

症例報告 (第28回若手奨励賞受賞論文)

ソマトスタチン受容体シンチと経皮静脈サンプリングで責任腫瘍の局在診断が可能であった腫瘍性骨軟化症 (TIO) の一例

鈴木 杏奈¹⁾, 浅井 孝仁^{2,3)}, 倉橋 清衛^{2,4)}, 山上 紘規^{2,3)}, 答島 悠貴^{2,3)}, 原 倫世^{2,3)}, 三井 由加里^{2,3)}, 吉田 守美子^{2,5)}, 土岐 俊一⁶⁾, 遠藤 逸朗^{2,7)}, 安倍 正博³⁾, 福本 誠二^{2,8)}

¹⁾ 徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾ 同 内分泌・代謝内科

³⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

⁴⁾ 同 地域呼吸器・血液・代謝内科学

⁵⁾ 四国こどもとおとなの医療センター臨床研究部

⁶⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学

⁷⁾ 同 生体機能解析学分野

⁸⁾ 徳島大学藤井節郎記念医科学センター

(令和4年10月31日受付) (令和4年12月23日受理)

患者は57歳の女性。54歳時に両股関節痛を自覚、その後、疼痛が全身におよび四肢の筋力低下も出現したため当科を受診した。尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) の低下を伴う低リン血症と骨型 ALP 上昇、血清 fibroblast growth factor 23 (FGF23) 上昇を認めた。多発骨折および著明な骨密度低下も認められた。左母趾基部に2 cm 大、弾性軟の腫瘤を認め、ソマトスタチン受容体シンチで同部への取り込みが認められた。経皮的 FGF23 静脈サンプリングでは、同腫瘤の中核側で FGF23 濃度が最高値を示したため、これが腫瘍性骨軟化症 (TIO) の責任腫瘍であると診断した。腫瘍摘出後、臨床症状や検査所見は速やかに改善した。TIO 責任腫瘍の局在診断はしばしば困難であるが、複数の検査を組み合わせることで局在診断精度が上昇する可能性がある。また、経皮静脈採血による FGF23 静脈サンプリングは、四肢末梢に存在する TIO 責任腫瘍の同定に有用と考えられた。

はじめに

腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia : TIO) は、腫瘍から過剰に産生される線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) の作用により、尿細管におけるリンの再吸収障害や1,25(OH)₂D 濃度の低下を介して低リン血症性骨軟化症をきたす疾患である¹⁻³⁾。その原因となる腫瘍の大部分は良性で、軟部組織あるいは骨から発生するリン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor : PMT) であることが多い。TIO は責任腫瘍の摘出により、速やかな血清リンの回復とともに骨痛や筋力低下などが劇的に改善するため、その局在診断が重要である。しかし、責任腫瘍は成長の遅い小さな腫瘍であることが多く、骨内に存在することもまれではないため、しばしば局在診断が困難である³⁾。われわれは、ソマトスタチン受容体シンチおよび簡易的な経皮静脈採血による FGF23 静脈サンプリングを行うことで責任腫瘍を同定し、腫瘍の外科的切除により治癒が得られた TIO の一症例を経験したので

報告する。

倫理的配慮

症例報告を行うにあたり、患者に研究の主旨、匿名性の確保、症例発表への協力を辞退できること、その場合も不利益を生じないこと、個人情報の保護を行うこと、研究公表する予定であり、その場合も匿名性を厳守することを口頭と文書で説明し同意を得た。

症 例

患者は57歳、女性。生来健康で、発達遅延などを指摘されたことはない。X-3年頃から両股関節痛を自覚していた。X-1年11月に体動時の骨痛が全身に拡がり、四肢の筋力低下も出現したため、近医整形外科を受診した。低リン血症および高ALP血症とともに、骨盤単純X線検査で偽骨折の所見があり、YAM値：腰椎57%、大腿骨47%と骨密度が低下、同時に血清FGF23の上昇もみられたことから、FGF23関連低リン血症性骨軟化症が疑われ、X年2月に当科を紹介受診した。

身体所見では、身長が143 cmと20歳時より17 cm、

X-1年1月から8 cmの短縮があった。脊柱に高度の側弯があり、両股関節および両膝関節の伸展制限と他動により同部の疼痛を認めた。左母趾基部には2 cm大の弾性軟の腫瘤を触知した。徒手筋力検査では三角筋 3/3、上腕二頭筋 4+/4+、上腕三頭筋 4+/4+、腸腰筋 3/3-、大腿四頭筋 4/4-、前脛骨筋 5-/5-と近位筋優位の筋力低下を認めた。

