

組織別にみた肺癌骨転移の臨床像

宮崎医科大学放射線医学教室

楠元志都生 古賀 健治 星 博昭
月野 治明 溝口 直樹 尾上 耕治
今村 秋彦 鮫島 仁彦 渡辺 克司

（昭和61年8月11日受付）

（昭和61年10月16日最終原稿受付）

Clinical Features of Bone Metastases in Bronchogenic Carcinoma Patients with Regard to Histological Types

Shizuo Kusumoto, Kenji Koga, Hiroaki Hoshi, Haruaki Tsukino,
Naoki Mizoguchi, Koji Onoe, Akihiko Imamura,
Masahiko Samejima and Katsushi Watanabe

Department of Radiology, Miyazaki Medical College, Miyazaki 889-16, Japan

Research Code No. : 506

Key Words : Lung cancer, Histology, Bone metastasis

Clinical features of bone metastases are evaluated in 154 patients with bronchogenic carcinoma. Bone metastases were detected in 46 out of the 154 patients (29.2%).

With regard to the histological types, the bone metastases were found in 55.6% (10/18) of small cell carcinomas, 32.8% (19/58) of adenocarcinomas, 18.6% (11/59) of squamous cell carcinomas, and 14.3% (1/7) of large cell carcinomas.

Bone metastases were frequently detected in vertebrae and ribs, and they were often multiple, especially in adenocarcinoma and small cell carcinoma. About 60% of the patients with bone metastases had no any symptom due to the bone destruction and the remaining patients had local pain in the metastatic sites. The bone radiography revealed abnormal findings in only one third patients having the examination of bone scan; osteolytic change was found in 17 lesions (89%) and mixed change with lytic and blastic types in 2 lesions (11%).

There was no significant difference in prognosis between bronchogenic carcinoma patients with bone metastases and those with metastases in the other organs.

はじめに

近年、原発性肺癌患者の増加は著しく、各種治療法の進歩にもかかわらず、他臓器悪性腫瘍に比べその予後はあまり改善されていない。その主たる原因として、肺癌を早期に発見することの困難さや、原発性肺癌では骨を含む各種臓器への遠隔転移の頻度が極めて高いことが挙げられる。そのため病期と治療方針の決定には、主病巣の精査の

みならず、遠隔転移病巣の検索が重要である¹⁾。

骨転移は、肺癌患者の各種遠隔転移の中でも高率であるが、その病態は組織型により大きな差が報告されている²⁾。

今回我々は、肺癌の骨転移像を組織型別に検討し、その臨床的特徴像を明らかにした。

対象および方法

昭和53年4月より昭和59年3月までの6年間に、宮

Table 1 Sex and age distribution of lung cancer patients

	Number	Age							Mean age
		~29	30~	40~	50~	60~	70~	80~	
Male	119 (32)		2 (0)	5 (0)	18 (8)	44 (13)	46 (9)	4 (2)	66.0 (65.2)
Female	35 (13)	1 (1)	2 (1)	3 (1)	6 (3)	11 (3)	11 (4)	1 (0)	61.8 (58.6)
Total	154 (45)	1 (1)	4 (1)	8 (1)	24 (11)	55 (16)	57 (13)	5 (2)	

(); with bone metastases

Table 2 Histological classification of lung cancer

Histology	No. of patients	No. of cases with bone metastasis	(%)
Adeno ca.	58	19 (3)	32.8
Squamous cell ca.	59	11 (3)	18.6
Small cell ca.	18	10 (1)	55.6
Large cell ca.	7	1	14.3
Unknown	12	4 (1)	
Total	154	45 (8)	29.2

(): Solitary bone metastasis

崎医科大学放射線科において検査または治療を行った新鮮例肺癌患者は154例である。その中で、治療開始前に骨シンチグラフィ、骨X線検査、CT検査等により骨転移の判明した45例を対象とした。尚、肺癌症例は全例組織学的に確認されており、組織学的分類は肺癌学会分類に従った。また、肺癌の直接浸潤による骨破壊は除外した。

結 果

全肺癌患者154例中、45例に骨転移が発見され、その発生率は29.2%であった。

1) 年齢と性別

全肺癌患者症例並びに骨転移症例の年齢及び性別の分布を示す (Table 1)。それぞれの男女比は119:35と32:13と性差はみられない。また、年齢別発生頻度についても、両者に差はみられない。

2) 組織別発生頻度 (Table 2)

全症例の骨転移発生率は29.2%であったが、組織型別に発生率をみると、腺癌では58例中19例 (32.8%)、扁平上皮癌では59例中11例 (18.6%)、小細胞癌では18例中10例 (55.6%)、大細胞癌では7例中1例 (14.3%) であり、小細胞癌・腺癌では他組織型に比して高率に骨転移が認められた。

