

化学療法、放射線療法に抵抗性を示し、急速に進行した 肺原発多形癌の1剖検例

山梨大学医学部 第2内科

佐藤亮太 渡邊一孝 金澤正樹 西川圭一 久木山清貴

要旨：症例は61歳男性。右上背部の鈍痛のため近医を受診、胸部単純X線で右上肺野に9cm大の腫瘤を指摘された。胸部CTでは右上葉に9×8.2cm、辺縁が不均一に造影される腫瘤を認めた。当院を紹介受診し気管支鏡検査を施行したところ、ブラシ擦過細胞診にてクラスV（未分化扁平上皮癌の疑い）と診断された。右腎より下方の後腹膜に転移があり、臨床病期はT3N3M1、ステージIVだった。シスプラチン(CDDP)+ジェムシタビン(GEM)併用およびドセタキセル(TXT)単剤による化学療法を行ったが、ともに無効であった。胸壁、隣接臓器への浸潤傾向が強く、疼痛緩和目的に原発巣および後腹膜の転移に対してそれぞれ17 Gy、45 Gyの放射線療法を行ったが、腫瘍の急速な増大を認め初診から約4ヶ月にて永眠された。剖検にて肺原発多形癌 pleomorphic carcinoma と診断され、縦隔、胸壁への浸潤、左心室、胃、腸間膜、後腹膜への転移を認めた。肺原発多形癌はまれな組織型だが、急速な進行を示し、化学療法、放射線療法ともに抵抗性である。手術不能例に対して有効な治療法の確立が望まれる。

キーワード：肺癌、多形癌、化学療法、放射線療法

はじめに

肺原発多形癌は1999年の世界保健機関(WHO)分類で新しく提唱された組織型で「多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌」の中の「紡錘細胞あるいは巨細胞を含む癌」のひとつに分類されている¹⁾。全肺腫瘍の0.3%²⁾と報告されており、まれではあるが悪性度が高く急速な進行をきたすことが多い。今回我々は、化学療法、放射線療法ともに治療抵抗性で急激な進行を示した1例を経験したので、剖検所見とあわせて報告する。

症 例

症例：61歳男性

主訴：右背部痛

既往歴：59歳 左下葉肺炎

家族歴：母が胃癌

喫煙歴：50本/日 18歳～61歳

現病歴：受診3ヶ月ほど前に血痰が出現したが、10日ほどで自然に消失したため放置した。受診2週間前より右背部に鈍痛が出現し、近医を受診。胸部単純X線にて右上肺野に9cm大の腫瘤を認めた。胸部CTを施行したところ右上葉に9×8.2cm、辺縁が不均一に造影され内部が壊死した腫瘤を認め肺癌が疑われた。当院を紹介受診し気管支鏡検査を行ったところ、ブラシ擦過細胞診にてクラスV（扁平上皮癌の疑い）と診断された。

入院時現症：身長168.1cm、体重77.5kg、
血圧140/88mmHg、脈拍66回/分、
整、体温36.3℃、貧血、黄疸なし。
胸部聴診上、左下肺野でfine crackleを聴取。
心音は正常。腹部に異常を認めず。表在

表1 血液検査所見

〈末梢血〉		〈生化学〉	
WBC	10880 /mm ³	TP	8.0 g/dl
(Neu 80%, Lym 20%)		Na	137 mEq/l
(Mon 1.2%, Eos 4.4%, Bas 5%)		T-Bil	0.5 mg/dl
RBC	491万 /mm ³	AST	23 IU/L
Hgb	14.0 g/dl	Cl	101 mEq/l
Hct	43.4 %	ALB	23 IU/L
MCV	88.4 fl	ALP	469 IU/L
MCH	28.5 pg	γ GTP	68 IU/L
Plt	26.6万 /mm ³	LDH	342 IU/L
		CHE	187 IU/L
		TC	208 mg/dl
		TG	196 mg/dl
		HDL	34 mg/dl
		CYFRA	2.06 ng/mL
		Pro GRP	21.1 pg/ml
		CEA	4.4 ng/ml
〈凝固系〉			
PT	96.6 %		
APTT	41.9 秒		
Fib	583 mg/dl		

