

CASE REPORT

原発性肺軟骨肉腫と考えられた1例

岡松佑樹¹・井上勝博¹・川上 寛¹・
河口知允¹・内山明彦²・笹栗毅和³

A Case of Primary Lung Chondrosarcoma

Yuki Okamatsu¹; Katsuhiko Inoue¹; Satoru Kawakami¹;
Tomonobu Kawaguchi¹; Akihiko Uchiyama²; Takekazu Sasaguri³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, ³Department of Clinical Pathology, Japan Community Health Care Organization Kyushu Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Chondrosarcoma often originates in the femur and pelvis and rarely in the lungs. In Japan, to date, only 18 cases have been reported, including the present case. **Case.** The patient was a 53-year-old man who regularly consulted a local physician for hypertension and dyslipidemia. One month prior to the initial examination, the subject experienced coughing and was examined by his primary care physician. Upon the identification of a shadow that indicated a mass in the right lower lobe of the lung on a chest X-ray, the subject was referred to our department and was hospitalized for close examination. Chest CT revealed a mass spanning the right middle and lower lobes; however, bronchoscopy did not lead to definite diagnosis. A malignant tumor was suspected on the basis of MRI and FDG-PET. Thus, right middle and lower lobectomy was performed. The histopathological analysis of the resected specimen revealed the growth of chondrocyte-like tumor cells with irregular atypia in large volumes of hyaline cartilage-like substrate, which led to the pathological diagnosis of chondrosarcoma. On the basis of the results of a whole body examination, pulmonary metastasis from other organs was ruled out and pulmonary chondrosarcoma was diagnosed. The patient's postoperative progress has been favorable, and at present, the patient is progressing without recurrence or primary lesions in other organs. **Conclusion.** We experienced the case of a patient with chondrosarcoma, which was considered to have originated in the lungs. In such cases, the recommended first-line treatment is total surgical resection. The prognosis following complete resection is generally good. However, recurrence is common; thus, such cases require careful follow-up, similar to the present case.

(JJLC. 2016;56:373-378)

KEY WORDS — Primary pulmonary chondrosarcoma, Lung lobectomy

Corresponding author: Tomonobu Kawaguchi.

Received March 1, 2016; accepted July 18, 2016.

要旨 — **背景.** 軟骨肉腫は大腿骨や骨盤から発生することが多く、肺より発生する軟骨肉腫は極めて稀であり、国内では自験例を含めて18例が報告されているのみである。**症例.** 53歳男性。高血圧症、脂質異常症で近医通院中であった。初診1か月前より咳嗽を認め、かかりつけ医を受診した。胸部X線写真で右下肺野に腫瘤影を指摘されたため当科紹介受診となり、精査目的に入院となった。胸部CTで右中下葉にまたがる腫瘤を認め、気管支鏡検査では確定診断には至らなかった。MRI、FDG-

PET検査により悪性腫瘍が疑われたため、右中下葉切除術を施行した。切除標本の病理組織所見では、硝子軟骨様の多量の基質中に大小不同の異型性を有する軟骨細胞様の腫瘍細胞が増生しており、軟骨肉腫の病理診断となった。全身検索の結果、他臓器からの肺転移は否定的であり原発性肺軟骨肉腫と考えられた。術後経過は良好で、現在も再発や他臓器の原発巣の出現なく経過している。**結語.** 今回我々は肺原発と考えられる軟骨肉腫の1例を経験した。治療の第1選択は手術による完全切除と

独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 九州病院¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³病理科。

論文責任者: 河口知允。

受付日: 2016年3月1日, 採択日: 2016年7月18日。

され、完全切除された場合の予後は比較的良好であるが、再発例も多く自験例も慎重な経過観察が必要である。

索引用語—— 原発性肺軟骨肉腫，肺葉切除術

緒言

軟骨肉腫は大腿骨、骨盤骨、腸骨などより発生することが多く、骨原発性悪性腫瘍の中では骨肉腫について多いが、骨外性軟骨肉腫、特に肺原発の軟骨肉腫は極めて稀である。今回、原発性肺軟骨肉腫と考えられた1例を経験したので報告する。

