

## 症 例

## 肺性肥大性骨関節症を合併した肺癌の1例

佐藤 浩二<sup>1)</sup> 岩崎 靖樹<sup>1)</sup> 小林 剛<sup>1)</sup> 砂長 則明<sup>1)</sup> 石原 真一<sup>1)</sup>  
 渡辺 覚<sup>1)</sup> 土屋 智<sup>1)</sup> 斎藤 龍生<sup>1)</sup> 森 昌朋<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は61歳，男性．主訴は咳嗽，関節痛，下肢の浮腫．胸部X線，胸部CT及び肺針生検により，原発性肺癌の診断を得た．ばち状指，関節痛，骨シンチグラフィの所見より肺性肥大性骨関節症を合併した原発性肺癌と診断した．血清中成長ホルモンが高値であったが，肺癌の免疫染色では陰性であった．化学療法＋放射線療法を行うも抗腫瘍効果を認めず，関節痛が増悪した為，ステロイドを投与した．その後，急速に自覚症状の改善を認めたが，ばち状指の改善は認めなかった．自覚症状の改善に伴い，CRP・ICTPが低下した．また，骨シンチグラフィの所見も改善した．本症の発症に成長ホルモンが関与している可能性が疑われた．ステロイドにより自覚症状が軽快し，CRP・ICTP，骨シンチグラフィが治療経過の評価に有用であると考えられた．

**キーワード：**肺性肥大性骨関節症，肺癌，成長ホルモン，ステロイド，ICTP（I型コラーゲンC末端テロペプチド）

Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy, Lung cancer, Growth hormone, Steroid hormone, ICTP (Pyridinoline Cross-Linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen)

## 緒 言

肺性肥大性骨関節症（Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy：以下PHO）は，ばち状指・長管骨の骨新生を伴う骨膜炎・関節炎を3主徴とする骨関節疾患で，原発性肺癌の3～10%に合併すると言われている<sup>1,2)</sup>．しかしながら，近年の本邦における報告例は比較的少ない<sup>3)-5)</sup>．また，その原因は不明であり，迷走神経を介した神経説や病巣より産生されるある種のホルモンによる体液説等が言われている．

治療法としては，原疾患に対しての治療が優先され，手術切除<sup>3,5)</sup>や，化学療法・放射線療法<sup>4,6)</sup>により軽快した症例の報告例が散見される．しかしながら，切除不能で化学療法に反応しない症例では，解熱鎮痛薬やステロイドによる治療が対症的には行われるが，その効果は一時的なものではない．

今回我々は，血清中の成長ホルモン（growth hormone：以下GH）上昇を認め，ステロイドにより軽快した，PHOを合併した原発性肺癌の一例を経験したので報告する．

## 症 例

症例：61歳，男性．

主訴：咳嗽，下肢の浮腫，関節痛．

既往歴：50歳時に胃潰瘍．

家族歴：特記すべきことはなし．

喫煙歴：1日20本×41年間．

現病歴：平成9年検診での胸部X線写真で異常影を指摘されるも放置していた．平成10年7月頃より咳嗽が出現した．同年8月頃より下肢の浮腫，関節痛を自覚した．この為近医受診し，胸部X線写真で肺癌を疑われ，平成10年8月27日当科外来紹介受診．同日当科入院となった．

入院時現症：体温36.8℃，脈拍82/分・整，呼吸回数20回/分，血圧112/70mmHg．右上肺野にcoarse crackleを聴取する．両側下肢に浮腫を認めた．手指にばち状指（Fig.1）を認めるも，チアノーゼを認めず．膝・手関節痛を軽度認めるが，神経学的に異常所見を認めない．

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学的には軽度の貧血を認め，白血球上昇はないが，血沈79mm/h・CRP 4.1mg/dlと炎症反応を認めた．ALPの軽度上昇を認めるが，肝機能異常は認めない．電解質異常を認めない．免疫学的には抗核抗体80倍と上昇を認めた．腫瘍マーカーはCEA 43.9ng/ml・ICTP 7.4U/mlが上昇を認めた．また，ホルモン分泌では，GH 4.30ng/mlと上昇を

