

乳頭状腎癌 type 2 を認めた Birt-Hogg-Dube syndrome の 1 例

鳥取大学医学部附属病院泌尿器科¹⁾ 鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器分野²⁾

守安絵美佳^{*1)}・寺岡祥吾²⁾・木村有佑²⁾・岩本秀人²⁾・森實修一²⁾

引田克弥²⁾・本田正史²⁾・武中 篤²⁾

(受付日: 2022 年 3 月 16 日, 受理日: 2022 年 5 月 12 日)

抄録:

症例は 56 歳, 女性。左側腹部痛を契機に両腎腫瘍を認めた。両肺にはプラが多発しており, Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS) が疑われた。左腎腫瘍は腫瘍塞栓と腫瘍出血があり, 開放左腎摘除術を施行したところ, 病理で乳頭状腎癌 type 2 を認めた。術後の遺伝子検査にて, BHDS 確定診断に至った。第 12 胸椎に骨転移を認め, 術後に肝転移が出現したため, 右腎部分切除術と肝部分切除術を施行後, スニチニブの投与を開始した。腫瘍増大傾向があり, アキシニチブ, テムシロリムス, ニボルマブと逐次治療変更したが, いずれも効果乏しく治療開始後 2 年 8 カ月で永眠された。BHDS は自然気胸, 腎腫瘍を発生する常染色体優性遺伝疾患であり, 乳頭状腎癌 type 2 のような予後不良な組織型の場合は早期発見が必要となる。

(西日泌尿. 84 : 593-596, 2022)

キーワード: 乳頭状腎癌 type 2, Birt-Hogg-Dube syndrome, 腎摘除術, 腎部分切除術

緒 言

BHDS は線維毛包腫などの皮膚疾患に加え, 自然気胸や腎腫瘍を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。今回, 乳頭状腎癌 type 2 を認めた BHDS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 56 歳, 女性

主訴 左側腹部痛

既往歴 高脂血症, 気管支喘息, 右気胸, 子宮筋腫

家族歴 特記すべき事項なし

現病歴 2014 年 7 月左側腹部痛を自覚し, 前医を受診した。CT にて左腎下極に内部に出血を伴う 9 cm 大の腫瘍と周囲後腹膜腔に血腫を認めた。右腎にも 4.5 cm 大の腫瘍を認め, 加療目的に当科紹介受診となった。

初診時現症 身長 161 cm, 体重 70 kg。体温 37.1 度, 血圧 119/73 mmHg, 脈拍 89 回/分。左腰背部に鈍痛あり。皮膚に特記所見なし。

血液検査所見 WBC $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $3.61 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 10.9 g/dL, Plt $41.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, TP 6.4 g/dL, Alb 3.4 g/dL, T-Bil 2.0 mg/dL, AST 45 U/L, ALT 28 U/L, LDH 999 U/L, γ -GTP 203 U/L, ALP 361 U/L, BUN 11.1 mg/dL, Cre 0.57 mg/dL, eGFR 83.95 ml/分/1.73m², CRP 17.84 mg/dL, プロカルシトニン 0.15 ng/mL。

尿検査所見 RBC 1-4/HPF, WBC 1-4/HPF

画像検査所見 腎 dynamic CT で左腎下極に 12 cm 大の内部不整な造影効果を伴う腫瘍と左腎周囲腔に腫瘍出血とみられる血腫を認めた (Fig. 1)。左腎静脈には腫瘍塞栓を認めた。また, 右腎上極に 4.5 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 2)。胸部単純 CT で両肺に多発嚢胞を認め, Th 12 椎体に溶骨性変化を認めた。

経過 両側腎癌, 右は cT1b, 左は cT3a と診断した。左腎腫瘍から腫瘍出血を認めており, 入院管理とした。入院時は貧血軽度で明らかな出血兆候も認めなかったため, 同日の緊急手術や血管内治療は行わなかった。入院後 8 日目に血圧低下を認め, 腫瘍より再度出血を呈したため, 同日緊急開放左腎摘除術を施行した。

