

CASE REPORT

胃転移を来した肺紡錘細胞癌の1剖検例

佐藤未来¹・若林 修¹・荒谷義和¹・
吉田史彰¹・地主英世¹・石舘卓三²

An Autopsy Case of Pulmonary Spindle-cell Carcinoma with Metastases to the Stomach

Miki Satoh¹; Osamu Wakabayashi¹; Yoshikazu Araya¹;
Fumiaki Yoshida¹; Eisei Jinushi¹; Takuzou Ishidate²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, National Hospital Organization, Hakodate Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary spindle-cell carcinoma is a rare type of poorly differentiated non-small cell lung cancer which consists only of spindle cells, and gastric metastasis from lung cancer is uncommon. **Case.** A 65-year-old man was admitted to our hospital because of coughing and bloody sputum. Chest computed tomography revealed a large mass extending from the right lower lobe to the mediastinum. We diagnosed non-small cell lung cancer (T4N2M0; stage IIIB) based on transbronchial exfoliative cytology findings. We administered 3 courses of systemic chemotherapy consisting of cisplatin and vinorelbine. However, the tumor increased in size, which resulted in the patient experiencing difficulty in swallowing due to stricture of the esophagus. Therefore, we inserted an esophageal stent in the lower thoracic esophagus. Gastroendoscopy revealed a submucosal tumor and an ulcerative lesion in the body of the stomach. Five months after admission, the patient died of respiratory failure due to multiple lung abscesses. A pathologic examination on autopsy revealed that the tumor cells in the lung and stomach consisted only of spindle cells. Immunohistochemical staining for cytokeratin 7 and vimentin was positive in the tumor cells. **Conclusion.** We report herein a rare case of pulmonary spindle-cell carcinoma with metastases to the stomach. Pulmonary spindle-cell carcinoma and gastric metastasis from lung cancer are considered to have poor prognoses. Further investigation is needed to understand this disease and to establish the optimal treatment.

(JJLC. 2011;51:814-819)

KEY WORDS — Sarcomatoid carcinoma, Spindle-cell carcinoma, Gastric metastasis, Immunohistochemical stain

Reprints: Miki Satoh, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Hakodate Hospital, 16-18 Kawahara, Hakodate, Hokkaido 041-8512, Japan (e-mail: satomiki@hnh.hosp.go.jp).

Received January 24, 2011; accepted October 26, 2011.

要旨 — **背景.** 肺紡錘細胞癌は紡錘形腫瘍細胞のみからなる低分化の非小細胞癌で稀である。また原発性肺癌の胃転移も稀とされる。**症例.** 症例は65歳男性。咳・血痰が出現し当院入院。胸部CT上、右肺下葉の腫瘤影と縦隔浸潤像を認めた。気管支鏡下擦過細胞診により原発性肺癌(非小細胞癌, T4N2M0: stage IIIB)の診断で、化学療法 cisplatin + vinorelbine を3クール施行したが腫瘍は増大。下部食道を狭窄し嚥下困難が出現したため食道ステントを留置。この時胃体部に粘膜下腫瘍様の隆起

性病変及び潰瘍性病変を認めた。その後肺化膿症を発症し、入院より5カ月で永眠された。病理解剖にて cytokeratin 7, vimentin が陽性を示す紡錘形腫瘍細胞が肺及び胃に認められ、肺紡錘細胞癌及び胃転移と診断した。**結論.** 胃転移を来した肺紡錘細胞癌の1例を報告した。肺紡錘細胞癌及び肺癌の胃転移は稀で予後不良である。今後さらなる症例の蓄積により本疾患の理解や、より有効な治療法確立が必要である。

