

●症 例

胸水貯留を契機に発見された肋骨原発骨肉腫の1例

平田 慎治 迫田 頼武 有村 豪修
高倉 孝二 上野 正克 水田 佑一

要旨：症例は79歳女性。生来健康であった。労作時の動悸、息切れ、湿性咳嗽を主訴に近医を受診し、右大量胸水を指摘され、当科に紹介受診となった。胸部単純CTで右胸膜肥厚を伴う胸水、多発肺結節、縦隔リンパ節腫大、右肋骨腫瘤があり、肺癌などの悪性腫瘍が疑われた。胸水細胞診で確定診断に至らず、外科生検で肋骨原発骨肉腫と診断された。肋骨原発骨肉腫は比較的稀な疾患であり、本症例のように胸水貯留を契機に発見した報告は少なく貴重な症例と考えられた。

キーワード：胸水、肋骨原発骨肉腫、ガストリン放出ペプチド前駆体
Pleural effusion, Osteosarcoma originating from the rib,
Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)

緒 言

骨肉腫は原発性骨腫瘍中最多の腫瘍である。若年男性に好発するが、65歳以上でも発生する。好発部位は、大腿骨・上腕骨・骨盤部だが、稀に肋骨原発で発症することが知られている。今回我々は、高齢者において、肋骨原発で発症した骨肉腫の1例を経験した。胸水貯留を契機に発見した報告は少なく、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：79歳，女性。

主訴：呼吸困難，咳嗽，喀痰。

既往歴：市中肺炎（10年前）。

喫煙歴：なし。

職業歴：無職。

家族歴：なし。

アレルギー：なし。

内服薬：市販のグルコサミン（glucosamine）、コンドロイチン（chondroitin）。

現病歴：20XX年1月初旬から、労作時の動悸と息切れを自覚した。湿性咳嗽も認め1月20日に近医を受診し、胸部単純X線で右大量胸水を指摘された。同日当科を紹

介受診し、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明，血圧118/84mmHg，脈拍78回/分，呼吸数23/分，体温37.4℃，経皮的動脈血酸素飽和度92%（室内気），performance status 1，身長147cm，体重47kg，BMI 21.2。眼球結膜に黄疸はなく，眼瞼結膜に貧血を認めた。腫大リンパ節は触知しなかった。呼吸音は右前胸部でcoarse crackles，左前胸部でrhonchiを聴取した。心雑音は聴取されなかった。腹部は平坦・軟で自発痛や圧痛はなかった。ばち指はなく，両下腿に軽度圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見（Table 1）：白血球数3,830/μL，正球性正色素性貧血（Hb 10.4g/dL）を認めた。凝固系の異常はなかった。低アルブミン血症（Alb 3.5g/dL）を認めた。LDH 404U/L，ALP 739U/Lと逸脱酵素の上昇を認めた。血清CRP 3.01mg/dLと炎症反応は軽度上昇していた。肝機能，腎機能の異常は認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 2.5ng/mL，CYFRA <1ng/mL，ProGRP 280pg/mL，CA19-9 24.1U/mLであった。T-SPOT.TBは陰性であった。喀痰培養検査は一般細菌，抗酸菌ともに陰性であった。左胸水は血性の滲出性胸水であった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1）で右胸壁の石灰化を伴う異常影を認めた。右肺野の透過性は著明に低下し，縦隔は左に圧排されていた。胸部造影CT（Fig. 2）では右第9肋骨に石灰化を伴う腫瘤影を認め，軽度造影効果を伴っていた。胸膜肥厚を伴う右多量胸水を認めた。両肺に一部石灰化も伴う結節影の散在を認めた。骨シンチグラフィ（Fig. 3）では右第9肋骨に強い集積があり，第8肋骨，第8胸椎，第10胸椎，第1腰椎に集

連絡先：平田 慎治

〒830-8543 福岡県久留米市津福本町422

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院呼吸器内科

(E-mail: xenosophiae@gmail.com)