症例

患者：53歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，41歳：鎖骨骨折手術。

家族歴：特記なし。

生活歴：喫煙：20本/日 30年間，飲酒：ビール 700 ml/日。

内服歴：アムロジピンベシル塩酸塩，ロスバスタチンカルシウム。

現病歴：高血圧症，脂質異常症で近医通院中であった。入院1か月前より咳嗽を認め近医を受診した。胸部X線検査で右下肺野腫瘍影を指摘されたため当院紹介受診し，精査目的でX年11月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長 173.3 cm，体重 59.3 kg，血圧 108/

68 mmHg，脈拍数 71 回/分，SpO₂ 97% (室内気)，体温 36.8℃，呼吸数 18 回/分，貧血 (-)，黄疸 (-)，心音：S1 (→) S2 (→) S3 (-) S4 (-)，心雑音 (-)，呼吸音：肺胞音正常，ラ音 (-)，喘鳴 (-)，平坦，軟，腸音正常，肝脾触知 (-)，圧痛 (-)，脈触知：橈骨 (+/+) 足背 (+/+)，下腿浮腫 (-/-)，末梢冷感 (-)，神経学的所見特記所見なし。

入院時検査所見：血液検査，生化学検査，凝固検査，呼吸機能検査を施行し，WBC 13100/μl，APTT 38.0 秒，CEA 4.3 ng/ml と軽度上昇を認めた他は正常所見であった。

胸部X線写真 (Figure 1a)：右下肺野に腫瘍影，浸潤影を認めた。

胸部CT写真 (Figure 1b, 1c)：右肺門部から右肺下葉内側にかけて，径 5 cm ほどの境界明瞭な分葉状腫瘍を認めた。辺縁主体に小石灰化が見られ，骨軟骨形成腫瘍が疑われた。腫瘍内部は部分的に淡く増強されていた。腫瘍は右下肺静脈とは連続していたが，肺動脈との連続性は見られず，動静脈瘻は否定的であった。縦隔，両側肺門のリンパ節が腫大していたが，反応性腫大が疑われた。右肺下葉気管支 B7 は狭小化しているが，開存はしていた。右肺下葉の末梢側では広範にすりガラス影，浸潤影が見られ，小葉間隔壁の肥厚も認め，肺うっ血の可能

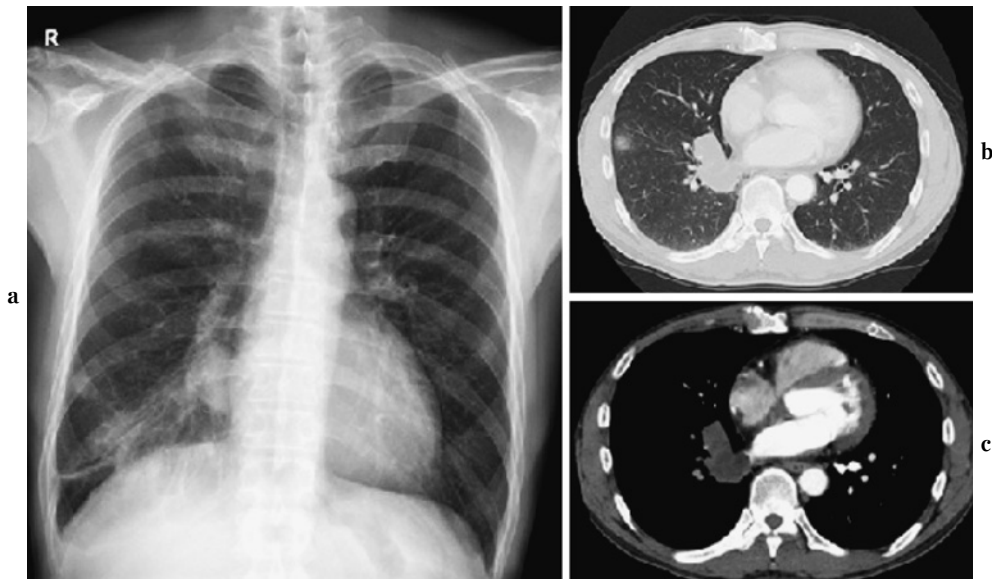


Figure 1. a: A chest X-ray image obtained on admission. b, c: A CT image of the chest obtained on admission.

