

骨形成を認めた大腸未分化癌の1例

大阪大学医学部第2外科

山田 良宏 富田 尚裕 門田 卓士 高橋 秀典
森田 哲史 八幡 暁直 関本 貢嗣 門田 守人

悪性腫瘍に石灰化を伴うことはしばしば認められるが、明瞭な骨形成を認めることは極めてまれである。今回、我々は横行結腸未分化癌に骨形成を認めた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。症例は63歳の男性、横行結腸癌、肝転移、腹腔内播種性転移に対して横行結腸部分切除術、大網切除術を施行した。病理組織学的には扁平上皮癌様、基底細胞癌様および絨毛癌様の部分が混在し、一部には骨形成を認めるなど様々な分化傾向を呈する大腸未分化癌であった。大腸の未分化癌は1%以下の頻度である。また直腸を除く結腸の悪性腫瘍に骨形成を伴うことは極めてまれであり、検索しえた範囲で現在まで約20例の報告しかない。腫瘍における骨形成の原因として種々の機序が考えられているが、本症例においては骨周囲に線維芽細胞から移行する骨芽細胞を認めることから線維芽細胞から骨芽細胞への化生によるものと考えられた。

Key words: undifferentiated carcinoma of colon bone formation (ossification)

はじめに

乳腺、卵巣、甲状腺などの悪性腫瘍に石灰化を伴うことはしばしば認められるが⁵⁾、骨の形成を認めることは極めてまれである。消化管の悪性腫瘍では直腸癌における骨形成が多く報告されているが、その他の報告は少ない⁶⁾。今回、我々は横行結腸未分化癌に骨形成を認めた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳、男性

主訴：腹痛、易疲労感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成7年末頃から食後の腹満感を認めるも放置、平成8年8月頃から排便異常、食後の腹痛、さらには易疲労感も出現してきたために9月に当院を受診した。

入院時現症：身長170cm、体重60kgであった。腹部においては左上腹部に鶏卵大で可動性不良の硬い腫瘍を触知、圧痛を認めた。また、直腸指診にて直腸前方の膀胱直腸窩近傍に可動性のない硬い腫瘍を触知した。

入院時検査所見：Hb 12.8g/dl と軽度の貧血、T-P 5.5g/dl、albumin 3.1g/dl と低栄養状態を認めたが、肝機能、腎機能、電解質などには異常を認めなかった。なお、腫瘍マーカーではCEAが41ng/ml、CA19-9は1,533u/ml と高値を示した。

画像所見：腹部単純X線写真においては異常を認めなかったが、腹部CTにおいて横行結腸部の中央部に骨と同等のHigh densityを伴う約6cm大の腫瘍を認めた(Fig. 1)。その他、肝臓両葉に多数のlow density areaを、また膀胱直腸窩周囲に腫瘍像を認めた。

Fig. 1 Abdominal enhanced CT scan showing the presence of high density area in the center of the colon tumor (arrow).



Fig. 2 The resected specimen showing the tumor (black arrow) invasion to the omentum (white arrow).

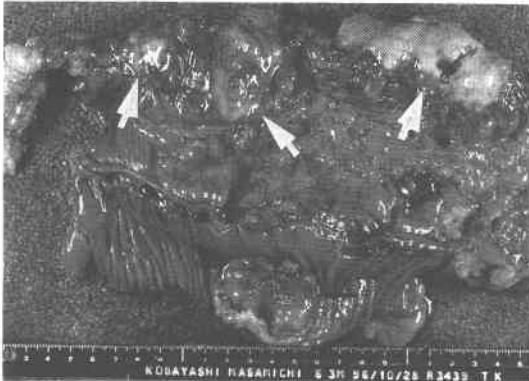
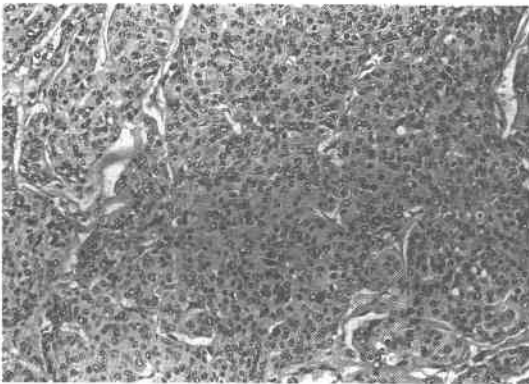


Fig. 3 Histological findings of the area showing the undifferentiated carcinoma.



