

CASE REPORT

肺性肥大性骨関節症を発症した肺扁平上皮癌の1例

宮田 亮¹・喜多村次郎¹・河野朋哉¹・
野口哲男²・黒澤 学³・田久保康隆¹

A Case of Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy Associated with Primary Lung Cancer

Ryo Miyata¹; Jiro Kitamura¹; Tomoya Konol¹;
Tetsuo Noguchi²; Manabu Kurosawa³; Yasutaka Takubo¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Clinical Pathology, Nagahama City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer is occasionally accompanied by hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPO) as a paraneoplastic syndrome. **Case.** We herein report the case of a 49-year-old man with stage IIIB pulmonary squamous cell carcinoma associated with HPO. The patient complained of clubbing of all fingers and toes and bilateral knee joint pain that had not been alleviated by treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug. Chest X-ray and chest CT scans showed a giant mass in the right upper lung field, and bone scintigraphy demonstrated an abnormal symmetrical uptake of radioisotope in the distal end of the long bones of the upper and lower extremities. We therefore diagnosed the patient with HPO, and his clinical symptoms improved after right upper lobectomy. An immunohistochemical study of the tumor cells was positive for vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). The high level of serum VEGF-A observed preoperatively decreased to the normal range after three weeks, and follow-up bone scintigraphy showed the disappearance of uptake. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy were added to the treatment regimen, and there have since been no findings of recurrence as of 20 months after the surgery.

(JLCC. 2014;54:800-805)

KEY WORDS — Lung cancer, Squamous cell carcinoma, Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy, Palliative surgery, VEGF

Received February 23, 2014; accepted August 29, 2014.

要旨 — **背景.** 肺性肥大性骨関節症は、ばち状指、長管骨の骨膜新生、関節炎を三徴とする、腫瘍随伴症候群の一つである。**症例.** 49歳、男性。前医で両膝関節痛の対症療法を受け、経過観察されていた。6か月後の胸部単純X線写真で腫瘍を指摘され、精査で非小細胞肺癌の診断が得られた。ばち状指、関節痛に伴う運動障害、骨シンチグラフィで長管骨に両側対称性の取り込みが認められることから、肺性肥大性骨関節症と診断された。対側縦隔リンパ節転移が疑われたが、急速成長を示す腫瘍による有害事象を回避する目的で姑息的に右肺上葉切除術が

行われた。術後診断は肺扁平上皮癌(pT3N3M0, c-stage IIIB)であった。関節痛は術後1日目に消失し、腫瘍切除が症状改善に強く関連しているものと考えられた。本症例で摘出肺の腫瘍細胞の免疫組織化学染色では、VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) 陽性で、血清中のVEGF-A濃度は術後3週間で基準値内に低下した。術後化学療法と放射線治療を追加し、治療開始後20か月の現在、症状の再発なく生存中である。

索引用語 — 肺癌、扁平上皮癌、肺性肥大性骨関節症、姑息的手術、VEGF

背景

肺性肥大性骨関節症 (hypertrophic pulmonary osteoarthropathy; HPO) は、ばち状指、長管骨の骨膜新生、関節炎を三徴とする、腫瘍随伴症候群の一つである。本邦では原発性肺癌に合併する頻度は0.2~5%と報告されている。¹今回我々は、HPOを合併した原発性肺癌の1症例を経験したので報告する。

症例

症例：49歳、男性。

主訴：胸痛、両側肘関節痛、両側膝関節痛、両側足関節痛。

既往歴：特記すべきことはない。

家族歴：特記すべきことはない。

喫煙歴：20本/日×29年。

現病歴：2012年3月に両膝関節痛が出現したため前医を受診し、ロキソプロフェン480mg/日の内服で経過観察されていた。同年9月中旬に偶然撮影された胸部X線写真で腫瘤影を指摘され、精査目的に当院紹介となった。

入院時現症：身長170cm、体重66kg、体温36.8℃。呼吸数10/分、脈拍70/分、整。血圧126/71mmHg、SpO₂98% (室内気下)。頭頸部、胸腹部の理学所見に異常を認めない。

