

巨大腎血管筋脂肪腫自然破裂を契機に 発見された結節性硬化症の1例

小林 瑞貴¹, 齋藤 満¹, 秋濱 晋¹, 熊澤 光明²
五十嵐龍馬¹, 山本 竜平¹, 高山孝一郎¹, 鶴田 大¹
井上 高光¹, 成田伸太郎¹, 土谷 順彦³, 佐藤 滋⁴
羽渕 友則¹

¹秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座, ²大曲厚生医療センター泌尿器科
³山形大学医学部腎泌尿器外科学講座, ⁴秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX DETECTED BY SPONTANEOUS RUPTURE OF A GIANT RENAL ANGIOMYOLIPOMA: A CASE REPORT

Mizuki KOBAYASHI¹, Mitsuru SAITO¹, Susumu AKIHAMA¹, Teruaki KUMAZAWA²,
Ryoma IGARASHI¹, Ryohei YAMAMOTO¹, Koichiro TAKAYAMA¹, Hiroshi TSURUTA¹,
Takamitsu INOUE¹, Shintaro NARITA¹, Norihiko TSUCHIYA³, Shigeru SATOH⁴
and Tomonori HABUCHI¹

¹The Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Omagari Kousei Medical Center

³The Department of Urology, Yamagata University, Faculty of Medicine

⁴Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

A woman in her 30s was admitted with abdominal pain and nausea. CT scan revealed a spontaneous rupture of the right giant renal angiomyolipoma, and trans-arterial embolization was performed successfully. With further examination, she was found to be affected with tuberous sclerosis complex (TSC) and she finally was treated with everolimus for prevention of recurrent spontaneous-rupture of renal angiomyolipoma.

(Hinyokika Kiyo 63 : 111-114, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_3_111)

Key words : Renal angiomyolipoma, Everolimus

緒 言

腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma, 以下 AML) とは血管・平滑筋・脂肪成分からなる良性腫瘍で, 増大すると圧迫症状や破裂を来すことがある。また, 結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, 以下 TSC) は, 顔面血管線維腫, てんかん発作および精神発達遅滞を3主徴とし, 様々な臓器に過誤腫性病変を認める疾患であり, AMLを合併する例も多い。今回, 巨大腎 AML 自然破裂を契機に結節性硬化症と診断し, 塞栓術施行後に AML の縮小目的に mTOR 阻害薬を導入した1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

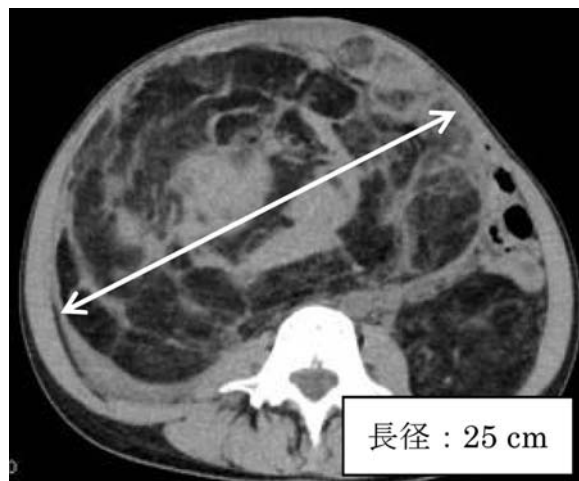
患 者 : 30歳代, 女性
主 訴 : 腹痛, 嘔吐
既往歴 : 29歳時 臀部皮下腫瘍切除
家族歴 : 特記すべきことなし
現病歴 : 20歳頃から前医で両側腎の AML をフォ

ローされていた。2014年11月に腹痛, 嘔吐で前医に救急搬送。収縮期血圧 60 mmHg 台とショックバイタルであり, Hb 7.4 g/dl と著明な貧血を認め, CT で右腎 AML の自然破裂と診断された。同日緊急入院し, 動脈塞栓療法 (trans-arterial embolization, 以下 TAE) が施行された。赤血球4単位輸血し Hb 9.7 g/dl まで上昇したものの再び Hb 7.5 g/dl と貧血が進行したため, さらに4単位輸血を追加し, 加療目的に当院へ搬送された。