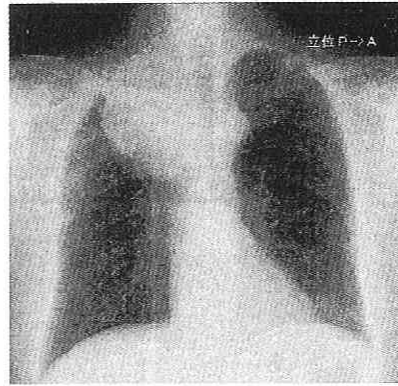


図1 胸部単純X線

リンパ節は触知しなかった。ばち指は認めず。

血液検査所見(表1): CRP 8.19 mg/dl と上昇、WBC 10880/ μ l と軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーはシフラ 2.06 ng/ml と軽度上昇していた。

胸部単純X線所見(図1): 右上肺野に9 cm 大の腫瘤を認め、その末梢に閉塞性肺炎と考えられる浸潤影を認めた。左下肺には陳旧性炎症性変化と考えられる網状影を認めた。

胸部造影CT所見(図2): 右上葉に内部壊死傾向の強い巨大な腫瘤があり、辺縁が不均一に造影された。また、腫瘤末梢の肺野に浸潤影を認めた。右鎖骨上窩、右気管支前、肺門、気管分岐部のリンパ節は腫大していた。右後腹膜に転移と考えられる径3 cm大の腫瘤を認めた。

気管支鏡所見: 可視範囲に異常を認めなかった。ブラシ擦過細胞診にてクラスV(扁平上皮癌の疑い)と診断された。

入院後経過: 頭部MRI、骨シンチで転移は認めずT3N3M1、ステージIVと診断された。PSOで全身状態良好であったため、CCDP(30 mg/m²) + GEM(1000 mg/m²) Day1. 15. 投与による化学療法をおこなったが、1コース終了時で原発巣の増大、背部痛の増強を認めた。

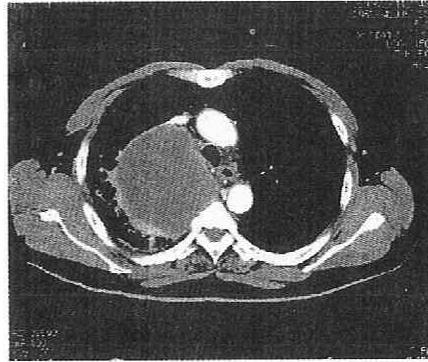


図2 胸部造影CT

2nd line の化学療法として TXT (55 mg/m²) Day1 投与に変更したが、腫瘍の縮小は認めなかった。さらに Day14 に不安定狭心症を発症し、緊急で経皮経管的冠動脈形成術を行った。2nd line の化学療法後も原発巣は増大し、右上葉閉塞性肺炎の増悪や上大静脈症候群の合併などで全身状態が徐々に悪化したため、best supportive care に治療方針を変更した。腫瘍は隣接臓器への浸潤性が強く、原発巣、転移巣ともに疼痛が強いため、オピオイド等の使用に加え放射線療法として原発巣に 17 Gy、右後腹膜の転移に 45 Gy を照射したが効果はみられず腫瘍は増大し、全身状態悪化、呼吸不全のため初診後約4ヶ月で死亡した(表2)。

表 2 臨床経過

臨床経過	化学療法	CDDP+GEM	TXT
	放射線療法	原発巣17Gy/2fx ↓ 後腹膜転移45Gy/15fx	
	抗生剤治療	MEPM 0.5g×2	MFLX 400mg MEPM 0.5g×2

閉塞性肺炎	入院	SVC症候群 不安定狭心症	死亡
-------	----	------------------	----

Chest X-ray	初診	1ヵ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月
腫瘍横径	87mm	96mm	105mm	114mm	125mm

