

肺性肥大性骨関節症を伴い，一部に神経内分泌細胞への分化を示した肺癌の 1 手術例

A Surgical Case of Bronchogenic Carcinoma Partially Showing Neuroendocrine Differentiation, Associated with Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy

山崎明男・益田貞彦・田原 稔・中原和樹・佐野壽昭*・斎藤晴比古**

要旨：症例は 61 歳，男性．痛風といわれ近医で加療中，右中肺野に胸部異常陰影を指摘された．同時にばち状指，左膝関節痛を認めた．精査の結果，肺性肥大性骨関節症(pulmonary hypertrophic osteoarthropathy 以下 PHO)を合併した肺扁平上皮癌と診断し，右中下葉切除術を施行した．術直後から左膝の疼痛は消失した．免疫組織学的検索により，神経内分泌マーカーとされる chromogranin A, synaptophysin が陽性であったことから，本腫瘍の一部は神経内分泌系への関与が示唆された．しかし肺癌に随伴する PHO の発現に關与する活性物質を特定するまでには至らなかった．

〔肺癌 40(4): 315~320, 2000, JJLC 40: 315~320, 2000〕

Key words： Bronchogenic carcinoma, Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy, Chromogranin A, Synaptophysin, Gastrin-releasing peptide (GRP)

はじめに

各種肺疾患(特に肺癌)にしばしば随伴してばち状指や肺性肥大性骨関節症(pulmonary hypertrophic osteoarthropathy(以下 PHO))を呈するものが存在する．今回我々は，肺癌原発巣切除直後に関節症状の劇的な改善をみ，特に神経内分泌学的機序の関与について検討を加えた興味ある 1 例を経験したので報告する．

症 例

症 例：61 歳，男性．

主 訴：胸部異常陰影

既往歴：特記すべき事なし

家族歴：特記すべき事なし

喫煙歴：15 本 × 33 年 B. I. = 495

現病歴：1998 年 4 月より近医で痛風と診断され，加療中，右中肺野に胸部異常陰影を指摘され，同年 7 月 2 日，当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 165cm，体重 63kg，血圧 128/76 mmHg，脈拍 78/分．結膜に貧血，黄疸なく，表在リンパ節を触知しなかった．聴診上心肺に異常を認めなかった．

東京通信病院第二外科

*徳島大学第一病理

**徳島通信病院内科

別刷請求先：山崎明男 東京通信病院第二外科

〒113 0033 東京都文京区本郷 2 1 1

TEL: 03 3813 3111

Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	6500 / μ l	TP	7.3 g/dl
RBC	4.45×10^6 / μ l	GOT	27 IU/l
Hb	13.8 g/dl	GPT	13 IU/l
Ht	42.2 %	LDH	140 IU/l
Plt	301×10^3 / μ l	BUN	12 mg/dl
		Cr	0.7 mg/dl
		Na	139 mEq/l
Tumor marker		K	4.1 mEq/l
CEA	1.0 ng/ml	Cl	106 mEq/l
SCC	1.3 ng/ml	CRP	2.29 mg/dl
NSE	5.8 ng/ml		
CYFRA	1.7 ng/ml		
Pulmonary function test			
VC	3.61L	%VC	105.6% FEV _{1.0} 2.77L
FEV _{1.0}	79.8%	PF	10.24L/sec

腹部にも異常はなかった．ばち状指と左膝関節に腫脹と疼痛のための屈曲困難を認めた．神経学的には異常を認めなかった．

入院時検査所見(Table 1): 血液・生化学検査については，CRP が 2.29mg/dl と高値を認めた以外に異常はなく，各種の腫瘍マーカーもすべて正常範囲内であった．各種ホルモンならびに代謝・活性因子等の血中濃度については，腫瘍摘出後における測定値とともに Table 2 に一括して示した．

