

CASE REPORT

無治療で陰影の縮小を認めた肺多形癌の1例

片山公実子¹・岡田あすか¹・村上伸介¹・
竹中英昭¹・西村元宏²・長 澄人¹

A Case of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with Diminishing Shadow Without Treatment

Kumiko Katayama¹; Asuka Okada¹; Shinsuke Murakami¹;
Hideaki Takenaka¹; Motohiro Nishimura²; Sumito Choh¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Saiseikai Suita Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Patients with pulmonary pleomorphic carcinoma often have hemoptysis and hemoptysis. **Case.** A 46-year-old woman was referred to our hospital because of hemoptysis lasting for three weeks. Computed tomography (CT) revealed a nodular shadow surrounding the bulla in the right S¹ and dense consolidation in the right upper lung. The nodular shadow and dense consolidation decreased in size when bronchoscopy was performed. The findings for transbronchial brush cytology were negative. Two months later, her hemoptysis reappeared, and the nodular shadow surrounding the bulla in the right S¹ increased in size again. Transbronchial biopsy of the nodular shadow revealed squamous cell carcinoma. FDG-PET/CT scanning revealed uptake at the nodular shadow surrounding the bulla. We diagnosed her lung tumor as clinical T1bN0M0, stage IA, and right upper lobectomy was performed. The microscopic images of the resected lung tumor showed mainly sarcomatous components consisting of spindle cells and giant round cells, and partially carcinoma cells. The tumor was diagnosed as pulmonary pleomorphic carcinoma. Bleeding from the mass and absorption occurred repeatedly because many vessels were involved in necrosis area, so the shadow of the primary lesion decreased in size without treatment. **Conclusion.** Pulmonary pleomorphic carcinoma expresses many angiogenic factors and tends to bleed. We should therefore consider a malignant tumor even if the shadow is diminished without treatment.

(JJLC. 2016;56:297-302)

KEY WORDS — Pulmonary pleomorphic carcinoma, Hemoptysis, Hemoptysis, Angiogenesis

Corresponding author: Asuka Okada.

Received February 2, 2016; accepted May 3, 2016.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は血痰や咯血を認めることが多い。**症例.** 46歳女性。約3週間前から血痰が持続するため近医を受診し、右S¹の嚢胞に接して結節状陰影とその周囲に非区域性の浸潤影を認めたため当院に紹介された。気管支鏡検査時には右上葉の陰影は嚢胞周囲に壁肥厚を残して縮小しており、擦過細胞診のみ施行したが悪性細胞は検出されなかった。2ヶ月後に再度血痰が出現し、CTでは右S¹の嚢胞の壁肥厚が増悪していた。右B¹aより経気管支肺生検を施行して肺扁平上皮癌と診断し、その後施行したFDG-PET/CTでは右上葉の嚢胞の壁肥

厚に一致して集積を認めた。全身検索の結果、cT1bN0M0, stage IAと診断し右肺上葉切除術を施行した。腫瘍は上皮性腫瘍の他に、紡錘細胞や巨細胞を特徴とする肉腫様成分を多数認め、肺多形癌と診断した。また壊死組織が多くの血管を巻き込み出血領域が拡大、吸収を繰り返したため無治療で陰影の縮小を認めたと考えられた。**結語.** 肺多形癌は血管新生に富み、易出血性であることから、陰影が自然縮小しても悪性の可能性を考慮し積極的に診断を進めるべきであると考えた。

索引用語 — 肺多形癌, 血痰, 咯血, 血管新生

緒言

肺多形癌は肺腫瘍全体の0.1~0.3%を占め、比較的稀であり短期間で急速に増大する腫瘍である。¹ 2015年に発行された第4版新WHO分類では肺多形癌とは紡錘細胞または巨細胞を含む扁平上皮癌・腺癌・大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌であり、定義上、紡錘細胞や巨細胞の成分が腫瘍全体の10%以上を占めるものとされる。肺多形癌は血管や胸壁に浸潤しやすく、遠隔転移を起こしやすい腫瘍とされている。² 今回、我々は経過中に無治療で原発巣の陰影が縮小した肺多形癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：46歳。女性。