血液・尿検査では尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) の低下を伴う低リン血症と低リン血症に不釣り合いな血清1,25(OH)₂Dの低下、高骨型ALP血症、血清FGF23は146 pg/mLと上昇が認められた(表)。腰椎X線検査では、8年前と比較して腰椎側弯の進行と骨脱灰の増悪を認めた(図1)。胸腹骨盤部造影CTでは、両側肋骨、骨盤骨、仙骨などに多発骨折を認め、一部は偽関節を呈していた(図2)。両側股関節には軟骨下嚢胞や骨破壊像を認めた。撮像範囲に腫瘤性病変や有意なリンパ節腫大は指摘できなかった。ソマトスタチン受容体シンチでは、左足末梢母趾寄りに集積を認め、同部の集積は24時間後に明瞭化し、身体診察で触知した腫瘤が責任腫瘍である可能性が考えられた(図3)。左足部造影MRIを撮像したところ、左母趾の第1趾間部に、1.0×2.3×1.9 cm大の腫瘤性病変を認めた(図4)。腫瘤は境界

表. 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	4,600/ μ L	AST	15 U/L	TSH	0.811 μ IU/mL (基準値: 0.61~4.23 μ IU/mL)
Neut.	74.2%	ALT	9 U/L	遊離 T ₄	0.97 ng/mL (基準値: 0.70~1.25 ng/mL)
Lymph.	19.0%	LDH	199 U/L	PTH-intact	71 pg/mL (基準値: 10-65 pg/mL)
Eosino.	0.7%	ALP	405 U/L	骨型 ALP	118 μ g/L (基準値: 3.8-22.6 μ g/L 閉経後)
		γ -GT	29 U/L	TRACP-5b	1820 mU/dL (基準値: 250-760 mU/dL 閉経後)
RBC	357×10 ⁴ / μ L	CK	55 U/L	25(OH)D	6.8 ng/mL (基準値: 30 ng/mL 以上)
Hb	11.7 g/dL	Alb	4.0 g/dL	1,25(OH) ₂ D	20.8 pg/mL (基準値: 20-60 pg/mL)
MCV	101.8 fL	BUN	19.0 mg/dL	FGF23	171.0 pg/mL (基準値: 30 pg/mL 未満)
Plt	38.4×10 ⁴ / μ L	Cr	0.44 mg/dL		
		Na	141 mmol/L	<u>リン関連検査</u>	
		K	4.0 mmol/L	%TRP	84.3%
		Cl	105 mmol/L	TmP/GFR	1.43 mg/dL
		補正Ca	8.7 mg/dL		
		IP	1.8 mg/dL		
		Mg	2.0 mg/dL		
		血糖	105 mg/dL		



図1. 腰椎 X線 左：X-8年 右：X年2月
骨脱灰の悪化と側弯の増悪が認められる。

明瞭，表面やや不整，内部信号は均一であった。T2強調画像で筋肉と等～高信号，T1強調画像で等信号を呈し，ガドリニウム造影では腫瘍全体に強い造影効果を認め，FGF23産生腫瘍に矛盾しない所見であった。

以上より，左母趾基部の腫瘍が責任腫瘍の可能性が高いと考え，大腿静脈穿刺からのカテーテル採血では病変部位および近傍の静脈サンプリングは困難と判断されたため，両下肢3ヵ所ずつからの簡易的な経皮静脈採血による FGF23静脈サンプリングを行った（図5）。右側下肢の FGF23濃度は270 pg/mL 前後であったが，左側の足背静脈・膝窩静脈・大腿静脈の FGF23濃度はそれぞれ1170, 925, 326 pg/mL であった。腫瘍近傍の中枢側静脈で FGF23濃度が最高値を示したことから，左母趾基部の腫瘍が FGF23産生腫瘍と考えられ，当院整形外

