

低血糖発作にて発見された後腹膜 Solitary fibrous tumor の1例

河嶋 厚成^{1*}, 氏家 剛¹, 任 幹夫¹, 西村 健作¹
三好 進¹, 川野 潔², 呉 美枝³, 北岡 治子³

¹労働者健康福祉機構大阪労災病院泌尿器科

²労働者健康福祉機構大阪労災病院臨床病理科

³医療法人清恵会清恵会病院内科

A CASE OF RETROPERITONEAL SOLITARY FIBROUS TUMOR ASSOCIATED WITH HYPOGLYCEMIA

Atsunari KAWASHIMA¹, Takeshi UJIKE¹, Mikio NIN¹, Kensaku NISHIMURA¹,
Susumu MIYOSHI¹, Kiyoshi KAWANO², Yoshie GO³ and Haruko KITAOKA³

¹The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

²The Department of Clinical Pathology, Osaka Rosai Hospital

³The Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

Solitary fibrous tumor is an uncommon mesenchymal lesion, seldom associated with hypoglycemia and rarely presents as a retroperitoneal tumor. We present a case in a 56-year-old male patient whose initial symptom was unconsciousness due to hypoglycemia (blood glucose 16 mg/dl). Computed tomography indicated a mass (about 20 × 15 × 15 cm) in the retroperitoneum. Only surgical treatment was performed and the patient has been without hypoglycemia and recurrence for 12 months after surgery. This case had "patternless pattern" characterized by a haphazard, storiform arrangement of short spindle or ovoid cells, and "hemangiopericytoma-like appearance" with prominent vascularity by thin-walled vessels, as expressed CD34 immunohistochemically. Pathohistological examination revealed increased cellularity in the tumor tissues as well as tissues with atypical nuclei of the tumor cells with some cell division. Western immunoblotting and immunohistochemistry showed that tumor produced big IGF-II, leading to hypoglycemia. Due to these findings, it was diagnosed as malignant solitary fibrous tumor associated with non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH). This case is the second malignant solitary fibrous tumor in the retroperitoneum with hypoglycemia in the English literature.

(Hinyokika Kiyō 55 : 395-399, 2009)

Key words : Retroperitoneum, Solitary fibrous tumor, Big IGF-II, Non-islet cell tumor hypoglycemia, Malignant

緒 言

Solitary fibrous tumor (SFT) は1931年に Klempere らにより胸腔内病変として初めて報告された¹⁾, 間葉系腫瘍である。好発部位は胸腔内であるが, 肝臓, 眼窩, 鼻腔, 髄膜, 皮膚, 気道, 甲状腺, 後腹膜に発生した報告が散見される²⁾。症状は大半が無症状であるが, 5%に低血糖症状を呈し, 大半が良性腫瘍であるとされる。今回われわれは, 腫瘍産生による big insulin-like growth factor-II (big IGF-II) が原因である non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) による意識障害によって発見された後腹膜原発悪性 SFT の1例を経験した

ので, 文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 56歳, 男性

主訴: 意識消失発作

既往歴: 胆石 (1990年手術施行)

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2007年3月より気分不良・冷汗を認めていたが, これを放置。同年7月意識消失発作が出現し, 他院内科緊急入院。血糖値 16 mg/dl と低血糖を認め, 低血糖による意識障害と診断し精査加療。腹部 CT にて 20 cm 大の後腹膜腫瘍を認め, 手術加療目的にて当科外来紹介受診となった。

入院時現症: 身長 174 cm, 体重 65 kg, 栄養状態良好, 胸部に理学的異常所見なく, 腹部所見で右側腹部

* 現: 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学泌尿器科

から正中にかけて、可動性不良な弾性硬の腫瘤を触知した。前医より10%ブドウ糖液 1,000 ml/day の点滴投与、2,000 kcal/day の食事摂取および補食にて血糖管理を行われており、低血糖発作を認めることはなかった。

血液検査所見：血算・生化学所見においては血糖 16 mg/dl, T-cho 233 mg/dl, TG 241 mg/dl と異常値を示す他、特記すべき事なし。TSH, T3, T4, GH, アドレナリン, ノルアドレナリン, コルチゾールすべて正常範囲内、血中インスリン濃度が $<1.0 \mu\text{IU/ml}$ (3.0~15.0) と感度以下であり、内分泌疾患およびインスリンノーマによる低血糖は否定された。

