

●症 例

嗜眠をきたした胸膜孤立性線維性腫瘍による非膵島細胞腫瘍性低血糖症の1例

井上 明香^a 玉井 浩二^a 榊屋 大輝^a
 瀨瀬 優子^b 市川 一仁^c 鈴木雄二郎^a

要旨：72歳の男性が，呼吸困難，見当識障害，7ヶ月前からの嗜眠を主訴に入院した．胸部造影CT上，左胸腔に巨大腫瘍があり，また，難治性の低血糖と血中インスリン値の低下を認めた．CTガイド下経皮針生検で，胸膜孤立性線維性腫瘍を疑い，それによる非膵島細胞腫瘍性低血糖症の合併と考えた．外科的腫瘍摘出術を行い，術後から低血糖は消失した．病理組織所見は胸膜孤立性線維性腫瘍であった．術前の血清からは高分子insulin-like growth factor II が検出されたが，術後血清では消失していた．

キーワード：孤立性線維性腫瘍，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, Nonislet cell tumor hypoglycemia,
 Surgery, High molecular weight form of IGF-II

緒 言

胸膜孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor of the pleura: SFTP) は間葉細胞由来の稀な腫瘍である。SFTPの5%未満で，高分子insulin-like growth factor II (IGF-II) の過剰産生による非膵島細胞腫瘍性低血糖症 (nonislet cell tumor hypoglycemia: NICTH) がみられる¹⁾²⁾。今回，嗜眠が初発症状であったSFTPによるNICTHの1例を報告する。

症 例

患者：72歳，男性。

主訴：嗜眠，呼吸困難，見当識障害。

既往歴：なし。

家族歴：父が糖尿病。

生活歴：機会飲酒，既喫煙者 (20本/日×32年)。

現病歴：7ヶ月前から朝に起床しない，もしくは起床後に会話が成立しづらいなどの嗜眠のエピソードを家族が確認していたが，午後になると覚醒していた。近医で過眠症疑いと指摘されていた。また，2週間前から呼吸

困難を自覚し，近医の胸部X線写真で左胸部巨大腫瘍を指摘された。当院呼吸器内科を紹介受診し，外来での検査予定を立てたが，起床できないために午前中の外来に来院できないことが数回あった。その後，見当識障害の出現もあり精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長167cm，体重53.6kg。Japan coma scale (JCS) I-3。名前，時間，場所を正確に答えられない。体温36.5℃，血圧161/84mmHg，脈拍数80回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気下)。左胸部で呼吸音が減弱している。心雑音はない。ばち指を認めた。脳神経学的所見に異常はない。四肢麻痺はなく，歩行は自立している。

血液検査所見：随時血糖値は25mg/dL，Kは3.0mmol/Lと低値で，その他の血算，生化学に特記すべき所見はない。HbA1cは，5.5%であった。内分泌検査では，空腹時血中インスリン値は1.3μU/mL (基準値：1.7~10.4μU/mL)，IGF-I値は37ng/mL (基準値：58~198ng/mL) と低値であった。抗インスリン抗体は陰性であった。その他，甲状腺機能検査，副腎機能検査は正常であった。

胸部造影CT (図1)：左胸腔下部を占拠する最大径17cmの境界明瞭で造影効果が不均一な充実性腫瘍を認めた。

臨床経過：意識障害の原因は低血糖であると判断し，入院のうへ，血糖の補正を行った。50%ブドウ糖液40mLを投与すると速やかに意識状態は改善し，血糖値も373mg/dLに上昇したが，2時間後には，45mg/dLに低下した。食事に加えて高カロリー輸液や補食を行ったが，食前血糖値は24~70mg/dLと，低血糖を繰り返し

連絡先：井上 明香

〒651-0072 兵庫県神戸市中央区脇浜町1-4-47

^a 神鋼記念病院呼吸器センター

^b 同 糖尿病・代謝内科

^c 同 病理診断センター

(E-mail: sayakainoue421@gmail.com)