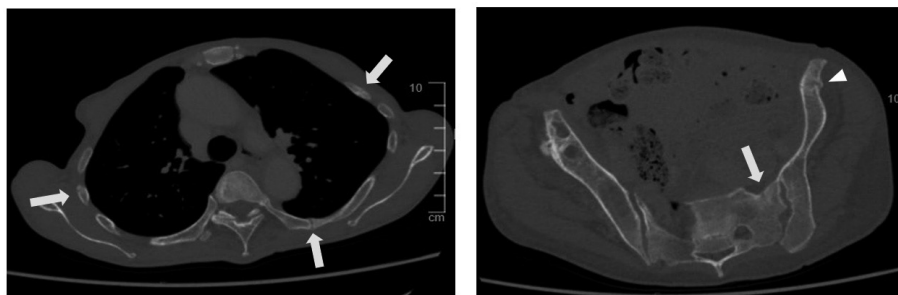


図2. 胸腹部骨盤部 CT
多発骨折（白矢印）および偽関節（白矢頭）を認める。

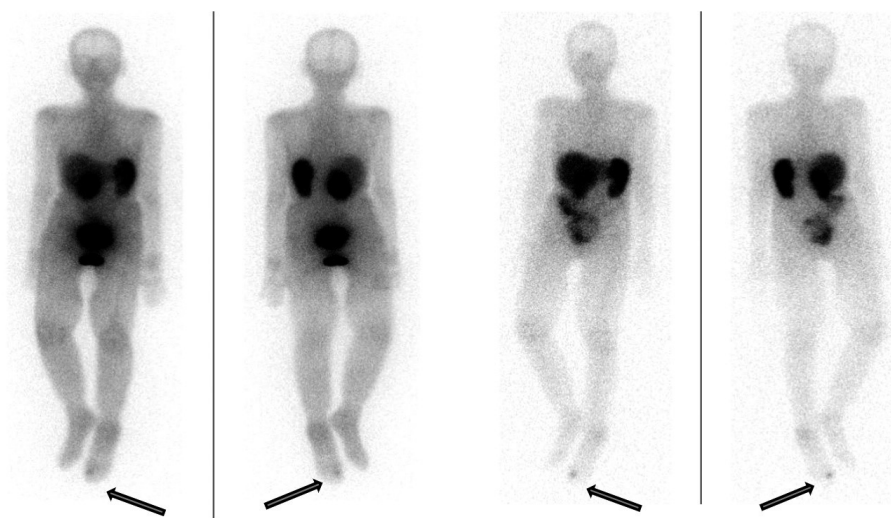


図3. ソマトスタチン受容体シンチ 左：4時間後 右：24時間後
左足末梢母趾寄りに集積を認め，同部の集積は24時間後に明瞭化した。

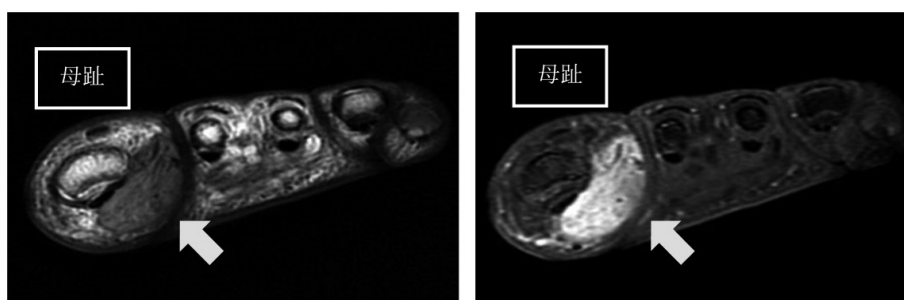


図4. 左足部造影MRI 左：T2WI 右：Gd造影
左母趾基部の皮下腫瘍（白矢印），腫瘍は境界明瞭，表面やや不整，内部信号は均一である。T2強調画像で筋肉と等から高信号，ガドリニウム造影では腫瘍全体に強い造影効果を認める。

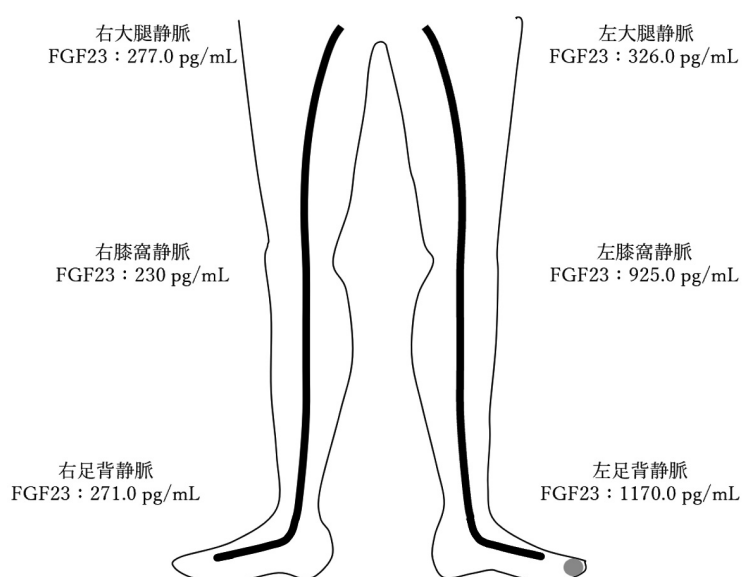


図5. FGF23経皮静脈サンプリング
灰色楕円は左母趾基部の FGF23産生が疑われる腫瘍である。
腫瘍近傍の中枢側静脈で FGF23血中濃度が最高値を示した。

