

症例報告

Octreotide シンチグラフィにより原因腫瘍を発見しえた
腫瘍性骨軟化症性ミオパチーの 1 例

高橋 真¹⁾ 融 衆太¹⁾ 太田 浄文¹⁾
 泉山 肇²⁾ 横田 隆徳¹⁾ 水澤 英洋¹⁾

要旨：症例は 31 歳の女性である。緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下ならびに多発骨折をみとめ、血液・尿検査の結果などより腫瘍性骨軟化症性ミオパチーをうたがった。各種画像検査などをおこなうも原因腫瘍の発見にいたらなかったが、Indium-111 octreotide シンチグラフィを施行し原因腫瘍を発見した。腫瘍摘出をおこない疼痛、筋力低下はすみやかに改善した。腫瘍性骨軟化症の原因腫瘍は良性で小さく、成長の遅い間葉系細胞からなる腫瘍が多く、一般的な画像検査では検索が困難となる症例が多い。本症例は Indium-111 octreotide シンチグラフィにて腫瘍性骨軟化症性ミオパチーの原因腫瘍を発見しえた本邦初の報告である。

(臨床神経, 48 : 120—124, 2008)

Key words：腫瘍性骨軟化症性ミオパチー, Octreotide シンチグラフィ, 線維芽細胞増殖因子 23, 腫瘍随伴症候群, 低リン血症

はじめに

腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia : TIO) は腫瘍随伴症候群の一つであり、腫瘍が産生、分泌する何らかの液性因子により、腎臓でのビタミン D 活性化障害ならびにリンの再吸収障害がおこり、低リン血症性骨軟化症をきたす疾患である¹⁾²⁾。また TIO において近位筋優位の筋力低下を呈するミオパチーをみとめることが知られている。TIO では腫瘍摘出により劇的に症状の改善をみとめることが多い。しかし腫瘍は小さくて発育が遅く良性腫瘍であることが多く、腫瘍の発見が困難であるばあが多い³⁾。

TIO の原因腫瘍は病理学的に間葉系の腫瘍である事が多いが、間葉系腫瘍の検索に使用されるソマトスタチンアナログである octreotide を核種としたシンチグラフィにより原因腫瘍を検索しえた腫瘍性骨軟化症の症例が報告されている⁴⁾⁵⁾。今回、octreotide シンチグラフィにより TIO の原因腫瘍を発見しえた本邦初の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：31 歳、女性。

主訴：近位筋優位の筋力低下、全身の痛み。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

成長・発達：異常なし。

現病歴：2004 年 2 月、肋骨骨折を指摘され、その後も腰の痛みが持続したため MRI 検査を施行したところ腰椎の圧迫骨折をみとめた。

5 月頃より足のこわばりが出現し、力の入りにくさを自覚し歩きづらくなった。その後の脱力症状は徐々に進行し、頸部や上肢にも広がり、頭が上げづらい、ペットボトルのふたが開けにくいなどの症状が出現した。臀部・両肩・前胸部に痛みが出現した。

2005 年 12 月に骨粗鬆症を指摘された。その後も徐々に全身の痛みと筋力低下が進行し、歩行困難となったため 2006 年 2 月精査目的に入院となった。

入院時全身生理学的所見：体温 36.6℃、血圧 124/76mmHg、脈拍 76/分・整、身長は発症前より 3.4cm 低下し 166.7cm であった。肋骨、肩関節、股関節、手関節、膝関節に圧痛をみとめた。

入院時神経学的所見：意識清明で脳神経系に異常所見はなかった。運動系では頸部屈筋群は徒手筋力テスト MMT 3 レベル、四肢は近位筋優位の筋力低下をみとめ、左右差なく MMT 2~3 レベルであった。体幹筋の筋力低下のため、臥位から坐位になる時は一旦側臥位になり、取っ手を掴んでからおき上がっていた。歩行は両手杖使用にて足を引きずるようにしてゆっくりと数歩のみ可能であった。筋萎縮はなく、筋トーンスは正常であった。感覚系、深部反射、自律神経症状に異常所見をみとめなかった。

入院時検査所見：尿生化学検査ではリンの再吸収率であ

¹⁾ 東京医科歯科大学医学部付属病院 神経内科 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]

²⁾ 同 内分泌・代謝内科

(受付日：2007 年 6 月 6 日)

