

CASE REPORT

気胸を契機に診断に至った肺原発骨肉腫の1例

佐々木啓介<sup>1</sup>・中野喜久雄<sup>1</sup>・原田洋明<sup>2</sup>・  
山下芳典<sup>2</sup>・谷山清己<sup>3</sup>

A Case of Pneumothorax due to Primary Pulmonary Osteosarcoma  
—When a Common Disease Coincides with an Unexpected Cause—

Keisuke Sasaki<sup>1</sup>; Kikuo Nakano<sup>1</sup>; Hiroaki Harada<sup>2</sup>;  
Yoshinori Yamashita<sup>2</sup>; Kiyomi Taniyama<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>3</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Kure Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Most cases of osteosarcoma primarily occur in the bone of the trunk and the limbs. However, it is seldom found primarily in the lung. We herein experienced a case of primary pulmonary osteosarcoma. **Case.** A 59-year-old woman was admitted to our hospital due to a pneumothorax. She had been in a generally normal state until 3 days before the admission when dyspnea gradually developed. A chest X-ray showed a right pneumothorax and the patient had a cavernous lesion with a slightly thick wall in the right S<sup>1</sup>, which was connected with the pleural space and had a maximum size of 27 mm. We consulted with our respiratory surgery team, because air-leakage from the drainage tube had continued. A thoracoscopic excision of the cavity was subsequently performed. The histology and immunohistochemical findings of the lesion demonstrated an osteosarcoma. According to a PET/CT examination and a bone scintigram, since no accumulation was found in the other organs, the lesion was diagnosed as a primary pulmonary osteosarcoma. **Conclusion.** We experienced a patient with primary pulmonary osteosarcoma accompanied by a pneumothorax. A primary pulmonary osteosarcoma is a rare disease, and the case of a pneumothorax caused by an osteosarcoma is also extremely rarely.

(JLCC. 2015;55:108-112)

**KEY WORDS** — Primary pulmonary osteosarcoma, Pneumothorax, Intimal sarcoma

Received December 4, 2014; accepted March 17, 2015.

**要旨** — **背景.** 骨肉腫は、間葉系組織が骨や類骨を産生する腫瘍であり、大部分は四肢、体幹部の骨に発生する。肺に見られる骨肉腫の多くは転移性であるが、肺に原発することが稀にある。今回我々は肺に原発した骨肉腫を経験したので報告する。**症例.** 59歳女性。2014年4月、当院受診3日前から呼吸困難を自覚。症状が改善しないため当院を受診。胸部X線写真で右気胸を認めたため持続ドレナージを施行した。胸部CTでは右S<sup>1</sup>に27mm大の胸腔に交通のある、軽度壁肥厚を伴った空洞性病変

を認めた。エアーリークが持続するため当院呼吸器外科に紹介。胸腔鏡下による切除を施行し、組織学的ならびに免疫学的に骨肉腫と診断された。PET/CT検査ならびに骨シンチグラフィーで集積を認めず、肺原発肉腫と診断した。**結論.** 気胸を契機に診断に至った肺原発骨肉腫を経験した。肺原発骨肉腫は稀であり、かつ気胸を契機に診断に至ったことも稀である。本疾患で、検索しうる限り気胸を契機に診断に至った報告例は認めなかった。

**索引用語** — 肺原発骨肉腫、気胸、血管内膜肉腫

## はじめに

骨肉腫は、間葉系組織が骨や類骨を産生する腫瘍であり、大部分は骨内に発生する。

肺に見られる骨肉腫の多くは転移性であり、肺原発骨肉腫は非常に稀である。肺原発骨肉腫は非常に悪性度が高く急速に進行する腫瘍である。

我々は気胸で発見され診断に至った極めて稀な症例を経験したので、報告する。

## 症例

症例：59歳女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：子宮筋腫、未破裂脳動脈瘤。

喫煙歴：なし。

職歴：無職、アスベスト曝露歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014年4月、当院受診3日前から呼吸困難を自覚して自宅で安静、経過観察していたが、呼吸困難が改善しないため当院を受診。胸部X線写真で右気胸を認めたため持続ドレナージを施行した。