画像所見：腹部CTにて右腎を正中へ圧排する最大径 20 cm 大の後腹膜腫瘍を認めた (Fig. 1)。腫瘍に向けて右腎動脈からの動脈の分枝は認めるものの、造影効果は全体的に乏しく腫瘍辺縁のみが造影された。

腹部血管造影にて、腎動脈および椎骨動脈 (L1, L2, L3) からの被膜動脈を認めたが、内部は濃染されなかった。

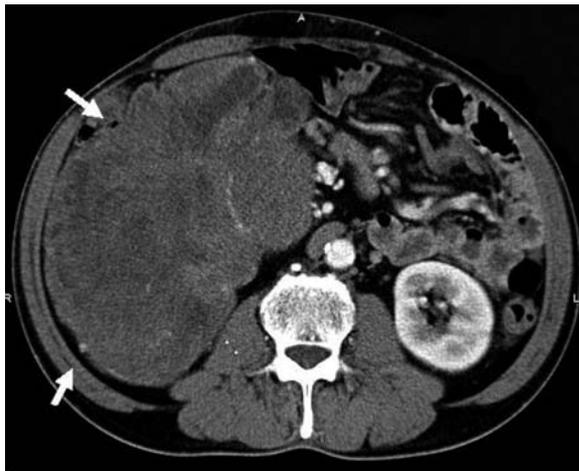


Fig. 1. Computerized tomography (CT) showed a huge mass (about 20 × 15 × 15 cm) with early enhancement in the right abdomen (arrow).

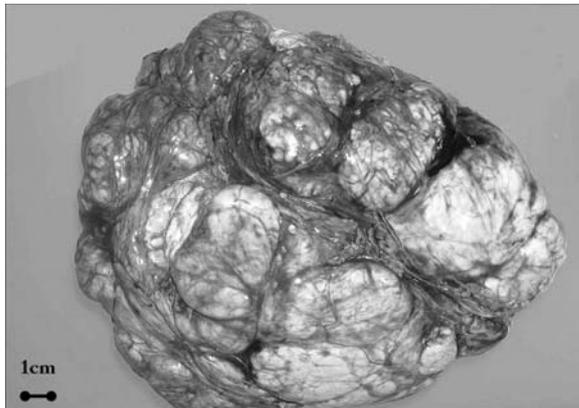


Fig. 2. Macroscopic appearance of the retroperitoneal tumor.

以上より、低血糖を伴う後腹膜腫瘍の診断にて、2007年8月後腹膜腫瘍摘除術を施行した。手術は胸骨剣状突起下から臍下部に至る上腹部正中切開にて行った。腫瘍は被膜に包まれており、右腎臓との連続性はなく、右腎臓は温存可能であった。手術時間180分、出血量 300 ml。手術終了直後より血糖は正常化した。摘出標本は 2,350 g で、弾性硬、分葉状であり、被膜に包まれていた (Fig. 2A)。腫瘍断面は灰白色であり、内部に一部出血部位を認めた。

病理所見：HE 染色にて弱拡大では全体的にびまん性に腫瘍細胞の増殖を認めた (Fig. 3A)。強拡大にて繊維化組織内に円形の腫瘍細胞の増殖や紡錘細胞の増殖を認めており、多態性を認めていた。また、血管増生を伴い hemangio-pericytoma 様の組織像を呈し (Fig. 3B)、腫瘍細胞内に有糸分裂像が散見された (Fig. 3C)。免疫染色にて CD34 (+), vimentin (+), S-100 (-), keratin (-), desmin (-) であり solitary fibrous tumor と診断した。さらに、上記所見より細胞充実性、多態性および有糸分裂像の散見すべてを有し

