

CASE REPORT

CT 画像所見で腫瘍周囲に GGA (ground-glass attenuation) 陰影を認めた肺の ALK 陽性多形癌の 1 例

菊地憲孝¹・齋藤春洋¹・伊坂哲哉²・伊藤宏之²・横瀬智之³・山田耕三¹

A Case of Lung Pleomorphic Carcinoma with an EML4-ALK Mutation Presenting as Ground-glass Attenuation Around the Tumor

Noritaka Kikuchi¹; Haruhiro Saito¹; Tetsuya Isaka²; Hiroyuki Ito²; Tomoyuki Yokose³; Kozo Yamada¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung pleomorphic carcinomas are a rare form of lung cancer. There are few reports about the CT findings in this type of cancer. We herein report a rare case that presented the characteristic CT findings. CT revealed areas of ground-glass attenuation (GGA) around the tumor, which reflected the area of bleeding from the tumor. An EML4-ALK mutation was detected in the tumor. **The Case.** The patient of the present case was a 44-year-old male. He presented with continuous bloody sputum and a lung tumor of 20 mm in diameter in the right lower lobe. A bronchofiberscopic examination revealed a suspected pleomorphic carcinoma which contained adenocarcinoma components. The thin-section CT findings included demarcated GGA around the whole circumference of the tumor. It was hypothesized that this finding reflected the replacement growth pattern of the adenocarcinoma component of the tumor. A histopathological examination of a surgical specimen demonstrated that the tumor was a pleomorphic lung carcinoma, which consisted of adenocarcinoma and spindle cell components (pT1bN2M0). Areas of bleeding, which were observed as areas of GGA on CT and which appeared at various time phases were observed around the tumor. An EML4-ALK mutation was detected in the tumor tissue. **Conclusion.** We reported the unique characteristic CT findings of pleomorphic carcinoma. Areas of GGA around the tumor reflected the areas in which bleeding occurred at various time phases.

(JLJC. 2016;56:98-102)

KEY WORDS — Lung pleomorphic carcinoma, Bleeding, Ground-glass attenuation, GGA, CT

Reprints: Haruhiro Saito, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, 2-3-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama 241-8515, Japan (e-mail: saito-h@kcch.jp).

Received August 23, 2015; accepted December 29, 2015.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は希少肺癌であり、胸部 CT 画像所見の特徴についての報告も少ない。今回、腫瘍周囲に出血によるすりガラス陰影 ground-glass attenuation (GGA) を伴う、特異的な CT 画像所見を示した ALK 変異陽性の肺多形癌を経験したので報告する。**症例.** 症例は 44 歳、男性。持続する血痰を主訴に受診し、右下葉に径 20 mm 大の結節を認め、精査が施行された。気管支内視鏡下生検病理所見からは、腺癌成分を含む肺

多形癌が疑われた。胸部 thin-section CT 画像所見では、結節陰影の周囲には全周性に境界明瞭な GGA 陰影を認めた。GGA 陰影があることから、肺胞上皮置換増殖型の腺癌成分が含まれる病理像が推測された。切除後の病理組織診断は、腺癌と紡錘形細胞癌からなる多形癌 (pT1bN2M0) であった。腫瘍周囲には、時相の異なる出血病変を認め、CT 画像上の GGA 陰影に相当していた。また、ALK の免疫染色陽性であり、ALK 融合遺伝子が検

神奈川県立がんセンター¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³病理診断科。
別刷請求先：齋藤春洋，神奈川県立がんセンター呼吸器内科，

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2 (e-mail: saito-h@kcch.jp)。
受付日：2015 年 8 月 23 日，採択日：2015 年 12 月 29 日。