〒377 8511 群馬県渋川市金井 2854

<sup>1)</sup>国立療養所西群馬病院内科

<sup>2)</sup>群馬大学第1内科

（受付日平成11年7月16日）



Fig. 1 Clubbing of the fingers.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Tumor makers	
RBC	372 × 10 <sup>4</sup> /μl	CEA	43.9 ng/ml
Hb.	10.8 g/dl	SCC	0.6 ng/ml
Ht.	32.9 %	NSE	4.4 ng/ml
WBC	6,900 /μl	ICTP	7.4 U/ml
Plt.	44.0 × 10 <sup>4</sup> /μl	Hormone	
ESR	79 mm/h	GH	4.30 ng/ml
Biochemistry		LH	7.5 mIU/ml
TP	6.8 g/dl	FSH	5.7 mIU/ml
T. Bil	0.3 mg/dl	estrogen	32.4 μg/day
GOT	33 IU/l	Blood gas analysis	
GPT	29 IU/l	pH	7.415
LDH	105 IU/l	PaO <sub>2</sub>	70.0 torr
ALP	385 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	39.4 torr
BUN	6.8 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.2 mmol/l
Glu	125 mg/dl	Pulmonary function test	
Na	139 mEq/l	VC	3.25 l
K	4.4 mEq/l	%VC	94.5 %
Cl	104 mEq/l	FEV <sub>1.0</sub>	2.56 l
Ca	8.5 mg/dl	FEV <sub>1.0</sub> %	80.5 %
Serology			
CRP	4.1 mg/dl		
RAPA	< 40		
ANA	80 ×		
HbA1C	6.0 %		

認めた .

入院時胸部 X 線写真 ( Fig. 2 ): 右上肺野に巨大腫瘤影を認める . 腫瘤影の周囲に浸潤影を伴っている .

胸部 CT ( Fig. 3 ): 右 S3 a から S3 b , S2 a にまたがる直径 120 × 85 mm の巨大腫瘤を認める . 腫瘤は胸壁に広く接し , 中枢側の閉塞する気管支に沿って S3 b , S2 a 領域に浸潤影を伴っている . 肺門・縦隔リンパ節 #2 ・3 a ・4 ・10 ・11 s の腫大を認める .

骨シンチグラフィ ( Fig. 4A ): 99 mTc-MDP による骨スキャンにおいて , 長管骨特に , 大腿骨・脛骨の骨皮質に沿った線上のアイソトープ集積を認めた . また , 膝



Fig. 2 Chest roentgenogram on admission, showing a giant tumor shadow in the right upper lung field.

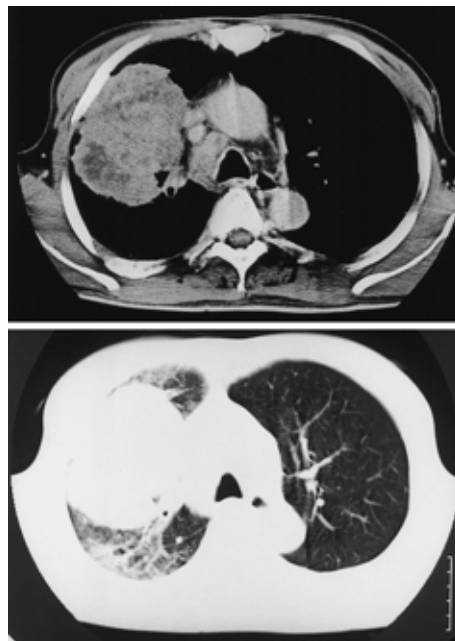


Fig. 3 Chest CT image on admission shows heterogeneous mass in the right upper lobe. A tumor is noted with pneumonia shadow and anterior mediastinal and tracheobronchial lymph-node swelling.

関節・手関節にも強いアイソトープの集積を認めた . 骨 X 線写真では , 明らかな骨新生像は認めなかった .