主訴：血痰。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×26年間(現喫煙)、飲酒なし。

職業歴：主婦。

現病歴：約3週間前から血痰が持続するため近医を受診した。胸部Computed tomography(以下CT)で右S¹+S²に浸潤影を認め、1週間の抗生剤加療でも血痰が持続し、右上葉の浸潤影の増悪を認めたため精査目的で紹介となった。

現症：身長154cm、体重47kg、体温36.5℃、血圧126/79mmHg、脈拍90回/分、呼吸数10回/分、SpO₂(room air)98%。眼瞼結膜貧血なし。呼吸音ラ音聴取せず。腹部は平坦、軟、圧痛なし。

初診時検査所見 (Table 1)：末梢血・生化学検査ともに異常は認めなかった。検索した範囲で腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。また、喀痰細胞診は施行していない。

画像所見：前医で施行された胸部単純X線写真では、右上葉末梢側に不均一な浸潤影を認めた (Figure 1)。初診時の胸部CTでは右S¹の嚢胞に接して結節状陰影を認め、その周囲に非区域性の浸潤影が広がっていた (Figure 2A)。

臨床経過：初診3週間後には血痰は消失し、胸部CTでは初診時に認めた右上葉の結節状陰影は壁肥厚を残して縮小していた。また周囲の浸潤影も消退し、薄い濃度上昇が一部残存するのみであった (Figure 2B)。気管支鏡検査では右B^{2b}より擦過細胞診のみ施行したが、悪性細胞は検出されなかった。しかしながら、2ヶ月後頃より再度血痰が出現するようになり、胸部CTでは右S¹嚢胞の壁肥厚が径24mmと増悪していたことから (Figure 2C)、気管支腔内超音波断層法を併用し右B^{1a}より経気

管支肺生検を施行し、肺扁平上皮癌と診断した。最終のCTより約1ヶ月後に病期診断のためにFluorodeoxyglucose-Positron emission tomography/Computed tomography (以下FDG-PET/CT)を施行したところ、右上葉の嚢胞の壁肥厚は径24mmで前回CTとほぼ同じ大きさであったが、その周囲の濃度上昇域はさらに広がっていた。右S¹の嚢胞の壁肥厚に一致してSUVmax 10.6と強い集積を認めたが、CTで認めた周囲の薄い濃度上昇域には集積は見られなかった (Figure 3)。原発巣以外に集積はなく頭部MRIでも転移は認めなかったことからcT1bN0M0、stage IAと診断し、PET施行12日後に右肺上葉切除術およびND2aのリンパ節郭清を施行した。肉眼所見では右S¹に長径2.5cmの充実性の腫瘍を認め、一部に壊死と出血を認めた (Figure 4)。腫瘍径は術前CTと比較してほぼ同じ長径であり、CTで認めた周囲の薄い濃度上昇域は壊死や出血による変化と考えられた。病理組織ではHE染色で胸膜直下に気腫性の嚢胞を認め、その中に充実性の腫瘍を認めた。経気管

Table 1. Laboratory Findings on the First Visit

Hematology	
WBC	6400/ μ l
neut	65.1%
lym	29.2%
mono	4.9%
baso	0.5%
eos	0.3%
RBC	331×10^4 / μ l
Hb	11.1 g/dl
Ht	33.2%
Plt	32.2×10^4 / μ l
Biochemistry and tumor markers	
TP	6.2 g/dl
T-Bil	0.7 mg/dl
BUN	8.2 mg/dl
Cre	0.47 mg/dl
LDH	190 IU/l
AST	14 IU/l
ALT	6 IU/l
Na	140 mEq/l
K	4.1 mEq/l
Cl	108 mEq/l
KL-6	373 U/ml
CRP	0.6 mg/dl
Tumor markers	
CEA	2.7 ng/ml
CYFRA	<1.0 ng/ml
Pro-GRP	39.5 pg/ml
CA19-9	24.3 U/ml

支肺生検で認めた上皮性腫瘍細胞の他に、紡錘細胞や巨細胞が多数認められ (Figure 5A), 免疫染色で vimentin 強陽性であり (Figure 5B), 多形癌と診断した。また、壊

