

症 例

腫瘍間質内に骨形成した肺腺癌の1例

上島 康生¹⁾ 栗岡 英明¹⁾ 山田 亮詞²⁾
内匠千恵子²⁾ 平岡 範也²⁾ 大野 聖子³⁾

要旨：肺腺癌の腫瘍間質内に骨形成を認めた一切除例を経験したので報告する。症例は73歳女性で胸部X線，胸部CT写真にて左肺下葉に粗大石灰化を伴う腫瘤影を認め，細胞診で腺癌と診断された。切除標本の病理検査で腺癌の間質内に骨形成を認めた。一般に肺腫瘤影に石灰化を伴う場合は良性疾患の可能性が高い。時に肺癌にも石灰化像をみることはあるが，その中で骨形成した肺腺癌の報告例はきわめてまれで自験例も含めて8例の報告があるのみであり，文献的考察をくわえて報告する。

キーワード：肺腺癌，骨形成，肺癌

Pulmonary adenocarcinoma, Bone formation, Lung cancer

緒 言

石灰化を伴う肺腫瘍を認めた場合，原発性肺癌の否定はできないが，肺結核等の良性疾患の可能性が高いと考えられる。中でも腫瘍内に骨形成を認める肺腺癌の報告例は極めて少ない。我々は肺腺癌の腫瘍内に骨形成を認めた症例を経験したので，臨床的，病理学的所見を検討し，文献的考察をくわえて報告する。

症 例

症例：73歳，女性。

主訴：胸部X線写真異常影。

既往歴：60歳頃より高血圧症，高脂血症。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

職業：事務職。

現病歴：動悸のため当院救急室を受診，胸部X線写真にて，左下肺野に腫瘤影を指摘された。脈拍は72/分，整で不整脈は認めず，血圧が180/96 mmHgと高かったため高血圧症と診断され，後日，呼吸器外来で肺腫瘍の精査が行われた。

外来受診時現症：身長141 cm，体重45 kg，血圧140/70 mmHg，脈拍72/分，整，呼吸音，清，心音，清，ばち状指を認めず，表在リンパ節を触知しなかった。

検査所見 (Table 1)：CEAが8.9 ng/mlと上昇してい

たが，他に異常所見は認めなかった。

胸部X線写真 (Fig. 1a)：左下肺野に35×30 mmの結節陰影を認めた。

胸部CT写真 (Fig. 1b, c)：左S¹⁰に一部辺縁不整な充実性の結節影を認めた。径36×28 mm，内部に比較的粗大な石灰化を数個認めた。胸水，肺門縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

気管支鏡所見：気管支内腔には異常所見無く，左B¹⁰からの擦過細胞診で腺癌が証明された。

手術前経過：頭部CT，腹部超音波検査，骨シンチにて遠隔転移を認めず，T2N0M0，臨床病期IBと診断し手術を行った。

手術：左肺下葉切除術，ND2aリンパ節郭清を施行し，術後経過良好にて退院した。

病理所見：腫瘍は右S¹⁰末梢に存在し，35×30 mm大，断面は灰白色で炭粉沈着を伴い，骨様組織を認めた。胸膜浸潤は認めず，辺縁は比較的境界明瞭であった (Fig. 2)。組織学的には中から高分化腺癌で乳頭状，管状構造を認めた。管状構造が主な部位に幅広い線維性間質を認め，その中に骨芽細胞，骨細胞を有する骨組織の形成を認めた。骨髄，軟骨の形成は認めなかった。腫瘍内壊死はなく，骨，間質の細胞に異形性は認めなかった (Fig. 3)。34カ月後の現在，明らかな再発を認めない。

考 察

原発性肺癌の組織内に石灰化をみることはあり¹⁾，また転移性肺腫瘍²⁾や気管支カルチノイドに骨化を伴う報告⁴⁾も散見されるが，骨形成した肺腺癌の報告例は医学中央雑誌及びPubmedで検索した限りでは，自験例を含め8例の報告があるのみである (Table 2)。これら8

〒605 0981 京都市東山区本町 15 749

¹⁾京都第一赤十字病院外科

²⁾京都第一赤十字病院呼吸器科

³⁾京都第一赤十字病院感染制御部

(受付日平成17年1月20日)