四肢：両側的手指、足趾に、ばち状指が認められる。両側肘関節、両側膝関節、両側足関節に腫脹、熱感を伴う自発痛が認められる。

入院時血液検査所見：CRP 2.43mg/dlと軽度の炎症反応を認めた。CEAは5.9ng/dlと軽度上昇し、血清中ホ

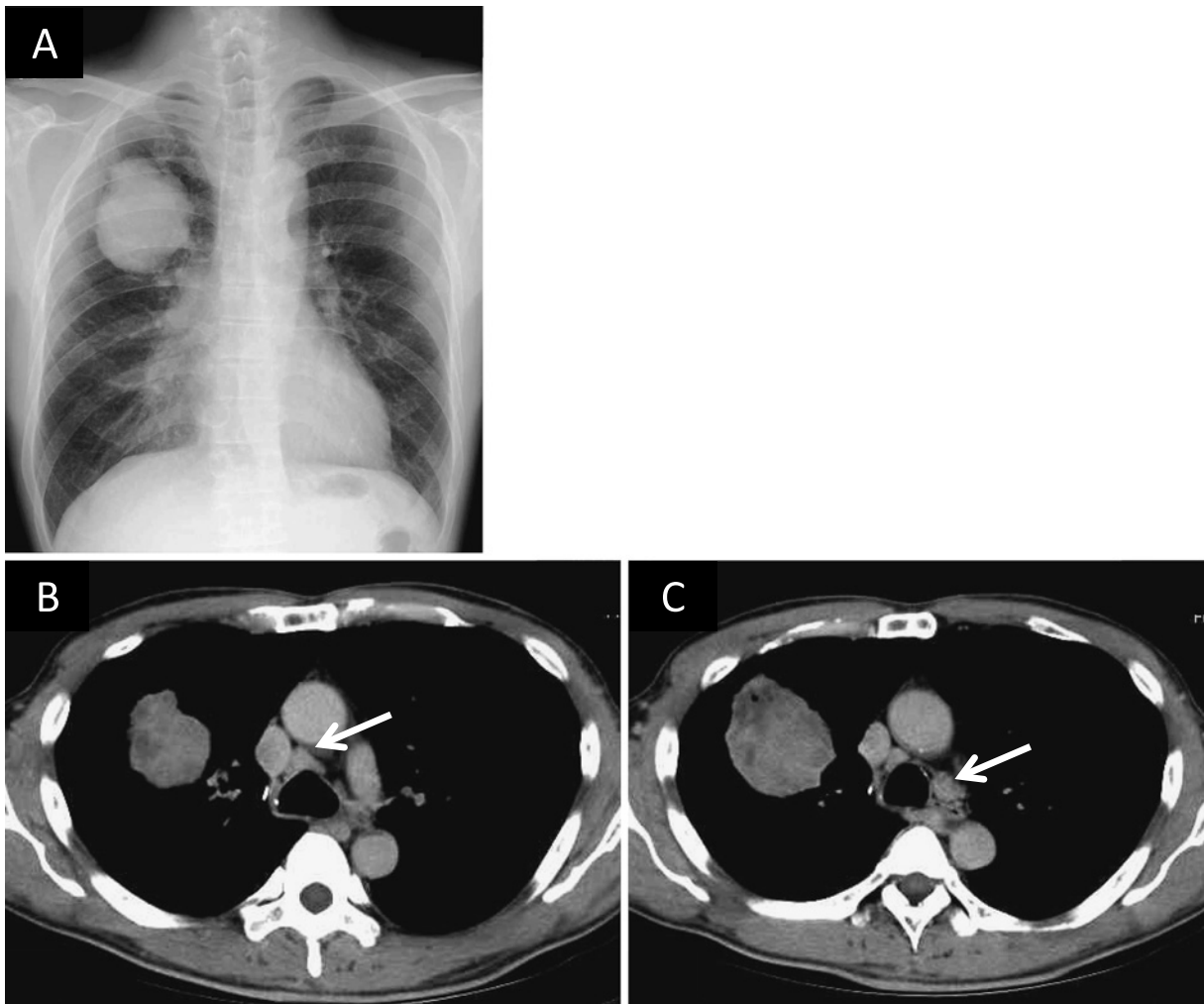


Figure 1. Chest X-ray performed on admission showing a mass measuring approximately 80 mm in diameter in the right upper lung field (A). Chest CT scan of the mediastinal region showing lymphadenopathy of the lower paratracheal lymph node (B) and subaortic lymph node (C).