(Received 26 Mar 2017/Accepted 10 Aug 2017)



図1 胸部造影CT. 左胸腔下部を占拠する最大径17cmの境界明瞭で造影効果が不均一な充実性腫瘍を認めた。

た。最終的に2,341kcal/day (38kcal/IBW)を投与することで、食前血糖値と夜間血糖値は80~130mg/dLで安定した。左胸部腫瘍に対して施行したCTガイド下経皮針生検の病理組織所見では、紡錘状の細胞と膠原線維の増殖を認めた。また、CD34陽性、STAT6陽性、S-100陰性であり、胸膜孤立性線維性腫瘍が疑われた。SFTPとそれによる非膵島細胞腫瘍性低血糖症と考え、外科的腫瘍摘出術を行った。

手術所見：左第5肋間後側方開胸を行った。腫瘍は、表面平滑で灰白色の充実性腫瘍で、縦隔胸膜から有茎性に発育しており、茎部は腫瘍血管を含んでいた。腫瘍の大きさは20×15×10cmであった。

病理組織所見：疎密を伴う紡錘状の腫瘍細胞と膠原線維の増殖を認めた(図2A)。茎部断端は陰性であった。核分裂像は2mm²あたり3個未満であった。免疫染色では、CD34陽性、Bcl-2陽性、S-100陰性、Desmin陰性、Ki-67標識指数は8%未満であり、良性SFTPと診断した。また、腫瘍細胞のGolgi野にIGF-IIが陽性であった(図2B)。

術後経過：術翌日からは輸液なしで、食前血糖値は110~140mg/dLと安定した。術前の血清IGF-IIのウェスタンブロッティングでは、正常な7.5kDaのIGF-IIではなく、11~18kDaの高分子IGF-IIが確認されたが、術後の血清では高分子IGF-IIは消失していた(図3)。術後7ヶ月目の現在でも、腫瘍と低血糖症状の再発はない。

考 察

SFTPは、すべての原発性胸膜腫瘍の5%未満であり、人口10万人あたり2.8人に発症する稀な腫瘍である³⁾。好発年齢は60歳から70歳代であり、また、男女比はほぼ等

しい¹⁾²⁾。SFTPは、しばしば無症状で経過するが、腫瘍が巨大になれば症状を有するようになり、良性SFTPの54~67%、悪性SFTPの75%が、診断時に咳嗽、胸痛、呼吸困難などの症状を有している²⁾。また、5%未満の患者に低血糖症状がみられ¹⁾²⁾、このような腭外腫瘍による低血糖はNICTHと呼ばれる。NICTHの原因を腫瘍別にみると、肝細胞癌(16%)、中皮腫(8%)、胃癌(8%)、孤立性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor : SFT)(7%)などで多く報告されている⁴⁾。

NICTHは、腫瘍が産生する高分子IGF-IIによって引き起こされる⁴⁾。IGFには、IGF-IとIGF-IIがあり、主に肝臓で産生され、インスリンの1/10の力価の血糖降下作用を有している。70~80%に及ぶ大部分のIGFは、IGF結合蛋白(IGF-binding protein : IGFBP)と、acid labile subunit (ALS)との3量体(150kDa)を形成している。残りの多くはIGFBPと2量体(40~50kDa)を形成し、1%未満が遊離IGFとして血中に存在する。3量体は分子量が大きいため毛細血管を透過できないが、2量体や遊離体は毛細血管を透過し、組織での生理活性をもつ⁴⁾⁵⁾。高分子IGF-IIは、Pro IGF-IIが成熟IGF-IIになる段階の翻訳後修飾の異常により、E-domainが残存したものであるが、ALSとの親和性が低下しているため、3量体を形成することができず、IGFBPとの2量体、もしくは遊離体として存在する。NICTHでは、これらが毛細血管を透過し、組織のインスリン受容体やIGF-I受容体を介して低血糖をおこす⁴⁾⁵⁾。

