

## 肺癌の治療により Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy の改善を認めた 1 例

菊池 章, 杉山 正 春\*

### はじめに

Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy (以下 HPO と略す) は長管骨, 中手骨, 中足骨等の骨膜に最終的に骨形成を来す良性病変で, しばしば肺癌に合併する。HPO の臨床上的意義として, 骨の疼痛のため肺癌骨転移と誤まれることと肺癌病態の指標となりうる事が挙げられている。

今回, 肺扁平上皮癌に対する CDDP と放射線照射により, HPO の消褪が骨シンチグラフィ(以下骨シンチと略す)と X 線撮影で確認できた症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 金○真○, 71 歳, 男

現病歴: 1984 年 11 月頃より咳嗽, 喀痰を生じたが放置, 1985 年 2 月には腰部から下肢にかけての脱力感を生じ, 漸次悪化して半年後には 15 分ほどしか立っていられなくなった。同年 10 月には血痰のほか両下肢痛と浮腫も加わって起立不能となり, 11 月某内科開業医を受診し胸部 X 線撮影で右肺腫瘤影を指摘され, 11 月 8 日本院内科に紹介された。

現症: 治療開始時の胸部 X 線正面像(図 1)では右中野に境界不鮮明の約 90×120 mm の腫瘤状陰影を認め, 側面像では S<sub>2</sub>, S<sub>6</sub> に位置すると考えられた。また右横隔膜の癒着と Phrenico-costal angle に楔型石灰化巣を認めた。内視鏡では右上葉枝入口部に莓状腫瘤があり, 同部からの試切で角化型扁平上皮癌と病理組織学的に診断されたが, 喀痰細胞診でも Class V, 扁平上皮癌と診断

されている。

下肢疼痛のため撮影された四肢骨 X 線像では, 上肢骨には異常をみなかったものの, 両側大腿骨, 胫骨, 腓骨の骨膜は左右対称的に肥厚と石灰化が

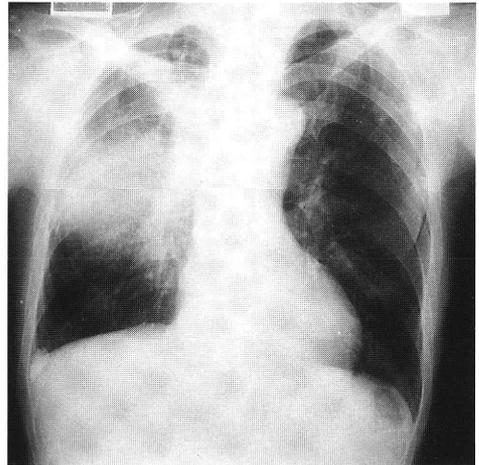


図 1. 治療開始時の胸部 X 線像  
1985 年 11 月 29 日

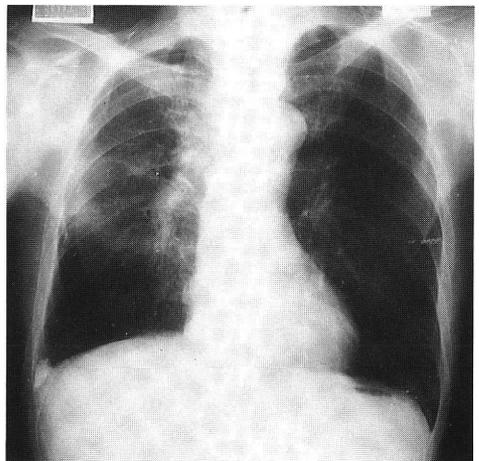


図 2. 治療終了時の胸部 X 線像  
1986 年 1 月 27 日

仙台市立病院放射線科

\* 同 内科

観察された (図3-A)。

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP を用いた骨シンチでは、単純骨 X 線像の所見と一致して大腿骨、脛骨、腓骨の長軸に沿って陽性集積が示され、とくに大腿骨では Terry のいう Double stripe sign<sup>7)</sup> が明瞭に認められた (図4-A, B)。

