

腹腔内再発を認めた類上皮型腎血管筋脂肪腫の1例

藤原 真希, 星山 英泰, 高橋 雄大, 高島 靖
河野 有香, 上田 政克, 川西 博晃, 奥村 和弘
天理よろづ相談所病院泌尿器科

A CASE OF RENAL EPITHELIOID ANGIOMYOLIPOMA WITH RECURRENCE IN THE ABDOMINAL CAVITY

Maki FUJIWARA, Akihiro HOSHIYAMA, Takehiro TAKAHASHI, Yasushi TAKASHIMA, Yuka KOHNO, Masakatsu UEDA, Hiroaki KAWANISHI and Kazuhiro OKUMURA
The Department of Urology, Tenri Hospital

A 37-year-old man with no symptoms or family history of tuberous sclerosis complex presented to our hospital with abdominal pain in 2013. Abdominal computed tomography (CT) revealed a rupture in the right renal angiomyolipoma (AML) having a maximum diameter of 7 cm. He had undergone a transarterial embolization. Follow-up CT showed an increase in the size of the right tumor to 11 cm, and therefore, right nephrectomy was performed in 2016. The diagnosis of epithelioid AML (EAML) was confirmed. In 2019, he was diagnosed with a solitary tumor near right-sided transverse colon, which was resected and showed recurrence of EAML. He was disease-free 6 months after surgery. EAML has malignant potential, with 30–50% of reported EAML cases resulting in local recurrence or distant metastasis. Previous recurrence or metastasis may occur 0.25–12 years postoperatively. Furthermore, multiple and unresectable recurrences or metastases, arising early in the postoperative period may lead to a poor outcome. Therefore, close and long-term follow-up is required.

(Hinyokika Kiyō 66 : 229-234, 2020 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_66_7_229)

Key words : Renal epithelioid angiomyolipoma, Recurrence, Abdominal cavity

緒 言

類上皮型腎血管筋脂肪腫 (epithelioid angiomyolipoma : 以下 EAML) は好酸性の細胞質と類円形腫大核を有する類上皮細胞が増殖する AML の一亜型である。約30~50%に再発・転移を認め、悪性の経過をた

どる可能性がある¹⁾今回、腹腔内再発を認めた EAML の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 37歳, 男性
主 訴 : 腹痛

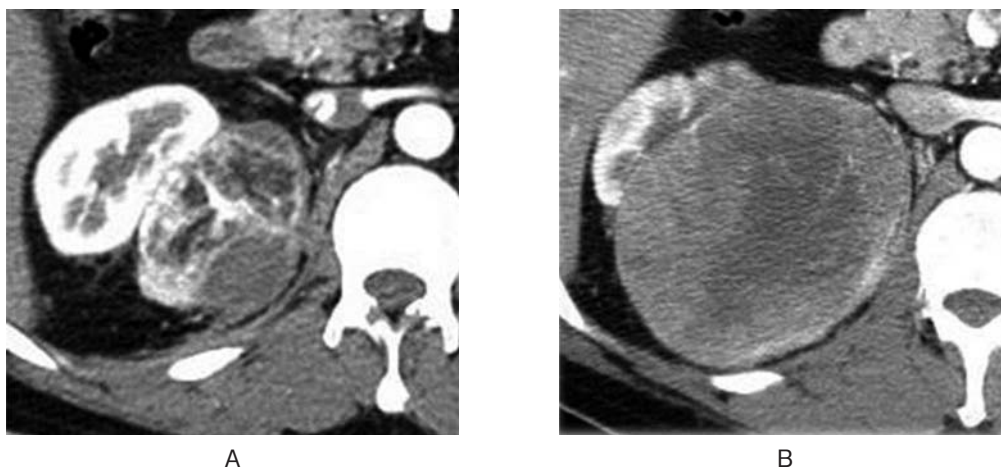


Fig. 1. (A) In 2013, contrast-enhanced CT showed a right renal tumor (7 cm-diameter) with fatty density pattern (-70 HU) and radiologic diagnosis was AML. (B) In 2016, CT showed an increase in the size of the right tumor to 11 cm with little fat component and hypervascularity.