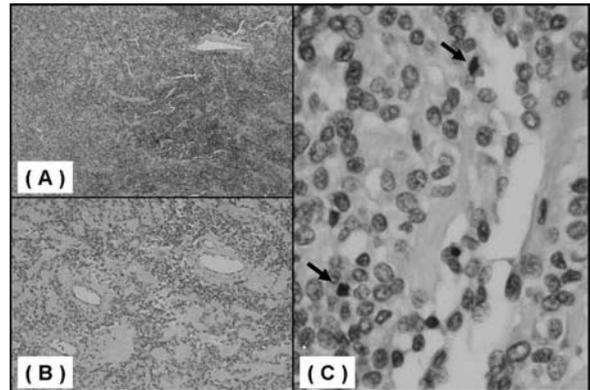


Fig. 3. (A) Photomicrograph shows cellular proliferation of spindle cells or oval cells with "pattenless pattern" ($\times 10$). (B) Microscopic appearance of solitary fibrous tumor with a hemangio-pericytoma like area ($\times 40$). (C) Microscopic appearance of mitotic figures (arrow) ($\times 400$) (hematoxylin and eosin).

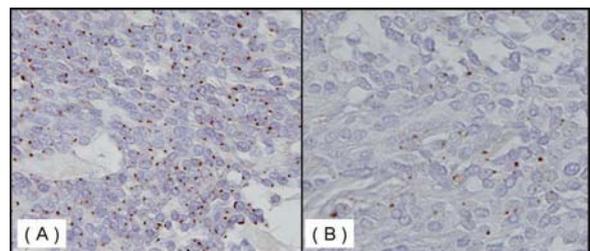


Fig. 4. Immunohistochemistry was performed on paraffin tissue sections. (A) immunohistochemistry with anti IGF-II antibody revealed diffuse staining of the majority of tumor cells. (B) immunohistochemistry with E domain of pro IGF-II revealed dense granular cytoplasmic staining of tumor cells.

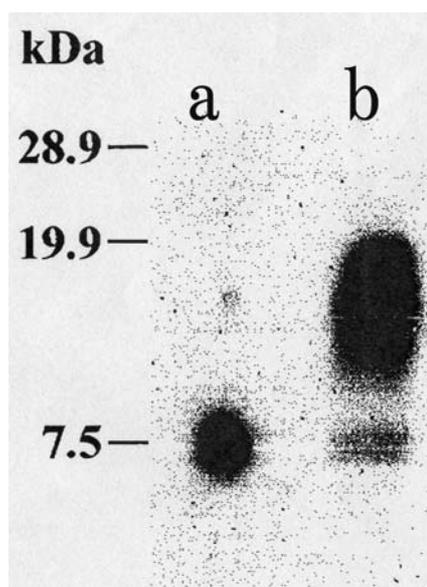


Fig. 5. Western immunoblotting revealed a high molecular weight form of IGF-II in the serum of the patient (Lane a, human recombinant IGF-II, b, patient serum).

ており、悪性と診断。後腹膜原発悪性 solitary fibrous tumor と診断した。

さらに、IGF-II および pro IGF-II にてそれぞれ褐色調に染まる Golgi 野の点状の反応産物を認めた (Fig. 4A/B)。

Western Immunoblotting : 術前の血清に対して western immunoblotting を行ったところ 7.5 kDa の IGF-II ではなく、11~18 kDa の big IGF-II が高発現していることが確認された (Fig. 5)。

以上より低血糖の原因は腫瘍が産生する big IGF-II であり、NICTH と診断した。術直後より血糖値は正常化し、12カ月経過した現在腫瘍の再発なく、外来経過観察中である。

考 察

Solitary fibrous tumor は1931年 Klemperer らにより胸膜由来の病変として初めて報告された¹⁾。好発年齢は40~70歳、胸腔内に存在し、無症候性に発見される場合が大半とされる。発生部位としては胸膜が最も多いとされているが、肝臓、眼窩鼻腔、髄膜、皮膚、気道、甲状腺、後腹膜に発生した報告例が認められる²⁾。症状は、無症状が大半であるが、10%に関節痛やばち指、5%に insulin-like growth factor 産生による低血糖発作を認めることがある³⁾。

Solitary fibrous tumor は病理学上、perivascular tumor 中の hemangiopericytoma と類似しているとされており²⁾、豊富な血管増生を伴い、紡錘細胞や卵型細胞の無秩序もしくは渦状に増殖する "patternless pattern" を特徴とする。免疫染色にて CD34 および bcl-2 に好染