以上から、右上葉枝の肺扁平上皮癌、T2N2MO (Stage III) および肺性肥大型骨関節症 (HPO) と

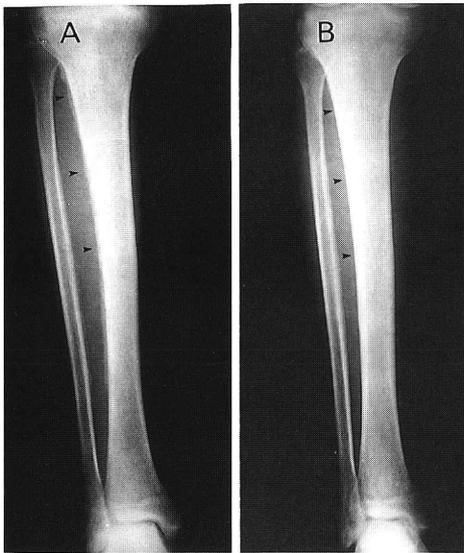


図3. A: 1985年12月3日, 著明な右脛骨の骨膜肥厚と石灰化(矢印)。B: 1986年5月6日, 照射+治療終了後3.5ヵ月で骨膜肥厚は完全に消失(矢印)。

診断した。なお両手指には著しいバチ状指を認めている。

**検査成績:** 白血球数 7,800, 赤血球数 359 万, Hb 10.6 g, Ht 33.2%, 血小板 41 万で血液像に著変をみない。肝機能では ALP が 17.0, ZTT が 16.1 といずれも軽度上昇をみた他に異常をみない。総蛋白 7.3 g, A/G 比が 0.66 と低下した他は, BUN 10.8 mg/dl, クレアチニン 0.76 mg/dl, 尿酸 4.4 mg/dl と正常値を示した。血清電解質も Na 137 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 99 mEq/L, Ca 8.9 mg/dl, P 2.8 mEq/L と正常範囲にあった。なお CEA は 3.9 と正常に対して, SCC は 37 と異常な高値を示した。血沈値は 1 時間値 95 mm, 2 時間値 130 mm と亢進していた。

**治療および経過:** 高齢と病期から手術不能と判断し, CDDP 静注と放射線照射の併用で 1985 年 11 月 29 日より治療を開始した。放射線はライナック X 線の対向 2 門照射で週 5 回, 金曜には 5 Gy を, その他の曜日には 1.2 Gy を照射する所謂不均等分割照射を行った。CDDP は週 1 回, 5 Gy の大量照射の日に合わせて 50 mg を点滴静注し, 総計 7 回 350 mg を投与した。X 線照射は最初の 46.6 Gy は 13×11 cm の大照射野で, 以後は 11×7 cm と縮小して 1986 年 1 月 24 日まで 67.4 Gy/34 回/57 日の照射を行った。

X 線撮影による経過では 18.4 Gy 時点で腫瘍影は菲薄化し, 1 月 27 日の照射終了 3 日後の胸部

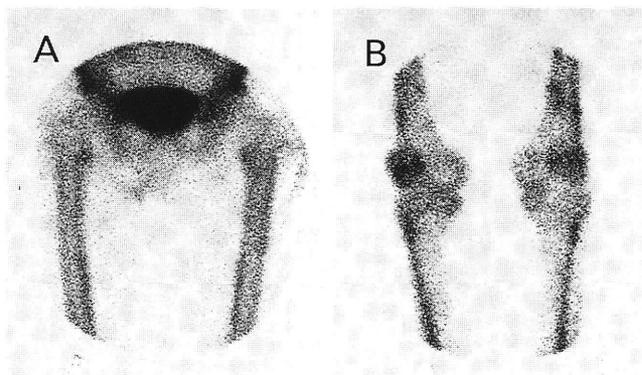


図4. 治療開始直後(1985年12月2日)の骨シンチグラム。A: 両側大腿骨の Double stripe sign, B: 膝蓋骨の他に両側脛骨外側縁に沿う線状の陽性集積。図3-Aの骨膜変化とよく相応する。

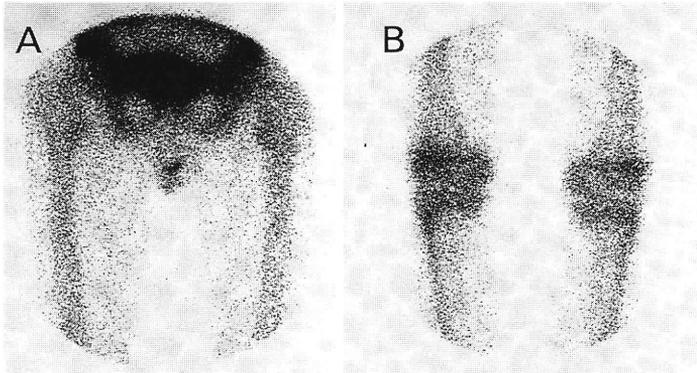


図5. 治療終了後3.5ヵ月(1986年5月7日)の骨シンチグラム。A: 両側大腿骨の Double stripe sign は消失, B: 両側脛骨外側縁の集積はほぼ消褪。図3-BのX線像とよく相応する。

