

●症 例

高分子 insulin-like growth factor-II 産生が確認された

臓側胸膜由来の孤立性線維性腫瘍の1切除例

高橋 深雪^{a,b} 遠藤 俊輔^b 野口 仁麗^c
 長坂昌一郎^c 石橋 俊^c 山口 岳彦^d

要旨：症例は75歳，男性．低血糖発作の精査加療目的で入院した．血中インスリン分泌は抑制されており，非膵島細胞腫瘍性低血糖症が疑われた．胸部X線とCT検査で左胸腔内に長径20cm大の腫瘍性病変を認めた．経皮針生検で孤立性線維性腫瘍と診断し，左開胸手術を施行した．腫瘍は左下葉の臓側胸膜から有茎性に進展しており，左下葉の一部を含めて摘出した．手術時間は209分，出血量220mlであった．免疫染色の結果 insulin-like growth factor (IGF) -II 産生の悪性孤立性線維性腫瘍と診断した．血清 IGF-II のウエスタンブロットング解析では，術前には高分子 IGF-II を認め，術後には消失していた．術直後から低血糖症状は消失し術後3年6ヶ月，再発徴候は認めていない．

キーワード：孤立性線維性腫瘍（孤在性線維性腫瘍），胸膜，非膵島細胞腫瘍性低血糖症，外科治療，高分子 IGF-II

Solitary fibrous tumor, Pleura, Non-islet cell tumor hypoglycemia, Surgery, Big IGF-II

緒 言

非膵島細胞腫瘍性低血糖症 (non-islet cell tumor hypoglycemia: NICTH) は，良・悪性すべての腫瘍で発生する．間葉系腫瘍や肝細胞癌などの上皮性腫瘍に多くみられる¹⁾²⁾．孤立性線維性腫瘍 (孤在性線維性腫瘍) (solitary fibrous tumor: SFT) は NICTH 全体の約7%を占める腫瘍である³⁾．今回，術前血中に過剰な高分子 insulin-like growth factor (IGF) -II を認めたが術後は速やかに低下し，免疫組織学的にも IGF-II 関連 NICTH と診断しえた，臓側胸膜由来 SFT の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：75歳，男．
 主訴：意識消失発作．

既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：2009年6月より低血糖による意識消失発作を繰り返し，9月に自治医科大学附属病院内分泌代謝科に入院した．

入院時現症：身長169.4cm，体重59.5kg，意識清明，体温36.3℃，脈拍73bpm，血圧180/80mmHg，呼吸音は左背部で減弱していた．

血液検査所見：随時血糖値43mg/dl，HbA1c (JDS) 5.9%で，その他血算・生化学検査に特記所見なし．内分泌検査では，血中インスリン濃度は空腹時で1.0μU/ml以下，食後2時間で9.5μU/mlと低下していた．IGF-I 85ng/ml (SRL社で測定，性・年齢合致の基準値52~185ng/ml) は基準値内で，IGF-II 252ng/ml (Cusabio Biotech社キットで測定，基準値500~800ng/ml) は低値であった．抗インスリン抗体は陰性．その他甲状腺機能検査，副腎機能検査，下垂体機能検査はすべて正常であった．

胸部X線所見：左下肺野に腫瘍陰影を認めた (図1)．

胸腹部CT所見：左胸腔を占拠する最大径20cm大の境界明瞭な充実性腫瘍を認めた．内部は不均一で一部造影効果を認めた (図2)．

FDG-PET：腫瘍に一致してSUVmax 9.99の集積を呈した．

エコーガイド下針生検にてSFTと診断したため，腫瘍摘出術目的に呼吸器外科に転科した．

連絡先：遠藤 俊輔

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

^a自治医科大学麻酔科学・集中治療医学講座

^b同 外科学講座呼吸器外科部門

^c同 内科学講座内分泌代謝学部門

^d同 病理診断部

(E-mail: tcvshun@jichi.ac.jp)

(Received 10 Dec 2013/Accepted 19 Jun 2014)