既往歴：特記すべきことなし。頭部 MRI で異常所見なし。

家族歴：父が右眼窩 MALT リンパ腫，甲状腺癌，両側腎嚢胞，右腎周囲脂肪肉腫，右びまん型腱滑膜巨細胞腫。

現病歴：2013年3月に腹痛を主訴に受診した。CT 検査で -70 HU と脂肪濃度を呈する 7 cm の右腎 AML の自然破裂と診断し (Fig. 1A)，動脈塞栓術を施

行した。腹部超音波検査で経過をみていたところ，2016年に 11 cm まで増大した。造影 CT 検査で脂肪成分の乏しい多血性腫瘍であった (Fig. 1B)。腎静脈塞栓および遠隔転移は認めなかった。腎細胞癌 cT2bN0M0 と診断し，開腹右腎摘除術を施行した。手術時間は 4 時間 45 分，出血量は 930 ml であった。腫瘍と下大静脈は癒着していたが，手術前の CT で下大静脈への浸潤所見はなく，剥離できたため，下大静

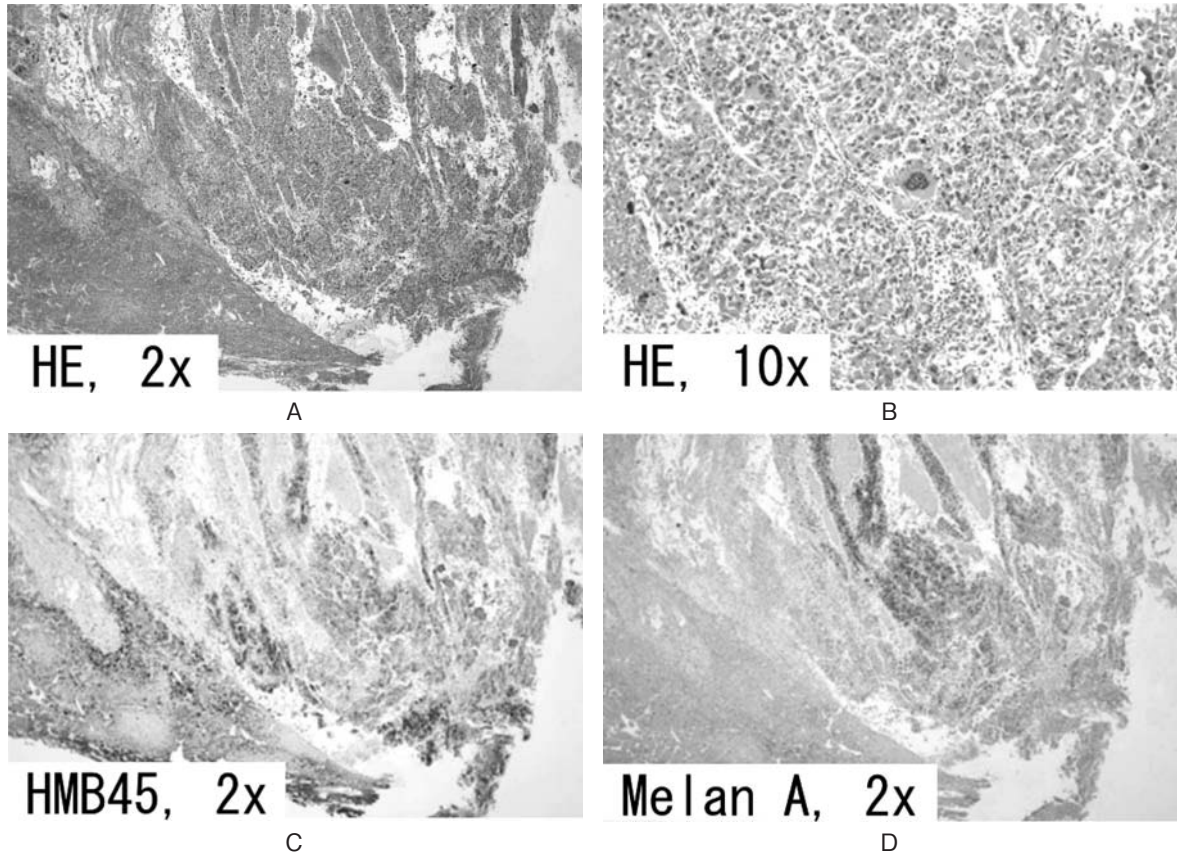


Fig. 2. The histology of right nephrectomy showed hemorrhagic necrosis (A, objective lens, $\times 2$) and epithelioid cells with eosinophilic cytoplasm (B, objective lens, $\times 10$). The immunohistochemical profile revealed an intense expression of HMB45 (C, objective lens, $\times 2$) and Melan A (D, objective lens, $\times 2$).

