

腹腔内出血を契機として診断に至った 結節性硬化症に合併した子宮 Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) の1例

谷口 歩¹, 角田 洋一¹, 藤田 和利¹

植村 元秀¹, 木内 寛¹, 今村 亮一¹

宮川 康¹, 野々村祝夫¹, 上田 豊²

¹大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

²大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (産科学婦人科学)

A CASE OF PERIVASCULAR EPITHELIOID CELL TUMOR (PEComa) OF THE UTERUS ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX DIAGNOSED BY INTRA-ABDOMINAL BLEEDING FROM THE UTERUS

Ayumu TANIGUCHI¹, Yoichi KAKUTA¹, Kazutoshi FUJITA¹,
Motohide UEMURA¹, Hiroshi KIUCHI¹, Ryoichi IMAMURA¹,
Yasushi MIYAGAWA¹, Norio NONOMURA¹ and Yutaka UEDA²

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

²The Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine

We report a case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus associated with tuberous sclerosis complex discovered as a result of intraabdominal bleeding. A 54-year-old woman visited the department of obstetrics and gynecology with chief complaints of genital bleeding and abdominal pain lasting three weeks. Abdominal computed tomography (CT) revealed intraabdominal bleeding from the uterine corpus. She had a history of bilateral renal angiomyolipoma, which was treated with partial bilateral nephrectomy at age 25. Moreover, pulmonary lymphangiomyomatosis was diagnosed at age 43. Both conditions were detected by the CT scan during this hospitalization. Immediately after the CT scans, the patient entered a state of hemorrhagic shock, and we performed an emergency simple total hysterectomy. Histopathological examination on the resected specimen yielded a diagnosis of uterine perivascular epithelial cell tumor (PEComa). After making a definitive diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC), systemic evaluation was performed. As a result, multiple skin and intracranial lesions characteristic of TSC were identified and we stated administration of everolimus.

(Hinyokika Kyo 65 : 479-484, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_479)

Key words : Tuberous sclerosis, Uterus, Perivascular epithelioid cell tumor

緒 言

TSC は多臓器に病変を呈する疾患であり、腎以外からの出血を来す危険性にも注意を要する。われわれは子宮からの腹腔内出血を契機として診断に至った結節性硬化症の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 : 54歳, 女性

主 訴 : 腹痛

家族歴 : 父 大腸癌

既往歴 : 25歳腎血管筋脂肪腫 (AML) に対する両側腎部分切除術, 43歳肺リンパ管筋腫症 (LAM)

指摘

現病歴 : 53歳時に不正性器出血で当院産婦人科を受診, 経腔超音波検査で子宮前壁に長径 65 mm 大の筋腫を認めたため, GnRH アゴニストによる治療を検討されたが, 出血は自然軽快し, 筋腫も経時的にサイズの変化を認めなかったため, 1年後に終診となった。初診より15カ月後, 3週間持続する不正性器出血, 腹痛, 倦怠感を主訴に当院産婦人科を受診した。外来受診時の身体所見, 検査所見により出血性ショックの危険性が高いと判断され緊急入院となった。

入院時現症 : 身長 153 cm, 体重 45.7 kg, 血圧 128/70 mmHg, 脈拍 135/分, SpO2 90% (room air), 意識レベル JCS I-1, 顔面蒼白, 腹部自発痛あり

入院時検査所見 : 血算・生化学検査において白血球



Fig. 1. A, B: Pelvic CT showed that the mass, which was hematoma, was on the dorsal side of the uterine body, and that the uterine wall was ruptured (white arrow).

数 $10,910/\mu\text{l}$, CRP 4.72 mg/dl と炎症反応上昇を示し, 赤血球数 $239 \times 10^4/\mu\text{l}$, ヘモグロビン 7.3 g/dl と貧血を認めた. PT-INR 1.76, APTT 85秒と凝固能の低下, Dダイマー $37.65\text{ }\mu\text{g/ml}$ と線溶系異常も認めた. 出血の原因精査目的に撮影した腹部造影 CT では骨盤内の子宮体部背側に腫瘤を認め, 同部位で子宮壁の断裂を認めた. 腫瘤と連続して血腫をダグラス窩に多量に認め, 腫瘤が出血源と考えられた (Fig. 1). 子宮前壁の筋腫は過去の画像検査と比較して変化を認めず, 既知の病変である LAM および AML の病変周囲には出血は認めなかった (Fig. 2). 造影 CT 撮影直後に心肺停止となり心肺蘇生および急速輸液, 輸血を開始した. 心肺停止から5分後に心拍再開, 出血コントロール目的の単純子宮全摘を産婦人科により施行した. 腹腔内には約 $2,200\text{ g}$ の凝血塊を認め, 子宮体部後壁に断裂があり, 同部位から動脈性の出血を認めた. S 状結腸および直腸と子宮に癒着を認めたため, これを剥離して子宮と腫瘤を一塊として摘出した. 手術時間 1 時間38分, 出血量は $3,480\text{ ml}$, 輸血は赤血球濃厚液14単位, 新鮮凍結血漿10単位を使用した. 摘

