

病巣内に骨形成を認めた肺腺癌の1切除例

細田 裕¹・和泉宏幸¹・新 謙²・

篠原直宏³・砂盛 誠⁴

要旨 **背景**．今回われわれは，術前より病巣内に小石灰化を認めた原発性肺腺癌切除例の病巣内に骨形成を認めた症例を経験した．**症例**．66歳の男性で人間ドックの際に胃透視レントゲン検査で，右肺底部背側の異常陰影を指摘され精査の後手術となった．手術は右下葉切除と2群リンパ節の郭清を行い，術後経過は良好である．**結論**．術後の病理組織像で，腺癌の病巣中心部の間質に，骨の形成を認めた．肺癌の細胞はTransforming growth factor beta (TGF-beta) スーパーファミリーに属するBone morphogenetic protein 2 (BMP2)が，肺癌病巣の一部の細胞において陽性であった．肺腺癌の骨形成は報告がまれであり，本症例では，骨新生の機転に対して，癌細胞から産生された細胞増殖因子の関与している可能性が示唆された．(肺癌．2002;42:51-54)

索引用語 肺癌，腺癌，異所性骨化，Bone morphogenetic protein 2 (BMP2)，Bone morphogenetic protein 4 (BMP4)

Lung Adenocarcinoma With Stromal Ossification

Hiroshi Hosoda¹; Hiroyuki Izumi¹; Kenichi Atarashi²; Naohiro Shinohara³; Makoto Sunamori⁴

ABSTRACT **Background.** Cases of lung cancer with bone formation in the cancer lesion are rare. We report a case of adenocarcinoma with stromal ossification. **Case.** In a 66-year-old man undergoing x-ray examination of the stomach showed an abnormal nodular lesion was found in the right basal area of the lung. Chest high resolution computed tomography revealed a nodular lesion with pleural indentation and a minute high-density area resembling calcification. He underwent a resection of the right lower lobe of the lung with hilar and mediastinal lymphnode dissection. **Conclusion.** Postoperative pathological examination revealed that there was an ossification island in the center of stroma of the nest of the adenocarcinoma. An immunohistochemical examination revealed that cancer cells around the ossification island showed moderate expression of Bone morphogenetic protein 2. (JLCC. 2002;42:51-54)

KEY WORDS Lung cancer, Adenocarcinoma, Heterotopic ossification, Bone morphogenetic protein 2, Bone morphogenetic protein 4

はじめに

原発性肺癌の病巣内に異所性の骨形成を認めた症例の報告は少なく，自験例と本邦例4例と海外例2例を合わせ，わずかに7例にすぎない．病巣の骨化は腺癌の中心

線維化部分に一致している場合が多く，いずれも軟骨形成ではなく骨形成である．今回われわれも中心線維化を示す腺癌の間質に骨形成を認めた症例を経験し，免疫組織化学的に検討し，骨形成の機序に関して検討した．

北信総合病院¹呼吸器外科，²内科，³病理検査科；⁴東京医科歯科大学大学院外科学講座心肺機能外科学．

別刷請求先：細田 裕，北信総合病院呼吸器外科，〒383-8505長野県中野市西1-5-63 (e-mail: hosoda@cocoa.ocn.ne.jp)．

Division of ¹Thoracic Surgery, ²Internal medicine and ³Pathology, Hokushin General Hospital, Japan; and ⁴Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Tokyo Medical and Dental Uni-

versity, Japan.

Reprints: Hiroshi Hosoda, Division of Thoracic Surgery, Hokushin General Hospital, 1-5-63 Nishi, Nakano-shi, Nagano, 383-8505, Japan (e-mail: hosoda@cocoa.ocn.ne.jp)

Received August 16, 2001; accepted January 8, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. The chest radiograph reveals a nodular lesion adjacent to the right diaphragm.