(Received 6 Sep 2020/Accepted 12 Jan 2021)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
Red blood cell count	336 × 10 ⁴ / μL	Total protein	6.8 g/dL
Hemoglobin	10.4 g/dL	Albumin	3.5 g/dL
Hematocrit	31.3 %	Total bilirubin	0.5 mg/dL
White blood cell count	3,830 / μL	AST	34 U/L
Neutrophil	74.2 %	ALT	15 U/L
Eosinophil	3.7 %	LDH	404 U/L
Basocyte	0.6 %	ALP	739 U/L
Lymphocyte	16.4 %	Urea nitrogen	17 mg/dL
Monocyte	5.1 %	Creatinine	0.65 mg/dL
Platelet count	25.9 × 10 ⁴ / μL	Glucose	116 mg/dL
Serology		Sodium	140.7 mmol/L
CRP	3.01 mg/dL	Potassium	4.19 mmol/L
CEA	2.5 ng/mL	Chloride	105.7 mmol/L
CYFRA	<1 ng/mL	Pleural fluid	
ProGRP	280 pg/mL	LDH	450 U/L
CA19-9	24.1 U/mL	Total protein	7.5 g/dL
T-SPOT.TB	(-)	Albumin	3.1 g/dL
Coagulation		Glucose	84 mg/dL
PT	14.1 s		
PT-INR	1.11		
APTT	32.6 s		

PT: prothrombin time, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, APTT: activated partial thromboplastin time, CRP: C-reactive protein, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatas.



Fig. 1 Chest X-ray on admission shows right pleural effusion.

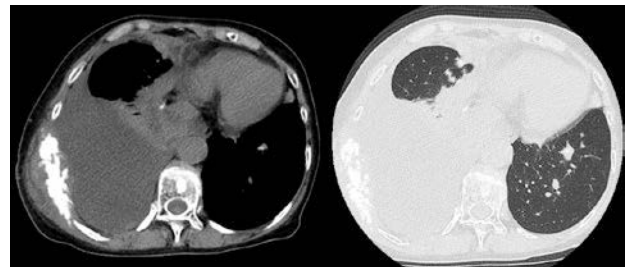


Fig. 2 Contrast-enhanced chest CT on admission shows a mass on the right 9th rib and left lung nodules with calcification.

積を認めた。

臨床経過：胸水細胞診は、検体適正で判定区分は陽性であり、大型異型細胞が一部腺管様の小塊状を呈し、当初 adenocarcinoma が疑われたが、免疫染色で上皮系マーカーは陰性であった (Fig. 4)。右第9肋骨部腫瘍の生検組織病理では肉腫を疑う腫瘍細胞を多数認め、類骨の形

成を伴っていた。免疫抗体検査では、desmin・S100・EMAは陰性であり、間葉系マーカー (vimentin, SMA) が陽性で、骨芽細胞の分化マーカー (RUNX2, SATB2) が陽性であった (Fig. 4)。AJCC 7th Edition TNM Staging Systemに準じ、右第9肋骨通常型骨肉腫 (cT1N1M1b, Stage IVB) とした。

入院経過中に performance status 低下も認め、広範切除や化学療法の適応はなく、支持療法の方針とした。OK-432による胸膜癒着術を施行し、第43病日にホスピス病棟へ転棟した。第76病日に呼吸不全のため死亡退院

