

肺性肥大性骨関節症 (Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy : PHO) を伴った肺癌の 1 切除例

A Case of Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy (PHO) Associated With Primary Lung Cancer

元石 充・井上修平*・藤野昇三・紺谷桂一・澤井 聡・手塚則明

要旨 : 症例は 75 歳男性 . 両下腿の浮腫・疼痛, 両膝・足関節痛を主訴に近医を受診し, 関節炎と診断され治療を受けるも軽快せず, 当院整形外科紹介となった . そこで胸部単純 X 線写真において異常陰影を指摘され当科紹介となった . 来院時, 両手にパチ状指を認めた . 胸部 CT 検査, 各種ホルモン値測定, 気管支鏡検査, 骨シンチ検査により肺性肥大性骨関節症を合併した原発性肺癌と診断し手術を施行した . 術後, 速やかに浮腫・疼痛が消失するとともに, 各種ホルモン値の低下が認められ, 骨シンチにおける取り込みも改善した .

本症例において肺性肥大性骨関節症の診断および術後経過の評価には骨シンチ検査と各種ホルモン値の経時的測定は有用であり, また肺性肥大性骨関節症の成因としてホルモン説を支持するものであった .

[肺癌 41 (3): 253 ~ 257, 2001, JJLC 41 : 253 ~ 257, 2001]

Key words : Lung cancer, Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) Bone scintigraphy, Clubbed finger, Hormone

はじめに

肺性肥大性骨関節症 (pulmonary hypertrophic osteoarthropathy : PHO) は, パチ状指, 長管骨の骨新生を伴う骨膜炎, 関節炎を 3 主徴とする骨関節疾患で欧米では原発性肺癌の 3 ~ 10% に合併するとされている¹⁾. 今回 PHO を合併した原発性肺癌の 1 切除例を経験したので報告する .

症 例

症例 : 75 歳, 男性 .

主訴 : 両下腿の浮腫・疼痛, 両膝・足関節痛 .

既往歴 : 67 歳時に甲状腺機能亢進症に対し甲状腺部分切除術 .

家族歴 : 特記すべきことなし .

喫煙歴 : 1 日 10 本 27 年間 .

現病歴 : 1999 年 9 月より両下腿の浮腫が出現し, 10 月からは疼痛, 両膝・足関節痛も加わったため近医を受診した . 関節炎と診断され治療を受けるも軽快せず当院整形外科紹介となった . そこで胸部単純 X 線写真で右中肺野に異常陰影を指摘され肺癌を疑われ当科紹介となった .

入院時現症 (Fig. 1): 身長 157.2cm, 体重 56.1kg, 血圧 120/60mmHg, 体温 35.9 °C, 両下腿の浮腫・疼痛, 両膝・足関節痛があり, 両手にはパチ状指を認めた .

入院時検査所見 (Table 1): 測定した腫瘍マーカーは正常範囲内であったが, ALP, CRP, LH (luteinizing hormone), FSH (follicle-stimulating hormone), PRL (prolactin) の上昇を認めた .

胸部単純 X 線写真 (Fig. 2A): 右中肺野に胸膜に接する 6 × 5cm の境界が比較的明瞭な腫瘤陰影を認めた .

胸部 CT 写真 (Fig. 2B, 2C): 右 S⁶ に周囲が造影される 6 × 5cm の腫瘤陰影を認めた . 明らかなリンパ節腫大は認めなかった .

骨関節単純 X 線写真 : 両脛骨に骨膜肥厚像・骨膜反応を認めた .

骨シンチグラム (Fig. 3): 両膝関節, 両下腿に対称性に取り込みを認めた .

気管支鏡検査 : 右 S⁶ からの経気管支肺生検で中分化型腺癌の診断を得た .

以上より肺性肥大性骨関節症を伴った原発性肺癌, 臨床病期 IB (cT₂ N₀ M₀) と診断し, 2000 年 3 月 23 日に手術を施行した . 腫瘍は中葉と癒着しており, 右肺下葉切除術に中葉部分切除を追加した . 病理学的診断は中分化型腺癌で, 中葉への浸潤はなく術前診断同様病期 IB (p T₂ N₀ M₀) であった .

