

# 非胰島細胞腫瘤性低血糖

陳茂生<sup>1,2</sup> 蕭壁容<sup>2</sup> 辛錫璋<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東港安泰醫院 內科部

<sup>2</sup>高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內分泌新陳代謝內科

## 摘要

非胰島細胞腫瘤性低血糖 (non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH) 泛指由胰島細胞瘤之外的其他腫瘤引起的低血糖症。雖然臨床上較少見，但是腫瘤伴生症 (paraneoplastic syndrome) 相關的低血糖併發症卻會造成危及生命的問題。這些非胰島細胞腫瘤 (non-islet cell tumor) 主要發生在惡性腫瘤中，但也有一些良性巨大腫瘤可以導致 NICTH。間質細胞和上皮細胞為最常見的組織細胞形態，前者以單發性纖維瘤及間皮瘤較為常見，血管外皮細胞瘤次之。後者則以肝細胞癌最為多見。過去，NICTH 的發生認為是由於腫瘤消耗過多糖份而引起，但多年來的研究結果顯示，腫瘤組織分泌大分子量的第二型類胰島素生長因子 (macromolecules insulin-like growth factor-II; big IGF-II) 才是發生的主要原因。它是 IGF-II 形成過程中裂解不完全的前體蛋白，在人體主要是與 IGF 結合蛋白 (IGF binding proteins; IGF-BPs) 形成小分子的複合物或游離形式存在。其容易穿過血管內皮進入組織中與胰島素受器結合，導致患者低血糖發作。診斷要件除了符合 Whipple's triad 外，實驗室檢查尚可發現在低血糖時血液中 big IGF-II 的濃度及 IGF-II / IGF-I 比率增加 (>3)，而胰島素、C-peptide 及  $\beta$ -hydroxybutyrate 濃度卻是呈現低下的現象。臨床上可就胸、腹與骨盆腔施行傳統的影像學、核醫掃描或氟-18 去氧葡萄糖正子造影 (FDG-PET) 檢查並進行腫瘤定位。目前，手術完整切除是最有效的療法。如無法進行手術，應以緩解低血糖為主要目標，包括滴注葡萄糖溶液，給予糖皮質素、升糖素或人類重組生長素。

**關鍵詞：**非胰島細胞腫瘤性低血糖 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH)  
大分子量的第二型類胰島素生長因子 (Macromolecules insulin-like growth factor-II; big IGF-II)  
IGF-II / IGF-I 比率 (IGF-II / IGF-I ratio)

## 前言

腫瘤性低血糖除了胰島細胞瘤 (Insulinoma) 不適當地分泌過量胰島素導致低血糖外，其他多種腫瘤特別是間質組織來源的腫瘤，也可

以透過不同的機轉引起低血糖發作。Doege 和 Potter 等人於 1930 年代首次發表由肋膜纖維肉瘤引起反覆性低血糖的病患，在接受手術切除後，低血糖症狀得以改善，因此暫時命名為 Doege-Potter 症候群<sup>1,2</sup>。之後陸續又有不少關

於非胰島細胞腫瘤(non-islet cell tumor)導致低血糖的病例，遂許多學者逐漸提出了非胰島細胞腫瘤性低血糖(non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH)的概念。現在，Doegge-Potter症候群是特指胸腔內單發性纖維瘤(solitary fibrous tumor; SFT)所引致的NICTH。NICTH發病率低，是一類較少見的腫瘤伴生症。之前，對於非胰島細胞腫瘤引起低血糖的機制認為是腫瘤組織代謝旺盛消耗糖份過多所造成。經過數十年後，在1980年代，當血漿中胰島素濃度已經可以被準確地測定，科學家發現類胰島素生長因子(insulin-like growth factor; IGF)組成的網絡系統在低血糖發生過程中扮演重要作用。Pro-IGF-II裂解過程不完全的前體蛋白，也就是大分子量的第二型類胰島素生長因子(macromolecules insulin-like growth factor-II; big IGF-II)，可以在一些腫瘤中過量分泌，並可以釋放到血液中。這些big IGF-II具有類似胰島素的作用(insulin-like activity)，可與胰島素受體結合並將其活化，刺激肝外組織過度利用葡萄糖，繼而引起嚴重的低血糖<sup>3</sup>。另外，某些腫瘤若侵犯或轉移至腎上腺造成糖皮質素(glucocorticoids)分泌減少，亦會形成腎上腺功能低下而導致低血糖<sup>4</sup>。少數非胰島細胞腫瘤經由分泌過量的IGF-I、體制素(somatostatin)、或GLP-1而引發低血糖<sup>4</sup>。至於多發性骨髓瘤(multiple myeloma)與何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's Lymphoma)曾經有文獻指出會因為胰島素自體免疫症候群(insulin autoimmune syndrome, IAS)分泌胰島素抗體或胰島素受器抗體而產生低血糖症<sup>4</sup>。廣義看來，NICTH並不只是分泌IGF-II的腫瘤(IGF-2-oma)，還包括了分泌IGF-I的腫瘤(IGF-1-oma)、體制素(somatostatin)的腫瘤(somatostatinoma)及GLP-1的腫瘤(GLP-1-oma)等。只是IGF-2-oma最為常見，占了絕大部份，因此以NICTH的名稱來取代IGF-2-oma就一直沿用至今。透過這篇文章，我們進行全面性的回顧及分析，以探討近年來有關本病的臨床特點、發病機制及治療方式，期望對NICTH的早期診斷和治療有所幫助。