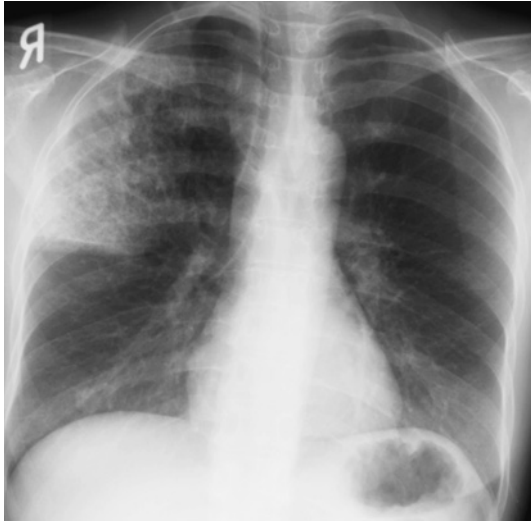


Figure 1. A chest X-ray showing infiltration in the right upper lung field.

死組織が多くの血管を巻き込んでいた (Figure 5C). 腫瘍周囲の肺泡では出血が認められたが、腫瘍細胞は認めなかった (Figure 5D). リンパ節や臓側胸膜にも腫瘍細胞は認めず、pT1bN0M0, stage IA と診断し、現在はテガフル・ウラシルの内服を継続している。術後約 200 日経過しているが現在も再発は認めていない。

考 察

肺多形癌は Fishback¹ によりその概念が初めて提唱され、2015 年に発行された第 4 版新 WHO 分類で「肺多形癌は紡錘細胞または巨細胞を含む扁平上皮癌・腺癌・大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみからなる癌であり、定義上紡錘細胞・巨細胞の成分が腫瘍全体の 10% 以上を占める」とされる。紡錘細胞および巨細胞は元来上皮系由来であった癌細胞が非上皮細胞に分化したものと考えられている。³ その概念から病理診断には非上皮性マーカーが存在することが重要と言われており、免疫染色陽性所見が有用である。Chang らは多形癌 16 例全例で非上皮性マーカーである vimentin が陽性であることを確認し、多形癌の診断において vimentin の免疫染色が有用であると報告している。⁴ 本症例でも、右上葉部分