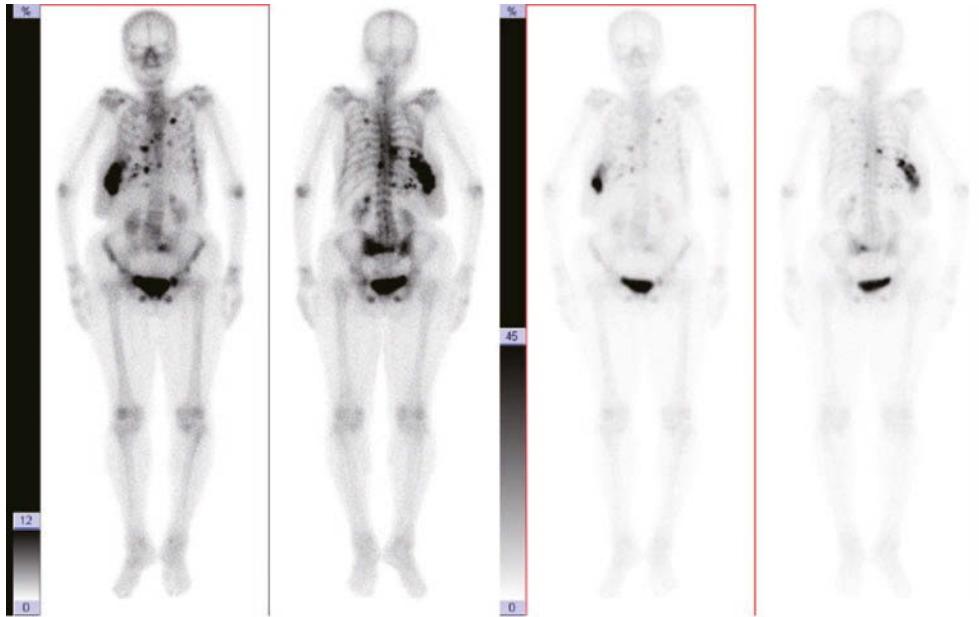


Fig. 3 Bone scintigraphy shows a particularly large accumulation in the right 9th rib; accumulation is also observed in parts of the 8th rib, 8th and 10th thoracic vertebrae, and 1st lumbar vertebra.

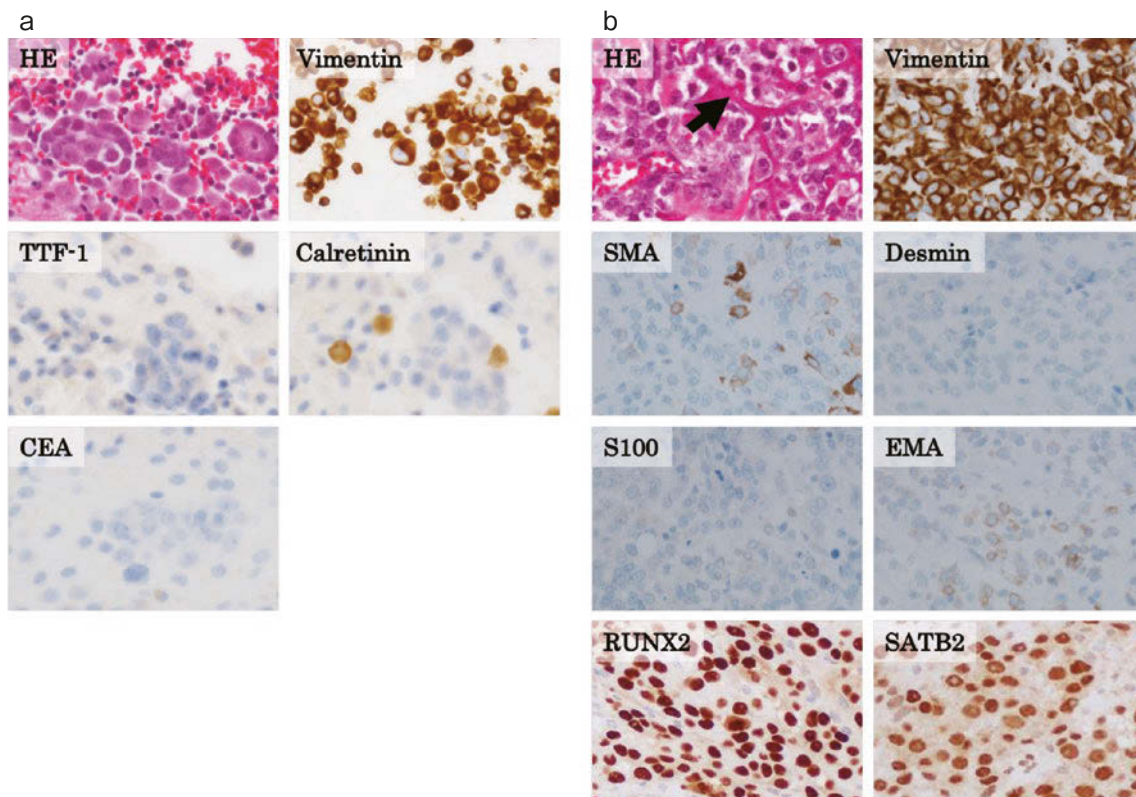


Fig. 4 Pathological findings. (a) Pleural effusion cytology showing atypical cells arranged in small clusters and duct-like structures. On antibody test, TTF-1, CEA and calretinin were negative, mesenchymal markers such as vimentin were positive, and osteoblast markers such as RUNX2 and SATB2 were positive. Cell block preparation showing atypical cells. (b) Biopsy histopathology of the right 9th rib tumor showed a large number of tumor cells suspected to be sarcoma by hematoxylin-eosin (HE) staining, accompanied by osteoid formation (black arrow). By antibody test, desmin/S100/EMA was negative, mesenchymal markers such as vimentin and SMA were positive, and osteoblast markers such as RUNX2 and SATB2 were positive.