索引用語 — 肉腫様癌, 紡錘細胞癌, 胃転移, 免疫染色

独立行政法人国立病院機構函館病院¹呼吸器科, ²臨床検査科病理部。

別刷請求先: 佐藤未来, 独立行政法人国立病院機構函館病院呼

吸器科, 〒041-8512 北海道函館市川原町18番16号(e-mail: satomiki@hnh.hosp.go.jp)。

受付日: 2011年1月24日, 採択日: 2011年10月26日。

はじめに

肺紡錘細胞癌は肉腫あるいは肉腫様分化を示す低分化の非小細胞癌で、¹ 稀であり予後不良である。また原発性肺癌の胃転移も稀とされる。今回、胃転移を来した肺紡錘細胞癌を経験したので報告する。

症例

症例：65歳，男性。

主訴：咳・血痰。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日×50年。

家族歴：母親が甲状腺癌。

現病歴：2006年4月，咳・血痰が出現し精査加療目的にて当科入院。

入院時現症：身長160cm，体重55kg，血圧112/62mmHg，脈拍106/分，呼吸回数20/分，SpO₂98%（室内空気下），意識清明，表在リンパ節触知せず，右呼吸音やや低下。

入院時検査所見：白血球増多（21,700/ μ l），CRP上昇（20.87mg/dl）を認めた。腫瘍マーカーはCA19-9が809.4U/mlと上昇していた。肺機能検査ではVC2,460ml，%VC75.7%と軽度の拘束性換気障害を認めた（Table 1）。

入院時胸部X線写真：右肺門部陰影の増強，右下肺野に浸潤影，右胸水，右中間気管支幹の狭窄を認めた（Figure 1A）。

入院時胸部CT：右肺下葉肺門部から対側縦隔に及ぶ腫瘤影（5.7×3.5cm）を認めた。右肺下葉に小葉間隔壁肥厚，気管支血管束肥厚，右胸水が認められ，癌性リンパ管症と考えられた（Figure 1B）。

気管支鏡検査：右中間気管支幹以下の粘膜は浮腫状で狭窄し，易出血性であった。右B7末梢の擦過細胞診の結果，低分化の非小細胞癌と診断された。右胸水の細胞診はclass Iであったが，血性の滲出液であり，CT上の癌性リンパ管症と考えられる所見から悪性胸水と判断した。上下部消化管内視鏡検査（肺癌の基本的な転移検索には含まれていないが，「入院を機会に受けたい」との患者の強い希望で施行）では特記すべき所見は認めなかった。頭部MRI，腹部CT及び骨シンチ検査では遠隔転移を認めなかった。

経過：原発性肺癌（右下葉，非小細胞癌，T4N2M0：stage IIIB，Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) 1）と診断し，5月中旬より化学療法 cisplatin（80 mg/m²，day 1）+ vinorelbine（25 mg/m²，day 1・8）を3クール施行。右肺下葉の原発巣は2クール終了後には不変だったが，3クール終了後に増大（長径5.7cm→7.2cm）し，下部食道狭窄に伴うと考えられる嚥下困難が出現した（効果判定 progressive disease）ため同年9月初旬に食道ステントを留置した。この時の上部消化管内視鏡検査において胃体中部後壁大弯寄りに隆起性病変を，胃体下部前壁大弯寄りに潰瘍性病変を認め（Figure 2），ともに生検にて group V，未分化癌との組織診断であった。9月下旬に発熱，呼吸不全が出現，右肺野全体に浸潤影・多発空洞病変を認め，肺化膿症の診断で抗菌薬・抗真菌剤を開始したが改善せず，入院より約5カ月後の10月初旬永眠された。遺族の承諾を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見：右肺下葉原発巣は壊死傾向が強く，中心部に膿瘍形成・出血が見られる空洞を形成していた。腫瘍は縦隔側に広範囲に浸潤し，気管分岐部で食道の内腔を圧迫（同部にステント留置）するとともに潰瘍を形

