鼻腔に発生したリン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor) 例

宮田 遼^{1,2)}, 松宮 弘^{1,2)}, 佐々木彩花²⁾,
吉岡 巖²⁾

¹⁾北海道社会事業協会帯広病院耳鼻咽喉科

²⁾JA北海道厚生連帯広厚生病院耳鼻咽喉科

リン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor: PMT) は, 線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) を分泌し, 腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO) の原因となる稀な腫瘍である。FGF23は腎尿細管におけるリンの再吸収および腸管におけるリンの吸収を抑制する機能を有するため, 過剰なFGF23は低リン血症を来し, 骨軟化症を引き起こす。症例は73歳男性で, 主訴は胸と足の痛みであった。高アルカリフォスファターゼ (ALP) 血症, 低リン血症が認められ, 骨シンチグラフィーでは肋骨, 胸腰椎, 腸骨, 足根骨に集積を認め, 骨軟化症が疑われた。全身CTで左鼻腔に異常な腫瘍陰影を認められた。鼻外からの前頭洞開放を併用して内視鏡下に腫瘍を切除した。病理学的診断はphosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant (PMT-MCT) であった。手術後, 血清リンおよび血清FGF23は速やかに正常化した。胸と足の痛みは手術の5ヶ月後に改善した。手術3年後, 血清ALPは正常化し, 腫瘍の再発は認めていない。

キーワード：リン酸塩尿性間葉系腫瘍, 線維芽細胞増殖因子 23, 鼻腔腫瘍, 腫瘍性骨軟化症

A Case of a Nasal Phosphaturic Mesenchymal Tumor

Ryo Miyata^{1,2)}, Hiroshi Matsumiya^{1,2)}, Ayaka Sasaki²⁾, Iwao Yoshioka²⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Hokkaido Institutional Society Obihiro Hospital

²⁾Department of Otolaryngology, Hokkaido P.W.F.A.C. Obihiro Kosei Hospital

Phosphaturic mesenchymal tumors (PMTs) are rare neoplasms that secrete fibroblast growth factor 23 (FGF23) and cause tumor-induced osteomalacia. Since FGF23 suppresses both re-absorption of phosphorus in the renal tubules and the absorption of phosphorus in the intestinal tract, excessive FGF23 causes hypophosphatemia that leads to osteomalacia. We present the case of a 73-year-old man who complained of chest and foot pain. Laboratory findings revealed high alkaline phosphatase (ALP) levels and hypophosphatemia, and bone scintigraphy showed accumulation of technetium 99m in the ribs, thoracolumbar spine, and iliac and tarsal bones, leading us to suspect osteomalacia. An abnormal mass was observed in the left nasal cavity on whole-body computed tomography. The tumor was removed endoscopically, via an extranasal incision to access the frontal sinus. The pathologic diagnosis was a PMT, mixed connective tissue variant. After surgery, the serum levels of phosphate and FGF23 rapidly normalized. His chest and foot pain disappeared 5 months after surgery. Three years after the surgery, the serum ALP levels normalized, and there was no tumor recurrence.

Key words: phosphaturic mesenchymal tumor (PMT), fibroblast growth factor 23 (FGF23), nasal tumor, tumor-induced osteomalacia (TIO)

(2018年1月30日受稿, 2018年6月7日受理)

はじめに

リン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor: PMT) は, 全身の骨や軟部組織に発生する稀な間葉系腫瘍で, 線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) を分泌し, 腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO) を惹起する¹⁾。FGF23は腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収を抑制し, 過剰な FGF23は低リン血症を来し骨軟化症の原因となる²⁾。骨軟化症は多発骨折や骨痛により著しく日常生活動作 (ADL) を低下させるが, 本疾患は腫瘍の外科的切除により, 速やかな改善が見込まれる^{1,3,4)}。今回われわれは, 鼻腔に発生した稀なPMTの1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 73歳, 男性。