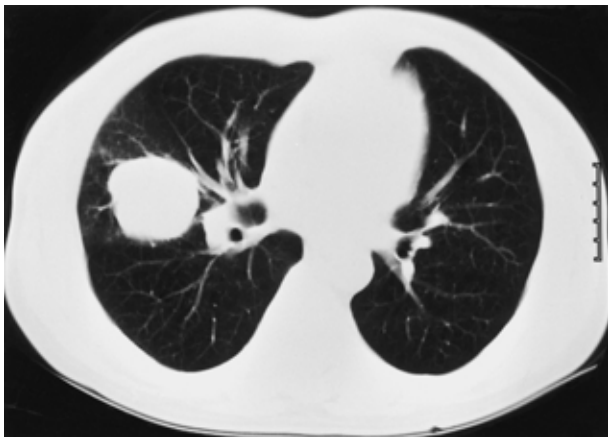
胸部 X 線像(Fig. 1): 右中肺野に大きさ約 5cm の腫瘍陰影を認めた．

胸部 CT 像(Fig. 2): 右 S⁴ を原発巣とし，S⁸ に及ぶ大

Fig. 1. Chest X-ray film showed an abnormal shadow in the right middle lung field.



Fig. 2. Chest CT showed an internal heterogeneous shadow in the tumor.



長さ約 5cm の腫瘍陰影を認めた。

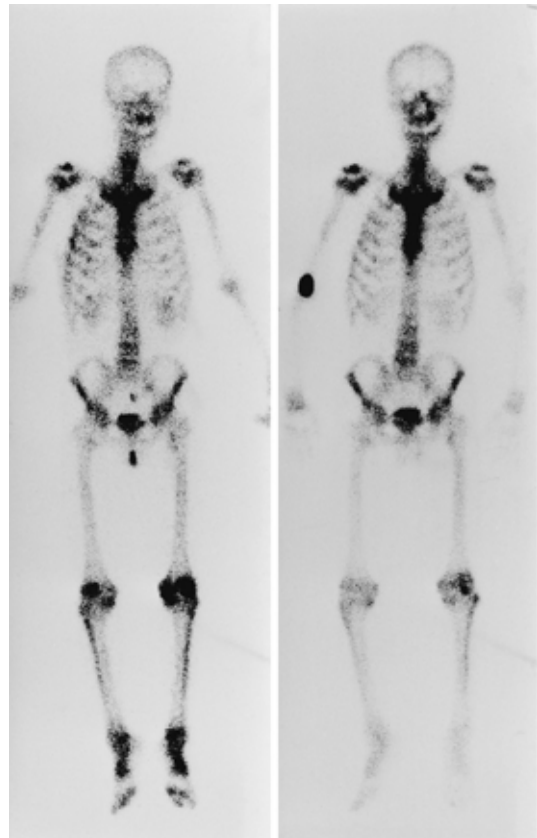
全身骨シンチ (Fig. 3A): 左膝関節に異常集積があった。

骨・関節単純 X 線像: 左膝関節に軽度の骨膜肥厚像を認めた。

右中肺野の腫瘍陰影に対し、気管支鏡下生検を施行し、右 B'a より扁平上皮癌と診断された。またばち状指、左膝関節痛、骨シンチ、骨・関節単純 X 線像より肺性肥大性骨関節症と診断した。1998 年 8 月 3 日、右中下葉切除術、R2a を施行した。手術は右後側方切開、第 5 肋骨床で開胸した。腫瘍は右 S⁴ に存在し鶏卵大で、S⁸ に浸潤していた。リンパ節は肉眼的に腫大はなかった。

切除標本 (Fig. 4): 右 S⁴ - S⁸ 間は、分葉不全で、右 S⁴

Fig. 3. A) Preoperative bone scan film shows accumulation in the left knee. B) Ten months postoperatively the accumulation had disappeared.