出された。結論。腫瘍周囲に全周性の出血病変を伴い、CT 画像所見では特異的な GGA 陰影として認められた、肺多形癌の 1 例を報告した。

緒言

肺原発多形癌は、1999 年の WHO 分類で新たに定義された組織型であり、肺癌取扱い規約第 7 版では、「肉腫あるいは肉腫成分を含む低分化な非小細胞癌で、紡錘細胞成分あるいは巨細胞成分を少なくとも 10% 以上含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる腫瘍」と定義されている。¹ その頻度は全肺腫瘍の 0.3% と稀であり、男性に多く、また喫煙者の頻度が高いことが報告されている。²

肺多形癌の胸部 CT 画像所見の特徴についての報告は少ない。これまでの報告では、肺多形癌は充実性の結節影や腫瘤影として認められるものがほとんどである。^{3,4} 今回、われわれは胸部 CT 画像所見で、周囲に境界明瞭な GGA (ground-glass attenuation) 陰影を伴う肺多形癌の 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：44 歳、男性。

主訴：血痰。

喫煙歴：なし。

既往歴：うつ病。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：会社員、粉塵曝露歴なし。

現病歴：当院初診の約 6 ヶ月前から血痰が出現し、2 ヶ月に前医を受診した。胸部 CT で右下葉に境界明瞭なすりガラス (GGA) 陰影を伴う径 20 mm 大の結節影を指摘された (Figure 1A)。経気管支肺生検 transbronchial lung biopsy (TBLB) にて肉腫疑いと診断され、精査加療目的に当科を紹介受診した。

入院時現症：身長 178.4 cm、体重 109.2 kg、血圧 124/89 mmHg、脈拍 68/分、体温 36.6°C、酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気)。胸腹部理学所見に異常を認めず。

当院初診時胸部 X 線所見：右下肺野に径 20 mm 大の結節影を認めた。

血液検査所見：血算、生化学では明らかな異常値は認められず。腫瘍マーカーも CEA (0.7 ng/ml)、シフラ (1.0 ng/ml)、proGRP (52.7 pg/ml) と正常範囲内の結果であった。

胸部 thin-section CT (TS-CT) 所見 (Figure 1B, 1C)：結節影の周囲には境界明瞭な GGA 陰影を認めた。結節

索引用語——肺多形癌、出血、すりガラス陰影、GGA、CT

影内部には気管支拡張所見や静脈の関与も認められた。縦隔条件では結節影内部に比較的広範な低吸収域を認めた。縦隔、肺門リンパ節転移を疑う所見は認められなかった。当院初診 2 ヶ月前の前医 CT と比較し結節影、GGA 陰影ともに増大傾向を認めた (Figure 1B)。

PET-CT：右下葉 S⁹~S¹⁰ の結節影に一致して SUVmax 4.94 の fluoro-deoxy glucose (FDG) 集積を認めた。他部位には FDG 集積を認めなかった。

前医気管支鏡下生検病理所見：腺癌様成分と紡錘形異型細胞成分の両者が認められ、多形癌が疑われた。免疫染色ではケラチンは前者に陽性、後者に陰性であった。

手術前診断：右下葉肺多形癌疑い (cT2bN0M0 stage IIA) と診断。

手術：胸腔鏡補助右下葉切除およびリンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。

病理所見：肉眼像では腫瘍は黄白色調で不均一であり、内部に壊死を伴い、腫瘍周囲には暗赤色調で黄色の領域を含む出血巣がみられた (Figure 2)。腫瘍の出血部位も含めた大きさは 50×35×42 mm、内部の充実部分のみの大きさは 18×17×22 mm であった。組織学的に腫瘍は、置換性増殖、腺管状あるいは充実性増殖を示す腺癌成分と、腺癌成分から連続するように増殖する紡錘形細胞成分が認められた。置換性増殖を示す腺癌成分は全体の 10% 程度であった。紡錘形細胞は腫瘍全体の約 30% 程度を占めていた (Figure 3)。腫瘍周辺部には肺胞腔内の出血が認められ、最外層には主に血球貪食像を示す組織球の集簇が認められた (Figure 4)。免疫組織染色で紡錘形細胞は cytokeratin (AE1/AE3) 陽性、S-100 protein と α -SM actin 陰性の結果であり、上皮系の分化を示していた。TTF-1 は、腺癌成分では陽性であり、紡錘形細胞では陰性であった。以上の結果から腺癌と紡錘形細胞癌からなる多形癌 pT1bN2 (#7, #11i, #11s, #12l) M0 stage IIIA と診断。胸膜浸潤は認められず、軽度のリンパ管侵襲と中等度の血管浸潤を認めた。

