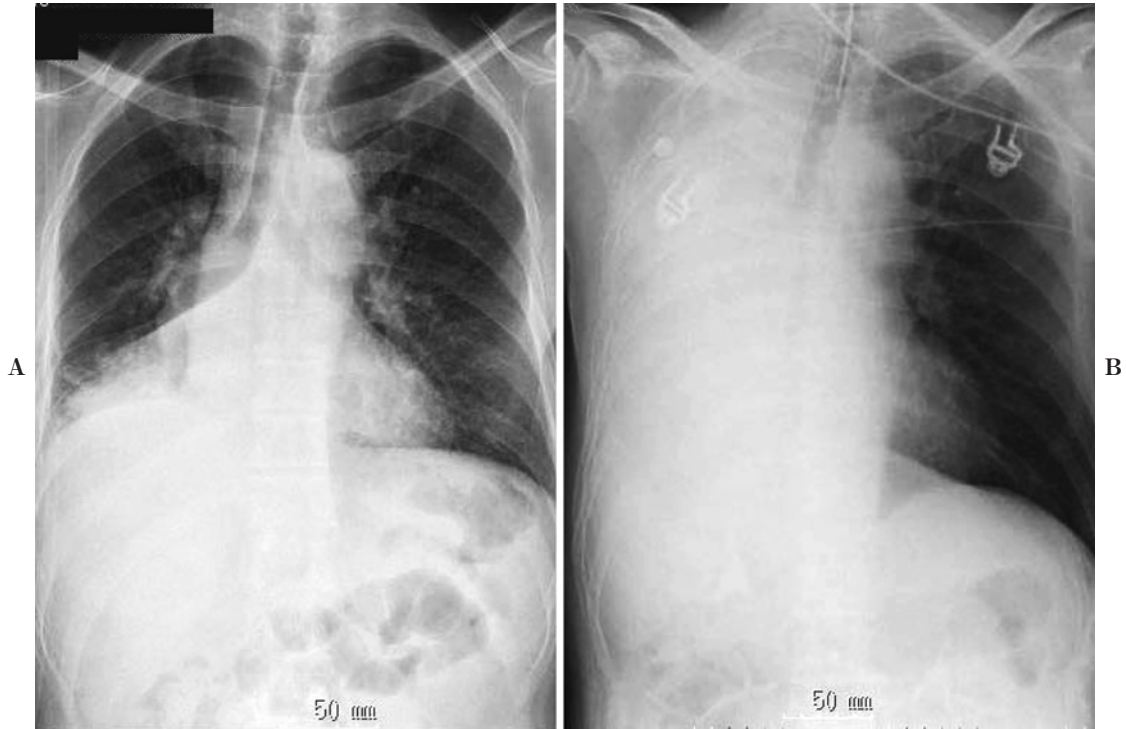
入院時胸部X線写真：右中下葉の無気肺を認めたが，初診時と比較して変化を認めなかった(Figure 1A)。