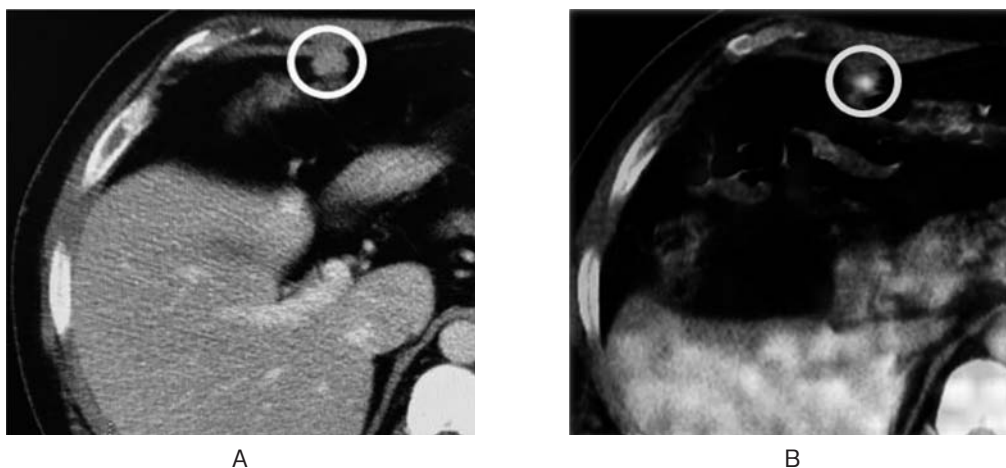


Fig. 3. CT (A) and FDG-PET (B) revealed FDG-avid mass located near the right-sided transverse colon.

脈の合併切除は行わなかった。病理学的には、好酸性の細胞質と核異型を有する類上皮型細胞を腫瘍中心部の70~80%に認めた。2~3/10 hpfの核分裂像と出血壊死がみられたが、脈管浸潤はみられなかった。免疫染色ではメラノサイトマーカーのHMB45とMelan Aが陽性であり、EAMLと診断した (Fig. 2)。

2017年のCT検査で左腎に1cmの濃染結節を認め、淡明細胞型腎細胞癌もしくはEAMLの転移と考え、後腹膜アプローチでロボット支援腎部分切除術を施行した。病理結果は淡明細胞型腎細胞癌pT1aであった。右EAMLと左腎癌の術後再発・転移の評価として3~6か月ごとにCT検査を施行した。

2019年3月のCT検査で横行結腸右側近傍に1.5cmの腫瘤を認めた (Fig. 3A)。他の遠隔転移がないかを確認するためにFDG-PET検査を施行し、横行結腸近傍の腫瘤のみに異常集積を認めた (Fig. 3B)。下部消化管内視鏡検査も施行し、横行結腸粘膜に異常はみられなかった。

手術所見: EAMLの転移と考え、開腹腫瘍摘除術を施行した。手術時間は1時間55分、出血は少量であった。

仰臥位とし、開腹右腎摘除術のchevron切開に沿って、皮膚切開を行った。腫瘤は横行結腸と癒着してお

り、横行結腸漿膜と合併切除した。

病理組織学的所見: 好酸性の細胞質を有する類上皮細胞を認め、HMB45とMelan Aは弱陽性であり、EAMLの再発と診断した (Fig. 4)。横行結腸漿膜への浸潤はみられなかった。