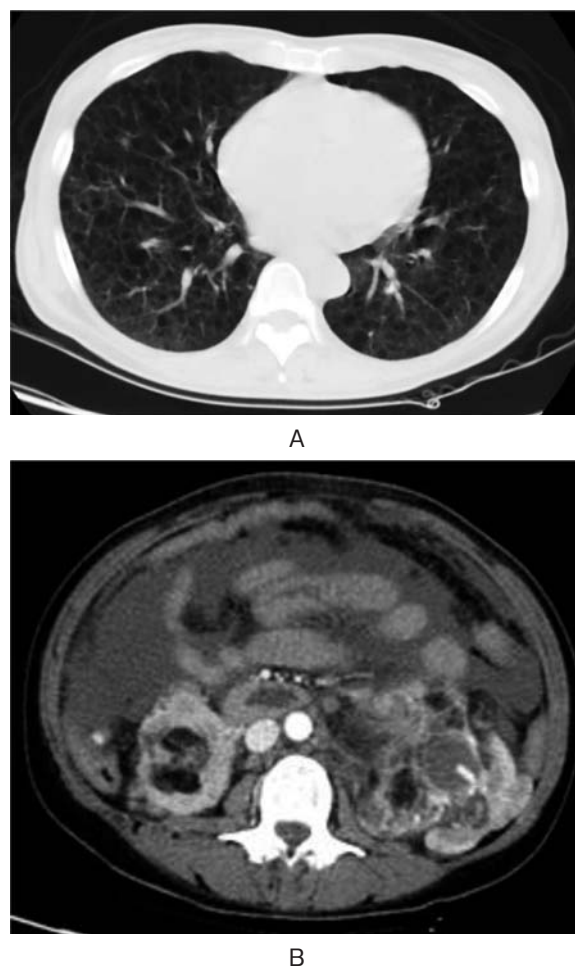


Fig. 2. A: Chest CT indicated pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) in the lung field, but without any sign of bleeding. B: Abdominal CT indicated renal angiomyolipoma (AML) and hematoma in the abdominal cavity, which did not arise from the kidney.

除標本の HE 染色では, 子宮後壁断裂部付近の結節は淡明から好酸性の胞体を有する類上皮様や紡錘形の細胞の充実性増殖を認め, 背景の子宮筋層内に LAM を示唆する裂隙状の脈管構造を認めた (Fig. 3). 免疫組織化学染色では腫瘍細胞は HMB45, SMA で陽性を, desmin, Melan A で一部陽性を, S100 で陰性を示した. 以上より子宮の血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa) と診断された. 術後経過は良好で第17病日に退院となった. 既往の肺 LAM と腎 AML に加えて, 腎以外の過誤腫として子宮 PEComa を認めたため, TSC に対する精査を開始した. 院内の TSC board で症例提示のうえ, まずは臨床症状の評価を行った. 皮膚科受診にて顔面の血管繊維腫, 多発性白斑, 歯牙エナメル小窩, 趾爪の繊維腫と陥凹, 多発性葉状白斑を認めた (Fig. 4). 全脳単純 MRI では大脳皮質結節, 上衣下結節を認めた (Fig. 5). TSC 診断基準における 7 項目の大症状, 2 項目の小症状を満た

