軟部腫瘍による骨軟化症の一例

福岡大学筑紫病院整形外科

城戸正喜・松崎昭夫

石田高康

木梨整形外科

木梨博史

Tumor-Induced Osteomalacia; A Case Report

by

Masayoshi Kido, Akio Matsuzaki, Takayasu Ishida

Department of Orthopaedic Surgery,
Fukuoka University Chikushi Hospital

Hirofumi Kinashi

Kinashi Orthopaedic Hospital

Although more than 70 cases with tumor-induced osteomalacia/rickets have been reported the etiology condition is still not clear.

A 28-year-old man with osteomalacia induced by a giant cell tumor of the tendon sheath is reported. He had complained of pain in the lower back region, hip, knee and foot as well as muscle weakness over the course of 1.5 years. He had severe hypophosphatemia, a high serum alkaline phosphatase level, a low plasma $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 level, normal serum calcium level and remarkably increased urinary phosphorus excretion. Radiograms showed pathological fractures in the midshaft of the left third metatarsal and of the bilateral 5th, 6th and 7th ribs.

He had a giant cell tumor of the tendon sheath on the left knee and after removal of this tumor, his symptoms improved dramatically with laboratory data returning to normal without any medication.

Key words: tumor induced osteomalacia (腫瘍随伴骨軟化症), giant cell tumor of tendon sheath (腱鞘巨細胞腫), hypophosphatemia (低磷血症)

はじめに

骨、軟部腫瘍による骨軟化症およびくる病の報告は1959年 Prader ら¹⁾が最初に報告して以後約70症例の報告が散見される稀な疾患である。今回、われわれは膝内側に生じた腱鞘巨細胞腫による骨軟化症の1例を経験したので報告する。

症 例

28歳、男性。家族歴、既往歴に特記すべき事なし。
現病歴：平成4年3月頃より背部、両臀部の疼痛に

気づいた。同年10月頃よりは荷重時に両足部の疼痛、両下肢の脱力感が生じる様になった。平成5年1月に疼痛と脱力感が持続し日常生活にも困る様になり、内科医院を受診した。神経痛の診断で鎮痛剤の投与を受けたが症状は変化しなかった。その頃より右膝内側の皮下腫瘍に気づいている。その後数ヶ所の医療機関で診察を受けたが異常なしと言われ、同年5月荷重時の左足痛を主訴として某外科病院を受診し、XP検査の結果第3中足骨の骨折を指摘されアルフェンスシーネ固定をうけた。同年6月下旬の脱力感、疼痛を主訴として某大学病院神経内科を受診したが特に異常なしと

診断された。症状が継続するため同年7月某整形外科医院を受診し、血液生化学検査結果より骨代謝疾患を疑われ当科を紹介されて受診した。

現症：身長175 cm、体重69 kg、栄養状態良好、筋萎縮なく、全身の腱反射は正常で、病的反射、知覚異常などは認められなかった。右膝内側に約2×3 cm大の充実性の皮下腫瘤を認めた。

入院時検査所見：血算、一般尿検査では異常なく、糖尿、蛋白尿は認められなかった。

血液生化学検査所見：腎機能、肝機能は正常であった。血清カルシウム値8.6 mg/dlは正常値であったが血清燐は1.2 mg/dlと低値、血清カリウム3.1 mEq/L、血清クロール101 mEq/Lと正常値下限であった。血清アルカリフォスターゼは546 IU/Lと高値であった。

動脈血ガス分析：pH 7.437, $Paco_2$ 44.4 mmHg, Pao_2 104.3 mmHg, Hco_3 29.7 mmol/l, B. E +4.5 mmol/lとアルカローシスを呈していた。

内分泌学的検査：高感度PTH 520 pg/mlと正常上限、25(OH)ビタミンD₃、24, 25(OH)₂ビタミンD₃は正常域、1 α 25(OH)₂ビタミンD₃は16 pg/mlと正常下限であった。

単純XP所見では左第3中足骨骨幹部、肋骨の病的骨折を認めた。骨盤には骨改変層は認めず全身骨にも骨萎縮像は認めなかった。骨シンチグラムでは、左右の肋骨、肋軟骨移行部、左右大腿骨骨頭および左右の足部に異常集積を認めた。右膝内側部軟部腫瘤に対してのCT検査では驚足部に約2×3 cm大の充実性

