

●症 例

手術後改善を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺腺癌の1例

原 靖果 松浦 圭文 滝口 寛人 天久 康絢
沼倉 忠久 堀江 孝至 箕輪 宗生 松村 輔二

要旨：61歳，男性。胸部X線上左上肺野の腫瘤状陰影と手指，足趾のバチ指と多発関節腫脹を認め来院。肺癌に伴う肺性肥大性骨関節症と診断し，左肺区域切除術を施行した。摘出腫瘍組織からは上皮成長因子受容体遺伝子変異陰性でK-ras 遺伝子変異陽性のIIB期肺腺癌と診断された。術前に血管上皮成長因子(VEGF)とインターロイキン6(IL-6)が高値を呈していたが，手術1カ月後，臨床症状，関節症状，バチ指の速やかな改善と併行するように，それぞれの異常値も正常に戻った。このことはK-rasにより惹起されたVEGF，IL-6の上昇がPHOの発生に何らかの関与した可能性が示唆された。

キーワード：肺腺癌，肺性肥大性骨関節血管上皮性成長因子，インターロイキン6，K-ras 遺伝子
Lung cancer, Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO),
Vascular epithelial growth factor (VEGF), Interleukine 6 (IL-6), K-ras mutation

はじめに

胸部異常陰影と手指，足趾のバチ状指，関節腫脹，多発関節痛を訴え来院した患者に対し，肺腺癌に伴う肺性肥大性骨関節症と診断し手術を施行した。術後速やかな症状，関節腫脹の改善が見られ，術前に著明に高値を呈していたIL-6，VEGFが術後速やかに正常化した。このことは，これらのサイトカインが肺癌に伴うPHOの発生に関与する可能性が報告されていることを指示するもので，本症の病態解明に関し興味深い症例と考え報告する。

症 例

61歳，男性。

主訴：胸部異常陰影，関節痛。

既往歴：30歳頃胃潰瘍。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：30本/日×40年間。

現病歴：平成21年の集団検診にて左上肺野に腫瘤状陰影指摘され，7月15日当院呼吸器科受診。肺腺癌，T2N1M0 Stage IIB PS1と診断され呼吸器外科にて手術目的に入院となった。3カ月前から乾性咳嗽，1週間前から手指，手関節，膝関節，足関節の疼痛と関節腫脹，

右手全体の腫脹を自覚した。

入院時現症：意識清明，血圧124/80mmHg，脈拍82/分・整，呼吸16回/分，体温37℃，SpO₂96%。表在リンパ節触知せず。黄疸，貧血なし。心肺雑音なし。腹部平坦圧痛なし。神経学的所見異常なし。両側手指，足趾にバチ状指を認め，右手関節，両側膝関節，足関節には自発痛を伴い，著明に腫脹していた(Fig.1)。検査所見(Table1)：白血球12,000/μl，赤沈の亢進を認める。臨床症状から関節リウマチを疑ったがリウマチ因子，抗CCP抗体は異常がなく，リウマチ専門医診察にても関節リウマチは否定された。PHOに関する検査で成長ホルモンは正常であったが，IL-6，VEGFが異常高値を示していた。腫瘍マーカーはすべて正常であった。胸部X線(Fig.2)：左上肺野末梢に50mm大の占拠性円形腫瘍性病変を認めた。

胸部CTスキャン：左B²a末梢に既存の気腫性病変内に50mm大の腫瘍を認める。内部構造は不均一で，一部胸膜に接し，患側#12リンパ節が腫脹していた。胸水，肺内転移は認めなかった。

気管支鏡検査：内腔所見は異常なく，左B²a末梢からの経気管支擦過細胞診，肺生検にて低分化肺腺癌と診断。^{99m}Tc-骨シンチグラフィー(Fig.3)：明らかな骨転移を示す所見は無かったが，右指骨，手関節，両側膝関節，両側足関節に炎症性の異常集積が認められた。脳MRI，腹部超音波検査上遠隔転移巣は認めなかった。両手指・足趾のバチ状指，両膝関節・両足関節などの理学所見，および骨シンチグラフィー上の異常集積所見と明らかな関節リウマチ所見がないことから肺腺癌c-T2N1M0