Table 3 Distribution of metastatic bone lesions

Site	Number of Lesions
Skull	16 (35.5%)
Spine	
Cervical	9 (20.0%)
Thoracic	12 (26.7%)
Lumbar	22 (48.9%)
Pelvis	15 (33.3%)
Rib	27 (60.0%)
Upper extremity	3 (6.7%)
Lower extremity	11 (24.4%)

骨転移を単発性と多発性に別けて観察すると、単発性の骨転移を示したものは腺癌3例、扁平上皮癌3例、小細胞癌1例、不明1例の8例のみであり、他の37例はすべて多発性の転移巣を有していた。

3) 転移部位

転移発生部位を Table 3 の如き領域に区分し、同一部位に多発しても1病変として取扱し、それぞれを加算して骨転移の発生数を検討した (Table 3)。頭蓋16病変、頸椎9病変、胸椎12病変、腰椎22病変、骨盤15病変、肋骨27病変、上肢3病変、下肢

11病変となった。頸椎・胸椎・腰椎を含めた脊椎骨としては26例で43病変、肋骨は27例（病変）と両者への転移頻度が高く、骨転移症例中では各々57.8%（26%）と60%（27例）を占めた。

4) 組織型別転移病変数

一方、組織別の発生頻度では（Table 4）、腺癌19例で59病変、扁平上皮癌11例で17病変、小細胞癌10例で31病変、大細胞癌1例で2病変であり、1症例当たりではそれぞれ3.1, 1.5, 3.1, 2病変となった。腺癌・小細胞癌で多発性の傾向が強かった。

組織型別の転移部位についても検討したが、特に差はみられなかった。

5) 自覚症状

骨転移部位における疼痛、腫脹等の自覚症状について検討した（Table 5）、骨転移症例45例中19例（42%）にしか自覚症状はみられなかったが、その症状はほとんど圧痛を含めた疼痛であった（18例/19例, 95%）。局所の腫脹は2例にみられた。

Table 4 No. of metastatic lesions with regard to histological type

Histology	No. of patients	No. of lesions	Lesions / patient
Adeno ca.	19	59	3.1
Squamous cell ca.	11	17	1.5
Small cell ca.	10	31	3.1
Large cell ca.	1	2	2.0
Unknown	4	6	1.5
Total	45	115	2.6

1例は痛みを伴った局所の腫脹であり、腫脹のみのものが1例みられた。

疼痛の発生部位は、肋骨転移による胸痛が9例、脊椎転移による腰背部痛が8例、下肢の疼痛が2例であった。

組織型別に骨転移部位における疼痛・腫脹について自覚症の有無をみると、腺癌19例中10例（52.6%）、扁平上皮癌11例中4例（36.4%）、小細胞癌10例中3例（30.0%）に自覚症がみられ、腺癌症例に多かった。

6) 血液検査

血清 Ca について検討すると、高カルシウム血症を呈したものは6例のみで、他の39例は正常範囲内であった。

血清 alk-P についても、異常値は13例（28.9%）に軽度の高値が認められたのみであった。

両者共、著しい高値を示したものはなく、転移病巣数との関係もみられなかった。

7) X線所見

骨転移に対しX線検査が行われていたのは59病変で、このうち異常所見のみられたものは19病変であった（Table 6）。X線上、溶骨性変化のみられた骨転移は17病変、溶骨性変化に硬化性変化を伴う混合性のものが2病変で、その発生部位は肋骨と腰椎にそれぞれ1病変であった。

組織別に異常X線像がみられた骨転移を検討すると、腺癌29病変中9病変、扁平上皮癌13病変中5病変、小細胞癌11病変中4病変に認められた。混合型の2例は共に腺癌の転移であり、他の病変

Table 5 Symptome due to bone metastasis

Histology	Symptome			Total(%)
	Pain	Swelling	Pain and Swelling	
Adeno ca. (n=19)	9		1	10 (52.6)
Squamous cell ca. (n=11)	3	1		4 (36.4)
Small cell ca. (n=10)	3			3 (30.0)
Large cell ca. (n=1)				
Unknown (n=4)	2			2 (50.0)
Total (n=45)	17	1	1	19 (42.2)

Table 6 X-ray findings of bone metastases

Histology	Findings		Lytic type	Mixed type	Total(%)
	Lesions				
Adeno ca.	29	7	2	9 (31.0)	
Squamous cell ca.	13	5		5 (38.4)	
Small cell ca.	11	4		4 (36.4)	
Large cell ca.	2			0 (0)	
Unknown	4	1		1 (25.0)	
Total	59	17	2	19 (32.2)	