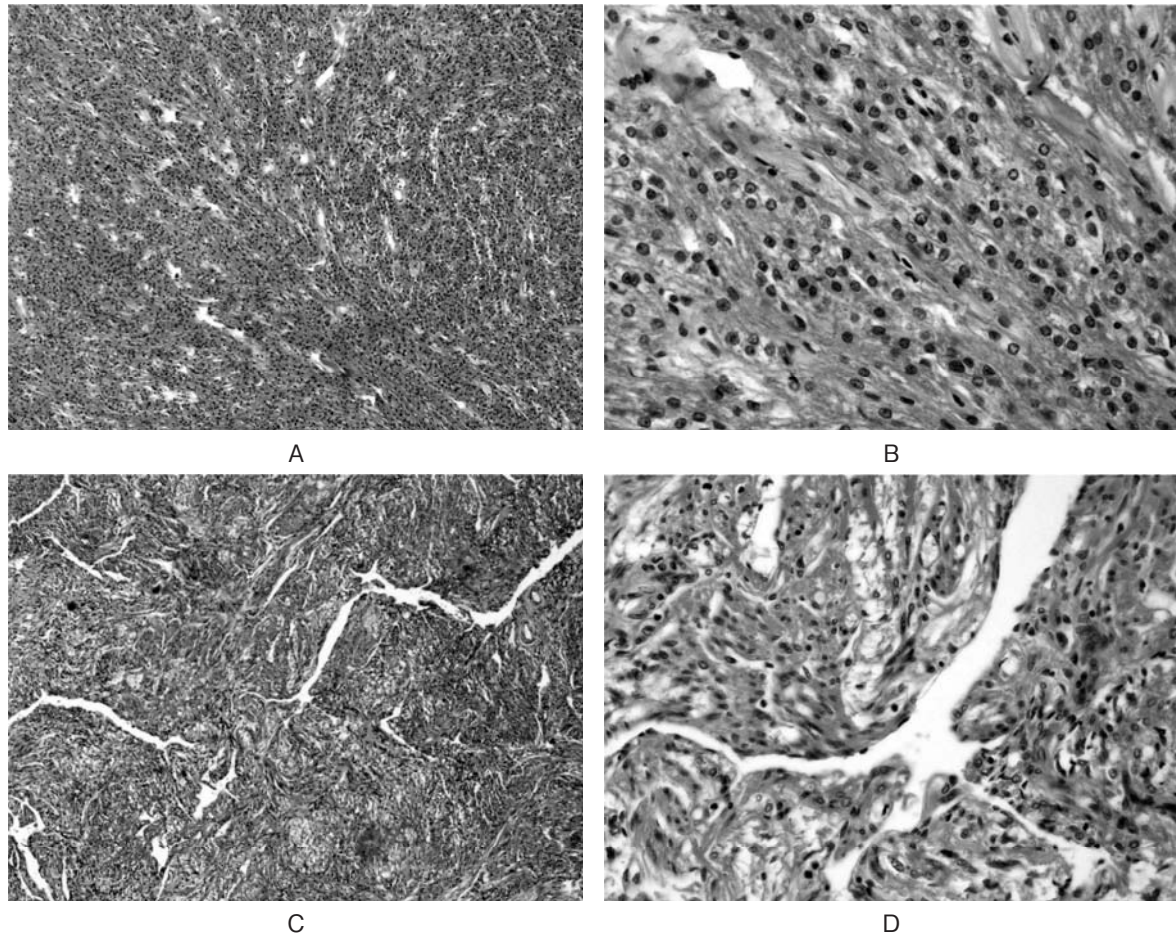


Fig. 3. Low power field (A) and high-power field (B) of an HE staining of the resected specimen showed solid growth of epithelioid-like and spindle-shaped cells with clear or acidophilic vacuole in the tumor body. Low power field (C) and high power field (D) of an HE staining of the uterine muscle layer showed cleft-shaped vasculature suggesting lymphangiomyomatosis.



Fig. 4. Dermatological findings of the case. A: Angiofibromas on the face. B: Angiofibromas on the neck. C: "Confetti" skin lesions.

