低血糖を併発した perivesical solitary fibrous tumor の 1 例

平田泌尿器科 (院長 平田輝夫)

敦川 浩之 小村 秀樹 平田 輝夫

SOLITARY FIBROUS TUMOR PRESENTING AS PERIVESICAL MASS
ASSOCIATED WITH HYPOGLYCEMIA: A CASE REPORT

Hiroyuki Tsurukawa, Hideki Komura and Teruo Hirata

Department of Urology, Hirata Urological Clinic, Hakodate, Japan (Chief Director: Dr. T. Hirata)

Some non-islet tumors can induce hypoglycemia. We report a case of a solitary fibrous tumor (SFT) as perivesical mass associated with hypoglycemia. A 61-year-old man was admitted to our department with recurrent hypoglycemic attack and lower abdominal discomfort, but no symptom of urination. Ultrasonography and magnetic resonance imaging demonstrated a giant heterogeneous mass in the pelvic and rightward shift of bladder, but the tumor's border was clear. Endocrinological analyses showed high serum levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and suppressed secretion of insulin. We removed perivesical tumor that weighted 720 g on 30th January in 2003. After the removal, serum IGF-II levels returned to normal and hypoglycemic attacks ceased. Pathological examination revealed well-circumscribed nodular mass composed of uniform spindle cells arranged in bundles and fascicles with varying amounts of collagen and reticulin fibers. Almost all of the tumor cells were immunohistochemically positive for vimentin and CD34, negative for cytokeratin.

Key words: solitary fibrous tumor, insulin-like growth factor II, hypoglycemia

要旨: 症例は 61 歳男性。慢性糸球体腎炎による腎機能障害にて当院通院中、低血糖による意識消失発作で近医に救急搬送となった。腹部 CT にて膀胱部に巨大な腫瘍あり異所性インスリノーマの可能性もあり当院紹介となった。来院時の血糖 30mg/dl, 血中インスリン濃度は 2mcu/ml 低値でありインスリノーマは否定的であった。しかし insulin-like growth factor II (IGF-II) が 1,490ng/ml と異常高値を示していたため、IGF-II 産生性 solitary fibrous tumor (SFT) の可能性もあり腫瘍切除術を施行した。病理組織学的には CD34 陽性、Vimentin 陽性の良性線維性腫瘍と診断された。術後、IGF-II が低下し低血糖発作も認められなくなった。低血糖発作を併発した SFT が、泌尿生殖系に発生した報告は過去に 4 例しかなく、非常に稀有な症例を経験した。

キーワード: solitary fibrous tumor, IGF-II, 低血糖

緒 言

Solitary fibrous tumor (SFT) とは胸腔内に発生する事が多く、胸膜中皮下の間葉系細胞由来の良性腫瘍であることが多い。また低血糖発作を併発することもあり、腫瘍からの insulin-like growth factor II (IGF-II) の分泌が原因と考えられている。

今回我々は低血糖発作で発見された巨大 perivesical solitary fibrous tumor を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 61 歳, 男性。

主訴: 意識消失発作, 下腹部不快感。

既往歴: 1985 年から慢性糸球体腎炎による慢性腎不全にて当院通院中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2002 年 12 月 21 日, 夕食後に突然, 意識消失発作にて転倒し近医の脳神経外科に救急搬送された。頭部 CT, MRI 上は特に異常所見なく, 意識消失発作の原因は低血糖のみであることが判明した。その後

図1 a: MRI T1 画像 (水平断). 膀胱壁と比較し低～等信号の腫瘍を認めた. 膀胱は右側に圧排されているが, 境界は明瞭であった.
 b: MRI T2 画像 (水平断). 腫瘍は低信号領域と高信号領域が混在している.
 c: MRI T2 画像 (冠状断).
 d: MRI T2 画像 (矢状断).