腹部 CT 上では転移巣を認めず , 頭部 MRI にても , 脳転移巣や下垂体腫瘍は認めなかった . 入院後 , 経皮的肺針生検を行った .

肺病理組織所見 : 高度な腫瘍壊死と豊富な粘液を伴う , 充実性に増殖した低分化型腺癌を認めた . また , GH の免疫染色は陰性であった .

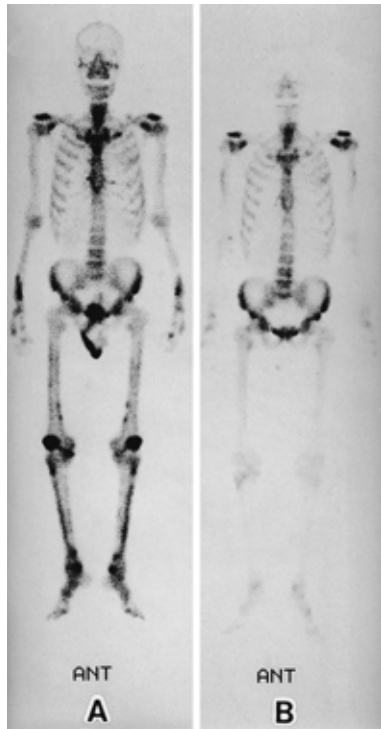


Fig. 4 (A) Bone scintigram shows marked bilateral accumulations of 99 m-Tc-MDP in the long bones, bones of the hands, and patellae. (B) Abnormal accumulations disappeared after steroid therapy.

以上より原発性肺癌に合併した PHO と診断した。臨床病期 Stage IIIA Bulky N2 であったため、切除不能例と判断し、9月21日よりシスプラチン(80 mg/m<sup>2</sup>・day 1) + ビンデシン(3 mg/m<sup>2</sup>・day 1・8)による抗癌化学療法を開始した。

入院後経過 (Fig. 5): 化学療法2コース施行するも抗腫瘍効果を認めず、11月18日より放射線療法を行った。この間、関節痛、下肢の浮腫が徐々に増強した為、解熱鎮痛薬を使用したが、痛みの増強治まらず、12月17日よりステロイド20 mgを開始した。その後、関節痛、下肢の浮腫は速やかに改善した。しかしながら、ばち状

指の改善は認めなかった。症状の軽快に伴って、CRP・ICTP が低下した。また、骨シンチグラフィーで認められた異常集積も消失した (Fig. 4B)。

放射線治療にも関わらず、経過中に他側肺への転移巣が出現し、癌は徐々に進行したが、その後全身状態安定したため、平成11年2月4日一時退院し、現在外来通院中である。外来にて、ステロイドを5 mgまで漸減したが、その後も膝・手関節痛、下肢の浮腫は増悪を認めていない。

### 考 察

PHOは、Bamberger と Marie によって、最初に報告されたことから、別名 Marie-Bamberger 症候群とも呼ばれている。Coury ら<sup>2)</sup>は、基礎疾患として最も多いものは、原発性及び転移性肺癌であり、逆に原発性肺癌の方からみれば、PHOの合併率は3~4%と報告している。また、1975年に本間ら<sup>7)</sup>は原発性肺癌の5% (7/128例)に合併すると報告している。一方、近年の本邦における報告では合併率は比較的少なく、1995年に西潟らは<sup>4)</sup>0.22% (3/527例)に、1988年に勝山らは<sup>5)</sup>0.6% (3/500例)にPHOを認めるのみであった。当施設においても、1996年~1998年の3年間で経験した切除不能原発性肺癌274例の内、2例(0.7%)のみであった。

診断には骨シンチグラフィーの有用性が認められており<sup>3)-5)</sup>、骨シンチグラフィーは、早期の骨膜周囲の骨新生を反映し、骨X線写真に比べ、早期診断に有用な検査法であると言われる。しかし、骨シンチグラフィーが普及した近年の報告でむしろPHOの合併率が少ないことは興味深い。

