

CASE REPORT

喫煙歴のない高齢女性に発症した肺癌肉腫の1例

近藤晴香¹・橘さやか¹・関 祥子¹・
中村純也¹・佐伯和彦¹・井上考司¹

A Case of Pulmonary Carcinosarcoma in a Never-Smoking Elderly Woman

Haruka Kondol¹; Sayaka Tachibana¹; Shoko Seki¹;
Junya Nakamura¹; Kazuhiko Saeki¹; Koji Inoue¹

¹Department of Respiratory Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary carcinosarcoma is a rare malignant lung tumor that tends to occur in heavy smokers and elderly men. The prognosis is poor, and there is no established method of treatment. **Case.** A never-smoking 71-year-old woman was admitted to our hospital because of dyspnea. Chest X-ray showed an abnormal shadow in the left lung field. Chest computed tomography showed a mass occupying the left main bronchus with atelectasis of the left upper lobe. Bronchoscopy showed a mass that was covered by necrotic tissue in the left main bronchus. A transbronchial biopsy did not result in a definitive diagnosis. Because lung cancer was suspected, surgery was performed. The pathological findings revealed pulmonary carcinosarcoma with mixed components of squamous cell carcinoma with keratinization and osteosarcoma with osteoid. The tumor recurred early after surgery, but recurrent tumors were well-controlled. The patient is currently alive at about three years after surgery. **Conclusion.** We herein report a treated case of pulmonary carcinosarcoma in a never-smoking elderly woman.

(JLCC. 2019;59:168-172)

KEY WORDS — Lung cancer, Pulmonary carcinosarcoma, Woman, Never-smoker, Surgery

Corresponding author: Koji Inoue.

Received November 1, 2018; accepted February 12, 2019.

要旨 — **背景.** 肺癌肉腫は肺原発悪性腫瘍の0.3%を占める稀な疾患であり、重喫煙者で高齢の男性に多いとされる。一般的に予後不良で、標準治療が確立されていない。**症例.** 71歳、女性。喫煙歴なし。2015年7月、労作時呼吸困難を主訴に当院外来を受診した。胸部X線写真で左肺野の異常陰影を指摘され、胸部造影CTを施行したところ左主気管支を閉塞する腫瘤を認め、左上葉は無気肺を来していた。気管支鏡検査を施行したところ、左主気管支を閉塞するポリープ状に発育した腫瘤性病変を

認めた。経気管支生検を行うも確定診断に至らなかった。肺癌を疑い、診断的治療目的で手術を施行した。術後病理組織学的所見により、癌真珠の形成を伴う扁平上皮癌成分と類骨形成を認める骨肉腫成分よりなる肺癌肉腫と診断した。術後早期に再発したものの再発病変のコントロールは良好で、術後約3年を経た現在も存命している。**結論.** 喫煙歴のない高齢女性に発症した肺癌肉腫の1例を経験したので報告した。

索引用語 — 肺癌, 肺癌肉腫, 女性, 非喫煙者, 手術

はじめに

肺癌肉腫は癌腫と骨格筋、軟骨、骨のような異所性成

分を含む肉腫との混在からなる悪性腫瘍である。^{1,2} 肺原発悪性腫瘍の0.3%を占める稀な疾患であり、³ 重喫煙者で高齢の男性に多いとされる。⁴ 今回我々は、喫煙歴のな

¹愛媛県立中央病院呼吸器内科。
論文責任者：井上考司。

受付日：2018年11月1日、採択日：2019年2月12日。



Figure 1. Chest radiography showed mediastinal shift to the left, elevation of the left-sided diaphragm, and decreased pulmonary permeability in the whole left lung field.



Figure 2. Chest CT showed a mass occupying the left main bronchus with atelectasis of the left upper lobe.

い高齢女性に発症した肺癌肉腫の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：71歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：24歳，急性虫垂炎手術。40歳～高血圧症，50歳～高脂血症，71歳～糖尿病で近医通院中。

喫煙歴：なし。

現病歴：2015年7月，数日前からの労作時呼吸困難を主訴に当院外来を受診した。胸部X線写真で左肺野の異常陰影を指摘され，胸部造影CTを施行したところ左主



Figure 3. Bronchoscopy showed a mass covered by necrotic tissue in the left main bronchus.