科で同部の腫瘍摘出術を行った。摘出標本の病理組織学的検査では，HE 染色で，短紡錘形細胞が増殖し，広範囲な石灰化巣を認め，破骨細胞様多核巨細胞の集簇もみられた（図6）。免疫染色で，CD56・CD99・SSTR2が大部分に陽性，ERGが一部に弱陽性であり，FGF23産生腫瘍として典型的であるリン酸塩尿性間葉系腫瘍（phosphaturic mesenchymal tumor：PMT）の病理像として矛盾しない所見であった（図7）。

腫瘍摘出術翌日には血中 FGF23濃度は感度以下に低下し，血清リン値や TmP/GFR も速やかに正常化した。理学所見も改善がみられ，肩関節痛は術後3日程度，股

関節痛は1ヵ月程度で消失した。また血清リン値の改善に伴い筋力低下も改善し，起立動作や歩行も円滑となった。股関節痛が消失したため，当初追加で行う予定であった人工股関節置換術も不要との判断となり，見送ることとなった。術後6週間でT字杖1本での病棟歩行，階段昇降が可能となり，退院した。

考 察

TIO は，腫瘍から過剰に産生される FGF23により慢性的の低リン血症をきたす腫瘍随伴症候群であり，骨痛，

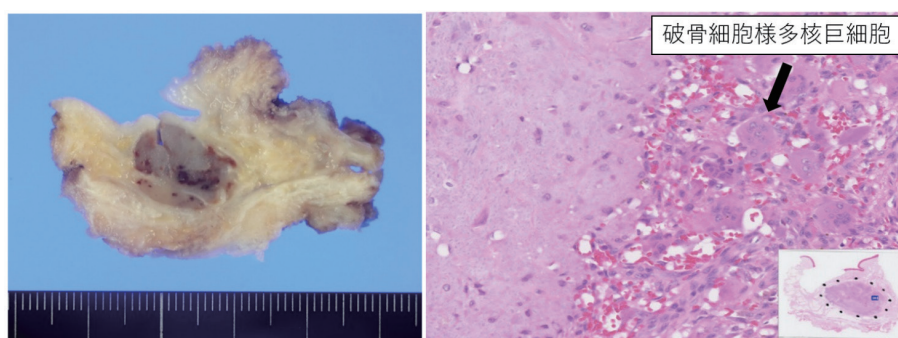


図6. 病理所見（マクロ）と HE 染色
 肉眼所見：皮下を主座とする18 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認め、灰白色～まだらな茶褐色を呈する。
 HE 染色：短紡錘形細胞が増殖し、広範囲な石灰化巣を認め、破骨細胞様多核巨細胞の集簇もみられる。

