

遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌症候群関連腎細胞癌の術後骨転移に対して イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が有効であった1例

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学¹⁾ 岡山市立市民病院泌尿器科²⁾
岡山市立市民病院病理診断科³⁾ 神戸協同病院病理診断科⁴⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床遺伝子診療科⁵⁾
渡部 智文^{*1)}・榮枝 一磨²⁾・津川 昌也²⁾・関戸 崇了¹⁾・富永 悠介¹⁾
高本 篤¹⁾・定平 卓也¹⁾・小林 泰之¹⁾・荒木 元朗¹⁾・渡邊 豊彦¹⁾
小田和歌子³⁾・黒田 直人⁴⁾・十川 麗美⁵⁾・山本 英喜⁵⁾・平沢 晃⁵⁾・那須 保友¹⁾

(受付日: 2021 年 1 月 6 日, 受理日: 2021 年 2 月 19 日)

抄録:

症例は 45 歳, 男性。X-1 年 9 月に肉眼的血尿と右腰痛を主訴に当院を受診し, 単純 CT で右腎上極に長径 5 cm 大の腫瘤を認めた。腹部造影 CT では動脈相で早期濃染, 後期相で washout pattern を伴う内部不整な腫瘤を同部位に認めたが, 明らかなリンパ節・他臓器転移を認めなかった。右腎癌 cT1bN0M0 Stage I と診断し, 同年 10 月に腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。病理所見は, 腫瘍細胞は淡明細胞や好酸性細胞が乳頭状・管状の構造を取り, 細胞質に好酸性の核小体および核周囲明帯を認めた。Fumarate hydratase (FH) 免疫染色陰性で FH 欠損腎細胞癌と診断した。術後 2 カ月で多発骨転移を認め, International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) intermediate risk と判断し, イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を開始した。4 コース施行後, CT 上新規の転移巣や転移巣の増大を認めなかった。遺伝学的検査で FH 遺伝子の病的バリエーションを認め, 腎細胞癌の家族歴と合わせ, 遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌症候群 (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome; HLRCC) 関連腎細胞癌と診断した。現在ニボルマブ単剤投与を継続中で, 骨転移増悪や新規遠隔転移は認めていない。(西日泌尿. 83: 31-36, 2021)

キーワード: 遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌症候群, 免疫チェックポイント阻害薬, イピリムマブ, ニボルマブ, FH 欠損腎細胞癌

緒 言

遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌症候群 (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome; 以下 HLRCC) はフマル酸ヒドラターゼ (Fumarate hydratase; 以下 FH) 遺伝子の病的バリエーションによって起こる極めてまれな常染色体優性遺伝疾患であり, 皮膚平滑筋腫・子宮平滑筋腫・腎細胞癌のいずれか, または複数の腫瘍の発症を特徴とする¹⁾。HLRCC 患者すべてで腎細胞癌を認めるわけではなく, そうした腎細胞癌は HLRCC 関連腎細胞癌と呼ばれている。実際には腎細胞癌は HLRCC 患者のおよそ 20%, 比較的若年 (中央値 40 歳) で発症し予後不良とされている²⁾。今回我々は, イ

ピリムマブ・ニボルマブ併用療法が有効であった HLRCC 関連腎細胞癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者 45 歳, 男性

主訴 右腰痛, 肉眼的血尿

既往歴 特記事項なし

家族歴 父: 腎細胞癌 (腎摘除術後, 肝転移により 44 歳で死亡), 父方祖母: 片腎摘除術 (詳細不明) (Fig. 1)

内服歴 なし

現病歴 X-1 年 9 月肉眼的血尿と右腰痛を自覚し, 当院救急外来を受診した。腹部単純 CT で右腎腫瘤を指摘され, 精査加療目的に当科紹介となった。

検査所見 尿定性: 尿潜血 (-), 尿蛋白 (-), 尿糖 (-), 尿沈渣: 赤血球 8.7/μL, 白血球 2.4/μL, 細菌 0.0/μL,

* 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2 丁目 5-1
TEL: 086-235-7287, FAX: 086-231-3986
E-mail: pbnm95sx@s.okayama-u.ac.jp