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	21,700/ μ l	TP	7.1 g/dl	CEA	1.8 ng/ml
Neu	72.7%	LDH	165 IU/l	SCC	0.7 ng/ml
Lym	13.2%	AST	22 IU/l	CA19-9	809.4 U/ml
Mono	10.4%	ALT	39 IU/l	SLX	48 U/ml
Eosino	2.9%	ALP	287 IU/l	SYFRA	3.3 ng/ml
Baso	0.8%	T.Bil	1.35 mg/dl	NSE	7.8 ng/ml
RBC	437×10 ⁴ / μ l	CK	64 IU/l	ProGRP	20.4 pg/ml
Hb	13.4 g/dl	BUN	38.4 mg/dl		
Ht	39.8%	CRE	1.05 mg/dl	Pulmonary function	
PLT	40.6×10 ⁴ / μ l	Na	138 mEq/l	VC	2,460 ml
ESR	72 mm/hr	K	4.5 mEq/l	%VC	75.7%
		Cl	100 mEq/l	FEV _{1.0}	1,890 ml
		Ca	9.0 mg/dl	FEV _{1.0%}	76.8%
Serology		Glucose	82 mg/dl		
CRP	20.87 mg/dl				

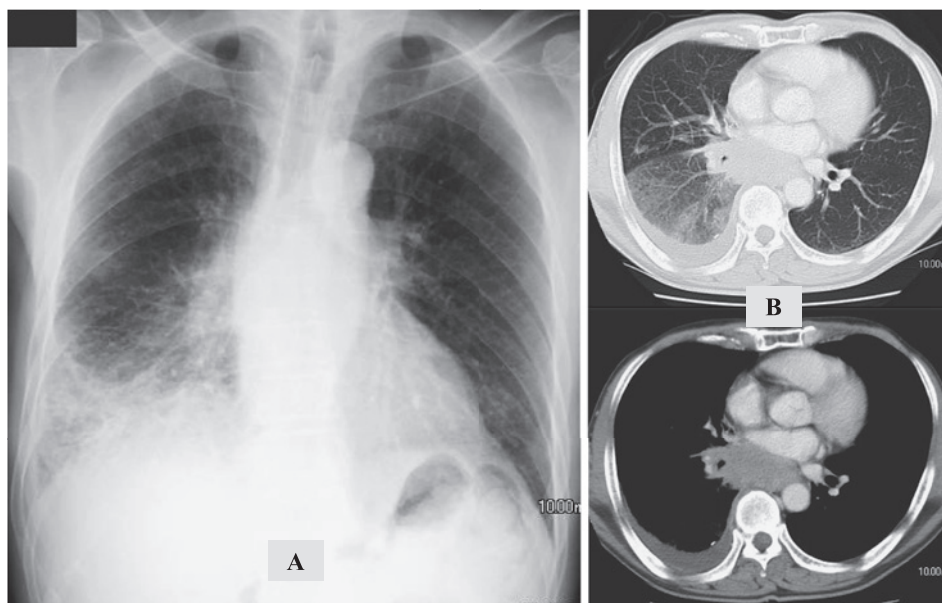


Figure 1. Chest X-ray film (A) and chest CT scan (B) on admission showing a large mass of 5.7 cm in diameter in the right lower lobe of the lung, with mediastinal involvement and carcinomatous lymphangiosis.

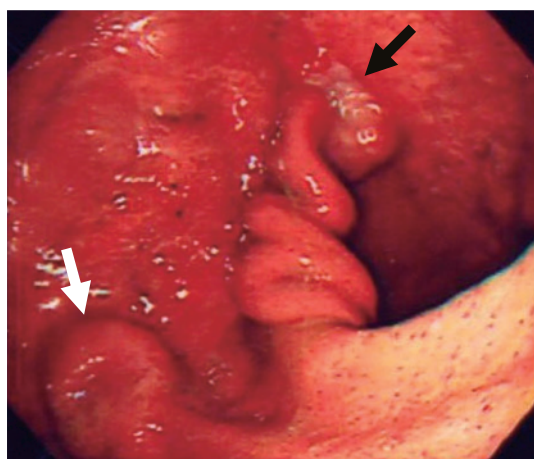


Figure 2. Gastroendoscopic findings revealing a submucosal tumor (white arrow) and an ulcerative lesion (black arrow) in the body of the stomach.