するとされており⁴⁻⁶⁾、自験例も CD34 に好染することから、solitary fibrous tumor と診断しえた。Solitary fibrous tumor の大半は良性とされており、胸腔内病変に関しては2/3が病理組織学上良性とされる⁷⁾。胸腔内病変に関しては、組織学的に increased cellularity, pleomorphism, mitoses (>4/10 hpf) を認めるもの、臨床上 10 cm より大きいもの、内部に壊死および出血を認めるものおよび胸膜壁から発生するものを悪性と診断する⁸⁾。England⁸⁾ らは、胸腔内病変に関して良性と診断された場合再発および転移を起こす率はおのおの2%/0%であるのに対して、悪性と診断された場合は39%/22%と高値であると報告している。胸腔外病変に関して Vallat-Decouvelaere⁹⁾ らは、組織学上 increased cellularity, pleomorphism, mitoses (>4/10 hpf) を認めるものを悪性と診断した場合、10%が悪性と診断され、悪性と診断された10名のうち8名に局所再発を認め、また5名が転移にて死亡したと報告している。

後腹膜 solitary fibrous tumor は、2002年 Nakatani¹⁰⁾ らの検討に加え現在までに、自験例を含む30例の報告例を認める。そのうち低血糖発作を主症状とした後腹膜 solitary fibrous tumor 5例の詳細を Table 1 に示した^{6,11-13)}。自験例は最大径 20 cm と 5 例中最大であった。また、良性2例、悪性2例、良悪性不明1例であり、悪性のうち自験例を除く1例は局所再発を認めており、今後局所再発および転移に対する注意が必要である。

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) は、空腹時低血糖を来す疾患の1つである。Solitary fibrous tumor や hemangiopericytoma の5%は NICTH を引き起こすとされており、他にも fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, mesothelioma などが原因疾患としてあげられる¹⁴⁾。当初腫瘍より産生されるインスリン類似血糖降下作用をもつ insulin-like growth factor II (IGF-II) が NICTH を引き起こす原因と考えられてきたが¹⁵⁾、必ずしも IGF-II の上昇を認めず、big IGF-II が NICTH を引き起こす場合もあるとされている¹⁶⁻¹⁸⁾。Hizuka らは NICTH にて big

Table 1. Reported cases of retroperitoneal solitary fibrous tumor with hypoglycemia

報告者	年齢	性別	大きさ	組織	治療	転帰
Nevius (1959)	48	不明	不明	不明	手術	不明
Yokoi (1998)	38	男	不明	悪性	手術	局所、再発
Hasegawa (1999)	69	男	15 cm	良性	手術	再発なし
Zohar (1999)	82	不明	13 cm	良性	手術	再発なし
自験例 (2007)	56	男	20 cm	悪性	手術	再発なし

IGF-II を認めた18人のうち、腫瘍切除に成功し低血糖が改善した6名すべてに big IGF-II の消失を認めたことから、NICTH の低血糖には big IGF-II が関与している可能性があることを示唆している¹⁶⁾。Big IGF-II とは pro IGF-II の E ドメインが適切に processing されずに生じる IGF-II に21アミノ酸が結合した分子である。Big IGF-II が低血糖を引き起こす機序は広く議論されている。正常 IGF-II は IGF 結合蛋白 (IGFBP)-3 や ALS (acid labile subunit) と結合し 150 kDa の 3 量体を形成しているが、NICTH では、腫瘍産生の大分子量 IGF-II (big IGF-II) が形成不全の 2 量体となり、容易に血管外漏出し組織移行して低血糖を引き起こしやすいと考えられている¹⁹⁾。NICTH の診断は western immunoblotting により 11~18 kDa の big IGF-II を検出すること、および組織免疫染色にて pro IGF-II 陽性を確認することが重要とされる²⁰⁾。自験例においても摘出標本の pro IGF-II 免疫染色にて大部分の腫瘍細胞が良好に染色されたこと、また術前に採取した採血からの western immunoblotting の結果より big IGF-II の高発現を認めており、低血糖に腫瘍産生 big IGF-II が関与していることが示された。

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) の最も効果的な治療は完全な腫瘍切除とされており¹⁴⁾、切除不能であった場合に Kageyama¹⁹⁾ らは、デキサメタゾンおよびグルカゴンにより治療可能であったとしている。今回手術直後に低血糖が改善したことを考えると、完全な腫瘍切除が可能であったと思われるが、前述したごとく、自験例は悪性疾患のため高率に局所再発および転移を生じる可能性があり、再発時の低血糖発作は必発であると考えられるため、嚴重な外来経過観察が重要であると考えられた。