手術所見 仰臥位, 正中切開で施行。手術時間 4 時間 4 分, 出血量は 1200 ml であった。腫瘍出血から 13 日間

* 〒683-8503 鳥取県米子市西町 86
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609

経過しており、腫瘍と血腫部分の癒着が極めて高度であった。術後より左気胸を認めたが、軽微であり、経過観察とした。術後10日目に気胸の増悪を認め、当院呼吸器外科で胸腔鏡下左ブラ切除術、ブラ焼灼術、胸膜補強術を施行した。術後17日目に退院とした。

病理所見 摘出した腎は肉眼的に腎上極に腫瘍と血腫を認めた。組織は好酸性顆粒状の胞体を有する腫瘍細胞が乳頭状に増生していた。また腎静脈内に腫瘍栓を認めた。免疫染色では AMACR 陽性、CD10 陽性、CKAE1/AE3 一部陽性であった。核異形も高度であったため乳頭型腎細胞癌 type2 の診断となった (Fig. 3)。

切除したブラの病理は軽度で肥厚した線維性組織から成っており、軽度の炎症細胞の浸潤を伴うのみで異型細

胞は乏しかった。免疫染色では AE/AE3 陽性、SP-A 陽性、Calretinin 陰性で BHDS の特徴的所見であった。

遺伝子検査所見 病理標本をダイレクトシーケンシング法で解析し folliculin (FLCN) 遺伝子 intron 5 の splice acceptor site に point mutation を認め (c397-1 G > C) (Fig. 4), BHDS の診断に至った。

術後経過 Th12 椎体の病変は経時的に増大なく、当初血管腫と考え右腎部分切除を予定した。術後6カ月目の造影 CT で肝 S5, S6 に転移性肝腫瘍を認めた。骨病変も増大しており、転移と判断し、術後に化学療法の方針とし開放右腎部分切除、肝部分切除術を施行した。病理所見は右腎、肝とも乳頭型腎細胞癌 type 2 であった。初回手術から7カ月目よりスニチニブ 50 mg/日の投与を開始した。Th12 の骨転移病変については凍結療法を検討したが単独での根治は難しく、脊髄神経への副作用



Fig. 1 Contrast-enhanced CT imaging (early study) shows a 12 cm tumor in the left kidney. Hemorrhage from the tumor into the retroperitoneal space can be seen.

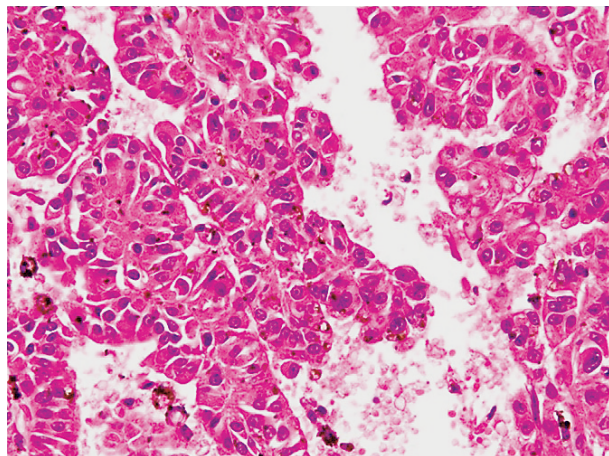


Fig. 3 Histopathological examination reveals papillary renal cell carcinoma.

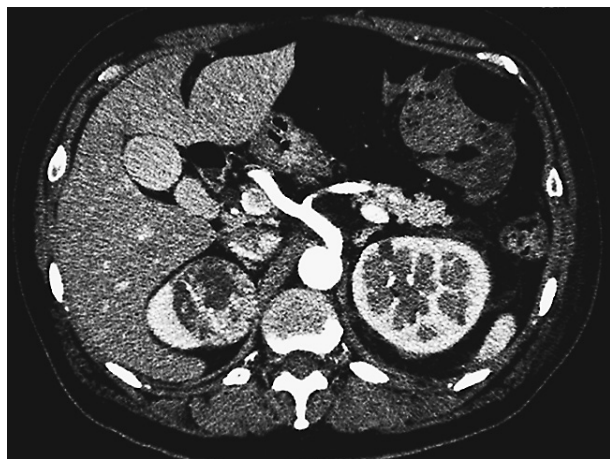


Fig. 2 Contrast-enhanced CT imaging (early study) shows a 4.5 cm tumor in the right kidney.