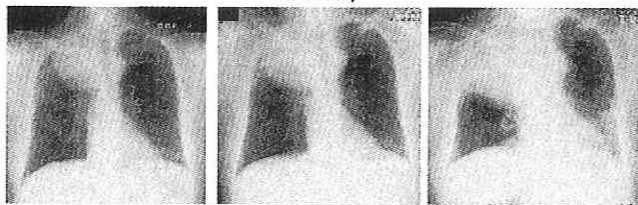


図 3 剖検所見 (原発巣)

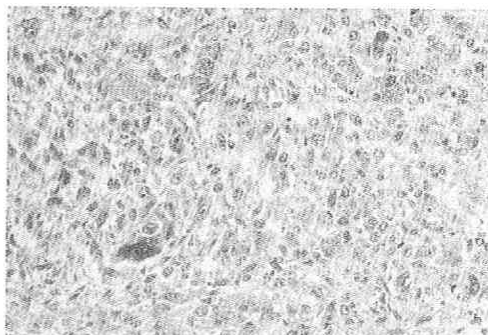


図 4 病理組織所見 (原発巣、H&E×400)

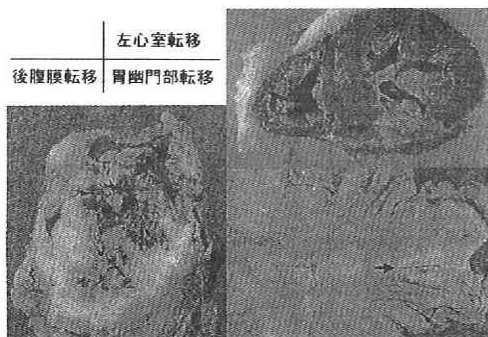


図 5 剖検所見 (転移巣)

縦隔、腕頭動脈、上大静脈、胸壁へと浸潤を認めた。組織像は巨細胞と紡錘細胞からなる多形癌であった(図4)。後腹膜の転移は8×6×5cmで原発巣同様に内部に著明な壊死を認めた。また、左心室、胃、腸間膜にも転移を認めた(図5)。

考 察

肺原発多形癌は1999年WHO分類で新たに提唱された組織型¹⁾で、日本肺癌学会取り扱い規約(改訂第6版)にも記載されている³⁾。非小細胞癌の組織像に加えて紡錘細胞と巨細胞の一方または両者を含む腫瘍、または紡錘細胞と巨細胞のみからなる腫瘍と定義される。本症例で

ご家族の同意を得て病理解剖を行った。剖検所見：右上葉の腫瘍は15×13×10cmで内部に著明な壊死を認めた(図3)。

は紡錘細胞と巨細胞のみで構成されていた。このような非小細胞癌の組織像と紡錘細胞、巨細胞が混在するという定義のために、気管支鏡による組織診、細胞診では多形癌との診断に至らないものがほとんどである。多くはその後の手術や剖検にて診断が確定している⁴⁾⁵⁾¹²⁾¹³⁾。そのため、手術施行例や剖検例以外では他の組織型と誤認されたままとなっている可能性も高い。本症例では腫瘍が巨大であり気管支が圧排されていたこと、内部は著明な壊死をきたしており viable な組織が腫瘍を取り囲むように表面にのみ分布していることも気管支鏡による診断を難しくしたと考えられる。

本腫瘍の特徴については Fishback ら、Nakajima ら、Chang らが報告しているが、60 歳代に多く、男女比は 3~10:1 と男性に多い。また重喫煙者の割合が多く、喫煙との関連が示唆されている¹⁾⁶⁾⁷⁾。発症部位では上葉末梢が多い。また、局所での浸潤傾向が強く、そのため胸痛を主訴に受診することが多い。本症例も男性、喫煙指数が 2200 と重喫煙者であり、腫瘍は上葉末梢に発生している。