## 流行病學及腫瘤型態

NICTH在臨床上頗為少見，大多是零星個案報告，綜合國內外文獻來看，最近這二、三十年來，確診的病例約300人左右，因此盛行率難以估算。但因有許多病例未被診斷出來，所以真正的發生率應該更高<sup>5</sup>。此病可發生於任何年齡，但以50~60歲的人為多見<sup>3</sup>。NICTH主要發生在分化良好、生長緩慢且巨大的惡性腫瘤，少部分則發生在良性腫瘤；發生部位約2/3在後腹腔，1/3在胸腔內<sup>6</sup>。Fukuda學者等人曾分析78例NICTH患者，70%的病患腫瘤直徑>10 cm，多數在2~4 Kg之間<sup>7</sup>。此後，Kalebi學者等人也曾收錄過65例患者的影像學和臨床病理學資料，腫瘤直徑大約20cm<sup>8</sup>。NICTH的腫瘤可起源於各種組織，較常見的組織細胞形態為間質細胞和上皮細胞<sup>9</sup>，如表一所示。間質細胞來源的腫瘤以肋膜腔單發性纖維瘤(solitary fibrous tumor of the pleura; SFTP)及間皮瘤(mesothelioma)最為常見，其次為血管外皮細胞瘤(hemangiopericytoma)，這類腫瘤經切除後低血糖症即不再發生<sup>10</sup>。而上皮細胞來源的腫瘤多見於癌症晚期，較難接受手術治療，其中以肝細胞癌最為常見，腎上腺皮質癌(adrenocortical carcinoma)次之<sup>10</sup>。其他腫瘤，如腸胃道腫瘤、膽管及胰臟腫瘤、腎細胞癌、肺癌和卵巢癌等均有報告過低血糖，而發生在造血和神經內分泌器官中的腫瘤則極為少見<sup>10</sup>。

另外，非常特殊的是，間質細胞來源中最常見的腫瘤類型，肋膜腔單發性纖維瘤，其惡性程度低，大多為良性；少部分為惡性<sup>11</sup>，發生低血糖的機會極少，只有約5%會發生低血糖症<sup>12</sup>。

## 致病機轉

第二型類胰島素生長因子(insulin-like growth factor-II; IGF-II)的基因位於第11號染色體，轉譯後產生180個胺基酸所組成的prepro-IGF-II，分子量20.1-kDa，其中包含24個胺基酸的N端序列，67個胺基酸含B、C、A、D區塊的成熟胜肽(mature peptide)，以及89個胺基酸

表一：引起NICTH之腫瘤

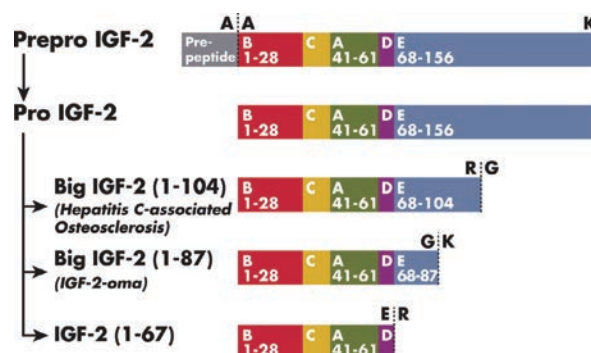
組織細胞型態	
上皮細胞	間質細胞
肝癌	纖維肉瘤、纖維瘤
腎上腺皮質癌	間皮瘤
胃癌	血管外皮細胞瘤
胰臟癌(非胰島細胞)	造血系統：淋巴瘤、白血病及骨髓瘤
肺癌	其他：脂肪肉瘤、神經纖維瘤、神經纖維肉瘤、神經鞘瘤、腦膜瘤及平滑肌肉瘤等
大腸、直腸及食道癌	
類癌、神經內分泌及甲狀腺髓質癌	
乳癌、卵巢癌及攝護腺癌	
其他：精原細胞瘤、假黏液瘤、肉瘤性畸胎瘤、黑色素瘤、威爾姆氏瘤及膽管癌等	

的C端序列延伸(又稱E區塊)。此前驅蛋白經切除N端序列後，形成pro-IGF-II，由B、C、A、D和E區塊所組成。接著經過多次裂解後生成big IGF-II，此為IGF-II的大分子型式。再經由蛋白水解酶的作用去除E區塊中第1~21位胺基酸殘基而產生IGF-II，其由B、C、A和D區塊共67個胺基酸所組成的單鏈勝肽，分子量7.5-kDa，為成熟勝肽，屬類胰島素生長因子家族(insulin-like growth factor family; IGF family)中的一員(如附圖一)。在結構上與胰島素原(proinsulin)類似，不僅可與IGF-I受器和IGF-II受器結合，同時也能活化胰島素受器。正常情況下，血清中IGF-II的成熟型式占大多數;big IGF-II數量較少，僅占總IGF-II的10%~20%。