本症の病因については、いまだに不明であるが、四肢骨病変部において血流が増加し、その状態が維持されることで、爪床軟部組織の増殖や骨膜肥厚をもたらすと考えられている。従って、PHOはばち状指と同一機序によって起こり、ばち状指の進行した状態としてとらえられている<sup>9,10)</sup>。

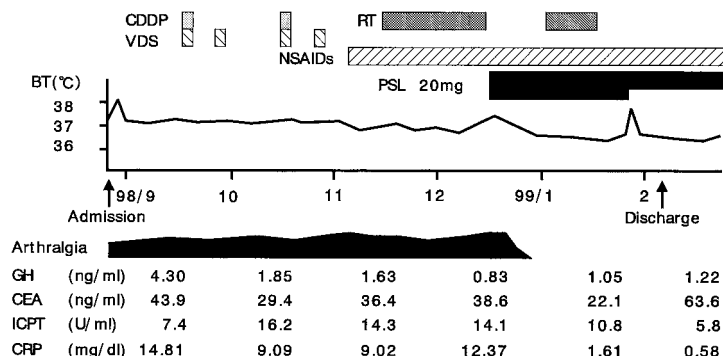


Fig. 5 Clinical course

また、その成因については、迷走神経説や、腫瘍より産生される何らかの体液説が、古くから言われている。これらの血液中の因子としては、ゴナドトロピン<sup>11)</sup>、エストロゲン<sup>12)</sup>、GH<sup>13)14)</sup>等の内分泌ホルモンや tumor necrosis factor<sup>15)</sup>、platelet derived growth factor<sup>9)</sup>等のサイトカインなど多種多様の報告例が見られる。本症例は入院時の血清中 GH の上昇を認めており、体液説を支持するものであった。しかし、肺癌の生検材料による免疫染色で GH が陰性であったこと、治療経過と GH の変動が一定の相関を認めなかったことより、腫瘍そのものが GH を産生しているとは考えにくく、また発症には関与している可能性は否定できないが、GH のみで本症のすべてを説明することは難しいと思われた。

Nomori らは<sup>16)</sup>血清中の GH 高値例で、成長ホルモン産生ホルモン (growth hormone-releasing hormone: GHRH) 産生腫瘍に PHO を合併した症例を報告しており、本症例でも同一の機序が考えられた。

原疾患に対しての治療に反映して、骨シンチグラフィ所見の改善を認めた報告は多い<sup>3)8)</sup>が、対症療法として一般的に行われる解熱鎮痛薬やステロイドでは、骨シンチグラフィ所見の改善は見られないとされるが、本症例では、ステロイドにより症状の改善及び骨シンチグラフィ所見の改善を認めた。

治療効果に反映して CRP、ICTP の低下した。ICTP は骨基質の 90% 以上を占める I 型コラーゲンの分解産物として、主に骨転移のマーカーとして用いられている。肺癌の骨転移の指標としても有用性が知られているが<sup>17)</sup>、本症例のように骨関節疾患においても陽性率は高く、一概に骨転移の指標として用いられるべきではない。本疾患でも骨代謝の亢進のマーカーとして診断及び増悪時には上昇していたが、治療効果に反映して低下しており、この点でも、ステロイドの有用性が認められた。

## 結 語

PHO を合併した原発性肺癌の一例を経験した。診断に骨シンチグラフィが有用であった。発症の原因には GH の上昇が関与している可能性が示唆された。治療にはステロイドが有用であった。治療経過の評価に CRP、ICTP、骨シンチグラフィが有用であった。

## 文 献

- 1) Ray ES, Fisher HP: Hypertrophic osteoarthropathy in pulmonary malignancies. *Ann Intern Med* 1952; 38: 239 246.
- 2) Coury C: Hippocratic fingers and hypertrophic osteoarthropathy, a study of 350 cases. *Br J Dis Chest*