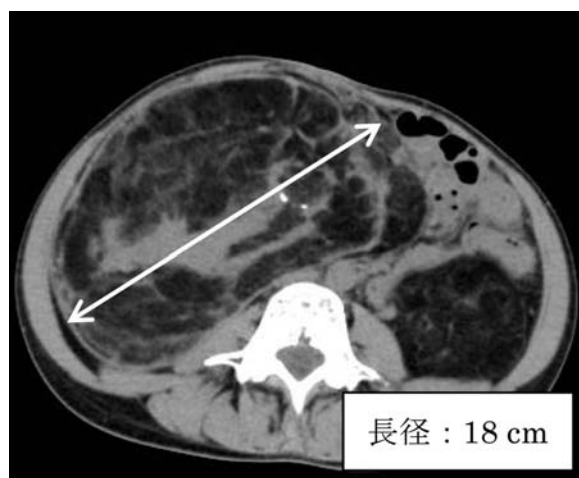
入院時現症 : 身長 155.1 cm, 体重 43.6 kg, 体温 37.5°C, 血圧 150/99 mmHg, 脈拍93/分, SpO₂ 98% (鼻カニューラ 2 l/min)。

意識は清明, 腹部は著明に膨満し, 全体に軽度の圧痛あり。

検査所見 : RBC $500 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 15.1 g/dl, Ht 42.3%, Plt $6.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$, WBC $9,100 / \mu\text{l}$, BUN 15.2 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 101 mEq/l, Ca 7.8 mg/dl, AST 86 IU/l, ALT 55 IU/l, LDH 454 IU/l, TP 5.5 g/dl, Alb 2.9 g/dl, CRP 28.36 mg/dl。



a



b

Fig. 1. a) Abdominal CT scan showed giant AML in the right kidney. Another AML was found in the left kidney as well. b) CT scan showed 24% reduction in the size of the right AML after everolimus administration for four months.

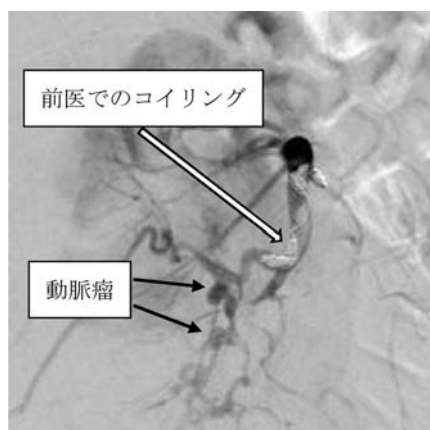


Fig. 2. Angiography showed a few renal aneurysms remaining in the right kidney.



Fig. 3. Chest CT scan demonstrated lymphangiomyomatosis in the bilateral lungs.

Table 1. 結節性硬化症の診断基準

大症状

1. 顔面の血管線維腫または前額部、頭部の結合織よりなる局面
2. 非外傷性多発性爪囲線維腫
3. 3つ以上の白斑 (hypomelanotic macules, three or more)
4. シャグリンパッチ (shagreen patch/connective tissue nevus)
5. 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas)
6. 大脳皮質結節 (cortical tuber)*¹
7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodule)
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
9. 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)
10. 肺リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis)*²
11. 腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma)*²

小症状

1. 歯エナメル質の多発性小腔 (multiple, randomly distributed dental enamel pits)
2. 過誤腫性直腸ポリープ (hamartomatous rectal polyp)*³
3. 骨シスト (bone cyst)*⁴
4. 放射状大脳白質神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines)*^{1,4,5}
5. 歯肉の線維腫 (gingival fibromas)
6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma)*³
7. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)
8. 散在性小白斑 (confetti skin lesions)
9. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst)*³

Definitive TSC : 大症状 2つ, または大症状 1つと小症状 2つ

Probable TSC : 大症状 1つと小症状 1つ

Possible TSC : 大症状 1つ, または小症状 2つ以上

*1 Cortical tuber と cerebral white matter radial migration lines の両症状を同時に認める場合は 1つと考える。*2 Lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma の両症状がある場合は definitive TSC と診断するには他の症状を認める必要がある。*3 組織診断があることが好ましい。*4 レントゲン所見で充分である。*5 3つ以上の radial migration lines は大症状に入れるべきだという意見もある。

画像所見: 腹部 CT で右腎に長径 25 cm の巨大な AML を認め, 腎実質との境界は不明瞭であった. 左腎にも AML を認めた (Fig. 1a). 明らかな後腹膜血腫を認めず, 腫瘍内出血と考えられた.