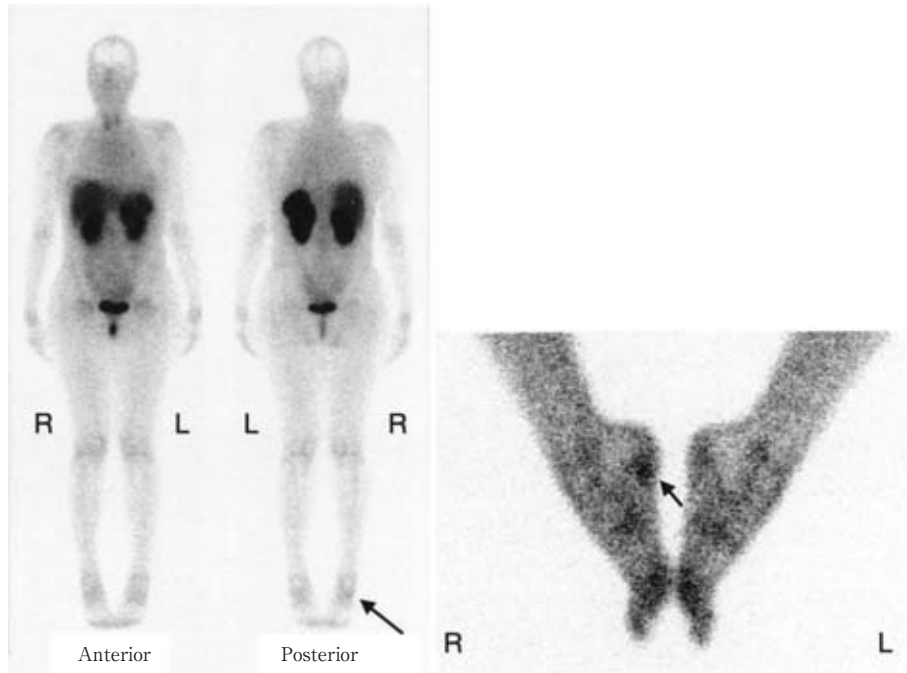


Fig. 1 Indium-111 octreotide scintigraphy.

Indium-111 octreotide scintigraphy shows a high-cumulated lesion in the right sole (arrow).

る%TRPが77%と低下していた(基準値85~95%)。血沈, 血算, 凝固では異常をみとめなかった。血液生化学ではIP 2.1 mg/dLと低値でALP 908IU/L, 骨型ALP 123IU/Lと上昇をみとめたが, CKをふくめ他の異常はなかった。内分泌では腎臓での活性化前のビタミンDである25(OH)-Vitamin D3が12ng/mlと正常であったが(基準値7~41ng/ml), 活性化ビタミンDである $1, \alpha 25$ (OH) $_2$ -Vitamin D3は5pg/mlと低値であった(基準値20~60pg/ml)。Intact PTH, カルシトニンは正常であった。髄液所見に異常をみとめなかった。骨密度は大腿骨頸部T. score-1.9/Z. score-2.0と低下をみとめた。末梢神経伝導検査, 針筋電図, 磁気刺激運動誘発電位, 反復刺激試験ではすべて異常所見をみとめなかった。骨シンチグラフィでは肋骨, 胸骨, 肩関節, 肘関節, 手関節, 膝関節, 足関節, 恥骨, 腰椎に多発する集積像をみとめ, 多発骨折と考えた。上腕, 大腿の筋MRIでは筋の萎縮はなく, 異常信号もみとめなかった。MMTが3レベルであった左三角筋より筋生検を施行したが, 廃用性の萎縮として矛盾しないtype II線維の軽度の萎縮をみとめるほか, 明らかな異常所見をみとめなかった。

入院後経過: 身体所見, 血清リンの低値, %TRPの低下, $1, \alpha 25$ (OH) $_2$ -Vitamin D3の低値, 骨シンチグラフィでの異常集積像などの検査所見から低リン血症性骨軟化症と考え, 成人発症, 家族歴がないことから腫瘍性骨軟化症をうたがった。入院後, 活性型ビタミンD3製剤であるアルファカルシドール4 μ g/日の内服投与を開始し, ビタミンD3の血中濃度は正常範囲まで改善したが, 疼痛, 筋力に変化はまったくみとめなかった。全身の造影CT, MRI, Gaシンチグラフィ, 骨シン

