

CASE REPORT

骨形成を伴う原発性肺癌の1切除例

日野佑美¹・梶 政洋¹・宮原尚文¹・
小林 零¹・末舛恵一¹

Primary Lung Adenocarcinoma with Stromal Ossification
Showing Slow Growth

Yumi Hino¹; Masahiro Kaji¹; Naofumi Miyahara¹;
Rei Kobayashi¹; Keiichi Suemasu¹

¹Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** While benign lung tumors are sometimes associated with calcification, malignant lung carcinoma is also occasionally associated with calcification. However, lung adenocarcinoma with stromal ossification is extremely rare. **Case.** Computed tomographic examination of a 60-year-old man showed an abnormal nodular lesion with calcification. Positron-emission tomograph revealed a nodular lesion with no abnormal uptake of the tracer. Subsequently, the size of the nodule increased slightly, and he underwent an operation. Excisional biopsy of the nodule revealed lung adenocarcinoma, and we performed right upper lobectomy with hilar and mediastinal lymph node dissection. Postoperative pathological examination revealed the presence of an ossification island in the center of the stroma of the nest of the adenocarcinoma. **Conclusion.** We reported the case of a patient with lung adenocarcinoma with stromal ossification. When the tumor with calcified part increases slightly in size, a diagnostic procedure considering the probability of cancer should be performed.

(JLCC. 2012;52:393-396)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Adenocarcinoma, Ossification

Reprints: Yumi Hino, Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Central Hospital, 1-4-17 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan (e-mail: y-hino@saichu.jp).

Received January 11, 2012; accepted June 12, 2012.

要旨 — **背景.** 一般的に石灰化を伴った肺腫瘍の場合良性腫瘍であることが多いが、まれに肺癌でも石灰化を伴うことがある。しかし骨形成を伴う原発性肺癌は非常にまれである。**症例.** 60歳男性。検診の胸部CTで右S²に16×10 mm大の内部に石灰化を伴った不整形の腫瘍影を認めた。PET-CTでは病変に集積はなく、2ヶ月後に再検したところ軽度の増大傾向を認めたため、悪性腫瘍の可能性も否定できないことから手術を施行した。術中

生検で原発性肺癌の診断となり、右肺上葉切除・リンパ節郭清術を施行した。組織学的所見では内部に骨化を伴った原発性肺腺癌であった。**結論.** 非常にまれな骨形成を伴った原発性肺癌症例を経験した。少しでも増大傾向を示した際には、たとえ石灰化を伴う病変でも、肺癌である可能性も念頭に置き診断を行う必要がある。

索引用語 — 原発性肺癌, 腺癌, 骨化

¹東京都済生会中央病院呼吸器外科。

別刷請求先: 日野佑美, 東京都済生会中央病院呼吸器外科,
〒108-0073 東京都港区三田1丁目4-17 (e-mail: y-hino@saichu.jp).

jp).

受付日: 2012年1月11日, 採択日: 2012年6月12日。

はじめに

肺腫瘍に関して、一般的にCT所見において石灰化を伴っている場合は良性肺疾患を考えやすいが、低頻度であるものの原発性肺癌でも石灰化を来すことはある。¹しかし、骨形成を伴う原発性肺癌は非常にまれである。今回我々は骨形成を伴う原発性肺癌症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：60歳，男性。

主訴：なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：56歳時に直腸癌に対し手術。

現病歴：検診の胸部CTで右S²に、16×10 mm大の内部に石灰化を伴った不整形の腫瘍影を認め当科に紹介受診した。PET-CTでは同部位に集積はなく、2ヶ月後に再検したところ病変は18×11 mm大と軽度の増大傾向