術後経過: 術後6か月が経過し、再発は認めていない。

考 察

EAMLは好酸性の細胞質と類円形腫大核を有する類上皮細胞が増殖するAMLの一亜型である。脂肪の占める割合は5%未満と乏しく、単純CT検査では通常型AMLと異なり、高吸収域を呈する²⁾。造影CT検査では出血や壊死で不均一な像を呈し、腎細胞癌との鑑別は困難である³⁾。近年の免疫染色の進歩でメラノサイトマーカーであるHMB45やMelan Aが陽性であることから腎細胞癌と鑑別可能であることが示唆されている。但し、microphthalmia-associated transcription factor translocation-associated renal cell carcinomaやeosinophilic solid and cystic renal cell carcinomaはHMB45やMelan Aが陽性となるため、核や細胞の形態を評価し、必要に応じてPAX8の染色を追加する⁴⁾。

EAMLは約30~50%に再発・転移を認め、悪性の

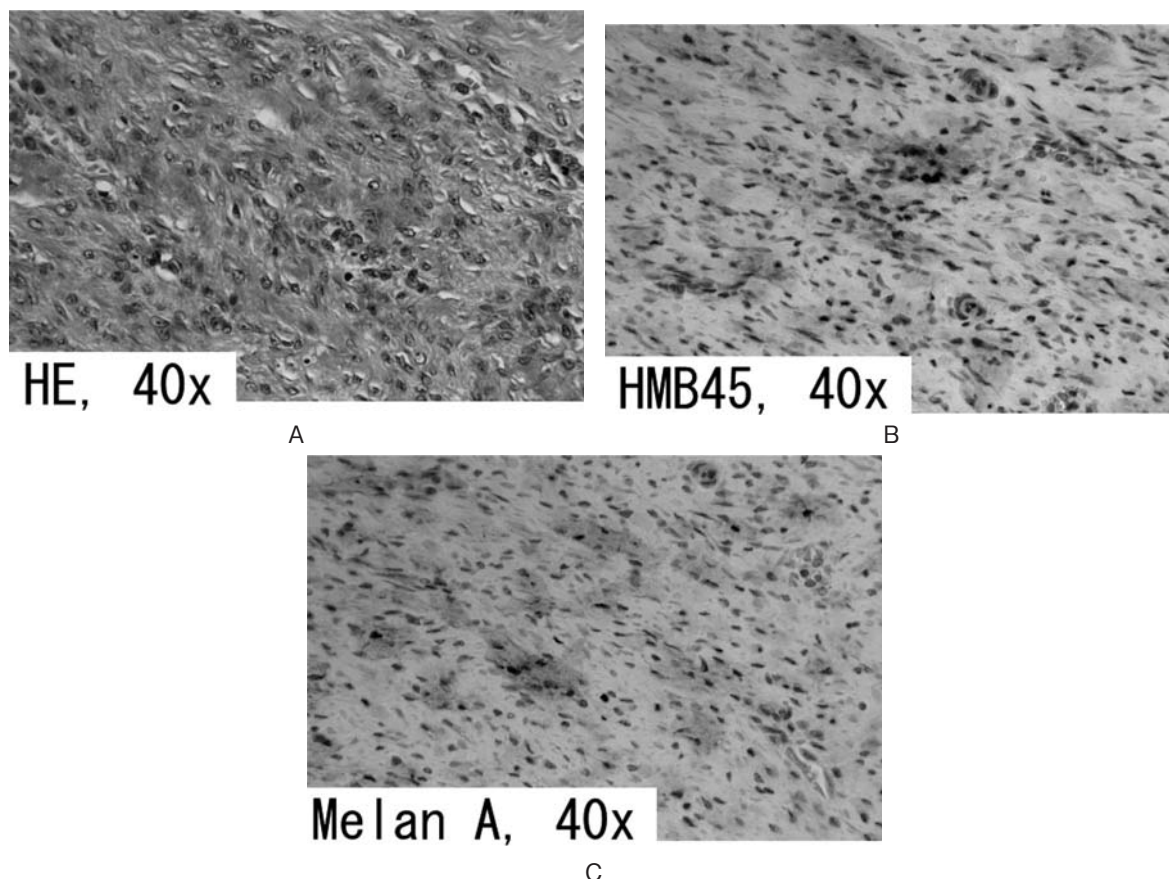


Fig. 4. The histology of recurrence tumor showed epithelioid cells with eosinophilic cytoplasm (A). HMB45 (B) and Melan A (C) were weakly positive (objective lens, $\times 40$).