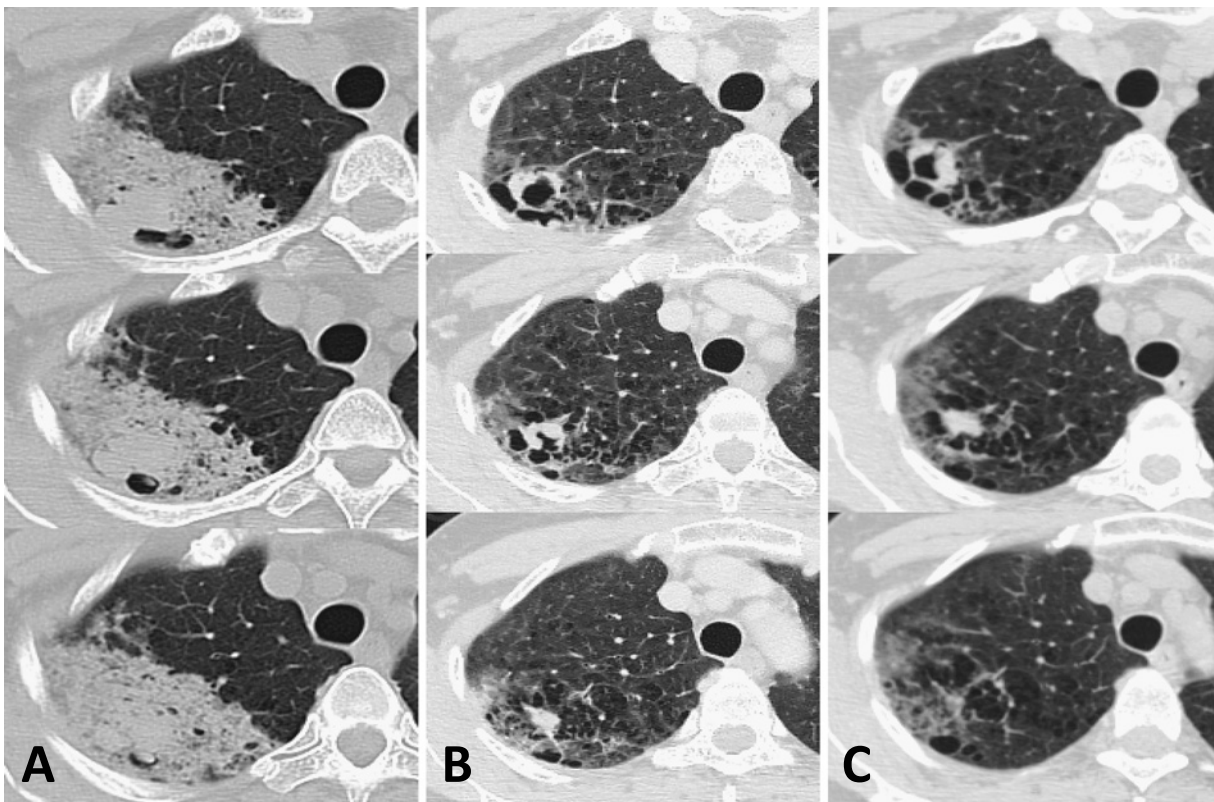


Figure 2. (A) Chest CT showed a nodular shadow surrounding the bulla in the S¹ and nonsegmental dense consolidation in the right upper lung. (B) The nodular shadow surrounding the bulla and consolidation decreased in size in three weeks. (C) Two months later, the nodular shadow surrounding the bulla increased in size again.

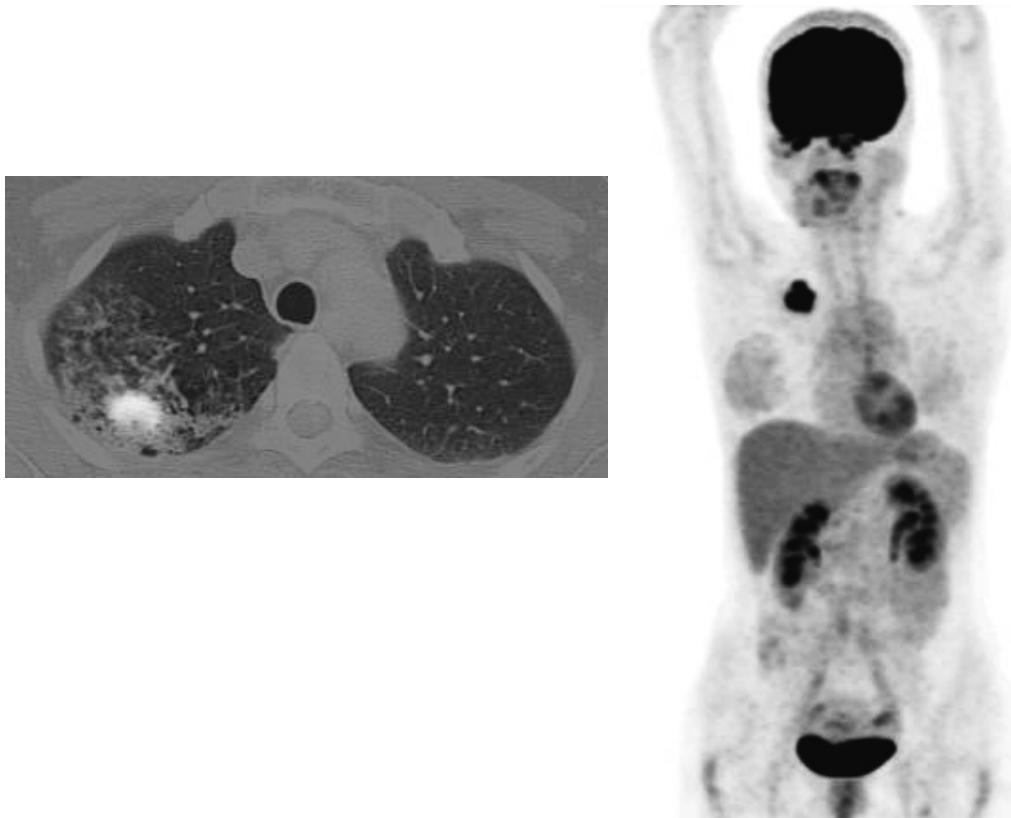


Figure 3. FDG-PET/CT revealed an uptake only at the nodular shadow surrounding the bulla.



Figure 4. The macroscopic findings of the resected specimen showed a substantial tumor measuring 2.5 cm in diameter located in the right S1 with necrosis and hemorrhaging.