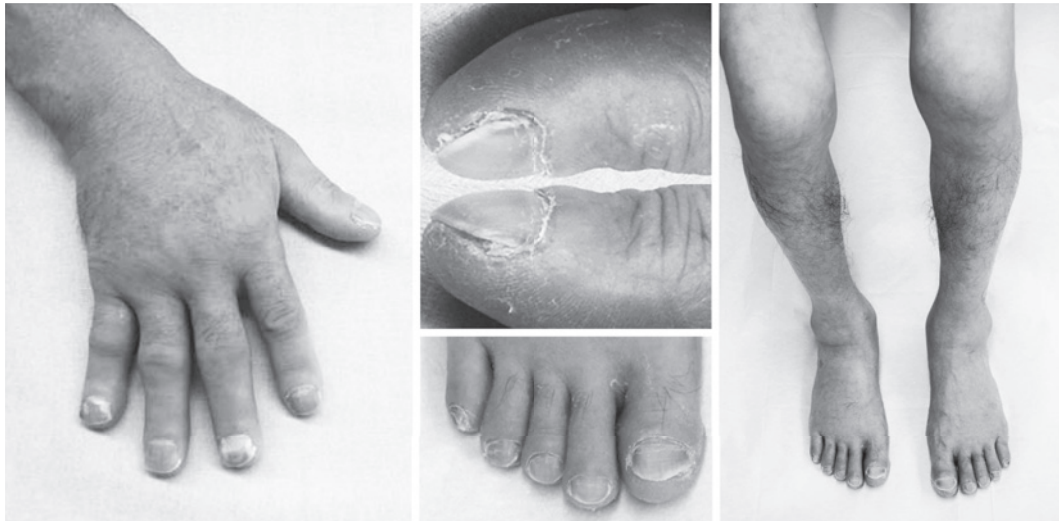


Fig. 1 A photograph of the patient on admission shows swelling of the right hand, both knee and foot joints, and clubbing of all toes and fingers.

Table 1 Laboratory findings on admission

U/A: W.N.L	Chemistry:	Tumor markers
CBC:	TP 6.3 g/dL	CEA 2.17 ng/ml
WBC 12,000/ μ L	Alb 3.9 g/dL	CA19-9 <2.0 ng/ml
Neu 64.4%	T-Bil 0.52 mg/dL	SLX 26.7 IU/ml
<u>Eo 8.1%</u>	AST 14 IU/L	NSE 9.1 ng/ml
Ba 0.2%	ALT 10 IU/L	ProGRP 20 pg/ml
Mo 7.6%	<u>ALP 263 IU/L</u>	Cytokine and Hormone
Ly 19.7%	LDH 157 IU/L	GH 1.2 ng/ml
RBC 400 \times 10 ⁴ / μ L	Glu 89 mg/dL	<u>IL-6 58.3 pg/ml</u>
Hb 12 g/dL	BUN 14.9 mg/dL	<u>VEGF 450 pg/ml</u>
Hct 36.7%	Cre 0.69 mg/dL	<u>TNF-α 0.79 pg/ml</u>
Plate 33 \times 10 ⁴ / μ L	Na 142 mEq/L	Sputum:
<u>ESR 39 mm/hr</u>	K 4.2 mEq/L	Normal flora
	Cl 101 mEq/L	No acid fast bacilli —
	CRP 0.26 mg/dL	No fungus —
	RF <10	No malignancy —
	ANA —	
	Anti-CCP ab <0.6	

Stage IIBに伴うPHOと診断し、左上葉区域切除術を施行した。

摘出肺病理検査 (Fig. 4)：周囲にリンパ球，組織球浸潤を伴う不揃いな腺管形成を伴う異型細胞から低分化型腺癌と診断される。成長ホルモンの免疫組織染色検査は陰性で，癌組織からの遺伝子検索でK-ras遺伝子がcodon 13に変異を認めた。EGFRの遺伝子変異はなかった。

術後経過：術直後より関節腫脹が急速に改善 (Fig. 5)，それに伴い両足関節，両膝・足関節痛などの自覚症状も術前 Visual analog scale 6点，face scale 2点だったものが，僅か術後4日目には消失した (Fig. 6)。それに付随し，IL-6，VEGF値も術後1カ月後には正常化した (Ta-

ble 2)。術後8カ月経過し，肺癌，およびPHOの再発の兆しはなく，良好な経過を辿っている。

考 察

PHOは，BumbergerとMarieによって報告された原発性肺癌や転移性肺腫瘍に見られるバチ状指，長管骨の骨新生を伴う骨膜炎，関節炎の3主徴を呈する腫瘍随伴症候群の一つである¹⁾。原発性肺癌のPHO合併率は0.22~5%と報告されている^{2)~4)}。関らは1995年から10年間のPHO合併肺癌39例をまとめているが，組織型別で肺腺癌が28例と多く，小細胞癌は僅か1例に過ぎなかった。35例が男性で，末梢型が多く，大きさでは3.1cm以上が30例中27例，5.1cm以上のものが14例で比



Fig. 2 A chest radiograph shows a mass 50 mm in diameter in the left upper lung field.

