

長期生存を得た肋骨原発骨内分化型骨肉腫の1切除例

大浦裕之¹・石木幹人¹・広瀬正秀¹・
富地信和²・高山和夫²・橋本邦久³

要旨 **背景**．骨内分化型骨肉腫は，長期の臨床経過をたどる低悪性度骨腫瘍として最近知られるようになった骨肉腫の1亜型である．その肋骨原発は非常に稀であり，今回報告する．**症例**．45歳男性，38歳時(昭和63年)より胸部X線写真上，右胸壁の異常影を指摘されていた．平成7年4月近医を再受診した際，腫瘤影の増大が認められ，同年6月当科紹介となった．胸部X線写真上では，右胸壁より上肺野に突出する4cm大の辺縁整の腫瘤影を認めた．胸部CTでは右第4肋骨に内部不均一な腫瘍を認めた．悪性骨腫瘍の可能性を考慮し同年7月18日手術を施行，右第4肋骨の部分切除および上下肋間筋の合併切除を施行した．術後の病理組織検査にて右第4肋骨原発の骨内分化型骨肉腫と診断された．術後は化学療法や放射線療法を施行しなかったが，約7年経過した現在，再発なく生存中である．**結論**．骨内分化型骨肉腫の組織診断は困難であるが，本例では組織学的に骨周囲組織への浸潤像が fibrous dysplasia との重要な鑑別点となった．さらに，腫瘍を完全切除できたことが，初回発見時より14年という長期生存に寄与したものと考えられた．(肺癌．2003;43:23-27)

索引用語 骨内分化型骨肉腫，肋骨原発，長期生存，Fibrous dysplasia

A Case of Intraosseous Well-differentiated Osteosarcoma of the Rib With Long-term Survival

*Hiroyuki Oura¹; Mikihiro Ishiki¹; Masahide Hirose¹;
Nobukazu Tomichi²; Kazuo Takayama²; Kuniyoshi Hashimoto³*

ABSTRACT **Background.** Intraosseous well-differentiated osteosarcomas (IWDOS) are rare and commonly originate in the extremities as conventional osteosarcoma. We reported a very rare case of IWDOS of the right rib. **Case.** A 45-year-old man was admitted to our hospital because of an abnormal shadow on chest roentgenogram in April, 1995. He had once been examined at another hospital because of abnormal findings on the chest X-ray film detected by a mass screening program in November, 1988. His chest X-ray film showed a tumor shadow (4.0 × 5.0 cm) on the chest wall protruding into the upper right lung field. The tumor shadow had slightly enlarged in size compared to previous examinations. Chest CT revealed a heterogeneous tumor with calcification fixed on the 4th rib, but which did not infiltrate the surrounding tissues. Bone scintigram showed an abnormal accumulation at the site of the chest wall tumor. Because of the possibility of malignancy, an en bloc excision of the tumor was performed, including the right 4th rib and surrounding intercostal muscles with a sufficient surgical margin on July 18, 1995. The histologic examination revealed IWDOS of the right 4th rib. The patient underwent no additional adjuvant chemotherapy nor radiation therapy postoperatively and is now alive and well, without any sign of recurrence, 7 years after the operation. **Conclusion.** It was very difficult to diagnose IWDOS histologically. In this case, the infiltrative feature of tumor was an important finding in dif-

岩手県立中央病院¹呼吸器外科，²病理診断センター；³圭友会病院。

別刷請求先：大浦裕之，岩手県立中央病院呼吸器外科，〒020-0066 岩手県盛岡市上田1-4-1 (e-mail: teddy@ka2.so-net.ne.jp)。

Department of ¹Thoracic Surgery, ²Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital, Japan; ³Keiyukai Hospital, Japan.

Reprints: Hiroyuki Oura, Department of Thoracic Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital, 1-4-1 Ueda, Morioka, Iwate 020-0066, Japan (e-mail: teddy@ka2.so-net.ne.jp)

Received August 8, 2002; accepted September 13, 2002.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

ferentiating IWDOS from fibrous dysplasia. Moreover, wide excision at initial operation seemed to correlate with long-term survival in this case of a rare variant of osteosarcoma. (*JJLC*. 2003;43:23-27)

KEY WORDS Intraosseous well-differentiated osteosarcoma, Rib origin, Long-term survival, Fibrous dysplasia