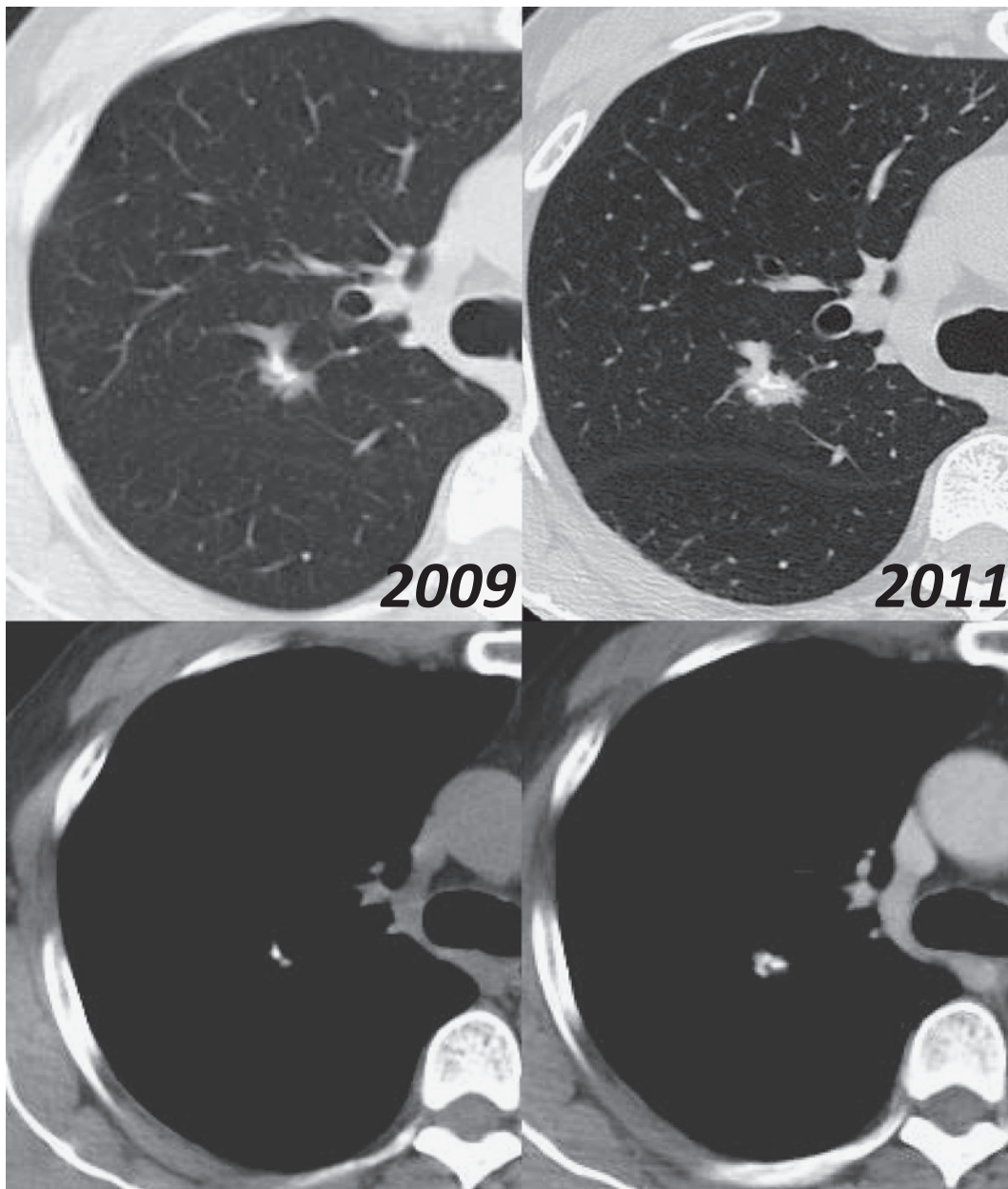


Figure 1. Chest CT shows a mass with high density area resembling calcification in the right S². The tumor had slightly increased in size since 2009.

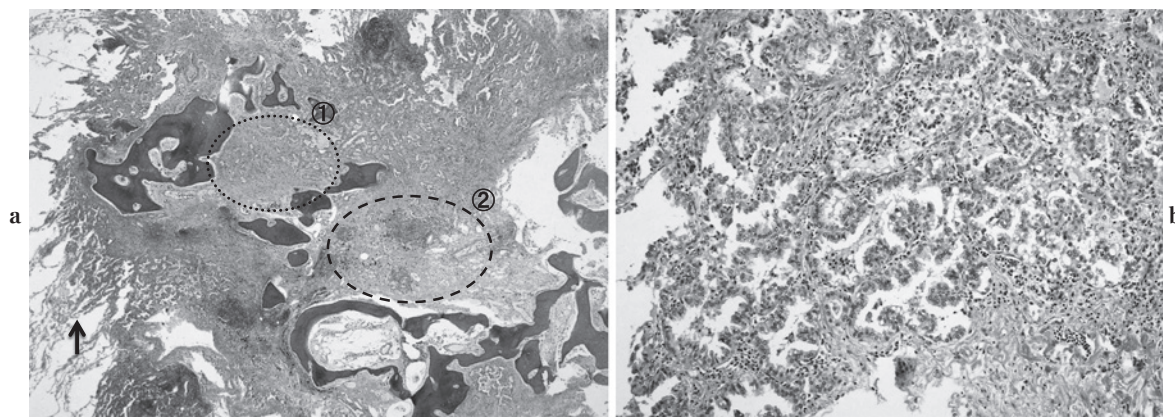


Figure 2. Histological findings of the resected tumor. **a:** The center of the tumor composed of a marked stromal component containing some calcification. The arrow indicates the line between tumor and normal alveolar architecture. The tumor stroma consists of regions either contain (①) or free from malignant cells (②). **b:** The tumor consists of papillary adenocarcinoma (hematoxylin and eosin stain, high power field).

