

CASE REPORT

悪性胸膜孤立性線維性腫瘍に発症した non-islet cell tumor hypoglycemia の 1 例

片岡瑛子¹・大塩麻友美¹・五十嵐知之²・元石 充¹・澤井 聡¹・花岡 淳³

A Case of Non-islet Cell Tumor Hypoglycemia with Malignant Solitary Fibrous Tumor of the Pleura

Youko Kataoka¹; Mayumi Oshio¹; Tomoyuki Igarashi²; Makoto Motoishi¹; Satoru Sawai¹; Jun Hanaoka³

¹Department of Thoracic Surgery, Kyoto Medical Center Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Shiga University of Medical Science, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) caused by non-pancreatic tumors is rare. Here, we report a case of NICTH that was associated with malignant solitary fibrous tumor (SFT) of the pleura, and was treated with glucocorticoid therapy. **Case.** A 72-year-old man presented with an abnormal shadow in the chest on medical health examination. A chest computed tomography (CT) scan confirmed the presence of a tumor shadow, approximately 12×9×8 cm in size, in the right upper lung field. A right upper lobectomy with chest wall resection and lymph node dissection were performed. Pathological findings of the resected specimens revealed malignant SFT arising from the pleura. Three years after the operation, multiple intrathoracic and inguinal lymph node recurrences were detected on CT. We decided to observe the natural course of recurrence without giving chemotherapy. Four years after the operation, he was admitted to our department with recurrent hypoglycemic attacks. Glucose infusion and intravenous hyperalimentation were not effective, and he experienced repeated hypoglycemic attacks. Based on the clinical course and examination results, we diagnosed NICTH associated with malignant SFT. After administration of oral glucocorticoids, the hypoglycemia improved. However, it was slightly difficult to regulate the dose of oral glucocorticoid. **Conclusion.** Glucocorticoid therapy is useful for treating NICTH with SFT and can be tailored to the individual's needs.

(JLCC. 2013;53:59-63)

KEY WORDS — Non-islet cell tumor hypoglycemia, Solitary fibrous tumor, Insulin-like growth factor, Steroid

Reprints: Youko Kataoka, Department of Thoracic Surgery, Kyoto Medical Center Hospital, 1-1 Mukaihatacho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto-shi, Kyoto 612-8555, Japan (e-mail: oka319yoko@yahoo.co.jp).

Received December 25, 2012; accepted February 18, 2013.

要旨 — **背景.** Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)は腺外腫瘍による空腹時低血糖症であり、頻度は少ない。悪性胸膜孤立性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor : SFT) による NICTH にステロイド治療が奏効した 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。**症例.** 72 歳、男性。4 年前の健診で右上肺野に異常陰影指摘。胸部 CT で右肺尖部に 12×9×8 cm 大の腫瘤陰影を認め、右肺上葉・胸壁合併切除術を施行し、胸膜由来

の悪性 SFT と診断した。1 年前に胸腹部 CT で右胸腔内に多発する腫瘤影、右鼠径リンパ節腫脹を認め、リンパ節生検より悪性胸膜 SFT 術後再発と診断、無治療で経過観察としていた。今回は低血糖発作で救急搬送、経過と精査より悪性胸膜 SFT による NICTH と考えられた。高カロリー持続点滴とブドウ糖投与で対応していたが、頻回に低血糖発作を繰り返したため、ステロイド経口投与を開始した。低血糖症は改善し、輸液を終了することが

¹京都医療センター呼吸器外科；²洛和会音羽病院呼吸器外科；³滋賀医科大学付属病院呼吸器外科。
別刷請求先：片岡瑛子，京都医療センター呼吸器外科，〒612-

8555 京都市伏見区深草向畑町 1-1 (e-mail: oka319yoko@yahoo.co.jp).
受付日：2012 年 12 月 25 日，採択日：2013 年 2 月 18 日。

できたが、経口摂取の状況や腫瘍の増大とともにステロイドの投与内容の変更や投与量増量を要した。結論、SFTのNICTHに対する治療として、外科的治療が唯一効果的であるといわれているが、本症例のように手術適