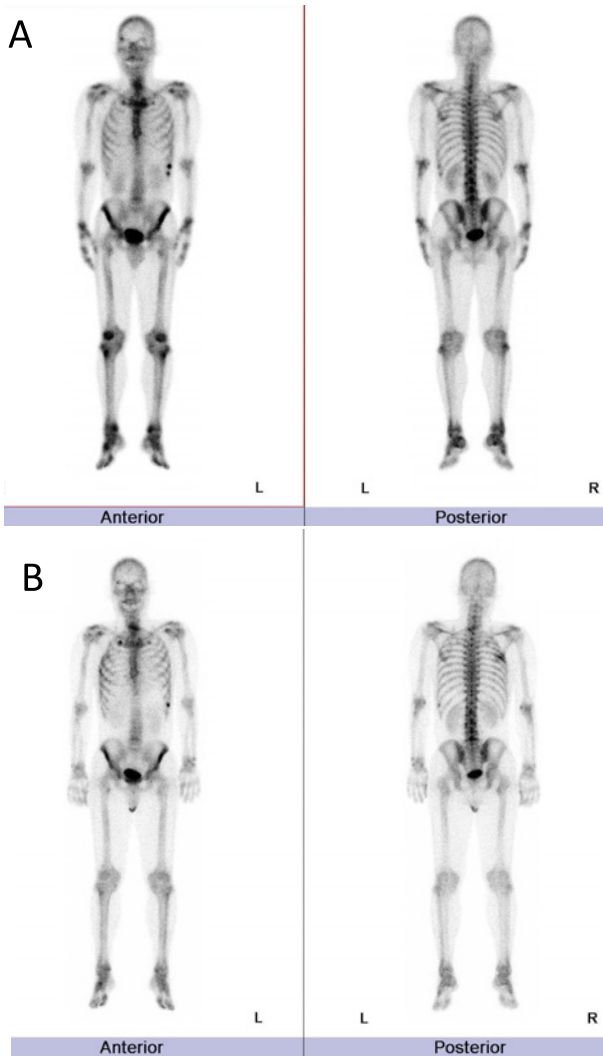


Figure 2. Preoperative bone scintigraphy showing symmetrically abnormal accumulation of radioisotope in the long bones, hand bones, foot bones and patellae. Abnormal accumulation in the lower ribs related to limb fractures was also noted (A). The abnormal accumulation had disappeared on postoperative bone scintigraphy (B).

ルモン値は growth-hormone (GH) 10.7 ng/ml, 血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) 87 pg/ml と上昇を認めた.

胸部単純 X 線写真: 右上肺野に約 8 cm の腫瘍影が認められた (Figure 1A).

胸部造影 CT: 右肺上葉 S¹ に 68×57×70 mm の腫瘍性病変を認めた. 縦隔リンパ節 (#4R, #4L) の腫大を認めた (Figure 1B, 1C).

気管支鏡検査: 経気管支生検で得られた組織における病理診断は, 非小細胞肺癌であった.

頭部造影 CT: 脳転移の所見は認められなかった.

骨シンチグラフィ (Figure 2A): 両上下肢の長管骨の

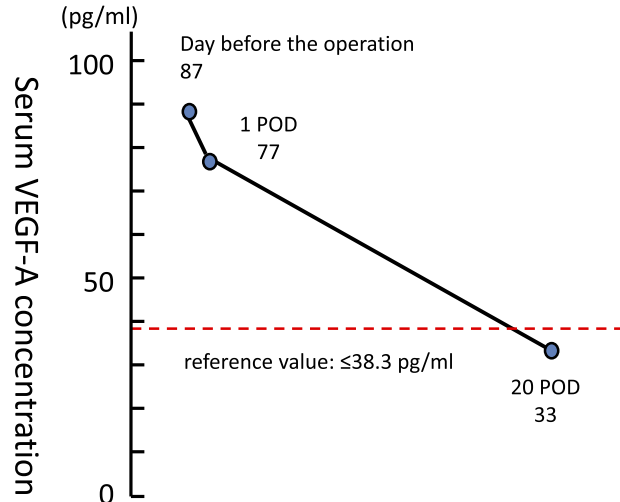


Figure 3. Time course of the serum VEGF-A level in the present case.

遠位端, 両下肢の長管骨の皮質に左右対称性の取り込みを認めた. 左下位肋骨の集積は骨折による変化で, 肺癌の骨転移を疑わせる所見は認めなかった.

以上より, HPO を合併した原発性肺癌, cT3N3M0 stage IIIB と診断されたが, 腫瘍の成長が早いことから, 腫瘍の急速成長に伴う腫瘍壊死や出血の危険性を考慮し, 姑息的な右肺上葉切除術を含めた集学的治療を行う方針とした.

