

フマル酸ヒドラーゼ欠損腎細胞癌の1例

佐世保中央病院泌尿器科¹⁾ 佐世保中央病院病理診断科²⁾ 九州大学大学院 医学研究院 形態機能病理学³⁾相良 祐次^{*1)}・米満 伸久²⁾・清澤大裕³⁾

(受付日: 2026 年 1 月 30 日, 受理日: 2026 年 3 月 4 日)

抄録:

症例は54歳, 男性。胸部異常陰影に伴う咳嗽にて当院紹介受診。CTにて多発肺結節, 左腎腫瘍, 傍大動脈リンパ節腫大を認め左腎癌 cT3aN2M1, IMDC poor risk と診断した。針生症例検施行後 ipilimumab+nivolumab 併用療法を開始したが, 2 コース終了後, 肺転移, 癌性胸水が増悪し中止した。病理診断は免疫組織染色もおこない, 遺伝子 PCR 検査の結果をあわせてフマル酸ヒドラーゼ欠損性腎細胞癌 (fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, 以下 FH-deficient RCC: FHdRCC) の診断に至った。遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: HLRCC) を考えさせる家族歴はなかった。次治療として cabozantinib 3 カ月投与し肺転移の縮小, 胸水の減少がみられ継続していたが15 カ月で癌死した。WHO 分類 (第5版) でも明記されている, 比較的稀で非常に予後不良とされる腎癌症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。 (西日泌尿, 88 : 375-379, 2026)

キーワード: フマル酸ヒドラーゼ欠損腎細胞癌, 遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群

緒 言

遺伝性腎癌は報告が少なくまだ詳細が不明なものが多い。

HLRCC 関連腎細胞癌は2016年 WHO 分類に加えられた疾患であるが, 2022 年新 WHO 分類 (第5版) では分子生物学的に定義される腎細胞癌として FHdRCC が明記されている。今回 de novo とされる FH-deficient RCC を経験したので報告する。

症 例

患者 54 歳, 男性

主訴 咳嗽

既往歴 高血圧症

家族歴 なし

現病歴 20xx 年胸部異常陰影に伴う咳嗽にて当院呼吸器内科を紹介受診した。CTにて両肺に無数の肺結節と縦隔リンパ節腫大, 左腎腫瘍および傍大動脈多発リンパ節腫大を認めた (Fig. 1)。

血生化学的所見 WBC 9,500/ μ l, Neut 75.2%,Hb 13.2 g/dl, PLT 44.5万 / μ l, eGFR 58.2 mL/min, CRP 9.12 mg/dl

腹部造影 CT 左腎下極寄り背側に占拠する長径 11 cm の分葉状腫瘍性病変あり。造影効果に乏しく腫瘍は腎洞部, 腎静脈に進展していた。腎癌の肺転移, 傍大動脈リンパ節転移が疑われ, 採血結果と併せて左腎癌 T3aN2M1 IMDC 分類 poor risk と診断した (Fig. 2)。

経皮的腎腫瘍生検施行後, 特殊な腎癌が疑われたが, 咳嗽や疼痛の症状強く病理結果を待たずに nivolumab+ipilimumab による治療 (Ipi/Nivo) を開始した。2 コース終了後, 咳嗽の改善みられず, CTにて肺転移の増悪, 左胸水の著明な増加, 腎腫瘍および傍大

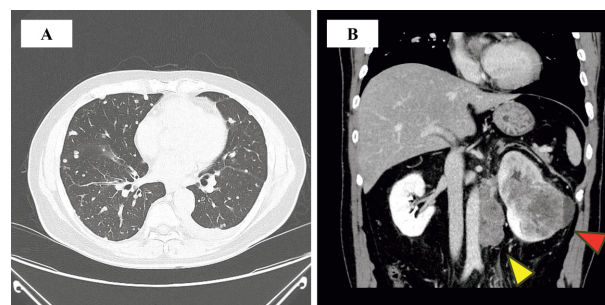


Fig. 1 CT shows multiple lung metastases (A) and left kidney tumor and para-aortic lymphadenopathy (B)