一、Big IGF-II在NICTH作用機轉中扮演關鍵的角色，引起其含量增加的因素很多，臨床上的機制包括

(一) IGF-II/H19 locus失去印痕(loss of imprinting; LOI)，如附圖二所示：

在正常人體細胞，IGF-II基因是屬於母系印痕(maternally imprinted)，只表現父系(paternally expressed)的對偶基因。而H19基因恰好相反，為父系印痕(paternally imprinted)，母系基因表現(maternally expressed)。兩者位於染色體11p15.5的相近位置，擁有共同的增強子(enhancer)。



圖一：Prepro-IGF-II裂解成pro-IGF-II、big IGF-II及成熟IGF-II的過程。

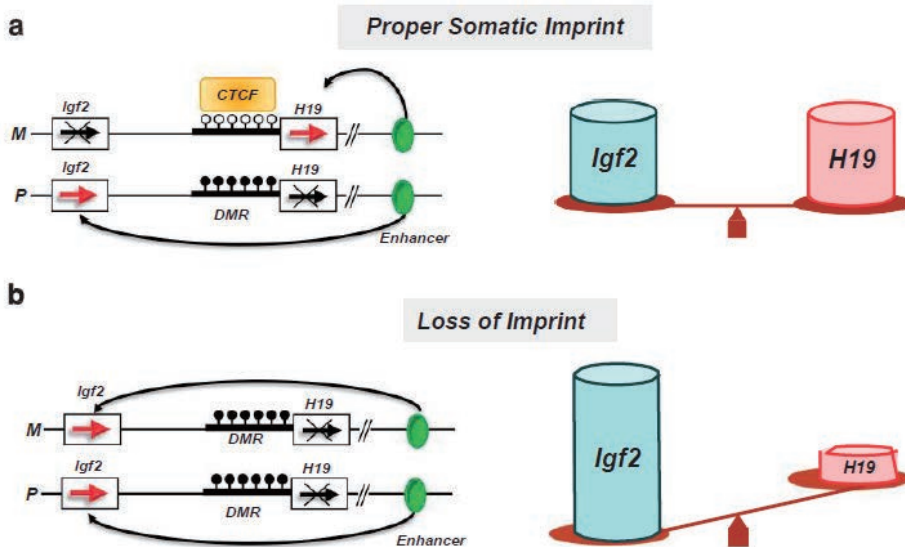
IGF-II的基因經由轉譯後產生prepro-IGF-II，由180個胺基酸殘基組成，其中包含24個胺基酸的N端序列，67個胺基酸含B、C、A、D區塊的成熟勝肽(mature peptide)，以及89個胺基酸的E區塊。經切除N端序列後，形成pro-IGF-II，由B、C、A、D和E區塊所組成。接著經過多次裂解而產生成熟勝肽的IGF-II(由B、C、A和D區塊共67個胺基酸所組成)。若在蛋白酶轉化過程中發生某些病變，則會形成不同的big IGF-II，分別是與C型肝炎相關之骨硬化(Hepatitis C-associated Osteosclerosis)有關的big IGF-II(由104個胺基酸組成)及造成NICTH的big IGF-II(由87個胺基酸組成)。

註：IGF-2-oma是特指分泌big IGF-II的non-islet cell tumor。摘錄自ref 10, figure 5。

H19基因上游的DMR (Differentially methylated regions)在維持IGF-II基因的正常印痕(normal imprinting)與失去印痕(loss of imprinting)扮演了重要角色。在父源染色體上，此DMR呈甲基化狀態(methylation)，CTCF蛋白無法與其結合，此時enhancer會和IGF-II基因的啟動子(promotor)作用而表現IGF-II。不過在母源染色體上，此DMR並沒有甲基化，會與CTCF蛋白結合成為絕緣子(insulator)，使enhancer無法和IGF-II基因的promotor作用，導致IGF-II基因不表現，此為正常印痕。

但在NICTH患者腫瘤細胞中，母源染色體上H19基因上游的DMR會被甲基化，使得CTCF蛋白無法與其結合發揮絕緣作用，這時enhancer便會和IGF-II基因的promotor作用而表現IGF-II，此為失去印痕，會導致細胞內的兩個對偶基因一起表現，因而出現IGF-II表現量倍增的現象<sup>13-17</sup>。





圖二：母源染色體上IGF-II / H19區域DMR的甲基化與否對於IGF-II表現的影響。

a. 正常體細胞基因印痕：在正常人體細胞中，IGF-II與H19兩者基因緊密連鎖於第十一號染色體，共用同一組enhancer。在母源染色體上，此DMR沒有甲基化，CTCF蛋白會與其結合，避免enhancer與IGF-II基因的promotor作用，使IGF-II基因不表現。但在父源染色體上，此DMR有甲基化，CTCF蛋白便無法與其結合，這時enhancer會和IGF-II基因的promotor作用而表現IGF-II。

b. 失去印痕：腫瘤細胞中，母源染色體上H19基因上游的DMR會被甲基化而無法與CTCF蛋白結合，這時enhancer就會和IGF-II基因的promotor作用而表現IGF-II，造成細胞內的IGF-II基因過度表現。