- 1960; 54: 202 209.
- 3) 西 耕一, 村松正己, 明 茂治, 他: 肺癌原発巣切除後, 速やかな症状の改善を認めた肺性肥大型骨関節症の 2 例. *日胸疾会誌* 1994; 32: 271 276.
- 4) 平瀧洋一, 北村 論: ばち指または肺性肥大型骨関節症を呈した原発性肺癌症例の臨床的検討. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1080 1085.
- 5) 勝山直文, 山口慶一郎, 高野英行: 肥大型骨関節症から発見された肺癌. *臨放* 1988; 33: 1117 1118.
- 6) 高田憲一, 小牟田清, 林 清二, 他: Marie-Bamberger 症候群の 1 症例. *日胸疾会誌* 1985; 23: 1173 1176.
- 7) 本間日臣: 肺性肥大型骨関節症 Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy の成因. *日本臨床* 1975; 33: 392 397.
- 8) Ali A, Tetalman MR, Fordham EW, et al: Distribution of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *AJR* 1980; 134: 771 780.
- 9) Dickinson CJ: The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 330 338.
- 10) Martines-Lavin M: Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *J Rheumatol* 1987; 14: 6 8.
- 11) Fusco FD, Rosen SW: Gonadotrophin-producing anaplastic large-cell carcinomas of the lung. *New Eng J Med* 1966; 275: 507 515.
- 12) Ginsburg J, Brown JB: Increased estrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Lancet* 1961; 9: 1274 1276.
- 13) Steiner H, Dahlback O, Waldenstrom J: Ectopic growth hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1968; 13: 783 785.
- 14) Greenberg PB, Beck C, Martin TJ, et al: Synthesis and release of human growth hormone from lung carcinoma in cell culture. *Lancet* 1972; 1: 350 352.
- 15) Braegger CP, Corrigan CJ, MacDonald TT: Finger clubbing and tumor necrosis factor alpha. *Lancet* 1990; 336: 759 760.
- 16) Nomori H, Kobayashi R, Kubo A, et al: Lung cancer containing growth hormone-releasing hormone associated with hypertrophic osteoarthropathy. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1994; 28: 149 152.
- 17) Aruga A, Koizumi M, Hotta R, et al: Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Bri J Can* 1997; 76: 760 764.

## Abstract

## Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy Associated with Primary Lung Cancer

Koji Sato<sup>1)</sup>, Yasuki Iwasaki<sup>1)</sup>, Go Kobayashi<sup>1)</sup>, Noriaki Sunaga<sup>1)</sup>, Shinichi Ishihara<sup>1)</sup>,  
Satoru Watanabe<sup>1)</sup>, Satoshi Tuchiya<sup>1)</sup>, Ryusei Saito<sup>1)</sup> and Masatomo Mori<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, The National Nishi-gunma Hospital, Kanai  
2854, Shibukawa, Gunma 377 8511, Japan

<sup>2)</sup>First Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine,  
3 39 22, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371 8511, Japan

The patient was a 61-year-old man admitted with the complaints of cough, arthralgia, and swelling of the legs. A chest roentgenogram and chest computed tomographic scan revealed a giant mass in the right upper lobe. Transperitoneal lung biopsy was performed, and a diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma was made. Physical examination confirmed swelling of the legs and clubbing of fingers on both hands. Bone scintigrams showed marked accumulation of 99 m-Tc-MDP in the long bones, bones of the hands, and patellae. These findings yielded a diagnosis of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy associated with primary lung cancer. Although a high serum level of growth hormone was also detected, immunohistochemical analysis did not find growth hormone in the tumor itself. Chemotherapy and radiotherapy were performed but did not stop progression of the disease. The patient subsequently experienced worsening arthralgia and swelling of the legs. Steroid therapy rapidly alleviated the arthralgia and swelling, but not the clubbing of the fingers. Thereafter, the patient's serum CRP and ICTP dropped to normal levels, and the abnormal findings of bone scintigrams subsequently disappeared. The pulmonary hypertrophic osteoarthropathy was not clearly attributable to growth hormone. Steroid therapy was effective in this case. Bone scintigrams and serum CRP and ICTP may be useful indicators in the therapeutic follow-up and monitoring of patients with pulmonary hypertrophic osteoarthropathy.