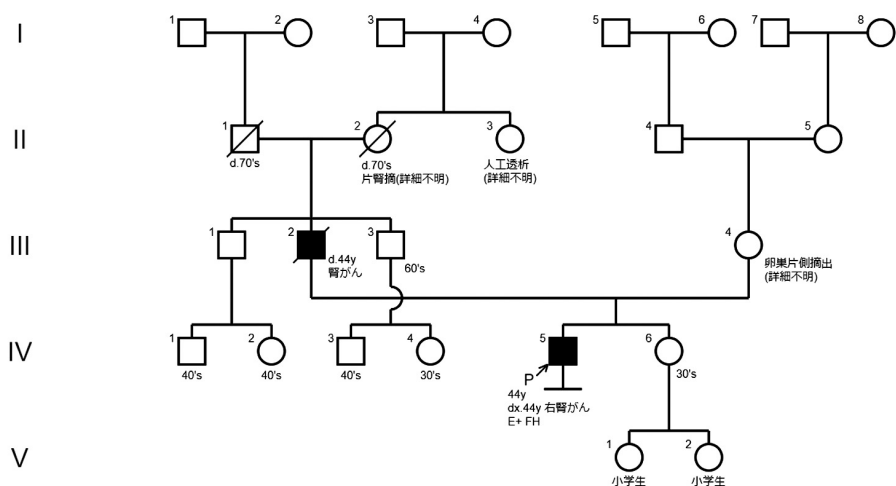


Fig. 1 Family tree. The proband (P) is indicated by an arrow. The patient's father died of metastatic renal cell carcinoma at age 44. The patient's paternal grandmother had a history of nephrectomy (details unknown). Patients with renal cell carcinoma are indicated by blackened symbols, squares denote males and circles denote females.

血液検査：WBC 4,680/ μ L，好中球 55.5%，リンパ球 29.1%，単球 12.0%，好酸球 2.8%，好塩基球 0.6%，RBC 5.26×10^6 / μ L，Hb 14.4 g/dL，Plt 34.4×10^4 / μ L，TP 7.6 g/dL，Alb 3.5 g/dL，AST 21 IU/L，ALT 22 U/L，ALP 343 U/L，LDH 174 U/L，BUN 14 mg/dL，Cre 1.05 mg/dL，CRP 2.71 mg/dL，Na 136 mEq/L，K 5.2 mEq/L，Cl 102 mEq/L，Ca 8.7 mg/dL

造影 CT 右腎上極に動脈相で早期濃染，後期相で washout pattern を伴う内部不整な 5×5 cm の腫瘍を認め，淡明細胞癌が疑われた (Fig. 2)。リンパ節転移や他臓器転移は認めなかった。

経過 画像所見から右腎癌 cT1bN0M0 Stage I と診断し，X-1 年 10 月腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。術後経過は良好で，術後 1 週間で退院した。

病理所見 腫瘍径は 65×55 mm の，淡明細胞や好酸性細胞が乳頭状・一部嚢胞状拡張を伴う管状構造を取る腎細胞癌を認めた。腫瘍細胞には好酸性の核小体および核周囲明庭を認めた (Fig. 3A)。免疫染色では，腫瘍細胞は SDHB，AMACR，CK19 にびまん性に陽性，ALK，TFE3，TFEB，CK7，CD10，そして FH に陰性であり (Fig. 3B)，FH 欠損腎細胞癌と診断した。また，PD-L1 免疫染色 (SP142 PD-L1, Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA) は陰性であった (Fig. 3C)。

退院後経過 術後 2 カ月後の骨シンチグラムおよび単純 CT で，胸腰椎，両側肋骨，仙骨および腸骨に多発する異常高集積域を認めたが (Fig. 4A, Fig. 5A)，その他の臓器転移は認めなかった。疼痛や痺れなどの骨関連事

象は認めなかった。多発骨転移，International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) intermediate risk (診断から治療開始までの期間が 1 年未満) と判断し，イピリマブ・ニボルマブ併用療法を開始した。4 コース施行後の CT では骨転移診断時と比較し転移巣の拡大や新規の転移巣を認めず，骨シンチグラムでは骨転移巣の高集積域は減弱していた (Fig. 4B, Fig. 5B)。臨床経過から HLRCC が疑われ施行された遺伝学的検査にて，FH 遺伝子のエクソン 2 にヘテロ接合性病的バリエーション (c.224delC) を認めた。摘出腎組織の病理所見に加

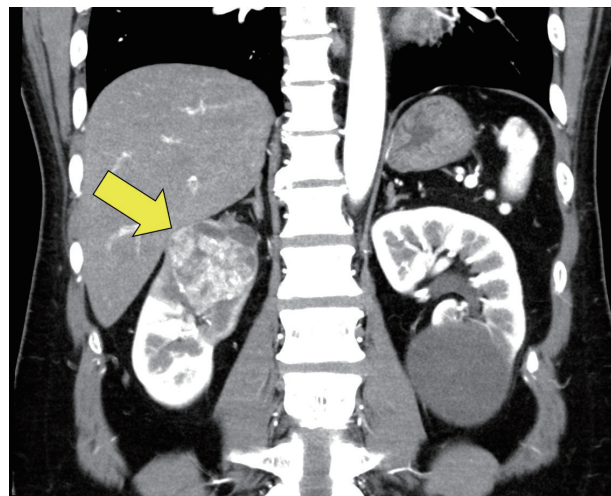


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography shows a 5-cm right renal mass (arrow) which was heterogeneously hypervascular in the arterial phase.

