

右腎周囲から発生した Malignant PEComa の 1 例

仲西昌太郎¹, 宮里 実¹, 米盛 勸²
玉城 智子³, 吉見 直己³, 斎藤 誠一¹

¹琉球大学附属病院泌尿器科学講座

²独立行政法人国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科

³琉球大学附属病院腫瘍病理学講座

PERIRENAL MALIGNANT PERIVASCULAR EPITHELIOID CELL TUMOR ORIGINATING FROM RIGHT RETROPERITONEUM: A CASE REPORT

Shotaro NAKANISHI¹, Minoru MIYAZATO¹, Kan YONEMORI²,
Tomoko TAMASHIRO³, Naoki YOSHIMI³ and Seichi SAITO¹

¹The Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

²National Cancer Center Hospital, Mammary Gland and Oncology

³The Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

A 51-year-old woman was admitted to our hospital for detailed examinations and medical treatment against the right retroperitoneum tumor and liver lesions. Computed tomography showed a 20 cm diameter enhanced mass in the right perirenal space and multiple liver metastases. Pathological examination by needle biopsy revealed a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). With weekly administration of a mTOR inhibitor, Temsirolimus, the tumor was reduced by about 20% one month later. The maximal response was stable disease due to RECIST v 1.1. However, shortly after the minimal response, the disease showed progression. She died about five months after the start of molecular targeted therapy. In regard to the origin of PEComa, our report is the fifth in Japan as a case of retroperitoneal origin to the best of our knowledge.

(Hinyokika Kyo 60 : 627-630, 2014)

Key words : PEComa, Malignant, Metastatic liver tumor

緒 言

Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) は、多分化能を有する perivascular epithelioid cell (PEC) 由来の腫瘍の一群を称し、比較的稀な疾患である¹⁾。今回われわれは、右腎周囲に発生し、初診時から肝転移を認めた PEComa の 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 : 51歳, 女性
主 訴 : 右季肋部痛
既往歴 : 高血圧, 甲状腺左葉切除術後
内服薬 : ニフェジピン, リシノプリル, レボチロキシシン
家族歴, 生活歴 : 特記事項なし
現病歴 : 右季肋部痛のため近医受診。腹部 CT 検査で右後腹膜腫瘍, 多発肝転移を指摘され当科紹介受診となった。
現 症 : 右季肋部を中心に硬い腫瘍を触知, 可動性は不良であった。

血液検査所見 : AST : 279 IU/l (10~34), ALT : 72 IU/l (7~42) と肝酵素の上昇を認めた。また LDH : 4, 278 IU/l (120~230) と著明に上昇していた。CRP : 0.54 (0.27 以下) と軽度上昇を示していたが、その他の血液, 生化学検査には異常を認めなかった。

CT 画像所見 : 右腎下極から前上方へ突出する 20 × 16 × 9 cm の境界明瞭で分葉状腫瘍を認めた。造影にて軽度の早期濃染を示し, 内部濃度は不均一で, 石灰化を伴う壊死所見を認めた (Fig. 1A)。また, 多発肝腫瘍病変を認めた (Fig. 1B)。

以上の所見から当初右腎細胞癌 (cT2bN0M1) の肝転移を疑った。確定診断のためエコーガイド下右後腹膜腫瘍生検を施行後, 臨床診断のもと, 症状緩和を目的として sunitinib (50 mg/日) の内服を開始, 1 コース終了後の評価で原発巣が SD, 肝転移巣は PD であった。

病理組織所見 : HE 染色では好酸性顆粒状から一部淡明な広い細胞質を有し核小体明瞭な類上皮様腫瘍細胞が軽度核異型を伴いシート状~網状に増殖していた。核分裂像は認められなかった (Fig. 2)。免疫組織