図1 入院時胸部X線写真。左下肺野に腫瘍陰影を認める。



図2 胸腹部造影CT。左胸腔を占拠する境界明瞭な巨大腫瘍を認める。内部は不均一で一部造影効果を認める。

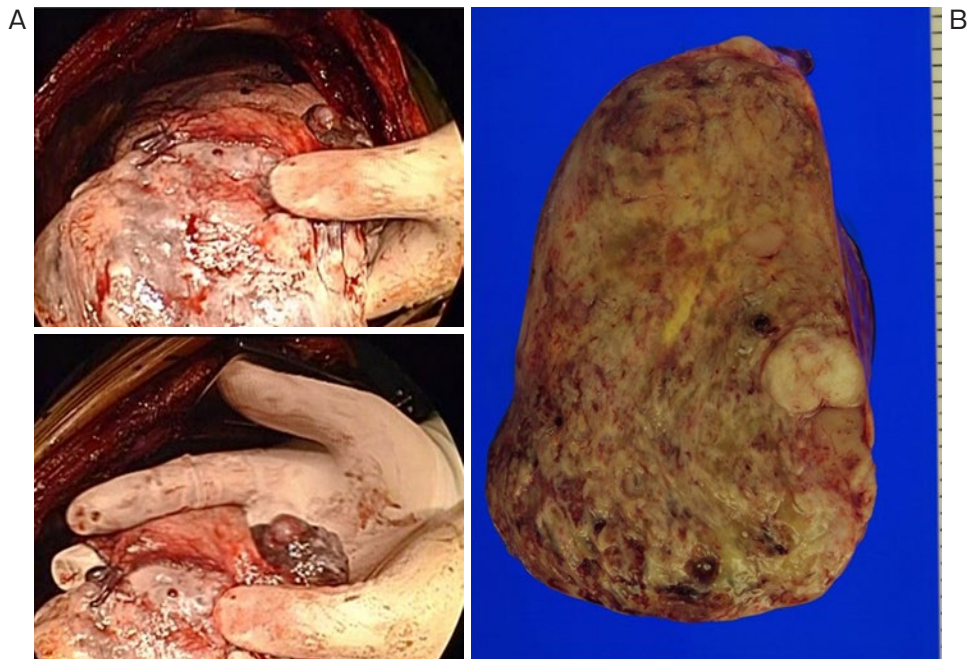


図3 開胸時所見 (A) と摘出標本剖面 (B)。長径 20 cm 大の境界明瞭な腫瘍が左下葉の横隔膜面から有茎性 (茎長 5 cm) に胸腔内に進展していた。剖面は内部不均一な黄白色充実性の腫瘍であった。

術前術中血糖管理：血糖の日内変動では朝食前に血糖値が最も低下するため、深夜2時に糖質を摂取させ、手術に備えた。麻酔中は随時血糖値をチェックした。

手術所見：左第6肋間後側方開胸にてアプローチした。腫瘍は左下葉の横隔膜面から有茎性に発育する長径 20 cm 大の表面平滑、白色充実性の腫瘍で、左肺下葉を一部合併切除し、摘出した (図3)。手術時間は3時間29分、出血量は220 mlであった。

病理組織所見：紡錘形の腫瘍細胞からなる patternless pattern の増殖を示し、免疫染色では、CD34が陽性、bcl-2

陽性、AE1/AE3 陰性、c-kit 陰性であった。なお典型的な SFT の所見に加え、腫瘍細胞核の異型・多型が目立つ領域を認めた (図4)。同部では、核分裂像が増加し high power field で 10 視野中 7~8 個認め、免疫染色で CD34 の染色性が減弱し、MIB-1 labeling index は約 20% を示し、臓側胸膜由来の malignant SFT と診断した。なお明らかな出血、壊死は認めなかった。また抗 IGF-II 抗体 (Upstate Biotechnology Inc., Lake Placid, USA) および抗 Pro-IGF-II 抗体 (GroPep, Adelaide, Australia) を用いた免疫組織染色にて、IGF-II、Pro-IGF-II いずれも