治療経過: 前医の経過から腫瘍内出血が続いていると判断し, 再度 TAE を施行した. 血管造影では, 明らかな出血を認めなかったものの, 前医で留置されたコイル (Fig. 2 白矢印) の遠位に複数の動脈瘤の残存を認めたため (Fig. 2 黒矢印), エタノールおよびマイクロコイルで塞栓した.

当院での TAE 後の経過は良好で, 貧血の進行を認めなかった. 将来的に AML 増大に伴い再破裂の可能性があることから追加治療が検討された. 両側腎の AML があり, 胸部 CT で肺リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis, 以下 LAM) の所見を認めた (Fig. 3) ことから, 基礎疾患として TSC の存在を疑った. 腎部腫瘍切除時の標本を病理学的に再評価したところ過誤腫の診断を得たため, 日本皮膚科学会の TSC の診断基準 (Table 1) を満たした. 追加治療として手術療法も考慮されたが, 右腎実質と AML との境界が不明瞭であることから右腎部分切除は困難であり, またレノグラムシンチで右腎機能の残存が確認できた (Fig. 4) こと, 左腎にも AML があり将来的に手術が必要となる可能性があることから, 右腎に対する手術療法は行わないこととした. mTOR 阻害薬投与による腫瘍縮小効果, および再破裂のリスクを軽減することを期待し, 2015年1月より everolimus 10 mg/day の投与を開始. 投与18週後の CT では, 内服前と比較し体積比で約30%の縮小を認め (Fig. 1b), 現在も内服を継続している.

考 察

腎 AML は血管, 平滑筋, 脂肪からなる良性腫瘍で, 腎腫瘍全体の0.3%を占めるとされている. 腎

AML に TSC が合併する頻度は20~30%といわれており¹⁾, 反対に, TSC に腎 AML が合併する頻度は60~80%とされている. TSC に合併した腎 AML は, 一般的に両側性で多発し, 腫瘍径も大きい傾向があるとされる²⁾. また, Kingswood らは英国における TSC 症例334例のプロファイルについて報告しており, 診断時に腎 AML が存在する割合は12%であり, 成人発症例でその割合が増加すると述べている³⁾. Brigid らは, TSC の診断に至った症候についての検討をしており, 約半数が痙攣を契機とするものであった. 一方, AML が契機になった例は少なく, 10歳以下では0例, 成人発症例に限ると17% (5/30例) という結果であった. また, 本症例のように AML を認めていたにもかかわらず見逃されていた症例も少ないながら存在していた⁴⁾. さらに, われわれが調べた限りでは AML 自然破裂を契機に発見された TSC の報告はなく, 稀な症例と思われた.

腎血管筋脂肪腫の治療方針としては, Oesterling らが1986年に提唱した指針がよく参照される³⁾. 腫瘍径と症状の有無により治療方針を決定しており, 直径 4 cm 以上で症状がある場合には治療を検討すべきであり, TAE や腎部分切除術などの腎温存療法が望ましいと報告されている. 本邦でも, Yamakado らの計29腎における腎 AML 自然破裂と腫瘍径についての検討⁴⁾によると, 破裂した症例はすべて直径 4 cm 以上であったと報告しており, 前述の治療指針の妥当性を示している. またこの検討の中で, 腫瘍径と動脈瘤径には正の相関があり, 且つ動脈瘤径が大きいほど自然破裂のリスクが有意に高いと報告されている. したがって, 腫瘍の増大に伴って動脈瘤も増大し, 自然破裂のリスクが高まると考えられることから, 腫瘍増大を抑制することは自然破裂のリスクを低下させる可能性があると考えられる.