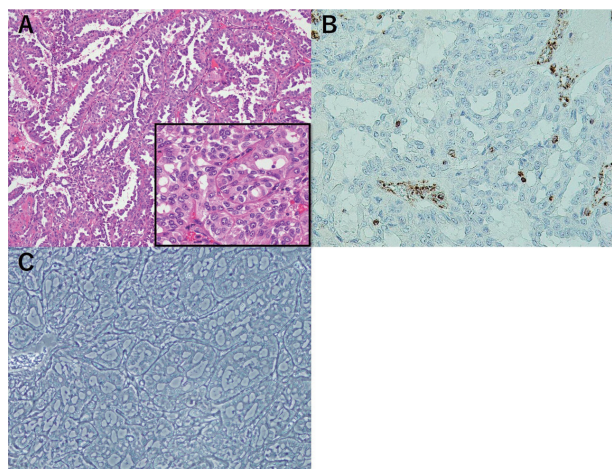


Fig. 3 A: Histopathologically, hematoxylin and eosin staining shows a mixture of papillary, tubular architecture. Inset (higher magnification). Eosinophilic nucleoli with perinuclear halos can be observed. B: Immunohistochemistry for Fumarate hydratase (FH) is negative in the tumor cells. C: Immunohistochemistry for programmed death-ligand 1 (PD-L1) is negative in the tumor cells.

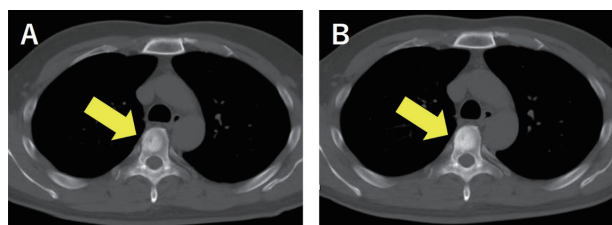


Fig. 4 A: Computed tomography (CT) reveals a high-density area at the thoracic spine (arrow), lumbar spine, ribs, iliac bone, and sacrum. B: After four courses of combined immunotherapy, CT reveals no progression at the metastatic lesions.

え、家族歴および遺伝学的検査結果を踏まえ、HLRCC 関連腎細胞癌であると診断した。現在に至るまでニボルマブ単剤療法を2週間ごとに継続中であり、重大な有害事象は生じていない。術後1年の時点で、骨転移の増悪や新規の遠隔転移の出現は認めていない。

考 察

HLRCC は、2016 年の WHO 新腎細胞性腫瘍分類の改訂で新たに追加された症候群である³⁾。クエン酸回路を構成する酵素の1つである FH をコードする、第1染色体長腕に位置した FH 遺伝子の病的バリエーションによって起こる極めて稀な常染色体優性遺伝疾患であり¹⁾、皮膚平滑筋腫 (約 80% にみられる)⁴⁾、子宮平滑筋腫、単発性腎癌 (約 20% に発症する)¹⁾ のいずれか、または複数を発

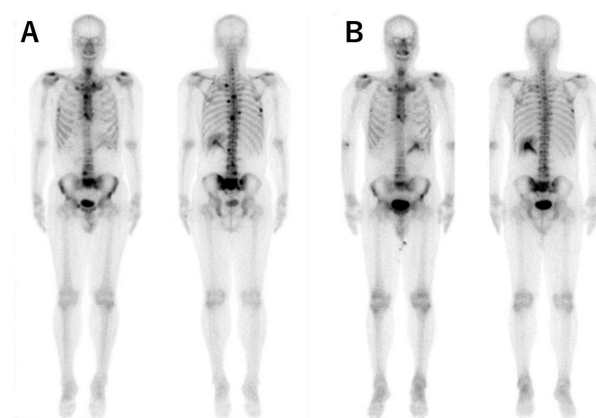


Fig. 5 A: Bone scintigram reveals a high-uptake area at the thoracic and lumbar spine, bilateral ribs, iliac bone, and sacrum. B: After four courses of combined immunotherapy, the bone scintigram shows a decreased uptake in the metastatic lesions.