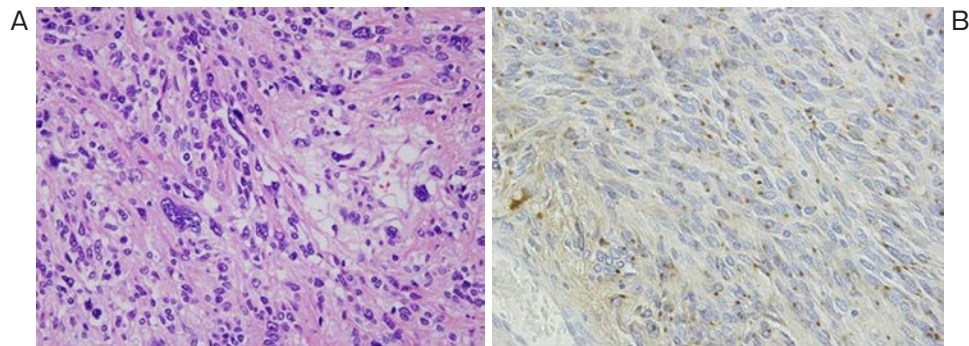


図4 病理組織所見。(A) 抗IGF-II抗体を用いた免疫組織染色。腫瘍細胞のGolgi野にIGF-II陽性所見を認める。(B) Hematoxylin-eosin染色。紡錘形細胞からなる patternless pattern の増殖を示しており、腫瘍細胞核の異型・多型が目立つ領域を認める。

腫瘍細胞のGolgi野に陽性であった(図4)。

術後経過：術直後から低血糖は消失し、空腹時・食後2時間ともに、インスリンは適切に分泌されるようになった。抗IGF-II抗体を用いた患者血清のウエスタンブロッティング解析では、術前では通常の分子量より大きい高分子IGF-II (10~17 kDa) の存在を認めたが、術後は高分子IGF-II はほぼ消失し、通常分子量のIGF-II (7.5 kDa) を認めた(図5)。術後3年6ヶ月、再発や転移なく経過している。

考 察

SFTは間葉系細胞由来の腫瘍で、人口10万人あたり2.8人と非常にまれな疾患である³⁾。好発年齢は40~70歳で、60~70%が胸膜発生であるが、さまざまな部位から発生することが知られており腹膜、縦隔、髄膜、鼻、口腔、肝臓、軟部組織などに発生したという報告がある。典型的組織像は間質の膠原線維化と紡錘形細胞が特定の配列を示さない patternless pattern で増殖するのが特徴である。他の紡錘形細胞腫瘍との鑑別には免疫染色が有用で、線維芽細胞関連抗原であるCD34は高率に陽性となる⁴⁾。Bcl-2も多くの症例で陽性となる⁴⁾。

大部分の症例は無症状で経過し、本症例のように低血糖症状で発症するSFTは全症例の4~5%にすぎない⁵⁾。腫瘍が引き起こす低血糖の機序としては、一般的に以下の3つに分類できる。①腫瘍がインスリンを過剰に分泌する場合(インスリノーマや異所性インスリン産生腫瘍など)、②腫瘍が肝臓や副腎へ浸潤した場合、③インスリン作用を有する物質(インスリン受容体抗体、高分子IGF-IIなど)が産生された場合で、SFTに伴う低血糖は、③のインスリン作用を有する物質が産生されインスリンが抑制される、いわゆる非膵島細胞腫瘍性低血糖症(non-islet cell tumor hypoglycemia: NICTH)に属する。これは従来腫瘍がIGF-IIを産生していることが原因と考えら

