

症例報告

局在診断目的の全身静脈サンプリングの結果の解釈に難渋した腫瘍性骨軟化症の1例

山下裕美子¹, 倉科 智行¹, 五十嵐真由子¹, 磯田 雅代¹, 村上 明子¹, 斎藤 新介¹
 岡田 修和¹, 高橋 学¹, 安藤 明彦¹, 永島 秀一¹, 岡田 健太¹, 海老原 健¹
 秋山 達², 野首 光弘³, 石橋 俊¹

¹自治医科大学附属病院内分泌代謝科 栃木県下野市薬師寺3311-1

²自治医科大学さいたま医療センター 整形外科 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

³自治医科大学さいたま医療センター 病理部 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

要 約

症例は75歳男性。骨粗鬆症の治療中に多発関節痛, 低リン血症, ALP高値を認めたため低リン血症性骨軟化症を疑われ当科紹介となった。FGF23高値であり腫瘍性骨軟化症を疑った。CT, MRI, FDG-PET, 骨シンチなどの各種画像検査で左坐骨孔に責任病変を疑う所見を認め, 局在確定診断目的にFGF23全身静脈サンプリングを施行した。静脈サンプリングの結果, 左内腸骨静脈でのFGF23高値に加えて総腸骨静脈から下大静脈にかけて2か所でFGF23のステップアップを認めた。画像検査と総合的に検討した結果, 左坐骨孔部の腫瘍が責任病変と診断した。腫瘍摘除後血清リン値は正常化し, 全身の疼痛も消失した。今回我々は局在診断目的に施行した全身静脈サンプリングで, 解釈に難渋した腫瘍性骨軟化症の1例を経験したので報告する。

(キーワード: 腫瘍性骨軟化症, FGF23, 全身静脈サンプリング)

緒言

腫瘍性骨軟化症 (Tumor-induced osteomalacia : TIO) は, 線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) を産生する腫瘍に起因する骨軟化症である。FGF23は膜蛋白Klothoを介してリン排泄を促進する骨由来のホルモンである。その作用は, 近位尿細管の2型ナトリウム/リン酸共輸送体 (NaPi2) 阻害によるリン再吸収の抑制と, 1 α -水酸化酵素 (1 α -OHase) 阻害を介したビタミンD活性化抑制による腸管からのリン吸収の抑制を通じて, 体内のリン総量を減少させる¹⁾。FGF23作用が種々の要因で亢進すると, 「ビタミンD抵抗性骨軟化症・くる病」の原因となる。その原因疾患の多くは先天性であるが, 後天的な原因疾患としてFGF23産生腫瘍による骨軟化症 (腫瘍性骨軟化症) が知られている。腫瘍性骨軟化症の原因腫瘍として報告されているほとんどすべての腫瘍が, 病理組織学的にPhosphaturic Mesenchymal Tumor, Mixed Connective Tissue variant (PMTMCT) と診断され, 全身の軟部組織や骨組織内, 副鼻腔に発生する²⁾。

TIOはFGF23産生腫瘍の摘除により完治する。そのためTIOの治療で最も重要なのが, 原因腫瘍の局在の同定であ

る³⁾⁴⁾。しかしPMTMCTの多くは良性で増殖が遅いことから, TIOの診断がついた時点で小さいことが多く, 発見がしばしば困難である²⁾。局在診断の方法として, 画像診断検査ではCT・MRI・骨シンチ・FDG-PETのほかインジウム111標識ペンテトレオチドを使用したソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS) が有効であるとされる。FDG-PET・SRSは局在に加え機能性も反映するものの, 腫瘍サイズが小さい場合の感度が高くないことが問題とされている⁵⁾。それに対し, 全身各所でのFGF23濃度を測定し局在を明らかにするための検査法として, 全身静脈サンプリングの有用性が報告されている。TIOの原因腫瘍の多くはphosphaturic mesenchymal tumor (PMT) の組織所見を示す, 骨や軟部組織に発生する起源不明の間葉系腫瘍で, FGF23産生の結果低リン血症, 骨軟化症を呈する。

今回我々はTIOの診断過程において全身静脈サンプリングを施行したが, 左内腸骨静脈と下大静脈の2か所でFGF23濃度のステップアップを認め局在診断に難渋した症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】75歳男性