切除病理組織において非上皮細胞である紡錘細胞や巨細胞を多数認め、vimentin が強陽性であったことから肺多形癌と診断した。また Fishback らによると、上皮細胞成分として腺癌を含むものが 65% と最も多く、次に大細胞癌の 25%、扁平上皮癌の 8% であったとの報告もあるが、¹ 本症例は扁平上皮癌を含んでいた。

肺多形癌の症状としては咯血、胸痛や咳嗽が多い。平均年齢は 60~65 歳であり、男女比は 3~10 対 1 と圧倒的に男性が多く、喫煙者が 60~90% を占める。⁵ また非小細胞肺癌と比較して胸膜や血管浸潤が多いと言われている。⁶ 肺多形癌には血管新生因子が過剰発現しており、⁷ 血管新生因子は腫瘍内で炎症や低酸素状態が持続すると過剰発現する。⁸ 血管新生因子である血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, 以下 VEGF) 発現には微小血管密度 (microvessel density, 以下 MVD) が関連している他、低酸素条件下では VEGF 転写に働く低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor-1 α , 以下 HIF-1 α) も影響を及ぼす。⁸ Tsubata らは肺多形癌と非小細胞肺癌では VEGF の発現量に有意差は認められなかったが、MVD や HIF-1 α は肺多形癌で有意に発現していたと報告した。⁷ 肺多形癌の咯血や血痰を認めやすく、急速な増大や血管浸潤しやすい性質は、これらの血管新生因子の