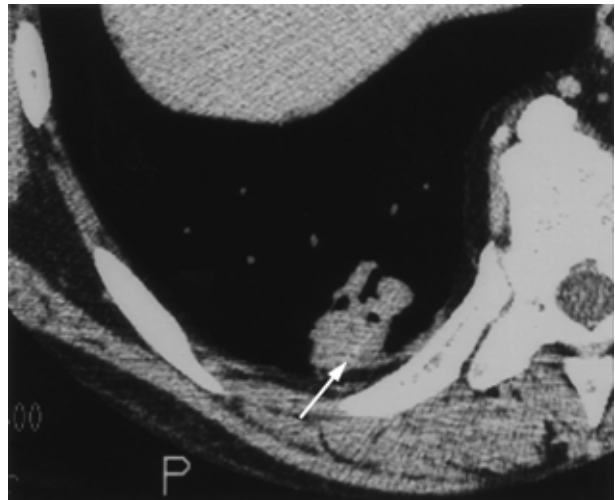


Figure 3. The chest high-resolution computed tomography reveals minute calcification(arrow)in the center of the nodular lesion of the right lung.

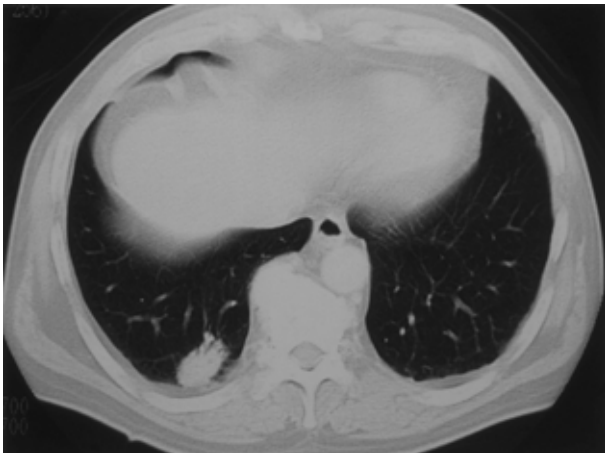


Figure 2. Chest computed tomography shows a nodular lesion with pleural indentation in the right lower lobe of the lung.

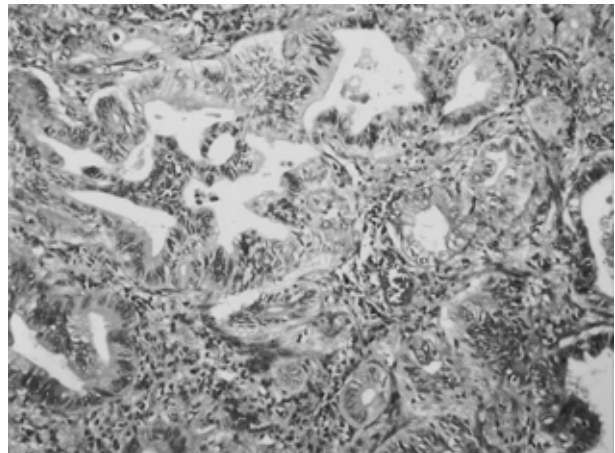


Figure 4. Histological findings of the resected tumor show moderately differentiated adenocarcinoma.

症 例

患 者：66 歳，男性

主 訴：なし

受診動機：胸部異常陰影

家族歴：父 - 心筋梗塞，母 - 肺炎

既往歴：なし

喫煙歴：なし

現病歴 2000 年 11 月に人間ドックで胃透視検査を受け，斜位像にて，右肺底部の異常陰影が発見された．このため，当院呼吸器内科にて精査を行い，右下葉原発肺腺癌 cT2N0M0 c-Stage IB と診断された．2000 年 12 月 6 日手術目的で呼吸器外科入院となった．

入院時現症：身長 165 cm，体重 70 kg，血圧 158/90 mmHg，脈拍 76 /分整，貧血(-)，黄疸(-)，表在リンパ節触知せず．

入院時検査所見：血液検査 白血球 6500/μl，赤血球 415 万/μl，Hb 14.6 g/dl，Ht 41.4%，血小板 20.1 万/μl，生化学検査 総ビリルビン 1.3 mg/dl，AST 11 IU/L，ALT 9 IU/L，LDH 274IU/L，血清カルシウム 9.1 mg/dl，腫瘍マーカー CEA 0.7 ng/ml，シフラ 0.6 ng/ml といずれも正常であった．

