上顎骨巨細胞修復性肉芽腫に起因した 腫瘍性骨軟化症の1例

桑島 精一¹⁾・福田 雅幸²⁾・中田 憲²⁾
山崎 雅人²⁾・高野 裕史²⁾

A case of tumor-induced osteomalacia caused by giant cell reparative granuloma in the maxilla

KUWAJIMA Seiichi¹⁾・FUKUDA Masayuki²⁾・NAKATA Akira²⁾
YAMAZAKI Masato²⁾・TAKANO Hiroshi²⁾

Abstract: Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare disease associated with bone pain, walk disturbance accompanied by muscular atrophy of limbs, and malnutrition. To our knowledge, only 63 cases of TIO due to maxillofacial tumor have been reported. It is already known that the causative factor, FGF-23, is produced by tumors, resulting in TIO.

We describe our experience with a 57-year-old woman who had swelling in the palate and walk disturbance accompanied by severe lower limb pain. Hypophosphatemia and hypocalcemia were detected on blood tests. The histopathological diagnosis of the maxillary granuloma was giant cell reparative granuloma, and partial resection of the maxilla was performed given the possibility of TIO. In the 3 weeks after surgery, pain in the lower extremity and walk disturbance improved markedly. Currently, there is no recurrence as of 3 years after surgery, and the course is good.

Key words: tumor-induced osteomalacia (腫瘍性骨軟化症), FGF23 (線維芽細胞増殖因子), giant cell reparative granuloma (巨細胞修復性肉芽腫)

緒 言

腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia, 以下 TIO) は間葉系腫瘍に随伴する疾患で、腎尿細管でのリン再吸収障害による低リン血症、低カルシウム血症、高 ALP 血症、原因不明の筋力低下、骨痛で診断される。重篤になると進行性脳症、昏睡、死亡の転帰をたどることがある。また、母斑や肉芽腫という非腫瘍性病変から生じることも報告されている¹⁾。頭頸部腫瘍が原因の TIO はまれで、これまでに 63 例の報告を認めるに過ぎない^{1~17)}。

今回われわれは、上顎骨に発生した巨細胞修復性肉芽腫 (giant cell reparative granuloma, 以下 GCRG) による TIO が原因で神経筋症状を呈し、GCRG を切除した結果、著明な症状の改善をみた症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 57 歳, 女性.

初 診: 2014 年 5 月.

主 訴: 硬口蓋の腫脹の精査.

既往歴: 2002 年に大腸癌手術.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2014 年 2 月, 硬口蓋の腫脹を自覚したが放置していた。また、同時期に四肢の疼痛がみられ、膠原病内科を受診したところ関節リウマチを疑われたが確定診断に至らず、治療に苦慮していた。硬口蓋の腫脹は次第に増大し、近在歯科医院を受診したところ、パノラマ X 線写真で上顎骨に境界明瞭な透過像を認めたため、精査・加療を目的に当科を紹介され受診した。

¹⁾ 大曲厚生医療センター歯科口腔外科
(主任: 桑島精一科長)

²⁾ 秋田大学医学部附属病院歯科口腔外科
(主任: 福田雅幸教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ohmagari Kousei Medical Center, Akita, Japan (Chief: Dr. KUWAJIMA Seiichi)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Akita University Hospital, Akita, Japan (Chief: Prof. FUKUDA Masayuki)

受付日: 2018 年 3 月 1 日

採択日: 2018 年 11 月 27 日

写真2 初診時パノラマX線写真
上顎正中やや右側に径3 cmの境界不明瞭な透過像を認める。

現 症：

全身所見；体格は小柄で、栄養状態は良好であった。下肢と骨盤の疼痛が強く、明らかな筋萎縮や筋力の低下はみられなかったが杖歩行であった。

口腔外所見；顔面は左右対称であり、頸部リンパ節に異常はみられなかった。

口腔内所見；口蓋正中から右側にび慢性、弾性軟、圧痛のない腫脹を認めた（写真1）。3] がわずかに唇側転位していたが、打診痛、動揺および歯髄壊死はみられなかった。

画像所見；パノラマX線写真では、上顎骨正中やや右側に境界明瞭な透過像を認めた（写真2）。単純CTでは、上顎正中やや右側に骨破壊を伴う37×25×24mm大の腫瘍が認められ、造影CTでは腫瘍に造影効果を認めた（写真3A, B）。骨シンチグラムでは上顎骨、上肢、胸椎、腰椎、胸部、および骨盤に高度の集積を認めた（写真3C）。