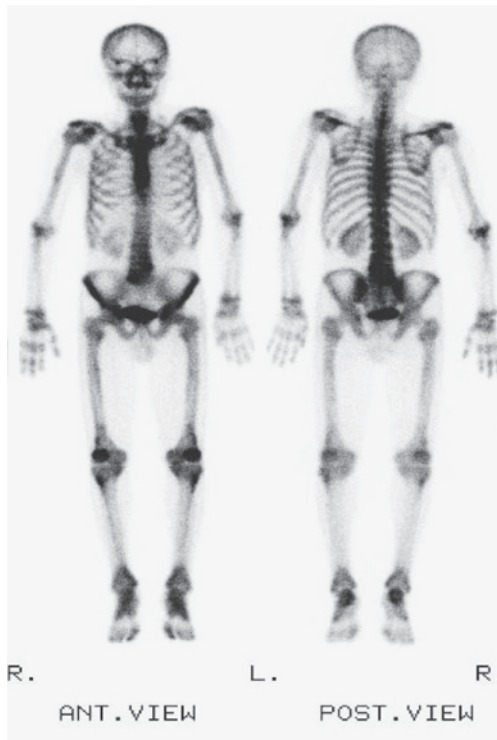


Fig. 3 Bone scintigraphy (right) shows marked bilateral accumulations of ^{99m}Tc -MDP in the long bones, hand bones and patellae.

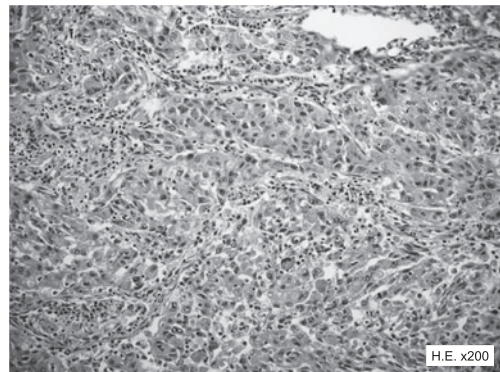


Fig. 4 Histological finding of the surgical tumor shows gland formations. Hematoxylin-eosin (HE) staining of the tumor reveals poorly differentiated adenocarcinoma. ($\times 200$). Gene examination shows that k-Ras was positive at codon 13.

較的大きな腫瘍に発生する傾向があったと報告している⁵⁾。過去にも本症例と同様に手術後^{6)~9)}や化学療法¹⁰⁾, ゲフィチニブ¹¹⁾などの化学療法が著効した後に, 比較的速度やかにPHOの改善がみられた報告は散見されている。病因としては様々な説が挙げられているが, 近年の報告に絞ってみると, 体液性, 特に成長ホルモンや血小板由来成長因子 (PDGF), 肝性上皮成長因子 (HEGF), 腫瘍壊死因子 (TNF), VEGF⁵⁾¹²⁾¹³⁾, IL-6¹⁴⁾などのサイトカインによる可能性が支持されている。しかしながら,



Fig. 5 Photographs taken 1 month postoperatively show that the swelling had markedly improved.

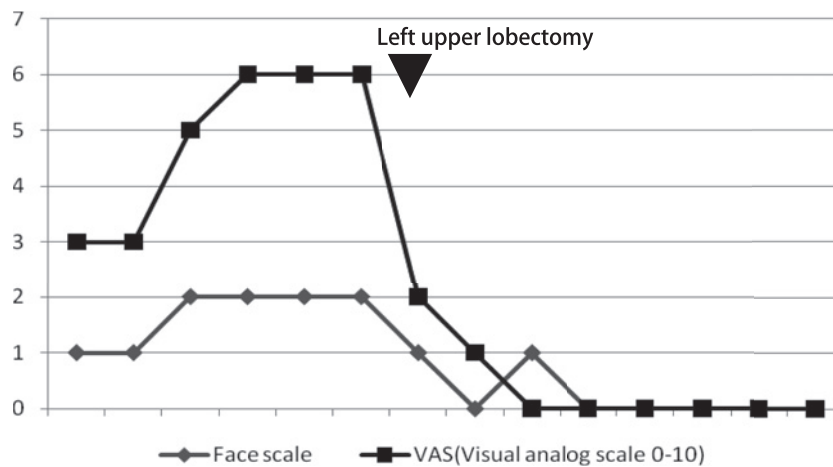


Fig. 6 Clinical course

Table 2 Changes in VEGF and IL-6, 1 month before and after surgery

	before surgery	after one month of surgery
IL-6 pg/ml	58.2	1.6
VEGF pg/ml	454	72

原発性肺癌の血清 VEGF 値を測定した報告では平均値が 544 ± 72.2 pg/ml と健常例に比べ高値を示していたが¹⁵⁾、それに比し PHO 合併肺癌におけるそれらの値が有意に高かったという報告は得られていない、同様の症例が増えた時点での再検討が必要と考えられる。しかしながら、VEGF は線維芽細胞、血管平滑筋細胞、骨