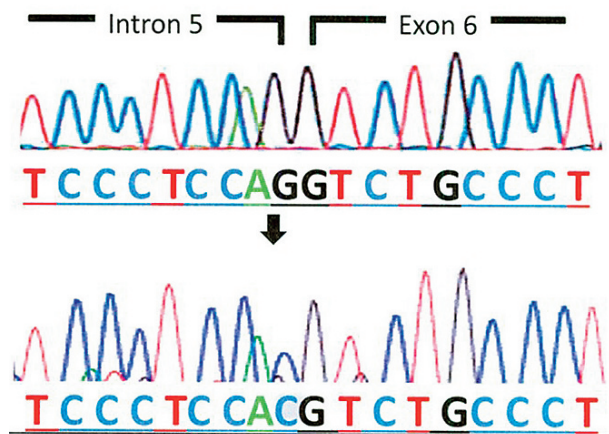


Fig. 4 Genetic analysis shows a point mutation in the splice acceptor site of the FLCN gene Intron 5.

の可能性があり、Th12 切除術を行った。初回術後 11 カ月目の定期 CT 検査で多発肝転移を認めたため、Th10～Th12 の予防的後方固定術後、放射線緩和照射 30 Gy を行い、アキシチニブ 8 mg/日に変更した。アキシチニブ投与開始から 4 カ月で肝転移が増大したためエベロリムス 10 mg/日に変更した。エベロリムス変更から 5 カ月で肝転移のさらなる増大を認め、テムシロリムス 25 mg/日へ変更した。変更後 5 カ月で頭蓋骨転移を認めニボルマブ 160 mg/日へ変更したが、治療開始から 2 年 8 カ月で永眠された。

考 察

BHDS は 1977 年に遺伝性皮膚症候群として報告され、その後、自然気胸、腎癌の関連が認められた常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。17 番染色体短腕にある癌抑制遺伝子である FLCN 遺伝子の胚細胞変異が原因とされている²⁾。BHD 遺伝子変異のある家系では 41% から 45% に腎癌を認め³⁾⁴⁾、中高年に好発するとされるが 20 歳代の腎癌発症の報告もあるため、早期からのサーベイランスが必要となる⁵⁾。

FLCN は AMP-activated protein kinase (AMPK), folliculin interacting protein 1 (FNIP1), folliculin interacting protein 2 (FNIP2) と結合し、mechanistic target of rapamycin (mTOR) の抑制因子となる他に低酸素誘導因子 (HIF) の抑制因子にもなる⁶⁾。FLCN に遺伝子変異が起こることでこれらの抑制がなくなり、腫瘍を発生させると考えられている。

Von Hippel Lindau 病や遺伝性乳頭状腎癌などの他の遺伝疾患では同一の組織型を呈するのに対し、BHDS の腎癌の組織型は多彩である。最も多いものは嫌色素性腎癌とオンコサイトーマのハイブリッド腫瘍 (50%) で、次いで嫌色素性腎癌 (35%)、淡明細胞癌 (9%)、オンコサイトーマ (5%) とされている^{3)~5)}。同一遺伝子変異である家系内でも腎腫瘍の組織型が異なるという報告もある。本症例は乳頭状腎癌の type 2 の病理組織型であった。BHDS に乳頭状腎癌を認めた報告は検索しうる限りでは 15 例あり、本邦では 3 例目であった。

一般的に乳頭状腎癌 type 2 は type 1 と比較して、発見時のステージが高く、微小血管浸潤の割合が優位に高い。10 年生存率も type 1 では 89% であるのに対し、type 2 では 55% という報告があり、予後不良とされている⁷⁾。一方で、近年では乳頭状腎癌のサブタイプが術後の腫瘍学的予後に影響しないとする報告があるが⁸⁾⁹⁾、乳頭状腎癌 type 2 の中に予後不良となるサブタイプの報告もあるため¹⁰⁾、現段階では予後不良疾患として扱う