註：○○○○○代表無甲基化的DMR。

●●●●●代表有甲基化的DMR。

摘錄並修改自 ref 17. figure 1。

(二) Pro-IGF-II異常醣化作用(glycosylation)

IGF-II生成過程中，正常人的pro-IGF-II在E區塊75(E8)會產生O-連鎖醣化作用(O-linked glycosylation)，但NICTH患者，在E區塊發生異常的O-連鎖醣化作用，導致pro-IGF-II無法順利水解轉化為IGF-II，造成big IGF-II增加，而且使它的生物活性增加了10倍之多<sup>18</sup>。有一些針對NICTH患者血清中IGF-II濃度之研究，Hoekman和van Doorn等人指出，其IGF-II總濃度通常是正常或升高的，但分布圖譜卻與正常人相反，big IGF-II含量占了77%，而成熟IGF-II含量僅占20%<sup>19,20</sup>。

(三)空間阻礙(steric hindrance)及Acid labile subunit 合成量降低導致二級複合物與游離型態的big IGF-II增加，如附圖三所示

目前已知至少有六種類胰島素生長因子結合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins; IGFbps), IGFBP-1到6，主要負責IGF的攜帶，

其中以IGFBP-3的含量最多。在人體的血液中，大部分的IGF-II會與IGFBP-3及一個醣蛋白(acid labile subunit; ALS)鍵結，組成150-kDa的三級複合物(ternary complex)，並可延長半衰期達12~16小時。因其分子量較大，所以無法穿過血管的內皮細胞，繼而阻斷IGF-II的內源性類胰島素作用。少部分的IGF-II會以較低分子量，50-kDa的二級複合物(binary complex)，IGF-IGFBP-3形式存在，半衰期為20~30分鐘；只有不到百分之一的IGF-II是以游離型態存在。因二級複合物或游離態的IGF-II分子量較小，易穿過血管內皮，進入組織間隙，與IGF受器和胰島素受器結合，而發揮非特異性的代謝作用，但因其含量不多，尚不會引起低血糖症。不過在NICTH患者中，由於big IGF-II與IGFBP-3結合的二級複合物會形成空間阻礙(steric hindrance)，無法與ALS形成穩定的三級複合物；另一方面，big IGF-II的增加會回饋抑

制使體內ALS合成減少，這兩種因素皆會造成二級複合物轉化成三級複合物的能力下降，導致血中二級複合物的含量上升<sup>21</sup>。

二、由於big IGF-II與IGFBP-3結合的二級複合物半衰期短，解離速度快，使得生物利用率和游離型態的big IGF-II含量也跟著增加，更容易穿過血管內皮進入組織中，與IGF受器和胰島素受器結合，從而展現類胰島素的效應(insulin-like activity)。根據文獻顯示，這些受器被big IGF-II過度活化後可以產生許多不同的作用，像是促進周邊組織過度利用葡萄糖，抑制脂肪分解，抑制肝臟的肝醣分解(glycogenolysis)

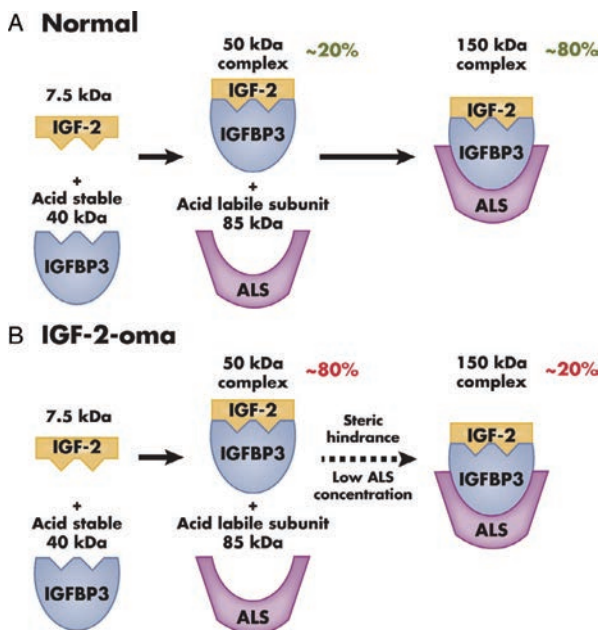
及糖質新生(gluconeogenesis)<sup>10</sup>。此外另一個機制是big IGF-II的增加也會抑制胰島素、反調節荷爾蒙(counter-regulatory hormones)，如生長素(growth hormone)及升糖素(glucagon)的分泌。生長素的減少連帶使ALS，IGFBP-3及IGF-I的生成也跟著下降，進而造成二級複合物與游離態的big IGF-II再度增加，這些種種原因結果會造成嚴重低血糖事件的發生<sup>3,10</sup>，如附圖四所示。