経過をたどる可能性がある。転移部位は肝臓が63%、肺が25%と多く、腹腔内は稀である¹⁾。WolfらはEAMLに対する開腹腎摘除術中に腫瘍が破裂し、術後に腹腔内再発を認めたと報告している⁵⁾。本症例では開腹腎摘除術中に腫瘍の破裂は認めなかったが、腫瘍と下大静脈が強固に癒着しており、剥離の際に腫瘍が露出し、播種した可能性は否定できない。経腹膜到達法で腎摘除術を施行し、腫瘍の破裂や周囲の癒着があった場合には、腹腔内再発の可能性を念頭に置いて経過をみる必要がある。

EAMLの経過観察の方法については定まっていない。調べうる限りでは、再発・転移を来したEAMLは25例報告されている。再発・転移を切除した12例 (Fig. 5A)⁵⁻¹⁶⁾と切除しなかった13例 (Fig. 5B)^{5,17-27)}についてEAMLと診断してから再発・転移までの期間を示した。再発・転移は1年以内と早期から10年以上経過した晚期までみられた。再発・転移部位を切除しなかった症例は早期に再発・転移が多発し、十分な治療介入ができず、予後不良であった。

Neseらは、EAMLの再発予測因子として、①結節性硬化症あるいは通常型AMLの合併、②7cm以上の腫瘍径、③被膜外進展もしくは腎静脈浸潤、④癌腫様の増殖形態、⑤壊死を挙げている。再発率は当てはまる再発予測因子が1個以下では15%であったが、2, 3個では64%、4, 5個では100%と報告している³⁾。本症例は②7cm以上の腫瘍径、④癌腫様の増殖形態、⑤壊死の3個が当てはまった。また、Brimoらは核異型を有する類上皮細胞が70%以上、核分裂像が2/10 hpf以上、異型核分裂像、壊死のうち3項目以上を満たす場合に悪性の可能性が高いと報告しており²⁸⁾、本症例は類上皮細胞と核分裂増の割合と壊死が当てはまった。再発リスクが高い症例では、限局性腎癌の術後再発・転移と類似した経過をたどるものがみられ、腎癌に準じた厳密かつ長期間の経過観察が必要であろう。