入院時現症：血圧140/93 mmHg、脈拍101回/分、呼吸数14回/分、SpO<sub>2</sub>：98% (O<sub>2</sub>：3 l)。眼瞼結膜：軽度貧血。眼球結膜：黄染なし。胸部聴診：右呼吸音は聴取しない。心雑音なし。腹部：平坦で軟。表在リンパ節腫脹なし。神経学的異常はなし。

入院時検査所見：動脈血液ガス分析では低酸素を認めた。生化学、血清学的所見では異常は認めなかった。また腫瘍マーカーの上昇も認めなかった (Table 1)。

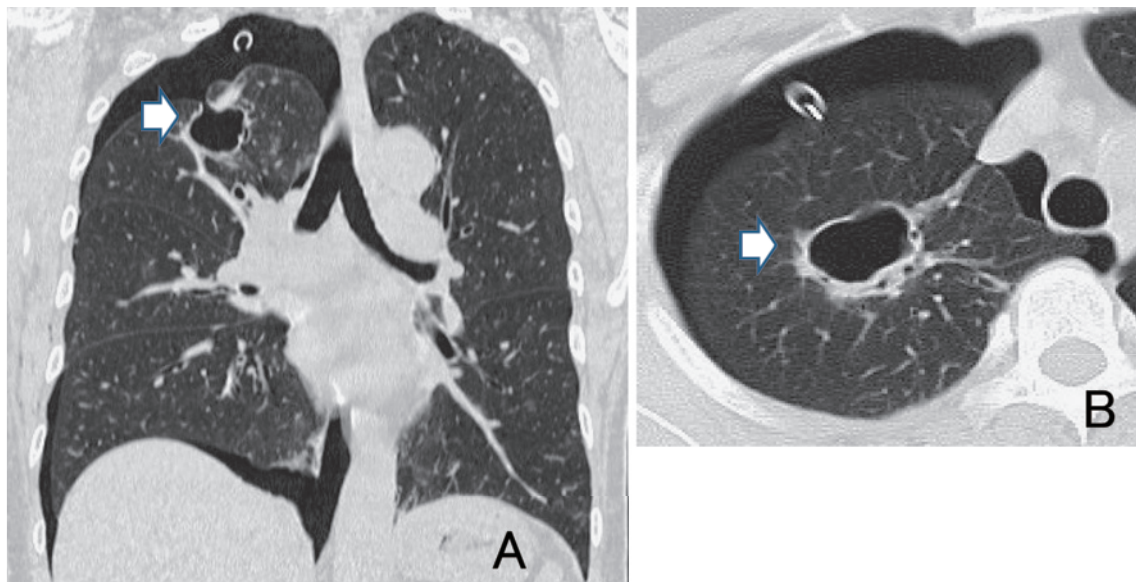
入院時胸部写真：右肺に高度気胸を認めた。

入院時CT：右S<sup>1</sup>に27 mm大の胸腔と交通のある空洞性病変を認めた。肺動静脈基部や心基部大血管に著変は認められなかった (Figure 1A, 1B)。ドレーン挿入後もエアリークが持続するため当院呼吸器外科に紹介。胸腔鏡下による病変の部分切除を施行した。