なお、注腸造影においては横行結腸に約4cmの不整形の陰影欠損を認め、その周囲には壁硬化を認めた。以上から肝臓、腹膜に転移を伴う結腸癌の診断のもとに手術が施行された。

手術所見：主腫瘍は径約4cmで横行結腸にあり、漿膜面まで露出、大網に浸潤していた。なお、肝臓の両葉、直腸周囲、腹腔内に多数の転移を認めた。根治性には乏しいが、腸閉塞の予防のために、横行結腸部分切除、大網切除を施行した。

肉眼的所見：腫瘍は粘膜面からみると2型腫瘍であったが漿膜面から大網に著明な浸潤を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：腫瘍組織の大部分は充実性で核分裂像も多く認められ、未分化癌と診断された (Fig. 3)。しかし一部は扁平上皮癌様、また、基底膜に接す

Fig. 4 Histological findings of the area showing the basal cell carcinoma like pattern.

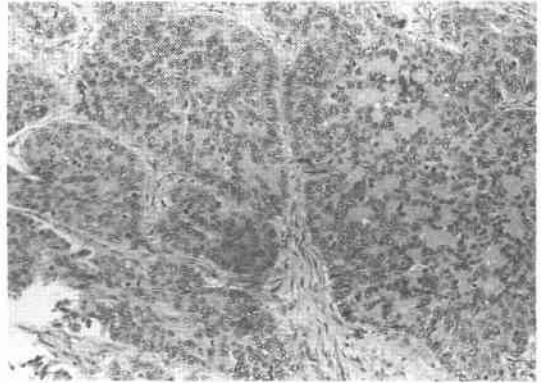
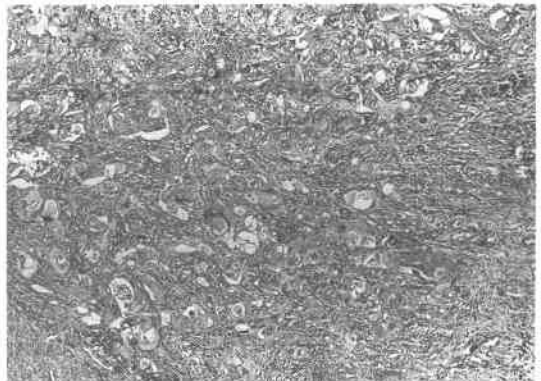


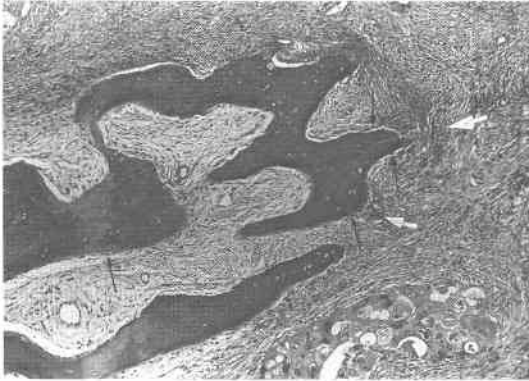
Fig. 5 Histological findings of the area showing the choriocarcinoma like pattern.



る部位において核の柵状配列を呈する基底細胞癌様 (Fig. 4)、豊富な胞体を有する異型の強い癌細胞が不規則な腺管を形成し、また大型の細胞を伴う絨毛癌様の部分も認めるなど非常に多彩な組織像を呈していた (Fig. 5)。骨形成部位においては骨の周囲には骨芽細胞が存在し、さらにその周囲には線維芽細胞を認めた (Fig. 6)。また、免疫染色にてはケラチン染色で陽性、グリメリウス染色、クロモグラニン A 染色で陰性であり、免疫組織化学的にも未分化癌が示唆された。なお、AFP 染色、hCG 染色はともに陰性であり、癌細胞が大腸上皮から移行する像も認めたために大腸原発の未分化癌と診断した。

術後経過：術後は特に合併症もなく、術後27日に退院となった。なお、術後は経口の5FU系の抗癌剤を服用中である。

Fig. 6 Histological findings of the area showing bone formation. (Osteoblasts: black arrow. Fibroblasts: white arrow)