分子生物学的検索では、EGFR 遺伝子変異は野生型であった。ALK 融合遺伝子については FISH split assay でシグナルの分離を認め、陽性と判定した。ALK 免疫染色では腺癌、紡錘形細胞癌いずれの領域もびまん性に陽性であった (Figure 5)。

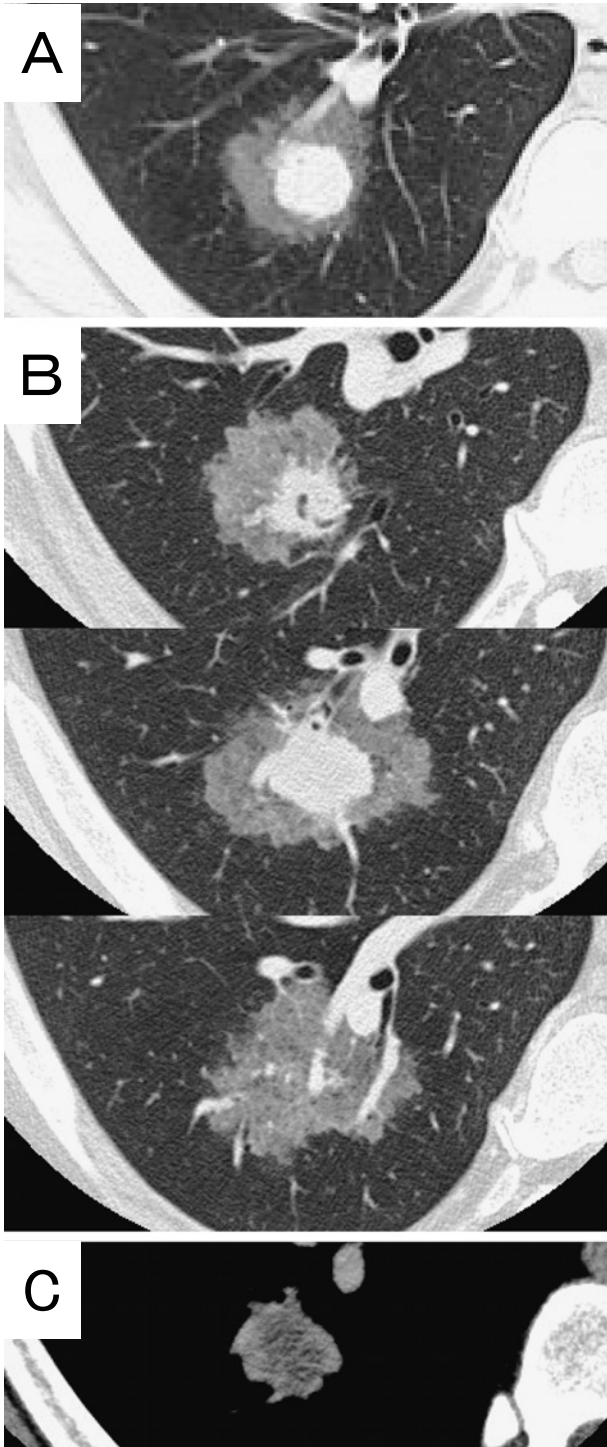


Figure 1. A. The conventional CT findings (2 months before admission). B. The thin-section CT findings at the level of the lung window (on admission). C. The thin-section CT findings at the level of the mediastinal window (on admission).