【主訴】入院3年前より左肩痛が出現した。入院1年前より腰痛，体動時痛が出現したため，近医整形外科を受診した。X線検査で多発する胸腰椎圧迫骨折を認めたことから，骨粗鬆症と診断されアルファカルシドール，リカルボン，アスパラカルシウムの内服治療が開始された。入院2カ月前より下肢筋力低下，肋骨・腰部の体動時痛が出現した。入院1か月前に転居のため当院整形外科を紹介受診した。骨塩定量検査で腰椎YAM76%，大腿骨YAM50%と低下を認め，全脊椎MRIで胸腰椎に多発陳旧性良性圧迫骨折と変形性脊椎症を認めた。またCa 9.0 mg/dl，ALP 1043 U/l（骨型ALP 97.7 μg/l），IP 1.5 mg/dlと低リン血症を認めたことから骨軟化症が疑われ，当科紹介となり精査目的に入院した。

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】骨粗鬆症や骨軟化症の家族歴なし

【入院時現症】身長 149.6 cm（2年前164cm），
体重 53 kg，BMI 23.9 kg/m²

血圧157/110 mmHg，脈拍 101 回/分 整。

T字杖使用にて歩行し体動時に腰部，肋骨にVAS8/10の自発痛あり。

筋肉痛はなく胸腰椎移行部以下の後彎著明。MMT 腸腰筋 4/4，その他5/5。

【検査所見】（表1）

低リン血症，骨型ALP高値，FGF23高値を認めた。

【全身骨X線写真】

右胸郭第5-7肋骨，両側仙骨翼，恥骨，上下肢に多発骨折像あり

Looser's zoneは認めない

表1 検査所見

血算		生化学		骨代謝マーカー	
WBC	3800/μl	TP	7.3 g/dl	骨型 ALP	97.7 μg/l (3.7-20.9)
RBC	407 × 10 ⁴ /μl	Alb	4.4 g/dl	オステオカルシン	6.6 ng/ml (2.5-13)
Hb	13.1g/dl	AST	25 U/l	IntactP1NP	80.3 μg/l (19.0-83.5)
Plt	21.9 × 10 ⁴ /μl	ALT	13 U/l	骨型酒石酸抵抗性フォスファターゼ	750 mU/dl (170-590)
尿検査		LDH	251 U/l	1- コラーゲン C 末端テロペプチド	15.9 ng/ml (4.5 未満)
尿 Ca	6 mg/dl	γ GT	23 U/l	血清 NT x	11.2 nmolBCE/L (7.5-16.5)
尿 P	32 mg/dl	ALP	1043 U/l	IntactPTH	80 pg/ml (10-65)
新尿 BJP 陰性		CPK	100 U/l	1,25 (OH) ₂ ビタミン D	19.5 pg/ml (20-60)
リン再吸収率		Cr	0.77 mg/dl	25-OH ビタミン D	31 ng/ml (7-41)
(% TRP)	81%	Na	140mmol/l	FGF23	568 pg/dl (10-50)
リン酸再吸収閾値		K	4.2mmol/l		
(TmP/GFR)	0.98	Cl	106mmol/l		
		Ca	8.8mg/dl		
		IP	1.2mg/dl		