考 察

大腸における異所性の骨形成は1939年に Dukes に よって はじ め て 報 告 さ れ た¹⁾。一般的には左側結腸, 特

に直腸に多く, また若年者の癌あるいは緩徐に増殖する癌において多いと報告されている¹⁾。今回, 文献にて検索しえた範囲においては直腸を除く結腸の異所性の骨形成は約20例であった (Table 1)。年齢, 発症部位, 性別などにおいて骨形成を認めない結腸癌との有意差を認められていない。なお骨形成を認める部位については, 原発巣にのみ骨形成を認める症例²⁾⁻⁹⁾, 転移巣にのみ骨形成を認める症例⁹⁾⁷⁾⁻⁹⁾, 両者に骨形成を認める症例⁹⁾とさまざまであった。ただし, これらの症例すべてにおいて剖検がなされている訳ではなく, 詳細な検討はされていないために骨形成の範囲は確定的ではない。発生部位の点から骨形成の機序としては現在まで, 1) 腫瘍細胞から直接形成される⁹⁾¹⁰⁾, 2) 石灰化から形成される⁹⁾, 壊死から形成される¹⁾, 3) 粘液貯留部位に形成される³⁾¹¹⁾¹⁵⁾, 4) 虚血部位に形成される¹²⁾, 5) 血流が豊富な部位に形成される⁹⁾など種々の報告がある。また実験的に発癌物質の dinitrosoguanidine により胃粘膜に骨形成を伴った癌を形成した報告もあ

Table 1 Reported of colon (without rectum) cancer with ossification

Age. Sex	Location	Ossification at the primary cancer	Metastases	Ossification at the metastatic area	Author
51 F	colon	-	+	+	Clark, 1935 ¹⁷⁾
59 F	rectosigmoid	+	+	+	Plenge, 1955 ⁹⁾
46 M	descending	-	+	+	Patter, 1955 ¹⁴⁾
58 M	sigmoid	+	+	-	Patter, 1955 ¹⁴⁾
51 F	Ascending	+	+	-	Delaney, 1961 ²⁾
44 M	Sigmoid	+	?	-	Engel, 1962 ⁵⁾
63 M	Sigmoid	+	?	-	Engel, 1962 ⁵⁾
59 M	Sigmoid	-	+	+	Engel, 1962 ⁵⁾
32 F	Ascending	+	+	-	Shevach, 1962 ³⁾
70 F	Ascending	+	-	-	Hall, 1962 ¹⁰⁾
51 M	Descending	+	+	-	Govoni, 1968 ⁴⁾
40 F	Ascending	+	?	-	Oertel, 1972 ⁹⁾
74 M	Colon	-	+	+	Dominok, 1976 ¹⁸⁾
81 F	Sigmoid	-	+	+	Coluori, 1979 ⁹⁾
61 M	Sigmoid	-	+	+	Mihara, 1986 ¹³⁾
69 M	Transvers	-	+	+	Randall, 1989 ⁷⁾
52 M	Descending	+	+	-	Gregory, 1991 ¹⁹⁾
74 F	Ascending	+	-	-	Pai, 1993 ⁶⁾
65 M	Sigmoid	-	+	+	Stabler, 1995 ⁸⁾
63 M	Transvers	+	+	-	Our case, 1997 ⁷⁾

る¹⁵⁾¹⁶⁾。現在では線維芽細胞が骨芽細胞に化生して骨の形成が誘導されるとする説が有力である^{7)~9)}。本症例においては形成された骨は腫瘍細胞に接することなく、また骨の周囲には石灰化、壊死、粘液などは認めず、虚血、充血、鬱血なども認めなかった。骨の周囲には骨芽細胞を認め、さらにその周囲には線維芽細胞を認めることからこの線維芽細胞が骨芽細胞に化生して骨の形成が起こるといふ仮説が当てはまるものと思われた。また本症例では大腸癌自体が未分化癌であり、扁平上皮癌、基底細胞癌、絨毛癌などへの種々の分化傾向を示しており、その1つとして骨への分化も考慮されるが、骨周囲には腫瘍細胞は存在しない。また、文献上では他の骨形成を伴う大腸癌は全例が分化癌(高分化から低分化癌)であり、かつ良性のポリープにおいても骨形成の報告があること²⁰⁾から今回の症例が未分化癌のために骨形成を伴ったとは考えにくい。なお、線維芽細胞から骨化を起こす骨芽細胞への化生については未知の物質の関与が推測されているが、そのことを証明した報告はない。今回の症例も含めて、文献上の組織像をみる限り骨の周囲に多かれ少なかれ炎症細胞を認めることからこれらからの細胞から何らかのサイトカイン(すなわち、線維芽細胞を骨芽細胞に化生させるような物質)が放出されている可能性が強く示唆される。なお、骨形成を伴う結腸癌の予後については、一般的には骨形成を伴わない結腸癌と変わらないと報告されており⁶⁾、骨形成と悪性度との間に直接的な関連性はないと思われる。