の腫瘤を認めた。

以上の所見より膝内側軟部腫瘤による骨軟化症を疑い平成5年8月腫瘍摘出術を施行した。膝内側腫瘤上の斜切開で展開した。軟部腫瘤は2×3×2 cmで暗赤色を呈し、驚足上に位置し被膜に覆われ容易に周囲より剥離出来た。腫瘤は驚足部滑液包と連続していた。

病理組織診断：境界鮮明な腫瘍で、多数の血管様スペースの存在、破骨型巨細胞、単核細胞の増殖およびヘモジデリンの沈着を認め、血管性腫瘍と腱鞘巨細胞腫の二次性変化が疑われた。血管様スペースを被う細胞が内皮細胞マーカー（Factor8-related antigen, Ulex-europaeus 反応性）を発現せず、単核細胞はHAM56（+）、CD68（-or+）で、巨細胞はHAM56（-）、CD68（+）であったことより腱鞘巨細胞腫（二次性変化）の診断を得た（図1）。また、摘出した腫瘍に対してPTH（parathyroid hormone）の免疫染色では陰性であり、PTH-関連蛋白（Parathyroid hormone-related protein, PTHrP）の免疫染色では血管内皮様細胞と単核細胞が陽性に染まり、巨細胞はほとんど陰性であるとの診断を得た。

経過：術前後において活性型ビタミンD剤、経口カルシウム剤および経口燐剤は投与することなく経過をみた。平成5年8月腫瘍摘出後2、3日目より左足痛、背部痛、腰痛、両下肢の脱力感が軽減した。術後2週後には荷重時の左足部の疼痛が残存するのみとなり、術後1ヶ月後には症状は消失した。術後8ヶ月後にはスポーツ活動も支障はなく出来る様になっている。血液、生化学検査では術後5日目に血清アルカリフォ

図1-a

図1-a 摘出された腫瘍の断面。

図1-b

図1-b 多数の血管様スペース、破骨型巨細胞、単核細胞の増殖およびヘモジデリンの沈着を認めた。

図2 術後の血液生化学, 内分泌検査結果の経過

スターゼ値は高値であるが血清P値は4.6 mg/dl, % TRP 78.4%と改善した。術後1ヶ月目には血清アルカリフォスファターゼ値は高値であるが血清P値, 血清K値, 血清Cl値, % TRP, 尿中P排泄量は正常になり, 1α 25(OH) $_2$ ビタミンD $_3$ は96 pg/mlと高値であった。術後8ヶ月後血清アルカリフォスファターゼ値も正常値になったが 1α 25(OH) $_2$ ビタミンD $_3$ は正常値上限であった(図2)。

XP所見では左第3中足骨病的骨折部に術後2週より仮骨が生じ, 術後5週で骨癒合を認めた(図3)。

考 察

軟部および骨より発生する腫瘍に伴う骨軟化症の報告は今回われわれが調べた範囲では73例であった。その病理組織診断の内訳は表1の如くである。原因となった腫瘍はVascular tumor, Mesenchymal tumor, Nonossifying fibromaおよびGiant cell tumorが多数を占めていた。Weidnerらは骨軟化症, くる病の原因となった17症例の病理像について検討し, 軟部組織より生じた腫瘍は血管性あるいは破骨細胞様巨細胞要素を含み骨性化生, 未分化軟骨形成を見る結合織性のものであり, 骨組織より発生するのは骨芽細胞腫様, 非骨化性線維腫様, 骨化性線維腫様の3種類に分けている⁵⁾。われわれの症例の病理像も多数の血管様スペース, 破骨型巨細胞が存在し同様の所見を有していた。従来報告においても骨軟化症, くる病の原因腫瘍由来のPTH様物質が腫瘍組織より産生されていることが推測されていた。近年肺癌, 乳癌および前立腺癌などに伴う高Ca血症の主要な液体因子の1つとしてPTHrPが単離同定されている¹⁾。今回摘出した腫瘍に対してPTHrPの分泌を確かめるためPTHrPの免疫染色を行い陽性の所見が得られた。従来報告されている骨および軟部腫瘍による骨軟化症, くる病における血液生化学検査では血清P値の低値, 血中アルカリフォスファターゼ値の高値, 血中 1α 25(OH) $_2$ ビタミンD $_3$ の低値および尿中Pの排泄増加が特徴であり血清Ca値は正常域の例が多くみられている。本症例の術前血液生化学検査の結果も血清Ca値正常, 血中 1α 25(OH) $_2$ ビタミンD $_3$ が低値および軽度の低K低Cl性アルカローシスを呈しておりこれまでの報告例とはほぼ同様であった。従来より報告されている悪性腫瘍(PTHrP分泌)例とは血清Ca値が異