## 臨床表現

以目前發表過的文獻當中，其臨床特徵與胰島素瘤(insulinoma)類似，病人大多以空腹低血糖的症狀來表現，少數嚴重者可見飯後低血糖(postprandial hypoglycemia)的情形，另外直接發生中樞性低血糖(neuroglycopenic)的症狀也比自主神經(autonomic)的症狀較多見<sup>10</sup>。不同的是，此型病人大多有體重減輕、腹痛等症狀，外表多呈削瘦及病態，且不易以多次進食來防止低血糖症，放射學檢查常可意外發現巨大腫瘤的存在。除了低血糖外，有些患者會因為big IGF-II的類胰島素作用而發生低血鉀<sup>7</sup>。此外，類似肢端肥大症的變化(acromegaloic changes)也有少數文獻報導過，推測其原因可能與big IGF-II作用在IGF-I相關受器(IGF-I-related receptors)有關<sup>22</sup>。21世紀初Fukuda學者等人對65例NICTH患者進行分析，有31例最初以低血糖為表現症狀，爾後才發現腫瘤，占48%；而腫瘤先於低血糖發生者有34例，占52%，最初診斷至出現低血糖症的間隔時間可能與腫瘤大小有關<sup>7</sup>。

## 實驗室檢查及診斷

對於不明原因的頑固性低血糖，特別是在癌症或體內發現有巨大腫瘤的病患，此時應強烈懷疑NICTH的可能性。不過仍須排除其他可能引起低血糖症的病因，包括藥物(口服降血糖藥、胰島素等)、嚴重疾病(腎衰竭、肝衰竭、嚴重的感染症、營養不良)；其他如荷爾蒙不足的疾病，像是腎上腺功能低下、生長素缺乏症也需注意。另外，內源性高胰島素(endogenous hyperinsulinism)導致的低血糖，如胰島素瘤



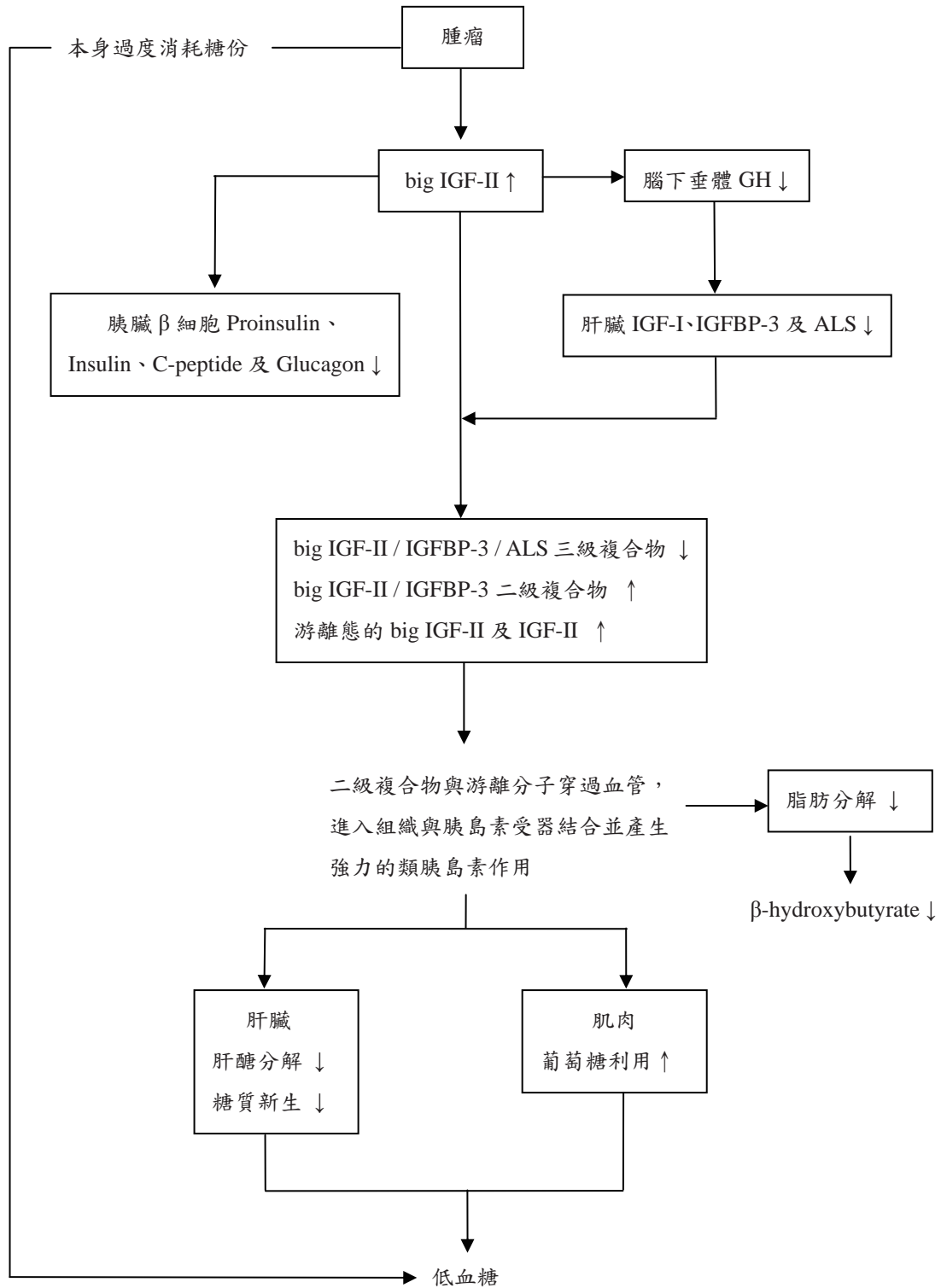
圖三：IGF-II與IGFBP-3及ALS的交互組合。

A. 正常個體：80%的IGF-II會與IGFBP-3及一個醣蛋白(acid labile subunit; ALS)鍵結，組成150-kDa的三級複合物(ternary complex)。其餘20%的IGF-II會以較低分子量，50-kDa的二級複合物，IGF-IGFBP-3形式存在，極少以游離態存在。