主訴: 胸部, 右足の痛み。

既往歴: 脳梗塞, 一過性脳虚血発作, 腰部脊柱管狭窄症, 腰椎ヘルニア, 下肢静脈瘤。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 数ヶ月前から胸部と右足に軽度の痛みがあった。脳梗塞, 一過性脳虚血発作にて通院中の他院脳神経外科にて, X年7月に高アルカリフォスファターゼ (ALP) 血症を指摘され, 近医内科を経由して当院総合診療科へ紹介となった。著明な高ALP血症と低リン血症を認め, 骨シンチグラフィーで両側肋骨, 胸腰椎, 両側腸骨, 右足根骨に集積亢進を認めた。骨シンチグラフィーでは悪性腫瘍の多発骨転移を疑う所見であったが, 同年4月に他院の検診で行われたPET/CT検査では, 異常集積を認めていなかった。全身CTで左鼻腔から前頭洞にかけての腫瘤影を認め, 精査目的に同年8月に当科紹介となった。

初診時現症: 血液検査では, P 1.5mg/dl, ALP 153IU/Lと低リン血症, 高ALP血症を認めた。Ca 9.6mg/dl, intact PTH 32pg/mlとこれらは基準値内であった。ALPのアイソザイムを調べると, 骨由来のALP3が79%と増加していた。1,25(OH)₂D₃は18.5pg/mlと低下していた。尿中無機リンは15.5mg/mlと正常であった。

骨シンチグラフィーでは両側肋骨, 胸腰椎, 両側腸骨, 右足根骨に集積亢進を認めた (図1)。全身CTで, 左鼻

図1 初診時骨シンチグラフィー。両側肋骨, 胸腰椎, 両側腸骨, 右足根骨に集積亢進を認めた (丸)。

腔から前頭洞にかけて造影効果を伴うやや境界不明瞭な腫瘤性病変を認めた (図2A, B)。中鼻甲介は不明瞭であったが, その他の周囲の骨破壊は認めなかった。その他臓器には異常所見を認めなかった。副鼻腔MRIで, 左鼻腔腫瘍は, T1強調像で低信号, T2強調像でやや不均一な等信号から高信号, Gd造影T1強調像でやや不均一な強い造影効果を示した (図2C-F)。

鼻内視鏡では, 左中鼻甲介の前面を覆うように存在する腫瘤を認めた。表面平滑で, 周囲との境界は比較的明瞭であった (図3)。

経過: 左鼻腔腫瘍より生検を施行したところ, 均一な楕円形核を有する短紡錘形ないし類上皮細胞が充実性増殖し, 血管周皮腫様構造や線維粘液腫状成分を伴っていた。免疫染色では特異的な陽性像が得られず, また特異

図2 初診時の副鼻腔CT, MRI所見。A: 造影CT冠状断。B: 造影CT矢状断。C: MRI冠状断T2強調画像。D: MRI矢状断T2強調画像。E: MRI冠状断造影T1強調画像。F: MRI矢状断造影T1強調画像。左鼻腔から前頭洞にかけて、CTでは造影効果のあるやや境界不明瞭な腫瘍、MRIでは内部不均一なT2等信号～高信号で、Gd造影で強く造影される境界明瞭な腫瘍を認めた (矢頭)。

図3 鼻内視鏡所見。表面平滑で、周囲との境界が比較的に明瞭な腫瘍を、左中鼻甲介の前面に認めた (矢頭)。

的組織所見が生検組織に含まれていないため確定診断は困難であったが、部分的に血管周皮腫様成分が見られ、PMTが疑われた。鑑別診断として、GlomangiopericytomaやSynovial sarcoma (滑膜肉腫) が挙げられた。追加の血液検査で血清FGF23が128pg/ml (基準値10～50pg/ml)と上昇しており、やはりPMTによるTIOが疑われたため、X年11月26日に診断および治療目的に、全身麻酔下に左鼻腔腫瘍摘出術を施行した。内視鏡下で操作し、癒着はなく剥離は比較的容易であったが、前頭洞方向へ連続している部分は内視鏡下での摘出は困難であったため、鼻外切開による前頭洞開放を行い、腫瘍を摘出した。

病理所見：均一な楕円形核を有する、短紡錘形の類上皮細胞が充実性に増殖し、拡張血管を含む血管周皮腫様構造を伴っていた。一部に微小嚢胞状変化、線維粘液腫状成分、軟骨粘液腫状成分、ヘモジデリン沈着、破骨型巨細胞、脂肪組織、ごく一部に軟骨島形成を認めた (図4)。免疫組織化学的染色では、CD56, CD99, Bcl2が陽性で、AE1/AE3, EMA, HMB-45, HHF35, α -SMA, S-100,