画像診断：胸部レントゲン正面像(Figure 1)では右横隔膜に接して約 3 cm の結節状陰影を認める．胸部 CT では，右 S¹⁰c に 2×3 cm の結節を認め(Figure 2)，胸膜陥入と末梢肺静脈の侵入を認める．また 2 mm 厚の高分

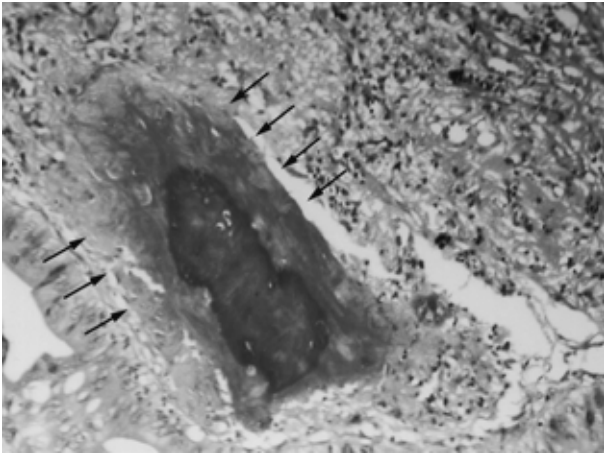


Figure 5. Heterotopic ossification is found in the center of the stroma (arrows)

解能 CT 画像では、病巣の内部に多発の微小石灰化と思われる high density を認めた (Figure 3)。

気管支ファイバー検査所見：気管支の分岐異常はなく、可視範囲内は正常で、右 B¹⁰c よりキュレットにて腺癌が証明された。

治療経過

2000 年 12 月に肺腺癌 臨床病期 IB (T2N0M0) の診断にて手術を目的として、当科に入院。同 12 月 13 日に右下葉切除及びリンパ節廓清 ND₂ を施行した。術後経過は順調で 2001 年 1 月 9 日に軽快退院した。

組織学的所見

腫瘍は右下葉 S¹⁰ に局在し、30 × 20 × 20 mm の大きさで、B¹⁰ci ji の気管支を巻き込む中分化腺癌で管状構造を主体とし、一部乳頭状構造を示していた (Figure 4)。また間質の線維化巣は膠原繊維の増生が著明でその中央部に島状の骨形成を認めた (Figure 5)。骨形成巣は、明らかに気管支と離れた線維化巣のほぼ中央に局在していた。免疫組織化学的には、骨形成誘導因子である Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) が腺癌病巣内の骨形成部分の周囲の細胞において陽性であった (Figure 6) Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) は陰性であった。なお免疫組織化学染色には抗 BMP2 モノクローナル抗体として Santa Cruz Biotechnology 社製の BMP2 (N-14) を、BMP4 に関しては Novocastra 社製の (NCL-BMP4) を使用した。いずれも検体はパラフィン切片を用い、抗原の賦活化にはマイクロウエーブを使用した。

考 察

原発性肺癌に骨形成を伴う例としては、気管支 肺カルチノイド腫瘍が比較的有名であるが、腺癌に骨形成を伴う症例報告は少なく、文献的に検索しうる範囲では、

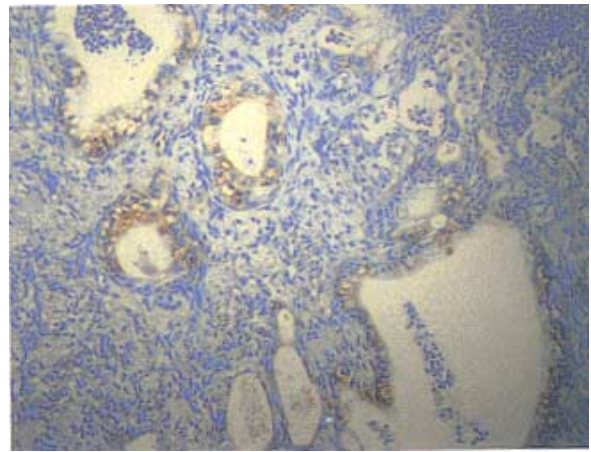


Figure 6. The immunohistochemical examination reveals expression of Bone morphogenetic protein 2 in the cancer cells around the site of heterotopic ossification.