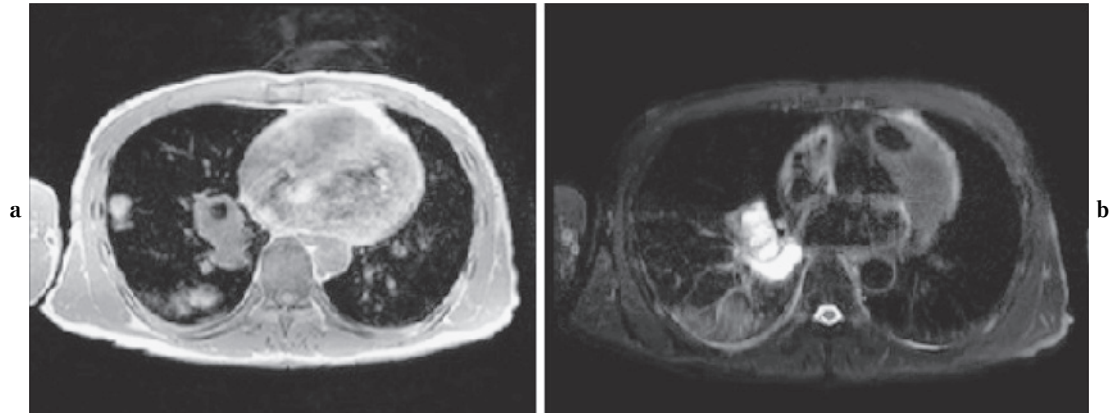


Figure 2. a: T1-weighted MRI of the chest. b: T2-weighted MRI image of the chest.

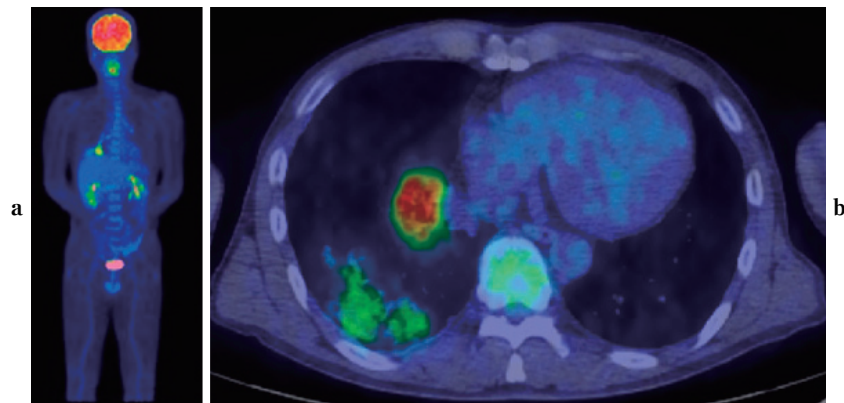


Figure 3. a: A whole-body FDG-PET scan image. b: A chest FDG-PET scan image: chest.

性が考えられた。

胸部 MRI 写真 (Figure 2) : ほぼ全体が T2WI にてやや不均一だが高信号, T1WI では骨格筋とほぼ等信号であった。造影では辺縁や内部に線状の増強域が見られた。また, 腫瘍内に 1 cm ほどの無信号の領域が見られた。MRI の信号パターンからは脂肪成分は含んでおらず過誤腫は否定的であり, 軟骨基質または粘液基質主体の病変が考えられ, 所見としては軟骨肉腫や粘液線維肉腫などが考えられた。

気管支鏡検査: 気管内に明らかな直接浸潤病変を認めなかった。右 B7 より TBLB を施行した。

TBLB 所見: 一部に軟骨と思われる組織が採取されていた。良悪性の鑑別は困難だが正常気管支軟骨より核が腫大しており, 腫瘍性のものが疑われた。

FDG-PET 検査 (Figure 3a, 3b) : 右下葉肺門寄りの腫瘍には中等度の FDG 集積 (SUVmax 6.2) を認め, 悪性腫瘍が疑われた。右下葉気管支周囲リンパ節 (SUVmax 3.2), 左肺門リンパ節 (SUVmax 3.4) に集積を

認めたが, 転移とは断定しがたかった。その他に明らかな転移性病変, 他臓器の原発性腫瘍を認めなかった。

入院後経過: 精査の結果, 右中下葉にまたがる悪性腫瘍が疑われたため X 年 12 月右肺中下葉切除術を施行した。

手術所見: 右第 5 肋間より開胸し, 右中下葉切除術を施行した。下葉は横隔膜に癒着し, 中葉も縦隔側に癒着していた。触診すると, 下葉は全体が硬く, 中枢部にさらに硬い腫瘍を触知した。胸水は認めず, 明らかな胸膜播種の所見は見られなかった。