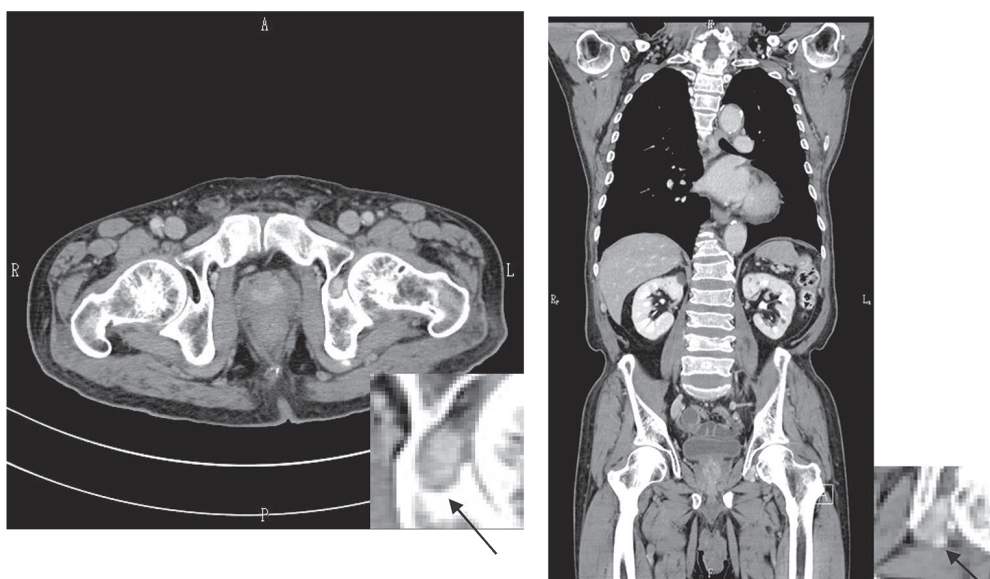


図1 (a) 胸腹骨盤部造影CT 横断面 (b) 胸腹骨盤部造影CT 冠状断
左坐骨孔に25mm長径の造影効果を認める腫瘤あり (矢印)



図2 骨盤部MRI

左坐骨孔に25mm長径のT1強調像低信号、T2強調像中等度高信号、軽度拡散低下を示す腫瘤性病変を認める(矢印)。Perfusionでは早期から濃染し遅延相でも動静脈より強い増強効果を保っている。
→PMTの可能性

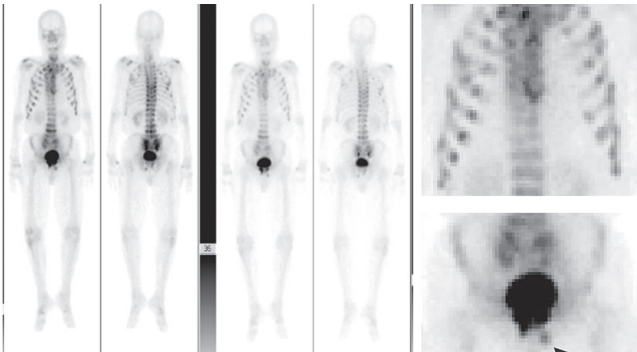


図3 全身骨シンチグラフィ

CT, MRIでも指摘されている左坐骨孔の集積あり(矢印)

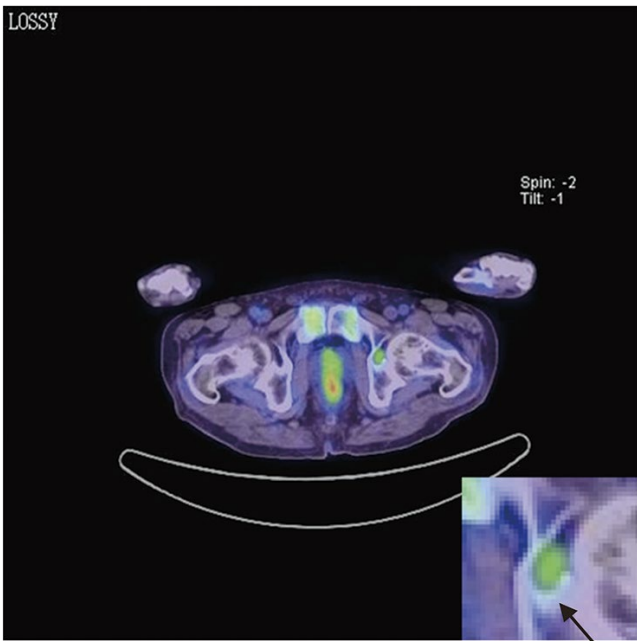


図4 FDG-PET

左坐骨孔の結節で淡い集積あり(矢印)