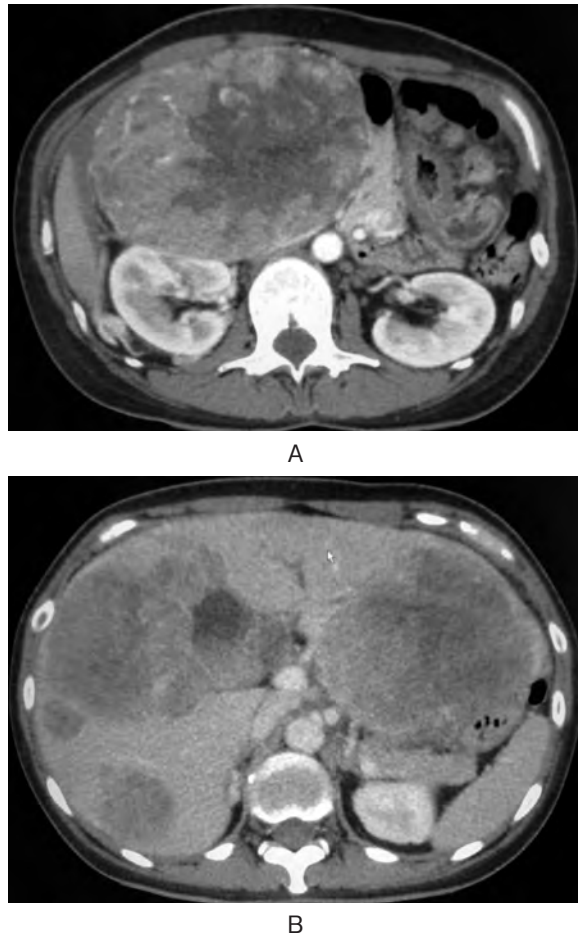


Fig. 1. A: Abdominal enhanced computed tomography shows a hyper vascular tumor with necrosis in the frontal space of the right kidney. B: Abdominal enhanced CT shows the multiple tumors in the liver.

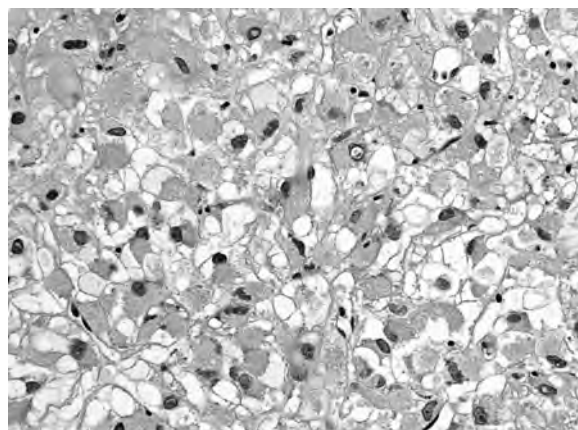


Fig. 2. The tumor cells show clear to lightly eosinophilic cytoplasm, round to slightly ovoid nuclei, and small nucleoli by hematoxylin-eosin staining.

化学的検索ではメラニン形成マーカーである HBM-45, Melan-A が陽性であった (Fig. 3).

以上より上皮様細胞成分が主体となり増殖する

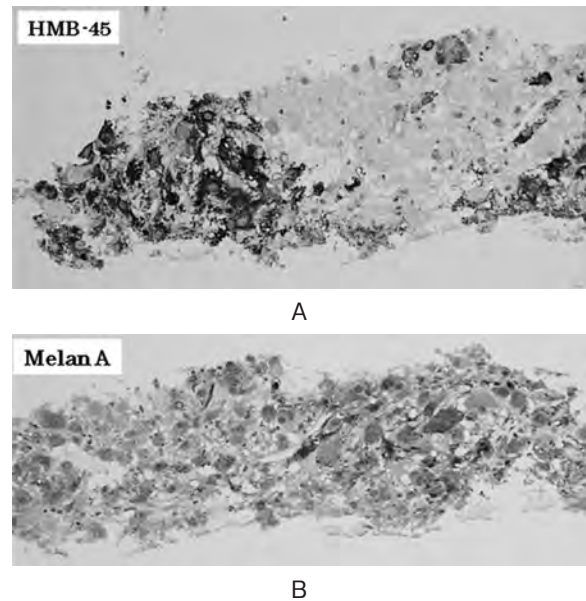


Fig. 3. A: Positive staining for HMB-45. B: Positive staining for Meran A.