も低血糖発作を繰り返していたため原因精査していた所, 腹部 CT にて膀胱部の腫瘍を指摘され, 当院通院中であつた事もあり 2003 年 1 月 8 日に当院転院となつた。

入院時現症: 身長 154cm, 体重 49Kg, 体温 36.0℃, 血圧 148/80mmHg, 脈拍 82 (整脈), 触診上, 恥骨上から臍部にかけて小児頭大で弾性硬の腫瘍を認めた。その腫瘍は可動性があつたが圧痛は認めなかつた。また腫瘍による膀胱の圧排が激しかったが頻尿や排尿障害などは全く訴えがなく, その他陰嚢部, 鼠径リンパ節などの腫脹も認めなかつた。

血液, 尿検査所見: 血液一般検査では, 白血球 $6,730/\text{mm}^3$, 赤血球 $292 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 10.0g/dl, ヘマトクリット 31.8%, 血小板 $23.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度腎性

貧血を認めた以外は正常であつた。血沈は 1 時間値 14 mm, 2 時間値 30mm で軽度亢進していた。血液凝固機能検査は正常であつた。血液生化学検査では TP 6.4g/dl, ALB 3.98g/dl, GOT 15U/l, GPT 24U/l, ALP 379U/l, LDH 352U/l, CPK 125U/l, T-cho 226 mg/dl, T-G 86mg/dl, UA 5.2mg/dl, BUN 39.8mg/dl, Cr 3.7mg/dl, Na 146mEq/l, K 5.1mEq/l, Cl 113mEq/l, Ca 4.3mEq/l, IP 3.5mg/dl と腎機能低下以外の異常は認められなかつた。空腹時血糖値 30mg/dl, 食後 2 時間の血糖値 54mg/dl, 食後 2 時間の血中インスリン濃度 2mcu/ml (正 3~18), 術前の IGF-II 濃度 1,490ng/ml (正常 42~250)。腫瘍マーカーでは PSA 6.0ng/ml (正常 4.0 以下), TPA 74U/l (正常 70 以下), NSE 9.0ng/ml (正常 10.0 以下)。検尿所見では, pH 5.0,

図2 a: 摘出腫瘍の表面. 結節状で表面平滑な弾性硬の腫瘍であった. 重量 720g.
b: 摘出腫瘍の断面. 不均一な白色から淡黄白色で, 壊死や出血部位は認めなかった.

比重 1.020, 蛋白 (3+), 糖 (-), 潜血反応 (+), 沈渣では白血球 2~3/F, 赤血球 2~3/F のみであった.

画像診断: 超音波検査では, 骨盤腔に 136mm×89.1mm の hypervascular な内部不均一の高音響部位を認めた. CT でも超音波検査と同様の所見であったが, 周囲組織との癒着など読影が困難であったため MRI 検査を行った. MRI では左水腎症を呈していた以外, 膀胱などの臓器には異常所見なく, 骨盤部の腫瘍は T1, T2 とともに低信号領域と高信号領域が混在しており, 膀胱壁, 腹膜, 直腸との境界も明瞭であった (図 1a, b, c, d).

以上, 血中インスリン濃度や画像診断の結果から膀胱又は異所性の insulinoma 是否定的であり, 膀胱周囲組織から発生した IGF-II 分泌性腫瘍が最も考えられ, 1 月 9 日に経腹的エコーガイド下腫瘍生検と同時に前立腺針生検も行った. 病理組織結果では前立腺生検は悪性所見なく, 腫瘍生検の方は良性線維性腫瘍との診

図3 a: 類円形ないし紡錘形の細胞が膠原線維の増生を伴い密に増殖している. (HE 染色×50)
b: CD34 陽性 ×50
c: Vimentin 陽性 ×50

断であった. よって IGF-II 分泌性の perivesical solitary fibrous tumor の診断にて 1 月 31 日に経腹的腫瘍全摘除術を行った.

手術所見: 腹部正中切開で膀胱前腔に到達した. 腫瘍は膀胱を右側に圧排するように存在していたが, 可動性があり膀胱壁, 直腸そして腹膜からは容易に剥離可能であった. 腫瘍表面は怒張した血管を数本認めたが主な栄養血管は認めなかった. 剥離を進めていくと膀胱壁左側から前立腺部位にかけての結合組織から有茎性に発生している事が分かった. その部位を結紮切断し腫瘍を一塊として摘出した.

摘出組織: 摘出腫瘍 (図 2a) は, 重量 720g で計測 11.0×15.0×7.0cm の表面平滑な弾性硬の腫瘍であった. 腫瘍の断面 (図 2b) は不均一な白色から淡黄白色で, 幾つかの結節部位を認めた. 内部に壊死や出血像は確認できなかった.