切除肺標本 (Figure 4) : 腫瘍径は 5.0×6.0 cm 大。肺静脈内腔に充満する腫瘍を認め, 断面では半透明・青灰白色の充実性・分葉状を呈していた。

病理所見 (Figure 5) : 硝子軟骨様の多量の基質中に, 大小不同の異型性を有する軟骨細胞様の腫瘍細胞が増生していた (Figure 5a, 5b, 5c)。腫瘍は肺実質と接しており (Figure 5a), 周囲に破壊性に浸潤していた (Figure 5b)。細胞密度が高い領域も見られ (Figure 5c), 一部二

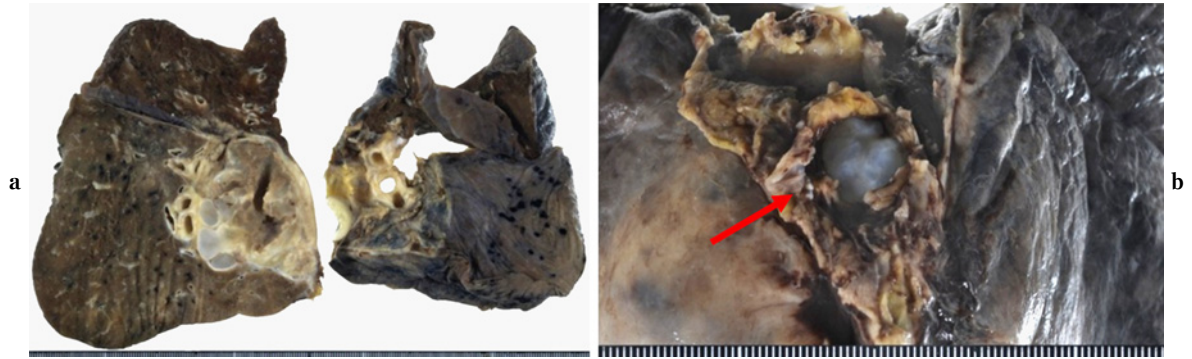


Figure 4. **a:** A tumor of 5.0×6.0 cm diameter. It had a semi-transparent, blue-gray, solid, and lobular sectioned surface. **b:** A mass was observed filling the lumen of the pulmonary vein (arrow).

