

CASE REPORT

急速な経過をたどり生前診断が困難であった肺癌肉腫の1例

宮脇美千代¹・安部美幸¹・内匠陽平¹・
小副川敦¹・荒金茂樹²・杉尾賢二¹

A Case of Rapidly Progressing Pulmonary Carcinosarcoma with a Difficult Antemortem Diagnosis

Michiyo Miyawaki¹; Miyuki Abel¹; Yohei Takumi¹;
Atsushi Osoegawa¹; Motoki Arakane²; Kenji Sugio¹

¹Department of Thoracic and Breast Surgery, ²Department of Diagnostic Pathology, Oita University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary carcinosarcoma is an extremely rare malignant lung tumor that shows a poor prognosis. **Case.** The patient was a 77-year-old man. A lung tumor of 7 cm in diameter with coarse calcification was detected in the right lower lobe in a medical examination. Transbronchial lung biopsy was performed twice, but did not result in a definitive diagnosis. The patient was referred to our hospital for further examination. The tumor rapidly increased in size before bronchoscopy could be performed and the patient developed hemothorax and died of acute respiratory failure. Autopsy was performed and lung carcinosarcoma was diagnosed. There was only a 3-month interval between the medical examination and death. **Conclusion.** We presented a case of pulmonary carcinosarcoma that rapidly progressed during the examination period, resulting in the patient's death due to acute respiratory failure. Patients presenting with lung tumors with coarse calcification should undergo immediate treatment because the tumor may reflect a component of sarcoma.

(JLCC. 2018;58:35-40)

KEY WORDS — Lung cancer, Carcinosarcoma, Hemothorax, Respiratory failure, Autopsy

Corresponding author: Michiyo Miyawaki.

Received September 1, 2017; accepted November 15, 2017.

要旨 — **背景.** 肺癌肉腫は肺悪性腫瘍の中でも稀で診断の難しい、予後不良な疾患である。 **症例.** 77歳男性。検診で右下葉に粗大な石灰化を伴う約7cmの腫瘤を指摘された。気管支鏡下肺生検を2回施行されたが確定診断に至らなかった。3回目の気管支鏡検査の待機中、腫瘍は急速に増大し、血胸を発症し、さらに急性呼吸不全と

なり死亡した。検診発見から死亡まで3ヶ月と急速な経過をたどり、剖検で肺癌肉腫と診断された。 **結論.** 粗大な石灰化を伴い急速に増大する腫瘍は、肉腫成分を有する腫瘍の可能性を疑い、早急に治療方針をたてる必要がある。

索引用語 — 肺癌, 癌肉腫, 血胸, 呼吸不全, 剖検

はじめに

肺癌肉腫はWHO分類(第4版)¹では「肉腫様癌」の中に分類され、「扁平上皮癌や腺癌などの非小細胞癌と、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫などの異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である」と定義されてい

る。肉腫様癌自体が、肺原発悪性腫瘍の0.1~0.4%であり、さらにその中で癌肉腫は4%とされる極めて稀な腫瘍である。²今回我々は検診で粗大な石灰化を伴う肺腫瘤を指摘され、精査中に急性呼吸不全で死亡し、剖検で肺癌肉腫と診断された症例を経験した。肺癌の中には非常に急速な経過をたどる症例があることを念頭に置き、

大分大学医学部¹呼吸器・乳腺外科学講座, ²診断病理学講座。
論文責任者: 宮脇美千代。

受付日: 2017年9月1日, 採択日: 2017年11月15日。

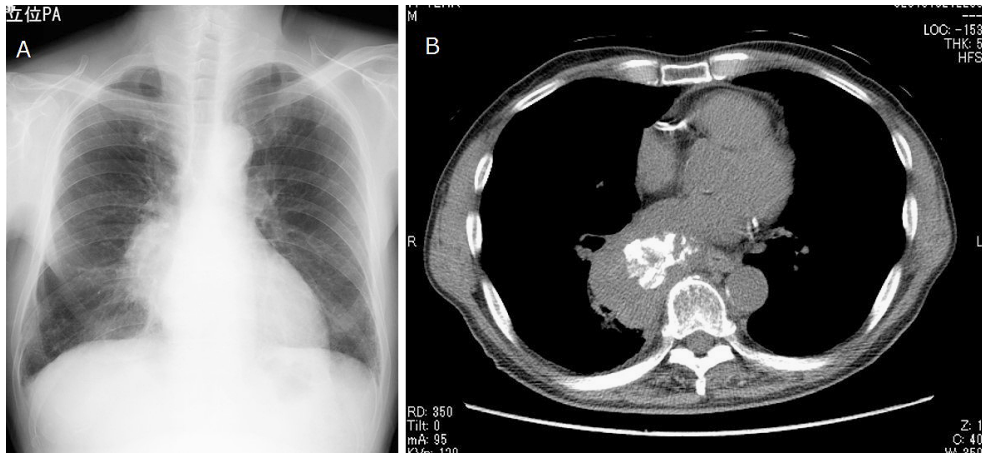


Figure 1. A chest X-ray showed a large mass in the right hilum (A). CT revealed a tumor with coarse calcification in the right lower lobe at the first visit (B).

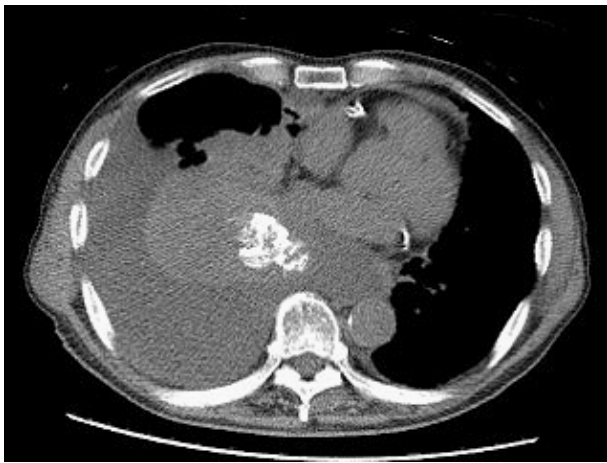


Figure 2. CT revealed massive right pleural effusion.

対応が遅れないよう危機感をもって診療に臨む必要があると改めて認識し、ここに報告する。

症 例

症例：77歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：54歳時脳梗塞を発症し，以後抗血小板剤を内服中。

喫煙歴：7本/日，52年間。喫煙指数：18.2 pack-year. Current smoker.

現病歴：X年3月，住民検診の胸部X線検査で胸部異常陰影を指摘され，前医を受診した（Figure 1A）。CT検査で右下葉に粗大な石灰化を伴う72 mm大の腫瘤を指摘された（Figure 1B）。2回の経気管支鏡的肺生検が行われたが壊死組織のみで確定診断が得られず，X年4月

下旬に当院へ紹介となった。

初診後経過：入院待機中に呼吸困難が出現し前医に緊急入院となった。右胸腔に多量胸水の出現を認め，約3000 mlの血性胸水が穿刺吸引された（Figure 2）。胸水細胞診はClass IIであった。血胸発症後23日目に当院へ転院となった。

当院転院時所見：Performance Status 3. 身長159 cm，体重56.5 kg. 右呼吸音減弱。表在リンパ節触知せず。BT 36.5°C，BP 134/64 mmHg，HR 77/min，RR 18/min，SpO₂ 95%（2l nasal）。

検査所見：WBC 8680/μl，RBC 2.03×10⁶/μl，Hb 8.8 g/dl，Hct 26.5%，TP 6.4 g/dl，Alb 2.03 g/dl，T-Bil 0.70 mg/dl，AST 21.9 U/l，ALT 13.9 U/l，ALP 577 U/l，CPK 363 U/l，LDH 527 U/l，BUN 14.4 mg/dl，Cre 0.5 mg/dl，Na 135.5 mmol/l，K 3.45 mmol/l，Cl 103.1 mmol/l，CRP 15.9 mg/dl，KL-6 412 U/mlと貧血，低栄養，CRP高値を認めた。腫瘍マーカーは，CEA 3.0 ng/ml，SCC 4.0 ng/ml，シフラ 9.4 ng/ml，NSE 70.3 ng/ml（正常値<16.3），ProGRP 53.0 pg/mlと，NSEの高値のみ認めた。NSEは前医受診時は19.7 ng/mlであり急激な上昇であった。

PET-CT（Figure 3）：右下葉の腫瘤，右肺門，右上縦隔，右鎖骨上窩リンパ節にfluorodeoxyglucose（FDG）の強い集積を認めた。また右大腿部中殿筋内にFDGの集積を伴う結節を認めた。

入院後経過：転院当日の夜間，急に呼吸困難が出現した。胸部CTで腫瘍は120 mmに増大を認めた。Tumor doubling timeは約30日であった。さらに両側肺に小葉間隔壁の肥厚を伴うスリガラス陰影を認めた（Figure 4）。間質性肺炎の急性増悪と診断し，気管内挿管を行い，ステロイドパルスを開始した。人工呼吸器から離脱はできたが呼吸不全は改善せず，転院後10日目に死亡した。

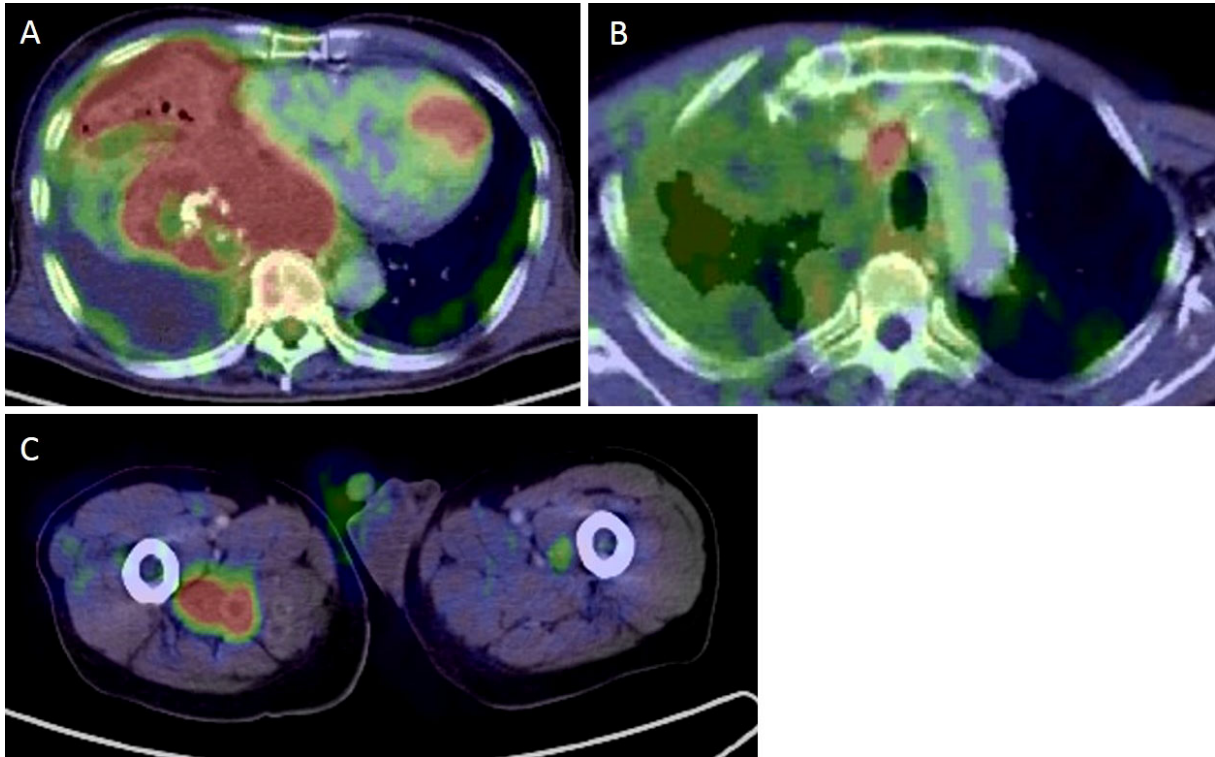


Figure 3. PET-CT demonstrated intense fluorodeoxyglucose accumulation in the right lung tumor (A), right inferior paratracheal lymph node (B), and the right femoral gluteus medius muscle (C).