症する特徴がある。診断基準には Smit ら⁵⁾ が提唱しているものがあり、これには大基準と小基準がある。FH 欠損に加え、大基準 (多発性皮膚平滑筋腫が存在する) があれば HLRCC の臨床診断となり、小基準 (手術が必要な 40 歳未満の症候性あるいは多発性の子宮平滑筋腫、40 歳未満に発症する腎細胞癌、大基準または小基準を満たす発端者の第一度親近者が存在する) を2つ以上満たす場合には HLRCC の可能性が疑われる。今回の症例では上記の提唱された基準は満たしていなかったが、免疫染色で FH 陰性と、腎癌の家族歴、そして正確な診断に有用とされる遺伝学的検査⁶⁾にて FH 遺伝子欠損を認めたことから、HLRCC 関連腎細胞癌の診断に至った。

HLRCC 関連腎細胞癌は、病理学的には豊富な両染色性の細胞質と核内封入体様の周囲明庭を伴う好酸性核小体を持つ腫大核が特徴的である⁷⁾。フランスでの HLRCC 患者 182 人を対象とした研究では²⁾、HLRCC 患者 182 人のうち 34 人で HLRCC 関連腎細胞癌を認めた。HLRCC 関連腎細胞癌の診断時の年齢中央値は 40 歳で、82% が診断時に転移性疾患を有しているか、あるいは診断から3年以内に遠隔転移を来していた。転移を有していた場合の生存期間中央値は 18 カ月と不良であった。そのため HLRCC を疑うような家族歴などがあれば、早期に診断し、進行を認める前に外科的治療を行うことが重要である。HLRCC の 7% は 20 歳未満で RCC を発症するため、HLRCC または HLRCC が疑われる 10 歳以上の患者には腎超音波検査が推奨されている⁸⁾。

HLRCC 患者においては、FH の不活化変異により、低酸素反応誘導のための転写因子の1つである hypoxia

inducible factor 1A (以下 HIF1A) が安定化し⁹⁾, HIF1A による低酸素反応が起こる。これによりグリコーゲンの細胞内蓄積や血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が産生されることが癌化の一因になると考えられている¹⁰⁾。また VEGF が産生されることで腫瘍内に骨髄由来免疫抑制細胞と呼ばれる腫瘍関連マクロファージが多く誘導され、腫瘍への細胞性免疫が抑制されていると考えられている¹¹⁾。一方、免疫チェックポイント阻害薬の HLRCC 関連腎細胞癌に対する効果は臨床試験で証明されていないが、免疫チェックポイント阻害薬によって HLRCC における細胞性免疫の抑制が解除され、T 細胞が再活性化されることで、高い抗腫瘍効果が期待される。

転移性腎癌における PD-L1 の発現は、免疫チェックポイント阻害薬におけるバイオマーカーになり得ると期待されている。最近のメタ解析では、免疫チェックポイント阻害剤で治療を受けた転移性腎癌において、PD-L1 の発現を認めた群は認めなかった群と比較して PFS が有意に延長していた¹²⁾。本症例では PD-L1 の発現は陰性であったが、一方で HLRCC 関連腎細胞癌では高率に PD-L1 が発現している報告もある¹³⁾。本症例で、イピリムマブ・ニボルマブにより長期的な有効性を得ることができたことは、これら HLRCC に特異的な腫瘍微小環境が影響を与えた可能性がある。切除不能または転移性の HLRCC 関連腎細胞癌に対して、これまでは1つの非ランダム化第2相試験 (NCT01130519) の中間報告サブタイプ解析で、ペバシズマブ・エルロチニブ併用療法の有効性が報告されている (奏効率 60%, 無増悪生存期間 24.2 カ月) が¹⁴⁾, イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性が示された症例報告も 1 例あり¹⁵⁾, 治療選択肢の 1 つとなり得ると考えられる。

結 語

HLRCC 関連腎細胞癌術後骨転移に対してイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が有効であった 1 例を経験した。HLRCC 関連腎細胞癌の遠隔転移に対する標準治療は未だ確立していないため、今後さらなるエビデンスの構築が求められる。

本文の趣旨は、第 323 回日本泌尿器科学会岡山地方会で発表した。

文 献

- 1) Alam, N. A. et al.: Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine

fibroids to chromosome 1q42.3-q43. *Am. J. Hum. Genet.* **68**: 1264, 2001.