X-Pでは腫瘍影は完全に消失し薄いヴェイル状影で掩われるのみとなっている(図2)。

この放射線とCDDPの治療期間中、肝機能や腎機能には異常なく、白血球数が最低3,700に減少したにとどまった。一方HPOに関しては、治療開始後6週間の1月9日47.8 Gy時点で下肢痛は完全に消失し起立も可能となっている。骨X線像でも5月6日には骨膜変化は高度に縮小、ところによっては消失している(図3-B)。

また5月7日の骨シンチでは、治療前に見られたHPOへの<sup>99m</sup>Tc-MDPの集積は低下し、Double stripe shadowの所見も認められなくなっている(図5-A, B)。

なお患者は1986年1月27日退院後、外来で追跡されていたが、3月25日の胸部X線像で放射線肺炎が、6月20日には強い放射線肺線維症の変化が認められた。一方、下肢痛は全く消失したままで独歩で外来にも通っていた。

11月下旬より食思不振、膿性痰、疲労感を訴え、平熱ではあったが胸部X線像でかつて、原発巣の存在した部分の肺膿瘍と診断されて12月3日入院、各種の治療にもかかわらず右膿胸も合併し、治療開始後1年2ヵ月の1987年2月14日死亡した。剖検は行うことができなかった。

## 考 察

肺性肥大性骨関節症(HPO)がBamberger<sup>1)</sup>, Marie<sup>2)</sup>により報告されて以来100年が経過し

た。この間、HPOの原因となる疾患は良性、悪性を問わず、また肺疾患以外にも縦隔、心大血管、消化器疾患等でも起こることが判明したものの、現在とくに肺癌が重視されている。HPOの臨床症状としては四肢の疼痛と腫脹ならびに皮膚の肥厚があり、侵された骨近くの関節痛や関節液貯溜をみることもある。もっとも侵されるのは脛骨近位端と大腿骨遠位端で、以下腓骨、橈骨、尺骨、上腕骨、中手骨、中足骨等の順になる。肩甲骨、膝蓋骨、頭蓋骨、鎖骨にもしばしばみられるが、肋骨、骨盤骨にはほとんど生じない<sup>3-6)</sup>。通常、両側性だが必ずしも対称的ではない<sup>3,14)</sup>。

X線像では単層あるいは多層の骨膜の石灰化がみられ、骨皮質との間に透明層のあるものから辺縁不規則で骨皮質と区別しえないものまで変化に富んでいる。

組織的に、早期には骨膜に円形細胞浸潤と血管に富む結合組織の増生がみられ、次第に造骨細胞の形成をみて石灰化を生じる<sup>4)</sup>。HPOはバチ状指をしばしば合併するが、両者の組織学的所見は異なっていて、バチ状指の指骨には骨膜の変化はなく単なる軟組織の腫脹のみである<sup>7)</sup>。

HPOの病因は未だ明らかではないが<sup>3,17)</sup>、骨の低酸素状態と求心性の迷走神経反射が推測されている<sup>4)</sup>。迷走神経切除術、肺切除<sup>10-14)</sup>、原発巣への放射線治療<sup>8)</sup>などにより臨床所見や骨X線像の消失を来すことがその根拠となっている。しかし骨膜増生を刺激する物質は何か、治療後にその物

質は除かれたのか、HPOの消失は果たして原疾患の治癒もしくは予後改善の指標と考えてよいのか等の問題は未解決にとどまっている<sup>7)</sup>。

HPOで骨シンチ上の異常集積を初めて示したのは<sup>85</sup>Srを用いたBieler<sup>8)</sup>、<sup>87m</sup>Srを用いたChaudhuri<sup>9)</sup>で、ともに肺癌の症例であった。その後Srに代って<sup>99m</sup>Tc 燐酸塩が骨シンチ用製剤として開発されて、骨シンチの診断能はさらに向上をみることになった<sup>10)</sup>。すなわちHPOがX線像で明らかになるはるか以前にも、骨シンチで陽性集積がえられ、病変の拡がりも容易に把握でき、その上原疾患治療後のHPOの追跡にも極めて有用であることが明らかとなった<sup>3-7)</sup>。こうした事実はHPOの骨膜における血流と代謝の変動を骨シンチが鋭敏に捉えていることを示している<sup>14)</sup>。