応外の場合、ステロイドが有用である。しかし、その投与時間や投与量は工夫が必要である。

索引用語——NICTH, 孤立性線維性腫瘍, インスリン様成長因子, ステロイド

はじめに

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) は脾外腫瘍による空腹時低血糖症であり、本邦での頻度は少ない。^{1,2} 1988年にDaughadayらが、低血糖症を伴う平滑筋肉腫の症例で腫瘍組織が多量の高分子量のinsulin-like growth factor-II (Big IGF-II) を産生していることを報告しており、以後IGF-II産生腫瘍によるNICTHが認識されるようになった。³ 今回我々は、悪性胸膜孤立性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor; SFT)に発症したNICTHにステロイド治療が有効であった1例を経験したので報告する。

症 例

症例：72歳男性。

主訴：意識障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日(20～68歳)。

現病歴：4年前の健診で胸部異常陰影を指摘され精査のため当科紹介受診。胸部CTで12×9×8 cm大の右肺尖部腫瘍陰影を認め、右肺上葉・胸壁合併切除術を施行した。右肺上葉胸膜側に表面平滑、周囲と境界明瞭な腫瘍を認め、病理組織学的所見では、紡錘形細胞で多核・

大型の異型の強い核を有する腫瘍細胞が密に増生していた。免疫染色でCD 34, vimentinとbcl-2が陽性であり、MIB-1 indexは50%であった。以上より胸膜由来の悪性SFTと診断した(Figure 1A, 1B)。この頃には意識障害のエピソードは認めなかった。1年前に右胸腔内に多発する腫瘍影と右鼠径リンパ節腫脹を認め、リンパ節生検より悪性胸膜SFTの再発と診断、無治療で経過観察としていた。今回は意識障害のため救急搬送、血液検査より意識障害の原因は低血糖によるものと考えた。低血糖症の原因精査・加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長169 cm, 体重50 kg, 体温37.4℃, 血圧135/89 mmHg, 脈拍100/分, 呼吸12回/分, SpO₂ 97% (room air)。甲状腺腫大なし, 頸静脈怒張なし, 胸部 右呼吸音低下, 心音 整, 明らかな心雑音聴取せず。腹部 肝・脾触知せず。四肢浮腫なし。

入院時血液検査所見：空腹時低血糖25 mg/dlと空腹時IRI <2.0 μU/ml, 血中Cペプチド0.07 ng/mlと、インスリン分泌は抑制されていた(Table 1)。

入院時胸部X線写真：右上肺野に約6×5 cm大の腫瘍影と、右下肺野透過性低下を認める(Figure 2)。

入院時胸部CT：右胸腔内に多発する腫瘍を認める(Figure 3)。

臨床経過：食事摂取は良好であり、血液検査、画像所見から低栄養、インスリンノーマや肝不全による低血糖症

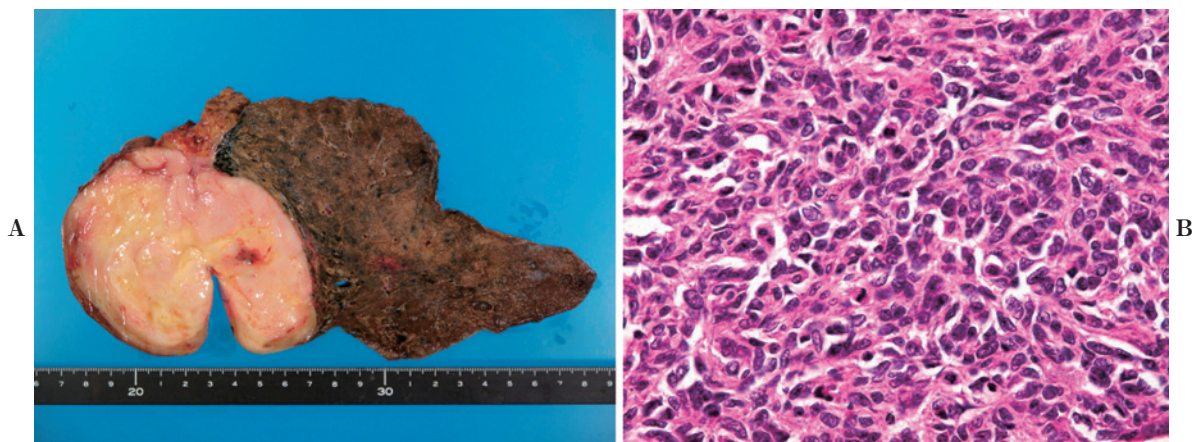
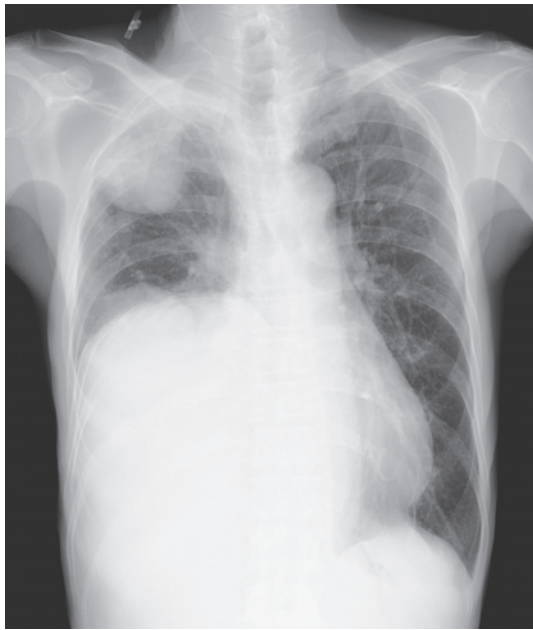