入院後経過: 十分なインフォームドコンセントを行った後, 同年 10 月下旬に右肺上葉切除術, リンパ節郭清 (ND2a) を行った. 関節痛は術翌日に消失し, 術後 6 日目に退院した. 血清中の VEGF-A 値は, 術後 3 週間経過時に陰性化した (Figure 3).

病理組織学所見 (Figure 4): 腫瘍は最大径 9 cm で, 異型の目立つ, 細胞質が好酸性の多角形細胞の密な浸潤性増殖像からなり, 免疫組織化学染色による検討では, TTF-1 陰性, CK5 は一部に陽性で, 扁平上皮癌と診断された. また, 約 40% の腫瘍細胞の細胞質内において, VEGF-A の中等度の陽性所見が認められた. 郭清が可能であった範囲の縦隔・肺門リンパ節に転移を認めなかった (#2R: 0/7, #4R: 0/11, #10: 0/1, #11s: 0/1).

術後経過: 術後に化学療法を CBDCA (AUC 5, on day 1) + S-1 (60 mg/m², on day 1-14) のプロトコルで 4 コース行った. 術後 6 週間経過時の骨シンチグラフィでは, 異常集積の消失を認めた (Figure 2B). 4 コース終了後の経過観察目的で撮影した胸部 CT で, 対側縦隔リンパ節 (#4L) に径和で 10% 程度の腫大が認められた. FDG-PET/CT を行ったところ, 同リンパ節に FDG の集積 (SUVmax 3.9) が認められたことから, リンパ節転移が顕在化したものと考えられた. しかし HPO の再燃は