はじめに

骨内分化型骨肉腫 (intraosseous well-differentiated osteosarcoma, IWDOS) は良性腫瘍との鑑別が困難なほど腫瘍細胞の異型性が弱く、長期の臨床経過をたどる低悪性度骨腫瘍として最近知られるようになった骨肉腫の 1 亜型である¹⁻⁴。今回、14 年という長期間にわたり臨床経過を追跡し得た、稀な肋骨発生骨内分化型骨肉腫の 1 切除例を経験したので報告する。

症 例

症例：45 歳，男性。

主訴：胸部異常影。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 63 年 (38 歳時) の検診時に，近医にて胸部 X 線写真上，右胸壁から肺野に突出する異常影を指摘されたが経過観察となっていた。平成 7 年 4 月咳嗽にて近医を再受診した際，胸部 X 線写真上腫瘍影の増大傾向が認められ，精査目的に同年 6 月当科紹介となった。

入院時現症：身長 171 cm，体重 56 kg，貧血，黄疸を認めず。表在リンパ節を触知せず。また，右側胸部の第 4 肋骨に一致する部位に軽度の圧痛と腫脹を認めた。同部の皮膚の発赤は認められなかった。

入院時検査所見：血清 ALP，Ca，CRP 値に異常を認めなかった。また，他の血液一般検査，生化学検査，tumor marker (CEA，SCC，Pro GRP，NSE) においても，異常を認めなかった。

胸部単純 X 線所見 (Figure 1)：右第 3 肋間に一致する部位に，4 × 5 cm 大で肺野に突出し辺縁に石灰化を伴う腫瘍陰影を認めた。

胸部 CT 所見 (Figure 2)：右第 4 肋骨に骨皮質の菲薄化を伴う腫瘍を認め，その内部は比較的不均一で soft tissue density と high density が混在していた。明らかな周囲組織への浸潤は認めなかった。

骨シンチグラム (Figure 3)：腫瘍部位に一致する異常集積像を認めた。

以上の検査結果から，右第 4 肋骨原発骨腫瘍の臨床診断となったが，悪性の可能性も考慮し平成 7 年 7 月 18 日手術を施行した。

手術所見：腫瘍の直上に約 10 cm の皮切をおき，腫瘍を露出して右第 4 肋骨から発生したものであることを確



Figure 1. Chest X-ray film on admission showing a 4.0 × 5.0 cm mass adjacent to the right chest wall.

認した。腫瘍縁より約 3 cm 離し，上下肋間筋を含めて右第 4 肋骨の部分切除を施行した。肉眼的に腫瘍の周囲組織への明らかな浸潤は認められず，術中診断は良性骨腫瘍であった。胸壁欠損部 (約 10 × 5 cm) はマーレックスメッシュで再建した。

切除標本の肉眼所見 (Figure 4)：右第 4 肋骨の骨内に，一部出血を伴う灰黄白色調のやや硬い線維性の腫瘍増殖が見られた (約 3.5 × 4 cm)。

病理組織所見：組織学的には，骨内の腫瘍は異型性に乏しい線維芽細胞様の紡錘形細胞の増殖と骨ないし類骨形成からなっていた。すなわち，紡錘形細胞の密な増殖よりなる間質内に，不規則な形を示す woven bone が散在性に形成され fibrous dysplasia 様の像を呈する部分 (Figure 5A, B) や，膠原線維に富み線維性組織成分を主体とする desmoplastic fibroma (desmoid tumor) 様の像を呈する部分 (Figure 5A) などが混在して認められた。また，紡錘形を呈する腫瘍細胞の多くは核異型がごく軽度で，一部に核の大小不同や少数の mitosis (Figure 5C) がみられるのみであった。しかし腫瘍の一部では，右第

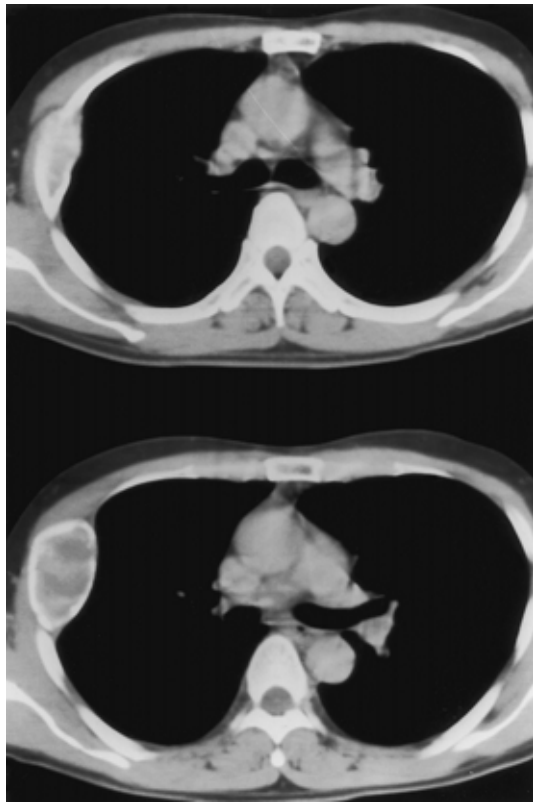


Figure 2. Chest CT showing the tumor on the right 4th rib surrounded by thin osseous layers.