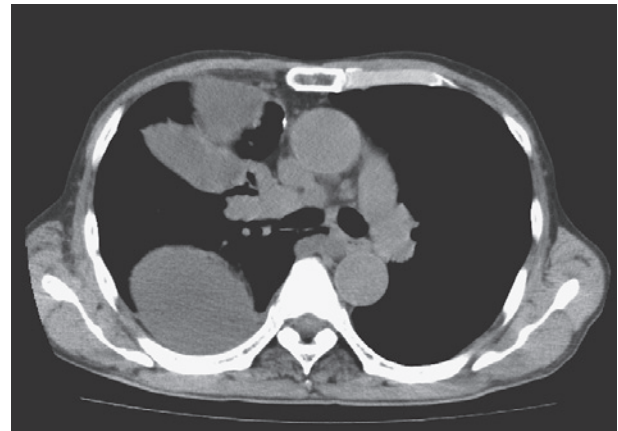
Figure 1. A: An extrapulmonary tumor, 12×9×8 cm in size arising from the pleura and compressing the lung. B: The tumor consisting of a nest of spindle or rounded cells. Mitotic activity was 10-16/HPF.

Table 1. Hospitalization Laboratory Data of the Hypoglycemia

CBC		Chemistry		Hormonal	
WBC	5700/ml	T.Bil	0.7 g/dl	FPG	25 mg/dl
Neu	82.9%	AST	32 IU/l	HbA1c	5.0%
Lym	9.8%	ALT	39 IU/l	Fasting IRI	<2.0 μU/ml
Mono	64%	LDH	269 IU/l	Serum C-peptide	0.07 ng/ml
Baso	0.3%	γ-GTP	88 IU/l	Free T3	2.0 pg/ml
RBC	332 × 10 ⁴ /ml	CK	37 IU/l	Free T4	1.3 ng/dl
Hb	9.0 g/dl	CRP	4.84 mg/dl	TSH	1.63 μU/ml
MCV	87.0 fl	BUN	11 mg/dl	ACTH	30.1 pg/ml
PLT	28.1 × 10 ⁴ /ml	Cre	0.46 mg/dl	Cortisol	24.8 μg/dl
		Alb	3.0 g/ml	GH	0.262 ng/ml
		TP	6.4 g/dl		
Urinalysis		Na	145 mEq/l		
Gravity	1.015	K	3.8 mEq/l		
pH	7.5	Cl	108 mEq/l		
Protein	(-)	Ca	8.7 mg/dl		
Sugar	(-)				
Ketone	(-)				

**Figure 2.** A X-ray confirmed a tumor in the right upper lung field, and decreasing transparency in the right lower lung field.