自験例を含め本邦で 5 例^{2,4,7} 海外例では 2 例^{5,6} に過ぎない。骨形成のメカニズムに関しては、気管支軟骨にカルシトニンが作用した局所的な反応という考え方¹ や、Good らの報告のように慢性炎症に関わる骨化巣を含む癒痕組織からの発癌を指摘する説もある⁵ しかしながら、吉田らをはじめとする腺癌の骨化症例^{2,4,6,7} では、気管支軟骨や癒痕癌の可能性は考えにくく、癌自体から放出される液性因子の関与がもっとも考えやすい。そこでわれわれは、骨形成に関与するといわれている骨形成性細胞増殖因子である Bone morphogenetic protein⁸ の、肺腺癌細胞における骨形成に対する関与を免疫組織学的に検討した。吉田らも BMP の関与の可能性を推測していたが²、今回われわれは、抗 BMP2 及び抗 BMP4 モノクローナル抗体を用いて、骨形成を伴う肺腺癌の骨形成性細胞増殖因子産生を検討した。組織学的には BMP2 陽性腺癌細胞の分布は癌病巣中の骨形成巣周囲に多く、骨形成巣周囲の癌細胞の半数以上に BMP2 の発現を認めた。BMP4 に関しては陽性細胞は認められなかった。本症例における骨形成のメカニズムは、BMP2 陽性細胞の分布ならびに細胞増殖因子の一般的作用機序から考えると、癌細胞で産生された BMP2 が、胞巣内の間質に存在する多能性間葉系細胞に直接作用し骨が形成された可能性を示唆する。しかしながら癌細胞で産生された BMP2 がホルモン様作用で間質増生の盛んな部分を標的として骨が形成された可能性も否定はできない。また、コントロールとして用いた骨形成を認めない腺癌症例の標本中でも、わずかに BMP2 陽性細胞の認められる例 (12 例中 2 例) もあった。BMP2 は肺癌病巣中に骨形成を誘導する要因の 1 つの候補であるが、現段階では単独の作用で骨が形成されたとは断言できない。むしろ BMP2 をはじめ他の細胞増殖因子ならびにホルモン等の液性因子、ある

いは病巣内の特殊な条件についてもさらに検討を必要とすると考えられる。

REFERENCES

1. Cooney T, Sweeney EC, Luke D. Pulmonary carcinoid tumors: a comparative regional study. *J Clin Pathol.* 1979; 32:1100-1109.
2. 吉田勝明, 森永正二郎, 弦間昭彦, 他: 骨形成を伴う肺腺癌の1例. *肺癌*. 1988;28:87-92.
3. 土屋貴昭, 西村善博, 船田泰弘, 他. 中心部骨形成を伴った原発性肺腺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2000;38:283-287.
4. 福瀬達郎, 康 天志, 奥村典仁, 他. 原発性肺癌組織内に骨組織を認めた1例. *肺癌*. 1990;30:267-272.
5. Good CA, McDonald JR. Roentgenologic evidence of calcification in a peripheral bronchogenic carcinoma. *Staff Meetings of the Mayo Clinic.* 1956;31:317-321.
6. McLendon RE, Roggli VL, Foster WL, et al. Carcinoma of the lung with osseous stromal metaplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109:1051-1053.
7. Hayakawa K, Murata O, Ishizeki K, et al. A case of pulmonary ossified adenocarcinoma with marked osteoplastic bone metastasis. *Lung Cancer.* 1997;18:265-268.
8. Wozney J. Bone morphogenetic proteins. *Progress in Growth Factor Research.* 1989;1:267-280.