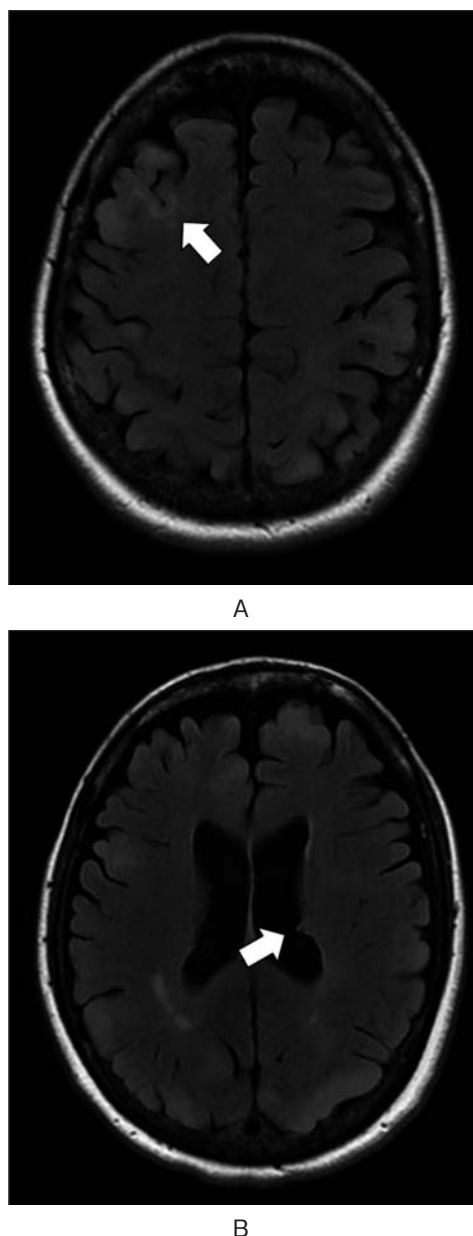


Fig. 5. Brain MRI indicated astrocytoma in the (A) cortical tube and (B) subependymal nodule.

したため definitive TSC の診断となった。以上より、TSC およびそれに伴う子宮 PEComa の破裂と診断した。院内の TSC board で治療方針の検討を行い、腎 AML に対して泌尿器科でエベロリムスを導入する方針となった。

考 察

PEComa は、血管周囲類上皮細胞に由来する、腎 AML や肺 LAM を含む複数の腫瘍を内包する概念であり、1992年に Bonetti らが肺の clear cell tumor と腎 AML に共通する特徴として、血管周囲に上皮性に造生することや免疫組織学的にメラノーマ関連蛋白である HMB45 が陽性となることと、電顕所見で pre-melanosome を有することを報告し¹⁾、2002年にはじ

めて PEComa の概念が WHO 分類に掲載された²⁾。子宮 PEComa と TSC の関連については、Fadare らが子宮発生の PEComa 44例のうち 4 例に TSC を合併したと報告している³⁾。PEComa のうち腎 AML、肺 clear-cell “sugar” tumor、LAM 以外のものを PEComas-not otherwise specified (PEComas-NOS) として扱うが⁴⁾、PEComas-NOS 243例についての報告では発症年齢中央値が43歳、性別は女性が79%、発生部位は子宮が最多で20%であった⁵⁾。本邦における子宮原発 PEComa に関する症例報告は婦人科、病理科を中心に17例であるが、自験例と同様に腫瘍からの腹腔内出血を契機に診断されたものは坂田らの1例のみであった⁶⁾。

結節硬化症は原因遺伝子 TSC1, TSC2 の異常により hamartin-tuberin 複合体の機能不全により、下流の mTORC1 の抑制がとれる結果、全身の臓器における過誤腫や種々の症状を示す疾患である⁷⁾。遺伝形式は常染色体優性遺伝とされるが、全体の3分の2の患者は孤発例であるとされており^{8,9)}、遺伝形式については不明な点もある。診断には TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)、および本邦においてはそれに準じて日本皮膚科学会により作成されたガイドライン¹⁰⁾が用いられる。結節性硬化症を臨床的に確定できない場合には遺伝子検査が有用である可能性もあるが、TSC 患者の10~25%では遺伝子検査を行っても変異を同定できないとされ¹⁰⁾、臨床診断が依然重要である。臨床診断の診断基準においては大症状2つまたは大症状1つと小症状2つ以上で definitive の診断基準を満たすが (Table 1)、本症例の既往歴のように肺 LAM と腎 AML を合併する場合には、それぞれが大症状の項目であるものの、例外的に他の症状も満たす必要がある^{10,11)}。

自験例においては、皮膚や脳の臨床症状を有しており、TSC を疑ってスクリーニングが行われていれば事前に診断に至った可能性が高い。しかしながら、実際には細分化された診療科ごとの診察では疑診に至らず、腹腔内出血による急変が生じて初めて全身精査が開始されることとなった。

産婦人科初診時の超音波検査で子宮筋腫を指摘されていたが、産婦人科診療ガイドラインでは妊孕性非温存時の子宮筋腫に対する治療方針について、無症状であれば定期経過観察、閉経直前の年代に対しては GnRH アゴニストを推奨している。並存疾患に TSC がある場合の対応については特に記載されていない¹²⁾。