ではなく、悪性胸膜 SFT による NICTH と考えた。ブドウ糖投与や高カロリー輸液で対応していたが、頻回に低血糖発作を繰り返すため、入院第 6 病日より、プレドニゾロン 20 mg/日 (朝食後 20 mg) を内服開始したところ、低血糖発作はみられなくなり、第 7 病日には輸液を終了することができた。しかし、朝の低血糖 (45~70 mg/dl) を認めることが多く、第 13 病日より夕にプレドニゾロン 5 mg を内服追加、プレドニゾロン 25 mg/日 (朝食後 20 mg, 夕食後 5 mg) とし、第 16 病日に退院となった。そ

**Figure 3.** A chest CT confirmed the presence of multiple tumors in the right field.

の後外来で朝・夕の空腹時血糖値を参考にステロイドの投与量の調整を行った。腫瘍の増大とともにプレドニゾロンの増量が必要で、用量依存性に空腹時血糖値は上昇を認めた。退院 7 ヶ月後に原疾患のため死亡した。最終のプレドニゾロン投与量は 45 mg/日 (朝食後 10 mg, 夕食後 35 mg) であった。

低血糖症発症時の血清 Western immunoblot 法で、通常の IGF-II と比較して高分子量の IGF-II (Big IGF-II) が認められた (Figure 4)。

考察

NICTH は間葉系由来腫瘍や肝臓癌などに多く併発することが知られており、SFT での発症は良性・悪性を問わず約 4% といわれている。¹ NICTH 発症のメカニズムは、1988 年に Daughaday らが、低血糖症を伴う平滑筋肉

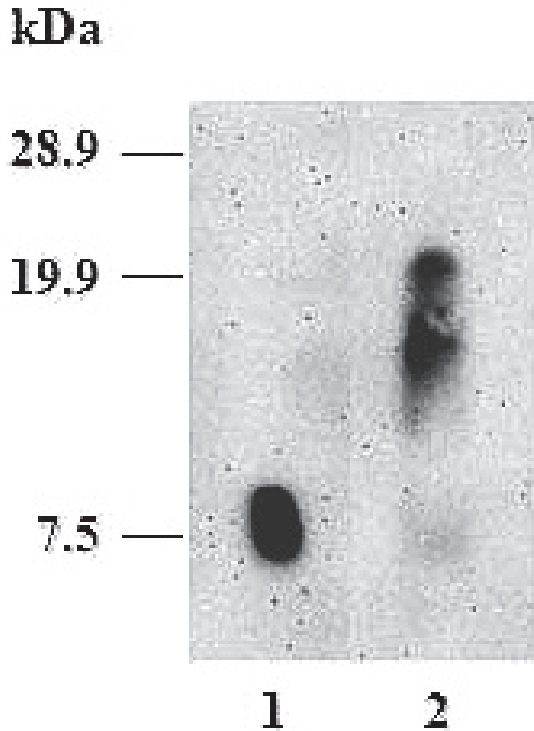


Figure 4. Western immunoblot of IGF-II. (1): human recombinant IGF-II, (2): present patient.

腫の組織から発見された Big IGF-II によるものと報告している。³

IGF-II は 67 個のアミノ酸からなる分子量 7.5 kDa のペプチドホルモンで、構造上プロインスリンと類似しており、インスリンの 1/10 の力価の血糖降下作用を有している。^{2,4,5} 正常の IGF-II はほとんどが 6 種類ある IGF 結合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein; IGFBP-1~6) と結合しており、生物活性をもたない。IGF の血中濃度はインスリンの約 1000 倍近いが、生物活性を有する遊離型 IGF-II として血中に存在するのは全体の 1% 以下である。⁵ Big IGF-II は pro-insulin-like growth factor-II (Pro IGF-II) から IGF-II ヘプロセッシングする段階での異常により腫瘍から産生される。その分子量は大部分が 11~18 kDa と本来の IGF-II より大きい。そのため血液中で IGF 結合蛋白と結合しにくく、遊離型の Big IGF-II が増加し、低血糖症を引き起こすと考えられている。^{1,2,4,8}