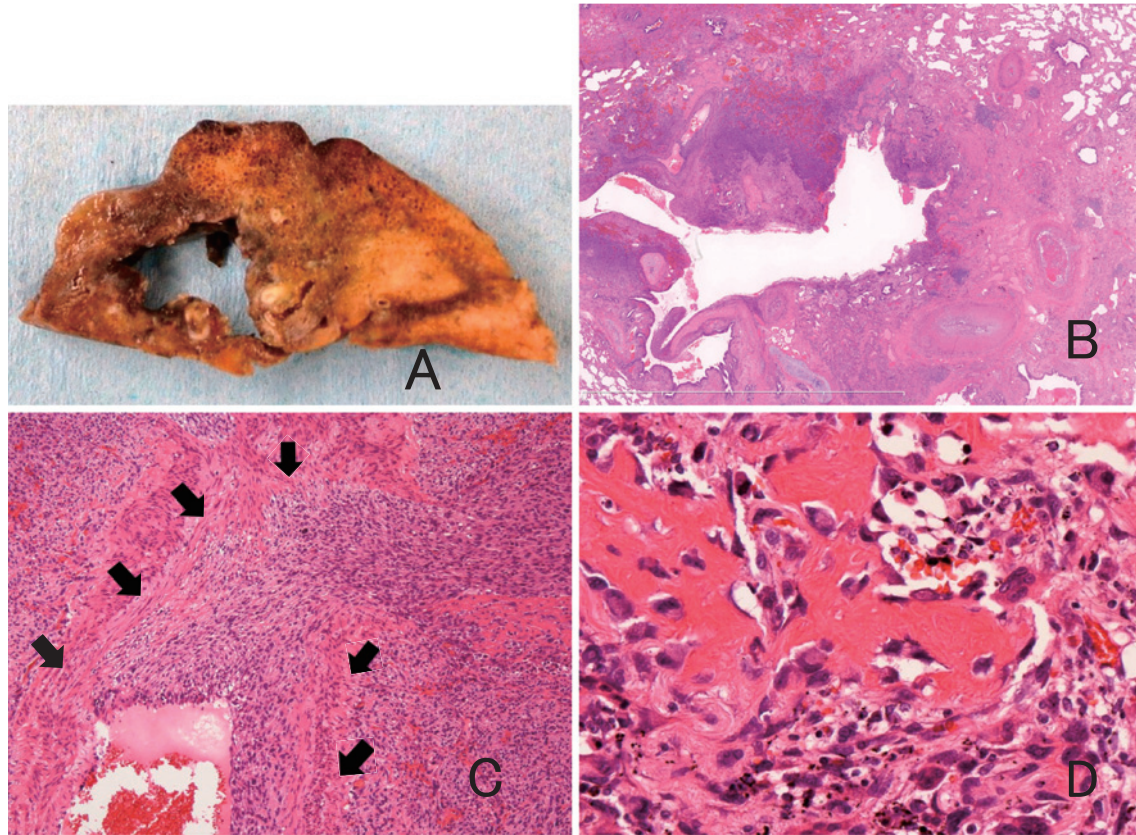
病理組織学的所見：肉眼的には出血が目立ち胸膜破綻を伴う約2 cm大の空洞を認めた。組織学的には、弱拡大

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Blood chemistry>	
WBC	5500/μl	TP	7.6 g/dl
RBC	481×10 <sup>6</sup> /μl	Alb	4.5 g/dl
Hb	15.8 g/dl	GOT	21 U/l
Ht	45.5%	GPT	18 U/l
Plt	37.5×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	204 U/l
<Tumor markers>		γGTP	18 U/l
CEA	1.70 ng/ml	T-Bil	1.1 mg/dl
cyfra	0.4 sec	CPK	49 IU/l
<Blood gas anatomy>		ZTT	8.3 K.U
pH	7.395 mmHg	ALP	186 U/l
PaO <sub>2</sub>	60.1 mmHg	BUN	14.0 mg/dl
PaCO <sub>2</sub>	26.9 mmHg	Cr	0.70 mg/dl
		Na	144 mEq/l
		Cl	104 mEq/l
		K	4.6 mEq/l
		CRP	0.12 mg/dl
		KL-6	386 U/ml



**Figure 1.** A chest CT scan shows a slightly thick wall in the right S<sup>1</sup>, which connected with the pleural space; the maximum cavity size was 27 mm (A, B).



**Figure 2.** Histologically, the lesion has a solid part around with cells with weak expansion, and bleeding is excessive in this area. The lesion is recognized as a malignant neoplasm of a highly heteromorphous sarcoma in the solid part and osteitis in the acidophilic part with strong expansion. It occurs along the tumor which is from the extravascular (arrows) to the intima in the peripheral blood vessel (A-D).