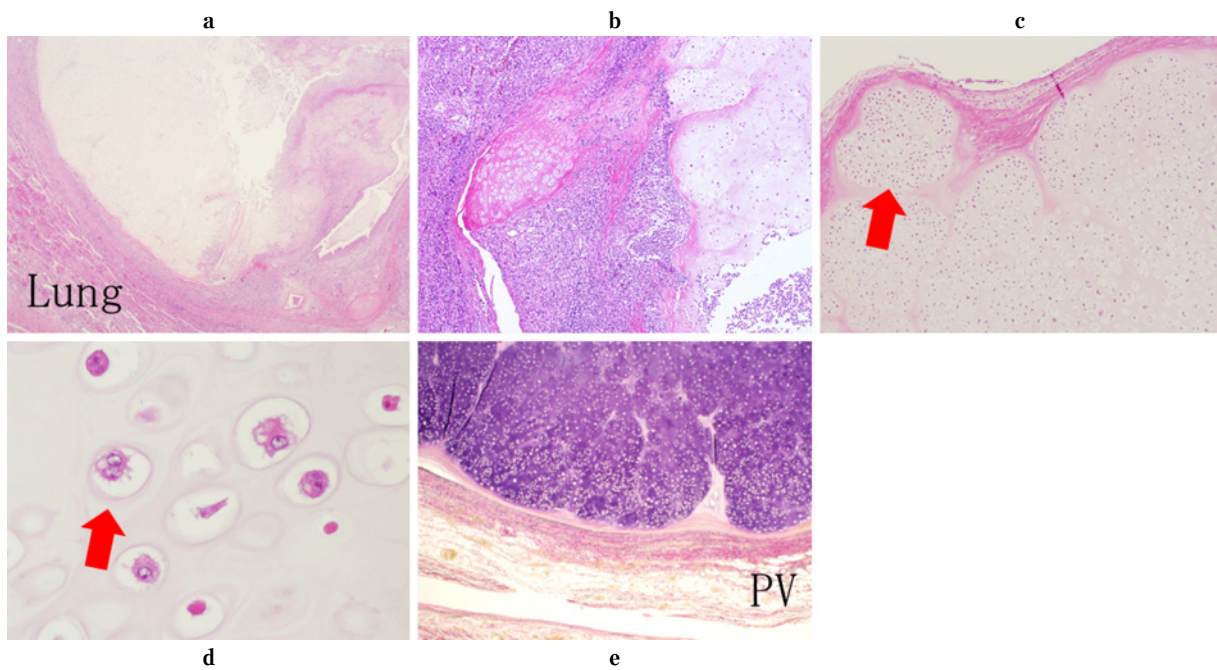


Figure 5. H&E staining (**a, b, c, d**) and EVG staining (**e**). The resected specimen shows the growth of chondrocyte-like tumor cells with irregular atypia in large volumes of hyaline cartilage-like substrate. The tumor is in contact with the lung parenchyma (**a**), with some destructive invasion into surrounding tissue (**b**). Furthermore, an area of high cell density can be seen (**c**) with some binucleate cells (**d**). Invasion into the pulmonary vein (PV) can be seen (**e**).

核細胞も認められた (Figure 5d)。腫瘍細胞が肺静脈内に浸潤していた (Figure 5e)。免疫染色では S-100, vimentin はともに陽性であり、癌肉腫との鑑別目的のサイトケラチン染色は陰性であった。

病理所見より肺軟骨肉腫 (Grade 1) と診断した。術後 11 か月が経過したが再発やその他の臓器にも腫瘍の出現なく原発性肺軟骨肉腫と考えられた。

考 察

非上皮性の肉腫が肺に発生する頻度は 1% 未満と非常

に稀であるが、なかでも軟骨肉腫はさらに稀であるとされている。成毛は 1950～1980 年までの 143 例の肺原発肉腫をまとめているが、軟骨肉腫はわずか 7 例 (4.9%) であったと報告しており、¹ 原発性肺軟骨肉腫は本邦では医学中央雑誌などで検索した限りで、自験例を含めて 18 例が報告されているのみである (Table 1)。^{2,3} また、原発性肺軟骨肉腫の肺静脈への浸潤は、我々が検索した限りでは海外で 1 例認めるのみであり、⁴ 本邦では初めての報告である。

原発性肺軟骨肉腫と診断するためには、①臨床経過を

Table 1. The Past Reports on Pulmonary and Bronchial Primary Chondrosarcoma in Japan

No.	Year/Author	Age/ Sex	Symptoms	Primary lesion	Initial treatment	Recurrence	Pathological findings	Outcome onset
1	1967/Yamashita	74/F	Cough	Lung (LL)	None	-	-	Died (6 Mo)
2	1972/Ohata	31/F	Cough	Lung (LL)	Surgery (tumor resection)	Local	-	Alive (1 Y)
3	1983/Miyaji	38/F	Cough	Lung (multiple)	None	-	-	Died (14 D)
4	1989/Fukuoka	80/M	Cough	Lung (RUL)	Surgery (lobectomy)	Brain meta	Mesenchymal	Died (1 Mo)
5	1990/Watanabe	67/M	Cough	Lung (RLL)	Surgery (lobectomy)	Local	-	Alive (3 Y 10 Mo)
6	1990/Mine	74/M	Dyspnea	Trachea	Nd-YAG laser	Local	-	Alive (4 Y)
7	1991/Iuchi	27/F	None	Lung (LLL)	Surgery (subsegmentectomy)	Local	-	Alive (1 Y 5 Mo)
8	1992/Kurotaki	45/F	None	Lung (RLL)	Surgery (lobectomy)	Lung, chest wall meta	Mesenchymal	Alive (8 Y 3 Mo)
9	1993/Hayashi	73/M	None	Lung (RML)	Surgery (lobectomy)	Skull, kidneys meta	-	Alive (2 Y 11 Mo)
10	1993/Kaneda	64/M	Dyspnea	Trachea	Surgery (tracheal resection)	None	Grade 2	Alive (4 Y)
11	1994/Tanaka	23/M	None	Lung (RML)	Surgery (lobectomy)	None	Grade 1	Alive (2 Y 2 Mo)
12	1996/Ueda	65/M	Fever	Lung (LUL)	Radiotherapy	-	-	Died (4 Mo)
13	2002/Okutani	59/M	None	Pleura (RL)	Surgery (partial resection)	None	Grade 3	Alive (9 Mo)
14	2005/Ichimura	35/M	None	Lung (LUL)	Surgery (partial resection)	None	Myxoid	Alive (7 Y 7 Mo)
15	2006/Onari	76/M	None	Lung (RUL)	Surgery (partial resection)	Local	Grade 2	Alive (3 Y 10 Mo)
16	2011/Jinnai	77/F	None	Lung (LUL)	Surgery (partial resection)	None	-	Alive (7 Mo)
17	2012/Toyoda	58/F	None	Lung (RLL)	Surgery (partial resection)	None	-	Alive (-)
18	2015/Present case	53/M	Cough	Trachea	Surgery (lobectomy)	None	Grade 1	Alive (11 Mo)