図4 病理組織学的検査（Hematoxylin-eosin (HE) 染色）。A：100倍。成熟した脂肪細胞や、嚢胞化を起こして内部出血している所見を認める。B：400倍。異型のない短紡錘形の類上皮細胞が充実性に増殖し、拡張血管を含む血管周皮腫様構造を伴う。C：400倍。石灰沈着を伴う粘液腫状成分を認める。

表1 免疫組織化学染色の意義

抗体	意義	結果
CD56	神経/神経内分泌腫瘍	(+)
CD99	滑膜肉腫、ユーイング肉腫など	(+)
Bcl2	濾胞リンパ腫と反応性濾胞の鑑別	(+)
AE1/AE3	上皮性腫瘍	(-)
EMA	滑膜肉腫、未分化大細胞リンパ腫など	(-)
HMB-45	色素性細胞性腫瘍	(-)
HHF35	筋系腫瘍	(-)
α -SMA	平滑筋腫瘍、筋上皮の描出	(-)
S-100	神経性腫瘍や色素細胞性腫瘍	(-)
CD34	血管内皮、血管肉腫、GISTなど	(-)
Synaptophysin	神経/神経内分泌腫瘍	(-)
Chromogranin A	神経内分泌腫瘍、優れた内分泌マーカー	(-)

CD34, Synaptophysin, Chromogranin Aは陰性であった（表1）。破骨型巨細胞に一致してCD68が陽性を示した。以上から, Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant (PMT-MCT) と診断された。FGF23の免疫組織化学的染色は抗体が入手できず、実施できなかった。

術後経過：術後より血清リンが上昇、血清ALPが低下した。血清リンは術後6日には基準値内となった（図5A）。また血清FGF23は、術後3日の血液検査で13pg/mlと基準値内に低下し、術後20日の血液検査でも同じ値であった（図5B）。創部の経過良好にて術後11日に退院となった。治療前は足の痛みがあり、杖や車椅子を使用していたが、術後より徐々に痛みは軽減し、術後5ヶ月頃より杖なしで歩行可能となった。術前に認められていた骨シンチグラフィでの異常集積は、術後10ヶ月で消失した（図1, 6）。血清ALPは術後3日で1091IU/Lと低下を認め

た後、最大術後43日で2260IU/Lと一過性に上昇し、その後は緩徐に低下して術後3年で正常化した（図5C）。術後3年経過し、腫瘍の再発を認めていない。

考 察

TIOは、1959年にPraderらが骨腫瘍の切除によって改善した骨軟化症例を報告し、腫瘍と骨軟化症との関連性を示した⁵⁾。1987年にWeidnerらが骨軟化症・くる病を呈する間葉系腫瘍をPMTと呼称し、組織学的特徴から、①混合性結合組織亜型 (mixed connective tissue variant (MCT))、②骨芽細胞腫様 (osteoblastoma-like)、③非骨化性線維腫様 (nonossifying fibroma-like)、④骨化性線維腫様 (ossifying fibroma-like) の4つのグループに分類した^{6,7)}。実際にはPMTの大部分はMCTに属しており⁸⁾、現在ではこれら4つの亜型は発生部位などによる形態上の多少の差異のみで、明確な違いはないと考えられてい

図5 血液検査所見。A：血清リン濃度の経時変化。術直後から血清リン濃度は正常化した。B：血清FGF23濃度の経時変化。術直後から血清FGF23濃度は正常化した。C：血清ALP濃度の経時変化。術直後に低下した後、一時的に再上昇し、その後徐々に低下して術後3年で正常化した。

る⁹⁾。PMT-MCTは軟部組織に発生し、血管、破骨型巨細胞、微小嚢胞状変化、骨化生、石灰化を伴う軟骨、脂肪組織が混在しており、個々の成分の割合は症例間あるいは腫瘍内の部位により大きく異なっている。一般的

図6 手術10ヶ月後の骨シンチグラフィー。術前に認められていた両側肋骨、胸腰椎、両側腸骨、右足根骨の異常集積は、術後10ヶ月で消失した（丸）。

に、異型の乏しい短紡錘形の腫瘍細胞が増殖し、血管周皮腫様構造を示す^{8,9)}。2015年までの報告は250例に満たない程度であり、稀な腫瘍と位置付けられている^{8,10)}。