NICTHの診断には、ウェスタンブロッティングによる血清中の高分子IGF-IIの確認が有用である⁶⁾。また、Pro IGF-IIの翻訳後修飾はGolgi装置でおこるため、免疫組織染色ではGolgi野に一致してIGF-IIが陽性になる⁷⁾。一方で、細胞質にびまん性に陽性になるIGF-II産生腫瘍の報告もあり⁸⁾、染色パターンはGolgi野に限らないかもしれない。他にも、遊離体の上昇に対する負のフィードバックによって、成長ホルモンとIGF-Iが抑制されるため、IGF-II/IGF-I > 10(基準値<3)になることも、診断につながる重要な所見とされる⁵⁾。

低血糖による症状は、中枢神経症状が出現する前の警告症状である、動悸、振戦、発汗、空腹感などのautonomic symptomと、錯乱、嗜眠、意識障害、痙攣、昏睡などのneuroglycopenic symptomがある⁹⁾¹⁰⁾。低血糖を頻回におこす患者では、低血糖に対するグルカゴン分泌の低下やエピネフリン反応の減弱により、autonomic symptomが出現することなくneuroglycopenic symptomをきたす、無自覚性低血糖症がおこる⁹⁾¹⁰⁾。特に睡眠中は低血糖に対するエピネフリンの応答が著しく低下するために¹⁰⁾、朝方におこりやすく、本症例でも午前中の嗜眠が7ヶ月前から続いていた。

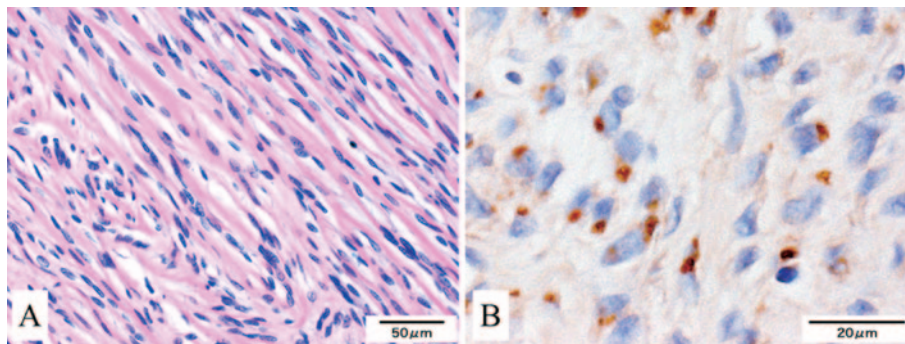


図2 手術検体の病理組織所見。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色。紡錘状の腫瘍細胞と膠原線維の増生があった。(B) 抗IGF-II抗体を用いた免疫染色。腫瘍細胞のGolgi野にIGF-IIが陽性であった。

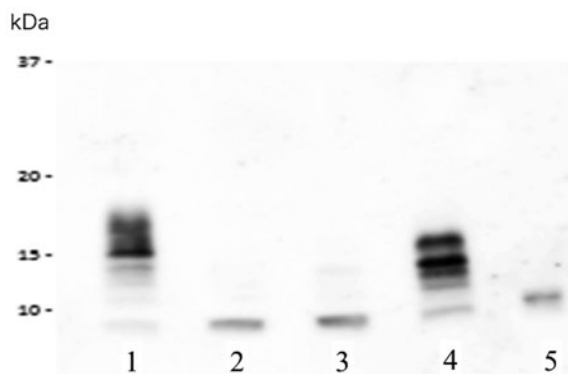


図3 IGF-IIのウェスタンブロッティング解析。1: 本症例術前。2: 本症例術後。3: 健常者コントロール。4: 他のIGF-II産生NICTH症例。5: 合成IGF-IIペプチド。本症例術前には高分子IGF-II (11~18kDa)を認めたが、術後には消失し、正常なIGF-II (7.5kDa)を認めた。