を認めたため、悪性腫瘍の可能性も否定できないことから手術の方針となった。

入院時血液検査所見：腫瘍マーカーでCEAが9.4 ng/mlと上昇を認めた。

入院時胸部CT：右肺S²に最大径17 mm大の不整形で軽度の胸膜嵌入像を伴った腫瘤影を認めた。腫瘤内部の大半は石灰化と思われる高吸収域で占められていた。明らかなリンパ節転移は認めなかった。また後方視的に確認したところ、当初初診までのCT所見上は極めて緩徐な増大傾向を示していた (Figure 1)。

PET-CT：明らかな集積は認めなかった。

入院後経過：頭部MRI上も明らかな転移はなく、右肺癌疑いcT1aN0M0 cStage IAの診断で手術を施行した。

手術所見：臓側胸膜面に明らかな異常所見はなく、病変を確認後に胸腔鏡下肺部分切除を施行した。迅速病理診断で原発性肺腺癌の診断となり、胸腔鏡下右肺上葉切除とリンパ節郭清を施行した。

病理学的所見：切除標本では腫瘍の大きさは17×9 mmの硬化を伴う白色調の腫瘤であった。組織像は大部分が乳頭腺癌であり、腫瘍中心部には周囲に線維化巣を伴った骨梁を伴う骨形成像を認めた。線維化巣を占める間質細胞には異型を認めなかった。腫瘍細胞と骨化部分との関連性はなかったが、骨化を伴った原発性肺腺癌と診断した (Figure 2a, 2b)。

考 察

一般的にCTで石灰化を伴う病変は良性腫瘍である頻度が高いが、本症例は画像で石灰化を示した部分は病理組織学的には骨成分であり、また病変は原発性肺腺癌であった。まれながら画像検査上石灰化を伴う悪性腫瘍も

存在することを認識しておくことが非常に重要である。

また、肺内に骨形成を認めた際には、その所見によっては骨形成を来しうる基礎疾患の存在の否定が必要な場合もある。² 原発性肺癌に骨形成を伴った症例の報告は少なく、我々が検索した限りこれまでの報告例は11例のみと非常にまれであった。既報告例11例に本症例を加えた12症例の臨床病理学的背景をTable 1に示す。³⁻¹⁴ 性別の内訳は男性9例、女性3例、平均年齢は62歳であった。文献から知り得た限りでは、リンパ節転移を認めたのは1例のみ、また11例が腺癌でその多くは中分化型であった。全例腫瘍間質に線維化を伴い軟骨形成は認めなかった。本症例はこれらの特徴をほぼ有しており典型例といえる。

骨病変を含む組織所見の特徴は報告により様々であり、その内容を挙げると、①骨組織の存在部位に関して、腫瘍中心部に存在する、または腫瘍との間が結合組織で隔てられている、②骨組織の存在部分の背景として、腫瘍間質に存在する、または腫瘍間質が増生した部分の中に存在する、③骨組織自体の特徴として、骨髓腔を有する場合、有さない場合、などが挙げられ一定の所見は得られていない。本症例は腫瘍間質に生じた骨髓腔を伴わない骨組織であった。

骨形成の機序として、一般的に、①線維芽細胞から骨芽細胞に分化し形成される膜内骨化、②一度形成された軟骨が破壊・吸収されて骨質を形成する軟骨内化骨が挙げられているが、これまでの報告例のいずれにおいても軟骨形成を伴わない膜内骨化による機序が考えられる。