2001年にTIOの惹起因子としてFGF23が同定され²⁾、2013年に改訂されたWHO分類では、PMTは「FGF23産生に通常起因する腫瘍誘発性骨軟化症をほとんどの患者で引き起こす、特有の形態像をとる腫瘍」と定義されている¹⁾。FGF23は腎近位尿細管でのリン再吸収を担う2a型、および2c型Na-P共輸送体の発現を低下させることにより、リン再吸収を抑制する。同時にFGF23は、1,25(OH)₂D産生を担う25-水酸化ビタミンD-1α-水酸化酵素発現を抑制するとともに、1,25(OH)₂D濃度を低下させるように作用する25-水酸化ビタミンD-24-水酸化酵素発現を促進することにより、血中1,25(OH)₂D濃度を低下させる。1,25(OH)₂Dは腸管リン吸収を促進することから、FGF23は腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させる¹¹⁾。慢性的な低リン血症は骨石灰化障害を引き起こし、小児ではくる病、成人では骨軟化症の原因となる¹²⁾。以上の機序からPMTの臨床像に

は、ビタミンD抵抗性の低リン血症性骨軟化症・くる病、骨痛・病的骨折、著明な低リン血症、尿中リン排泄の増加、尿細管リン再吸収の低下、血清ALPの増加が挙げられる^{9, 13)}。原因不明の病的骨折、骨軟化症として発見されることが多い^{13, 14)}。

臨床的な特徴は、中年成人に多いが、幼児から高齢者まであらゆる年齢に発生しうる⁸⁾。さまざまな部位の骨、軟部組織から発生し、さらに鼻咽頭、口腔、顎骨、頭蓋底、髄膜、縦隔など頭頸部領域からの報告も多い^{8, 13, 15, 16)}。頭頸部領域の中では、鼻副鼻腔が最も多く、次いで下顎骨が多い^{17~19)}。ほとんどが良性腫瘍であるが、非常にまれに悪性例もある^{9, 20, 21)}。

PMTの治療は手術による完全切除であり、それにより血中リン濃度は正常化し、TIOの完治が期待できる^{1, 3, 4)}。血清ALPは骨代謝回転の上昇により一時上昇し、続いて骨の石灰化が正常に近づくと骨代謝回転の安定に伴い徐々に低下する、と報告されており³⁾、本症例でも同様の経過を辿った。腫瘍の同定が治療の第一歩であるが、腫瘍の増殖速度が遅く、多くが小さな腫瘍であり、発生部位が広範であることから、同定に難渋すること多い^{3, 9, 22)}。TIOの疑いがもたれた場合、全身的な画像検査が必要となるが、PMTの希少性のため、画像診断に有用な特徴が明らかにされていない¹⁾。局在診断には全身の詳細なCTやMRI、FDG-PETの他、ソマトスタチン誘導体を用いた¹¹¹In-octreotideシンチグラフィや、FGF23静脈サンプリングが有用とされている^{4, 23, 24)}。

PMTの診断は、TIOの症状がありPMTの可能性が念頭にあれば確定診断に迷うことは少ないが、組織学的な鑑別疾患は多岐にわたる。血管周皮腫様パターンをとる孤立性線維性腫瘍などの腫瘍や、軟骨腫、巨細胞腫などが鑑別対象に挙げられ、病理診断に難渋することがある^{1, 25)}。腫瘍組織におけるFGF23陽性像はPMTに特徴的で、最も確実に信頼性の高い補助診断法である^{1, 13)}。他の免疫組織化学的染色では、 α -SMAに陽性、CD34、S-100蛋白、desmin、cytokeratinなどには陰性であると報告があるが²⁵⁾、診断に有用な特異的なマーカーはない¹⁾。本症例ではFGF23の免疫染色はできない状況であったが、可能であれば行うのが望ましいと考える。

ま と め

PMTはFGF23の産生により腫瘍性骨軟化症を引き起こす腫瘍である。稀な疾患であるが、耳鼻咽喉科領域が原発の場合も比較的多く、原因不明の骨軟化症に遭遇した際には、PMTの可能性を念頭に置いて検索を行うことが重要である。