臨床検査所見；WBC；3,100/ μ L（正常値3,500～9,000/ μ L以下同様に記載）、ALP；1,146 IU/L（100～350）、K；3.3mEq/L（3.5～5.5）、P；1.6mg/dL（3.0～4.7）、Ca；8.5mg/dL（8.6～10.4）、RF；27mg/dL（15.0以下）、ALB；4.0g/dL（4.0～5.0）、PTH；65pg/mL（10～65）であり、低リン血症、低カルシウム血症および高ALP血症を認めた。

臨床診断；上顎骨腫瘍およびTIOの疑い。

処置および経過；1] 根尖相当部の歯肉を切開して採取した組織の生検の結果は、多核の巨細胞を認めるGCRGであった。膠原病内科と症例検討を行ったところ、GCRGによるTIOが疑われたため最初に手術を行う方針とした。2014年7月、全身麻酔下で上顎部分切除術を行った。切除範囲は上顎洞底を一部含めて下鼻道の高さで、6] から15] の範囲で切除した（写真4, 5）。術後2週で低リン血症（図1A）が改善し、術後3週で下肢と骨盤の疼痛が消失し、独歩での歩行が可能になった。さらに、術後1か月で低カルシウム血症が改善し（図1B）、術後5か月で高ALP血症が

写真3 初診時画像

- A：造影CT写真前頭断 B：造影CT写真水平断
上顎正中やや右側に骨破壊を伴う、造影効果を示す37×25×24mm大の腫瘍を認める。
C：骨シンチグラム
上顎骨、上肢、胸椎、腰椎、胸部、および骨盤に高度の集積を認める。

写真1 初診時口腔内写真の咬合面観
6] から 4] の口蓋側に弾性軟の腫瘍を認める。

写真6 術後の口腔内写真
再発を疑わせる所見は認められない。

写真4 術中写真
上顎洞底を一部含めて下鼻道の高さで、
6] から 5] の範囲を切除した。

写真5 術後のパノラマX線写真
再発を示唆する所見は認められない。

写真7 切除標本の病理組織像
A: 線維芽細胞の増生, 多核巨細胞の散在, 肉芽腫様病変を認める (HE 染色, ×200).
B: 線維性基質, 間葉系細胞が FGF-23 陽性であり, 多核巨細胞は FGF-23 陰性である (FGF-23 免疫染色, ×200).

改善した (図 1C)。現在は義歯を装着し、全く問題なく日常生活を送っている (写真 6)。

病理組織学的所見: HE 染色では多核巨細胞、線維芽細胞の増生 (写真 7A) とともに、一部に不規則な骨の形成

も観察された。免疫組織化学染色では、多核巨細胞以外の細胞が線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor, 以下 FGF) 23 陽性であった (写真 7B)。

