



Pleomorphic carcinoma of the lung: A surgical outcome

湯木, 毅

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3062

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003062>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	湯木 毅
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博ろ第 3062 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 3 月 31 日

【 学位論文題目 】

Pleomorphic carcinoma of the lung: A surgical outcome（肺原発多形癌における手術予後の検討）

審 査 委 員

主 査	教 授	石井 昇
	教 授	西村 善博
	教 授	伊藤 智雄

学位論文内容の要旨

Pleomorphic carcinoma of the lung: A surgical outcome

肺原発多形癌における手術予後の検討

指導教員

神戸大学大学院医学研究科外科学講座呼吸器外科学研究分野 吉村雅裕 連携教授

湯木 毅

背景

肺原発多形癌は、肉腫様の紡錘細胞あるいは巨細胞と、上皮系の腫瘍細胞によって二相性に構築された稀な悪性腫瘍であり、1999年にWHO分類で新たに定められた。報告されている予後は様々であり、現在のところ最適とされる治療方法は決められていない。

方法

55例（男41例，女4例）が肺多形癌に対して手術を受けた。

結果

肉腫様成分は次の通りであった。紡錘細胞型 23例(51.1%)，巨細胞型 11例(24.4%)，混合型 11例(24.4%)であり，上皮型の腫瘍成分については，腺癌 25例(55.6%)，扁平上皮癌 8例(17.8%)，大細胞癌 12例(26.7%)という内訳であった。リンパ節転移についてはpN0 28例(62.2%)，pN1 5例 (11.1%)，pN2 12例 (26.7%)であった。しかしpN0症例でさえも高頻度に血管侵襲を伴っていた (16/28, 57.1%)。症例全体での5年生存率および無再発生存率はそれぞれ39.2% と47.1%であった。上皮系腫瘍細胞の亜型による予後の差は，肉腫様腫瘍細胞の亜型同様に有意な違いを認めなかったが，pN1/N2全体における 5年生存率および無再発生存率は，pN0症例と比較して有意に低か

った。再発様式は遠隔転移が最も多く(14/20, 70.0%), 術後6ヶ月以内の再発が10例 (10/20, 50.0%)でみられた。さらに再発後の生存期間中央値は2.6ヶ月と短かった。

考察

肺多形癌の真の発生率は、これまでにはっきり定義されていないものの、かなり低いものと考えられる。本研究では、非小細胞癌全手術例のうち1.6% (45/2743) が肺多形癌であった。本疾患の大部分は喫煙男性であり、以前の報告と同様に臨床症状を伴っていた。本研究での肺多形癌の腫瘍径は23mm~170mmであり、平均最大径は50mmと大型の末梢病変としての傾向を認めた。このように比較的大型であり、周辺組織への浸潤を伴う性格のために患者は胸痛などの臨床症状を伴っていた。また我々のデータは、小さな生検標本による術前診断が困難であることを示しており、このことは本腫瘍が多様かつ低分化であることが原因であると考えられた。結果として、最終的な確定診断は切除標本によって得られていた。また腫瘍細胞の二相性がしばしば診断を困難にしており、免疫組織染色が、適切な診断のための助けとなるうる

本研究の最も重要な内容は、肺多形癌の悪性度を決定することにある。pN0症例における5年生存率は55%であり、これは他の非小細胞癌におけるpN0症例 (5年生存率73%) と較べて明らかに不良である。また病理学的なリンパ節浸潤の存在は、生存期間および無再発生存期間を低下させている

が、興味深いことに上皮成分および肉腫様成分の亜型は、予後に影響を与えていなかった。pN0症例でも高頻度に血管浸潤 (57.1%) を認めていたが、このことは早期癌であってもしばしば術後遠隔転移が起こりうることを示唆している。我々が驚いたのは、全症例のほぼ半分、pN0症例の1/3が術後18ヶ月以内に死亡しており、同様に、全症例のほぼ半分、pN0症例の1/3が術後14ヶ月以内に再発していることである。これらの残念なデータは、肺多形癌においては、他の非小細胞癌と異なり、早期のものであっても致命的となりうることを示している。特記すべきは、再発症例20例のうち、8例がpN0症例であり、19例では術後14ヶ月以内に再発している (95.0%)。さらに初再発後の6ヶ月生存率は23.5%と非常に不良な結果であった。これらの結果は肺多形癌が他の非小細胞癌と較べて、非常に進行が早く、悪性度が高いことを示唆する。