では細胞成分に富む充実部分と好酸性部分がありその周囲には出血巣が目立った。強拡大では充実部分には高度異型肉腫様の悪性腫瘍組織を認め、好酸性部分には類骨を認めた。一部の末梢血管では、血管外(矢印)から内膜への腫瘍の連続が見られた(Figure 2A~2D)。

免疫学的所見：Vimentin, MDM2が陽性であった一方、TTF-1, SMA, factor VIII, CD31, AE1/AE3, desmin, HMB45は陰性であった(Figure 3A~3F)。なお、細胞増殖マーカーであるKi-67の陽性率は約46%と高値を示した。組織学的ならびに免疫学的に骨肉腫と診断された。

右肺尖部部分切除の約1か月後に撮影したPET/CT検査ならびに骨シンチグラフィでは集積を認めず、肺原発骨肉腫と診断した。

治療は右上葉切除術を施行後に術後補助化学療法を施行した。現在は再発などは認めていない。

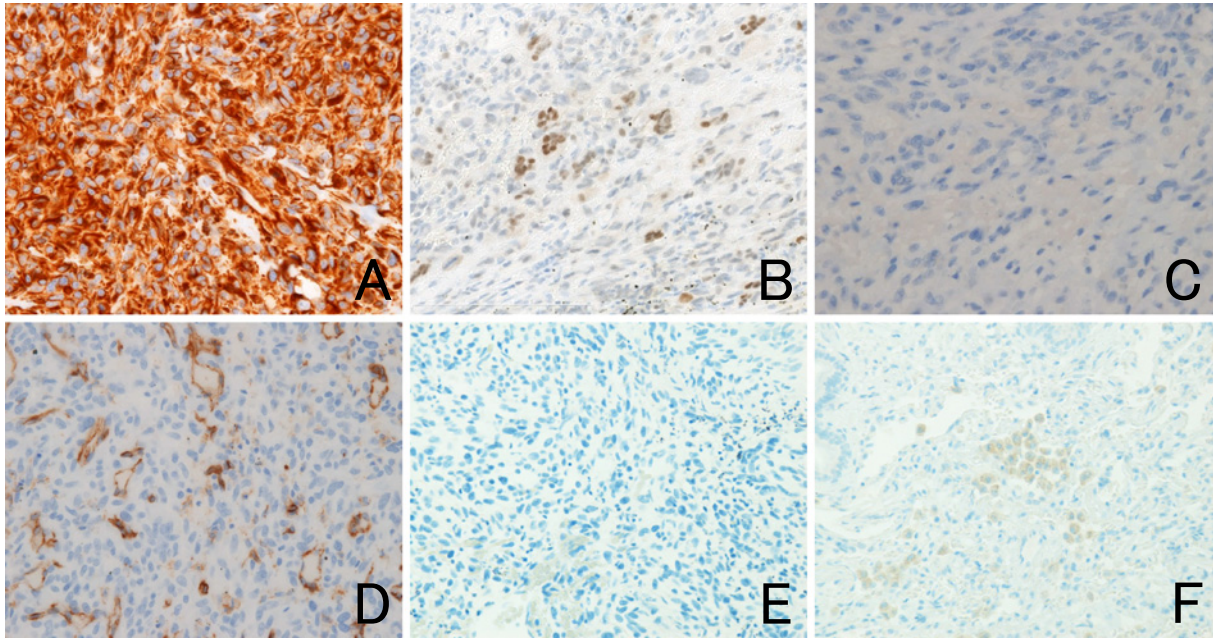
## 考 察

骨肉腫は、間葉系組織が骨や類骨を産生する腫瘍であり大部分は若年者の骨内に発生する。しかし稀に骨以外

にも発生することが知られており、骨外性骨肉腫という。骨外性骨肉腫の頻度は軟部悪性腫瘍の約1.2%であり、<sup>1</sup> 大腿、臀部に好発するが、その他の発生部位としては、甲状腺、心臓、肺、乳腺、腎、膀胱、子宮などで報告されている。<sup>1,3</sup> 肺原発骨肉腫の発生に関しては、肺組織の未分化間葉系細胞になんらかの誘導因子が加わり骨細胞もしくは骨芽細胞へ分化したと考えられているが、定説ではない。<sup>4</sup> 肺に見られる骨肉腫の多くは転移性であるが、1933年にGreenspan<sup>5</sup>による最初の報告例以来、少数例の原発性肺病変の報告がある。<sup>1,3,5-14</sup> 我々が検索した限り肺原発骨肉腫の報告は本症例を含めて23例であり(Table 2)、Niimiらの報告では肺原発骨肉腫の頻度は骨肉腫全体の約4.2%と、極めて稀である。<sup>1</sup>

これらの症例について検討してみると、発症年齢は33歳から81歳(中央値：71歳)であり骨原発と比較して高齢者に多かった。男女比は14：9でやや男性に多い傾向を示した。初発症状においては無症状の症例が6例<sup>2,10,14</sup>あったがそれ以外には咳嗽、発熱、咯血、胸痛などの呼吸器症状を呈する症例もあった。本症例は気胸による呼





**Figure 3.** Immunohistochemical staining shows positivity for vimentin (A) and MDM2 (B). C: TTF-1, D: CD31, E: AE1/AE3, F: HMB45.