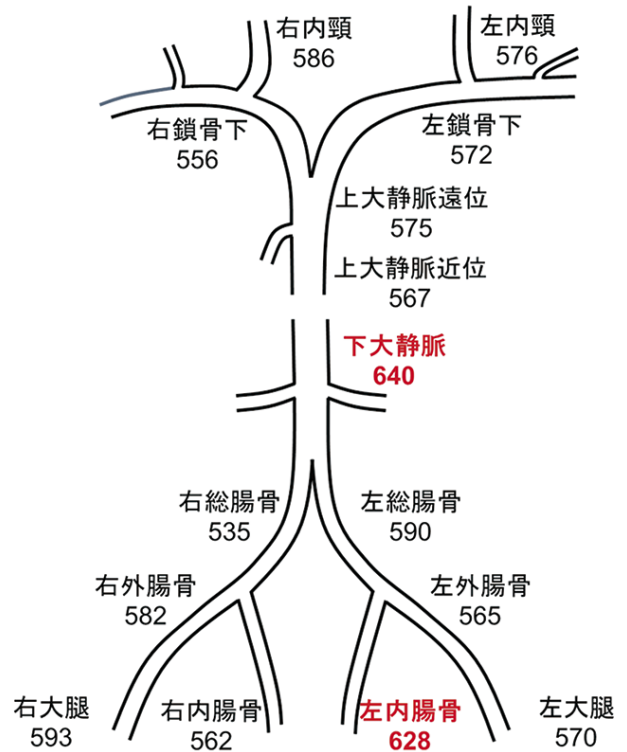


図5 全身静脈サンプリング

全体的にFGF23は550以上と高値であったが、左内腸骨静脈・下大静脈において他部位より軽度高値を示した。

【胸腹骨盤部造影CT】(図1-a, 1-b)

左坐骨孔に長径25mmの造影効果を認める腫瘤あり

【骨盤部造影MRI】(図2)

左坐骨孔に長径25mmのT1強調像で低信号、T2強調像で中等度高信号、軽度拡散低下を示す腫瘤性病変を認める。灌流画像では早期から濃染し遅延相でも動静脈より強い増強効果を保っている。

【骨シンチグラフィ】(図3)

両側肋骨に多発斑状集積、脊椎椎体のびまん性集積、両側仙骨翼、両恥骨に脆弱性骨折パターン集積を認め骨粗鬆症／骨軟化症の多発脆弱性骨折の所見

CT, MRIで指摘されている左坐骨孔に集積あり

【FDG-PET CT】(図4)

多発椎体圧迫骨折、仙骨骨折、恥坐骨骨折の部位への集積あり

左坐骨孔の結節に淡い集積あり

【FGF23全身静脈サンプリング】(図5)

全体的に550以上と高値であったが、左内腸骨静脈で628、下大静脈で640と他部位より軽度高値を示した。

【病理組織所見】(図6-a, 図6-b)

HE染色：比較的小型な卵円形から延長形の核をもつ間葉系細胞が中等度以下の密度で存在する。

FGF23免疫染色：一部の腫瘍細胞の細胞質にFGF23陽性所見を認める。

以上のことよりPMTMCTとして矛盾しない病理組織所見である。

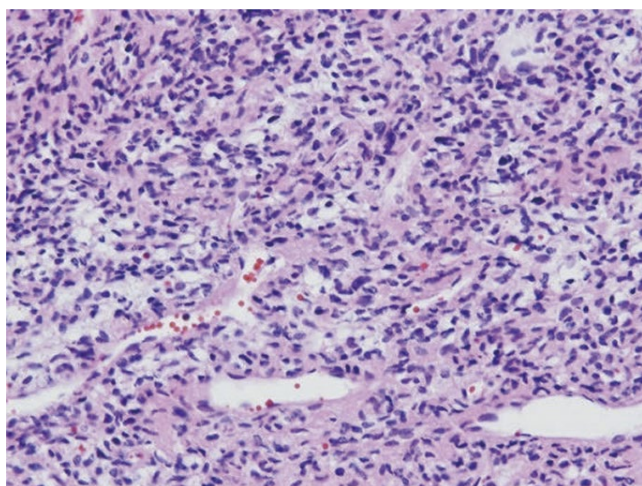
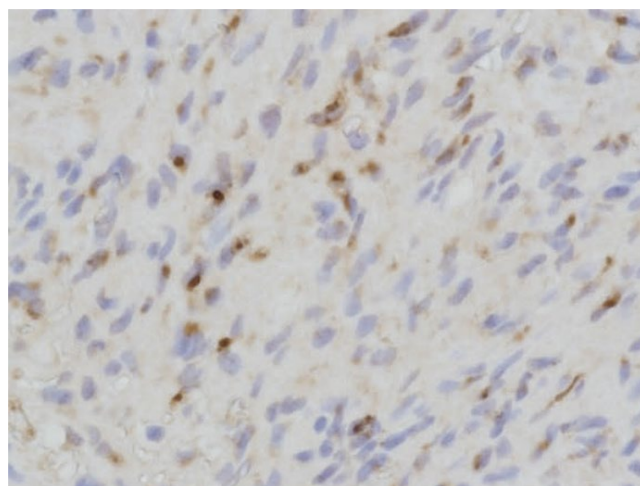