* 〒857-1195 長崎県佐世保市大和町 15
TEL 0956-33-7151, FAX 0956-33-8557

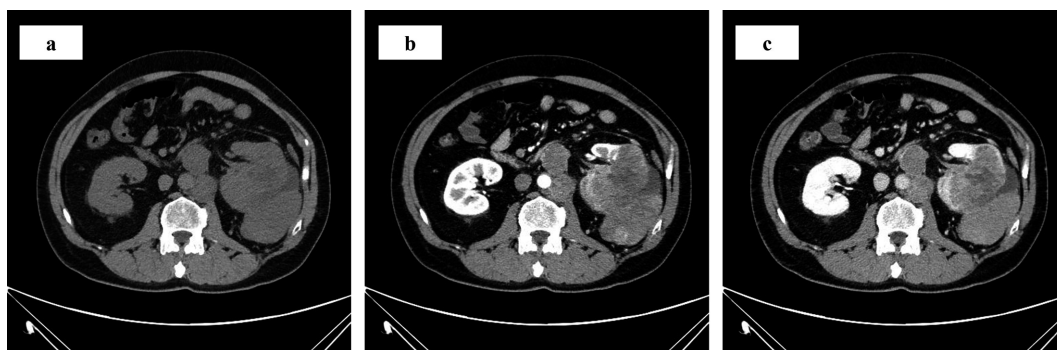


Fig. 2 Enhanced CT : left kidney tumor shows mild enhancement
a) Plain, b) early phase, c) late phase

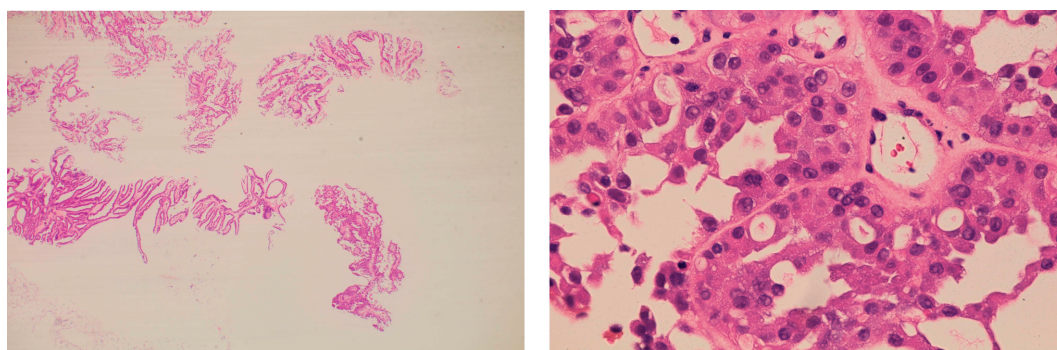


Fig. 3 Hematoxylin and eosin staining shows tumor cells arranged into papillary, tubular, or cribriform patterns. The tumor cells have an enlarged nucleus with prominent eosinophilic nucleoli and a peripheral halo.

動脈 LN の増大傾向あり，RECIST の治療効果判定は PD と判断し，cabozantinib による治療へ切り替えた。内服開始 3 週間後に病理診断が判明した。生検組織の HE 染色にて特徴的な好酸性細胞質に halo を伴った明瞭な核小体をもつ大型のクロマチンの濃染核を認めた (Fig. 3)¹⁾。追加の免疫染色で FH (-)，2-succinocysteine 陽性 (2SC+)，PAX8 (+)，TFEB (-)，TFE3 (-)，が確認され FH-deficient RCC が疑われた。遺伝子検査として生検ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた FH 遺伝子 exon1-10 の PCR 検査をおこない，exon5 に変異 (c.697C>T) を認めたため FHdRCC に矛盾しないと考えられた。この病理結果を受けた時点で HLRCC の可能性も考慮して家族歴聴取および全身の皮膚検索をおこなったが，明らかな既往歴や家族歴は無く，平滑筋腫を示唆する所見も認めなかった。3 カ月内服後の CT では肺転移の改善傾向，胸水の減少，リンパ節の縮小が認められ，治療を継続したが，その後に急速な癌の進行あり治療開始後 15 カ月で癌死した (Fig. 4)。

考 察

HLRCC は常染色体優性遺伝疾患で皮膚平滑筋腫，子宮平滑筋腫，腎癌に特徴づけられる。HLRCC 患者の 10-16% は腎細胞癌を合併すると言われている。FH-deficient RCC は HLRCC 関連の腎癌として本邦においても徐々に報告が増えている。2002 年に原因遺伝子が同定されたが，その蛋白はミトコンドリアのクエン酸回路内の酵素であり，FH 遺伝子欠失によるフマル酸の蓄積は α ケトグルタル酸依存的な酵素群を阻害し低酸素誘導因子 (HIF) の蓄積，遺伝子修復機能の喪失などを引き起こしこれらが腫瘍化の引き金になるとされる²⁾。今回生検組織の免疫染色においてフマル酸ヒドラターゼ陰性であったが，さらに 2SC (+) は，FHdRCC の診断に感度が高く有用とされる (Fig. 5)³⁾⁴⁾⁵⁾。また，遺伝子変異 (c.697C>T) は米国国立生物工学情報センターが提供しているデータベースで germline の pathogenic mutation として報告があり，本症例とも合致する。この腎癌は比較的若年者 (中央値 44 歳) に発症し早期に