HPOの骨シンチでは、長管骨骨膜の集積増加を切線状に捕える結果、長管骨の辺縁に沿って長軸方向に走る二条の集積像(Double stripe sign)<sup>7)</sup>がみられる。こうした所見は、骨転移が骨髓腔を中心とした<sup>99m</sup>Tc 燐酸塩の非対称性沈着を起こすのと明らかに異なり、鑑別診断上の意義は大きい<sup>3,6)</sup>。特に肺癌患者の四肢の疼痛を骨転移と誤診して、病期決定や治療法の選択を誤まらなくするための重要な検査といえよう。

1950年代の報告<sup>17)</sup>では、HOPは肺癌の0.7~12%にみられたといい、Rassam<sup>11)</sup>は3.9%、Stokes<sup>6)</sup>は骨シンチを用いて肺癌79例中4例(5.1%)に発見している。Yacoub<sup>12)</sup>はHPOを合併した肺癌60例の病理組織型は扁平上皮癌23例、腺癌18例、大細胞癌19例で、小細胞癌はなく、Yesner<sup>13)</sup>は1例の扁平上皮癌を除いて残りすべてが腺癌であったという。しかしChaudhuri<sup>9)</sup>の報告例は未分化(anaplastic)癌であった。

また、しばしばHPOの症状が肺癌の臨床診断に先行することがあり、今回の症例も胸部X線検査の9カ月以前に下肢症状を訴えていた。肺切除ではなかったが、照射と抗癌剤投与で治療開始後6週間の時点では下肢疼痛の完全消失を来している。骨シンチは治療開始後5カ月と遅れて再検査されているため、骨膜への高集積が何時から消失したかを明らかにしえなかった。しかしこの時期

にはX線像では未だ一部に骨膜肥厚と石灰化所見を認めるので、骨シンチ所見は解剖学病変が依然存在するにもかかわらず病態生理学的には正常に復していることを示したものとえよう。

## ま と め

71歳、男の右肺扁平上皮癌に合併した肥大性骨関節症(Hypertrophic osteoarthropathy)の1例を報告した。胸部X線検査がなされる9カ月以前に下肢症状を訴え、両側大腿骨、胫骨、腓骨の変化がX線および骨シンチで確かめられた。超高压X線照射とCDDPの併用で原発巣の消失を見る一方、5カ月後のX線像および骨シンチ所見でもHPOの改善がみられた。

肺癌でHPOを合併することはそう多くはないが、骨転移と誤まってはならない。その際は骨シンチが感度と特徴的所見から極めて有用である。

本論文の要旨は第3回東北肺癌研究談話会において発表した。

## 文 献

- 1) Bamberger, E.: 3) より引用
- 2) Marie, P.: 3) より引用
- 3) Ali, A., et al.: Distribution of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *AJR* **134**: 771-780, 1980.
- 4) Donnelly, B., et al.: Detection of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy by skeletal imaging with <sup>99m</sup>Tc-labeled diphosphonate. *Radiology* **114**: 389-391, 1975.
- 5) Tetalman, M., et al.: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: An overview. *J. Nucl. Med.* **26**, 602, 1979.
- 6) Stokes, T.C., et al.: Hypertrophic osteoarthropathy in lung cancer detected by skeletal imaging. *Nucl. Med. Comm.* **1**: 87-93, 1980.
- 7) Terry, D.W., et al.: Radionuclide bone images in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *AJR* **124**: 571-576, 1975.
- 8) Bieler, E., et al.: Das szintigraphische Bild der Osteoarthropathie hypertrophante. *Nucl. Med.* **10**: 196-200, 1971.
- 9) Chaudhuri, T.K., et al.: Positive <sup>87m</sup>Sr bone

- scan in a case of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *J. Nucl. Med.* **13**: 120-121, 1972.
- 10) Rosenthal, L., et al.: Observations on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Radiology* **120**: 359-362, 1976.
- 11) Rassam, J.W., et al.: Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax* **30**: 86-90, 1975.
- 12) Yacoub, M.H.: Relation between the histology of bronchial carcinoma and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Thorax* **20**: 537-539, 1965.
- 13) Yesner, R.: Histologic typing of lung cancer with clinical implications. *Front. Rad. Ther. Onc.* **9**: 140-150, 1974.
- 14) Freeman, M.H., et al.: Manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in patients with carcinoma of the lung. *Radiology* **120**: 363-365, 1976.
- 15) 中山公司ら：肺癌に合併した骨関節症の2例。肺癌 **24**: 67-71, 1984.
- 16) 荒川教子ら：肥大型骨関節症の骨シンチグラフィ。臨床放射線 **27**: 1399-1400, 1982.
- 17) Zornoza, J. et al.: Hypertrophic osteoarthropathy associated with nasopharyngeal carcinoma. *AJR* **128**: 679-681, 1977.