入院時胸部CT：右主気管支を充填する腫瘍を認めた。右中下葉はほぼ含気を失っていたが，上葉の含気は保たれていた(Figure 2)。

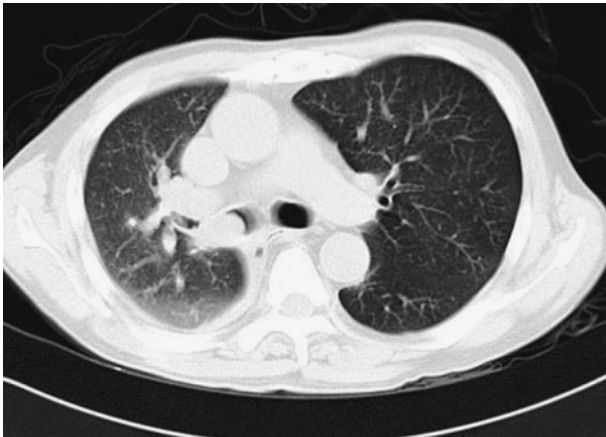
臨床経過：入院前日に投薬希望にて再診したが，SpO<sub>2</sub>は95%であり，呼吸音にも変化を認めなかった。同日夜間より呼吸困難が増悪した。入院後も急激に呼吸困難が進行し，肺血栓塞栓症の合併を疑ったが，造影CTで肺動脈内に血栓は認めなかった。経胸壁心エコーで右心負荷の所見を認めず，D-dimerも正常範囲内であった。呼吸困難はさらに増強し気管挿管となったが，直後に撮影した胸部X線写真で右肺は完全無気肺となっていた(Figure 1B)。挿管下に気管支鏡検査を行い，右主気管支が壊死傾向の強いポリープ状の腫瘍で完全閉塞している像を認めた(Figure 3)。同部位からの擦過迅速細胞診でClass V，小細胞癌と診断された。頭部MRIは未撮影であったが，全身CT所見からT4N3M0，cStage IIIB，LD(限局型)と診断した。純酸素で人工呼吸管理を行うも酸素化は維持できず，緊急の治療開始が必要となった。気管支ステントや光線力学的治療も考慮したが，小細胞癌であれば化学放射線療法にて状態が改善できる可能性があると考え，家族に治療の利益と化学療法の毒性および状態悪化の危険性に関して十分に説明したうえで積極的治療を強く希望されたため，入院翌日よりカルボプラチン(400 mg/m<sup>2</sup>，day 1) + エトポシド(100 mg/m<sup>2</sup>，day 1~3)による化学療法を開始した。化学療法3日目に施行した気管支鏡で腫瘍の縮小を認め，FiO<sub>2</sub>も減量できたが，腫瘍はすぐに再増大した。さらに化学療法8日目にGrade 3の好中球減少をきたし，左肺に肺炎を発症し，入院14日目に死亡した。

剖検肉眼所見：4.5 $\times$ 1.5 $\times$ 1.5 cm大の灰白色充実性の腫瘍が右底幹から主気管支にかけて，気管支内腔を充填するようにポリープ状に増殖していた(Figure 4)。このために右肺全体の含気は完全に失われていた。両側肺門部リンパ節ならびに縦隔リンパ節への転移を認めたが，遠隔転移像は認めなかった。

病理組織所見：腫瘍組織では，裸核状小型細胞が密に



**Figure 1.** A) Chest X-ray film on admission shows atelectasis of the right middle and lower lobes. B) Chest X-ray film after intubation shows complete atelectasis of the right lung.