NICTHを発症する腫瘍の多くは、10cmを超える大きさであり⁶⁾、腫瘍量が高分子IGF-IIの産生量に関与していると考えられる。腫瘍増大に伴って血中高分子IGF-II濃度が徐々に上昇し、低血糖も緩徐かつ慢性経過で進行するのではないかと考えられる。そのため、本症例のように嗜眠のみが目立つ無自覚性低血糖症になり、NICTHの診断までに長い期間を要する症例もあると思われる。慢性経過の嗜眠などの神経症状があるときは、NICTHの可能性も念頭におき、腫瘍の検索も含めた全身精査が必要である。

SFTPの典型的な病理組織所見は、紡錘形の腫瘍細胞と膠原線維が規則性のない配列で増殖している patternless patternである²⁾。治療の第1選択は、手術による完全切除であり¹⁾²⁾、術後再発率は、良性有茎性腫瘍：<2%、良性広基性腫瘍：<8%、悪性有茎性腫瘍：14%、悪性広基性腫瘍：63%と報告されている¹⁾。完全切除後の5

年生存率は、良性SFTPでは88.9%、悪性SFTPでは45.5%である¹¹⁾。NICTHは、腫瘍摘出によって完全に回復しうるが手術適応がない場合は、化学療法やステロイドなどの投与によって低血糖の改善を図る必要がある⁴⁾。

結 語

嗜眠が初発症状で、腫瘍の完全切除により低血糖症状が改善したSFTPの1例を報告した。

謝辞：患者血清のウェスタンブロッティングや病理学的検査をしていただいた日本医科大学付属病院糖尿病・内分泌代謝内科の福田いずみ先生、札幌医科大学付属病院病理診断科・病理部の長谷川 匡教授に深謝いたします。

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) de Perrot M, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 285-93.
- 2) Abu Arab W. Solitary fibrous tumours of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 587-97.
- 3) Travis WD, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 4th ed. Lyon: World Health Organization. 2015; 178-9.
- 4) de Groot JWB, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 979-93.
- 5) Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R321-39.
- 6) Fukuda I, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 211-6.

- 7) Duguay SJ, et al. Post-translational processing of the insulin-like growth factor-2 precursor. Analysis of *O*-glycosylation and endoproteolysis. *J Biol Chem* 1998; 273: 18443-51.
- 8) Somers GR, et al. IGF2 is highly expressed in pediatric undifferentiated sarcomas and reveals two distinct cytoplasmic trafficking patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13: 169-77.
- 9) Gerich JE, et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12: 356-71.
- 10) Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272-9.
- 11) Harrison-Phipps KM, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: Results of surgical treatment and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 19-25.

Abstract

A case of nonislet cell tumor hypoglycemia with lethargy caused by a solitary fibrous tumor of the pleura

Sayaka Inoue^a, Koji Tamai^a, Daiki Masuya^a, Yuko Koketsu^b,
Kazuhito Ichikawa^c and Yujiro Suzuki^a

^a Department of Respiratory Medicine, Shinko Hospital

^b Diabetes Metabolism Internal Medicine, Shinko Hospital

^c Pathology Diagnostic Center, Shinko Hospital

A 72-year-old male was admitted to our hospital presenting with dyspnea, disorientation, and lethargy over the past seven months. Chest computed tomography (CT) revealed the presence of a large tumor in the left thoracic cavity. Refractory hypoglycemia and a low insulin level were also found. A suspected solitary fibrous tumor of the pleura was revealed by CT-guided percutaneous needle biopsy; we therefore speculated that the patient had developed nonislet cell tumor hypoglycemia due to a solitary fibrous tumor of the pleura. After surgical resection of the tumor, the hypoglycemia disappeared. We diagnosed a solitary fibrous tumor of the pleura on pathologic evaluation of the resected tumor. A high molecular weight form of insulin-like growth factor II was detected in the patient's serum preoperatively, but not postoperatively.