術後経過 : 術前認められた浮腫・疼痛は速やかに消失した . 高値を示した ALP, CRP の値は正常化し, LH, FSH, PRL の値も減少しほぼ正常値となった (Table 2). また,

滋賀医科大学第 2 外科

* 国立滋賀病院呼吸器外科

別刷請求先 : 元石 充 滋賀医科大学第 2 外科

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL : 077-548-2244

Fig. 1. Finger clubbing.



Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Tumor marker	
Ht	38.9%	CEA	2.4 ng/ml (<5.0)
Hb	12.3 g/dl	NSE	6.4 ng/ml (<10)
RBC	$474 \times 10^4 / \text{mm}^3$	SLX	22.5 U/ml (<38.0)
WBC	$8.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$	CA19-9	5.6 U/ml (<37)
PLTS	$40.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	SCC	0.5 ng/ml (<1.5)
Biochemistry		AFP	2.7 ng/ml (<20)
TP	6.5 g/dl	Hormones	
ALB	3.7 g/dl	GH	4.0 ng/ml (<5.0)
GOT	17 IU/l	LH	7.0 mIU/ml (1.8 5.2)
GPT	13 IU/l	FSH	15.8 mIU/ml (2.9 8.2)
LDH	158 IU/l	PRL	25.7 ng/ml (2.4 6.0)
ALP	584 IU/l	E3	10 ng/ml (<10)
T-Bil	0.48 mg/dl	Blood gas analysis	
D-Bil	0.08 mg/dl	pH	7.449
BUN	13 mg/dl	pCO ₂	43.7 torr
CRE	0.69 mg/dl	pO ₂	83.5 torr
CRP	8.2 mg/dl	SaO ₂	96.6%
CA	8.6 mg/dl	Pulmonary function	
P	3.8 mg/dl	VC	3730 ml
		%VC	123.5%
		FVC	3560 ml
		FEV _{1.0}	2550 ml
		FEV _{1.0%}	71.6%

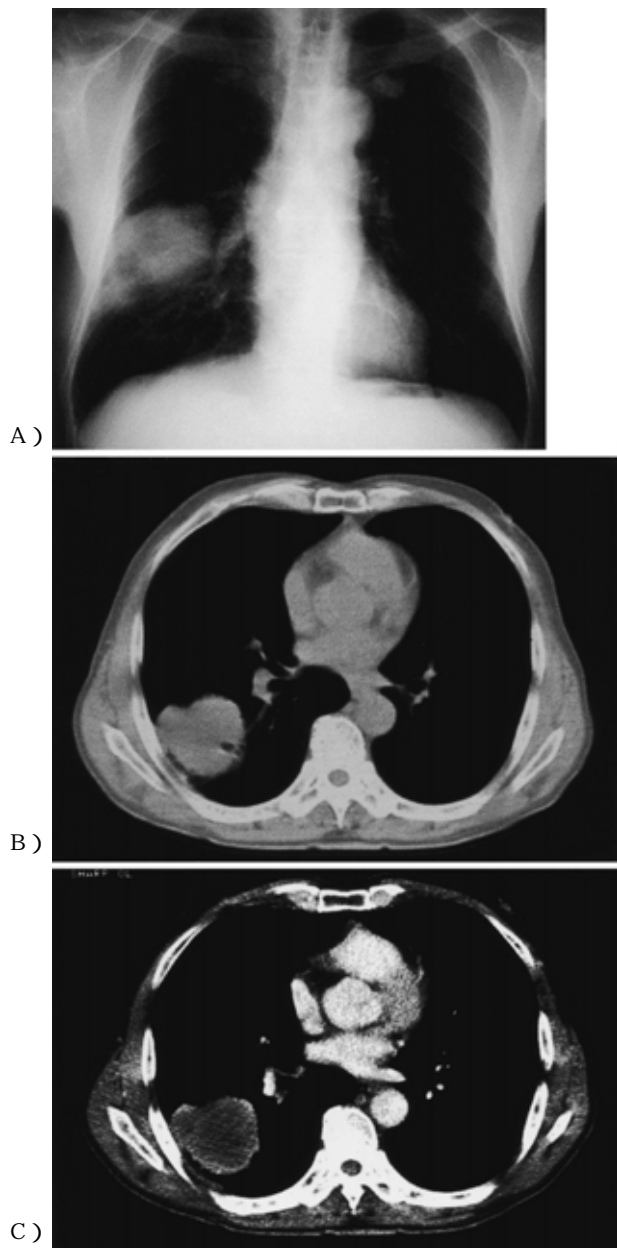
3カ月後の骨シンチグラムでは両膝関節・両下腿の取り込みはほぼ消失した(Fig. 4). 尚, バチ状指には変化は認めなかった.