**Figure 2.** Chest CT scan on admission shows a polypoid tumor in the right main bronchus.

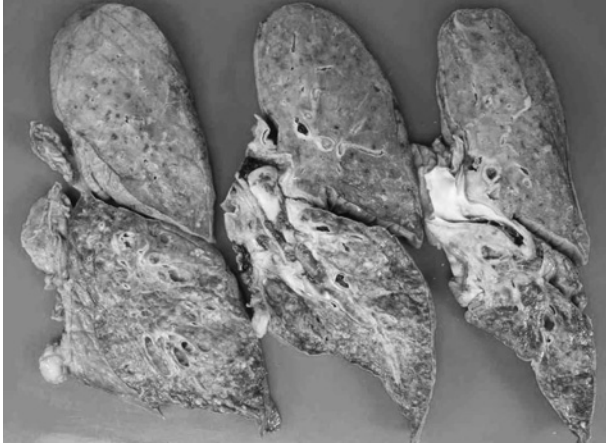


**Figure 3.** The necrotic tumor completely occluded the right main bronchus.

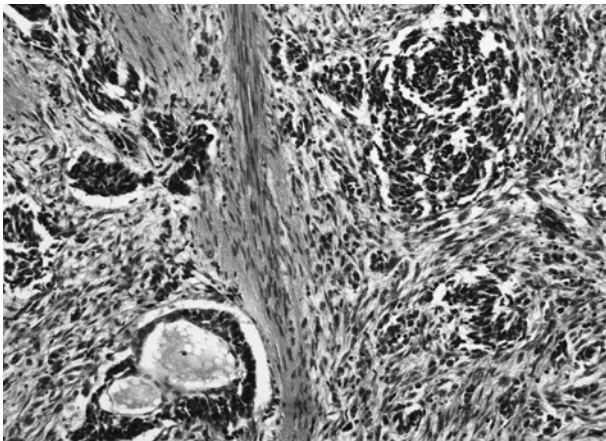
充実性包巣状となって増殖している部位と、紡錘型細胞が一方向に密に増殖している部位との混在を認めた (Figure 5). 裸核状小型細胞は免疫染色にて CD56, クロモグラニン A が陽性であり, その形態から小細胞癌に矛盾しない像であった. 紡錘型細胞は免疫染色にてビメンチン,  $\alpha$ -SMA が陽性であったが, カルデスモン, カルボニンが陰性であった. 腫瘍組織の一部においては紡錘型細胞が類骨基質を形成しており (Figure 6), その部位に

一致して正常骨芽細胞に発現するエストロゲン受容体およびオステオポンチンが弱陽性であった. また上記の裸核状小型細胞の一部はビメンチンが陽性であり, 紡錘型細胞の一部は AE1/AE3, CAM5.2 が陽性であったことから, 両者の移行が考えられた. さらに裸核状小型細胞の一部に角化, 細胞間橋を伴う多角形細胞がシート状





**Figure 4.** Gross appearance of the right lung. The tumor occluded the right main bronchus on autopsy.



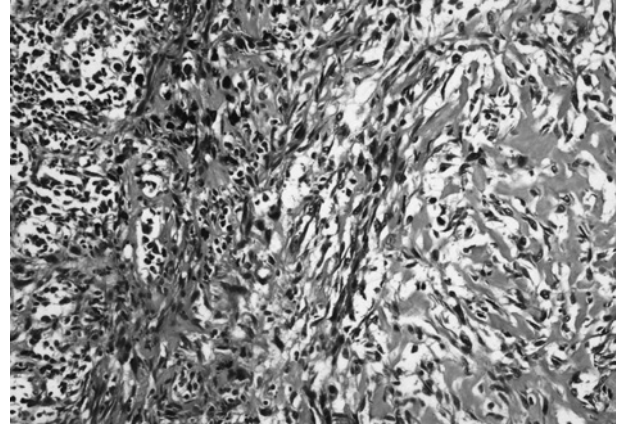
**Figure 5.** Partially proliferated small cells; in another part spindle cells had increased histologically.

に小胞巣を形成している像を認め (Figure 7), 正常角化細胞に発現するインボルクリンが陽性であることから扁平上皮癌への分化もあるものと考えた. 肺癌以外の所見としては右肺では腫瘍による広範囲な閉塞性肺炎の所見を呈しており, 左肺では硝子膜形成や肺胞壁の変性, 肺胞内出血像を多巣性に認めた. 直接死因としては気管支内を充填する腫瘍による右肺の急性閉塞性肺炎と左肺の急性肺障害による呼吸不全が考えられた.

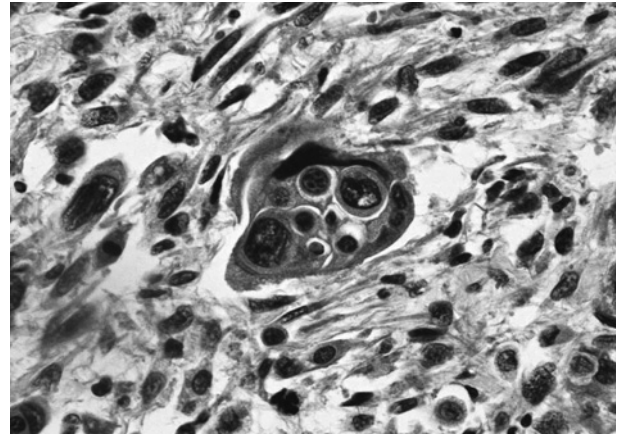
以上, 本症例は組織学的に小細胞癌を主体とし, 一部に骨肉腫および扁平上皮癌への分化を認める混合型肺小細胞癌と診断した.