膜周囲の好中球、単球より産生され関節周囲の血管新生を来し¹⁶⁾、IL-6 は破骨細胞の増生を促し関節炎を惹起する点など¹⁷⁾PHO 発生機序の説明をする上で有利な作用を持ち合わせている。一方、過去に指示されていた成長ホルモンは、肺癌に伴う PHO での陽性率が低く、治療効果と検査値の間に相関がないなどの報告から否定的な意見も多い。また IL-6 は VEGF を誘導し腫瘍の血管新生を促し腫瘍を増殖させると言われている¹⁸⁾。それらのサイトカインが過剰産生され標的部位が腫瘍のみならず、血流を介し関節、骨組織に影響を及ぼしたと考えれば、本症例も術直後から、速やかなサイトカインが正常化とともに PHO が改善したことを鑑みると、PHO の発症にこれらのサイトカインが関与している可能性が高

いと思われた。

今回の報告内容は平成22年3月6日、山形市で開催された第90回日本呼吸器学会東北地方会にて発表した。

引用文献

- 1) 森 毅, 吉岡正一, 渡邊健司, 他. 肥大性骨関節症を呈した肺癌の1例・その成長ホルモンの関与について. 肺癌 2000;40:324.
- 2) 本間日臣. 肺性肥大性骨関節症の成因. 日本臨床 1975;33:392—397.
- 3) 勝山直文, 山口慶一郎, 高野英行. 肺性肥大性骨関節症から発見された肺癌. 臨床放射線 1988;33:1117—1118.
- 4) 平潟洋一, 北村 論. バチ指または肺性肥大性骨関節症を呈した原発性肺癌症例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1995;33:1080—1085.
- 5) 内野順治, 中西洋一. 診断に役立つ症候と所見バチ指. 呼吸器科 2002;2:497—502.
- 6) 関恵理奈, 高橋伸政, 他. 血管内増殖因子高値を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺癌の1例. 日呼外雑誌 2007;21:31—35.
- 7) Faller BA, Atkinson JP. New-Onset Clubbing Associated with Lung Cancer. *New Engl J med* 2008;359:13.
- 8) Moreira J da S, Hass M, et al. Reversal of digital clubbing in surgically treated lung cancer patients. *J Bras Pneumol* 2008;34:481—489.
- 9) 寺島秀夫, 齊藤昌宏, 高橋雅之, 他. Marie-Bamberger 症候群を呈した成長ホルモン (GH) 産生肺癌の1例 second attack theory の観点からみた GH 産生腫瘍の周術期管理における問題点. 胸部外科 2001;54:108—113.
- 10) 春藤恭昌, 稲葉浩久, 広瀬正秀, 他. 術後速やかに関節痛が消失した肥大性骨関節症を伴った肺腺癌の3例. *日本胸部臨床* 2001;60:552—557.
- 11) 関 好孝, 清水健一郎, 他. 化学療法が奏効した肥大性骨関節症合併肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2007;45.
- 12) 今井久雄, 富澤由雄. 若年者肺癌に合併しゲフィチニブが有効であった肺性肥大性骨関節症の1例. *日呼吸会誌* 2007;45.
- 13) Oshika Y. Expression of cell associated isoform of vascular endothelial growth factor 189 and its prognostic relevance in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 1998;12:541—544.
- 14) Abe Y. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Respiration* 2002;22:3485—3488.
- 15) Francisco O. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol* 2004;31:614—616.
- 16) 宮崎淳一, 堀口高彦, 他. 原発性肺癌における血清 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 測定 of 臨床的意義. *日胸* 2001;60:666—671.
- 17) Nishimoto N. Anti-interleukine-6 receptor antibody therapy—From bedside to Bench. *Jap J Clin Immunol* 2006;29:289—294.
- 18) Nishimoto N. Monoclonal antibody-based therapy targeting interleukin-6. *Jap J Clin Immunol* 2008;31:399—404.
- 19) Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117:3660—3663.

Abstract

Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy in surgically treated lung cancer

Yasuka Hara, Yoshifumi Matsuura, Hiroto Takiguchi, Koken Ameku, Tadahisa Numakura,
Takashi Horie, Muneo Minowa and Yuji Matsumura
Center of Respiratory Medicine, Ohta Nishinouchi Hospital

A 61-year-old man was admitted for evaluation of an abnormal chest abnormal with progressive swelling in both hands, clubbing of all fingers and toes, and polyarthroceles. He was given a diagnosis of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) associated with primary lung cancer, and underwent an upper left lobectomy. Histopathological analysis revealed stage IIB adenocarcinoma of the lung with K-ras mutation, but with no evidence of epidermal growth factor receptor (EGFR). Postoperatively, his symptoms rapidly improved, and the preoperatively observed high levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin 6 (IL-6) decreased to normal levels after just 1 month. VEGF and IL-6 caused by the genetic mutation of K-ras might play a role in the pathogenesis of PHO with lung cancer.