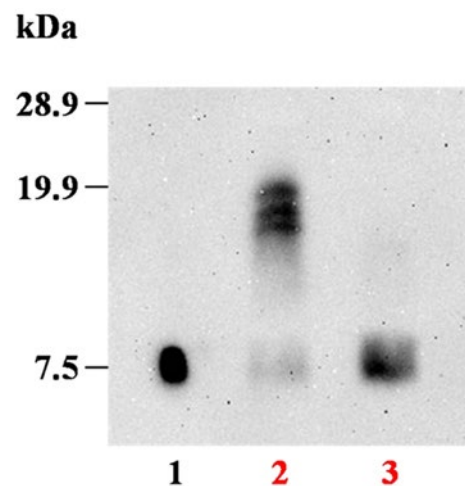


図5 血清IGF-IIのウエスタンブロッティング解析。1：健常者。2、3：それぞれ患者術前、術後。術前には通常の分子量より大きい高分子IGF-IIを認めたが、術後はほぼ消失し、通常分子量のIGF-II (7.5 kDa) を認めた。

れていたが、本例のように血中IGF-IIが低値ないし正常なNICTH例も知られている⁶⁾。このような場合には、通常のIGF-II (7.5 kDa) より分子量の大きい高分子IGF-II (10~17 kDa) が産生されていることが、低血糖を引き起こすと考えられている¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾。通常のIGF-IIは血中でIGFBP-3およびacid-labile subunit (ALS) と150 kDaの3量体を形成するが、高分子IGF-IIはALSとの親和性が低くIGFBP-3との2量体で存在するため、毛細血管透過性が非常に高く血液から組織へ容易に浸透し、インスリン作用を発揮して低血糖を起こすと考えられている²⁾。低血糖を呈したSFTの中でIGF-IIとの関連が提示された症例は、本症例を含めて24例で^{5)7)~13)}、そのうち胸膜発生が12例であった。術前の血中IGF-IIが基準値内だったものは5例で、いずれもウエスタンブロッティン

グ解析で高分子 IGF-II が検出された^{10)~13)}。したがって、低血糖の原因として SFT が疑われるような症例では、高分子 IGF-II による NICTH を念頭に置くべきである。なお本症例で用いた IGF-II 測定キットは、血中の高分子 IGF-II を認識していなかった可能性が高い。

NICTH に対する治療は、化学療法や、成長ホルモン、グルカゴンやオクトレオチド酢酸塩、プレドニゾロン (prednisolone) などが試みられているが、現在のところ完全切除以外の有効な治療法は確立されていない²⁾¹⁴⁾。本症例では腫瘍の摘出後速やかに低血糖は改善し、低下していたインスリン分泌も改善し周術期の血糖管理は容易であった。このような症例ではむしろ術前の血糖管理が重要で、血糖日内変動を見極め、適宜糖質を摂取させることによって低血糖発作を起こさないように管理することが治療のポイントである。

NICTH を呈する SFT の報告例は、本症例も含む 24 例でいずれも 10 cm を超えており^{5)7)~13)}、11 例で 20 cm 以上と巨大な腫瘍が多かった。England ら¹⁵⁾ が提唱した SFT の悪性の指標によれば、本例のように臓側胸膜から有茎性に発育する境界明瞭な腫瘍であっても、腫瘍径が 10 cm 以上と大きくて組織学的にも細胞密度が高く、核の多型性や分裂像が多くみられる腫瘍は悪性と診断し、術後の注意深い経過観察が必要となる。本症例では幸い術後 3 年 6 ヶ月間、腫瘍の再発、転移、低血糖の再燃は認めていないものの、胸腔内の悪性 SFT の再発/転移率が 71 例中 28 例 (39%) / 16 例 (22%) と報告されている⁸⁾¹⁵⁾ ことから、さらなる慎重な経過観察が必要と考えられる。

低血糖による意識消失発作にて発症した、胸膜由来の孤立性線維性腫瘍の 1 切除例を経験したので報告した。腫瘍による高分子 IGF-II 産生が低血糖の原因と考えられた。重篤な低血糖を起こすことに留意すべきであるとともに、低血糖発作を予防しながら、早急に外科的切除を考慮すべきものと考えられた。

謝辞：本論文を作成するにあたり、患者血清のウエスタンブロッティング解析や病理学的検索を施行していただいた東京女子医科大学高血圧・内分泌内科の福田いずみ先生、肥塚直美先生、東京女子医科大学東医療センター病院病理科の相羽元彦先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 福田いずみ, 他. 低血糖を呈する IGF-II 産生膈外腫瘍 78 例の臨床像の検討. 日内分泌会誌 2005; 81: 5-6.