- 2) Muller, M. et al.: Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clin. Genet.* **92**: 606, 2017.
- 3) Moch, H. et al.: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur. Urol.* **70**: 93-105, 2016.
- 4) Gersell, D. J. and King, T. C.: Papillary cystadenoma of the mesosalpinx in von Hippel-Lindau disease. *Am. J. Surg. Pathol.* **12**: 145-149, 1988.
- 5) Smit, D. L. et al.: Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin. Genet.* **79**: 49-59, 2011.
- 6) Trpkov, K. and Hes, O.: New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology.* **74**: 31-59, 2019.
- 7) Shyu, I. et al.: Clues to recognition of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: Findings from cytologic and limited biopsy samples. *Cancer Cytopathol.* **126**: 992-1002, 2018.
- 8) Wong, M. H. et al.: Potential genetic anticipation in hereditary leiomyomatosis-renal cell cancer. *Fam. Cancer.* **13**: 281-289, 2014.
- 9) Sudarshan, S. et al.: Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1alpha stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species. *Mol. Cell. Biol.* **29**: 4080, 2009.
- 10) Kim, W. Y. and Kaelin, W. G.: Role of VHL gene mutation in human cancer. *J. Clin. Oncol.* **22**: 4991-5004, 2004.
- 11) Voron, T. et al.: Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front. Oncol.* **4**: 70, 2014.
- 12) Carretero-González, A. et al.: The value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel).* **12**: 1945, 2020.
- 13) Walter, B. et al.: Determination of the expression of PD-L1 in the morphologic spectrum of renal cell

- carcinoma. *J. Cancer*. **11** : 3596–3603, 2020.
- 14) Srinivasan, R. et al.: Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib. *Eur. J. Cancer*. **50** : 8, 2014.
- 15) Iribe, Y. et al.: Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report. *Fam. Cancer* 2020.

SUCCESSFUL MANAGEMENT OF BONE METASTASES FROM HEREDITARY LEIOMYOMATOSIS AND RENAL CELL CARCINOMA (HLRCC)-ASSOCIATED RENAL CELL CARCINOMA (HLRCC-RCC) BY USING COMBINED IMMUNOTHERAPY COMPRISING IPILIMUMAB PLUS NIVOLUMAB: A CASE REPORT

TOMOFUMI WATANABE, TAKANORI SEKITO, YUSUKE TOMINAGA, ATSUSHI TAKAMOTO, TAKUYA SADAHIRA, YASUYUKI KOBAYASHI, MOTOO ARAKI, TOYOHICO WATANABE AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

KAZUMA SAKAEDA AND MASAYA TSUGAWA

Department of Urology, Okayama City Hospital, Okayama, Japan

WAKAKO ODA

Department of Pathology, Okayama City Hospital, Okayama, Japan

NAOTO KURODA

Department of Pathology, Kobe Kyodo Hospital, Kobe, Japan

REIMI SOGAWA, HIDEKI YAMAMOTO AND AKIRA HIRASAWA

Department of Clinical Genomic Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

Abstract :

Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (RCC) syndrome (HLRCC) is a rare autosomal-dominant inherited disorder, and HLRCC-associated RCC (HLRCC-RCC) often has a poor prognosis. Early diagnosis and surgical intervention are important, but little evidence is available for advanced HLRCC-RCC. We report this successful case because few cases of HLRCC-RCC treated by immune checkpoint inhibitors have been reported to date.

A 45-year-old man presented with the chief complaints of gross hematuria and right back pain. Contrast-enhanced CT showed a 5-cm right renal mass which was heterogeneously hypervascular in the arterial phase. No metastatic lesions were detected. He was diagnosed with renal cancer cT1bN0M0 Stage I and underwent laparoscopic nephrectomy. Pathologically, the tumor cells had a mixture of papillary, tubular architecture with clear cells, and eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos were observed. Immunohistochemistry was negative for Fumarate hydratase (FH), and the pathological diagnosis was FH-deficient RCC. Two months after surgery, plain CT revealed high-density areas at the thoracic and lumbar spine, bilateral ribs, iliac bone, and sacrum. These findings suggested bone metastases. The International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) was an intermediate risk and the patient commenced combined immunotherapy comprising ipilimumab plus nivolumab. After four courses of combined immunotherapy, CT revealed no progression at the metastatic lesions. Ten months after

surgery, the gene panel test showed the pathogenic variant of FH. Considering the pathogenic variant of FH and the family history of RCC, the patient was diagnosed with HLRCC-RCC. He continues nivolumab monotherapy and has no progression of metastases to date. (Nishihon J. Urol. **83**: 31-36, 2021)

key words : Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome, immune checkpoint inhibitor, Ipilimumab, Nivolumab, Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma