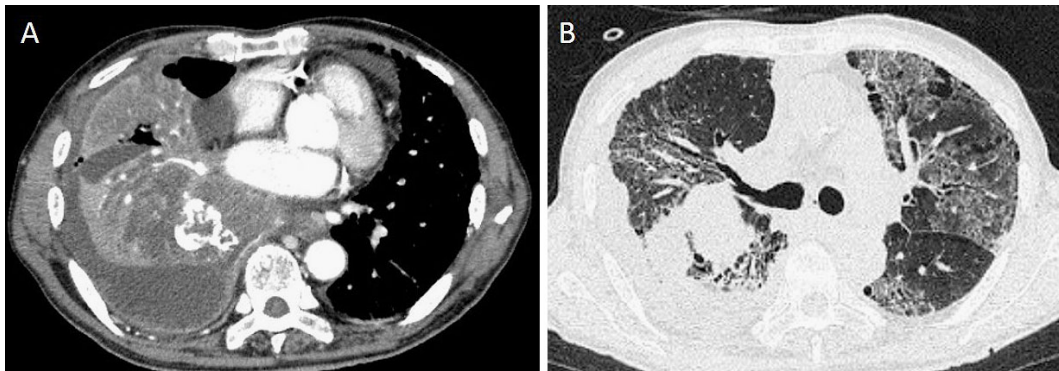


Figure 4. Chest CT at the time of acute respiratory failure showed a progressive tumor in the mediastinal window (A), widespread ground-glass attenuation with interlobular septal thickening in the bilateral lung fields in the lung window (B).

検診で異常を指摘され、前医受診後 70 日目と急速な経過であった。病理解剖を行った。

剖検肉眼的所見：右下葉に 120 mm 大の腫瘍を認め、連続する中枢気管支には肉芽様の組織が充満していた。腫瘍の断面は灰白色で、中央に粗大な石灰化と壊死を認めた (Figure 5)。また右大腿内転筋内に 25 mm 大と 20 mm 大の隣接する結節を認めた。

病理組織学的所見：腫瘍は組織学的には、正常気管支

上皮と連続する扁平上皮癌成分を認め肺原発の腫瘍と判断された (Figure 6A)。また腫瘍中心部には類骨組織を形成する骨肉腫成分を (Figure 6B)、その周囲には円形または紡錘形で小さな未分化な腫瘍細胞に混じて、テープ状、ラケット状ないし円形の好酸性で豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が不規則に分布し、免疫染色で desmin 陽性の横紋筋肉腫 (Figure 6C) と未分化肉腫成分を認め、扁平上皮癌と骨肉腫、未分化肉腫の間に組織学的移行所

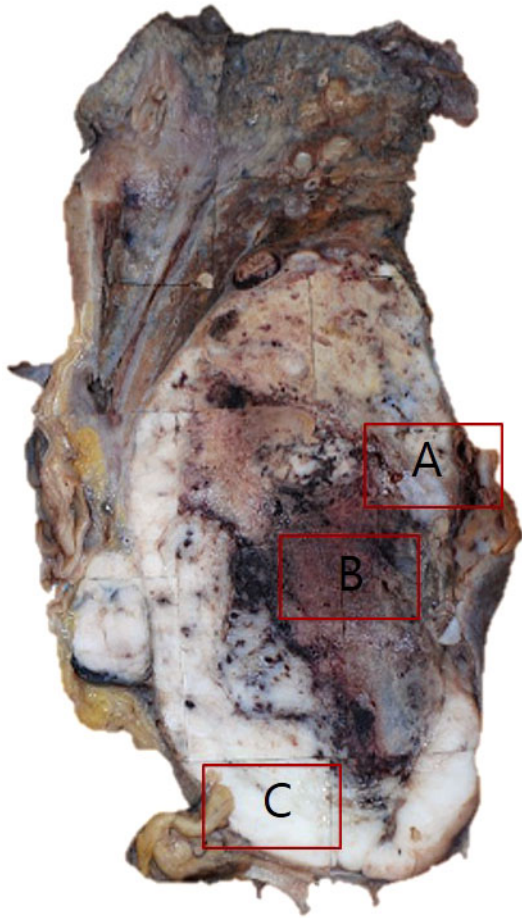


Figure 5. The macroscopic findings of the tumor in the right lower lobe. The cut surface, of the tumor had a grey-white color, with central necrosis and coarse calcification.