となった。病理解剖は希望されなかった。

考 察

骨肉腫の発生頻度は原発性悪性骨腫瘍中最多だが、わが国100万人に対し約2人程度と比較的稀である。骨肉腫の好発年齢は10歳代および65歳以上の二峰性である。高齢者の骨肉腫はPaget病や放射線照射後の2次性が多く¹⁾、Paget病が少ないわが国では放射線照射後の発生が問題だが、本症例では放射線照射歴はなかった。骨肉腫の好発部位は若年で大腿骨下端・脛骨上端・上腕骨上端の骨幹端部であり、高齢で骨盤部である²⁾。肋骨原発骨肉腫は1%程度である³⁾。骨肉腫の治療は広範切除と化学療法の併用が第一選択である⁴⁾。化学療法はメトトレキサート (methotrexate)、アドリアマイシン [adriamycin, ドキソルビシン (doxorubicin)], シスプラチン (cisplatin) によるMAP療法が標準である。Stage IVでも広範切除を行うが、本症例は全身状態悪化で支持療法の方針となった。

本症例はProGRPの上昇を認めた。ProGRPは、脳や肺および消化管の神経内分泌細胞に局在するガストリン放出ペプチド (gastrin-releasing peptide: GRP) の前駆体で、肺小細胞癌の腫瘍マーカーであり、腫瘍の増殖にも関わる。骨腫瘍ではEwing肉腫でProGRP高値を呈する⁵⁾。Ewing肉腫は、胎児神経外胚葉細胞由来のPNET (primitive neuroectodermal tumors) と同一の遺伝子変異を有し、Ewing's sarcoma family of tumorsと称される疾患群で、起源として神経内分泌細胞が考えられている⁵⁾。骨肉腫は骨芽細胞への分化を示す集団を含む遺伝的にヘテロな腫瘍であるが (「悪性骨腫瘍取扱い規約 第4版」)、神経内分泌細胞との関連は不明である。骨肉腫でProGRPが高値であった文献は検索した限り2例認めたが、いずれも腎機能障害を伴っていた (ProGRP 417 pg/mL, Cr 1.9 mg/dL⁶⁾, ProGRP 119.6 pg/mL, Cr 1.04 mg/dL⁷⁾)。ProGRPは間質性肺炎、カルチノイド⁸⁾、腎機能障害⁹⁾で偽陽性を示すが、本症例ではCTで間質性肺炎やカルチノイドを疑う陰影は認めず、腎機能も正常であった。早期に緩和の方針となったため、ProGRPの推移は確認できなかった。今後骨肉腫の症例で、治療前後でのProGRPの減少や病勢増悪に伴う上昇、病理学的に腫瘍細胞へのProGRPの局在などを確認できれば、骨肉腫においてもProGRPが潜在的な腫瘍マーカーとなる集団を見いだせるかもしれない。今後の知見の集積が望まれる。

骨肉腫は初診時80%以上の症例で遠隔転移を有し、その90%が肺である¹⁰⁾。骨肉腫の主な転移様式は血行性であり、全身転移前に肺で捕捉され¹¹⁾、その後肺転移巣の胸膜浸潤や胸膜播種への進展または胸郭転移等を介して胸水貯留をきたすと推察する。本症例では肋骨病変増大により胸水貯留をきたしたと考えた。胸水貯留症状契

機に診断された肋骨原発骨肉腫はわが国で数例の報告^{12)~15)}のみであった。胸水の発症機序は明確ではないが、血管に富む腫瘍の増大により破綻した壁側胸膜血管からの出血が胸腔内へ貯留し反応性胸水と混じり血性胸水を呈した可能性があるとの報告がある¹⁴⁾。本症例の肋骨腫瘍の生検組織は造影CTで軽度造影効果を伴い病理学的に血管に富む組織であり、肋骨腫瘍の胸膜直接浸潤や胸膜病変の増大等による同様の機序で胸水貯留を生じたと推定した。一般的な骨肉腫の主症状は疼痛だが本例では労作時の息切れなどの胸水貯留症状が主であった。骨肉腫は荷重骨である下肢の長管骨等への転移が多く疼痛が惹起されやすいが、一方で肋骨原発骨肉腫では骨肉腫の好発部位と比較して力学的な負荷を受けにくく疼痛を自覚する時期が遅れ、より病状が進行したと推定した。加えて高齢担癌患者では非高齢担癌患者に比べ疼痛の辛さを少なく感じるという報告がある¹⁶⁾。既存の報告は5~47歳 (中央値23.5歳)¹²⁾¹⁵⁾と若年で、いずれも肋骨以外に骨病変を認めなかったが、本症例は高齢でかつ多発骨転移を伴っていた。本症例は、原発巣が肋骨で、疼痛を自覚しづらく、病状が進行してからの受診となったと考えた。