表1 骨軟化症, くる病の原因となった骨・軟部腫瘍の病理診断(自験例を含む)

Benign	
Hemangiopericytoma	14
Hemangioma	7
Hemangioendthelioma	1
Osteoblastoma	4
Nonossifying fibroma	8
Mesenchymaltumor	16
Giant cell Lesion	
Giant cell tumor of bone	2
Giant cell tumor of soft tissue	3
Giant cell tumor reparative granuloma	1
Fibrous xanthoma	2
Benign chondroblastoma	1
Neurinoma	1
Fibroangioma	1
Vascular fibrous histiocytoma	2
Malignant	
Osteosarcoma	3
Fibrosarcoma	1
Angiosarcoma	1
Mesenchymal chondrosarcoma	1
Sarcoma (not specified)	1
Malignant neurinoma	1
Synovial sarcoma	1
Malignant giant cell tumor	1
計 73	

なっており, われわれの症例の原因がPTHrPのPTH様作用によるものとは違っている事も考えられる。残念ながら術前にPTHrP自体を計測しておらず摘出腫瘍のPTHrP免疫組織検査のみによっているためこれ以上は言及出来ない。

骨軟化症, くる病は稀な疾患であり症状発現より確定診断および治療開始までに長い経過をとる例が多い。なかでも骨, 軟部より生じた腫瘍により生じた例は非常に稀なため骨軟化症の治療に反応せず症状が進行した後で腫瘍摘出して治癒した例や骨軟化症の治療前に全身の腫瘍の検索を行ったが認めず治療を開始したが治療に反応せず後で腫瘍が見いだされた例が報告されている⁴⁾。従って骨軟化症およびくる病の治療に際しては骨, 軟部腫瘍の存在の有無についても検索し, また治療に反応しない症例では再度腫瘍の存在の有無についても検索する必要があると考える。

ま と め

①腱鞘巨細胞腫による骨軟化症の1例について報告した。

②腫瘍摘出により急速に症状の回復をみた。

③病理組織診断にて腫瘍よりのPTHrPの分泌が考えられた。しかし本症においては血清Ca値正常、 $1\alpha 25(\text{OH})_2$ ビタミンD₃低値、低K低Cl性アルカローシスを呈しており、悪性腫瘍(PTHrP分泌)例での報告とは血清Caの状態が違っていた。

④骨軟化症、くる病の治療に際しては骨、軟部腫瘍の存在の有無について検索し、また治療に反応しない症例では再度腫瘍の存在の有無についても検索する必要があると考える。本症例の病理組織診断につき御助力いただいた福岡大学医学部第一病理学教室岩崎 宏教授、福岡大学筑紫病院病理部岩下明徳助教授、溝口 幹朗先生、山田 豊先生に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 井村裕夫ほか：最新内科学体系—カルシウム代謝異常。中山書店，1993。
- 2) Nuovo, M. A., et al.: Tumor induced osteomalacia and rickets. *Am. J. Surg. Pathol.*, 13 : 588-599, 1989.
- 3) Parader, A., et al.: Rachitis infolge Knochen-tumors. *Helv. Paediatr. Acta*, 14 : 554-565, 1959.
- 4) Uchida, H., et al.: Oncogenic vitamin D resistant hypophosphatemic osteomalacia (benign ossifying mesenchymal tumor of bone), *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 21 : 218-226, 1991.
- 5) Weider, N., Santa Cruz, D.: Phosphaturic mesenchymal tumors, a polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*, 59 : 1442-1454, 1987.
- 6) Yoshikawa, S., et al.: Atypical vitamin D resistant osteomalacia. *J. Bone Joint Surg.*, 46-A : 998-1007, 1964.
- 7) Yoshikawa, S., et al.: Benign osteoblastoma as cause of osteomalacia. *J. Bone Joint Surg.*, 59-B : 279-286, 1977.
- 8) 吉川靖三：代謝性骨疾患の治療経験から。日整会誌，67 : 1081-1093, 1993。