また、TSC ガイドラインでも子宮については“過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い”と記載されている¹⁰⁾。産婦人科初診時にすでにTSCが診断されていたとしても、外科的治

Table 1. Clinical diagnostic criteria for tuberous sclerosis

大症状	
1	低色素斑 3 個以上
2	顔面血管線維腫 3 個以上
3	爪囲線維腫 2 個以上
4	シャグリンパッチ
5	多発性網膜過誤腫
6	大脳皮質異型性 (皮質結節・白質放射状神経細胞移動線を含む)
7	脳室上衣下結節 (SEN)
8	脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (SEGA)
9	心横紋筋腫
10	リンパ管筋腫症 (LAM)*
11	血管筋脂肪腫 (AML) 2 個以上*
小症状	
1	散在性小白斑
2	歯エナメル質多発性小高 3 個以上
3	口腔内線維腫 2 個以上
4	網膜無色素斑
5	多発性腎嚢胞
6	腎以外の過誤腫
Definitive TSC	
	大症状 2 つ または 大症状 1 つ 小症状 2 つ以上
Possible TSC	
	大症状 1 つ または 小症状 2 つ以上

* LAM と AML の両症状がある場合は, Definitive TSC と診断するには他の症状が必要 (結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—改訂版—より改変).

療が選択されていた可能性は低いと考える.

TSC は病変が複数臓器にわたる疾患であり, 確定診断には診療科横断的な全身精査が重要である. 自験例の検査計画, 治療方針の決定においては大阪大学医学部附属病院 TSC board でカンファレンスを施行した. 当院の TSC board は2012年に設立され, 皮膚科, 泌尿器科, 呼吸器内科, 小児科, 放射線科, 脳外科, 精神科, 神経内科など TSC 診療に関わる各診療科の医師が参加し, 症例提示, 検査所見や画像所見の確認, 専門領域の枠を超えたディスカッションを経て治療方針の決定が行われる. また定期的に検討の場を設定することにより, 診療科間で症例経験の共有や診療ストラテジーの形成がなされるメリットも考えられる. 自験例では TSC board でカンファレンスを行うことにより, 子宮 PEComa の病理組織学的診断後, すみやかに TSC の診断に至り, 治療方針の決定が行うことができた.

結 語

腎 AML を経過観察していた症例に対し, 腹腔内出

血を契機として TSC-AML の確定診断に至った. TSC 患者は腎 AML 以外の病変からも出血性ショックを来す可能性があり, 管理においては診療科間の連携が重要である.

本論文の要旨は第234回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al.: 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
- 2) Folpe A: Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). In: WHO Classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Edited by Fletcher C, Unni K and Menten F. 3rd ed, pp 221-222, IARC Press, Lyon, 2002
- 3) Fadare O: Uterine PEComa: appraisal of a controversial and increasingly reported mesenchymal neoplasm. *Int Semin Surg Oncol* (Published online) **5**, 2008
- 4) Armah HB and Parwani AV: Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med* **133**: 648-654, 2009
- 5) Bleeker JS, Quevedo JF and Folpe AL: "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*, 2012 doi: 10.1155/2012/541626
- 6) 坂田千恵, 島谷康彦, 松木 勉, ほか: 結節性硬化症に合併し腹腔内出血を起こした子宮の Perivascular epithelioid cell tumor の 1 例. *臨放線* **52**: 1050-1054, 2007
- 7) Kwiatkowski JD: Genetics of tuberous sclerosis complex. In: Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics. Edited by Kwiatkowski JD, Whittemore HV and Thiele AE: 1st ed pp 27-60, Wiley-VCH, Weinheim, 2010
- 8) Osborne JP, Fryer A and Webb D: Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* **615**: 125-127, 1991
- 9) Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, et al.: Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet* **26**: 28-31, 1989
- 10) 金田眞理, 水口 雅, 波多野孝史, ほか: 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン—改訂版—. *日皮会誌* **128**: 1-16, 2018
- 11) Northrup H and Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* **49**: 243-254, 2013
- 12) 小林 浩, 松本光司: 産婦人科診療, ガイドライ

ン婦人科外来編. 初版, pp 88-91, 2017, 日本産
婦人科学会・日本産婦人科医会, 2017

(Received on June 5, 2019)
(Accepted on July 31, 2019)