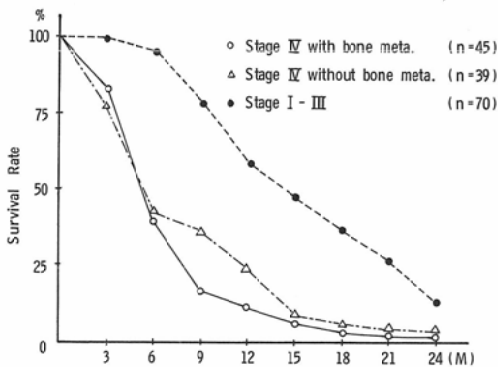


Fig. 1 Survival

Table 7 Survival in the patients with bone metastases with regard to histological type

	Mean Survival (M)	Median Survival (M)
Adeno ca. (n=19)	8.2	5
Squamous cell ca. (n=11)	9.5	6
Small cell ca. (n=10)	4.8	4.5
Large cell ca. (n=1)	1	1
Unknown (n=4)	3.9	4

は全て溶骨性の変化であった。

以上、骨転移病巣が単純 X 線像で確認できたのは、各組織型を通じて約1/3程度であった。

8) 予後

予後については、骨転移を有するもの (45例)、骨転移はないが他の部位に転移を有するもの (39例)、遠隔転移のないもの (70例) の 3 群に分け検討した (Fig. 1)。中間生存月数はそれぞれ 5 カ月、4 カ月、14 カ月となり、病期分類の IV 期内では予後は骨転移の有無とは関係がみられなかった。しかし、遠隔転移のない群との間には生存期間に差がみられた。

次に、骨転移症例の予後を組織型別に検討すると (Table 7)、腺癌 19 例の平均生存月数は 8.2 カ月、扁平上皮癌 11 例では 9.5 カ月、小細胞癌 10 例では 4.8 カ月となった。扁平上皮癌でわずかに予後良好な傾向がみられたが、Cox-Mantel test による検定 ($p: 0.05$) では有意差はみられなかった。

考 察

原発性肺癌患者における骨転移の発生頻度は報告者により異なり、検査時期、検査方法によっても差がみられる。骨 X 線検査では 10~20%³⁾⁴⁾と報告されているが、骨シンチグラフィを加えると、30~60%と高い発生頻度が報告されている⁵⁾⁶⁾。

今回我々の検討した症例は、骨シンチグラフィに基づくものにかかわらず 29.2%と他報告よりも低値を示したが、比較的早期の未治療例であったためと考えられた。

組織型別に骨転移発生率をみると、小細胞癌や腺癌で転移率は高く、扁平上皮癌ではやや低いとする報告が多い²⁾³⁾⁷⁾。著者らの結果も同様で、小細胞癌の 55.6%や腺癌の 32.8%に対し扁平上皮癌は進行しても胸廓内に留まりやすく、また再発形式でも局所再発であることが多く⁸⁾、他組織型より血行性転移は惹起し難いものと考えられている⁹⁾。従って、血行性転移である骨転移の発生頻度は、扁平上皮癌では他の組織型の場合よりも低率とな

るのであろう。

同様の理由により、症例当たりの転移病変数は腺癌、小細胞癌で高く、扁平上皮癌では少なかった。

骨転移部位に関しては、椎骨や肋骨が最も多く、次いで骨盤、頭蓋等に多くみられた。この分布は肺癌に特異的なものではなく、他の悪性腫瘍の骨転移と異なるものではない¹⁰⁾。骨転移が血行性転移である以上、代謝の盛んな赤色髄に高頻度に発生しやすいと言える⁴⁾。また肺癌でも通常の動脈血による血行性転移に加え、Batson¹¹⁾が報告しているような、脊椎静脈叢における静脈血の軸骨への逆流可能な事実も転移を増加させる一因となり、赤色髄を有する一部軸骨の転移が増えていると考えられている。

骨転移に起因する自覚症状は、圧痛や自発痛を含む疼痛であり、それ以外には腫脹、病的骨折、運動障害、知覚障害等が経験される。しかし、自覚症の発生率は各報告者により異なり、X線検査で診断された対象例では70%を超えた報告¹²⁾も有るが、我々の症例では42%と低率であった。これは骨シンチグラフィが検出精度の高い検査法であり、骨転移を自覚症のない早期に検出し得ることによると考えられる。

骨転移と関係があるとされる血清アルカリフォスファターゼ、血清カルシウム値等は、我々の症例ではalk-Pの僅かな上昇が13例にみられたのみで、一方、Ca値は骨破壊に伴い上昇すると言われているが、高Ca血症を示したのは僅かに6例のみであった。現在では、骨転移巣とCa値との直接関係に対しては疑問も投げかけられている¹³⁾。いずれにせよ、生化学的血液検査は骨転移の早期診断には役に立たず、骨転移のスクリーニングに利用することはできない様である。