チグラフィを施行したが原因腫瘍は発見できなかった。両側肘静脈, 両側大腿静脈でFibroblast Growth Factor 23 (FGF 23)のサンプリングを施行したところ, 右肘静脈61.0pg/ml, 左肘静脈73.1pg/ml, 右大腿静脈241.6pg/ml, 左大腿静脈80.6pg/ml(基準値10~50pg/ml)と全身で高値だったが, 右大腿静脈で他の部位に比較して著明な上昇をみとめ, 右下肢に腫瘍の存在がうたがわれた。そこでIndium-111 octreotideシンチグラフィを施行したところ右足底部に異常集積がみとめられた(Fig. 1)。同部に腫瘍の存在をうたがったMRIをおこなったところ, 足底にT₁強調画像にて低信号, ガドリニウム造影にて異常増強効果をみとめる直径約1.5cmの円形腫瘍をみとめた(Fig. 2)。同腫瘍を原因病変と考え右足底部の腫瘍摘出術を施行した。腫瘍病理組織は円形~楕円形の核を持つ非上皮性の細胞がびまん性に増殖していた。石灰化をともなう軟骨組織, 血管周囲細胞腫様の組織など種々の間葉系組織が混在していた。異型核分裂像など悪性をうたがわせる所見はなかった(Fig. 3)。腫瘍摘出直後より血中FGF23濃度は急速に減少し, FGF23の半減期と同じく20分後には145.5mg/dlから70.8mg/dlまで半減した。その後も血中濃度は減少し, 2時間後に9.3pg/mlと基準値以下に, 3日後には検出感度以下まで低下した。術前は2.0mg/dl未満であった血清リンは2日目より2.5mg/dlと上昇し, 3日目以後は3.0mg/dl以上に上昇した。筋力は術後2日目より急速に改善し, 2日目には上肢挙上が可能となり, 4日目には腹筋のみでの臥位から坐位への体位変換が可能となり, 6日目には補助具の使用なく独歩可能となった。疼痛は筋力の改善に遅れて徐々に改善し, 術後1カ月目の独歩退院時には消失した。

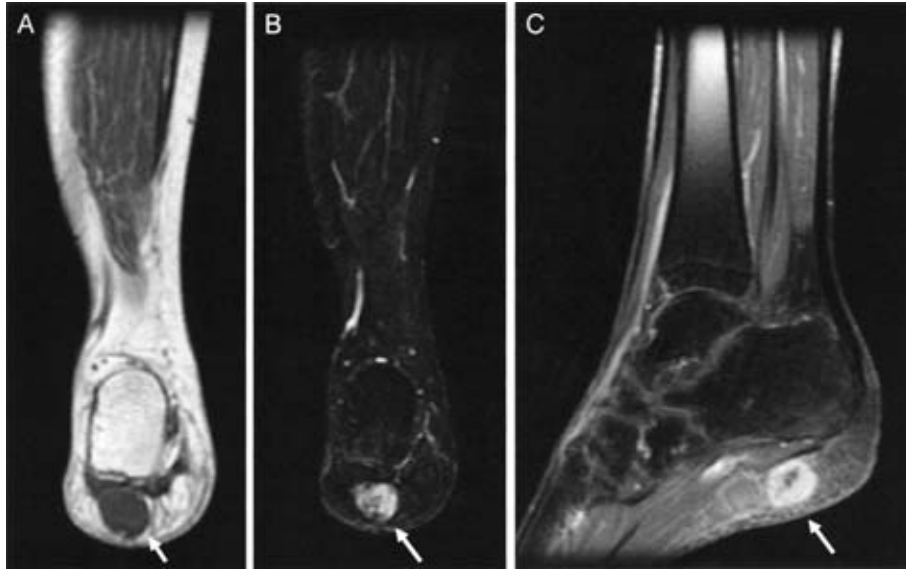


Fig. 2 MRI images (coronal and sagittal sections) of the right foot.

A: T1-weighted image (GE SIGNA 1.5T, TR = 400, TE = 9). A well-circumscribed iso-intensity tumor is visible in the sole of the right foot (arrow).

B and C: Gadopentetic acid (Gd-DTPA)-enhanced T1-weighted fat-suppression images (GE SIGNA 1.5T, TR = 380, TE = 9). The tumor in the sole is well enhanced (arrow).