見があり、病理学的に原発性肺癌肉腫と診断された。縦隔の転移リンパ節、右大腿内転筋内の結節には骨肉腫成分のみを認めた。非腫瘍部の肺は無気肺、線維化、浮腫、気腫性変化、気管支の破壊像などを認めたが、癌性リンパ管症の所見はなかった。腫瘍穿破や胸膜播種の所見は認められず、血胸の原因は不明であった。また血清NSEが高値であったが、腫瘍細胞はNSE, Chromogranin A, Synaptophysinの免疫染色は陰性で、神経内分泌細胞への分化を示す細胞は認めなかった。その他の剖検所見として、非腫瘍部の肺の大部分が圧排性無気肺となり線維化、honeycomb appearance, fibroblastic foci, 平滑筋の増生が認められ、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia) と診断された。また、honeycomb 構造内や気管支内に好中球の浸潤巣と気管支の破壊像を認め、気管支炎を伴っていた。心臓の冠動脈は石灰化による狭窄を認め、左心室壁内膜側に線維化、心筋の凝固壊死を認め、陳旧性心筋梗塞の組織像であった。よって病理学的

に「直接死因は、腫瘍・胸水による正常肺の圧排、間質性肺炎、肺気腫により呼吸機能が低下した状態、さらに冠動脈狭窄のある状態に、腫瘍が急速に増大した上、感染が加わったことによる呼吸機能の急速な悪化と考えられる」と診断された。

考 察

肺癌肉腫はWHO分類(第4版)¹、肺癌取扱い規約(第8版)³では「肉腫様癌」に分類され、「扁平上皮癌や腺癌などの非小細胞癌と横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫など異所性成分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である」と定義される。肉腫様癌は、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫および肺芽腫を含むが、肉腫様癌自体が肺原発悪性腫瘍の0.1~0.4%であり、さらにその中で癌肉腫は4%とされる、極めて稀な腫瘍である。² 本邦の胸部外科学会 Annual report では、肉腫様癌は肺悪性腫瘍切除例の1.4%と報告されている。⁴

癌肉腫の疫学的特徴は、Kossらによる非切除例を含む肺癌肉腫66例の検討では、⁵ 男性が女性の7~8倍、平均年齢65歳、大多数が重喫煙者で、稀に石棉曝露症例の報告がある。⁶ 三戸らによる本邦報告17例の検討でも、ほぼ同様の疫学的特徴を認めた。⁷ 腫瘍としては浸潤能が高く、'aggressive clinical behavior'を特徴とし、他の肉腫様癌と比較すると相対的に中枢型が多いとされる。¹ 胸膜浸潤による血胸を発症した肺癌肉腫の報告はあるが、⁸ 本症例は剖検でも胸膜浸潤、播種などは認めず、血胸発症の原因は不明であった。

本症例は血清NSEの上昇を認めた。同様にNSEの上昇を認めた症例の報告はあるが、⁹ 剖検組織で神経内分泌細胞への分化を示す細胞は認めなかった。NSEは神経内分泌細胞から産生される $\gamma\gamma$ 型のエラストーゼと、細胞内の嫌氣的解糖が亢進した時、解糖系の酵素量が増加し、 α サブユニット、 γ サブユニットのエラノーゼがともに増加する。現在のNSEの測定法では $\alpha\gamma$ および $\gamma\gamma$ の両者が測定されるため、¹⁰ 本症例のNSE上昇は腫瘍組織および周辺からの非特異的な産生・流出が原因と考えられた。今回、入院時よりCRPの高値を認め、剖検結果でも、「死因は腫瘍が急速に増大した上、感染が加わったことによる呼吸機能の急速な悪化」と診断されており、NSE高値はこのような状態を反映していると思われる。

確定診断には癌腫(非小細胞癌)と肉腫の両成分の証明が必要なため、細胞診や微小な生検組織での確定診断は困難である。組織学的特徴については、癌腫の成分では扁平上皮癌が最も多く、ついで腺癌、腺扁平上皮癌、大細胞癌と続く。肉腫成分では、横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、およびこれらの混在型である。横紋筋肉腫成分があると血行性転移をしやすく予後不良とされるが、¹¹