図6 (a) HE染色

比較的小型な卵円形から延長形の核をもつ間葉系細胞が中等度以下の密度で存在する。



(b) FGF23免疫染色

一部の腫瘍細胞の細胞質にFGF23陽性所見を認める。

【臨床経過】

リン排泄増加，25(OH)ビタミンD値正常，アルコール多飲歴なし，糖含有鉄製剤の使用歴なし，2年前からの症状出現から，腫瘍性骨軟化症(TIO)を疑いFGF23を測定した。血清FGF23は568pg/dlと正常上限の10倍以上高値であり，TIOを疑った。低リン血症に対し経口リン製剤を，疼痛に対し鎮痛薬を使用した。

責任病変検索の画像検査ではCTとMRIで左坐骨孔に25mm大の軟部組織腫瘍を認めた。骨シンチ，PET-CTでも同部位への集積を確認した。全身静脈サンプリングでは，左内腸骨静脈でのFGF23値軽度高値と，下大静脈でのFGF23値高値を認めた。濃度上昇が2か所あることから，単一腫瘍からのホルモン産生と言い切れない結果で解釈に難渋したものの，各種検査結果から総合的に責任病変は左坐骨孔の腫瘍と判断した。

手術目的に整形外科へ紹介し，退院後に左坐骨孔部軟部腫瘍摘出術を施行された。当科退院後に整形外科で施行された坐骨孔部軟部腫瘍摘出術の結果，組織所見はPMTであり，TIOに典型的な組織型であり，免疫染色で腫瘍細胞にFGF23の発現も認めた。

手術施行後よりリンは正常化し，全身の疼痛も徐々に改善し，経口リン製剤や鎮痛薬を中止した。

考察

今回我々は，骨粗鬆症として治療されていたFGF23産生腫瘍による腫瘍性骨軟化症症例を経験した。全身静脈サンプリングは診断に有用とされている。本邦における報告で伊藤らは，全身静脈サンプリングを画像検査に先行して施行し，局在の疑われる部位を重点的に画像検査で検索する方法が有用と報告している⁶⁾。また逆に，SRSを含む機能的画像検査でも局在が不明であった症例に対し，全身静脈サンプリングを行うことで，局在が明らかにできるというAndreopoulouらの報告もある⁷⁾。さらに，当初施行したSRSでは明らかな集積を捉えられなかった症例で全身静脈サンプリングを施行し，FGF23濃度の高かった左下肢を中

心にSRSを再施行したことで，原因腫瘍を同定しえたという田中らの報告もある⁸⁾。本邦ではSRSが2016年11月まで保険適応されていなかった点が，前述の伊藤らや田中らのアプローチの違いに現れたと推測される。本症例では，CT・MRI・FDG-PETといった画像検査で左坐骨孔の腫瘍を同定したものの，TIOの原因腫瘍と確定し摘出術を施行するために，さらなる確証が必要と判断し全身静脈サンプリングを施行することとした。TIO症例の診断において，新しく使用できるようになったSRSは有効な検査法と考えられるが，とくに腫瘍径の小さい例において全身静脈サンプリングの有用性が勝る可能性がある。

本症例での全身静脈サンプリング結果は，画像上認められた左坐骨孔の還流域の左内腸骨静脈においてFGF23のステップアップを認めた点に加え，下大静脈でFGF23のステップアップを認めた点が特徴的であった。一般的に静脈サンプリングの解釈では，高値を認める静脈の上流近傍に責任病変が存在することを示唆するため⁹⁾下大静脈でのステップアップが左坐骨孔の病変以外のホルモン産生源が存在する可能性もあり，解釈に難渋した。この点について，伊藤らの静脈サンプリングの報告⁶⁾においても複数例で責任病変の中枢でもステップアップを示す例が報告されている。責任病変の中枢でのステップアップの原因としては，腫瘍存在部位の静脈支配域が側副路吻合や静脈開口部の変異により直線的ではないためと考察されている。Boekelらによる報告¹⁰⁾では初回サンプリングで明らかな局在が判明せず，平均が軽度高値であった腹部血管に絞って第3分枝までの再サンプリングを行った結果，2回目で右内腸骨静脈，右卵巣静脈での高値を認め，骨盤部に絞ったMRIで子宮前壁右側の腫瘍が原因と判明したと報告されている。Boekelの症例から，骨盤腔内の静脈は内腸骨静脈のみでなく一部が卵巣静脈などを経て下大静脈に流入することが示唆される。以上より，本症例で下大静脈での濃度上昇を認めた理由として腫瘍からの血流が腸骨静脈系を介さない静脈路から下大静脈に直接流入した可能性が考えられる。責任病変は左坐骨孔部腫瘍単一であると診断したことは妥