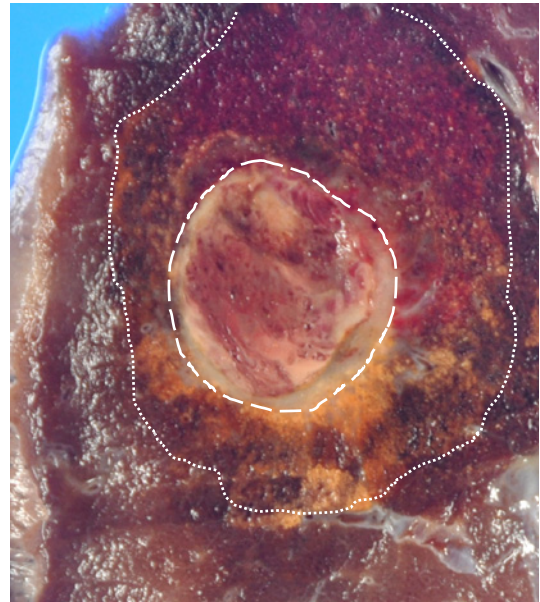


Figure 2. A photograph of a gross specimen showing the bleeding area (dotted line) around the tumor (broken line).

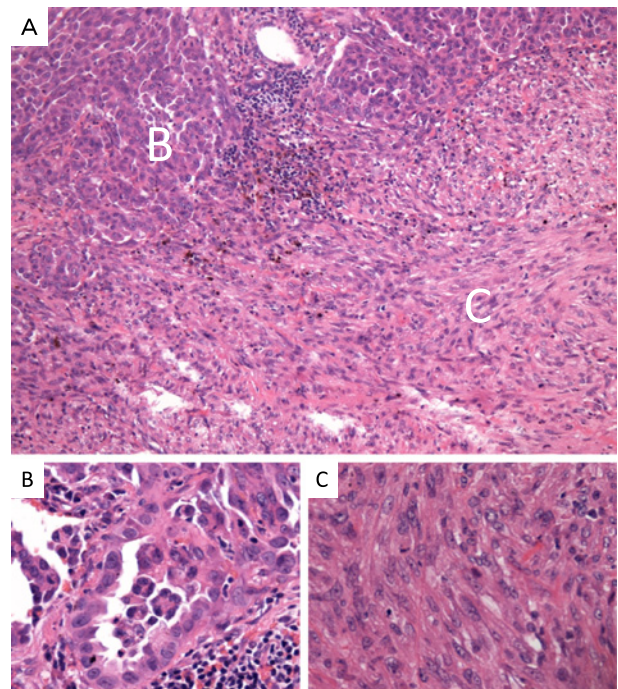


Figure 3. A. A histopathological examination revealed pleomorphic carcinoma (hematoxylin and eosin staining). B. The spindle cell carcinoma component. C. The adenocarcinoma cell component.