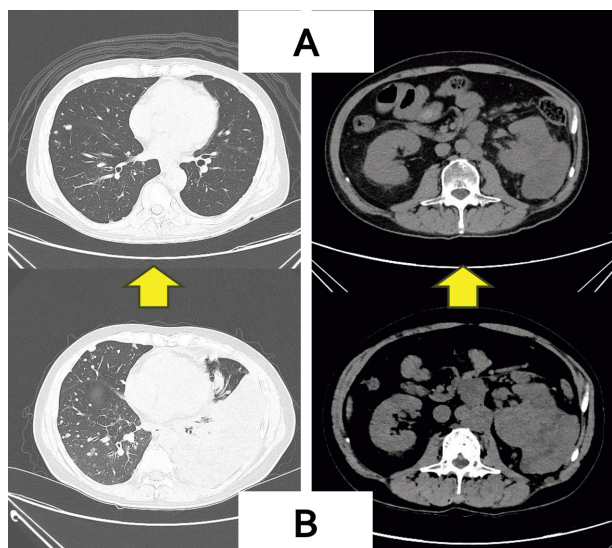


Fig. 4 After three months of cabozantinib treatment, renal cancer and para-aortic LN can be seen to have shrunk, with a reduction of lung metastasis and pleural effusion. A) after, B) before

転移をきたす非常に予後の悪い癌として報告されており、転移症例の平均生存期間は18カ月と不良である⁶⁾。限局した病変で手術が可能な場合でも開腹手術による腎摘、再発予防目的に大量の生理食塩水をもちいた創洗浄をすすめる文献もある⁷⁾。自験例は診断時すでに多発転移あり、咳嗽や腰痛等進行癌の症状を認めていた。免疫チェックポイント阻害薬併用療法 (IO (immune-oncology) combo) を開始したが奏功せず次治療で tyrosine kinase inhibitor (TKI) の cabozantinib において治療効果があつた。これまで文献上の治療としては HLRCC 関連の腎癌に対する AVATAR trial (phase II) から bevacizumab と erlotinib の併用療法が有用とされ、first-line setting にて overall response rate (ORR) 51%, median progression-free survival (PFS) 14.2 カ月であった⁸⁾⁹⁾。この2剤の併用療法に関して、Choi ら¹⁰⁾ は韓国国内の10症例での後方視的解析においても ORR 50%, median PFS 13.3 カ月と報告している。2020年以降、Iribe ら⁷⁾ の報告をはじめとして ipilimumab と nivolumab による併用療法の奏功例が報告されるようになり (CR 例5報, PR 例1報) 注目されている¹¹⁾¹²⁾。一方で Carril-Ajuria ら¹³⁾ は後方視的解析において血管新生阻害薬 (Cabzantinib, sunitinib など) は免疫チェックポイント阻害薬や mTOR 阻害薬, (Ipi/Nivo) より奏効率が優れていたと報告している (30 ~ 63% vs. 18%, 0%, 25%)。最近では転移症例において IO+TKI による first line 治療が TKI 治療より奏効率が高かったという



Fig. 5 Immunostaining for 2-succino-cysteine (2SC) is positive

報告がある。中国における77症例の後方視的解析の報告があり bevacizumab と erlotinib の併用療法に比べて IO+TKI 治療の overall survival (OS) のハザード比 0.19 および PFS のハザード比 0.22 であった¹⁴⁾。Chen ら¹⁵⁾ は転移症例において first line の IO+TKI 治療が TKI 単独療法と比べて ORR, median PFS, median OS の有意な改善を報告している (それぞれ 43.2% vs. 5.6%, 17.3 カ月 vs. 9.6 カ月, 未到達 vs. 25.7 カ月)。自験例においては最終的な病理診断前に IO combo 治療をおこなったが、文献上、著効例が報告されているものの、結果的には治療効果を認めなかった。FHRCC の組織病理像は多彩でかつ複数の成長パターンを含み、以前は乳頭状腎細胞癌 type 2 (2022年 WHO 分類では廃止された) に由来するとされていた。近年の研究で Mit ファミリー転座型腎細胞癌、集合管癌にわたる腎癌のスペクトラムと関連があるとされ¹⁶⁾、同じ薬剤でも各症例で治療反応性が異なるのかもしれない。転移巣毎に薬剤反応性が異なったという症例報告もある⁷⁾。このように多彩な組織像を想定するなら、転移症例に対する first line 治療は、より奏効率をあげるべく異なる作用機序を持つ IO + TKI 治療を選択し次治療に前治療と異なる TKI を残しておくことは妥当かもしれない。まだ治療に関しては不明な部分も多く、症例の蓄積が必要と思われた。自験例は家族歴や腎癌以外の関連腫瘍もなく臨床的には HLRCC ではなく散発性の腫瘍が疑われた。今回の遺伝子検査では正確な変異率を出すことは困難で、患者には遺伝性の腎癌かどうかは最終的に生殖細胞系列の遺伝子