この膜内骨化の機序としては、まず腫瘍から分泌される成長因子の他、局所の炎症を来した場合に炎症細胞から分泌されるサイトカインの一種であるTGF-βが、周囲

Table 1. Cases of Primary Lung Cancer Containing Heterotopic Bone Formation

| Author | Year | Age | Sex | pTNM | Histologic type | Subtype | Grade | Bone marrow | Stromal fibrosis | Cartilage | Necrosis |
|-----------------------|------|-----|-----|--------|-------------------------|-----------|-------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Good ³ | 1956 | 66 | M | ND | Squamous cell carcinoma | ND | ND | ND | (+) | (-) | ND |
| McLendon ⁴ | 1985 | 62 | M | ND | Adenocarcinoma | Tubular | MD | ND | (+) | (-) | ND |
| Yoshida ⁵ | 1988 | 44 | M | T2N1M0 | Adenocarcinoma | Tubular | MD | - | (+) | (-) | (+) |
| Fukuse ⁶ | 1990 | 61 | M | T2N0M0 | Adenocarcinoma | Papillary | MD-WD | ND | (+) | (-) | ND |
| Hayakawa ⁷ | 1997 | 53 | M | ND | Adenocarcinoma | Tubular | MD | ND | (+) | ND | ND |
| Tsuchiya ⁸ | 2000 | 70 | F | T1N0M0 | Adenocarcinoma | Papillary | MD | + | (+) | (-) | (-) |
| Hara ⁹ | 2000 | 70 | F | T4N2M0 | Adenocarcinoma | Tubular | MD | - | (+) | (-) | (-) |
| Hosoda ¹⁰ | 2002 | 66 | M | T2N0M0 | Adenocarcinoma | Tubular | MD | - | (+) | ND | ND |
| Ueshima ¹¹ | 2005 | 73 | F | T2N0M0 | Adenocarcinoma | Pap-Tub | MD-WD | - | (+) | (-) | (-) |
| Usami ¹² | 2005 | 46 | M | T2N0M0 | Adenocarcinoma | Tubular | PD | - | (+) | (-) | ND |
| Kato ¹³ | 2006 | 76 | M | T1N0M0 | Adenocarcinoma | Papillary | MD | + | (+) | ND | (-) |
| Our case | 2011 | 60 | M | T1N0M0 | Adenocarcinoma | Papillary | MD | - | (+) | (-) | (-) |

ND: no data, MD: moderately-differentiated, WD: well-differentiated, PD: poorly-differentiated.

組織の上皮細胞を損傷して collagen や細胞外基質を形成する機序が知られている。さらにこの腫瘍内間質の線維芽細胞などの間葉系細胞に、腫瘍から分泌された bone morphogenetic protein 2 (BMP2) や TGF- β などの骨形成因子が作用することによって骨芽細胞が誘導されると推定されている。¹⁰ その他、骨形成を伴う原発性肺癌は腺癌に多いが、これは腫瘍が腺組織由来であるため分泌能を有していること、また腺癌は緩徐な発育を示すことも多いなどの理由から、分泌された種々の因子が慢性刺激となり骨形成を来す一因となっている可能性もある。⁵ 以上のことから、画像上石灰化を伴う腫瘍性病変であっても増大傾向を示した際には、本症例のようなまれな組織像を呈する原発性肺癌の可能性も十分考慮する必要があると考えられた。

結語

骨形成を伴うまれな原発性肺癌症例を経験した。今後さらなる症例数の蓄積により、予後との関連を始めとした臨床上的特徴についても検討する余地がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理学的所見につきご教示いただいた、東京都済生会中央病院病理部向井清先生、関れいし先生、加藤優子先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

- Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:255-258.
- Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1654-1669.
- Good CA, McDonald JR. Roentgenologic evidence of calcification in a peripheral bronchogenic carcinoma. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1956;31:317-321.
- McLendon RE, Roggli VL, Foster WL Jr, Becsey D. Carcinoma of the lung with osseous stromal metaplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109:1051-1053.
- 吉田勝明, 森永正二郎, 弦間昭彦, 下里幸雄, 土屋了介, 江口研二. 骨形成を伴う肺腺癌の1例. *肺癌*. 1988;28:87-92.
- 福瀬達郎, 康天志, 奥村典仁, 桑原正喜, 鈴木庸之. 原発性肺癌組織内に骨組織を認めた1例. *肺癌*. 1990;30:267-272.
- Hayakawa K, Murata O, Ishizeki K, Saito Y, Hasegawa M, Yamakawa M, et al. A case of pulmonary ossified adenocarcinoma with marked osteoplastic bone metastasis. *Lung Cancer*. 1997;18:265-268.
- 土屋貴昭, 西村善博, 船田泰弘, 中島健雄, 穂積淳子, 小谷義一, 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.
- Hara H, Iwabuchi K, Shinada J, Yoshimura H, Kameya T. Pulmonary adenocarcinoma with heterotopic bone formation. *Pathol Int*. 2000;50:910-913.
- 細田裕, 和泉宏幸, 新謙一, 篠原直宏, 砂盛誠. 病巣内に骨形成を認めた肺腺癌の1切除例. *肺癌*. 2002;42:51-54.
- 上島康生, 栗岡英明, 山田亮詞, 内匠千恵子, 平岡範也, 大野聖子. 腫瘍間質内に骨形成した肺腺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2005;43:523-526.
- Usami N, Yoshioka H, Mori S, Imaizumi M, Nagasaka T, Ueda Y. Primary lung adenocarcinoma with heterotopic bone formation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:102-105.
- 加藤文章, 岩崎昭憲, 三好立, 中島裕康, 平山貴視, 山本聡, 他. 骨形成を伴った原発性肺腺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2006;20:856-859.
- Popelka CG, Kleinerman J. Diffuse pulmonary ossification. *Arch Intern Med*. 1977;137:523-525.