EAMLに特異的な血中マーカーは同定されておらず、胸腹部造影CTで経過観察することが望ましい¹¹⁾。さらにFDGの集積は通常型AMLでは乏しい

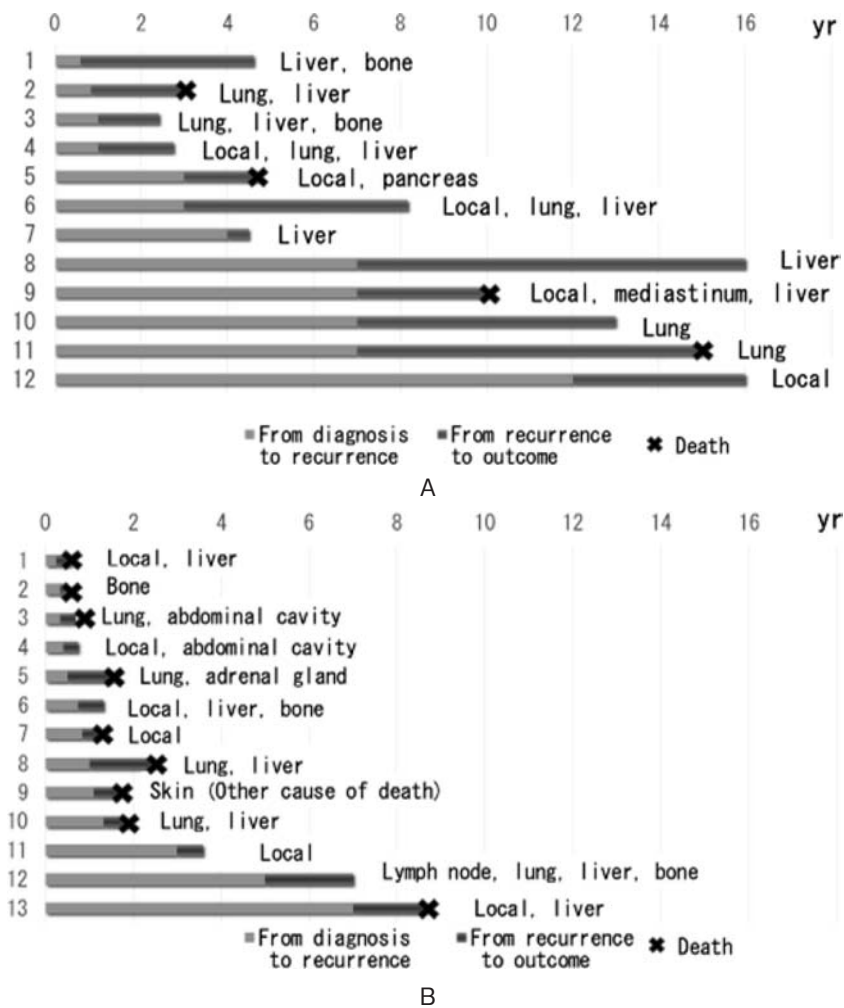


Fig. 5. Swimmer's plot depicting the time course of EAML from diagnosis to first recurrence and death or date of the last follow-up in patients treated with resection of recurrence tumor or metastases (A) and without resection (B).

が, EAML では比較的高く集積すると報告されており²³⁾, EAML の遠隔転移や他の悪性腫瘍を検索する目的で治療介入前に FDG-PET を行う意義はあると考えられる。

EAML の再発・転移に対する治療も定まってはいるが, 切除可能であれば切除することが望ましいと報告されている²²⁾。切除できない場合, 結節性硬化症に伴う AML に対しては mTOR 阻害薬の有効性が示されているが²⁹⁾, 結節性硬化症の既往がない AML でも mTOR 経路が活性化していると報告されており³⁰⁾, EAML に対する有効性の評価が今後求められる。

結 語

右類上皮型腎血管筋脂肪腫と診断後, 3年で腹腔内に再発した症例を経験した。類上皮型腎血管筋脂肪腫は悪性の経過をたどる可能性があり, 厳密かつ長期間の経過観察が望ましい。