Table 1 Laboratory data

Peripheral blood		Biochemistry		Blood gas analysis (room air)	
WBC	4,780/mm ³	TP	7.6 g/dl	pH	7.395
Neut	41.8%	Alb	4.2 g/dl	PaCO ₂	43.6 mmHg
Eos	3.3%	GOT	23 IU/L	PaO ₂	83.3 mmHg
Bas	0.6%	GPT	25 IU/L	HCO ₃ ⁻	26.2 mEq/L
Lym	47.2%	LDH	323 IU/L	BE	1.5 mEq/L
Mon	5.4%	ALP	92 IU/L	SaO ₂	95.7%
RBC	459 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.4 mg/dl	Pulmonary function tests	
Hb	13.8 g/dl	BUN	19 mg/dl	VC	2.67 L
Ht	41.6%	Cre	0.44 mg/dl	%VC	129.7%
Plt	31.8 × 10 ⁴ /mm ³	Na	142 mEq/L	FEV _{1.0}	1.90 L
Tumor markers		K	3.7 mEq/L	FEV _{1.0} %	77.2%
CEA	8.9 ng/ml	Cl	103 mEq/L		
Cyfra	2.3 ng/ml	Ca	9.8 mg/dl		
NSE	5 ng/ml	FBS	105 mg/dl		
		Serology			
		CRP	0.1 mg/dl		

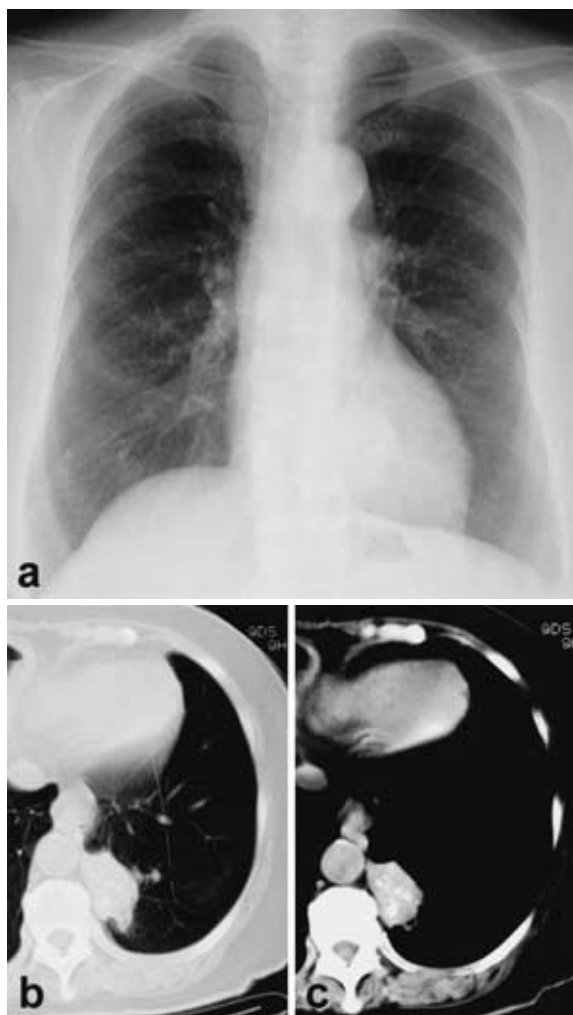


Fig. 1 Chest roentgenogram shows a coin lesion in the left lower lung field (a) Chest computed tomogram shows a nodular lesion in the left S¹⁰ (b) The lesion contained a few coarse high density areas.

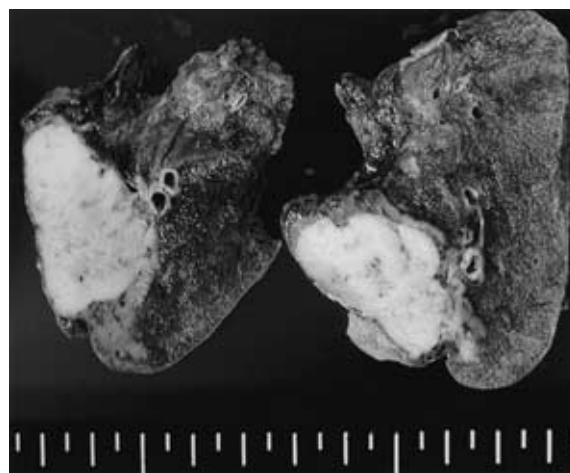


Fig. 2 Gross specimen shows a gray-whitish solid tumor, with a well-defined margin. Bony tissue is observed on the cut surface of the tumor.