A)

B)

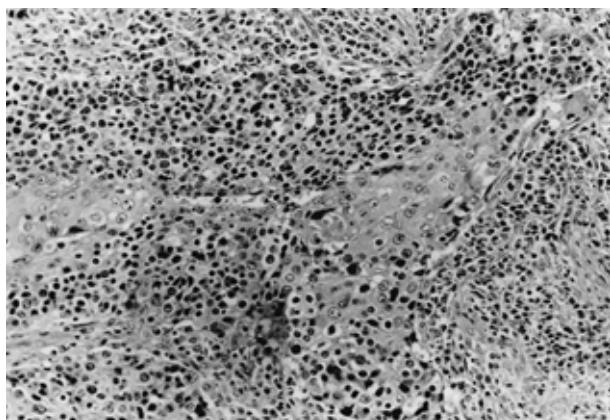
Fig. 4. Macroscopic appearance of the resected tumor. The tumor was located in S⁴ and was about 5cm in diameter.



末梢発生の腫瘍は、S⁸ に約 1.5 × 2cm の大きさで浸潤しており、内部は不均一で、一部壊死を伴って白色充実性であった。

病理組織学的所見 (Fig. 5): 細胞質の乏しい小~中型の細胞の充実性増殖像を示す部分と、一部には比較的大

Fig. 5. Histological findings of the tumor, showed poorly differentiated squamous cell carcinoma (HE stain × 400)



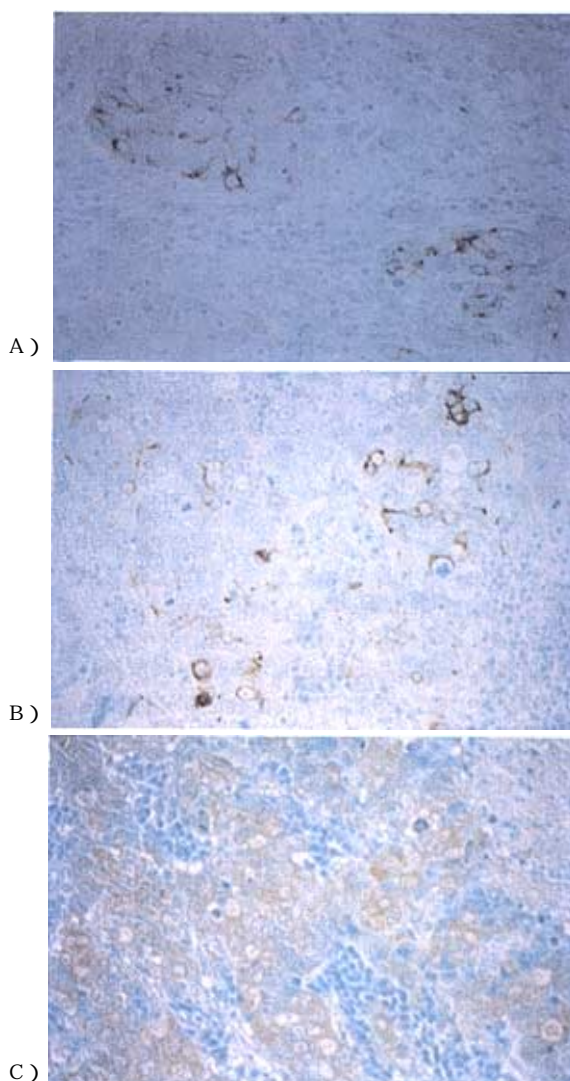
型の腫瘍細胞が敷石状に観察される部分とが混在する多様性のある病理組織像を呈するが、免疫組織化学的に高分子サイトケラチン抗体 34βE12 が陽性を呈する細胞が認められたことから、低分化型扁平上皮癌と診断された。またリンパ節には転移はなかった(p-T3N0M0)。ちなみに、本腫瘍組織は、内分泌細胞への分化のマーカーとなる chromogranin A (Fig. 6A)ならびに synaptophysin (Fig. 6B) がこれらの抗体を用いた免疫染色にて陽性所見を示したことから、神経内分泌系への分化が示唆された。また、肺組織において、このような分化像を示す細胞にしばしば見い出されるボンベシン (別名 gastrin-releasing peptide, GRP) が本腫瘍においても陽性に染色された (Fig. 6C)。