検査が必要であることを説明したが、希望されなかった。HLRCC の確定診断は発病の原因である FH 遺伝子の胚細胞でのヘテロ接合性変異の存在を同定することで行われる。今後、FHDhRCC が疑われる場合、HLRCC も考慮して追加で遺伝学的検査をおこなうかどうかは重要な問題で遺伝子情報が近親者の疾患の早期発見につながる可能性はあるが、過剰な情報もありうるため、遺伝カウンセリングや十分なインフォームドコンセントが必要と考えられる。

結 語

稀な症例である孤発性のフマル酸ヒドラターゼ欠損腎細胞癌を経験した。分子標的治療薬が一定の効果を認めたが、初診時より多発転移を認めており、予後は不良であった。

文 献

- 1) Moch, H. et al.: WHO Classification of Tumors of Urinary System and Male Genital Organs, 4th Edition. IARC Press, Lyon. 2016.
- 2) 菅原江美子・黒田直人: 乳頭腎細胞癌と関連腫瘍. 病理と臨床, 35(10): 915-920, 2017.
- 3) Bai, J. et al.: The clinicopathologic and molecular features, and treatment outcome of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: a retrospective comparison with type 2 papillary renal cell carcinoma. *Aging*. **16**(4): 3631-3646, 2024.
- 4) Niu, P. et al.: Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: report of a rare case. *Asian J Surg* **48**: 879-880, 2025.
- 5) Kamboj, M. et al.: Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: an oncology care institutional experience. *APMIS*. **132**(8): 544-552, 2024.
- 6) 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**: 606-615, 2017.
- 7) 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*. **20**: 75-80, 2020.
- 8) Srinivasan, R. et al.: 5 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.
- 9) Srinivasan, R. et al.: Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J. Clin. Oncol*. **38**: 5004, 2020.
- 10) Choi, Y. et al.: Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res. Treat.* **51**(4): 1549-1556, 2019.
- 11) Sekito, T. et al.: A case of metastatic fumarate hydratase-deficient-like renal cell carcinoma successfully managed by ipilimumab plus nivolumab. *Acta Med. Okayama*. **75**: 397-402, 2021.
- 12) Howells, E. et al.: Advanced fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma responding to combination immune checkpoint inhibitors. *Can. J. Urol*. **30**: 11558-11561, 2023.
- 13) Carril-Ajuria, L. et al.: Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. **151**: 106-114, 2021.
- 14) Xu, Y. et al.: Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. **83**(2): 163-172, 2022.
- 15) Chen, J. et al.: Memory/active T-cell activation is associated with immunotherapeutic response in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **30**: 2571-2581, 2024.
- 16) Kuroda, N. et al.: Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological study of seven cases including hereditary and sporadic forms. *Ann. Diagn. Pathol.* **49**: 151599, 2020.

FUMARATE HYDRATASE-DEFICIENT RENAL CELL CARCINOMA :
A CASE REPORT

YUJI SAGARA

Department of Urology, Sasebo Central Hospital, Nagasaki, Japan

NOBUHISA YONEMITSU

Department of Pathology, Sasebo Central Hospital, Nagasaki, Japan

DAISUKE KIYOZAWA

Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan**Abstract :**

A 54-year-old man was referred to our department suffering a cough associated with abnormal chest shadow. Computed tomography showed multiple lung metastases, left kidney tumor, and para-aortic lymphadenopathy. The patient was diagnosed with renal carcinoma, cT3aN2M1, IMDC poor risk. After ultrasound-guided needle biopsy, immunotherapy with nivolumab and ipilimumab (Ipi/Nivo) was initiated. Two cycles of Ipi/Nivo resulted in progressive disease with increased lung metastasis and carcinomatous pleural effusion. The result of histopathological examination with immunohistochemistry (IHC) and genetic testing led to a diagnosis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. There was no family history suggestive of hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (HLRCC). Cabozantinib was administered for three months as a second-line treatment, and a reduction of lung metastasis and pleural effusion was observed.

We experienced a case of relatively rare renal cell carcinoma carrying dismal prognosis which is described in the latest World Health Organization (WHO) classification of renal cell tumors (2022). We herein report our case together with a review of the literature. (Nishinoh J. Urol. **88**: 375-379, 2026)

key words: fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, hereditary leiomyomatosis, renal cell cancer