気管支を閉塞する長径5cmを超える腫瘤を認めため，精査加療目的に当科へ入院した。

入院時現症：身長160cm，体重59kg，体温36.8℃，血圧140/76mmHg，脈拍100回/分・整，SpO₂90% (room air)，聴診にて左肺呼吸音の減弱を認めた。

入院時検査所見：血液検査では白血球13260/μl，CRP 0.84mg/dlと軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーに関しては，CEA，CYFRA，ProGRPはいずれも正常範囲内であった。

胸部X線写真 (Figure 1)：縦隔は左方に偏位，左横隔膜は挙上，左全肺野の透過性低下を認めた。

胸部造影CT (Figure 2)：左主気管支を閉塞する長径5cmを超える比較的境界明瞭な腫瘤を認め，左上葉は無気肺を来していた。肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

気管支鏡検査 (Figure 3)：左主気管支を閉塞するポリープ状に発育した腫瘤性病変を認め，その表面は白苔に覆われていた。末梢側の気管支内腔は観察できず。経気管支生検病理組織像は壊死組織のみで，確定診断に至らず。

FDG-PET/CT検査 (Figure 4)：左主気管支を閉塞する腫瘤に一致してFDG集積亢進 (SUVmax 25.2)を認めた。その他の部位へのFDGの集積は認めなかった。

入院後経過：左肺癌疑い，cT3 (気管分岐部<2cm) NOM0，stage IIB (肺癌取扱い規約第7版：以下第7版)と診断し，当院呼吸器外科に紹介し，診断的治療目的に手術を施行した。

手術所見：分離肺換気による全身麻酔下，左後側方切開，第5肋間開胸。胸膜癒着・胸腔内播種病変なし，胸

水迅速細胞診は陰性。左上葉管状切除を想定し左主気管支を切離したが、さらに中枢側までの腫瘍進展が見られたため左上葉管状切除を断念し、左肺全摘ならびにND2a-2のリンパ節郭清を施行した。腫瘍から十分な距離をとって切除できたため、気管支断端の迅速病理検査は提出しなかった。

摘出標本肉眼所見 (Figure 5)：長径 5 cm を超える境界明瞭な白色充実性の腫瘍を認めた。腫瘍は左上葉気管支を中心に形成され、周囲の小結節は末梢側の気管支内腔に沿って腫瘍が進展している像であった。腫瘍は左主気管支内腔に突出していた。

病理組織学的所見 (Figure 6)：癌真珠の形成を伴う扁平上皮癌成分と類骨形成を認める骨肉腫成分を認めた。リンパ管侵襲あり (Ly1)。脈管侵襲なし (V0)。左主気管支や左下葉気管支への浸潤は認めなかった。以上より肺癌肉腫 pT3 (気管分岐部 < 2 cm) N0M0, stage IIB (第 7 版) と診断した。

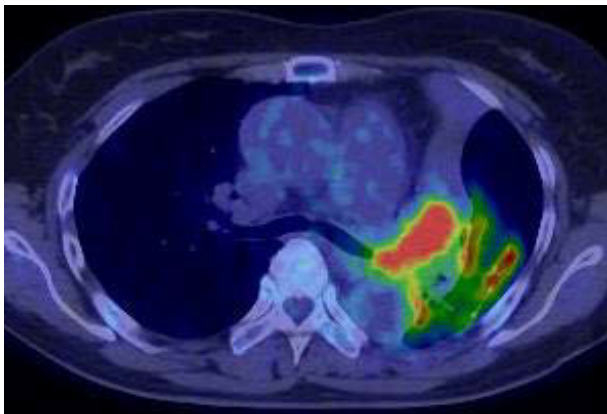


Figure 4. PET revealed the accumulation of FDG in the mass.

術後経過：術後経過は良好で、術後第 11 病日に退院した。患者の希望もあり術後補助化学療法は行わなかった。術後半年後の CT で右腸骨と Th11 椎体への骨転移を指摘されるも自覚症状なく、高齢で徐々に performance status (PS) は低下してきており、患者の希望もあり化学療法は行わず、デノスマブの投与を行い経過観察していた。Th11 椎体転移は緩徐に増大傾向で、術後 1 年 9 カ月後の CT で Th11 椎体転移の脊柱管内進展を指摘されたため、39 Gy/13 fr の緩和的放射線治療 (3 Gy × 10 回) を行った。右腸骨転移も緩徐に増大傾向で、Th11 椎体転移への緩和的放射線治療終了後の 3 カ月後、右腸骨転移による疼痛を自覚するようになったため、30 Gy/10 fr の緩和的放射線治療を行った。疼痛による ADL 低下のため自宅で生活が困難となり施設に入所したが、術後約 3 年を経た現在も存命しており外来通院中である。