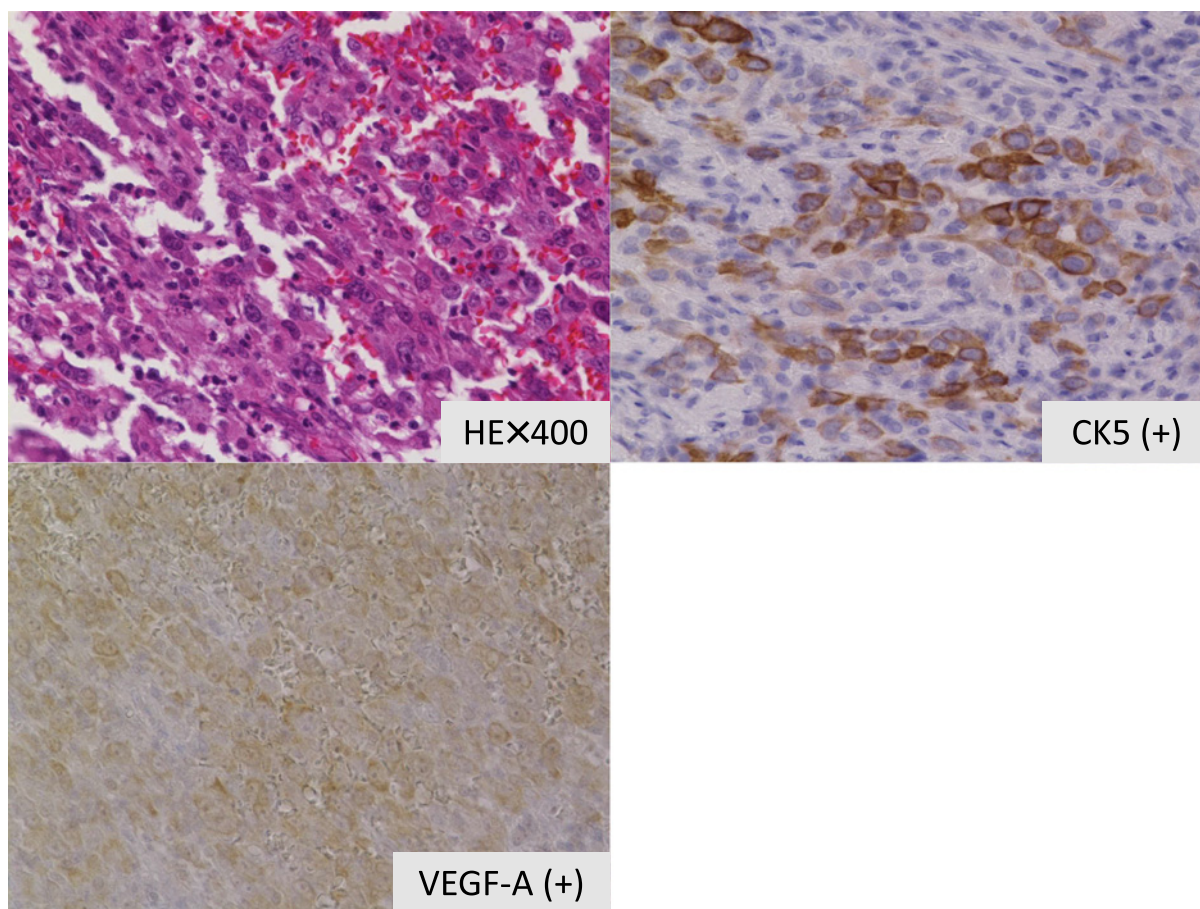


Figure 4. Histological findings of the tumor. HE staining of the tumor revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma. Immunohistochemistry demonstrated the expression of CK5 and VEGF-A in the tumor.

認められなかった。放射線治療を行い、術後 20 か月の現在、症状の再燃、腫瘍の再発なく生存中である。

考 察

肥厚性骨関節症 (hypertrophic osteoarthropathy ; HOA) は、ばち状指、長管骨の骨膜新生、関節炎を三徴とする症候群である。慢性肺疾患に合併し二次性に発生するものを HOA のなかでも HPO と呼ぶ。HPO の基礎疾患としては原発性肺癌、転移性肺腫瘍、気管支拡張症、膿胸、肺線維症、肺結核などがあるが、そのなかでも原発性肺癌に伴うものが最も多く報告されている。^{2,3} 組織型としては腺癌および扁平上皮癌に多いとされている。欧米では肺癌の約 3~10% 前後に認めるとされているが、⁴ 本邦では 0.2~5% と低い。¹

HPO の診断は、肺病変を原発としていること、ばち状指や四肢の腫脹を認め、関節痛に伴う運動障害が存在すること、骨単純 X 線写真上、長管骨遠位端の骨膜新生が認められること、骨シンチグラフィにて長管骨遠位端を中心に両側性に集積を認めること、などからなされる。²

骨シンチグラフィは単純 X 線写真で検出できないような微かな骨膜肥厚を描出することが可能であり、診断に有用とされている。⁵ 本症例は原発性肺癌が存在し、ばち状指、関節痛に伴う運動障害が存在することや、骨シンチグラフィの所見から HPO と診断した。本症例の術前の臨床病期は cT3N3M0 で、通常は手術適応とならないが、N3 症例に摘出術を行い症状が軽減した報告があり、⁶ 本症例も quality of life (QOL) 改善の目的で切除術を行った。その結果、疼痛は術翌日に消失し、姑息的切除が疼痛コントロールに有用であった。しかし、不完全切除でも腫瘍量を減らすことによって HPO の症状が軽減できるかどうかについては現時点では十分なエビデンスを有してはおらず、さらに検討を要する。

HPO においてばち状指が出現する原因は、四肢骨病変部に血流増加がみられ、これによる爪床部の圧負荷が起り軟部組織や骨膜の増殖がもたらされるためと考えられている。⁷ この血流増加の原因として、これまでに GH、トランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor) β 1、プロスタグランジン、VEGF、血小板

Table 1. Characteristics of the Cases of Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy Associated with Lung Cancer Reported in Japan (1983.1-2012.7)

Age	35-87 [Median 62]	Therapy	
		Operation	51
Sex		Chemotherapy	7
Male	56	Chemoradiotherapy	6
Female	15	BSC	3
		Radiotherapy	1
Pathology			
Ad	51	Post-therapeutic pain	
SqCC	10	Disappeared	45
LCLC	7	(Operation/non-operation: 40/5)	
NSCLC	2	Improved	17
SCLC	1	Not changed	2
		Deterioration	0
Tumor size		Efficacy of operation	
<2 cm	3	Time to disappearance of pain (n=40)	
2.1-3 cm	8	Approximately 1 week	35 (87.5%)
3.1-5 cm	23	More than 1 week	6 (15.0%)
5.1-7 cm	21		
7.1- cm	20		

Ad, adenocarcinoma; SqCC, squamous cell carcinoma; LCLC, large cell lung carcinoma; NSCLC, non-small cell lung carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma; BSC, best supportive care.