病理組織: 腫瘍は類円形ないし紡錘形の細胞が膠原線維を伴い密に増殖している線維性腫瘍であった (図 3a). 核の分裂像など悪性を疑わせる所見も認めな

表1 尿生殖系の STF の報告例

部位	症例数 (計 62 例)
1 後腹膜腔	26 例 (41.9%)
2 腎臓	10 例 (16.1%)
3 前立腺	8 例 (12.9%)
4 膀胱	7 例 (11.3%)
5 精索	4 例 (6.5%)
6 副腎	3 例 (4.8%)
7 精嚢腺	2 例 (3.2%)
8 膀胱周囲組織 (本症例を含む)	2 例 (3.2%)

かった。特殊免疫染色では CD34 (+) (図 3b), Vimentin (+) (図 3c), Cytokeratin (-) であった。

臨床経過：術後は低血糖発作も消失し、経過良好であった。血中 IGF-II は徐々に低下し、術後 3 カ月目には 280ng/ml まで下降し、術後 6 カ月目には 150ng/ml と正常値になった。一方、術前は常に低値を示していた血中インスリン濃度は食後 2 時間で 27mcu/ml まで上昇するようになった。左水腎症も改善し、腎機能も Cr 2.0~4.0mg/dl と安定している。術後 2 年経過しているが再発や転移の所見も認められていない。

考 察

従来限局性線維性胸膜中皮腫と云われていた本疾患は、近年 CD34 陽性であることが認められ、胸膜以外にも後腹膜組織や間葉系細胞由来である結合組織からも発生しており solitary fibrous tumor (SFT) という名称が一般的になりつつある¹⁾。

SFT は胸腔内に発生している症例が 300 例以上と最も多いが、近年泌尿生殖系や後腹膜腔に発生した症例の報告が増えてきている。腎周囲組織からの発生病例を後腹膜腔に含め、1959 年~2003 年 8 月までの泌尿生殖系の報告例を頻度順に表 1 に示した^{2)~6)}。

この中で低血糖発作の併発症例は、5/62 例 (8.0%) あり、胸膜から発生した SFT 症例の低血糖発作併発率が約 4.0% であること⁷⁾と比較するとやや高頻度であった。また IGF-II の異常分泌を確認できている症例は、本症例以外では膀胱壁発生 SFT の 1 例しかなく、しかもその 1 例は低血糖発作を併発していなかった。このことから IGF-II の分泌性腫瘍でも低血糖を併発する型としない型があることが推測された。また、IGF-II の分泌は 9cm 以上の腫瘍に多く、その内の全症例が低血糖発作を認めるとは限らないとの報告もある⁸⁾。

この低血糖を併発する症例としない症例が存在する要因としては、分子量の違う 2 つのタイプの IGF-II

が関与し、この分子量の違いで血糖降下作用が異なるためと報告されている^{9)~12)}。

IGF-II は主に肝臓から分泌されており、分子構造がインスリンに類似し、そのため血糖降下作用を有している。IGF-II には正常人にも分泌されている 7.5kDa の IGF-II と SFT などの腫瘍から分泌されることが多い 11~18kDa の big IGF-II がある。正常分子量の IGF-II は IGFBP (IGF binding protein)-3 と結合し 150 kDa の三量体複合体を形成するが、big IGF-II は IGFBP との形成不全を生じて二量体複合体が増加する。これが毛細血管を容易に通過し標的組織においてインスリン作用を発揮しているため、big IGF-II が低血糖を誘発し易いと考えられている¹²⁾。逆に IGF-II が正常範囲内だとしても big IGF-II の割合が 70% 以上のときは低血糖発作を併発する事があるとの報告もある¹³⁾。