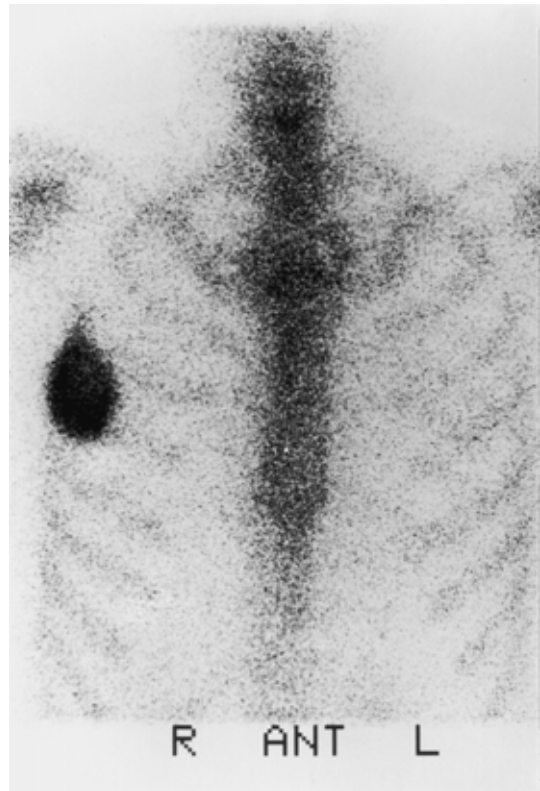


Figure 3. Bone scintigram showing abnormal uptake in the right 4th rib.

4 肋骨周囲の肋間筋組織に浸潤する像が認められた(Figure 5D).

以上の病理組織学的所見より、本例は右第4肋骨原発の骨内分化型骨肉腫(intraosseous well-differentiated osteosarcoma)と診断された。

術後経過：術後は化学療法および放射線療法等は特に施行しなかったが、術後約7年経過した現在、再発なく生存中である。

考 察

骨肉腫は若年者の長管骨幹端部に好発し、悪性度が高く、周術期の化学療法が進歩した現在においても予後不良な疾患である。しかしながら、以前よりこのような通常型骨肉腫(conventional-osteosarcoma, 以下通常型 OS)と比較して明らかに予後良好で、良性腫瘍と鑑別が困難なほど腫瘍細胞の異型性が弱く、長期の臨床経過をたどる低悪性度の骨肉腫の一群が存在することが知られている。このような低悪性度骨肉腫の中では、傍骨性骨肉腫(parosteal-osteosarcoma, 以下 Par. OS)がよく知られているが、1977年に低悪性度骨肉腫の1亜型として、Par. OSに類似した組織像で骨内に発生する分化型

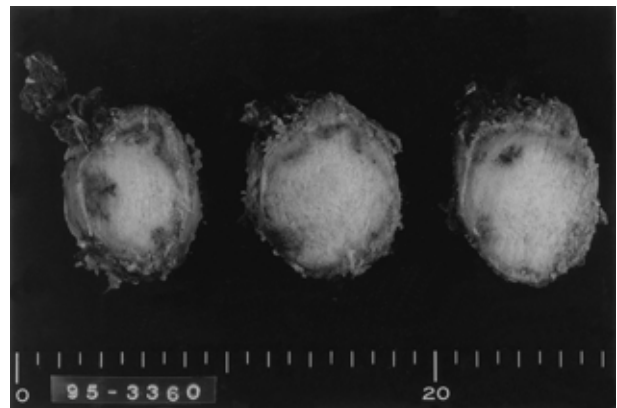


Figure 4. Cut surface of the resected right 4th rib. The fibrous, circumscribed tumor is present in the medullary cavity of the rib.

