

●症 例

肺癌と同時に診断した樹枝状型びまん性肺骨形成の1例

福島 曜 山田 千晶 浅野 元世
清水 隆宏 西永 侑子 麻生 裕紀

要旨：症例は40歳代女性。胸部CTで右中葉にpart-solid ground-glass opacity nodule (GGN) および両側下葉背側の胸膜直下に高吸収粒状影を認めた。当院にてこれらの病変に対して、確定診断のための右中葉切除および右S⁶部分切除を行った。術後病理診断では右中葉GGNはadenocarcinoma, pT2aN0M0, stage I B (UICC第8版), 右S⁶部分切除の標本には、不整形の骨梁形成と骨髓組織を認め、異所性肺骨形成の所見であった。これらの結果を総合し、右中葉肺腺癌と樹枝状型びまん性肺骨形成の合併と診断した。

キーワード：樹枝状型びまん性肺骨形成

Dendriform diffuse pulmonary ossification (dendriform DPO)

緒 言

樹枝状型びまん性肺骨形成 (dendriform diffuse pulmonary ossification: 樹枝状型DPO) は、肺組織内に微小な骨形成を認める稀な疾患である¹⁾²⁾。樹枝状型DPOの基礎疾患として肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 急性呼吸窮迫症候群などが報告されているが、胸部悪性腫瘍との関係は明らかではない。今回我々は、肺腫瘍と同時に発見され、外科的肺生検により確定診断した樹枝状型DPOの症例を経験したので、報告する。

症 例

患者：40歳代、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日を約3年間 (22~25歳)。

職業歴：コンビニエンスストア店員。

現病歴：患者は20XX年に他院にて胸部CT検査を受けた。その結果、右中葉にpart-solid ground-glass opacity nodule (GGN) および両側下葉背側部に高吸収粒状影を認めた。これらの陰影の精査目的に、翌月当院を受診した。

初診時現症：経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気)。

ばち指を認めず、胸部聴診にて肺雑音を認めない。

初診時検査所見：SCCが2.9ng/mLと上昇していた。血清ALPは142U/L、血清CRPは0.25mg/dLと正常であった。

胸部単純X線写真 (Fig. 1)：両側中下肺野に多発する粒状影を認めた。

胸部CT (Fig. 2)：右S⁴に長径15mmのすりガラス吸収値結節を認め、胸膜陥入を伴っていた。結節の中心部には10mmの充実成分を認めた。右側優位に両肺下葉背側胸膜下に直径1~2mm程度の高吸収粒状影の分枝状集簇を認めた。この高吸収粒状影のCT値をランダムに10ヶ所で計測したところ、その平均は596.6±75.8HUであった。



Fig. 1 Chest X-ray at the initial visit showed reticulo-nodular shadows in the bilateral middle and lower lung fields.

連絡先：福島 曜

〒491-8558 愛知県一宮市文京2-2-22

一宮市立市民病院呼吸器内科

(E-mail: bjandk@gmail.com)

(Received 1 Apr 2021/Accepted 2 Aug 2021)