**Table 2.** Reported Cases of Primary Pulmonary Osteosarcoma

Age (years)		33-81 (median: 71)
Sex	Male	14
	Female	9
Symptom	Asymptomatic	6
	Chest pain	6
	Dyspnea	5
	Fever	3
	Cough	2
	Others	3
Size	<50 mm	5
	≥50 mm	17
	Not reported	1
CT	Calcification	7
	Cavity	2
Diagnosis	Surgery	15
	Chemotherapy	5
	No treatment	6
Prognosis	Surgery only	2/6
	Surgery + chemo	2/2

吸困難で発見されており、これは既報告では確認できなかった。

腫瘍の大きさについては17例が50 mm以上であり、<sup>2-8,10,11,13</sup> 比較的腫瘍径の大きい症例が多かったが、本症例は27 mmと報告例の中では比較的腫瘍径の小さい腫瘍であった。

肺原発骨肉腫の診断に関しては、CT画像所見では比較的境界明瞭であり石灰化を伴う報告例が多かった。<sup>1,3,7,8,10-14</sup> 本症例では胸膜破綻を伴った空洞性病変を呈しており、はっきりした石灰化所見は認めなかった。骨原発の腫瘍を否定するために、PET/CT検査や骨シンチグラフィによる画像診断が必要である。既報告では、Bhallaら<sup>11</sup>の報告の1例のみ空洞性病変を認めている。この報告では肺膿瘍として診断され、ドレナージをしたところ空洞を伴った腫瘍が出現しており、組織診断から骨肉腫と診断されている。また膿瘍液の細菌培養からは*Bacillus*が検出されている。つまり腫瘍の急速な増大による腫瘍崩壊により空洞病変ができたと考えるが、本症例では病理組織所見には組織壊死所見はほとんどなく、出血所見が目立った。腫瘍内出血が空洞を形成した可能性もある。

肺原発骨肉腫の病理学的所見に関しては、未熟な骨形成を伴った spindle cell sarcoma である。本症例は多数の小静脈内侵襲像を認めており、血管内膜肉腫(intimal sarcoma)との鑑別が困難であった。Intimal sarcomaは、血管内皮と平滑筋の間に存在する内膜の腫瘍であり、病理

学的所見では骨肉腫と同様の spindle cell sarcoma を呈する。Intimal sarcoma とは、腫瘍細胞の由来よりも進展形式に重点を置いた名称である。こうした名称がある一つの理由は、筋線維芽細胞、平滑筋細胞、骨格筋細胞、内皮細胞、軟骨、骨に分化できる間葉系幹細胞の可能性がある。<sup>4</sup> Intimal sarcoma は大血管の腫瘍と定義されており、Sebenik ら<sup>15</sup> は intimal sarcoma の報告例 180 例を報告しており、肺病変は全て中枢血管病変であった。その中には骨肉腫成分を伴う稀な症例も数例報告されているが、これらも大血管発生例であった。また免疫染色では CD31 などの内皮マーカーや MDM2 陽性例が比較的多いとされている。本症例は腫瘍の内膜への連続性を除いては、発生部位、肉眼、組織像、免疫染色など骨肉腫として矛盾せず、肺原発骨肉腫と診断した。

肺原発骨肉腫の免疫組織学的検討では、vimentin は多くの報告例で陽性であった。<sup>3,7,8,12,13</sup> 本症例も vimentin, MDM2 のみが陽性でそれ以外は陰性であった。肺原発骨肉腫には特異的な免疫染色はなく、除外診断目的に施行されている。Chapman ら<sup>13</sup> は肺原発骨肉腫の一部で VEGF (vascular endothelial cell growth factor), BCL-2, P27 が陽性であるとしており、本症例でもこれらの免疫染色も検討する必要がある。