術後経過は、術前に認めた左膝関節痛は術翌日より消失したが、ばち状指は不変であった。また術後 10 カ月後の全身骨シンチ (Fig. 3B) では、術前にみられた異常集積は消失した。現在、術後 1 年 4 カ月経過し、再発なく生存中である。

考 察

肺性肥大型骨関節症 (PHO) は 1889 年、Bamberger¹⁾、1890 年、Marie²⁾ によって初めて記載されたことから Marie-Bamberger 症候群とも呼ばれている。慢性肺疾患に伴うばち状指、長幹骨の骨膜新生、関節炎などを呈する症候群である。PHO の基礎疾患としては、原発性肺癌、転移性肺癌、膿胸、気管支拡張症、肺線維症などがあげられるが、原発性肺癌に伴うものが最も多く報告されている。欧米では肺癌の 3~10% 前後に認められ、男性に多く、組織型では、腺癌、扁平上皮癌、特に末梢型腺癌に多く、燕麦細胞癌には非常に少ないと報告されている^{3,4)}。原発巣切除後より PHO の疼痛の症状が劇的に改善した報告は以前から指摘されている^{5,6)}。我々の症例も

Fig. 6. Tumor stained with chromogranin A (A), synaptophysin (B) and gastrin-releasing peptide (GRP) (C) .



同様な経緯をたどったことから、今回の PHO の発現には肺癌が密接に関与していると考えられた。

PHO の原因としては、1) 神経を介した機序 (迷走神経) の関与⁷⁾、2) 内分泌物質 (GH⁸⁾、エストロゲン⁹⁾、ゴナドトロピン¹⁰⁾、など) の関与、3) 血管拡張物質 (プロスタグランジンなど) の関与などが示唆されてはいるが、未だ不明の点が多く、随伴症状としての PHO の病態を形成する因子の同定には至っていないのが現状である。今回我々の症例は、前述の病理所見の如く原発腫瘍が扁平上皮と神経内分泌細胞の双方への分化像を示した事から、主として内分泌・代謝因子の異常に起因する可能性について追究した。

まず腫瘍からの異所性 GH 産生の有無については否定的な所見が得られた、すなわち、Table 2 に示す如く、治療の全経過を通じて血清 GH 濃度の推移は大きな変動が認められなかった。手術前後にそれぞれ 1 度ずつ 4ng/ml

Table 2. Preoperative and postoperative hormone values in blood

		Pre op.	Post op.	normal range
GH	(ng/ml)	0.1 ~ 4.7	0.4 ~ 4.4	5 (0.42) [†]
Somatomedin-C	(ng/ml)	111	119 ~ 137	106 ~ 398
estron [E ₁]	(pg/ml)	45	47	10 ~ 90
estradiol [E ₂]	(pg/ml)	28	34	15 ~ 60
LH	(mIU/ml)	2.8	-	9.1 ± 2.0
FSH	(mIU/ml)	2.2	-	9.7 ± 4.4
ACTH	(pg/ml)	43	-	9 ~ 52
ADH	(pg/ml)	1.4 ~ 4.3	2.9	0.3 ~ 3.5
Calcitonin	(pg/ml)	29	-	37.6
hCG	(mIU/ml)	1.0	-	1.0

(註1) * The value in parenthesis is normal range of serum GH determined by a highly sensitive assay system, in the fasting state with bed rest. However, clinically, increased serum GH level under 5 ng/ml is regarded as normal, because GH release from the pituitary shows episodically in the physiologic condition.

(註2) - means not determined, because the value in the preoperative state was in the normal range.