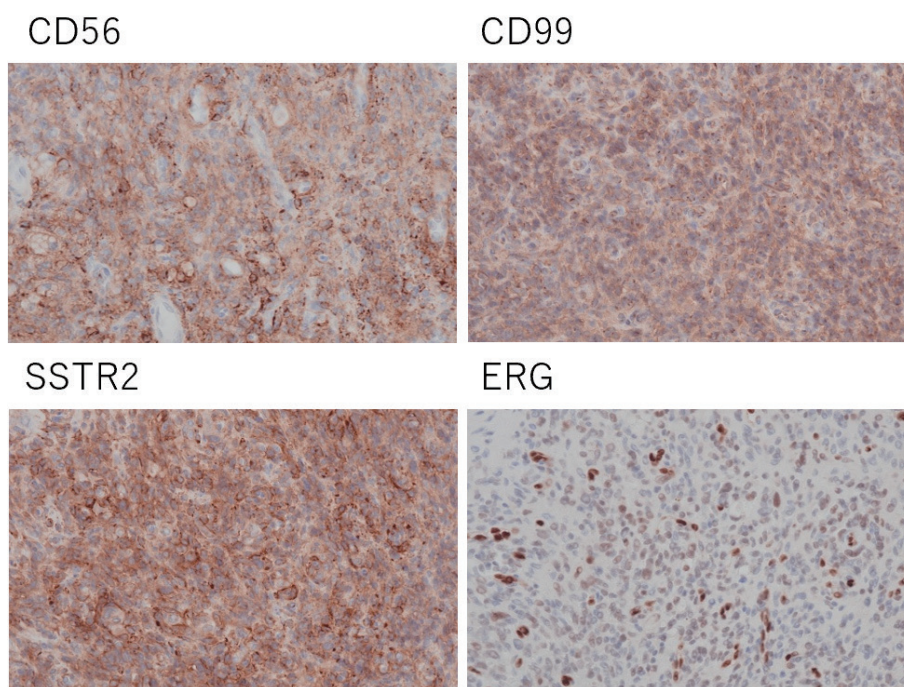


図7. 腫瘍免疫染色
 CD56・CD99・SSTR2が大部分に陽性、ERG が一部に弱陽性を示していた。

筋力低下、歩行困難、病的骨折などの症状を呈する³⁾。TIO の症状は進行性であり、未治療の場合、重度の筋力低下や骨痛により、寝たきりになる症例もあり、患者の QOL に多大な影響を及ぼす病態である。

責任腫瘍は、下肢 (46.4%) や頭頸部 (25.7%) に多くみられ⁴⁾、大部分は良性で、軟部組織あるいは骨から発生するリン酸塩尿性間葉系腫瘍 (phosphaturic mesenchymal tumor : PMT) が70~80%を占めるが⁴⁾、

卵巣癌や前立腺癌などの悪性腫瘍が TIO を惹起することも報告されている^{5,6)}。

一般に TIO では腫瘍の完全摘出により臨床症状や ADL の劇的な改善が得られることから^{3,4)}、腫瘍の局在を含めた本症の診断が非常に重要である。しかし、病初期には骨粗鬆症や椎間板ヘルニアなどと診断されることも多い³⁾。TIO の発症から診断までの期間は、平均 3.5年であり、2年以内に診断された症例は20%に過ぎ

ず、30%の症例では診断まで5～25年かかっていたとされる⁴⁾。TIOが疑われた場合でも、責任腫瘍は、成長の遅い小さな腫瘍であることが多く、骨内に存在することもまれではないため、しばしば局在診断が困難である。局在診断にはソマトスタチン受容体シンチ、FDG-PETによるfunctional imaging、全身FGF23静脈サンプリングなどが有用とされている⁷⁾。しかしながら、ソマトスタチン受容体シンチあるいはFDG-PETによる局在診断の感度および特異度はそれぞれ、0.36/0.80、0.36/0.86とされており、感度は高くない⁸⁾。近年では⁶⁸Ga-DOTATOCを用いたPET-CTが責任腫瘍の局在診断において感度、特異度ともに最も優れていることが報告されているが、本邦では保険適用がない^{9,10)}。

TIOにおける全身FGF23静脈サンプリングでは、X線透視下で大腿静脈から挿入したカテーテルを用いて全身の10～30カ所の主要静脈から採血を行う。同静脈サンプリングに関する研究では、画像検査で疑わしい腫瘍を認めている場合、全身循環と比較して1.6倍をカットオフ値とすると、感度0.87 (95% CI : 0.47-0.99) および特異度0.71 (95% CI : 0.29-0.96) と感度、特異度ともに高く有用であると報告されている¹¹⁾。ただし、カテーテル検査による静脈サンプリングは、出血や塞栓症のような合併症を引き起こしうる侵襲的な手技であることや、本邦では保険適用のない検査であり、実施できる施設に限られる。さらに、大腿静脈穿刺によりカテーテルの挿入を行うため、手や足などの四肢末梢静脈からのカテーテル採血は困難である。

本症例においては、まずソマトスタチン受容体シンチにて左母趾基部の腫瘍が責任病変である可能性が高いと判断した。次に同腫瘍がFGF23産生をしていることを確認するために、両下肢3カ所ずつからの簡易的な経皮静脈採血によるFGF23静脈サンプリングを行い、左足背静脈で最も高いFGF23血中濃度値が得られたことから、同腫瘍が責任腫瘍であると診断できた。このように複数の局在診断検査を組み合わせることにより、TIO責任腫瘍診断の精度は上がるものと考えられる。さらに、本症例のように責任腫瘍が四肢末端に存在する場合には、簡便で侵襲性の低い経皮静脈採血によるFGF23静脈サンプリングがTIO責任腫瘍の同定に有用であると考え