成し、その上縁で食道気管支瘻を形成していた。胃体中部に中心性陥凹のある粘膜下腫瘍様隆起性病変と、胃体下部に潰瘍性病変を認めた。またリンパ節は縦隔・肺門・気管周囲・気管分岐下・腸間膜・大動脈周囲に多発していた。肺腫瘍の病理所見は紡錘形腫瘍細胞が密に増殖し、上皮様の細胞は認めなかった (Figure 3A)。免疫染色 (Figure 4) では上皮性マーカーの cytokeratin (CK) 7, CAM5.2 と間葉系マーカーの vimentin が陽性であったが、筋原性腫瘍マーカーである desmin, α -smooth mus-

cle actin (SMA), S-100 蛋白は陰性であった。また肺腺癌の同定に有効なマーカーである surfactant apoprotein (SP)-A, thyroid transcription factor (TTF)-1, 中皮腫マーカーの calretinin, D2-40, 胃癌・大腸癌のマーカーである caudal-type homeobox 2 (CDX2) は陰性であった (Table 2)。以上から肺肉腫様癌 (中でも紡錘形腫瘍細胞のみからなる肺紡錘細胞癌) と診断した。胃腫瘍はいずれも肺同様の紡錘形腫瘍細胞が粘膜下腫瘍様に増殖し、粘膜病変を認めなかった (Figure 3B) ため、肺癌からの転移であると診断した。その他、回腸・肝臓・脾臓・腎臓・脊椎に転移を認めた。直接死因は重症肺炎膿症 (緑膿菌) による呼吸不全死と考えられた。

考 察

2004 年の WHO 肺癌組織分類においては、肉腫あるいは肉腫様 (紡錘形細胞あるいは巨細胞) 分化を示す低分化の非小細胞癌を“肉腫様癌 (sarcomatoid carcinoma)”と呼び、5つの亜型 (多形癌, 紡錘細胞癌, 巨細胞癌, 癌肉腫, 肺芽腫) に分類されている (Table 3)。¹ 本症例のように紡錘形細胞のみからなる腫瘍を紡錘細胞癌と呼び、他の腫瘍細胞成分が混在するものは多形癌に分類される。肺肉腫様癌は全肺腫瘍の 0.1~1.3% と稀な腫瘍である。亜型の中では多形癌が 3/4 を占め、他の亜型は極めて稀である。²