必要があると考える。進行した乳頭状腎癌に対する薬物治療について確立には至っていないが、mTOR 阻害薬であるエベロリムスの有効性が示唆されている¹¹⁾。また、ASPEN 第Ⅱ相試験では 70 人の乳頭状腎癌患者にスニチニブとエベロリムスをそれぞれ投与したところ全生存期間に差はなかったもののスニチニブのほうが全奏効率 (24% 対 5%) と無増悪生存期間中央値 (8.1 カ月 対 5.5 カ月) は高かったと報告された¹²⁾。AXIPAP 第Ⅱ相試験では乳頭状腎癌に対するアキシチニブの有効性が報告された¹³⁾。さらに、カボザンチニブがスニチニブと比較して乳頭状腎癌の無増悪生存期間 (9.0 カ月 対 5.6 カ月) を改善した報告もある¹⁴⁾。いずれの試験も乳頭状腎癌の type については分けてはいないが、チロシンキナーゼ阻害剤やマルチキナーゼ阻害剤が乳頭状腎癌に効果があることが証明されつつある。

本症例では mTOR 阻害剤やチロシンキナーゼ阻害剤については使用したがいずれも数カ月で進行となったものの、2 剤併用療法や免疫療法については現在、臨床試験が進行中であり、今後その有効性に期待が持たれる。

結 語

乳頭状腎癌 type 2 を認めた BHDS の 1 例を経験した。薬物療法で一定の期間無増悪生存期間が得られるようになってきており、今後の予後改善が期待される。

文 献

- 1) Birt, A. R. et al.: Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch. Dermatol.* **113**: 1674-1677, 1977.
- 2) Schmidt, L. S. et al.: Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am. J. Hum. Genet.* **69**: 876-882, 2001.
- 3) Schmidt, L. S. et al.: Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **76**: 1023-1033, 2005.
- 4) Toro, J. R. et al.: BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* **45**: 321-331, 2008.
- 5) Houweling, A. C. et al.: Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dube syndrome;

- an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br. J. Cancer*. **105**: 1912-1919, 2011.
- 6) Schmidt, L. S. and Linehan, W. M.: Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dube-Syndrome. *Nat.Rev.Urol*. **12**: 558-569, 2015.
 - 7) Pignot, G. et al.: Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. **69**: 230-235, 2007.
 - 8) Bigot, P. et al.: The subclassification of papillary renal cell carcinoma does not affect oncological outcomes after nephron sparing surgery. *World J. Urol*. **34**: 347-352, 2016.
 - 9) Ledezma, R. A. et al.: Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World J. Urol*. **34**: 687-693, 2016.
 - 10) Linehan, W. M. et al.: Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **374**: 135-145, 2016.
 - 11) Escudier, B. et al.: Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAP-TOR final analysis. *Eur. J. Cancer*. **69**: 226-235, 2016.
 - 12) Armstrong, A. J. et al.: Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. **17**: 378-388, 2016.
 - 13) Negrier, S. et al.: Axitinib in first-line for patients with metastatic papillary renal cell carcinoma: Results of the multicentre, open-label, single-arm, phase 2 AXIPAP trial. *Eur. J. Cancer*. **129**: 107-116, 2020.
 - 14) Pal, S. K. et al.: A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. **397**: 695-703, 2021.

TYPE-2 PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA IN BIRT-HOGG-DUBE SYNDROME: A CASE REPORT

EMIKA MORIYASU

Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

SHOGO TERAOKA, YUSUKE KIMURA, HIDETO IWAMOTO, SHUICHI MORIZANE,
KATSUYA HIKITA, MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Department of Surgery, Division of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Abstract :

A 56-year-old woman had left-side abdominal pain and was found to have bilateral renal tumors. She underwent open nephrectomy due to tumor hemorrhage and renal vein thrombosis. The pathological diagnosis was type-2 papillary renal cell carcinoma. Genetic testing was performed and Birt-Hogg-Dube syndrome was confirmed. Bone metastasis was found in the 12th thoracic vertebra, and liver metastasis appeared after left nephrectomy. We performed right partial nephrectomy and partial hepatectomy, and administration of sunitinib was started. Because of the tendency for tumor progression, axitinib, temsirolimus, and nivolumab were administered, however all of them had a poor effect, and the patient died 2 years and 8 months after the start of treatment. Birt-Hogg-Dube syndrome is an autosomal dominant genetic disorder that causes spontaneous pneumothorax and renal tumors, and early detection is necessary in cases of poor prognostic histology such as type-2 papillary renal cell carcinoma.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 593-596, 2022)

key words: type-2 papillary renal cell carcinoma, Birt-Hogg-Dube syndrome, nephrectomy, partial nephrectomy