病理組織学的診断: 巨細胞修復性肉芽腫。

まで63例あるが^{1~6, 8~18)}, GCRGが原因でTIOを発症した報告は、われわれが渉猟した範囲では本症例が初めてであった。本症例では、初診時の腫瘍が直径3 cm程度で病変を完全に切除できたことが、症状の重篤化を回避できた要因と思われた。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Fernández C-E, Cruz R-J, et al : Tumor-Induced Rickets in a Child With a Central Giant Cell Granuloma : A Case Report. *Pediatrics* 135: 1518-1523, 2015.
- 2) Olefsky J, Kempson R, et al : "Tertiary" hyperparathyroidism and apparent "cure" of vitamin-D-resistant rickets after removal of an ossifying mesenchymal tumor of the pharynx. *N Engl J Med* 286: 740-745, 1972.
- 3) Linsey M, Smith W, et al : Nasopharyngeal angiofibroma presenting as adult osteomalacia: case report and review of the literature. *Laryngoscope* 93: 1328-1331, 1983.
- 4) Weidner N and Santa Cruz D : Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 59: 1442-1454, 1987.
- 5) Papotti M, Foschini MP, et al : Hypophosphatemic oncogenic osteomalacia : report of three new cases. *Tumori* 74: 599-607, 1988.
- 6) Nitzan DW, Horowitz AT, et al : Oncogenous osteomalacia : A case study. *Bone Miner* 6: 191-197, 1989.
- 7) 伊東伸朗, 福本誠二 : 腫瘍性低リン血症性骨軟化症. *日内会誌* 96: 79-84, 2007.
- 8) Yamazaki Y, Okazaki R, et al : Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4957-4960, 2002.
- 9) Wilkins GE, Granleese S, et al : Oncogenic osteomalacia : evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1628-1634, 1995.
- 10) Gonzalez-Compta X, Mañós-Pujol M, et al : Oncogenic osteomalacia: case report and review of head and neck associated tumours. *J Laryngol Otol* 112: 389-392, 1998.
- 11) Ohashi K, Ohnishi T, et al : Oncogenic osteomalacia presenting as bilateral stress fractures of the tibia. *Skeletal Radiol* 28: 46-48, 1999.
- 12) Clunie GP, Fox PE, et al : Four cases of acquired hypophosphatemic ('oncogenic') osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatology (Oxford)* 39: 1415-1421, 2000.
- 13) John MR, Wickert H, et al : A case of neuroendocrine oncogenic osteomalacia associated with a PHEX and fibroblast growth factor-23 expressing sinusoidal malignant schwannoma. *Bone* 29: 393-402, 2001.
- 14) Kawai Y, Morimoto S, et al : Oncogenic osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP. *J Bone Miner Metab* 19: 61-64, 2001.
- 15) Mori Y, Ogasawara T, et al : Tumor-induced osteomalacia associated with a maxillofacial tumor producing fibroblast growth factor 23: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109: 57-63, 2010.
- 16) 出張裕也, 佐々木敬則, 他 : 下顎歯肉に生じた混合性結合組織垂系リン酸塩尿性間葉系腫瘍の1例. *日口外誌* 58: 62-66, 2012.
- 17) Qari H, Hamao-Sakamoto A, et al : Phosphaturic Mesenchymal Tumor: 2 New Oral Cases and Review of 53 Cases in the Head and Neck. *Head and Neck Pathol* 10: 192-200, 2016.
- 18) Poizat F, Wojtusciszyn A, et al : Foot tumor and diffuse pain: a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Pathol* 25: 134-137, 2005.
- 19) Lewiecki EM, Urig EJ Jr, et al : Tumor-induced osteomalacia: lessons learned. *Arthritis Rheum* 58: 773-777, 2008.
- 20) Ahn J-M, Kim H-J, et al : Oncogenic osteomalacia: induced by tumor, cured by surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 636-641, 2007.
- 21) Jaffe HL : Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-oseous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 6: 159-175, 1953.
- 22) Yamaguchi T and Dorfman H-D : Giant cell reparative granuloma : a comparative clinopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites. *Int J Surg Pathol* 9: 189-200, 2001.
- 23) 白砂兼光 : 口腔外科学. 第3版, 医歯薬出版, 東京, 2015, 247頁.
- 24) 山村哲生, 永井佐代子, 他 : 下顎臼歯部に生じた中心性巨細胞肉芽腫の1例. *日口診誌* 29: 76-80, 2016.
- 25) 佐藤春樹, 藤原成祥, 他 : 下顎骨に生じた中心性巨細胞肉芽腫の1例. *口腔腫瘍* 19: 221-226, 2007.
- 26) 佐々木優, 大家 清, 他 : 上顎骨巨細胞腫の1症例 巨細胞の組織学的検索を中心として. *日口外誌* 34: 2484-2490, 1988.
- 27) 神田 拓, 木村直大, 他 : ケルビズムと診断された両側下顎骨中心性巨細胞病変の1例. *日口外誌* 61: 543-547, 2015.