肺紡錘細胞癌の報告は散見されるが、2004 年以前の報告では現在の多形癌に分類されると思われる報告も多

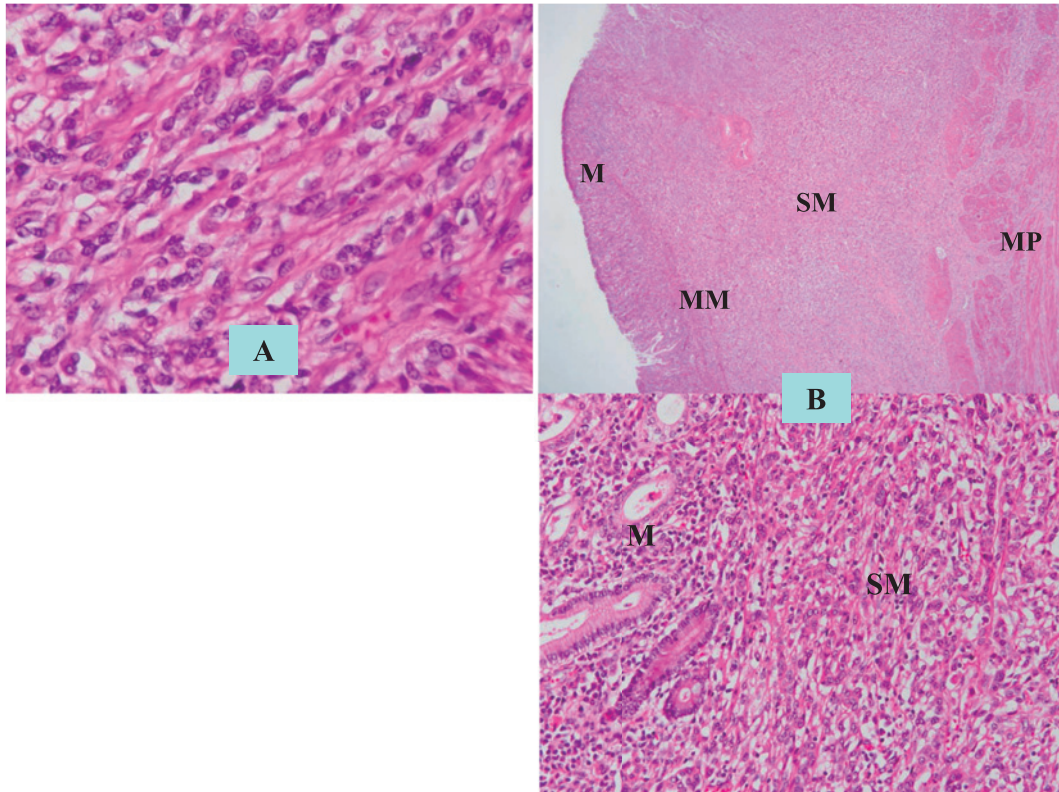


Figure 3. Histopathological findings of the lung tumor (A) and of the gastric tumor (B) on autopsy showing spindle-shaped cells only (Hematoxylin-eosin stain, (A) $\times 400$, (B) $\times 40$, $\times 200$). M: mucosa, MM: muscularis mucosae, SM: submucosa, MP: muscularis propria.

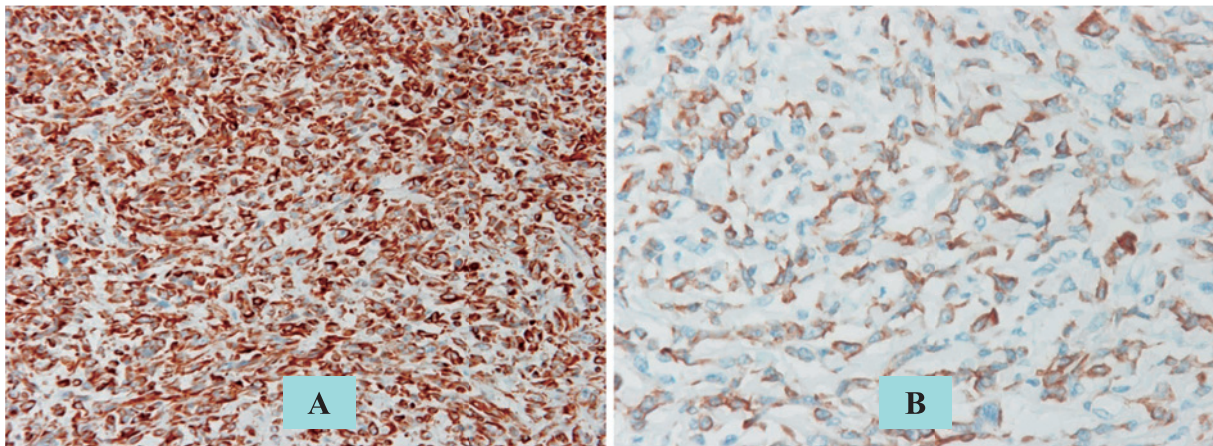


Figure 4. Immunohistochemical staining for cytokeratin 7 (A) and vimentin (B) was positive in tumor cells.