本症例は免疫染色を含む病理組織学的所見で骨肉腫の所見を呈しており、部分切除後に実施した PET/CT 検査や骨シンチグラフィでも骨への集積は存在せず、肺原発骨肉腫と診断とした。

肺原発骨肉腫の治療に関して大部分の報告例では手術療法、化学療法、放射線治療が施行されている。<sup>2,6-10,12-14</sup> ただし治療に一定の見解はなく、今後再発に対する厳重な経過観察が必要である。化学療法においては既報告では 5 例の報告<sup>2,8-10,13</sup> があるが、1 例<sup>13</sup> のみが Methotrexate 投与の記述があった。本症例は右上葉切除を行った後より術後補助化学療法を開始した。化学療法のレジメンに関して、2012 年軟骨腫瘍ガイドラインでは Adriamycin と Ifosphamide の化学療法が Adriamycin 単剤と比較して全生存期間の上乗せ効果があったと結論付けている。今回は intimal sarcoma との鑑別が困難であったことも考慮し Ifosphamide, Adriamycin, Methotrexate の 3 剤での治療を開始した。重篤な有害事象などは認めず現在は画像による経過観察を行っている。現在は再発など認めていない。

## 結語

今回我々は気胸を契機に診断に至った肺原発骨肉腫の

1 例を経験した。

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 55 回日本肺癌学会学術集会(2014 年 11 月、京都)において発表した。

## REFERENCES

- Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Inada Y, Kato Y, Maeda M, et al. Primary osteosarcoma of the lung: a case report and review of the literature. *Med Oncol*. 2008;25:251-255.
- Magishi K, Yoshida H, Izumi Y, Ishikawa N, Kubota H. Primary osteosarcoma of the lung: report of a case. *Surg Today*. 2004;34:150-152.
- Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Katayama H, Abe M, Nishimura K, et al. Two cases of primary pulmonary osteosarcoma. *Intern Med*. 2005;44:632-637.
- 由岐義広, 佐藤 徹, 大泉弘幸, 星 永進, 小林 稔, 鷺尾正彦. CT ガイド生検部より再発した原発性肺骨肉腫の 1 例. *肺癌*. 1989;29:193-197.
- Greenspan EB. Primary osteoid chondrosarcoma of the lung: report of a case. *Am J Cancer*. 1933;18:603-609.
- Reingold IM, Amromin GD. Extrasosseous osteosarcoma of the lung. *Cancer*. 1971;28:491-498.
- Colby TV, Bilbao JE, Battifora H, Unni KK. Primary osteosarcoma of the lung. A reappraisal following immunohistologic study. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:1147-1150.
- Loose JH, el-Naggar AK, Ro JY, Huang WL, McMurtrey MJ, Ayala AG. Primary osteosarcoma of the lung. Report of two case and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:867-873.
- Miller DL, Allen MS. Rare pulmonary neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:492-498.
- Petersen M. Radionuclide detection of primary pulmonary osteogenic sarcoma: a case report and the review of literature. *J Nucl Med*. 1990;31:1110-1114.
- Bhalla M, Thompson BG, Harley RA, McLoud TC. Primary extraosseous pulmonary osteogenic sarcoma: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1992;16:974-976.
- Sievert LJ, Elwing TJ, Evans ML. Primary Pulmonary osteogenic sarcoma. *Skeletal Radiol*. 2000;29:283-285.
- Chapman AD, Pritchard SC, Yap WW, Rooney PH, Cockburn JS, Hutcheon AW, et al. Primary pulmonary osteosarcoma: case report and molecular analysis. *Cancer*. 2001;91:779-784.
- 渡邊龍秋, 一ノ瀬高志, 渋谷丈太郎, 君塚五郎, 岡田克典, 近藤 丘. 当初多発性肺軟骨性過誤腫と診断された肺原発骨肉腫の一例. *日呼外会誌*. 2010;24:823-827.
- Sebenik M, Ricci A Jr, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Jee KJ, et al. Undifferentiated intimal sarcoma of large systemic vessels: report of 14 cases with immunohistochemical profile and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1184-1193.