参考文献

- 1) 元井 亨：【WHO 2013分類に基づく骨・軟部腫瘍の画像診断】Phosphaturic mesenchymal tumor. 臨床画像 2014；30：770-777.
- 2) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al : Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci U S A 2001；98：6500-6505.
- 3) 出張裕也, 佐々木敬則, 五十嵐友彦, 他：下顎歯肉に生じた混合性結合組織亜系リン酸塩尿性間葉系腫瘍の1例. 日口腔外会誌 2012；58：62-66.
- 4) 鈴木沙和子, 浅井 淳, 木村 浩, 他：【カルシウム・リン代謝異常】末梢血静脈サンプリングが診断に有用であった腫瘍性骨軟化症の1症例. 臨床体液 2012；39：37-41.
- 5) Prader A, Illig R, Uehlinger E, et al : Rickets following bone tumor. Helv Paediatr Acta 1959；14：554-565.
- 6) Weidner N, Bar RS, Weiss D, et al : Neoplastic pathology of oncogenic osteomalacia/rickets. Cancer 1985；15：1691-1705.
- 7) Weidner N, Santa Cruz D : Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. Cancer 1987；15：1442-1454.
- 8) Folpe AL : Phosphaturic mesenchymal tumor. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al (eds). WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition. IARC, Lyon; 2013: p.211-212.
- 9) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW : Soft tissue tumors of intermediate malignancy of uncertain type. In: Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW (eds). Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2013: p.1002-1023.
- 10) 川名 聡, 島貫聡美, 北條 洋, 他：骨軟化症の精査で発見された左膝窩部皮下組織Phosphaturic mesenchymal tumorの1例. 診断病理 2015；32：141-145.
- 11) 福本誠二：医学と医療の最前線 リン調節ホルモン、線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の作用と作用異常. 日内会誌 2011；100：3649-3654.
- 12) 道上敏美：【ビタミンDとカルシウム・リン代謝 update】低リン血症性くる病とFGF23. THE BONE 2017；30：361-366.
- 13) 井上暢子, 有廣光司, 城間紀之, 他：副鼻腔原発の

- Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variantの1例. 診断病理 2015 ; 32 : 171-177.
- 14) 小田義直 : 軟部腫瘍の新たな疾患概念. 病理と臨床 2015 ; 33 : 905-907.
 - 15) Uno T, Kawai K, Kunii N, et al : Osteomalacia caused by skull base tumors: Report of 2 cases. Neurosurgery 2011 ; 69 : E239-E244.
 - 16) Mori Y, Ogasawara T, Motoi T, et al : Tumor-induced osteomalacia associated with a maxillofacial tumor producing fibroblast growth factor 23: Report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010 ; 109 : e57-e63.
 - 17) Woo VL, Landesberg R, Imel EA, et al : Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant, of the mandible: Report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 ; 108 : 925-932.
 - 18) Gonzalez-Compta X, Mañós-Pujol M, Foglia-Fernandez M, et al : Oncogenic osteomalacia: Case report and review of head and neck associated tumours. J Laryngol Otol 1998 ; 112 : 389-392.
 - 19) Qari H, Hamao-Sakamoto A, Fuselier C, et al : Phosphaturic mesenchymal tumor: 2 new oral cases and review of 53 cases in the head and neck. Head Neck Pathol 2016 ; 10 : 192-200.
 - 20) Uramoto N, Furukawa M, Yoshizaki T : Malignant phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant of the tongue. Auris Nasus Larynx 2009 ; 36 : 104-105.
 - 21) Sidell D, Lai C, Bhuta S, et al : Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the larynx. Laryngoscope 2011 ; 121 : 1860-1863.
 - 22) Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, et al : Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 3979-3982.
 - 23) Harish S, Jurriaans E, Jan E, et al : Giant cell tumour of soft tissue causing oncogenic osteomalacia: Report demonstrating the use of octreotide scintigraphy in tumour localization. Clin Radiol. 2008 ; 63 : 101-107.
 - 24) Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al : Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. Lancet 2002 ; 359 : 761-763.
 - 25) 三橋智子:Phosphaturic mesenchymal tumorの診断と最近の知見:A case of phosphaturic mesenchymal tumor. 病理と臨床 2006 ; 24 : 546-547.