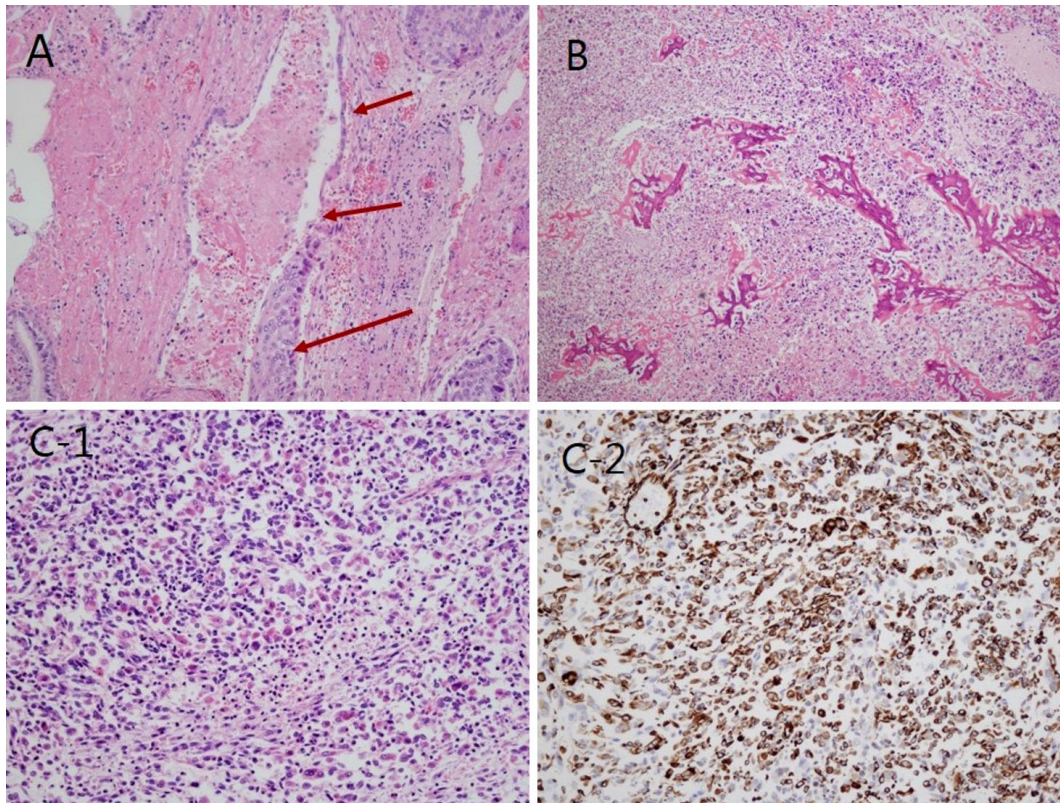


Figure 6. The microscopic findings of an autopsy specimen revealed that the tumor was composed of squamous cell carcinoma components, which had migrated from the normal bronchial epithelium (Figure 5A, arrows) (HE staining), osteosarcoma components (Figure 5B) (HE staining) and a rhabdomyosarcoma component (Figure 5C-1) (HE staining). The rhabdomyosarcoma component was positive for desmin (Figure 5C-2) (desmin staining).

本症例では、リンパ節転移、血行性転移、ともに骨肉腫成分であった。

診断には免疫組織化学的診断が必須であり、扁平上皮癌には p63, p40, CK5/6 が、腺癌には TTF-1, napsin, CK7 が有用である。軟骨肉腫には S100, 横紋筋肉腫には desmin, myogenin が有用とされる。¹ 本症例は、気管支に連続する扁平上皮癌とともに、腫瘍中心部は粗大な石灰化を形成する骨肉腫成分が存在し、その周囲に横紋筋肉腫と未分化な肉腫成分が認められた。また転移リンパ節や、右大腿内転筋内には骨肉腫成分を認めた。以上の所見から、急速に増大したのは癌肉腫の肉腫成分と考えられた。肺の石灰化を伴う結節は一般的に悪性の可能性が低いと考えられており、131 例の肺癌の CT 画像の検討では 9% に石灰化を認めたと報告されている。¹² 小型肺癌であれば石灰化の存在が良性との鑑別を困難にさせるが、本症例のような径の大きな腫瘍は肉腫成分の存在を推測する必要がある。