NICTH の診断には、Western immunoblot 法やゲル濾過法による血中、腫瘍中に存在する多量の Big IGF-II を証明することが必要であるが、検査できる施設が限られており実用化には至っていないのが現状である。⁵ したがって、そのほかの低血糖症の原因となる糖尿病薬の使用や低栄養、肝不全、副腎不全、インスリノーマなどを除外することにより診断されている。本症例も Western

immunoblot 法により血清中の多量 Big IGF-II の存在が証明されたのは死亡後であった。

NICTH の治療としては基本的に原疾患の外科的切除が第一選択となるが、治癒切除が望めない場合、腫瘍縮小を目的とした化学療法などが選択されることも多い。低血糖症に対する対症療法としてステロイドやグルカゴン、成長ホルモン投与が有効であると報告されている。^{2,5,9-12} 本症例のように手術適応外の SFT による NICTH の場合は、有効な化学療法がなく、本人も腫瘍縮小を目的とした治療を希望されなかったことからステロイド治療を選択した。

ステロイドは、グリコーゲン分解や糖新生をもたらすだけでなく、有用であった症例の多くで Big IGF-II 産生を抑制する効果があることがわかっているが、そのメカニズムはまだ明らかではない。⁸⁻¹² グルカゴンや成長ホルモンは半減期や作用時間、投与方法などを考慮すると臨床の場ではステロイドの方が調整しやすく、実際その有用性を示す症例報告も多い。^{5,9-11} SFT による NICTH に対してステロイドが有効であった報告は検索する限り 2 例あり、いずれもプレドニゾロンを使用していた。^{2,13} 本症例でも朝にプレドニゾロンを 20 mg/日より開始し、それまで必要であった高カロリー持続点滴と頻回のブドウ糖投与を終了することができた。しかし、朝の空腹時血糖値が 45~70 mg/dl と低値を認めることがあり、夕にプレドニゾロン内服を追加、朝・夕の空腹時血糖値をみながら投与内容の工夫を要した。日中は経口摂取による糖補充が十分であるが、夕から朝にかけて睡眠も含めると長時間経口からの糖補充がなくなることもあり、夕のプレドニゾロン内服が必要であったと考える。また、腫瘍の増大とともにプレドニゾロンの増量を要し、de Groot らが報告しているように、用量依存性に空腹時血糖値の上昇を認めた。⁶ 以上より胸膜 SFT に発症する NICTH に対してステロイド投与は有効であったが、その投与方法に関しては経口摂取や腫瘍の増大などの状態もあわせ個々に調整を要する。

結 語

悪性胸膜 SFT に発症した NICTH の 1 例を経験した。胸膜 SFT による NICTH に対してステロイド治療は有用であると考えますが、その投与方法や投与量に工夫が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome is the third leading

- cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:211-214.
2. 井上謙太郎, 神崎資子, 松下裕一, 寺見隆宏, 伊勢田泉, 藤原慶一, 他. ステロイドが有効であった Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia の 1 例. *糖尿病.* 2011;54:277-281.
 3. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1988;319:1434-1440.
 4. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16:211-216.
 5. 福田いずみ, 肥塚直美. 高分子 IGF-II 産生腫瘍における低血糖症. *内分泌・糖尿病・代謝内科.* 2010;30:217-221.
 6. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycemia: a review of the literature inducing two new cases. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:979-993.
 7. Daughaday WH, Trivedi B, Baxter RC. Serum “big insulin-like growth factor II” from patients with tumor hypoglycemia lacks normal E-domain O-linked glycosylation, a possible determinant of normal propeptide processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:5823-5827.
 8. Frystyk J, Skjaerbaek C, Zapf J, Orskov H. Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1998;41:589-594.
 9. Baxter RC, Holman SR, Corbould A, Stranks S, Ho PJ, Braund W. Regulation of the insulin-like growth factors and their binding proteins by glucocorticoid and growth hormone in nonislet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2700-2708.
 10. Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol.* 1996;44:727-731.
 11. Bourcigaux N, Arnault-Ouary G, Christol R, Périn L, Charbonnel B, Le Bouc Y. Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia. *Clin Ther.* 2005;27:246-251.
 12. Holt RI, Simpson HL, Sönksen PH. The role of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med.* 2003;20:3-15.
 13. Tsuru K, Kojima H, Okamoto S, Yoshiji H, Fujimoto M, Umemura M, et al. Glucocorticoid therapy ameliorated hypoglycemia in insulin-like growth factor-II-producing solitary fibrous tumor. *Intern Med.* 2006;45:525-529.