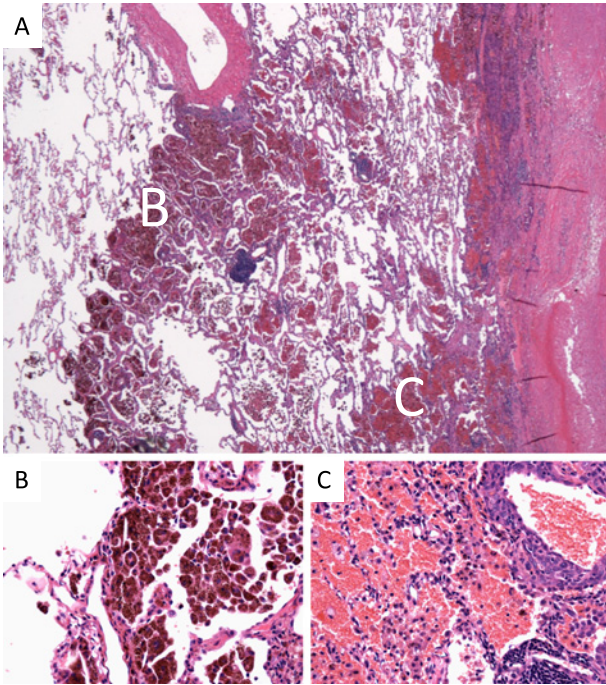


Figure 4. A. The histopathological findings of the tumor periphery. B. Fresh bleeding areas are observed around the tumor. C. The bleeding area after the passage of some time in which macrophages and hemosiderin phagocytes are found in lateral margin area of the tumor.

考 察

多形癌のCT所見について、Kimらは外科的切除を受けた肺多形癌30症例のCT所見について報告している。^{3,4} 彼らは、腫瘍径の平均値が4.7 cmと比較的大きく、上葉の末梢に多い特徴を指摘している。また、CT縦隔条件画像では、腫瘍内部が低吸収域を示すことが多いとされ、肺膿瘍のCT画像と類似しているという報告もある。⁵⁻⁷

本症例のCT画像所見は、末梢に局在する境界明瞭な分葉状の結節であり、縦隔条件画像では内部に広範な低吸収域を認めており、これまでに報告されている特徴が認められた。しかしながら、本症例の特異的な画像所見は、腫瘍周囲に全周性に認められる比較的境界明瞭なGGA陰影である。一般的にGGA陰影は、腫瘍性であれば、組織学的には肺胞上皮置換性に増殖する腺癌を反映している画像所見とされる。本症例のGGA陰影は、腫瘍を全周性に囲むように存在していることから、術前のCT画像診断では、腫瘍性の所見である可能性が考えられた。腫瘍に伴う炎症性変化や出血もGGA陰影を呈することがあるが、このような場合は、境界が不明瞭であることが多い。^{8,9} しかし、切除後の病理組織所見の結果

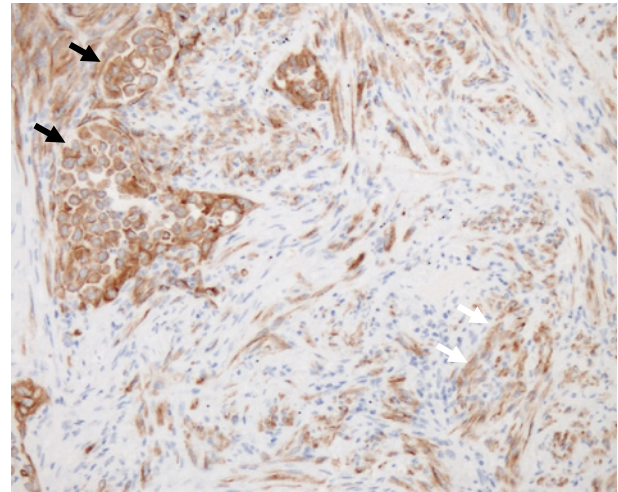


Figure 5. ALK immunohistochemistry. ALK is observed in the cytoplasm of adenocarcinoma cells (black arrows) and spindle cells (white arrows).

から、GGA陰影は腫瘍からの肺胞腔内の出血を反映する画像所見であることが判明した。腫瘍周囲に広がる肺胞出血の辺縁にはマクロファージが集簇しており、このためにGGA辺縁が明瞭に認められたと考えられる。

多形癌の周囲にGGA陰影が認められる症例については、Kimらが大細胞癌の成分の多形癌において、腫瘍の増大に伴う二次変化としてGGAが認められることを報告している。⁴ このような症例におけるGGAは、病理所見ではマクロファージや炎症性細胞の浸潤、肺胞壁の肥厚に相当していた。またKimらがGGAとして提示しているCT画像は、不均一な炎症性の二次変化を疑う画像所見である。本症例のように腫瘍からの肺胞腔内の出血による境界明瞭なGGA陰影を伴う多形癌は、これまで報告されていない。