以上の安静臥床時の基準値を越える値が観察されているが、これらの値は、波状の episodic secretion を特徴とする GH においては、生理的にも充分観察され得る日内変動範囲の血中濃度であり、少なくとも肺癌から異所性に産生され、恒常的に過剰分泌された結果ではないと判断された。その裏付けとして、血清 GH 濃度に依存して分泌増加する somatomedin-C の術前血中濃度は正常値を示しており、また摘出腫瘍組織を用いた GH の免疫染色の結果も陰性であった。これらの成績から、従来から PHO の随伴症状発現には、異所性 GH の産生の関与の可能性が数多く報告¹¹⁾され注目されてきたが、本症例を通じての経験から、GH の関与がなくとも、特徴的な PHO 発現をみる事があり得るという事実を逆の立場から実証したことになる。このことは、GH が過剰に産生・分泌される典型的な病態である末端肥大症(あるいは巨人症)においても PHO 様の症状が常に認められないという事実とも合致する。

また近年、成長ホルモン放出促進因子(GHRH)が異所性に肺癌で産生される可能性を示唆した報告¹²⁾もみられるため、手術で得られた腫瘍組織を用いて、PHO 随伴肺癌症例について我々がはじめて GHRH の mRNA の発現の有無について検索したが、これを証明するには至らなかった。ただ、理解の混乱を避けるために症例呈示の検討成績には、あえて記さなかったが、GHRH 本来の化学構造に対して、それぞれ異なる抗原認識部位を有する3種類の特異抗体¹³⁾(GRF107, GRF44, GRF1-1)を用いた免疫組織学的な検討成績では、GRF44 抗体にのみ一部陽性に反応する細胞群が認められたことから、GHRH の化学構造に極めて類似性を示す未同定のペプチド様活性物質

が異所性に産生されている可能性は十分に考えられ、今後の検討が待たれる(ちなみに、類似構造を示す pancreatic polypeptide は免疫染色の結果、陰性であった)。

この他、Table 2 に示したように既報の PHO 症例にみられるエストロゲン(E₁, E₂)、ゴナドトロピン(LH, FSH)の関与についても血中濃度を測定したが、手術前後を通じて正常範囲の値であった。また、肺癌での異所性の産生・分泌が比較的多いとされる ACTH, ADH, カルシトニン, hCG についても定量したが、血中濃度の結果は異常高値を示さなかった(術前の ADH 血中濃度のうち1度だけ 4.3pg/ml とやや安静臥床基準値を上回る測定値が得られているが、これは生理的な変動範囲の値であり、採血条件もしくは測定条件の差に起因するものと考えられた)。

近年、免疫学的手法や組織培養技術の進歩により細胞レベルでの微量のホルモンや酵素などの産生分泌が証明される¹⁴⁾ようになり、無症状ではあるが、細胞レベルでの分泌の発見頻度は増加傾向にある¹¹⁾。このような神経内分泌系の性格を持っている腫瘍は、カルチノイド腫瘍、肺小細胞癌が代表的である。我々の症例は、扁平上皮癌であったが、扁平上皮癌や腺癌の中にも少数この性格を有するものがあるという¹⁵⁾。本症例の場合、腫瘍細胞は神経内分泌細胞への分化のマーカーとなる chromogranin A および synaptophysin が陽性であったことは、すでに記した。各種神経内分泌細胞に特有のホルモン/アミンの種類は、臓器ごとにより特異的であることが知られている¹³⁾が、本腫瘍ではボンペシン(gastrin-releasing peptide: GRP)が陽性を示した。この GRP 産生細胞を chromogranin A や synaptophysin 陽性細胞としてとらえ

ていた可能性が強いことが示唆される。文献上, これまでに GRP と PHO の関連性について記された報告は見当たらないが, 前述した GHRH 類似の未同定ペプチドや低分化型扁平上皮癌で比較的高頻度に産生・分泌されることが知られている colony stimulating factor (CRF) などとともに病態形成因子としての可能性は残されている。また術当日より関節症状が劇的に改善したこと, 術後 10 ヶ月目の骨シンチで集積像が消失したこと, ばち状指は現在でもなお認められていることなど, 臨床所見の消長については時期的に多様性がみられたことから, PHO

の原因については単一の炎症惹起物質のみならず腫瘍で産生された複数の活性因子が相互に関連しあっている可能性も考えられ, そのような観点からの今後の研究の進展が期待される。

なお, 本研究の一部は, 徳島通信病院に交付された郵政省高度医療研究助成金により行われた。また本論文の要旨は 1999 年 2 月 20 日, 第 109 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会にて発表した。