い。前述の2004年のWHO肺癌組織分類に基づく肺紡錘細胞癌の報告はTable 4の如く極めて少ないため、その臨床像の検討は困難であるが、比較的まとまった症例数のある肺多形癌の臨床像が類似すると考え、以下にその特徴を示す。平均年齢約65歳、男女比4.4:1、主症状は咳・咯血・胸痛などで他の肺癌と同様で、²⁴ 喫煙との強

い関連が認められる。^{25,6} 画像所見は、多くは孤立性の5 cmを超える大きな腫瘍で、粘液様変性や壊死・出血により腫瘍中心部に低吸収域が見られたり空洞を形成する場合がある。胸壁や縦隔に早期に浸潤することも多いとされる。^{5,7} 本症例は初診時既に腫瘍が縦隔に直接浸潤しており、腫瘍の長径は5 cmを超えていた。病理組織診断

Table 2. Immunohistochemical Findings

Positive markers	Negative markers
CK7	CK20
CAM5.2	TTF-1
CA19-9	CEA
vimentin	SP-A
	CDX2
	desmin
	α-SMA
	S-100 protein
	calretinin
	D2-40

Table 3. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Lung (Extract)¹

Malignant epithelial tumours
Squamous cell carcinoma
Small cell carcinoma
Adenocarcinoma
Large cell carcinoma
Adenosquamous cell carcinoma
Sarcomatoid carcinoma
Pleomorphic carcinoma
Spindle cell carcinoma
Giant cell carcinoma
Carcinosarcoma
Pulmonary blastoma
Carcinoid tumour
Salivary gland tumours
Preinvasive lesions
Mesenchymal tumours

Table 4. Reported Cases of Pulmonary Spindle-cell Carcinoma in Japan Since 2004

No.	Age	Sex	B.I.	Chief complaint	Primary site	Size (cm)	Stage	Treatment	Course and outcome	Autopsy	First author	Year
1	68	M	1000	chest pain	LL	7	T3N0M0	LLL	6 m, Dead	-	Hamanaka	2005
2	70	M	2040	bloody sputum	RL	4.5	T2N0M0	RLL	5 m, Dead	-	Tamura	2007
3	53	M	900	cough	RL	10	T3N1M1	CBDCA + PTX	2 m, Dead	+	Tonai	2009
4	59	M	0	shortness of breath right forearm paresthesia	RU	12.1	T4N3M1	radiation CBDCA + PTX	6 m, Dead	-	Misumida	2009
5	70	M	0	bloody sputum chest and back pain	RL	4	T4N2M1	CBDCA + PTX CBDCA + VNR CBDCA + GEM	5 m, Dead	+	Sugawara	2010
6	55	M	1200	fever cough abdominal pain	RU	4	T2N2M1	CBDCA + PTX GEM	3 m, Dead	+	Ishiyama	2010
7	65	M	1500	cough bloody sputum	RL	5.7	T4N2M0	CDDP + VNR	5 m, Dead	+	Present case	2010

B.I.: Brinkman index, RU: right upper lobe, RL: right lower lobe, LL: left lower lobe, RLL: right lower lobectomy, LLL: left lower lobectomy, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine.

においては免疫染色の比重は大きく、上皮系マーカーのCKや間葉系マーカーのvimentinが陽性である一方、筋原性腫瘍マーカーのdesminなどが陰性であることが診断の手がかりであるとされる。⁵ 本症例の免疫染色の所見もこの特徴と合致した。Rossiらの報告では本症例で陰性であったTTF-1の陽性率は、多形癌の上皮性成分で58.8%、肉腫様成分で43.1%、紡錘細胞癌で40%と高率であった。またSP-Aは多形癌の上皮性成分で陽性率39.2%、肉腫様成分で陽性率5.9%、紡錘細胞癌では陰性