PEComa と診断した。同腫瘍に対して mTOR 阻害剤で最大約50%の縮小を認めたとの報告^{2,3)}に基づいて治療薬を temsirolimus (15 mg/週) に変更した。投与開始 1 カ月後に原発巣、肝転移巣の約20%の縮小 (SD) が認められたが、その後原発巣は不変、肝転移巣は再増大傾向を示し、治療から約5カ月後に死亡した。

考 察

PEComa は、2002年の骨・軟部腫瘍に対する WHO 新分類で初めて取り上げられた腫瘍で、PEC に由来する複数の腫瘍を含む比較的稀な間葉系腫瘍の一群である¹⁾。われわれが調べた限りでは本邦報告31例を認めるのみであった^{4,5)}。Bleeker ら⁶⁾の PEComa-NOS (PEComa not otherwise specified) 234例の報告では、年齢中央値が43歳 (3~97)、女性が約79%であった。発生部位は子宮 (20%)、皮膚 (9.4%)、肝鎌状靱帯 (8.5%)、後腹膜 (7.7%)、結腸/直腸 (6.8%) で、腫瘍径の平均は6.8 cm (0.5~30) であった。自験例は右腎を下方から圧排している所見であり、後腹膜原発と診断した。過去10年の本邦報告31例中後腹膜原発の PEComa は4例のみである^{4,5,7,8)}。確認できる範囲のうち2例は癌なし生存が得られているが、海外からの報告では予後不良な例も散見される⁹⁾。われわれが調べた限りでは、自験例は本邦5例目にあたる。

病理組織学的には、1992年に Bonetti ら¹⁰⁾が、肺の clear cell tumor (CCT) と腎の angiomyolipoma (AML) のいずれの腫瘍細胞も¹⁾血管周囲に上皮性に造生し、²⁾免疫組織学的にメラノーマ的な特徴すなわちメ

メラノーマ関連蛋白の HMB-45 陽性, 電顕所見で premelanosome 陽性という上記^{1,2)}ともに有する腫瘍を PEC と表現した. PEC は紡錘型の筋細胞様形態を呈する場合はアクチン強陽性を示し, 類上皮細胞に変化する場合は HMB-45 強陽性を示すとされている¹¹⁾. 自験例ではメラニン形成マーカーである HMB-45 が陽性であった. 紡錘型の PEC はプロゲステロン受容体が発現しており, 形態変化へのプロゲステロンの関与が示唆されている¹²⁾.

PEComa の由来に関して, de novo 腫瘍として発生する正常細胞はまだ同定されていない¹²⁾.

PEComa family は, angiomyolipoma (AML), clear cell sugar tumor of the lung (CCST), lymphangioliomyomatosis (LAM), clear cell myomelanocytic tumor of the falciform/ligamentum teres (CCMMT), その他様々な臓器の unusual clear cell tumor と定義されており, 組織学的相違はなくても原発部位によって診断名が異なる. 例えば, 本症例では後腹膜原発と診断したので PEComa としたが, 腎原発であれば epithelioid AML となる. 組織学的鑑別としては, melanoma, clear cell sarcoma, GIST, clear cell carcinoma などが挙げられる¹³⁾.

画像所見では Fang ら¹⁴⁾の報告によると MRI の T1 強調像で等信号, T2 強調像で不均一な高信号を示し, 信号強度は非特異的であり, また dynamic study では動脈相における造影効果が弱く, 著明に造影される腎細胞癌との鑑別に有用であるとされている. しかし, 造影効果の乏しい腎腫瘍との画像診断による鑑別に関しては¹⁵⁾, 現時点では困難である. 悪性度に関しては, 診断時に切除不能, あるいは遠隔転移を有していた症例, 切除後に再発を認めた症例を臨床的に悪性と定義すると約30%の症例が悪性であったと報告している⁶⁾. 一方, Folpe ら¹⁶⁾のリスク分類によれば, 臨床病理学的悪性の高リスク因子として, ①腫瘍径 5 cm 以上, ②浸潤発育パターン, ③高度の核異型・細胞密度の増加, ④核分裂像 (1/50 HPF 以上), ⑤壊死, ⑥脈管侵襲の6つを挙げており, その2つ以上を満たす場合に malignant PEComa と定義している. 自験例ではすでに転移を有していたことから, malignant PEComa と診断した. Folpe らのリスク分類に従えば, 腫瘍径 20 cm (≥5 cm) と壊死の2つの高リスク因子を有しているため, 悪性に当てはまる. ただし, 他にも臨床病理学的なリスク分類に関してはさまざまな報告がある⁶⁾.