考 察

肺性肥大性骨関節症(pulmonary hypertrophic osteoarthropathy: PHO)はバチ状指, 長管骨の骨新生を伴う骨膜炎, 関節炎を3主徴とする骨関節疾患であり様々な肺疾患に合併する. 欧米では肺癌の3~10%に合併し, 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²⁾. PHOは組織学的には, 長幹骨の遠位端付近からの骨膜の浮腫・細胞浸潤・血管新生などの炎症反応に始まり, 経過が長くなると骨膜の肥厚や骨新生など慢性増殖性変化に移行すると言われている³⁾. バチ状指と臨床病期に関しては進行例に伴いやすいというわけではなく, 原発巣が指摘できない早期から症状を呈することももある. そこでバチ状指を呈する患者に肺癌が存在する可能性があることを常に念頭においておかなければならない⁴⁾.

Fig. 2. A) Chest roentgenogram showing a mass shadow in the right middle lung field.
B) C) Chest computed tomography scan showing a mass shadow in the right S⁶ region.



PHO の成因としては未だ不明であるが内分泌ホルモン説 (成長ホルモン⁵⁾, エストロゲン⁶⁾, ゴナドトロピン⁷⁾など, 自律神経説³⁾, プロスタグランジン説⁸⁾等が言われている。また近年 platelet-derived growth factor (PDGF) が成因であるという説が有力視されている⁹⁾。LH, FSH, PRL の骨に対する直接作用は明らかではないが, 今回我々が経験した症例では術前 LH, FSH, PRL が上昇しており原発巣切除後に低下したことから, 詳細は不明であるがこれらのホルモンが何らかのメディエーターを介し PHO の発症に関与しているものと考え

られた。また, GH は術前正常範囲内ではあったが, 術後他のホルモンと同様に低下したことから文献にあるように GH も PHO の成因に関与していた可能性も否定できない。しかし, 個々の症例で作用した物質が異なるため決定的な物質は未だ不明である¹⁰⁾。

PHO の診断は, 肺野病変を伴っていること, パチ状指, 四肢の腫脹・関節痛に伴う運動障害が存在すること, 骨単純レントゲンで長幹骨遠位端の骨膜新生が認められること, 骨シンチグラフィーにおいて長幹骨遠位端を中心に対称性に集積を認めることなどからなされる¹¹⁾。骨シンチグラフィーは, 骨単純 X 線写真で検出できないような非常にわずかな骨膜下の骨沈着や滑膜炎を明確に検出することが可能であり, 切除後の PHO の回復状態をも敏感に反映すると報告されている¹²⁾。また, 血中ホルモンを測定することも有用であると思われる。

治療としては消炎鎮痛剤等の対症療法で軽快することはほとんどなく, 原因疾患に対する治療, 特に外科的切除が最も有用であるが放射線治療・化学療法が有効であったとの報告も散見される¹³⁾。治療効果判定としては, 治療前に骨シンチグラフィーにて取り込みが存在すれば治療後の取り込み減少によって効果の有無が判定できるが, 術後 2 カ月で改善, また, 2 年で完全に異常集積が消失したとの報告もあり¹²⁾。治療前後での症状の比較をすることが最も容易かつ信頼できる指標ではないかと考えられる。また本症例のように各種ホルモン値の推移も参考になると考えられる。

結 語

今回我々は PHO を伴った原発性肺癌患者に外科的切除を施行し, 術後速やかに症状の消失をみた症例を経験した。術前高値を示した各種ホルモン値が術後低下し PHO の成因として内分泌ホルモン説が支持された。また, 術後の骨シンチグラフィーで術前みられた取り込みがほぼ消失し, 効果判定に骨シンチグラフィーが有用であることが改めて確認された。

Fig. 3. Bone scintigram on admission showing symmetrically abnormal linear accumulation along the tibiae and fibulae.