であるとされ、² 本症例でも陰性であった。

肺肉腫様癌の治療は、非小細胞癌に準じて手術・放射線・化学療法による集学的治療が行われている。多形癌に対する化学療法は奏効例の報告が散見されるが、総じて効果は乏しいとされる。そのため多形癌は他の非小細胞癌よりも予後不良であるとする報告が多い。^{2,4,6} 予後不良因子として腫瘍径5 cm以上、³ リンパ節転移、^{3,6,8} 進行病期^{2,3,8}などが挙げられるが、これらは肺癌全体に言えることと思われ、多形癌・紡錘細胞癌に特徴的な因子

とは言い難い。本症例もこの予後不良因子を有し、化学療法が奏効せず、入院より5カ月で死亡した。

紡錘細胞癌は「紡錘細胞のみからなる」と定義されていることから、切除標本あるいは本症例のように剖検による以外に診断を確定することは困難と考える。経気管支あるいは経皮的肺生検による小さな検体での早期診断が可能となるかどうかは、今後の重要な課題であろう。

一方、肺癌の胃転移は剖検例の2~5%とされ、生存中に診断されるのは稀である。⁹⁻¹¹ 肺紡錘細胞癌の報告が少ないため、本症での胃転移の頻度は不明であるが、吉川らによる過去の報告のまとめでは、肺多形癌の胃を含む消化管転移は20.0%で、肺癌全体の8.8%を大きく上回っている。¹² 肺癌の胃転移は血行性転移巣が胃粘膜下層・筋層に形成され、粘膜固有層や漿膜に進展するため、本症例のように粘膜下腫瘍の形態をとることが特徴である。¹³ 粘膜下腫瘍の形態を呈するために無症状であったり、また消化器症状を訴えても化学療法などの副作用と考えられて精査に到らず、診断されない例が多いものと考えられる。本症例の嚥下困難の訴えは腫瘍の縦隔浸潤による食道狭窄に起因するものであり、胃転移については無症状であったと思われる。食道ステントを留置した際のスクリーニング目的での上部消化管内視鏡検査において、粘膜下腫瘍様の隆起と潰瘍性病変を認め、前者は転移性胃腫瘍と考えられたが、後者は転移性胃腫瘍と原発性胃癌との鑑別は困難であった。生検の結果、ともに「未分化癌」であったため転移性胃腫瘍の疑いが強いと考えられた。剖検によりいずれも肺と同様の腫瘍細胞が粘膜下腫瘍の形態をとり、粘膜病変を認めなかったため肺紡錘細胞癌の胃転移と診断した。

結 語

肺紡錘細胞癌は肺癌の中でも稀で、肺癌の胃転移もまた稀である。胃転移を来した紡錘細胞癌は本症例が本邦で最初の報告であるが、紡錘細胞癌を含む肉腫様癌では消化管転移は比較的多い可能性がある。今後、肺癌の精査として消化管内視鏡検査が重要になってくるものと考えられる。疾患の理解や治療法確立のために今後の症例の積み重ねが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第51回日本肺癌学会総会（2010年11月、広島）において発表した。

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:53-58.
2. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, 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.
3. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 1994;73:2936-2945.
4. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1727-1735.
5. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2001;34:91-97.
6. Yuki T, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, Okita Y, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: a surgical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:399-404.
7. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Lee HJ, Goo JM, Im JG, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology*. 2004;232:554-559.
8. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1742-1747.
9. Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumors of the lung. *Cancer*. 1982;49:170-172.
10. 長谷川直樹, 山沢文裕, 金沢 実, 川城丈夫, 菊池功次, 小林紘一, 他. 原発性肺癌の胃転移についての検討. 日胸疾会誌. 1993;31:1390-1396.
11. 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾会誌. 1996;34:968-972.
12. 吉川 茜, 猶木克彦, 似鳥純一, 藤井知紀, 岡本浩明, 渡辺古志郎. 肺多形癌空腸腸間膜転移の1例—転移部位30例の検討— 肺癌. 2009;49:187-192.
13. Fletcher MS. Gastric perforation secondary to metastatic carcinoma of the lung: a case report. *Cancer*. 1980;46:1879-1882.