現在, PEComa に対する最適な治療法は確立されていないが, 初発の PEComa および局所再発・切除可能な転移性病変に対しては手術療法が主たる治療法と考えられている⁶⁾. しかし, 自験例のように初診時からすでに多発肝転移を有する症例は根治切除が不可

能である. 近年 PEComa に対する治療として, mTOR 阻害剤の使用が報告されている^{2,3)}. AML を含む PEComa では, TSC 遺伝子変異により, その下流にある mTOR 活性が亢進し, 腫瘍増殖をもたらしている可能性が考えられている. 自験例でも mTOR 阻害剤の投与により, 一時的な腫瘍縮小効果が得られたが, 間もなく PD となった. 本症例は腫瘍径が 20 cm と大きいこと, PEComa が様々な方向に transdifferentiation する多分化能を有しているため単一の生物学的性質を有していないであろうことから, mTOR 阻害薬のみではコントロールできなかったものと思われる. 後腹膜腫瘍の場合, 通常大きくなってからでないと症状が発現しないため, しばしば発見が遅れる. したがって, PEComa を含め後腹膜腫瘍全般に, 早期発見の開発が今後の課題である.

結 語

右腎周囲から発生した PEComa の1例を経験した. 大型で好酸性の細胞質をもつ類上皮細胞の存在とメラニン形成マーカー (HMB-45, Melan-A) 陽性が診断の手掛かりとなった. 悪性の診断基準や治療法が確立されていない現在, mTOR 阻害剤などの新たな薬物治療の検討のためにも, 症例の集積が必須であると思われる.

文 献

- 1) Fletcher CDM, Unni KK and Mertens F: World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone, IARC Press, Lyon, 220-221, 2002
- 2) Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al.: Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* **28**: 835-840, 2010
- 3) 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
- 4) Yoshikawa M, Hosokawa Y, Takada S, et al.: A case of renal perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Hinyokika Kiyo* **56**: 151-153, 2010
- 5) Fukunaga M and Harada T: Pigmented perivascular epithelioid cell tumor of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* **133**: 1981-1984, 2009
- 6) Bleeker JS, Quevedo JF and Folpe AL: "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma* (Published online) Apr 26, 2012
- 7) 狩森基更, 大石彩子, 清水隆之, ほか: 後腹膜に発生した Malignant PEComa の1例. *日臨細胞会*

- 誌 **52** : 448-453, 2013
- 8) 北井里実, 松島理士, 川上 剛, ほか : 子宮筋腫との鑑別に苦慮した後腹膜 Epithelioid AML の 1 例. 臨放線 **56** : 1819-1822, 2011
- 9) Koenig AM, Erbersdobler A, Quaas A, et al. : Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the retroperitoneum-a rare tumor with uncertain malignant behavior : a case report. J Med Case Reports **3** : 62, 2009
- 10) Bonetti F, Pea M and Martignoni G : Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma-the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). Pathology **26** : 230-236, 1994
- 11) Vang R and Kempson RL : Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus : a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. Am J Surg Pathol **26** : 1-13, 2002
- 12) Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. : PEComas : the past, the present and the future. Virchows Arch **452** : 119-132, 2008
- 13) Folpe AL and Kwiatkowski DJ : Perivascular epithelioid cell neoplasm : pathology and pathogenesis. Hum Pathol **41** : 1-15, 2010
- 14) Fang S, Dong D and Jin M : Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the kidney : MR features. Eur Radiol **17** : 1906-1907, 2007
- 15) Hosokawa Y, Kinouchi T, Usami M, et al. : Renal angiomyolipoma with minimal fat. Int J Clin Oncol **7** : 120-123, 2002
- 16) Folpe L, Mentzel T, Lehr A, et al. : Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin : a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol **29** : 1558-1575, 2005

(Received on May 28, 2014)
(Accepted on July 30, 2014)