## 考 察

本症例は臨床的には症状出現から約2ヶ月, 入院後14日で死亡された. 殊に入院後はきわめて急激な経過で



**Figure 6.** Tumor cells show differentiation to osteoid formation.



**Figure 7.** Area of squamous cell carcinoma.

あったために, 人工呼吸管理下に気管支鏡診断と化学療法を行うこととなった, いわゆる Oncological emergency に相当する症例であった. 急激に進行した気道狭窄に対して緊急処置が必要であり, バルーン拡張術, 気管支ステント療法, 光線力学的治療の選択なども考慮したが, 小細胞癌のように化学療法や放射線に感受性の高い腫瘍であれば標準治療, あるいは症状緩和目的での放射線治療を行うのがよいとされていることもあり,<sup>2</sup> 本症例においても人工呼吸管理下というきわめて厳しい状況にありながら化学療法, さらに放射線療法の併用により腫瘍の縮小が期待でき, 呼吸状態が改善する可能性があると考えた. しかし人工呼吸管理下のため, 放射線照射開始が困難であり, 化学療法を優先して行うこととした. 化学療法に関しては, 人工呼吸下での全身管理に関してシスプラチンよりも大量輸液を必要としないカルボプラチンのほうが好都合と考えた. カルボプラチンの投与量に関しては蓄尿により24時間クレアチニクリ

**Table 2.** Reported Cases of Combined Small Cell Carcinoma and Sarcoma in Japan

Case	Age	Gender	Carcinoma Component	Sarcoma Component	Diagnosis	Brinkmann Index	Therapy	Outcome	Author	Year
1	75	F	Small. Sq.	Chondro.	Autopsy	ND	None	ND	Mukae <sup>5</sup>	1988
2	68	M	Sq. Small. Adeno.	Chondro. Rhabdo. Fibro.	Op.	750	Chemotherapy	1 Y alive	Yano <sup>6</sup>	1989
3	64	F	Large. Small. Adeno.	Rhabdo. Chondro.	Op.	ND	ND	ND	Nakashima <sup>7</sup>	1997
4	50	M	Small. Adeno. Sq.	Chondro. Rhabdo.	Autopsy	900	Chemotherapy	8 M died	Kojima <sup>8</sup>	2000
5	78	M	Small. Sq.	Chondro. Osteo.	Op.	800	ND	ND	Yonechi <sup>9</sup>	2004
6	54	M	Small. Sq.	Osteo.	Autopsy	1020	Chemotherapy	1 M died	Present case	2007

Small.: small cell carcinoma, Sq.: squamous cell carcinoma, Adeno.: adenocarcinoma, Large.: large cell carcinoma, Chondro.: chondrosarcoma, Rhabdo.: rhabdomyosarcoma, Fibro.: fibrosarcoma, Osteo.: osteosarcoma, ND: not described.

アランスを実施する時間的余裕がなく、添付文書にもとづき同剤発売時の容量設定 400 mg/m<sup>2</sup>とし、エトポシドは 100 mg/m<sup>2</sup>とした。本症例のような状況における化学療法の投与に関しては慎重でなければならないが、54歳と比較的若年で腎機能は保たれており、早期の治療効果を期待したためにフルドーズの抗癌剤投与を行った。結果的に Grade 3 の骨髄抑制と肺炎を併発し、治療開始 13 日目の死亡で治療関連死に相当すると考えられ、少なくとも抗癌剤の減量は必要であり、光線力学治療ないしはステント治療による局所治療を優先的に試みるべきであったと反省させられた。小細胞癌は抗癌剤感受性の高い悪性腫瘍であるが、Performance status (PS) 4 の症例に対する使用の可否に関してはガイドライン上も明記されておらず、殊に本症例のような Oncological emergency の場合においては、その施設の診療体制の中で、どのような治療法を選択すべきかを改めて考えさせられた。