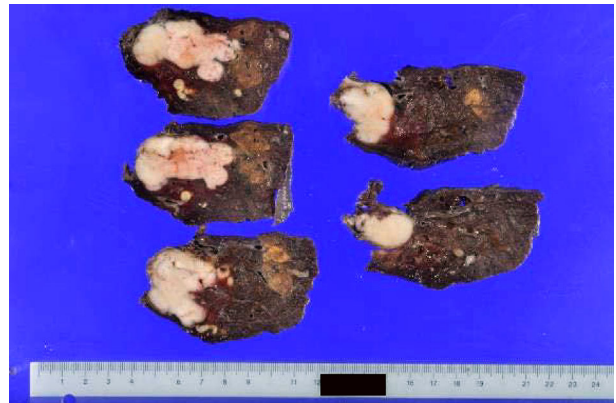


Figure 5. The macroscopic findings of the resected specimen showed a white solid tumor with a clear border. The tumor was derived from the left upper bronchus and extended to the left main bronchus.

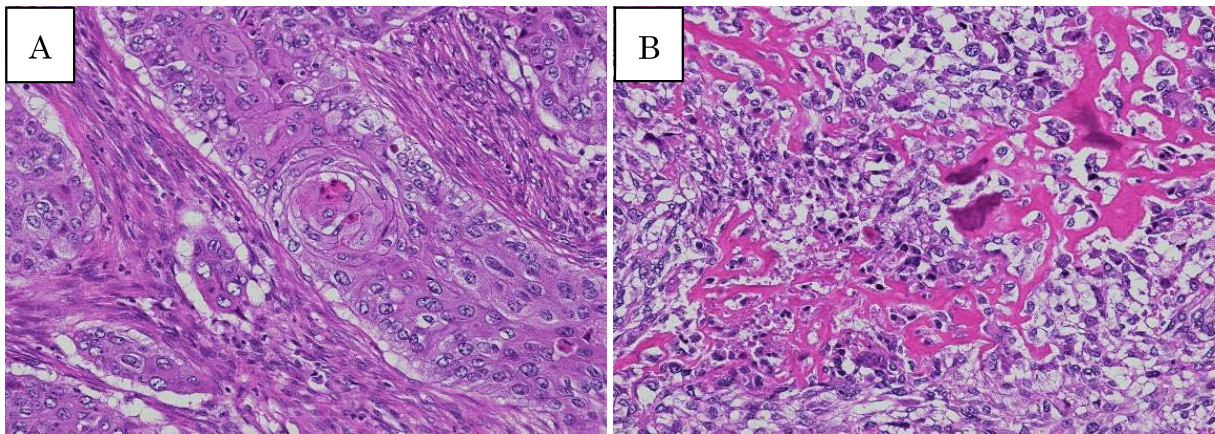


Figure 6. Pathological findings: **A:** Squamous cell carcinoma with keratinization (HE staining). **B:** Osteosarcoma with osteoid (HE staining).

考 察

日本肺癌学会による肺癌取扱い規約第8版では、肺癌肉腫は癌腫と異所性成分を含む肉腫（骨格筋、軟骨、骨といった明らかな間葉系細胞への分化を示す肉腫成分）との混在からなる悪性腫瘍と定義されている。^{1,2} 本症例は扁平上皮癌成分と骨肉腫成分の混在からなる腫瘍であり、肺癌肉腫と診断した。

肺癌肉腫は肺原発悪性腫瘍の0.3%を占める稀な疾患である。³ 男女比は7.25:1と男性に多く、高齢者や重喫煙者に多いとされている。⁴

我々が調べ得た本邦における女性に発症した肺癌肉腫の報告例は、本症例を含めて10例と少数であった。本症例は71歳と高齢であったが、その他の9例は30～60歳代と比較的年齢が若かった。また、10例中本症例を含め6例は非喫煙者であった。本邦以外における報告例は13例で、9例は30～60歳代と比較的年齢が若く、非喫煙者は1例で7例は喫煙歴が不明であった。

肺癌肉腫の発生機序には諸説あるが、単一の幹細胞から肺癌肉腫へ進展する背景には多段階の遺伝子変異が存在するとの報告⁵があり、現在では幹細胞由来説が有力と考えられている。タバコ煙に含まれるベンゾピレンは遺伝子複製の誤りや遺伝子変異の誘導をすると考えられ、ニトロソアミンは癌遺伝子であるKRASの変異を誘導することが知られている。⁶ 喫煙歴のある肺癌肉腫患者22人中8人でKRAS遺伝子変異が発見されたとの報告⁷もあり、喫煙によって遺伝子変異が誘導され肺癌肉腫の発生機序に関わっている可能性がある。本症例のような喫煙歴のない患者においては環境因子や遺伝要因などが複雑に絡み合っている可能性があるものの、発生機序は不明である。