文 献

- 1) Bamberger E : Sitzung der K.K.Gesselsch. der Artze von 8 Marz 1889. Wien Klin Wochenschr 2 : 226, 1889.
- 2) Marie P : De l'osteo-arthropathie hypertrophique pneumique. Rev Med Paris 10 : 1, 1890.
- 3) Coury C : Hippocratic fingers and hypertrophic osteoarthropathy, a study of 350 cases. Br J Dis Chest 54 : 202 209, 1960.
- 4) Ali A, Tetalman MR, Fordham EW, et al : Distribution of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. AJR 134 : 771 780, 1980.
- 5) 横田直人, 篠原義成, 藤元昭一, 他 : 肺癌原発巣切除後, 関節症状, 検査所見の改善を認めた肺性肥大型骨関節症の 1 例. 内科 63 : 361 364, 1989.
- 6) 福本仁志, 西本孝, 森田大 : 手術後に著しい症状の改善がみられた肺性肥大型骨関節症を伴う肺腺癌の 1 例. 日胸外会誌 40 : 1161 1165, 1992.
- 7) Flavel G : Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. Lancet II : 260 262, 1956.
- 8) Steiner H, Dahlback O, Waldenstrom J : Ectopic growth-hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. Lancet I : 783 785, 1968.
- 9) Ginsburg J & Brown JB : Increased estrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Lancet II : 1274 1276, 1961.
- 10) Faiman C, Colwell A, Ryan RJ, et al : Gonadotropin secretion from a bronchogenic carcinoma, demonstration by radioimmunoassay. New Engl J Med 227 : 1395 1399, 1967.
- 11) 萱野公一, 竹尾正彦, 森末真八, 他 : 成長ホルモン産生肺腺癌の 1 症例. 日胸外会誌 43 : 538 542, 1995.
- 12) Hiroaki N, Ryuichirou K, Akira K, et al : Lung cancer containing growth hormone-releasing hormone associated with hypertrophic osteoarthropathy. Scand J Thor Cardiovasc Surg 28 : 149 152, 1994.
- 13) Toshiaki S, Haruhiko S, Ryuichi Y, et al : Immunoreactivity against anti-growth hormone-releasing hormone (GHRH) sera in human pancreas and pancreatic endocrine tumors : evidence of pitfall in immunohistochemical study. Biomedical Research 8 (6) : 407 414, 1987.
- 14) 佐野壽昭 : diffuse neuroendocrine system の腫瘍病理. 病理と臨床 16 : 702 707, 1998.
- 15) 伊禮 功, 真鍋俊明 : 脳神経内分泌腫瘍の病理組織学的スペクトラム. 日胸 58 : 627 636, 1999.

(原稿受付 2000 年 2 月 29 日/採択 2000 年 6 月 2 日)

A Surgical Case of Bronchogenic Carcinoma Partially Showing Neuroendocrine Differentiation, Associated with Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy

*Akio Yamazaki, Sadahiko Masuda, Minoru Tahara, Kazuki Nakahara,
Toshiaki Sano* and Haruhiko Saito***

The Second Department of Surgery, Tokyo Teishin Hospital

*The First Department of Pathology, Tokushima University School of Medicine

**The Department of Internal Medicine, Tokushima Teishin Hospital

Background : Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) is often associated with bronchogenic carcinoma, but the etiology of PHO is still unknown.

Case : A 61-year-old man was admitted with an abnormal shadow on chest X-ray film. He had clubbed fingers and gonalgia. A diagnosis of bronchogenic carcinoma, associated with pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) was made and right middle-lower lobectomy was performed in August, 1998. After the operation, gonalgia improved, but finger clubbing remained. The histological diagnosis was poorly differentiated squamous cell carcinoma with no evidence of lymph node metastasis, and immunohistochemically some tumor cells were positive for chromogranin A, synaptophysin and gastrin-releasing peptide (GRP).

Conclusion : Hormone assay could not determine the mechanism of occurrence of PHO in this case.

[JJLC 40 : 315 ~ 320, 2000]