B. NICTH患者：big IGF-II與IGFBP-3結合的二級複合物會形成空間阻礙(steric hindrance)，無法與ALS形成穩定的三級複合物；另外體內ALS合成減少，這兩種因素皆會造成二級複合物轉化成三級複合物的能力下降，導致血中二級複合物含量上升，占了80%，而三級複合物的含量則降至20%。

註：IGF-2-oma是特指分泌big IGF-II的non-islet cell tumor。

摘錄自ref 10. figure 4。



圖四：NICTH引起低血糖的示意圖。

腫瘤組織除了本身過量消耗糖份外，最主要的原因還是藉由分泌過量的big IGF-II與IGFBP-3結合形成二級複合物，然而由於空間阻礙(steric hindrance)的關係，無法再與ALS鍵結形成三級複合物。另外，游離態的big IGF-II及IGF-II的含量也會相對增加。這些二級複合物與游離分子容易穿過血管，進入組織與胰島素受器結合並產生強力的類胰島素作用，如促進周邊組織過度利用葡萄糖，抑制肝臟的葡萄糖輸出及脂肪分解而引發低血糖。另一方面，big IGF-II也會抑制胰島素、生長素及升糖素的分泌；生長素的減少連帶使IGF-I、IGFBP-3及ALS的生成也跟著下降，進而造成二級複合物與游離分子再度增加而加重低血糖。

摘錄並修改自 ref 3. figure 4。

(insulinoma)、胃繞道術後併發低血糖(post-gastric bypass hypoglycemia; PGBH)、胰島素自體免疫症候群(insulin autoimmune syndrome; IAS)、誤食或惡意吞服胰島素刺激劑亦為發生低血糖症的重要原因。

診斷NICTH主要依據患者的臨床表現及生化學的檢驗。由於IGF-I及IGF-II並非常規的篩檢項目，所以通常是在有特異性的臨床表徵或其他疾病檢查過程中而懷疑是NICTH時才會檢測。NICTH病患是呈現低胰島素血症(hypoinsulinemia)，實驗室檢查可以發現在低血糖時，血漿胰島素濃度 $< 3 \mu\text{U/ml}$ 、前胰島素(proinsulin) $< 5 \text{ pmol/L}$ 、C-胜肽(C-peptide) $< 0.2 \text{ nmol/L}$ 以及血漿酮體 $\beta$ -hydroxybutyrate $\leq 2.7 \text{ mmol/L}$ <sup>23</sup>，這是與胰島素瘤(insulinoma)實驗室檢驗的重要區別(請參見表二)。其他生化檢驗特點主要是血漿IGF-I的濃度會下降( $< 100 \text{ ng/ml}$ )，而IGF-II的濃度可能會因為實驗室檢測方法的不同而呈現上升或正常(參考值 $275\sim 750 \text{ ng/ml}$ )的情形。因此我們可利用IGF-II / IGF-I的比率來評估IGF-II分泌是否異常增多。當IGF-II / IGF-I比

率大於3時，代表IGF-II分泌增加；尤其是大於10時，更具有診斷意義<sup>8,10</sup>。

一般而言，對於NICTH的患者，我們可藉由IGF-II / IGF-I比率來當作有效的篩選檢驗工具。唯要注意的是在敗血症與嚴重營養不良的病患，其IGF-II / IGF-I比率也會升高，不過IGF-II和IGF-I的濃度皆會呈現低下的現象<sup>24</sup>。

當然診斷NICTH最直接的證據就是利用粒度排阻層析法(size-exclusion chromatography)來測定血液中big IGF-II值；尤其是近年來，Miraki-Moud等人曾發表以tricine-SDS凝膠電泳(tricine-SDS-PAGE)及免疫墨點分析(immunoblot)方法更可快速檢測血漿中big IGF-II的濃度<sup>25</sup>。然而因為NICTH是非常罕見的疾病，目前除少數實驗室做研究外，在台灣尚未應用在臨床上。

一旦確定是NICTH，應盡快用傳統的影像學檢查(CT/MRI)或核醫掃描來進行腫瘤定位。當影像診斷不確定時，可以利用氟-18去氧葡萄糖正子造影(FDG-PET)更精確的偵測出腫瘤的相關解剖位置。