本症例の剖検時における組織学所見としては、前述のごとく多彩な像がみられた。腫瘍の大部分は小細胞癌から成り、その辺縁には異型を伴う紡錘型細胞への移行がみられ、一見して平滑筋肉腫への分化を考えたが、免疫染色では否定的であった。しかし紡錘型細胞の一部は類骨基質を形成しており、骨肉腫への分化と考えた。これらの小細胞癌成分および肉腫成分は免疫染色にて各々の細胞成分の移行が示唆された。

本症例のごとく小細胞癌に肉腫の混在する肺腫瘍はきわめて稀であり、その組織分類に関しては議論があろうが、WHO 分類 (1999 年) によれば混合型小細胞癌に分類するよう規定されており、<sup>1</sup> 我々もそれに従った。

小細胞癌における混合型の頻度は 5% ないしそれ以

下、<sup>3</sup> あるいは 28% とする報告がある。<sup>4</sup> しかしその合併要素は扁平上皮癌などの非小細胞癌であり、本症例のごとく肉腫成分を合併した報告は検索した限りではなかった。しかし本邦において過去 20 年間に肺癌肉腫として報告された 77 症例を詳細に検索したところ、これらのうち癌腫部分に小細胞癌が含まれる症例は 5 例<sup>5-9</sup> に見出された (Table 2)。組織学的には癌腫成分において小細胞癌単独例はなく、5 例では扁平上皮癌の混在を認めた。また肉腫成分に関しても 6 例中 4 例が複数の組織型を呈していた。

廣島ら<sup>10</sup> によれば癌肉腫における癌腫と肉腫との関連について、遺伝子解析により、非上皮成分には上皮成分にない新たな遺伝子変異が加わっており、非上皮成分は上皮成分から発生することが推測されている。また同様に松井ら<sup>11</sup> も多分化能を有する細胞の二方向性の分化の可能性を支持している。

本症例の組織発生に関しても前述の免疫染色の所見から癌腫成分および肉腫成分は移行しており、同一の幹細胞由来であることが推測された。

## 結 語

肺小細胞癌に骨肉腫および扁平上皮癌成分を伴ったきわめて稀な腫瘍を経験した。

本論文の要旨は、第 48 回日本肺癌学会総会 (名古屋市) において発表した。

## REFERENCES

1. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.

2. 棚井千春, 大江裕一郎. 肺癌診療における oncologic emergency. 内科. 2009;103:301-305.
3. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the Lower Respiratory Tract. Fascicle, third series.* Armed Forces Institute of Pathology, ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.
4. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1184-1197.
5. 迎 利彦, 栗原憲二. 癌肉腫を合併した小細胞癌の一例. 第36回共済医学会総会講演内容抄録. 1988:96.
6. 矢野 諭, 岡安健至, 橋本正人, 田辺達三, 藤田美惻, 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.
7. 中嶋英治, 松田高幸, 波戸岡俊三, 篠田雅幸, 陶山元一, 光富徹哉, 他. 肺真性癌肉腫の1切除例. 肺癌. 1997;37:1057.
8. 小島健作, 武島幸男, 井内康輝. 肺の癌肉腫の病理. 広島医学. 2000;53:77.
9. 米地麻子, 井口晶晴, 八田理恵子, 館 由貴, 及川 卓, 中川 研, 他. 扁平上皮癌および肉腫成分を含んだ小細胞肺癌の1例. 肺癌. 2004;44:250.
10. 廣島健三, 渋谷 潔, 高野浩昌, 藤澤武彦, 大和田英美. 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.
11. 松井一裕, 前田宣延, 金 暁明, 山下弘子, 三輪淳夫, 北川正信. 肺の“癌肉腫”. 病理と臨床. 1996;14:1116-1124.