なお、本症例については第142回大阪外科集談会(1996年12月21日)において報告した。

文 献

- 1) Dukes CE: Ossification in rectal cancer. Proc R Soc Med 32: 1489-1494, 1939
- 2) Delaney WE, Graham TF: Carcinoma of the colon with ossification. Prog Gastroenterol 41: 277-280, 1961
- 3) Melvin R: Calcification and ossification in a mucinous adenocarcinoma of the colon. Am J Dig Dis 7: 356-359, 1962
- 4) Govoni AF, Alcantara AN: Ossifying metastatic carcinoma of the colon. Am J Roentgenol 104: 561-565, 1968
- 5) Engel S, Dockerty MB, Rochester M et al: Calcification and ossification in rectal malignant processes. JAMA 179: 347-350, 1962
- 6) Pao SA, Bhasin SD, Krishnamurthy SC: Heterotopic ossification in adenocarcinoma of the rectum. Indian J Pathol 36: 304-307, 1993
- 7) Randall JC, Morris DC, Morita T et al: Heterotopic ossification: A case report and immunohistochemical observations. Hum Pathol 20: 86-88, 1989
- 8) Stabler J: Case report: Ossifying metastases from carcinoma of the large bowel demonstrated by bone scintigraphy. Clin Radiol 50: 730-731, 1995
- 9) Caluori D, Gallo P: Case report of heterotopic bone formation in metastatic carcinoma of the colon. Tumori 65: 345-351, 1979
- 10) Ansari MQ, Sachs IL, Max E et al: Heterotopic bone formation in rectal carcinoma. Dig Dis Sci 37: 1624-1629, 1992
- 11) Batlan LE: Calcification in carcinoma of the colon. J Fac Radiol 10: 219, 1959
- 12) Fukuoka T, Honda M, Namiki M et al: Renal cell carcinoma with heterotopic bone formation. Urol Int 42: 458-460, 1987
- 13) Mihara F, Nakayama C, Nakata H et al: ^{99m}Tc-methylene diphosphonate uptake by ossifications and calcifications of non-osseous metastatic tumors. Eur J Nucl Med 12: 413-416, 1986
- 14) Patter HT, Whittick JW: Heterotopic ossification in intestinal neoplasms. Am J Pathol 31: 73-91, 1955
- 15) 佐川憲明, 田中栄一, 富山光広ほか: 骨形成を伴った胆嚢癌の1例. 日消外会誌 30: 1861-1863, 1997
- 16) Werner B, Damn K, Breuker H et al: Ossification in cancer of stomach. Z Krebsforsch 86: 147-154, 1976
- 17) Clark AC: Heterotopic bone formation associated with adenocarcinoma in an abdominal scar. Br J Surg 22: 889-890, 1935
- 18) Bettendorf U, Remmele W, Laaff H: Bone formation by cancer metastases. Virchows Arch A Path Anat Histol 369: 359-365, 1976
- 19) Gregory YL, Samuel JW, Gene KR: Osseous metaplasia in colonic adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 86: 382, 1991
- 20) Sperling MH, Friedman CJ: Osseous metaplasia in a benign colon polyp. Gastrointest Endosc 27: 198-199, 1981

A Case of the Undifferentiated Carcinoma of the Colon with Ossification

Yoshihiro Yamada, Naohiro Tomita, Takushi Monden, Hidenori Takahashi,
Tetsushi Morita, Akinao Haba, Kouji Sekimoto and Morito Monden
Department of Surgery II, Osaka University Medical School

Malignant neoplasms sometimes contain calcifications. However it is very rare that the ossification is seen in the tumor tissue. In this paper, we report a case of undifferentiated carcinoma of the transverse colon with ossification. The patient was a 63-year-old man who was diagnosed as having advanced transverse colon carcinoma with multiple liver metastases and peritoneal dissemination. Partial resection of the transverse colon and omentectomy were performed. The pathological examination revealed that the tumor was undifferentiated carcinoma with an area of squamous cell carcinoma-like, basal cell carcinoma-like or choriocarcinoma-like components. Interestingly, the ossification was seen in part of the tumor tissue. In the literature, there are not many reports on malignant tumors with ossification. As for the mechanism of ossification, involvement of the metaplastic change from fibroblasts to osteoblasts can be suspected in this case.

Reprint requests: Yoshihiro Yamada Department of Surgery II, Osaka University Medical School
2-12-14 Oji-machi, Abenoku, Osaka, 545 JAPAN