骨肉腫(intraosseous well-differentiated osteosarcoma, 以下 IWDOS)の概念が Unni らにより最初に発表され、さらに Kurt らはそれらに症例を追加して Mayo Clinic から80例の報告を行った³。それによると、IWDOSの頻度は全骨肉腫中の約2%(80/4074例)と非常に少なく、³

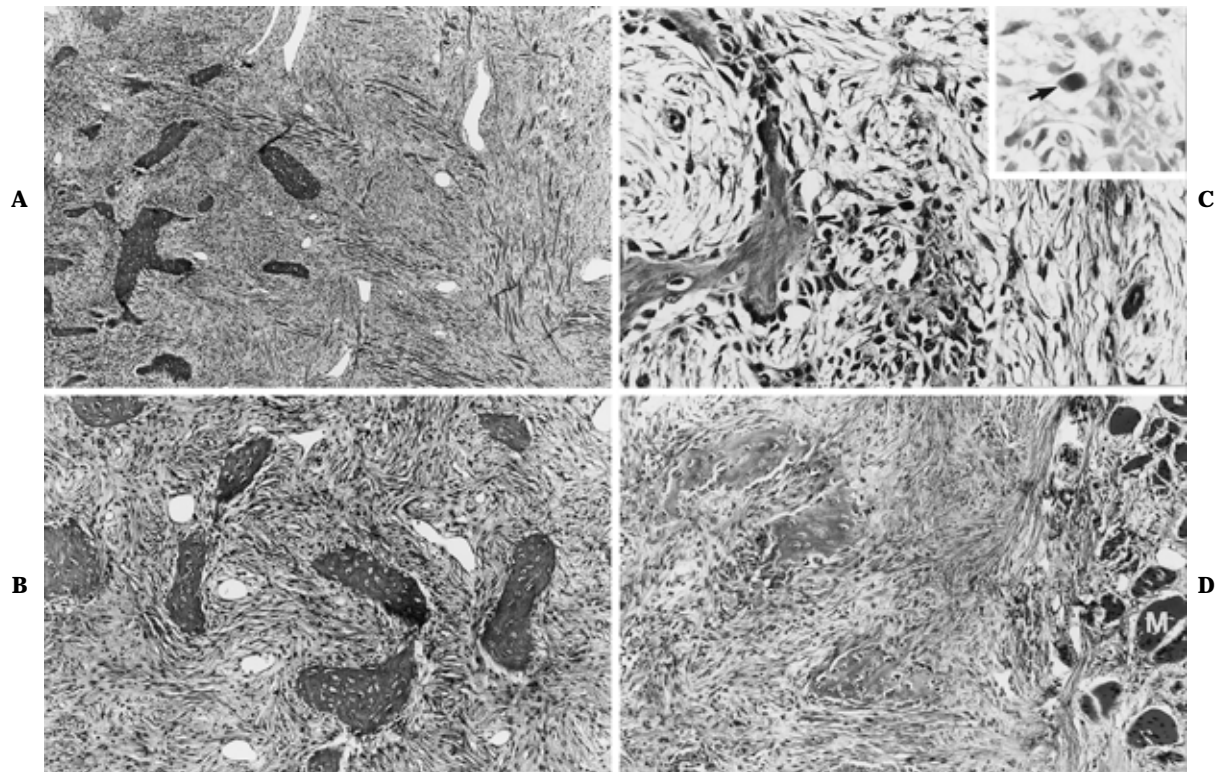


Figure 5. Microscopic features of the intraosseous well-differentiated osteosarcoma. **A.** The tumor shows fibrous dysplasia-like (left side)and desmoplastic fibroma-like(right side) pattern. **B.** Fibrous dysplasia-like pattern showing the formation of woven bones and proliferation of spindle-shaped tumor cells. **C.** Nuclear atypia with a mitotic figure (arrow) is found in the tumor cells. **D.** The tumor cells with osteoids infiltrate into the intercostal muscles (M)

そのほとんど(約80%)が通常型OSと同じく長管骨に発生するとされる³。しかし、本症例のような肋骨発生は、IWDOSの中でもさらに約4%(3/80例)と非常に稀である³。本邦においては、亀田ら⁵が東日本を中心とした多施設の検索を行い、15例のIWDOSを報告しているが肋骨発生のもはなく、おそらく本症例は肋骨発生のIWDOSの報告例としては本邦初と考えられる。

一般にIWDOSの初発症状は、通常型OSと同様に当該部位の疼痛、腫脹が主とされるが³、通常型OSと比較してその症状は弱いとされ^{2,3}。本例も無症状で検診にて偶然発見されている。さらに10歳代に多い通常型OSと比較して、発症年齢が若干高く20歳代にピークがあり、70歳代までの発症も報告されている²。本邦においても、亀田らによると発症年齢は平均28.6歳と報告されている⁵。また、性差は認められないとする見方が一般的である³。