十分に把握できること、②骨原発性腫瘍の既往がないこと、③胸郭原発性腫瘍の除外、④四肢切断歴がないこと、⑤奇形腫の既往がないこと、⑥組織学的に軟骨肉腫と証明されること、が必要であるとこれまで報告されており、^{5,6} 陣内らは3年以上の追跡期間で他の肉腫が顕在化しないことも必要であると報告している。³ 本邦18例の報告のなかには十分な追跡期間がないものも多く、初発後3年以上追跡し臨床的に原発性と診断し得たのは7例だけである。

原発性肺軟骨肉腫は、気管・肺由来の一次性と軟骨腫、過誤腫などの良性腫瘍由来に発生した二次性に分類されているが、⁵⁻⁷ 悪性転化後に由来となった腫瘍を診断することは困難なことが多いことから、両者の鑑別は難しいともされている。また発生部位により気管・気管支原発と肺原発に分けられ、前者は咳嗽、息切れ、胸痛などといった腫瘍による気道閉塞由来の症状を来すため早期に発見されやすいとされており、肺由来のものよりも予後がよいという報告も認められる。^{6,9} 自験例の場合は気管支鏡検査では直視的に腫瘍は確認できなかったが、CT

では区域気管支に腫瘍を認めており、咳嗽を契機に発見された気管支原発の軟骨肉腫と考えられる。自験例を含めた国内報告の18例のうち気管内発生が3例、肺実質発生が14例、臓側胸膜発生が1例と実質発生が多い。

軟骨肉腫の鑑別疾患として一般的に軟骨腫、肺過誤腫が挙げられる。特に高分化の軟骨肉腫は軟骨腫との鑑別が難しく、経気管支肺生検や迅速病理での鑑別は困難とされている。自験例では結合組織、脂肪、平滑筋、呼吸器系上皮細胞などの軟骨成分以外の所見に乏しい点から肺過誤腫は否定的と考えられ、また周囲に破壊性に腫瘍が浸潤している点や核異型から、軟骨腫ではなく軟骨肉腫と診断した。その他、自験例は肺静脈への浸潤を伴っており軟骨肉腫への分化を伴う肺静脈内膜肉腫も鑑別疾患に挙がるが、内膜肉腫は血管腔内に腫瘍を形成し血管走行に沿って進展を示すとされており、¹⁰ 腫瘍の辺縁のみが肺静脈に浸潤している自験例とは合致せず内膜肉腫は否定的と考えられた。免疫染色については keratin, CEA, smooth muscle actin, desmin などの血管、上皮由来のマーカーが陰性である一方、S-100, vimentin が陽性

となることが多いと言われている。⁶ また細胞密度や異型などにより低悪性度の Grade I から高悪性度の Grade III までに分類され、骨原発の軟骨肉腫において局所再発や転移、予後の重要な予測因子になり得ると言われているが、^{11,12} 一方治療方針の決定には寄与しないとも言われている。本邦報告例 18 例のうち Grade 分類が明記されているのは自験例を含め 5 例あり、内訳は Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例であった。このうち Grade 2 で部分切除術を施行された症例のみ局所再発を来しており、その他の症例は再発なく経過しており、この 5 例では再発、予後と組織学的 Grade との関連を検討するのは困難と考えられた。