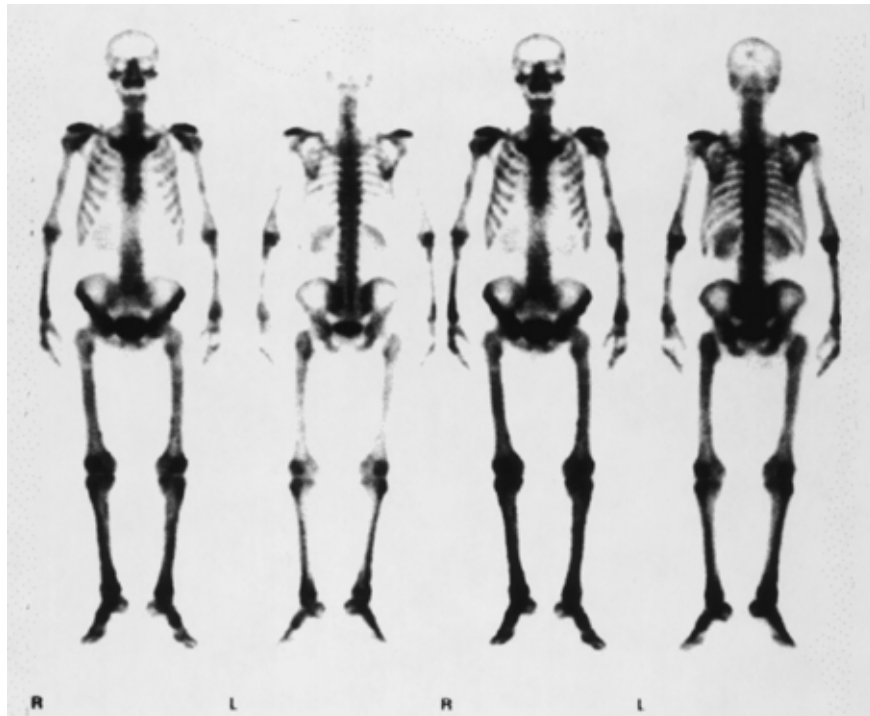
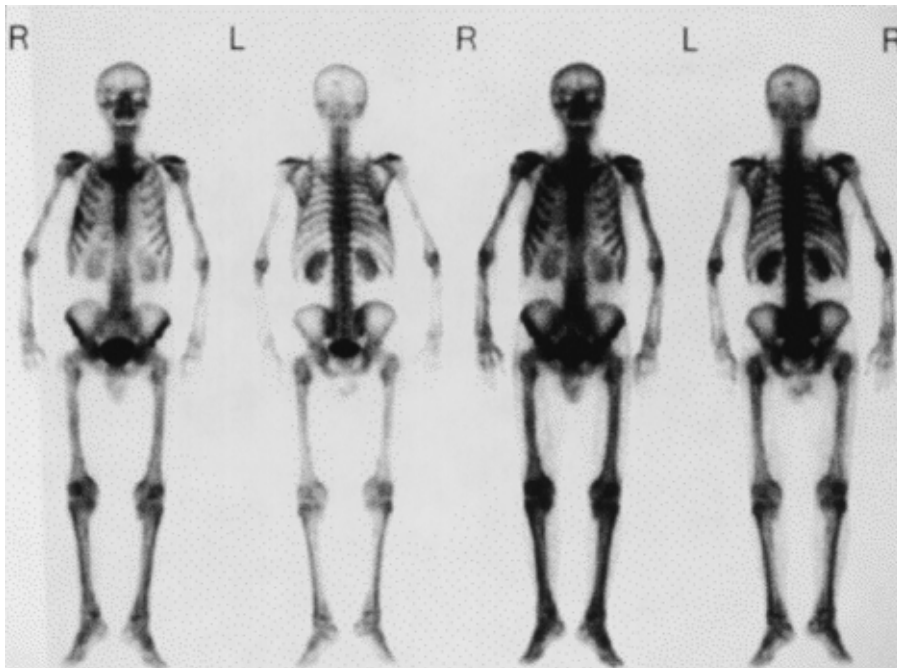