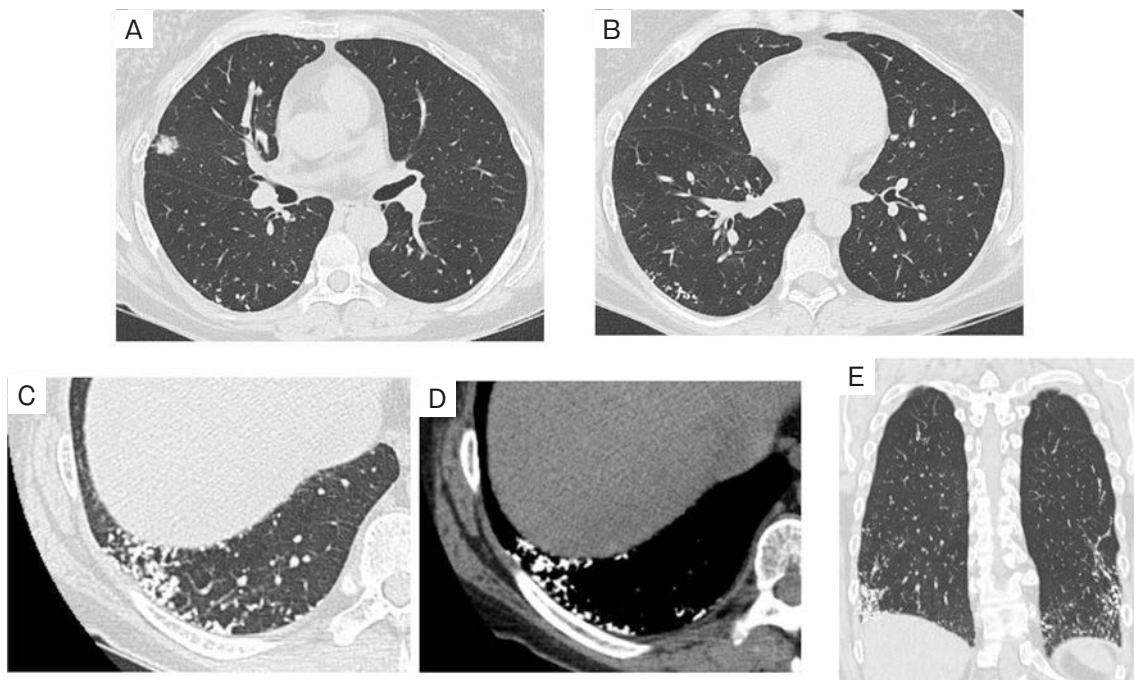


Fig. 2 Chest CT at the initial visit. (A) A part-solid nodule was found in the S⁴ of the right lung. (B-E) Multiple high-density nodules were found in the bilateral lower lobes of the lung.

臨床経過：胸部CT所見から，右中葉のGGNは肺癌を疑った。両側下葉の高吸収粒状影は上部消化管単純X線透視検査の造影剤を誤嚥したことによる陰影を疑ったが，患者はこの検査を受けたことがなく，否定的であった。陰影の経過観察のため初診より2ヶ月後に胸部CTを再検したが，右中葉GGN・両側下葉の陰影はともに変化を認めなかった。以上の経過から，右中葉GGNの確定診断・治療と，両側下葉の高吸収粒状影の確定診断を目的に，外科的肺生検を行った。

手術：胸腔内には癒着や胸膜播種の所見は認めなかったが，右中葉部に胸膜陥入の所見を認めた。肉眼的に肺癌と診断し，右中葉切除および縦隔・肺門部リンパ節郭清を行った。続いて右下葉からの生検を試みたが，下葉背側は著明に硬化しており，実質臓器様であった (Fig. 3)。下葉背側病変を生検するため触診で念入りに確認したが，硬化した部分がいずれも厚く，部分切除に適さないと判断した。右S⁶aが唯一部分切除可能であると判断し，右S⁶aを部分切除し検体として摘出し，手術を終了した。

術後経過：問題なく術後9日目に自宅退院となった。術後病理診断にて，右中葉GGNは長径20mmの乳頭型主体の浸潤性腺癌と診断された。郭清した縦隔・肺門部リンパ節には転移を認めず，pT2aN0M0と診断した。一方で右下葉からの生検検体には不整形の骨梁形成と骨髄組織を認めた。背景の肺組織には間質性肺炎を示唆する所見を認めず，特発性樹枝状型DPOと診断された (Fig. 4)。



Fig. 3 Operative findings. Dorsal portion of the right lower lobe of the lung that was markedly sclerotic.

なお腫瘍内部や腫瘍周辺には骨形成は認めなかった。

以上より，本症例は肺腺癌と特発性樹枝状型DPOの合併と診断された。退院後も外来にて経過観察を行っているが，現在のところ肺腺癌は術後2年無再発，樹枝状型DPOも画像所見の増悪や呼吸機能検査の悪化は認めず経過している。

考 察

肺骨形成は，肺内部に骨髓要素を含む成熟した骨組織を認める希少な疾患である。その頻度は過去の剖検例からの報告では0.57% (8/1,393例)¹⁾，0.16% (17/10,426例)²⁾と，非常に低い。診断も生前診断は少なく，剖検による