当であったと判断した。

全身静脈サンプリングが局在診断に有用であった腫瘍性骨軟化症の症例を経験した。腫瘍性骨軟化症の原因腫瘍検索にはCT・MRI, 核医学検査（オクトレオチドシンチ, 骨シンチ, FDG-PET）が有用であるが, ホルモン産生病変かどうかの決定にFGF23全身静脈サンプリングも有用であると考えられた。全身静脈サンプリングはTIOの原因腫瘍局在検索に有用だが採血箇所以外を通る静脈還流路の影響で予期せぬ濃度上昇を認めることもありその解釈には十分注意する必要があると考えられる。

利益相反の開示

なし

参考文献

1. 福本誠二. カルシウム・リン代謝調節系の分子機構とその異常. *臨床体液* 2012; **39**: 56-63
2. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 429-35.
3. Jan de beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* 2005; **294**: 1260-7.
4. Dupond JL, Magy N, Mahammedi M et al. [Oncogenic osteomalacia: the role of the phosphatonins. Diagnostic usefulness of the Fibroblast Growth Factor 23 measurement in one patient]. *Rev Med Interne* 2005; **26**: 238-41.
5. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011; **18**: R53-77.
6. Ito N, Shimizu Y, Suzuki H et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. *J Intern Med* 2010; **268**: 390-4.
7. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* 2011; **26**: 1295-302.
8. 田中利明, 信太暁子, 森谷理恵 他. FGF23の静脈サンプリングで局在診断し, 腫瘍摘出術を施行した腫瘍性骨軟化症の1症例. *日本内分泌学会雑誌* 2012; **88**: 80-82
9. Arai R, Onodera T, Terkawi MA et al. A rare case of multiple phosphaturic mesenchymal tumors along a tendon sheath inducing osteomalacia. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; **18**: 79.
10. van Boekel G, Ruinemans-Koerts J, Joosten F et al. Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 431-7.

Case report : Tumor-induced osteomalacia with anomalous systemic venous findings

Yumiko Yamashita¹, Tomoyuki Kurashina¹, Mayuko Igarashi¹, Masayo Isoda¹, Akiko Murakami¹, Shinsuke Saito¹, Nobukazu Okada¹, Manabu Takahashi¹, Shuichi Nagashima¹, Kenta Okada¹, Ken Ebihara¹, Toru Akiyama², Mitsuhiro Nokubi³, Shun Ishibashi¹

¹ Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

² Department of Orthopaedic Surgery, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Omiya-ku, Saitama, Japan

³ Department of Pathology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Omiya-ku, Saitama, Japan

Abstract

A 75-year-old man with multiple fractures and systemic myalgia presented at our orthopedics department for treatment of osteoporosis. He had obvious hypophosphatemia and was sent to endocrinology. Tumor-induced osteomalacia was suspected based on high serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23). Systemic CT and MRI revealed a round tumor of 25 mm in diameter in the left sciatic foramen and FDG-PET showed FDG uptake in the tumor. The results of systemic venous FGF23 sampling revealed the highest serum FGF23 concentrations in the left internal iliac vein and inferior vena cava. The tumor was resected and his serum phosphate values returned to the normal range and systemic myalgia disappeared.

In general, venous hormonal sampling is helpful to identify tumors that produce hormones. It provides direct evidence of a tumor being located near the vein with the highest hormone concentration. Interpretation of the results was complicated in our patient, who had high FGF23 concentrations at two locations. Judging from other reports of tumor-induced osteomalacia with multiple sites of high FGF23 concentrations, we speculated that the high FGF23 concentration in the inferior vena cava resulted from a single intrapelvic tumor. The clinical course after tumor resection justified this interpretation. Careful interpretation of systemic venous sampling is needed when high concentrations are found at two or more locations.

(Key words : TIO, FGF23, venous sampling)