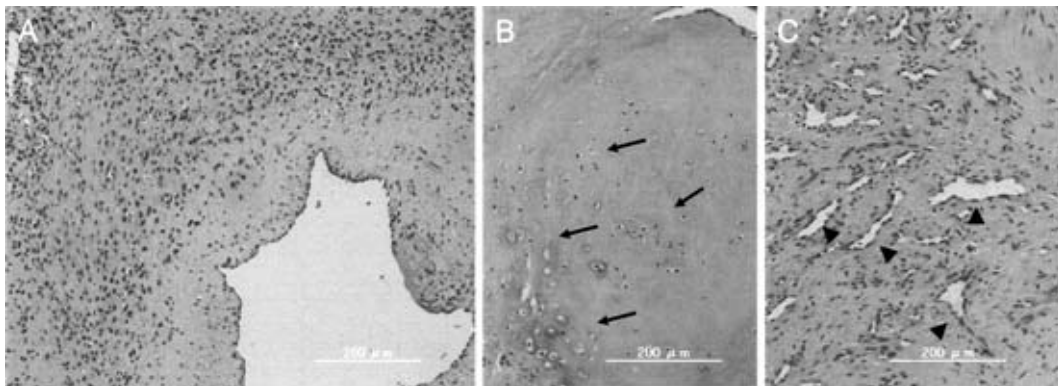


Fig. 3 Microscopic findings of the tumor.

A: Non-epithelial cells, which have a round or elliptical nucleus, are diffusely spread in the tumor.

B and C: The mesenchymal tissue, including the cartilage with calcification (arrow), and a hemangiopericytoma-like area (arrow head) is also seen.

考 察

TIOをひきおこす腫瘍が産生、分泌する液性因子として FGF23 が考えられている³⁾⁶⁾。FGF23 は主に骨組織から産生されるタンパク質で、健康人からも検出され、腎臓でのビタミン D3 の活性化ならびにリンの再吸収を調節し、血清リン濃度の恒常性を保つ。TIO では原因腫瘍から FGF23 が異常分泌されるため、血清リンが低下し骨軟化症がひきおこされる。

TIO では前述のような腫瘍の特徴から MRI やガリウムシンチグラフィなど各種画像検査をおこなうにもかかわらず腫瘍の発見が困難となるばあいが多い³⁾⁷⁾。全身での MRI を勧

める報告があるが、高コストが問題となる。腫瘍近傍の静脈で FGF23 が高値を示すため、FGF23 の血中濃度サンプリングをおこない原因腫瘍の局在を推定しえた報告がある³⁾。本症例でも左右肘静脈・大腿静脈の4カ所でサンプリングを施行し、全部位で正常範囲より高値を示し、さらに右大腿静脈での FGF23 濃度が他部位と比較し高値を示した。これが腫瘍検索の一助となった。

原因腫瘍は病理組織学的には phosphaturic mesenchymal tumor (mixed connective tissue variant) と呼ばれる様々な間葉系組織の混在した腫瘍が全症例の 70~80% と多数を占める⁶⁾。骨肉腫、血管腫などの多数の間葉系腫瘍で somatostatin receptor (SSTR) の発現が報告されており、間葉系腫瘍の検

索にソマトスタチンアナログである octreotide を核種として使用したシンチグラフィがおこなわれている。TIO の原因腫瘍も間葉系腫瘍であることが多いため、この方法を利用し Indium-111 にてラベルした octreotide を核種としたシンチグラフィにより原因腫瘍を発見しえた腫瘍性骨軟化症の症例が海外から報告されている⁴⁾⁵⁾。

本症例においても同様の方法をおこない、通常の画像検査では発見しえなかった直径 1.5cm の腫瘍を右足底部に発見することができた。本邦では Indium-111 octreotide の核種は扱いがなくこれまで報告がなかった。本症例では東京医科歯科大学医学部付属病院治験等審査委員会の承認の後、マリックロットメディカル社より核種の個人輸入をおこない、患者さんからインフォームドコンセントを取得しシンチグラフィを施行した。本症例は、Indium-111 octreotide シンチグラフィを使用することにより原因腫瘍を発見しえた本邦初の症例となった。

Indium-111 octreotide シンチグラフィにも問題点がある。SSTR には 2 つのサブグループがあり、ソマトスタチンに対する反応が高い SSTR2, 3, 5 と反応の低い SSTR1, 4 があり、後者のタイプの SSTR を発現する腫瘍では octreotide を使用したシンチグラフィでも検出できないばあいがある。また SSTR ではなく VIP レセプターを発現する間葉系腫瘍もあり、このばあいも検出できないと考えられる⁴⁾。他の核種との比較検討した報告はなく検出感度、特異度など不明であるが、本報告をふくめ Indium-111 octreotide シンチグラフィにて腫瘍を発見しえた報告が相次いでなされており、原因腫瘍の部位を特定する有効な方法が確立されていない現在、標準的な方法となりえるものと考えられた。