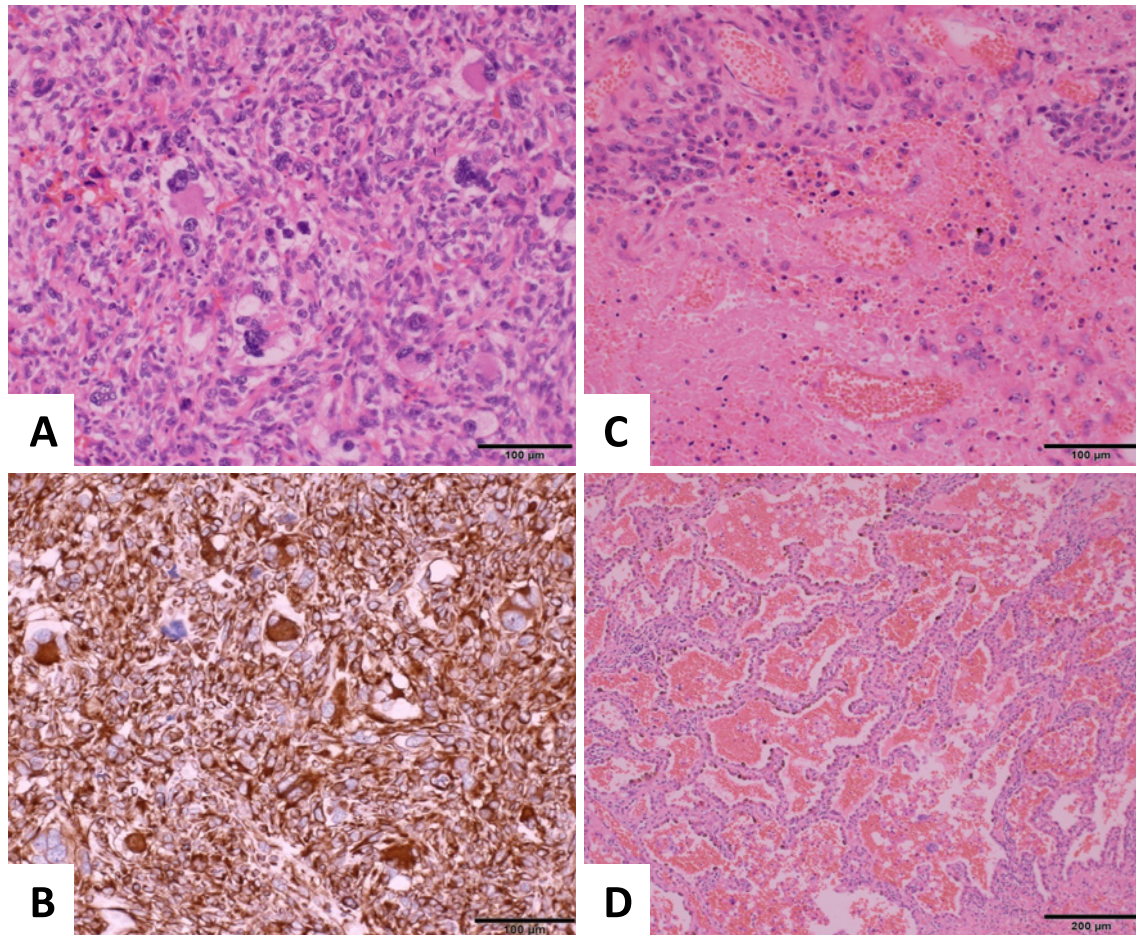


Figure 5. The microscopic images of the resected lung tumor. (A) Hematoxylin and eosin (HE) staining showed mainly sarcomatous components consisting of spindle cells and giant round cells, and partially squamous cell carcinoma. (B) Immunohistochemically, the tumor was positive for vimentin. (C) Many vessels were seen in the necrosis areas (HE staining). (D) The pulmonary alveoli surrounding the tumor were filled with blood, but no tumor cells were detected (HE staining).

過剰発現が関係していることが一因と考えられる。

肺多形癌では胸部CTで腫瘍内部に低濃度域を伴う症例も多く報告されている。Kimらによる肺多形癌10例のCT画像と病理組織の検討において、90%が末梢に発生し、腫瘍の大きさが5 cm以上の長径のものは内部に不整な低濃度域を有することが多く、病理組織では低濃度域に一致する部位に粘液様変性や壊死を認め、一部出血も認めていたと報告されている。⁹ 本症例は46歳であり、過去の報告よりは若年で性別も女性であったが重喫煙者であることは一致していた。また、腫瘍は末梢に発生し、切除標本では長径2.5 cmの充実性腫瘍であったが、やはり腫瘍内部に一部壊死と出血を認めていた。病理組織像では多くの血管が壊死領域に巻き込まれていたことから、経過中に何度も出血を繰り返したと考えられる。経過中、胸部CTで原発巣周囲の陰影が拡大、縮小を繰り返した原因として、腫瘍が多くの血管を巻き込んで

いたことで血管破綻をきたし、出血領域が拡大、吸収を繰り返したためと考えられた。

肺多形癌は非常に予後不良と言われており、生存期間中央値は約10ヶ月とされ、また5年生存例は全例がI期であり、上皮細胞成分の組織型による差はなかったとされている。¹ 術後早期に再発しやすく、切除後6ヶ月以内の再発が多い。¹⁰ 放射線治療や化学療法の間どちらにも治療抵抗性であり、化学療法に関しては、Cisplatin + Vinorelbineが有用であるとの報告や、¹¹ Docetaxel単剤が奏功したとの報告がある¹²が確立した治療法はない。本症例についても今後再発する可能性も考えられ、慎重なフォローが必要と考える。

結語

肺多形癌は血管新生に富み、易出血性である。このことから陰影が自然縮小しても、本症例のように出血領域

の拡大，吸収を見ている可能性もあることから，悪性疾患の可能性も考慮して積極的に診断を進めていく必要があると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理診断で貴重な助言をいただきました奈良県立医科大学病理診断学講座大林千穂先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 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.
2. Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Tumors of the lower respiratory tract*. 3rd ed. Washington: AFIP; 1995:259-278.
3. Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:801-811.
4. 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.
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. 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.
7. Tsubata Y, Sutani A, Okimoto T, Murakami I, Usuda R, Okumichi T, et al. Comparative analysis of tumor angiogenesis and clinical features of 55 cases of pleomorphic carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2015;35:389-394.
8. Tsubata Y, Sutani A, Okimoto T, Matsuura M, Murakami I, Usuda R, et al. Tumor angiogenesis in 75 cases of pleomorphic carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2012;32:3331-3337.
9. 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.
10. 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.
11. 鍋木大輔, 宮澤由雄, 佐藤賢, 後藤耕作, 青木遥, 山下均, 他. Cisplatin+Vinorelbineによる化学療法が効果を示した原発性肺多形癌の1例. 日本胸部臨床. 2005;64:173-178.
12. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜広, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 他. 肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. 肺癌. 2008;48:106-111.