られた。

文 献

- 1) Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Fukumoto, S., *et al.*: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **98** : 6500-6505, 2001
- 2) Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., *et al.*: Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23) -related hypophosphatemic diseases in Japan : prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.*, **62** : 811-816, 2015
- 3) Feng, J., Jiang, Y., Wang, O., Li, M., *et al.*: The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia : a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.*, **64** : 675-683, 2017
- 4) Bosman, A., Palermo, A., Vanderhulst, J., Fukumoto, S., *et al.*: Tumor-Induced Osteomalacia : A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int.*, **111** : 367-379, 2022
- 5) Lin, H. A., Shih, S. R., Tseng, Y. T., Chen, C. H., *et al.*: Ovarian cancer-related hypophosphatemic osteomalacia-a case report. *J Clin Endocrinol Metab.*, **99** : 4403-4407, 2014
- 6) Mak, M. P., da Costa e Silva, V. T., Martin, R. M., Lerario, A. M., *et al.*: Advanced prostate cancer as cause of oncogenic osteomalacia : an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer.*, **20** : 2195-2197, 2012
- 7) Chong, W. H., Yavuz, S., Patel, S. M., Chen, C. C., *et al.*: The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.*, **96** : 3599-3600, 2011
- 8) Maouche, D. E., Sadowski, S. M., Papadakis, G. Z., Guthrie, L., *et al.*: ⁶⁸Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.*, **101** : 3575-3581, 2016
- 9) Breer, S., Brunkhorst, T., Beil, F. T., Peldschus,

- K., *et al.*: ^{68}Ga DOTA-TATE PET/CT allows tumor localization in patients with tumor-induced osteomalacia but negative ^{111}In -octreotide SPECT/CT. *Bone.*, **64** : 222-227, 2014
- 10) Zhang, Z., Zhu, Z., Zhong, D., Dang, Y., *et al.*: ^{68}Ga DOTATATE PET/CT is an Accurate Imaging Modality in the Detection of Culprit Tumors Causing Osteomalacia. *Clin Nucl Med.*, **40** : 642-646, 2015
- 11) Andreopoulou, P., Dumitrescu, C. E., Kelly, M. H., Brillante, B. A., *et al.*: Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res.*, **26** : 1295-1302, 2011

Tumor-induced osteomalacia diagnosed by somatostatin receptor scintigraphy and percutaneous venous blood sampling for FGF23 : A case report.

Anna Suzuki¹⁾, Takahito Asai^{2,3)}, Kiyoe Kurahashi^{2,4)}, Hiroki Yamagami^{2,3)}, Yuki Tojima^{2,3)}, Tomoyo Hara^{2,3)}, Yukari Mitsui^{2,3)}, Sumiko Yoshida^{2,5)}, Shunichi Toki⁶⁾, Itsuro Endo^{2,7)}, Masahiro Abe³⁾, and Seiji Fukumoto^{2,8)}

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Community Medicine for Respiriology, Hematology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Department of Clinical Research, Shikoku Medical Center for Children and Adults, Kagawa, Japan*

⁶⁾*Department of Orthopedics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

⁷⁾*Department of Bioregulatory Sciences, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

⁸⁾*Fujii Setsuro Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We report a case of 57-year-old-female with progressive bone pain and proximal dominant muscle weakness. Laboratory test revealed hypophosphatemia with decreased TmP/GFR, high bone-type ALP and elevated levels of FGF23. Radiograph and CT examination revealed multiple fracture with decreased levels of bone mineral density. She also had 2 cm of subcutaneous elastic soft tumor which located on the base of left big toe. Moreover, somatostatin receptor scintigraphy revealed increase uptake in the tumor with high suspicion of the culprit tumor of tumor-induced osteomalacia (TIO). To verify that the tumor generates FGF23, we performed percutaneous venous blood sampling. The FGF23 level in the left dorsal vein of foot was highest those in other veins. These results strongly suggested that the tumor produced FGF23 and was the culprit tumor for the disorder. The patient underwent resection of the tumor. One day after surgery, the serum FGF23 level in a peripheral vein decreased to less than the measurement sensitivity, while serum phosphate improved to normal range. Two months of following surgery, clinical and biochemical examinations confirmed the successful of operation. Although it is sometimes difficult to detect the culprit tumors in TIO cases, a combination of localization studies may improve diagnostic accuracy of the culprit tumors. Furthermore, percutaneous peripheral venous sampling would be clinically useful for cases who have the responsible tumor located on limbs, hands and feet.

Key words : FGF23, tumor-initiated osteomalacia (TIO), percutaneous venous blood sampling