骨転移巣は、必ずしも単純X線検査で検出され得るわけではなく、骨シンチグラフィとの間には病巣検出率の差が報告されている¹⁴⁾。一般的に、骨転移のX線像は溶骨性、硬化性、混合性に分類されており、肺癌患者で経験するものの多くは溶骨性である³⁾。しかし溶骨性と硬化性の間には、病理組織学的には本質的な差はないとされ¹⁵⁾、反応し

た骨芽細胞の増生の差にしかすぎないとされている。

肺癌では硬化性病巣は少ないとされているが、一部では硬化像を認めることもあり、その多くは腺癌とされている。未分化癌の報告もみられるが、扁平上皮癌の報告はみられず、その理由は不明である。

予後について検討してみたが、骨転移と骨以外の遠隔転移をもつ群間には、生存期間に差がみられなかった。このことから、骨転移は遠隔転移の中の1臓器としての意味しかなく、予後決定臓器としての特殊な位置付けは持っていないと思われる。また、原発巣の組織別に骨転移症例を分類して予後を検討してみたが、各組織型間に有意な差はみられなかった。

まとめ

宮崎医科大学放射線科にて経験した154例の新鮮原発性肺癌患者に、45例の骨転移例を発見した。

1. 骨転移発生率は29.2%であり、小細胞癌(55.6%)、腺癌(32.8%)で高率だった。
2. 転移部位は、脊椎骨、肋骨に多かった。その転移病巣数は、小細胞癌、腺癌では1人当たり3.1病巣と、他組織型に比して多かった。
3. 骨転移症例の60%は何等の自覚症もなく、自覚症のある症例の症状は骨転移部位の疼痛であった。
4. 骨転移病巣を、単純X線検査で確認できたのは約1/3であった。17例(89.5%)が溶骨性の変化で、2例(10.5%)に混合性の異常がみられ、後者は腺癌によるものだった。
5. 病期分類IV期内での骨転移の有無により予後には差はみられなかった。

文 献

- 1) 木原 康, 星 博昭, 陣之内正史, 小野誠治, 竹内 緑, 荒川敦子, 渡辺克司: 原発性肺癌患者に対する手術前検査としての肝および骨シンチグラフィの臨床的意義. 日医放会誌, 44: 966-971, 1984
- 2) 藤村憲治: 骨シンチグラフィによる肺癌骨転移の臨床的研究. 第1報 肺癌骨転移の発生率と予後. 日医放会誌, 38: 1054-1063, 1978
- 3) 木本龍也, 中田 肇, 大野正人, 松浦啓一, 中川

- 英二：肺癌の骨転移—X線所見について—。肺癌，18：31—37，1978
- 4) 菅野 巖：肺癌の骨・骨髄転移—特に脊椎静脈，赤色髄分布との関連—。臨放，17：937—948，1972
 - 5) Tofe, A.J., Francis, M.D. and Harvey, W.J.: Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases: An analysis of 1355 diphosphonate bone scans. J. Nucl. Med., 16: 986—989, 1975
 - 6) 松井律夫，西山章次，植林 勇，杉村和郎，木村修治：原発性肺癌の骨シンチグラフィの検討。肺癌，25：71—76，1985
 - 7) Hansen, H.H. and Muggia, F.M.: Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and peritoneoscopy, Cancer, 30: 1395—1401, 1972
 - 8) 国島和夫，高木 巖，陶山元一，篠田雅幸：肺癌切除例における再発の病態。肺癌，25：329—334，1985
 - 9) Zschoch, H. und Kober, B.: Sektionsstatistische Untersuchungen zur Metastasierung des Bronchialkarzinoms. Arch. Geschwulstforsch., 30: 126—134, 1967
 - 10) Wilson, M.A. and Calhoun, F.W.: The distribution of skeletal metastases in breast and pulmonary cancer: Concise communication. J. Nucl. Med., 22: 594—597, 1981
 - 11) Batson, O.V.: The function of the vertebral veins and their rôle in the spread of metastases. Ann. Surg., 112: 138—149, 1940
 - 12) 藤村憲治：骨シンチグラフィによる肺癌骨転移の臨床的研究。第2報。骨シンチグラフィとX線写真での転移検出能とその評価。日医放会誌，39：627—636，1979
 - 13) Ralston, S., Fogelman, I., Gardner, M.D. and Boyle, I.T.: Hypercalcaemia and metastatic bone disease: Is there a causal link?. Lancet, II: 903—905, 1982
 - 14) Pistenma, D.A., McDougall, R. and Kriss, J.P.: Screening for bone metastases. J.A.M.A., 231: 46—50, 1975
 - 15) Galasko, C.S.B.: Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. Clin. Orthop., 169: 20—27, 1982