現時点で癌肉腫に有効とされる化学療法の明らかなエビデンスはない。進行肉腫様癌に対するファーストライ

ンの化学療法として、97 例のプラチナ併用の有無の比較試験によると、プラチナ併用により Progression-Free Survival (PFS) に有意差はないが、Overall Survival (OS) は良い傾向にあることが認められた (7 ヶ月対 5.3 ヶ月)。¹³ また免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子である腫瘍の PD-L1 発現に関して、肉腫様癌は典型的な非小細胞癌と比較して陽性率が高いという報告もあり (69.2% 対 27.4%)、¹⁴ 今後免疫チェックポイント阻害剤の有効性が期待される。

肉腫成分を重視した場合、骨肉腫に対するメソトレキサート (MTX)、アドリマイシン (ADM)、シスプラチン (CDDP) の 3 剤を中心とする化学療法などがあるが、それらが肺の癌肉腫の骨肉腫成分に有効かは不明である。しかし転移巣の組織学的情報が得られ、癌腫、肉腫のいずれの成分が主体であるかにより、薬剤の選択が必要と考える。

Koss らによる非切除例を含む肺癌肉腫 66 例の検討では、5 年生存率は 21%、生存中央値は 14 ヶ月と報告されている。⁵ 予後不良であるが、切除により術後 5 年を越え

無再発生存を得た5 cmの癌肉腫の報告もあるため、¹⁵ 早期発見・完全切除のみが唯一有効な手段であるのが現状である。本症例は結果として、発見時すでにリンパ節転移、遠隔転移を来しており、生前に診断がついたとしても厳しい状況であったかもしれない。

結 語

確定診断がつかず呼吸不全で急変し死亡した、肺癌肉腫の症例を経験した。粗大な石灰化を伴う腫瘍は肉腫の存在を疑い、早急な対応が必要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: 2015:91-92.
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. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 改訂第8版. 東京: 金原出版; 2017:105-106.
4. Masuda M, Okumura M, Doki Y, Endo S, Hirata Y, Kobayashi J, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:665-697.
5. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1514-1526.
6. Farrell DJ, Cooper PN, Malcolm AJ. Carcinosarcoma of lung associated with asbestosis. *Histopathology*. 1995;27:484-486.
7. 三戸晶子, 西野亮平, 秋田 慎, 塩見桂史, 駄賀晴子, 大橋信之, 他. 肺の癌肉腫の1例と本邦報告16例のまとめ. 日呼吸会誌. 2004;42:749-754.
8. 何澤信礼, 芝本雄太, 北林佑季也, 石原由美, 後藤多恵子, 澤田裕介, 他. 血胸を認めた肺癌肉腫の1例. 胸部外科. 2016;69:1045-1047.
9. 高山裕介, 江川博彌, 中村有美, 菅原文博, 向田秀則, 金子真弓. 多彩な組織像を呈した肺癌肉腫の1例. 肺癌. 2010;50:151-156.
10. 木村裕美, 山口俊彦, 西野和美, 中川 勝, 横田総一郎, 西川秀樹, 他. 非小細胞肺癌における血清NSEの臨床的意義. 日呼吸会誌. 1998;36:128-132.
11. Huwer H, Kalweit G, Straub U, Feindt P, Volkmer I, Gams E. Pulmonary carcinosarcoma: diagnostic problems and determinants of the prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:403-407.
12. 栗原泰之, 中島康雄, 石川 徹, 栗栖純穂, 平 泰彦, 横手薫美夫, 他. CTにおける原発性肺癌の石灰化の頻度及び形態の特徴. 肺癌. 1993;33:1037-1044.
13. Vieira T, Girard N, Ung M, Monnet I, Cazes A, Bonnette P, et al. Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1574-1577.
14. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). *J Thorac Oncol*. 2013;8:803-805.
15. 成田吉明, 鈴木善法, 倉島 庸, 中村 透, 七戸俊明, 宮崎恭介, 他. 長期生存がえられた“真の”肺癌肉腫の1例. 日呼外会誌. 1998;12:717-721.