例は中分化腺癌が多く、管状腺癌が4例、乳頭状腺癌が2例、両者の混在が2例で、混在例では管状構造が主な部位に骨形成がみられている。いずれも間質の線維化が著明でその中に骨形成しているという共通点を認める。間質を構成する細胞や骨組織には異形性は認められない。

骨形成には軟骨内化骨と膜内化骨があり前者が一度形成された軟骨が破壊、吸収されて骨形成するのに対し、後者は幼若な線維芽細胞に類似した細胞群が骨芽細胞に分化することによる骨化である。報告例に軟骨が認められた症例はなく骨形成機序は膜内化骨と考えられる。腫瘍内に膜内化骨がおこる機序は腫瘍から分泌される骨形成因子が間質の豊富な線維芽細胞等の間葉系細胞に作用

Table 2 Reported cases of ossified lung adenocarcinoma

Reference	Age/Sex	Subtype	Grade	Stromal fibrosis	Cartilage	Necrosis
McLendon et al. ⁵⁾	62/M	Papillary ~ Tubular	MD	(+)	(-)	ND
Yoshida et al. ⁶⁾	49/M	Tubular	MD	(+)	(-)	(+)
Fukuse et al. ⁷⁾	61/M	Papillary	MD-WD	(+)	(-)	ND
Hosoda et al. ⁸⁾	66/M	Tubular	MD	(+)	ND	ND
Hara et al. ⁹⁾	70/F	Tubular	MD	(+)	ND	(-)
Tsuchiya et al. ¹⁰⁾	70/F	Papillary	ND	(+)	(-)	(-)
Hayakawa et al. ¹¹⁾	53/M	Tubular	MD	(+)	ND	ND
Present case	73/F	Papillary ~ Tubular	MD-WD	(+)	(-)	(-)

MD: Moderately differentiated, WD: Well differentiated, ND: Not described

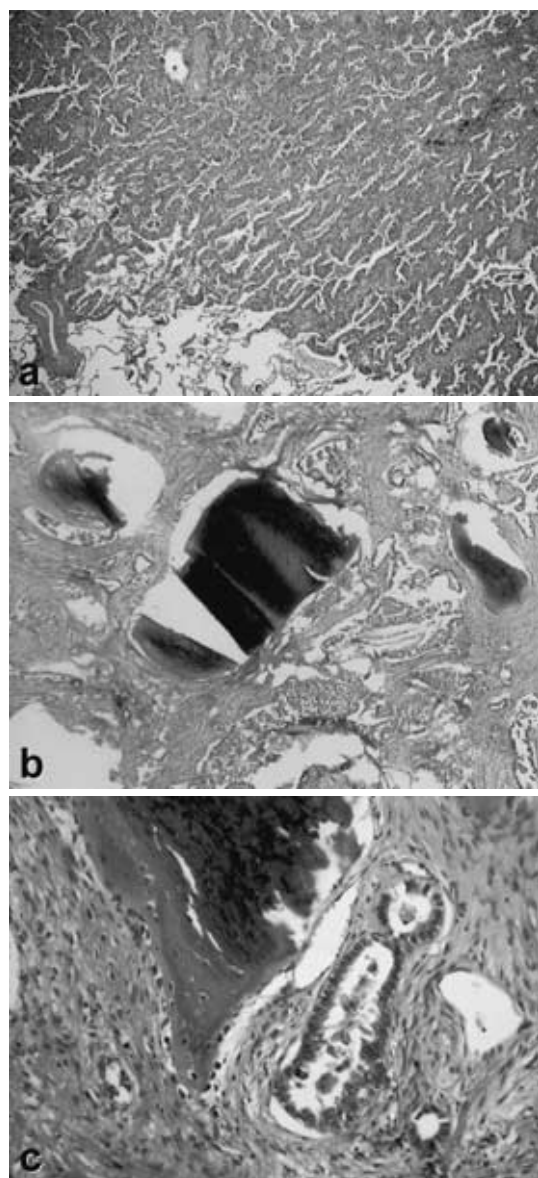


Fig. 3 Histological appearance of the resected lung shows adenocarcinoma growing in a papillary pattern (a) or tubular pattern (b) in different areas. The tubular structure has abundant fibrous stroma (b) in which osseous tissues are observed (b, c) (HE)