表二：各種不同原因發生低血糖時的實驗室檢查結果

診斷	低血糖型式	Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )	Proinsulin (pmol/L)	C-peptide (nmol/L)	$\beta$ -hydroxybutyrate (mmol/L)	IGF-I	IGF-II	IGF-II: IGF-I ratio	胰島素抗體
正常人	無	$< 3$	$< 5$	$< 0.2$	$> 2.7$	正常	正常	正常	無
外源性胰島素	空腹或飯後	$\gg 3$	$< 5$	$< 0.2$	$\leq 2.7$	正常	正常	正常	無
胰島素瘤	空腹	$\geq 3$	$\geq 5$	$\geq 0.2$	$\leq 2.7$	正常	正常	正常	無
PGBH, NIPHS	飯後	$\geq 3$	$\geq 5$	$\geq 0.2$	$\leq 2.7$	正常	正常	正常	無
口服降血糖藥	空腹或飯後	$\geq 3$	$\geq 5$	$\geq 0.2$	$\leq 2.7$	正常	正常	正常	無
IAS	空腹或飯後	$\gg 3$	$\gg 5$	$\gg 0.2$	$\leq 2.7$	正常	正常	正常	有
NICTH	空腹	$< 3$	$< 5$	$< 0.2$	$\leq 2.7$	下降	正常或上升	上升	無

註：PGBH, post-gastric bypass hypoglycemia.

NIPHS, noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome.

IAS, insulin autoimmune syndrome.

摘錄並修改自 ref 9. Table 1。



## 治療

當低血糖症發生時，首先應即時給予靜脈滴注葡萄糖溶液或升糖素注射，矯正嚴重低血糖以避免中樞神經系統不可逆性的損傷。另可增加進食量及進食次數。另一方面，對於臨床確診為NICTH的患者，需針對其病因進行進一步治療。

### 一、減少腫瘤組織的大小

外科手術為最具成效的治療，在切除分泌過量big IGF-II的腫瘤組織後，因NICTH引起的代謝紊亂及低血糖症通常可以完全消除<sup>10</sup>。若無法手術切除的話，像上皮細胞來源的腫瘤如肝癌等也可施行適當的減積手術(debulking surgery)以縮小腫瘤<sup>10</sup>。如因為腫瘤浸潤周圍組織、遠處廣泛轉移或病況較差而不適合接受手術時，文獻上顯示其他保守治療方式，如放射線治療、化學治療或選擇性腫瘤栓塞法，也可以抑制腫瘤組織過度分泌big IGF-II，以緩解低血糖<sup>26</sup>。

### 二、藥物治療

當病況無法接受開刀或其他治療方式時，除了滴注葡萄糖溶液也應給予其他藥物以避免反覆性的低血糖發作。在一系列的病例報告及研究當中，已被證實有效的治療藥物包括糖皮質素 (glucocorticoids)、升糖素 (glucagon) 及人類重組生長素 (recombinant human growth hormone; rhGH)。至於Diazoxide和體抑素類似物(Somatostatin Analogues)如Octreotide因缺乏對照比較，尚不能證明確切療效，目前並不建議使用<sup>9</sup>。糖皮質素在緩解低血糖方面則是最有效的用藥，此類藥物藉由刺激肝臟糖質新生 (gluconeogenesis)、抑制周邊組織對葡萄糖的攝取及增加big IGF-II的清除率而減少體內big IGF-II的含量。糖皮質素的效用取決於腫瘤侵犯的程度及所用的劑量(dose-dependent)，一般建議初始劑量為每天30~60mg，再根據病況調整以達到緩解的目的<sup>27</sup>。升糖素也可經由增加肝醣分解(glycogenolysis)及糖質新生效應來改

善低血糖，建議劑量為每小時0.06~0.30 mg靜脈滴注<sup>28</sup>。另有研究證實rhGH在超生理劑量下(supraphysiological doses)，每天3~12 mg除了可減少周邊組織攝取葡萄糖外，還可刺激肝臟分泌IGFBP-3及ALS，使其形成三級複合物，減少big IGF-II穿過血管與組織中的胰島素受器結合，從而改善NICTH所導致的低血糖<sup>29</sup>。其可與糖皮質素併用，以減少類固醇的用量及長期使用對人體的影響<sup>29</sup>。另一擾人的問題是rhGH會增加IGF-I，有可能會加速腫瘤的生長。基於上述理由，rhGH應保留給癌症末期併NICTH的病患使用。然而整體看來，此類患者的預後很差，治療效果均不佳。

## 結論

NICTH 是一類臨床較少見的腫瘤伴生症候群，其發生率往往被低估且被臨床處置忽視，主要病因與 big IGF-II 分泌增加導致其類胰島素的作用增強有關，腫瘤組織本身的消耗只是次要因素。如果腫瘤患者出現不明原因的低血糖時，應進行必要的檢查並排除其他原因。低血糖，低胰島素與低 C-peptide "triad" 常提示 NICTH 的可能性。診斷上主要是測定血液中big IGF-II 的濃度，但因國內只有特殊實驗室有在檢測，因此只能利用 IGF-II / IGF-I 比率及病理結果來確立診斷。治療的最重要原則就是早期手術治療，因為能否完全切除是影響預後的關鍵因素。如不能切除，其他保守治療及藥物聯合介入方式，也可緩解低血糖症。

## 參考文獻

1. Doege KW. Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 1930; 92: 955-61.
2. Potter RP. Intrathoracic tumours. Case report. *Radiology* 1930; 14: 60-1.
3. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 979-93.
4. Iglesias P, Diez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R147-57.
5. Marks V & Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Endocrine-Related Cancer* 1998; 5: 111-29.
6. Nonislet cell tumor hypoglycemia. ©2014 UpToDate®.



7. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 211-6.
8. Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, Hoffman T, Murray J. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update review on the Doege-Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 45.
9. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 713-22.
10. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocr Rev* 2013; 34: 798-826.
11. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: an analysis of 110 patients treated in a single institution. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1632-37.
12. Rosseel L, De Leu N, Van Hecke W, Unuane D. A rare case of hypoglycemia in a patient with elevated right hemidiaphragm. *BMJ Case Rep* 2012. pii: bcr0320125972.
13. Tani Y, Tateno T, Izumiya H, Doi M, Yoshimoto T, Hirata Y. Defective expression of prohormone convertase 4 and enhanced expression of insulin-like growth factor-II by pleural solitary fibrous tumor causing hypoglycemia. *Endocr J* 2008; 55: 905-11.
14. Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the *Igf2* gene. *Nature* 2000; 405: 482-85.
15. Chen CL, Ip SM, Cheng D, Wong LC, Ngan HY. Loss of imprinting of the IGF-II and H19 genes in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 474-79.
16. Lawson EA, Zhang X, Crocker JT, Wang WL, Klibanski A. Hypoglycemia from IGF2 overexpression associated with activation of fetal promoters and loss of imprinting in a metastatic hemangiopericytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2226-31.
17. Ratajczak MZ, Shin DM, Schneider G, Ratajczak J, Kucia M. Parental imprinting regulates insulin-like growth factor signaling: a Rosetta Stone for understanding the biology of pluripotent stem cells, aging and cancerogenesis. *Leukemia* 2013; 27: 773-9.
18. Hizuka N, Fukuda I, Takano K, et al. Serum high molecular weight form of insulin-like growth factor II from patients with non-islet cell tumor hypoglycemia is O-glycosylated. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2875-7.
19. Hoekman K, van Doorn J, Gludemans T, et al. Hypoglycemia associated with the production of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein 6 by a haemangiopericytoma. *J Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 247-53.
20. van Doorn J, Hoogerbrugge CM, Koster JG, et al. Antibodies directed against the E region of pro-insulin-like growth factor-II used to evaluate non-islet cell tumor-induced hypoglycemia. *J Clin Chem* 2002; 48: 1739-50.
21. Koch CA, Rother KI, Roth J. Tumor hypoglycemia linked to IGF-II. In *Contemporary Endocrinology: The IGF System* Edited by: Rosenfeld R, Roberts C. Humana Press Inc, Totowa, NJ; 1999: 675-98.
22. Trivedi N, Mithal A, Sharma AK, et al. Non-islet cell tumour induced hypoglycemia with acromegaloid facial and acral swelling. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 433-5.
23. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
24. Clark MA, Hentzen BT, Plank LD, Hill GI. Sequential changes in insulin-like growth factor I, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 363-70.
25. Miraki-Moud F, Grossman AB, Besser M, Monson JP, Camacho-Hübner C. A rapid method for analyzing serum pro-insulin-like growth factor-II in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3819-23.
26. de Boer J, Jager PL, Wiggers T, et al. The therapeutic challenge of a nonresectable solitary fibrous tumor in a hypoglycemic patient. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 478.
27. Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 457-60.
28. Marks V, Teale J. Tumours producing hypoglycemia. *Endocr Relat Cancer* 1998; 5: 111-29.
29. Bourcigaux N, Arnault-Ouary G, Christol R, Périn L, Charbonnel B, Le Bouc Y. Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia. *Clin Ther* 2005; 27: 246-51.

# Non-islet Cell Tumor Hypoglycemia (NICTH)

Mao-Sheng Chen<sup>1,2</sup>, Pi-Jung Hsiao<sup>2</sup>, and Shyi-Jang Shin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Antai Tian-Sheng Memorial Hospital, Pintong, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) is an exceptional rare but critical para-neoplastic complication. It mainly occurs in patient with malignancy or some other large benign solid tumors. Tumors of mesenchymal or hepatic origin are most commonly reported with solitary fibrous tumor and/or mesothelioma, hemangiopericytoma and hepatocellular carcinoma in that sequence. Massive tumor burden with glucose consumption may be considered as the cause of hypoglycemia before. However, recent studies have demonstrated that excessive production of the big-IGF-II or incompletely processing IGF-II precursors (pro-IGF-II) by tumor is the main etiology of hypoglycemia. Tumor-derived big IGF-II primarily forms smaller complexes with IGF binding proteins to increase serum concentration of the free, unbound IGFs, which can easily cross the capillary membrane to act on insulin receptors leading to hypoglycemia. Diagnosis of the NICTH includes typical symptom/sign fulfilled with Whipple's triad of hypoglycemia, high level of serum big IGF-II, high ratio of IGF-II / IGF-I (>3), low levels of serum insulin, C-peptide and  $\beta$ -hydroxybutyrate. Tumor localization, focusing chest, abdomen or pelvis, is suggested to detect by conventional radiologic imaging, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography or radionuclide scan. The most effective therapeutic strategy for NICTH is aimed for complete removal of the tumor or reduction of the tumor mass. Otherwise, alleviating hypoglycemia is substantially significant, when curative resection is no longer possible. The strategies include continuous administration of glucose, use of glucocorticoid, glucagon, or recombinant human growth hormone. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 20-29)