本研究における制約も述べておかなければならないが、切除可能症例であるがゆえに、肺多形癌の病理学的特徴の分析が可能となり、したがって進行非切除症例が除外されることは不可避である。今後、進行癌において、たとえ生検材料から有効な標本を得ることが困難であっても、外科的アプローチを行わずに肺多形癌としての確定診断が行えるよう、さらなる研究調査を進めるべきである。本研究の結果は、術前診断が困難であったことを示している。肺多形癌は非小細胞癌の一亜型として認識されており、現在において、治療戦略は他の非小細胞癌と同様に決定されている。本腫瘍に対しての全身治療の情報はほとんどないが、経験的に化学療法への感受性が低いことから、基本的には化学療法は効果がないとされている。しか

し現状において、予後はかなり不良な結果であったことから、拡大外科的切除とより強力な化学療法、放射線線治療あるいは両者の併用は、今後の生存率を改善させるかもしれない。肺多形癌の手術療法、化学療法、放射線治療への反応性についての、さらに大規模な評価が、適切な治療選択を行う上での最重要課題である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	乙 第 2058号	氏 名	湯 木 毅
論 文 題 目 Title of Dissertation	Pleomorphic carcinoma of the lung: A surgical outcome 肺原発多形癌における手術予後の検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 石井 昇 (Chief Examiner) 副 査 伊藤 智雄 (Vice-examiner) 副 査 西村 善博 (Vice-examiner)		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

背景

紡錘細胞。大型細胞からなる肉腫様あるいは多形的要素は、発生頻度は低かったが、非小細胞癌の亜型として以前より認知されていた。1999年以前は、このような腫瘍における分類用語や診断基準の標準化がなされていなかったために、病理医は確定診断を行うことがしばしば困難であった。1999年に改訂されたWHO分類で、肉腫様成分をもつ低分化な非小細胞癌についての記載が加えられた。それは紡錘細胞、巨細胞あるいはその両方を含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌であり、また紡錘細胞、巨細胞のみからなる腫瘍も挙げられている。診断には多形的要素が少なくとも腫瘍全体の10%を占めていることが必要である。巨細胞癌は巨細胞成分のみで構成されているものとされ、紡錘細胞癌も同様に紡錘細胞からなるものとされた。ほとんどの症例は上皮性要素と肉腫様成分の二相性をもっており、純粋な巨細胞癌、紡錘細胞癌は非常に稀である。

多形癌の実際の様態については、稀な疾患であることから、これまで十分な議論がなされていない。とりわけその悪性度、臨床経過は明らかにされていなかった。予後については真逆な二つの報告があり、

多形癌はより進行の早い経過を辿り、他の非小細胞癌と比べて生存期間が短いとされると一方、そうではないとする報告もある。肺多形癌の手術治療についての症例報告はいくつかあるが、研究はほとんどなされていない。しかしながら、治療戦略の適切な選択をはっきりさせるためには、肺多形癌の臨床病理的な様態や予後についての理解が不可欠である。その稀少性および組織学診断の重要性から、本研究では二施設における肺癌症例を、専門家によって病理学的に再評価した。そして我々は肺多形癌の臨床病理学的側面を調査し、手術予後についての分析を行った。

対象と方法

retrospective に1985年3月から2006年8月の間に手術を受けた肺多形癌45例（男41例、女4例）の切除標本を調査した。

結果

肉腫様成分は次の通りであった。紡錘細胞型 23例 (51.1%)、巨細胞型 11例 (24.4%)、混合型 11例 (24.4%) であり、上皮型の腫瘍成分については、腺癌 25例 (55.6%)、扁平上皮癌 8例 (17.8%)、大細胞癌 12例 (26.7%) という内訳であった。リンパ節転移についてはpN0 28例 (62.2%)、pN1 5例 (11.1%)、pN2 12例 (26.7%) であった。しかしpN0症例でさえも高頻度に血管侵襲を伴っていた (16/28, 57.1%)。症例全体での5年生存率および無再発生存率はそれぞれ39.2% と47.1%であった。上皮系腫瘍細胞の亜型による予後の差は、肉腫様腫瘍細胞の亜型同様に有意な違いを認めなかったが、pN1/N2全体における5年生存率および無再発生存率は、pN0症例と比較して有意に低かった。再発様式は遠隔転移が最も多く (14/20, 70.0%)、術後6ヶ月以内の再発が10例 (10/20, 50.0%) でみられた。さらに再発後の生存期間中央値は2.6ヶ月と短かった。

結論

肺原発多形癌の多くは症状を呈し、喫煙男性における大型の末梢肺野病変として発見されることがしばしばであり、たとえ早期の状態で診断、切除されても予後は不良である。遠隔転移はより高頻度かつ早期に起こり、再発後の生存期間は短い。このことは多形癌が非常に高い悪性度をもつことを示唆している。今後のさらなる多形癌の生物的特性および治療への反応性の調査が、適切な治療を計画する上で最優先される課題である。

本研究は、稀な肺の多形癌手術症例について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった病理学的評価と外科的予後との関連性について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。