Kim らは肺原発多形癌の CT 像について、5 cm 以上ではリング状に辺縁が造影され中心部は不均一な low density を示したと報告している¹¹⁾。これは急速に増大するという多形癌の特徴のために内部が出血、壊死を起こし、viable な組織は腫瘍の周囲を取り囲むように分布していることを反映している。本例の CT 所見でも初診時より中心部は不均一な low density で、造影では辺縁が増強されていた。剖検所見でも腫瘍の内部は著明な壊死を起こしていたが、初診時から CT 像の特徴は変化していないことから著明な内部壊死は治療効果ではなく、多形癌の増殖速度が速いことによるものと考え

えられる。

肺原発多形癌の手術療法での治療成績は、他の非小細胞癌と比べ早期に再発する例が多く、予後不良である。また、放射線療法、化学療法ともに治療抵抗性であるという報告がほとんどである⁴⁾。本症例では 1st line に CDDP+GEM の化学療法を行ったが、1 コース終了時に腫瘍径が 8.7 cm から 9.6 cm と増大を示し、2nd line の TXT に関しても 1 コース終了時には腫瘍が 10.5 cm と急速な増大をしている。

肺原発多形癌の進展形式については周囲への局所浸潤傾向が強く、遠隔転移では通常の転移好発部位以外に歯肉、皮下、骨格筋、腸管などまれな転移形式をきたすことが報告されている^{12)~14)}。本例の剖検所見でも他の報告と同様に縦隔、腕頭動脈、上大静脈、胸壁へと周囲臓器に強い浸潤傾向を認めた。また、遠隔転移は後腹膜、胃、腸間膜、左心室と肺癌では比較的まれな部位に認めた。

肺原発多形癌はまれな腫瘍であるとともに、気管支鏡検査による診断が確定しないことが多いため、手術例を retrospective に検討した報告しかなく、化学療法の有効性についてまとまった検討はされていない。手術で完全切除されたものでも、早期に再発する症例が数多く報告¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾されており、知見の集積および有効な治療方法の確立が望まれる。

結 語

化学療法、放射線に抵抗性で急速に増大した肺原発多形癌を経験した。手術不能例での有効な治療法の確立が期待される。

引用文献

- 1) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*, 3rd Ed, New York : Springer ; 1999 : 42-44.
- 2) Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung ; a clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-2945.
- 3) 日本肺癌学会 (編) : 多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌. 臨床・病理肺癌取り扱い規約, 改訂第6版, 東京: 金原出版; 2003 : 128-130.
- 4) 明田晶子, 山田玄, 明田克之, 他. 若年男性に発症し急速に進行した肺原発多形癌の2例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 859-864.
- 5) 田中浩一, 森雅樹, 斉藤司, 他. 急速増大を示した多形癌に対して外科的切除が有益であった1例. *肺癌* 2005; 45: 745-750.
- 6) Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung ; a clinicopathological study of 37 cases. *Cancer* 1999; 86: 608-616.
- 7) Chang YL, Lee YC, Shih JY, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma ; peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-97.
- 8) Rossi G, Cavazza A, Sturm N, 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.
- 9) Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1742-1747.
- 10) Pelogi G, Fraggetta F, Nappi O, et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility ; a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1203-1215.
- 11) Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, et al. Pleomorphic carcinoma of lung: comparison of CT features and pathologic findings. *Radiology* 2004; 232: 554-559.
- 12) 阪本仁, 関根隆. 急速でまれな転移様式を呈した肺多形癌の1例. *胸部外科* 2007; 60: 253-257.
- 13) 石橋洋則, 赤松秀樹, 砂盛誠. 歯肉転移を認めた肺原発多形癌の1例. *胸部外科* 2005; 58: 410-414.
- 14) 瀬川正孝, 草島義徳, 斎藤勝彦. 術後早期に多発遠隔転移をきたした肺原発多形癌. *胸部外科* 2006; 59: 387-391.
- 15) 前田亮, 阪井宏彰, 上林孝豊, 他. 術後早期再発を来たし急速に進行したpleomorphic carcinomaの二切除例. *日呼吸会誌* 2004; 18: 28-32.