低血糖発作を併発・誘発する腫瘍を分類すると 1. insulinoma 2. Hematolymphoid neoplasms 3. Hypoglycemia associated with extensive metastatic disease 4. Non-islet cell insulin-like growth factor II secreting tumors associated with non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) などが上げられ、鑑別には本症例のようにインスリン血中濃度、IGF-II の測定が不可欠である。また悪性 SFT の報告もあり、胸腔内発生 SFT の悪性率は 13.3%~39.1%^{14)~16)}で、後腹膜腔の SFT の悪性率は 12.5% と報告されている⁵⁾。病理組織検査にて ① high cellularity ② mitotic activity ③ pleomorphism ④ hemorrhage and necrosis などの所見で良悪を判断しており、悪性を疑わせる所見が少しでもある症例は再発、転移に注意しなければならない。

(本論文の要旨は、第 68 回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。)

文 献

- 1) England, D.M., Hochholzer, L. and McCarthy, M. J.: Localized benign and malignant fibrous tumor of the pleura. *Am J Surg Pathol.*, **13**, 640—658, 1989.
- 2) Dotan, Z.A., Mor, Y., Olchovsky, D., Aviel-Ronen, S., Engelberg, S., Ointhus, J., Shefi, S., Leibovitch, I. And Roman, J.: Solitary fibrous tumor presenting as perirenal mass associated with hypoglycemia. *J Urol.*, **162**, 2087—2088, 1999.
- 3) Corti, B., Carella, R., Gabusi, E., D'Errico, A., Martorane, G. and Grigioni W.F.: Solitary fibrous tumor of the urinary bladder with expression of

- bcl-2, CD34 and Insulin-like Growth Factor TypeII, *Eur. Urol.*, **39**, 484—488, 2001.
- 4) Kubota, Y., Kawai, N., Tozawa, K., Hayashi, Y., Sasaki, S. and Kohri, K. : Solitary fibrous tumor of the peritoneum found in the prevesical space., *Urol. Int.*, **65**, 53—56, 2000.
 - 5) Nakatani, T., Tamada, S., Iwai, Y. and Tanimoto, Y. : Solitary fibrous tumor in the retroperitoneum : A case with infiltrative Growth., *Acta. Urol. Jpn.*, **48**, 637—641, 2002.
 - 6) Mentzel, T., Bainbridge, T.C. and Katzenkamp, D. : Solitary fibrous tumour : clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 12 cases arising in soft tissues, nasal cavity and nasopharynx, urinary bladder and prostate., *Virchows Arch.*, **430**, 445—453, 1997.
 - 7) Briselli, M., Mark, E.J. and Dickersin, G.R. : Solitary fibrous tumor of the pleura : eight new cases and re-view of 360 cases in the literature. *Cancer.*, **47**, 2678—2689, 1981.
 - 8) Lloyd, R.V., Erickson, L.A., Nascimento, A.G. and Klöppel, G. : Neoplasms causing nonhyperinsulinemic hypoglycemia., *Endocr. Pathol.*, **10**, 291—297, 1999.
 - 9) Zaof, J., Futo, E. and Peter, W. : Can "big" insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia ? *J. Clin. Invest.*, **90**, 2574—2584, 1992.
 - 10) Fukuda, I., Hizuka, N. and Takano, K. : Circulating forms of insulin-like growth factor II (IGF-II) in patient with non-islet cell tumor hypoglycemia., *Endocrinol. Metab.*, **1**, 89—95, 1994.
 - 11) 肥塚直美 : IGF 結合蛋白とその調節. ホルモンと臨床, **39**, 1261—1269, 1991.
 - 12) Bar, R.S., Boes, M. and Clemmons, D.R. : Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF binding proteins in rat heart., *Endocrinology.*, **127**, 497, 1990.
 - 13) 森 公介, 大膳祐治, 肥塚直美 : 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, **37**, 834—840, 1999.
 - 14) Okike, N., Bernatz, P.N. and Woolner, L.B. : Localized mesothelioma of the pleura. Benign and malignant variants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **75**, 363, 1978.
 - 15) Dalton, W.T., Zolliker, A.S., McCaughey, W.T.E., Jacques, J. and Kannersstein, M. : Localized primary tumors of the pleura. An analysis of 40 cases. *Cancer*, **44**, 1465, 1979.
 - 16) 高木啓吾, 尾形利郎, 増田秀雄, 菊地敬一, 河合俊明 : わが国における胸膜中皮腫に対する外科療法の現状. 日胸臨, **43**, 999, 1984.

(2005 年 3 月 4 日受付, 5 月 23 日受理)