由来増殖因子 (platelet-derived growth factor ; PDGF) などの関与が指摘されてきた。² HOA に関連する様々な疾患で血小板や血管内皮細胞の活性化が起こっており、また、血漿中や組織中では VEGF の過剰発現が報告されていることから、HOA の発症には VEGF が強く関連しているものと、近年では考えられている。⁸ VEGF には VEGF-A, -B, -C, -D, -E のサブタイプがあり、血管内皮細胞に発現している VEGFR1 と VEGFR2 に VEGF-A が結合することにより有糸分裂が活性化され、血管新生が促進される。⁹ また、VEGF の過剰発現は腫瘍の増殖と予後不良に関連があるとされ、サブタイプ別でみると VEGF-A は腺癌、VEGF-C は扁平上皮癌の予後不良因子とされる。⁹

医学中央雑誌で「肺癌」、「肺性肥大性骨関節症」のキーワードで検索したところ、自験例を含め、国内では 1983 年 1 月から 2012 年 7 月の間に 71 症例の肺癌に関する HPO が報告されている (Table 1)。組織型としては腺癌が 51 例 (71.8%) と最多で、腫瘍の最大径は 3 cm を超えるもの (85.3%) に多い傾向がみられた。初期治療としては手術が 51 例、化学療法が 7 例、放射線化学療法が 6 例に行われており、これらの治療に反応がみられた症例ではいずれも関節痛は消失または軽快していた。特に手術が行われた症例においては疼痛が消失した症例は 40 例で、そのうち術後 1 週間程度で症状が消失した症例は

35 例 (87.5%) あり、なかでも 6 例 (15.0%) は術後の覚醒直後に疼痛が消失していた。血清 VEGF 値に関しては自験例を含めて 5 例で測定され、¹⁰⁻¹³ そのうち 4 例では自験例と同様に切除後に著明な低下を認めた、症状の改善と血清ホルモン値の相関が推定された。

結 語

肺扁平上皮癌に併発した HPO の 1 例を経験した。HPO の関節症状は腫瘍切除により著明に軽快することが報告されており、本症例のような進行肺癌に対しても手術を含む集学的治療により QOL の改善が期待されると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 54 回日本肺癌学会総会 (東京都千代田区) にて発表した。

REFERENCES

1. 平潟洋一, 北村 論. 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. 日本胸部疾患学会雑誌. 1995;33:1080-1085.
2. 高橋 守, 入江真大, 野口未紗, 藤原敦史, 山科明彦, 中野 淳, 他. 肺腺癌切除により著明に改善した肺性肥大性骨関節症の 1 例. 倉敷中央病院年報. 2011;73:101-105.

3. Sarkar M, Mahesh DM, Madabhavi I. Digital clubbing. *Lung India*. 2012;29:354-362.
4. Coury C. Hippocratic fingers and hypertrophic osteoarthropathy. A study of 350 cases. *Br J Dis Chest*. 1960;54:202-209.
5. Rosenthal L, Kirsh J. Observations on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Radiology*. 1976;120:359-362.
6. 及川将弘, 内山貴堯, 山岡憲夫, 山崎直哉, 佐野 功, 辻浩一, 他. 肺性肥大性骨関節症を合併した肺癌の3切除例. 大分県立病院医学雑誌. 2003;32:84-89.
7. Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:57-62.
8. Martínez-Lavín M. Exploring the cause of the most ancient clinical sign of medicine: finger clubbing. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:380-385.
9. Bremnes RM, Camps C, Sirera R. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: the prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood. *Lung Cancer*. 2006;51:143-158.
10. 長田光司, 久場睦夫, 金森修三, 大湾勤子, 喜屋武邦雄, 大田守雄, 他. GH, VEGFが高値であった肺性肥大性骨関節症を伴った肺癌の1例. 国療沖縄病院医学雑誌. 2001;21:56-60.
11. 朝比奈肇, 山本宏司, 小倉滋明, 大澤久慶, 田中明彦, 小川弥生, 他. 手術後GH, TGF- β 1の改善を認めた肺性肥大性骨関節症を合併した肺癌の1例. 市立札幌病院医誌. 2002;62:183-187.
12. 関恵理奈, 高橋伸政, 池谷朋彦, 村井克己, 星 永進. 血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 高値を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺癌の1例. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2007;21:555-559.
13. 原 靖果, 松浦圭文, 滝口寛人, 天久康純, 沼倉忠久, 堀江孝至, 他. 手術後改善を認めた肺性肥大性骨関節症合併肺腺癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2010;48:966-971.