TIO において一部の症例でミオパチーを呈する。機序として筋小胞体へのカルシウムの輸送障害、低リン血症にともなう代謝性ミオパチーなどが考えられているが一定の見解はえられていない²⁾⁸⁾。本症例ではビタミン D3 製剤の投与によりビタミン D3 が正常範囲まで改善しても筋力回復をみとめなかった。一方、腫瘍摘出により FGF23 が低下し、血清リン濃度が上昇するのに並行して急速に筋力が改善したことから、ビタミン D3 の不足だけでなく、FGF23 をふくむ腫瘍から分泌される液性因子やリンの不足が筋力低下に寄与すると考えられた。

本症例では筋力低下に比して電気生理学的検査や筋生検で大きな異常をみとめなかった。痛みで力が入らなかった可能性も考えたが、腫瘍摘出後、疼痛が残存する段階ですでに急速

に筋力が改善していたことから、実際に筋力低下があったと考えた。これまでの報告でも筋力低下の程度に比して電気生理学的な異常所見が軽度、もしくはみとめなかったとする症例があり、ヒステリーもしくは精神神経的疾患と誤診されたケースもある⁹⁾。

TIO では、腫瘍摘出により劇的に症状の改善をみとめることが多く、腫瘍を発見できるか否かが診断・治療上ポイントとなる。TIO が強くうたがわれるにもかかわらず、各種画像診断をおこなっても原因腫瘍を発見できない症例では octreotide シンチグラフィや複数部位での FGF23 の血中濃度測定が有用であると考えられた。

謝辞：本症例の FGF23 の定量をしていただいた東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 福本誠二先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 福本誠二：腫瘍性くる病/骨軟化症。日本臨床 2005；63：523—528
- 2) 漆谷 真, 西中和人, 宇高不可思ら：腫瘍性骨軟化症性ミオパチーの1例。臨床神経 1995；35：195—200
- 3) 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
- 4) Rhee Y, Lee JD, Shin KH, et al: Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumour detected by indium-111 octreotide scintigraphy. Clin Endocrin 2001; 54: 551—554
- 5) Beur SMJ, Streeten EA, Civelek AC, et al: Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. Lancet 2002; 359: 761—763
- 6) Suzanne M, Beur J: Tumor-induced Osteomalacia. JAMA 2005; 294: 1260—1267
- 7) Seufert J, Ebert K, Muller J, et al: Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med 2001; 345: 1883—1888
- 8) 衣斐 達, 佐橋 功：傍腫瘍性ミオパチー, 腫瘍骨軟化症性ミオパチー。別冊日本臨床 領域別症候群 36, p 449
- 9) Schott GD, Wills MR: Myopathy in hypophosphataemic osteomalacia presenting in adult life. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975; 38: 297—304

Abstract**Detection of the primary tumor site in tumor-induced osteomalacia by indium-111 octreotide scintigraphy: A case report**

Makoto Takahashi, M.D.¹⁾, Syuta Toru, M.D.¹⁾, Kiyohumi Ota, M.D.¹⁾,

Hajime Izumiyama, M.D.²⁾, Takanori Yokota, M.D.¹⁾ and Hidehiro Mizusawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

²⁾Department of Clinical and Molecular Endocrinology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

We report a 31-year-old woman with tumor-induced osteomalacia suffering from slowly progressive bilateral muscle weakness predominantly in the proximal muscles and multiple bone pains for the past 2 years. She was unable to walk or raise her arms above the shoulder. We suspected tumor-induced osteomalacia due to decreased serum phosphate and $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 levels, low percentage of tubular reabsorption of phosphate (%TRP), adult onset, and no family history of osteomalacia. Regular imaging examinations could not detect the location of the primary tumor; however, indium-111 octreotide scintigraphy detected the causative primary mesenchymal tumor in the right sole. Pain and muscle weakness improved promptly after tumor resection, and she was able to walk 6 d postoperatively. This is the first case report in Japan describing the detection of the primary tumor site by indium-111 octreotide scintigraphy.

(Clin Neurol, 48: 120—124, 2008)

Key words: tumor induced osteomalacic myopathy, octreotide scintigraphy, Fibroblast growth factor 23 (FGF23), paraneoplastic syndrome, hypophosphatemia