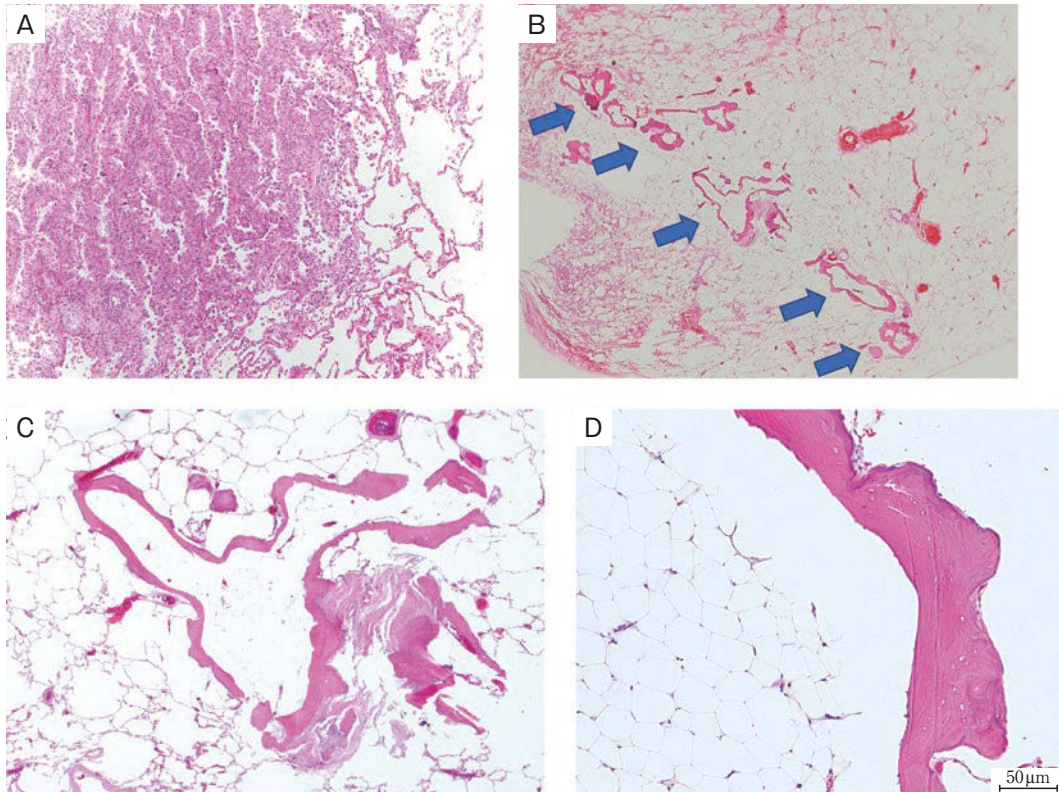


Fig. 4 Pathological finding of surgical specimens. (A) Lung cancer: a 20 mm tumor with prominent pleural invasion. Invasive adenocarcinoma, papillary predominant. (B) Resected lung tissue: continuous osteogenic lesions within the lung tissue (arrows). (C, D) Pulmonary ossification: irregularly shaped osteogenesis and bone marrow tissue within the alveolar airspaces.

ことが多いとされていたが、近年胸腔鏡下の生検による診断例も報告されている^{3)~7)}。またFernández-Bussy⁸⁾や金井⁹⁾らは、軟性気管支鏡にて確定診断した症例を報告している。本症例は右中葉の肺腫瘍に対する診断と治療目的の手術も兼ねていたため開胸手術となったが、胸部画像検査から肺骨形成が疑われる場合、低侵襲な診断法として軟性気管支鏡による生検も選択肢となり得ると考えられた。

肺骨形成は、骨組織を認める点が単純な肺内石灰化とは異なる。肺骨形成はさらに結節性骨形成と樹枝状型DPOに分類される。結節性骨形成は肺胞腔内に小塊状の骨結節を認めることが特徴であり、通常は脂肪や骨髄の要素を伴わない。その病因として慢性心不全や弁膜症などのうっ血、肺水腫などが挙げられている。一方、今回報告した樹枝状型DPOは、骨髄要素を含む分岐骨組織が肺内に形成されていることが特徴である。

樹枝状型DPOの原因として肺線維症、COPD、慢性炎症、または急性呼吸窮迫症候群の後遺症²⁾などが報告されている。本症例は既往歴・職業歴でも特に原因となるものはなく、手術による生検の検体でも肺組織に間質性肺炎などを示唆する所見は認めず、特発性樹枝状型DPO

であったと考えられた。

樹枝状型DPOの検査所見は、血清カルシウム値やリン値は通常正常であるとされる。画像所見としては胸部単純X線写真にて肺下葉に網状陰影を認め、胸部CTでは肺野末梢部に1~4mmの線形高吸収陰影や結節状の高吸収陰影を認める¹⁰⁾。通常、骨のCT値は80~1,000HUとされており、本症例において骨化部分をランダムに計測したCT値の平均は 596.6 ± 75.8 HUであったため、その分布や画像上の特徴も樹枝状型DPOに矛盾はないものと考えられた。

樹枝状型DPOにおける骨形成は、線維化が進行した肺の肺胞間質から生じ、骨が間質を貫通し、肺胞腔に突出していくとされる。形成された骨には骨芽細胞や破骨細胞の活動は乏しく、脂肪や造血成分を含む骨髄成分が存在すると報告されている¹⁾。本症例でも放射線画像上、病理組織上も骨形成は肺の末梢部優位に存在し、病理標本の弱拡大像でも末梢から中枢へ連続的に拡大していく所見を認めた。また骨形成は肺胞構造を保つように存在していた。