2ヶ月のCT画像の経過で、腫瘍とともにGGA陰影も増大する経過をたどっていることから、出血が持続的に続いていたと考えられる。臨床的にも、約6ヶ月前から血痰症状が持続しており、腫瘍周囲から全周性に出血が持続していたと推測される。腫瘍からの出血の機序は、腫瘍の血管浸潤による場合や、腫瘍の壊死によるなど、様々な機序が考えられる。本症例においては、腫瘍周囲には比較的新しい出血像が認められ、その最外層には、ヘモジデリンを貪食したマクロファージの集簇を認めていることより、腫瘍周囲の新生血管が破綻し、出血が腫瘍周囲に緩徐に拡大していったと考えられる。

これまで、いくつかの多形癌のCT画像所見の症例報告があるが、炎症性陰影にみえる画像や、腫瘍としては非典型的な画像の報告もある。^{10,11} 多形癌は、病理的には10%以上の肉腫成分以外は、腺癌・扁平上皮癌・大細

胞癌・神経内分泌癌などの種々の非小細胞癌成分からなる、不均一な病理の一群であることから、CT画像所見が多彩で、非典型的な所見を呈する可能性が考えられる。

本症例では、ALKが陽性であった。ALK陽性の多形癌はこれまでに、本邦では数例が報告されているのみであり、^{12,13}稀である。本症例では、ALK免疫染色で腺癌、紡錘形細胞癌の両成分ともにびまん性に陽性であった。このことから、両成分とも転座を有し、腺癌と紡錘形細胞癌は同一の起源からなる癌であることが推測される。

結 語

今回、腫瘍周囲に出血によるGGA陰影を伴う、特異的な画像所見を示したALK陽性肺多形癌の症例を報告した。多形癌については、頻度が少ない希少癌であることから、今後は多施設で症例を集積し、画像所見や病態の解明を行っていく必要があると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 肺癌取扱い規約. 第7版. 東京：金原出版；2010:81-82.
2. Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010;68:204-210.
3. 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.
4. Kim TS, Han J, Lee KS, Jeong YJ, Kwak SH, Byun HS, et al. CT findings of surgically resected pleomorphic carcinoma of the lung in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:120-125.
5. 荒牧竜太郎, 久良木隆繁, 白石素公, 白日高歩, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. 多形癌の3例. 肺癌. 2007;47:59-64.
6. Kikuchi R, Isowa N, Tokuyasu H, Kawasaki Y, Onuma H, Miura H. Three cases of resected pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16:264-269.
7. Taira N, Kawabata T, Gabe A, Ichi T, Kushi K, Yohena T, et al. Lung cancer mimicking lung abscess formation on CT images. *Am J Case Rep*. 2014;15:243-245.
8. 筒井 伸, 芦澤和人, 城戸康男, 山口哲治, 上谷雅孝. CT画像でGGOを呈する病変の鑑別診断. 日本胸部臨床. 2009;68:102-109.
9. 齊藤春洋. 胸部CTによる肺腫瘍の質的診断. 肺癌. 2008;48:302-311.
10. 吉田和夫, 小林宣隆, 兵庫谷章, 藏井 誠, 近藤竜一, 天野 純. 画像上急速に形態が変化した肺原発多形癌の1例. 日臨外会誌. 2006;67:1773-1776.
11. 日野佑美, 三村剛史, 向田秀則, 多幾山渉, 山下芳典. 長期間の経過観察後切除に至ったBubble-like appearanceを呈した肺多形癌の一例. 日呼外会誌. 2011;25:208-213.
12. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;79:40-45.
13. Maruyama R, Matsumura F, Shibata Y, Takahashi H, Okabayashi H, Kosai S, et al. Detection of ALK rearrangement in an octogenarian patient with pleomorphic carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:167-169.