Table 2. Changes in serum levels of GH, LH, FSH and PRL

	GH ng/ml	LH mIU/ml	FSH mIU/ml	PRL ng/ml
Before operation	4.0	7.0	15.8	25.7
1 month after	0.7	3.2	10.6	15.5
2 months after	0.1	1.5	10.0	8.7
3 months after	0.1	1.5	12.8	5.0
normal range	<5.0	1.8 5.2	2.9 8.2	2.4 6.0

Fig. 4. Abnormal uptake disappeared 3 months post operatively.



文 献

- 1) Ray ES, Fisher HP : Hypertrophic osteoarthropathy in pulmonary malignancies. *Ann Intern Med* 38 : 239-246, 1952.
- 2) Al A, Tetalman MR, Fordham EW, et al : Distribution of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *AJR* 134 : 771-780, 1980.
- 3) Flavel G : Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. *Lancet* II : 260-262, 1956.
- 4) 平瀧洋一, 北村 諭 : ばち状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* 33 : 1080-1085, 1995.
- 5) Steiner H, Dahlback O, Waldenstorm J : Ectopic growth hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. *Lancet* I : 783-785, 1968.
- 6) Ginsburg J, Brown JB : Increased estrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Lancet* II : 1274-1276, 1961.
- 7) 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.
- 8) Leung FW, Williams AJ, Fan P : Indomethacin therapy for hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in patients with bronchogenic carcinoma. *West J Med* 142 : 345-347, 1985.
- 9) Dickson CJ, Martin JF : Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 19 : 1434, 1987.
- 10) 西 耕一, 松村正己, 明茂 治, 他 : 肺癌原発巣切除後, 速やかな症状の改善を認めた肺性肥大性骨関節症の 2 例 . *日胸疾会誌* 32 : 271-276, 1994.
- 11) 田畑俊治, 谷田達男, 小野貞文, 他 : 肥大性肺性骨関節症を呈した肺癌切除例の報告 . *日呼外会誌* 11 : 55-60, 1997.
- 12) Rosenthal L, Kirsh J : Observation on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Radiology* 120 : 359, 1976.
- 13) 藤田昌樹, 中西洋一, 重松信昭, 他 : 肥大性肺性骨関節症を合併した肺癌の 1 例 . *肺癌* 32 : 415-419, 1992.

(原稿受付 2001 年 3 月 2 日/採択 2001 年 4 月 16 日)

A Case of Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy (PHO) Associated With Primary Lung Cancer

Makoto Motoishi, Shuhei Inoue, Shozo Fujino, Keiichi Kontani,
Satoru Sawai and Noriaki Tezuka*

Second Department of Surgery, Shiga University of Medical Science,
Tukinowa-cho, Seta, Otsu-shi, Shiga 520-2192, Japan

Department of Thoracic Surgery, Shiga National Hospital, 255 Gochi-cho, Youkaichi-shi, Shiga 527-8505, Japan*

Background : Although about 3-10 percent of lung cancers are reported to be associated with pulmonary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) in the USA and Europe, reports of these cases are relatively rare in Japan.

Case : A 75-year-old man was admitted to our hospital with bilateral pretibial edema, joints pain, and clubbed fingers of the hands. Chest roentgenogram and chest computed tomography scan revealed a mass in the right middle lobe. Transbronchial lung biopsy yielded, a diagnosis of moderately differentiated adenocarcinoma. Bone scintigram showed marked accumulation in the knee joint and the lower limbs. These findings yielded a diagnosis of PHO associated with primary lung cancer. Elevated serum levels of LH, FSH, PRL were also detected. The joint pain and bilateral pretibial edema rapidly improved soon after resection of the primary lesion. The serum levels of LH, FSH, PRL decreased, and accumulation on bone scintigram was improved.

Conclusion : Bone scintigram and hormone assay are effective for both diagnosing and monitoring the therapeutic outcome of PHO.

[JJLC 41 : 253 ~ 257, 2001]