結 語

今回われわれは低血糖発作を契機に発見された後腹膜原発悪性 solitary fibrous tumor を経験したので報告した。低血糖発作を主症状とする後腹膜 solitary fibrous tumor は 5 例報告されており、悪性は 2 例目であった。

本論文は第201回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

謝 辞

この論文を作成するにあたり、ご協力いただいた東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科、福田いづみ先生、肥塚直美先生および東京女子医科大学東医療センター病院病理科、相羽元彦先生に謝意を表したい。

文 献

- 1) Klemperer P and Rabin CB: Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases. *Arch Pathol Lab Med* **11**: 385-412, 1931
- 2) Weiss SW and Goldblum JR: Perivascular tumors. In: Enzinger and Weiss's *SOFT TISSUE TUMORS*. Edited by Weiss SW and Goldblum JR. 4th ed, pp 1021-1031, WB Saunders Company, St Louis, 2001
- 3) Fukusawa Y, Takada A, Tateno M, et al.: Solitary fibrous tumor of the pleura causing recurrent hypoglycemia by secretion of insulin-like growth factor II. *Pathol Int* **48**: 47, 1998
- 4) Van de Rijn M, Lombard CM and Rouse RV: Expression of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum, and lung. *Am J Surg Pathol* **18**: 814-820, 1994
- 5) Chilosi M, Facchetti F, Dei Tos AP, et al.: bcl-2 expression in pleural and extrapleural solitary fibrous tumors. *J Pathol* **181**: 362-367, 1997
- 6) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, et al.: Frequent expression of bcl-2 protein in solitary fibrous tumors. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 86-91, 1998
- 7) Fletcher CD, Dal Cin P, de Wever I, et al.: Correlation between clinicopathologic features and karyotype in spindle cell sarcomas: a report of 130 cases from the CHAMP study group. *Am J Pathol* **154**: 1841, 1999
- 8) England DM, Hochholzer L and McCathy MJ: Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* **13**: 640, 1989
- 9) Vallat-Decouvelaere AV, Dry SM and Fleycher CD: Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extrathoracic locations: evidence of their comparability to intrathoracic tumors. *Am J Surg Pathol* **22**: 1501, 1998
- 10) Nakatani T, Tamada S, Iwai Y, et al.: Solitary fibrous tumor in the retroperitoneum: a case with infiltrative growth. *Acta Urol Jpn* **48**: 637-641, 2002
- 11) Nevius DB and Friedman NB: Mesotheliomas and extralovarian thecomas with hypoglycemic and nephritic syndromes. *Cancer* **12**: 1263-1269, 1959
- 12) Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y, et al.: Solitary fibrous tumor. significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. *Histopathology* **32**: 423-432, 1998
- 13) Dotan ZA, Mor Y, Olchovsky D, et al.: Solitary fibrous tumor presenting as perirenal mass associated with hypoglycemia. *J Urol* **162**: 2087-2088, 1999
- 14) Strewler GJ: Humoral manifestations of malignancy. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Edited by Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. 9th ed, pp 1693-1710, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998
- 15) Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, et al.:

- Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* **319**: 1434-1440, 1988
- 16) Hizuka N, Fukuda I, Takano K, et al. : Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* **45**: 61-65, 1998
 - 17) Zapf J, Walter H and Froesch ER: Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* **68**: 1321-1330, 1981
 - 18) Zapf J, Futo E, Peter M, et al. : Can "big" insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extra pancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest* **90**: 2574-2584, 1992
 - 19) Kageyama K, Moriyama T, Hizuka N, et al. : Hypoglycemia associated with big insulin-like growth factor II produced during development of malignant fibrous histiocytoma. *Endocr J* **50**: 753-758, 2003
 - 20) Doorn JV, Hoogerbrugge CM, Koster JG, et al. : Antibodies directed against the E region of pro-insulin-like growth factor-II used to evaluate non-islet cell tumor-induced hypoglycemia. *Clin Chem* **48**: 1739-1750, 2002

(Received on February 13, 2008)

(Accepted on February 16, 2009)