- 2) de Groot JW, et al. Non-islet cell tumor-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 979-93.
- 3) Okike N, et al. Localized mesothelioma of the pleura: benign and malignant variant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 363-72.
- 4) 長谷川匡. 孤立性線維性腫瘍および類似病変. *病理と臨* 2002; 18: 117-22.
- 5) 神谷潤一郎, 他. 低血糖症状を呈した後腹膜原発 solitary fibrous tumor (径 30 cm) の 1 例. *日臨外会誌* 2011; 72: 2124-8.
- 6) Hizuka N, et al. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* 1998; 45: S61-5.
- 7) Tani Y, et al. Defective expression of prohormone convertase 4 and enhanced expression of insulin-like growth factor II by pleural solitary fibrous tumor causing hypoglycemia. *Endocr J* 2008; 55: 905-11.
- 8) 原田亜矢, 他. 高分子 insulin-like growth factor-II 産生孤立性線維性腫瘍の 1 例. *日呼外会誌* 2012; 26: 536-41.
- 9) Maeda S, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura suddenly induced hypoglycemia before surgical treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 293-6.
- 10) Tsuru K, et al. glucocorticoid therapy ameliorated hypoglycemia in insulin-like growth factor-II-producing solitary fibrous tumor. *Intern Med* 2006; 45: 525-9.
- 11) Wakami K, et al. Solitary fibrous tumor of the uterus producing high-molecular-weight insulin-like growth factor II and associated with hypoglycemia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 79-84.
- 12) Kishi K, et al. Hypoglycemia induced by secretion of high molecular weight insulin-like growth factor-II from a malignant solitary fibrous tumor of the pleura. *Intern Med* 2001; 40: 341-4.
- 13) 森 公介, 他. 低血糖発作で発見された左胸腔内の insulin-like growth factor II 産生性 solitary fibrous tumor の 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 834-40.
- 14) Cardillo G, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: an analysis of 110 patients treated in a single institution. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1632-7.
- 15) England DM, et al. Localized benign and malignant fibrous tumor of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Pathol* 1989; 13: 640-58.

Abstract**A case of solitary pleural fibrous tumor with nonislet-cell tumor hypoglycemia producing big insulin-like growth factor-II**

Miyuki Takahashi^{a,b}, Shunsuke Endo^b, Nirei Noguchi^c, Shoichiro Nagasaka^c,
Shun Ishibashi^c and Takehiko Yamaguchi^d

^aDepartment of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jichi Medical University

^bDepartment of General Thoracic Surgery, Jichi Medical University

^cDivision of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University

^dDepartment of Diagnostic Pathology, Jichi Medical University

We herein reported a 75-year-old man who presented to our hospital with hypoglycemia. Blood tests revealed that insulin secretion was suppressed, and serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF) -I and IGF-II did not increase. However, Western blot analysis suggested the presence of big IGF-II in his serum. Chest computed tomography showed a well-demarcated solid mass, 20 cm in the longest diameter, containing heterogeneous components in the left thoracic cavity. Fine needle biopsy suggested a solitary fibrous tumor. Operative findings showed a solid tumor attached by a pedicle to the diaphragmatic portion of the left visceral pleura after left thoracotomy. Tumor resection and concomitant partial pulmonary resection of the left lower lobe was successful. Operation time was 209 min and blood loss was 220 ml. Diagnosis of a malignant solitary fibrous tumor arising from the visceral pleura producing big IGF-II was made by immunohistochemical staining. Hypoglycemia had not been documented just after surgery. No tumor recurrence is found 3.5 years after surgery.