今回、呼吸困難の主訴で発見された胸水貯留の精査で診断された高齢発症の肋骨原発骨肉腫の1例を経験した。原発巣がはっきりしない胸水貯留を伴う肋骨腫瘍をみた場合には、骨肉腫も鑑別に挙げるべきである。

本症例の要旨は、第34回福岡呼吸器カンファレンス (2017年7月, 福岡) で報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Kim JH, et al. Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978; 129: 501-8.
- 2) Huvos AG. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 1986; 57: 1442-9.
- 3) Burt M, et al. Primary bony and cartilaginous sarcomas of chest wall: results of therapy. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 226-32.
- 4) Himelstein BP, et al. Osteosarcoma and other bone cancers. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 326-33.
- 5) Yamaguchi K, et al. ProGRP is a possible tumor marker for patients with Ewing sarcoma. *Biomed Res* 2015; 36: 273-7.
- 6) 池田貴登, 他. 急速に増大した胸郭内骨外性骨肉腫の1剖検例. *日呼吸会誌* 2019; 8: 118-22.

- 7) 林 伸充, 他. 悪性中皮腫との鑑別に苦慮した骨外性骨肉腫の1例. 気管支学 2019; 41: 608-12.
- 8) 神尾義人, 他. 著明な骨化を伴いProGRP高値を示したStage III B肺カルチノイドの1切除例. 日呼外会誌 2009; 23: 132-6.
- 9) 高橋剛士, 他. Pro-GRP高値を示した慢性腎不全患者における縦隔リンパ節結核の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 369-72.
- 10) 柴 佳奈子, 他. 骨肉腫の治療の現状. Dokkyo J Med Sci 2019; 46: 187-92.
- 11) 北河徳彦. 若年者骨肉腫肺転移の外科的切除: その意義, 手技, 成績. 日小児血がん会誌 2018; 55: 249-53.
- 12) 唐川修平, 他. 胸水貯留, 呼吸困難で発症した肋骨原発骨肉腫. 日小児会誌 2009; 113: 573.
- 13) 千葉光雄, 他. 大量の血性胸水を認めた第12肋骨原発骨肉腫の一例. 小児がん 1999; 36: 231-4.
- 14) 中村 敦, 他. 血性胸水が発見の契機となった肋骨原発骨肉腫の1例. 日胸疾患会誌 1993; 31: 394-8.
- 15) 尾上 薫, 他. 血性胸水で発症した肋骨原発の胸壁腫瘍の1例. 第43回日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集 2007; 43: S511-2.
- 16) Cataldo JK, et al. Differences in the symptom experience of older versus younger oncology outpatients: a cross-sectional study. BMC Cancer 2013; 13: 1-16.

Abstract

A case of rib osteosarcoma detected from pleural effusion

Shinji Hirata, Yoritake Sakoda, Hidenobu Arimura,
Koji Takakura, Masakatsu Ueno and Yuichi Mizuta
Department of Respiratory Medicine, St. Mary's Hospital

A 79-year-old woman was admitted to our hospital because of dyspnea. Right pleural effusion was noted on a chest radiograph. Chest computed tomography revealed a mass on the right chest wall.

An excisional rib biopsy was performed to identify the etiology of the right 9th rib lesion so as to determine if a lesion is malignant or benign. Histopathologic examination revealed the tumors to comprise bone tissue with osteoid, and the final diagnosis was osteosarcoma originating from the rib.

Primary osteosarcoma of the ribs is a relatively rare disease, and while some reports exist, few describe pleural effusion as in this case, so this is considered to be a valuable case. Considering the prognosis and characteristics of such tumors, we recommend prompt diagnosis in cases presenting with pleural effusion.