組織学的には、高山ら⁸による本邦報告例の検討では、癌腫成分は扁平上皮癌が56%と最も多く、続いて腺癌52%、小細胞癌6%であり、肉腫成分は軟骨肉腫が56%と最も多く、横紋筋肉腫30%、骨肉腫24%であった（各組織型で混合型を含む）。

治療については、症例数が少なく標準治療が確立されていないため、現状では肺癌に準じた手術、放射線療法、化学療法が行われている。摘出可能であれば外科的切除が第一選択である。術後早期に再発する症例もある⁹が、長期生存例も報告されている。^{10,11} 化学療法に関しては、doxorubicin, adriamycin, ifosfamide, dacarbazineなどの悪性軟部組織肉腫に感受性のある薬剤の有効性を示す報告例¹²やプラチナ製剤との併用療法が奏功したとの報告例^{13,14}もあるが、標準治療は確立されておらず、術後補助化学療法も行われていない症例が多い。肺癌肉腫に対する化学療法のエビデンスはないものの、化学療法

の有効性を示す報告もあるため、患者のPSや希望を考慮しつつ化学療法を行うかどうか慎重に検討する必要がある。また本症例は緩和医療の方針となったためPD-L1発現は未検査だが、非小細胞肺癌よりも肺癌肉腫様癌でPD-L1発現が高かったとの報告¹⁵があり、今後免疫チェックポイント阻害薬による新たな肺癌肉腫の治療法としての可能性が示唆される。

予後は一般的に不良で、Kossら⁴は肺癌肉腫66例を検討し、5年生存率は21.3%であり、腫瘍径6cm以上の例が予後不良であったと報告している。本症例は第7版ではpT3（気管分岐部<2cm）N0M0、stage IIB、第8版ではpT3（充実成分径>5cm）N0M0、stage IIBである。本症例は術後半年と比較的早期に再発したものの、化学療法を行っていない状態で術後約3年存命しており、比較的緩徐に進行していると考えられる。その理由は不明だが、本症例では未検査であるがPD-L1発現陽性や、KRAS遺伝子変異の肺癌肉腫様癌患者は予後不良とする報告¹⁵がある。高山ら⁸による本邦40例の検討では、報告時すでに死亡していた症例は24例で、生存期間中央値は9カ月であり、生存していた症例16例の生存期間中央値は18カ月であったと報告している。本症例は術後早期に再発したものの再発病変のコントロールは良好で、術後約3年を経た現在も存命しており、臨床上貴重な症例と考えられた。

結 語

今回我々は、喫煙歴のない高齢女性に発症した肺癌肉腫の1例を経験し、極めて稀な症例であると考えられたため報告した。

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54回日本呼吸器学会中国・四国地方会（2015年12月、松江市）において発表した。

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 改訂第7版. 東京: 金原出版; 2010:82.
2. 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.
3. Sanyal K, Sabanathan K. Lung carcinosarcoma as a rare biphasic sarcomatoid carcinoma: a case report. *Cases J*. 2009;2:7968.
4. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1514-1526.
5. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, Swalsky PA, Yousem SA. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based al-

- lelotyping. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:510-516.
6. 長谷川好規. 肺癌の病因. 日内会誌. 2014;103:1261-1266.
 7. Italiano A, Cortot AB, Ilie M, Martel-Planche G, Fabas T, Pop D, et al. EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. *Int J Cancer*. 2009;125:2479-2482.
 8. 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.
 9. 佐藤 徹, 安孫子正美, 塩野知志. 肺癌肉腫の2例. 日臨外会誌. 1998;59:678-683.
 10. 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.
 11. 河本宏昭, 上野 剛, 末久 弘, 澤田茂樹, 山下素弘, 高畑浩之. 長期生存中の肺癌肉腫の1切除例. 肺癌. 2014; 54:795-799.
 12. 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.
 13. Langer F, Wintzer HO, Werner M, Weber C, Brümmendorf TH, Bokemeyer C. A case of pulmonary carcinosarcoma (squamous cell carcinoma and osteosarcoma) treated with cisplatin and doxorubicin. *Anticancer Res*. 2006;26:3893-3897.
 14. 阪本 仁, 小阪真二, 原 克之, 土屋恭子. 肺癌肉腫の2例. 肺癌. 2007;47:877-882.
 15. Lococo F, Torricelli F, Rossi G, Alifano M, Damotte D, Rapicetta C, et al. Inter-relationship between PD-L1 expression and clinic-pathological features and driver gene mutations in pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Lung Cancer*. 2017;113:93-101.