本論文の要旨は, 第242回日本泌尿器科学会関西地方会(2019年10月)で報告した。

文 献

- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al.: PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* **452**: 119-132, 2008
- Halpenny D, Snow A, McNeill G, et al.: The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* **65**: 99-108, 2010
- Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al.: Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* **35**: 161-176, 2011
- Tretiakova MS: Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma mimicking epithelioid angiomyolipoma: series of 4 primary tumors and 2 metastases. *Hum Pathol* **80**: 65-75, 2018
- Wolff N, Kabbani W, Bradley T, et al.: Sirolimus and temsirolimus for epithelioid angiomyolipoma. *J Clin Oncol* **28**: e65-68, 2010
- Espinosa M, Roldan-Romero JM, Duran I, et al.: Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. *BMC Cancer* **18**: 561, 2018
- Higa F, Uchihara T, Haranaga S, et al.: Malignant epithelioid angiomyolipoma in the kidney and liver of a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: lack of response to sirolimus. *Intern Med* **48**: 1821-1825, 2009
- Kohno J, Matsui Y, Yamasaki T, et al.: Role of mammalian target of rapamycin inhibitor in the treatment of metastatic epithelioid angiomyolipoma: a case report. *Int J Urol* **20**: 938-941, 2013
- Takahashi N, Kitahara R, Hishimoto Y, et al.: Malignant transformation of renal angiomyolipoma. *Int J Urol* **10**: 271-273, 2003
- Wyluda E, Baquero G, Lamparella N, et al.: Fatal malignant metastatic epithelioid angiomyolipoma presenting in a young woman: case report and review of the literature. *Rare Tumors* **5**: e46, 2013
- Akbar A, Mushtaq S, Syad A, et al.: Liver metastasis from a renal epithelioid angiomyolipoma: a case report. *Ann of Clin Case Rep* **1**: 1074, 2016
- Ge X, Xue X, Zhang G, et al.: Successful treatment of liver and abdomen metastasis of renal epithelioid angiomyolipoma with apatinib: a case report. *Transl Cancer Res* **6**: 1015-1019, 2017
- Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F, et al.: Renal epithelioid angiomyolipoma with malignant features: histological evaluation and novel immunohistochemical findings. *Pathol Int* **64**: 133-141, 2014
- Shigenobu T, Kohno M, Emoto K, et al.: A solitary metastatic lung tumor slow-growing with late onset from renal epithelioid angiomyolipoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **20**: 445-448, 2014
- Li J, Zhu M, Wang Y-L: Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney with pulmonary metastases and p53 mutation. *World J Surg Oncol* **10**: 213, 2012
- De Bree E, Stamatiou D, Chryssou E, et al.: Late local, peritoneal and systemic recurrence of renal angiomyolipoma: a case report. *Mol Clin Oncol* **10**: 43-48, 2019
- Luo J, Liu B, Wang Y, et al.: Comprehensive clinical and pathological analysis of aggressive renal epithelioid angiomyolipoma: report of three cases. *Oncotargets Ther* **7**: 823-827, 2014
- Huang K-H, Huang C-Y, Chung S-D, et al.: Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *J Formos Med Assoc* **106**: 51-54, 2007
- Wang H, Zhan H, Yao Z, et al.: Malignant renal epithelioid angiomyolipoma with TFE3 gene amplification mimicking renal carcinoma. *Clin Nephrol Case Stud* **6**: 11-15, 2018
- Bani MA, Laabidi B, Rejeb SB, et al.: A rare highly aggressive tumor of the kidney: the pure epithelioid angiomyolipoma. *Urol Case Rep* **18**: 52-53, 2018
- Chuang CK, Lin HCA, Tasi HY, et al.: Clinical presentations and molecular studies of invasive renal epithelioid angiomyolipoma. *Int Urol Nephrol* **49**: 1527-1536, 2017
- Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al.: A four-year follow-up study of renal epithelioid angiomyolipoma: a multi-center experience and literature review. *Sci Rep* **5**: 10030, 2015
- Faria E, Turturro F, Rao P, et al.: Malignant epithelioid angiomyolipoma: tumor and metabolic response to everolimus as evaluated with positron

- emission tomography. *Clin Genitourin Cancer* **11**: e1-5, 2013
- 24) Guo B, Song H, Yue J, et al.: Malignant renal epithelioid angiomyolipoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* **11**: 95-98, 2016
- 25) Shitara K, Yatabe Y, Mizota A, et al.: Dramatic tumor response to everolimus for malignant epithelioid angiomyolipoma. *Jpn J Clin Oncol* **41**: 814-816, 2011
- 26) Tayal J, Doval DC, Kamboj M, et al.: Case report of everolimus-induced sustained partial response in metastatic renal epithelioid angiomyolipoma. *Turk J Urol*: 66915, 2018
- 27) Qiao LD, Chen S, Tian C, et al.: From angiomyolipoma to malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney, a case report with a history of eight years. *Int J Clin Exp Med* **8**: 21252-21256, 2015
- 28) Fadi B, Brian R, Charles G, et al.: Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* **34**: 715-722, 2010
- 29) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **381**: 817-824, 2013
- 30) Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al.: Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol* **38**: 1361-1371, 2007

(Received on December 23, 2019)
(Accepted on April 7, 2020)