して骨芽細胞に誘導すると推定されている。因子として Bone morphogenetic protein 2 (BMP2)⁸⁾ や TGF-beta⁹⁾ があげられ、前立腺癌では Transforming growth factor type- β (TGF- β) の様な growth factor activity が認められる¹²⁾。

その他、胃癌の肺転移での報告³⁾で骨形成のおこる環境として結合組織側の因子を、緩徐に発育する症例の報告例が多いことから、慢性刺激の関与⁶⁾を、また、高カルシウム血症の原因となる Parathyroid hormone-related protein の関与を推察した報告もある¹³⁾。

最後に臨床上の注意点として、肺腫瘍陰影に石灰化を伴う場合は良性疾患の可能性が高いが、肺癌の可能性も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, et al: CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 255-258.
- 2) Van Patter HT, Whittick JW: Heterotopic ossification in intestinal neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1955; 31: 73-84.
- 3) Rhone DP, Horovitz RN: Heterotopic ossification in the pulmonary metastases of gastric adenocarcinoma: Report of a case and review of literature. *Cancer* 1976; 38: 1773-1780.
- 4) Cooney T, Sweeney EC, Luke D: Pulmonary carcinoid tumors: a comparative regional study. *J Clin Pathol* 1979; 32: 1100-1109.
- 5) McLendon RE, Roggli VL, Foster WL, et al: Carcinoma of the lung with osseous stromal metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 1051-1053.
- 6) 吉田勝明, 森永正二郎, 弦間昭彦, 他: 骨形成を伴う肺腺癌の1例. *肺癌* 1988; 28: 87-92.
- 7) 福瀬達郎, 康天志, 奥村典仁, 他: 原発性肺癌組織内に骨組織を認めた1例. *肺癌* 1990; 30: 267-272.

- 8) 細田 裕, 和泉宏幸, 新 謙一, 他: 病巣内に骨形成を認めた肺腺癌の1切除例. 肺癌 2002; 42: 51-54.
- 9) Hara H, Iwabuchi K, Shimada J, et al: Pulmonary adenocarcinoma with heterotopic bone formation. Pathol Int 2000; 50: 910-913.
- 10) 土屋貴昭, 西村善博, 船田泰弘, 他: 中心部骨形成を伴った原発性肺腺癌の1例. 日呼吸会誌 2000; 38: 283-287.
- 11) Hayakawa K, Murata O, Ishizeki K, et al: A case of pulmonary ossified adenocarcinoma with marked osteoplastic bone metastasis. Lung cancer 1997; 18: 265-268.
- 12) Steiner MS, Zhou ZZ, Tonb DC, et al: Expression of transforming growth factor- β 1 in prostate cancer. Endocrinology 1994; 135: 2240-2247.
- 13) 坂本 晃, 片上秀喜, 迎 寛, 他: 高カルシウム血症と白血球増加症の合併癌におけるPTH関連蛋白とG-CSFの同時産生. 日胸疾会誌 1993; 33: 34-38.

Abstract

Stromal bone formation by lung adenocarcinoma

Yasuo Ueshima¹⁾, Hideaki Kurioka¹⁾, Ryouji Yamada²⁾,
Chieko Takumi²⁾, Noriya Hiraoka²⁾ and Seiko Ono³⁾

Department of Surgery¹⁾, Respiratory Medicine²⁾, Infection Control³⁾, Kyoto First Red Cross Hospital

We report a case of lung adenocarcinoma with stromal bone formation. A 73-year-old woman was incidentally found to have a coin lesion in the left lower lung field on a chest roentgenogram and computed tomography showed a nodular lesion containing a few coarse high density areas in the left lower lobe. Since transbronchial cytology revealed adenocarcinoma, left lower lobectomy was performed. Histologically, the tumor was a papillary-tubular adenocarcinoma, and fragments of osseous tissue were found within abundant fibrous stroma. Bone formation in primary lung adenocarcinoma is a very rare condition, and only 7 other cases have been reported in the literature.