治療の第一選択は手術による完全切除とされ、骨格系の軟骨肉腫に対しては化学療法や放射線療法は一般に無効とされているが、¹³ Doxorubicin と Cyclophosphamide の併用により腫瘍の縮小を認めたとする報告も認められる。¹⁴ 本邦の報告 (Table 1) では一次治療として 18 例中 14 例で手術、1 例で放射線照射、1 例で Nd-YAG laser が施行され、2 例が無治療であり手術以外の治療も報告されている。手術症例では経過が不明な 1 例を除き、13 例のうち 12 例が術後 6 か月から最長 8 年 3 か月の経過観察で生存している。術式は肺葉切除術 6 例、肺部分切除術 5 例、肺亜区域切除術 1 例、腫瘍切除術 1 例、気管切除術 1 例と様々であるが、肺葉切除術が施行された 5 例中 3 例で血行性転移を来しており、また部分切除術、亜区域切除術、腫瘍切除術 7 例中 3 例で局所再発を認めている。腫瘍が十分に切除された場合予後は比較的良好とされている一方、¹⁵ 本邦の報告も含め縮小手術では局所再発の報告があるため、^{7,9} 確定診断が果たしたら局所制御目的に肺葉切除術を行うことが望ましいと考えられるが、² 再発例も認められていることから今後のさらなる症例蓄積が必要と考えられる。自験例でも肺葉切除術を施行しているが、慎重な経過観察が必要である。また肺以外に病変の存在は認められておらず現時点では原発性肺軟骨肉腫と考えられるが、確定診断するには今後も注意深く経過観察することが必要であると言える。

今回我々は原発性肺軟骨肉腫と考えられる 1 例を報告した。原発性肺軟骨肉腫は非常に稀な疾患であるためその診断、治療にあたっては、今後も症例の蓄積が必要であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 成毛昭夫. 肺肉腫. 内科セミナー RES. 1981;4:135-164.
2. 大成亮次, 阪田裕二郎, 金原正志, 向井勝紀, 井内康輝. 原発性肺軟骨肉腫の 1 例. 肺癌. 2006;46:733-739.
3. 陣内紗永子, 淵慎一郎, 淵正子, 田中智恵美, 友廣理恵, 小川めぐみ, 他. 顎下腺多形腺腫の転移が疑われた肺軟骨肉腫の 1 例. 佐世保紀要. 2011;37:27-30.
4. Koh TW. Invasion of lung mesenchymal chondrosarcoma into the left atrium via the pulmonary vein detected on transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:556.
5. Morgan AD, Salama FD. Primary chondrosarcoma of the lung. Case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64:460-466.
6. Kalhor N, Suster S, Moran CA. Primary pulmonary chondrosarcomas: a clinicopathologic study of 4 cases. *Hum Pathol.* 2011;42:1629-1634.
7. Daniels AC, Conner GH, Straus FH. Primary chondrosarcoma of the tracheobronchial tree. Report of a unique case and brief review. *Arch Pathol.* 1967;84:615-624.
8. Hayashi T, Tsuda N, Iseki M, Kishikawa M, Shinozaki T, Hasumoto M. Primary chondrosarcoma of the lung. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1993;72:69-74.
9. Salminen US, Halttunen P, Taskinen E, Mattila S. Recurrence and malignant transformation of endotracheal chondroma. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:830-832.
10. Huo L, Moran CA, Fuller GN, Gladish G, Suster S. Pulmonary artery sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:419-424.
11. Mottard S, Sumathi VP, Jeys L. Chondrosarcoma. *Orthopaedics and Trauma.* 2010;24:332-341.
12. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:93-99.
13. Disler DG, Rosenberg AE, Springfield D, O'Connell JX, Rosenthal DI, Kattapuram SV. Extensive skeletal metastases from chondrosarcoma without pulmonary involvement. *Skeletal Radiol.* 1993;22:595-599.
14. Jazy FK, Cormier WJ, Panke TW, Shehata WM, Amongero FJ. Primary chondrosarcoma of the lung. A report of two cases. *Clin Oncol.* 1984;10:273-279.
15. 奥谷大介, 永廣格, 安藤陽夫, 清水信義. 肺原発軟骨肉腫の 1 例. 日臨外会誌. 2002;63:47-51.