樹枝状型DPOは希少疾患であり胸部悪性腫瘍との関連は明らかではないが、胸部悪性腫瘍を併発した報告も

存在する。Trikiらはホジキンリンパ腫治療歴のある患者に肺粘表皮癌と樹枝状型DPOが併発した症例を報告している¹¹⁾。この報告では樹枝状型DPOの原因としてホジキンリンパ腫に対する化学療法を挙げていた。またGielis¹²⁾や上島¹³⁾らは、肺腺癌の内部に骨形成を認めた症例を報告している。上島らの報告によると、腫瘍の間質の線維化が強い部位に骨形成を認めており、過去の肺癌内部に骨化を認めた症例でも同様であったという。

上述のとおり、樹枝状型DPOの基礎病態として肺線維症などの慢性的な炎症が示唆されている。肺線維症や組織の線維化に關与するサイトカインであるトランスフォーミング成長因子 β (TGF β)は、肺胞マクロファージや線維芽細胞の、破骨細胞や骨芽細胞への分化を促進することが報告されている¹⁰⁾。またTGF β は発癌や癌の進行において重要な上皮間葉転換を誘発することも報告されており¹⁴⁾、本症例においてもTGF β などのサイトカインが過剰に発現している可能性もある。一方で、当院初診以前の胸部画像検査が存在せず、画像検査や手術検体でも背景肺に基礎疾患を認めず、肺癌切除後も骨形成の改善・増悪などの変化がないことから、樹枝状型DPOと肺腺癌の直接的な因果関係は不明であった。

樹枝状型DPOの治療は、大規模な臨床研究は行われていないが、糖質コルチコイド、カルシウム拮抗薬、低カルシウム食およびビスフォスフォネートなどが有効である可能性は低いとされる¹⁰⁾。このため本症例でも樹枝状型DPOに対する治療は行っていない。術後2年の時点では肺腺癌・樹枝状型DPOともに再発や増悪を認めていないが、今後も注意して経過をみていく必要がある。

謝辞：本症例の手術を施行していただいた北名古屋クリニックの宇佐美範恭先生、病理診断をしていただいた当院病理診断科の中島広聖先生に謝辞を申し上げます。

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) Lara JF, et al. Dendriiform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 348-53.
- 2) Tseung J, et al. Diffuse pulmonary ossification: an uncommon incidental autopsy finding. *Pathology* 2006; 38: 45-8.
- 3) 高橋祐輔, 他. Dendriiform pulmonary ossificationの1例. *日臨外会誌* 2012; 73: 1649-53.
- 4) 小野健太郎, 他. 胸腔鏡下肺生検術で診断し、12年間の経過を観察しえた特発性樹枝状肺骨形成の1例. *日呼吸会誌* 2013; 2: 264-8.
- 5) 西谷憲三, 他. 胸腔鏡下肺生検で診断された樹枝状型びまん性肺骨形成の1例. *日内会誌* 2019; 108: 778-83.
- 6) 竹村千尋, 他. 胸腔鏡下肺生検が診断に有用であった特発性樹枝状肺骨形成の1例. *気管支学* 2020; 42: 418-23.
- 7) 平井伸司, 他. 肺生検で診断された特発性びまん性肺骨形成. *胸部外科* 2019; 72: 360-2.
- 8) Fernández-Bussy S, et al. Dendriiform pulmonary ossification. *Respir Care* 2015; 60: e64-7.
- 9) 金井友宏, 他. 気管支内視鏡で診断し得たidiopathic pulmonary ossificationの1例. *気管支学* 2018; 40: 580-3.
- 10) Chan ED, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654-69.
- 11) Triki M, et al. Dendriiform pulmonary ossification in a patient with mucoepidermoid carcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24: 604-6.
- 12) Gielis JF, et al. Pulmonary ossifications seen centrally in a lung tumor. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: e153-4.
- 13) 上島康生, 他. 腫瘍間質内に骨形成した肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 523-6.
- 14) Miyazono K, et al. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups J Med Sci* 2012; 117: 143-52.

Abstract

A case of dendriform diffuse pulmonary ossification with lung cancer

Akira Fukushima, Chiaki Yamada, Motoyo Asano,
Takahiro Shimizu, Yuko Nishinaga and Hiromichi Aso
Department of Respiratory Medicine, Ichinomiya Municipal Hospital

A woman in her 40s underwent a chest CT scan, which revealed a part-solid ground-glass opacity nodule (GGN) in the right middle lobe and high-density nodules below the pleura in the bilateral dorsal lower lobes. We performed surgery on her at our hospital to confirm the diagnosis of these lesions. The pathological diagnosis after surgery showed that the right middle lobe GGN was an adenocarcinoma, pT2aN0M0, stage IB (UICC-8 version), and the right S⁶ partial resection specimen showed irregularly shaped osteogenesis and bone marrow tissue, indicating pulmonary ossification. Based on these results, we diagnosed this case as a combination of right middle lobe lung adenocarcinoma and dendriform diffuse pulmonary ossification.