TAE 後の長期成績について Ramon らは計48腎で検討を行い, TAE 後に増大を来した例が1例あったものの, 再破裂を来した症例は認められなかったと報告している⁵⁾. 本症例においても, TAE 後に無治療で経過を観察するという方針もあったが, AML の増大に伴う再破裂のリスクが高いと判断し追加治療を検討した. 手術療法を選択した場合, 本症例では右腎実質と AML との境界が不明瞭であるため, 部分切除は困難であり腎摘除術が必要となる. レノグラムでは腎実質の位置の問題から両腎の分腎能を同じ条件で比較することはできなかったが, 右腎にも核種の集積を認めることから, 右腎が機能していることが確認できた (Fig. 5). 若年の症例で将来的に左腎の AML も巨大化し, 何らかの処置が必要となる可能性があることを考慮すると, 可及的に腎機能を温存すべきと判断した. そこで右腎摘除術を回避し, また腫瘍の縮小化を

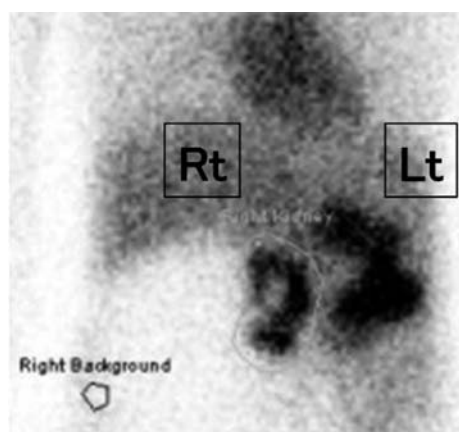


Fig. 4. The right renal function was shown to be well maintained by the renogram-scintigraphy using ^{99m}Tc-MAG3.

図ることで再破裂のリスクを軽減する目的で mTOR 阻害剤投与を選択した。

TSC に伴う腎 AML に対する mTOR 阻害薬 (everolimus) の治療効果については EXIST-2 試験に示されており、投与12週時点で30%以上の縮小を認めた割合はプラセボ群5.7% vs everolimus 群 75.7%であった⁶⁾。さらに、EXIST-2 試験の3年間追跡成績では、奏効率(標的病変の体積和が50%以上縮小)が53.6%、奏功までの期間中央値は2.83カ月、36カ月時点での無進行率は89.4%であった。進行例は腎体積もしくは AML の増大を来たしていたものの、新規病変や自然破裂は認められなかった、としている⁷⁾。また症例数は少ないものの、mTOR 阻害薬投与による AML 自然破裂の予防効果を示唆する報告もあり⁸⁾、今後さらなる大規模知見の蓄積が望まれる。

結 語

腎 AML 自然破裂後に TAE を施行後、mTOR 阻害剤を導入した TSC 症例を経験した。自然破裂のリスクを伴う腎 AML を有する TSC 症例において、手術を迷う場合には mTOR 阻害薬投与も治療 option となりえると考えられた。

本論文の要旨は第251回日本泌尿器科学会東北地方会で発表した。

文 献

- 1) Campbell SC, Novick AC and Bukowski RM: Renal tumors. In Campbell-Walsh's Urology. Edited by Walsh PC, et al. 9th ed, WB Saunders Co, Philadelphia, 2007
- 2) Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al.: Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* **72**: 1077-1082, 2008
- 3) Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al.: The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol* **20**: 296-308, 2016
- 4) Staley BA, Vail EA, Thiele EA, et al.: Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* **127**: 117-125, 2011
- 5) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al.: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* **135**: 1121-1124, 1986
- 6) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al.: Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* **225**: 78-82, 2002
- 7) Ramon J, Rimón U, Garniek A, et al.: Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* **55**: 1155-1162, 2009
- 8) 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
- 9) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC): EXIST-2-3-Year Follow-Up. 29th Annual European Association of Urology Congress, 2014
- 10) Iguchi K, Kondo K, Yoneyama S, et al.: Huge angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex patient treated with everolimus: a case report. *Jpn J Urol Surg* **27**: 1859-1861, 2014

(Received on June 2, 2016)

(Accepted on December 2, 2016)