一般的にIWDOSは、受診または診断までの経過期間が長いという特徴を有している³。この特徴と関連して、診断時には腫瘍長径が平均9cm(2~25cm)と大きい傾向があるが³。このことは、その生物学的低悪性度にある

程度反映しているものと思われる。本症例も38歳時に胸部X線写真上の異常を初めて指摘されてから、45歳時の診断までには約7年が経過し腫瘍長径は約5cm大となっていたが、その間特に症状の訴えはなかった。

IWDOSのX線学的所見、並びにCT画像所見は多彩であるものの、その大多数を占める長管骨幹端部発生の場合には、約85%が骨髄中心部に所見を有し、約66%が境界不明瞭で、周囲硬化像は12%に認められる^{2,4}。さらに骨皮質の破壊と石灰化は70%前後に見られ、骨膜反応はあまり見られず、しばしば軟部浸潤陰影を伴うことなどが特徴とされ^{2,4}。Kurtら³は、74例中61例(82%)が画像上悪性と判定可能であったとしている。しかしながら、これまでのIWDOSの報告においては、本症例のような肋骨等の扁平骨発生における画像上の特徴的所見はほとんど記載されていない^{2,3}。実際、本症例においては術中診断は良性骨腫瘍であり、術後の組織学的検査にて初めて確定診断に至ったことから、扁平骨発生のIWDOSの術前診断が困難であることを示唆しているものと思われる。

組織学的に、IWDOSは紡錘形の腫瘍細胞の増殖と類

骨・骨形成を基本とし^{3,6} Par. OS, desmoplastic fibroma, fibrous dysplasia の pattern を示し³ また各種 pattern が混在して認められることが多い⁶ 腫瘍細胞の核異型はごく軽度で核分裂像も少ない(1~2個/10視野)ため組織診断が難しく, fibrous dysplasia, Par. OS, desmoplastic fibroma との鑑別が必要である^{3,4,6,7} IWDOS は,特に fibrous dysplasia との鑑別は容易ではなく,腫瘍による骨周囲組織への浸潤傾向が最も重要な鑑別点として挙げられる^{3,6} 一方, Par. OS では,骨外に腫瘍を形成し,骨内病変を有しないこと, desmoplastic fibroma では骨ないし類骨の形成を示さないことが鑑別点とみなされる. 本例では骨内に増殖する腫瘍は desmoplastic fibroma 様の疎密な線維性間質を背景にして, fibrous dysplasia 様の woven bone が散在性に形成され, また腫瘍細胞に一部軽度の異型性が見られ, さらに肋骨周囲の肋間筋組織に一部腫瘍の浸潤像が認められたことにより, 肋骨原発の IWDOS と診断された.

治療は広範囲切除が第一選択となる^{2,3,5} 不完全切除または搔爬では再発は必発であるとされ, 加えて transformation により, 通常型 OS の臨床経過と同じ態度を示す高悪性度病変に変化する可能性が高いことが報告されている^{3,4} Kurt ら³ は, 再発時に通常型 OS に移行したものが約 15% で, 再発後は極めて予後不良であったとしている. 予後が十分に期待できる疾患であることから, 初回完全切除は IWDOS の治療上最も留意すべき点であ

ると考える. 本症例においては, 術後の病理組織検査により肋骨および肋間筋断端において, 組織学的に腫瘍の遺残がないことを確認しており, 完全切除できたことが, 初回発見時より 14 年という長期生存に寄与したものと考えられた.

なお, 本論文の要旨は第 41 回日本肺癌学会総会(平成 12 年 11 月, 於東京)において発表した.

REFERENCES

1. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, et al. Parosteal osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1976;37:2466-2475.
2. Unni KK, Dahlin DC, McLeod RA, et al. Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. *Cancer*. 1977;40:1337-1347.
3. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer*. 1990;65:1418-1428.
4. Mirra JM. Primary, low-grade intramedullary variants. Mirra JM, ed. *Bone Tumors*. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1989:359-383.
5. 亀田典章, 蛭田啓之, 秋間道夫, 他. 骨内分化型骨肉腫. 病理と臨床. 1991;9:313-320.
6. 整形外科病理 悪性骨腫瘍取扱い規約. 東京: 金原出版; 2000:97-98.
7. 菅野 勇, 長尾孝一. 線維性骨異形成, osteofibrous dysplasia, 分化型骨肉腫の鑑別診断. 病理と臨床. 1999;17:1039-1043.