

症 例

初回手術から12年後に再発した小児ASPL-TFE3腎癌の1例

高木 克典¹⁾, 大畠 雅之¹⁾, 徳永 隆幸¹⁾, 永安 武¹⁾
 三浦 崇²⁾, 橋詰 浩二²⁾, 安倍 邦子³⁾, 田中 祐吉*

要 旨

症例は10歳男児, 左腎細胞癌の診断で根治的腎摘出術を施行した。その後外来経過観察中であったが, 12年後に傍腹部大動脈リンパ節転移及び縦隔リンパ節転移をみとめ, 手術を施行した。病理組織学的診断ではASPL-TFE3 (Alveolar soft part sarcoma-like-Transcription factor binding to IGHM enhancer3) 腎癌と診断された。融合遺伝子形成を伴う腎癌は稀であり, 文献的考察を加えて報告する。

Key Words: 小児腎細胞癌, 融合遺伝子変異, 遠隔転移

I はじめに

小児腎細胞癌の中で融合遺伝子形成を伴う腎細胞癌は稀である。今回われわれは, 原発巣切除から12年後に所属リンパ節と遠隔転移を来した小児ASPL-TFE3腎癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例: 22歳, 男性

主訴: 特になし。

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 10歳時に肉眼的血尿が出現し, 左腎腫瘍の診断で, 当科で左腎根治的腎摘出術を施行した。病理組織学的診断は乳頭状腎細胞癌 (p-T3 N1M0 stage III) であったが, 術後補助化学療法としてWilms腫瘍に準じた化学療法を施行した。その後は外来で経過観察していたが, 12年後の

腹部CTで腹部大動脈左側に腫瘤をみとめ, 腎細胞癌の腹部大動脈周囲リンパ節再発が疑われ, 手術目的で入院となった。

入院時血液検査所見: 異常所見なし。

腹部造影CT所見: 腹部大動脈左側に5.5×4.0×4.0 cmの腫瘤をみとめた。造影効果は不均一で, 一部に石灰化を伴っていた (図1a)。冠状断では広範囲に腹部大動脈と接しており, 浸潤の可能性が示唆された (図1b)。

胸部CT所見: 左主気管支上に, 2.0×1.8 cmの造影効果のある腫瘤をみとめた (図1c)。右上下葉間にも2 mm大の小腫瘤影をみとめた (図1d)。原発巣切除時 (初回手術時) 所見: 左腎上極被膜下に4.0×3.5 cm大の腫瘤をみとめた。腎門部リンパ節が腫大しており, 転移が疑われたため, 左腎摘出+リンパ節郭清術を施行した。

転移巣切除時 (今回手術時) 所見: 腫瘤は周囲結合織と強固に癒着していた。左副腎と腹部大動脈を合併切除し, 人工血管に置換した (図2a, b)。その1か月後に縦隔リンパ節郭清術を施行した (図2c)。右上下葉間の小結節も触知可能であったため, 同時に摘出した。

1) 長崎大学大学院腫瘍外科

2) 同心臓血管外科

3) 同病理

* 神奈川県立こどもセンター病理

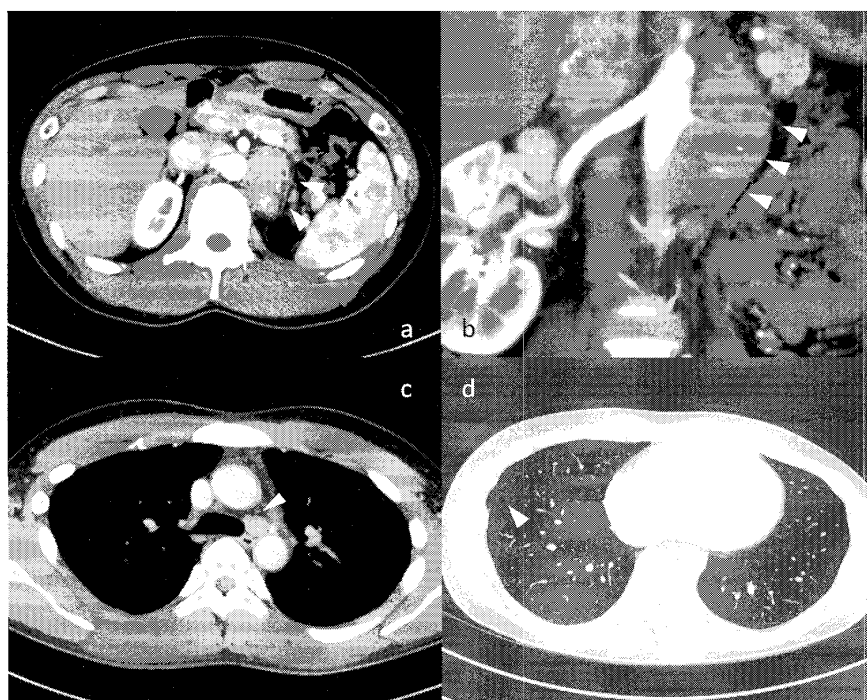


図 1

- a : 腹部造影 CT 腹部大動脈左側に不均一に造影される $5.5 \times 4.0 \times 4.0$ cm の分葉状腫瘍をみとめた。一部に石灰化を伴っていた。
 b : 腫瘍は広範囲に腹部大動脈と接しており、浸潤の可能性が示唆された。
 c : 胸部造影 CT 左主気管支上に、 2.0×1.8 cm の造影効果のある分葉状腫瘍をみとめた。
 d : 右上下葉間にも 2 mm 大の小腫瘍影をみとめた。

摘出標本：傍大動脈腫瘍は $55 \times 38 \times 30$ mm の卵形で、表面は白色調であった。(図 2d)。

病理組織学的所見：初回手術時の原発巣の病理像は、豊富な細胞質と明瞭な核小体、大型の核を持つ腫瘍細胞が胞巣状、偽乳頭状に増殖しており、砂粒小体がみられ、免疫染色で TFE 陽性であった(図 3a)。今回切除した傍大動脈腫瘍、縦隔リンパ節、肺小結節も同様の所見であった(図 3b)。転移巣の reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) で、ASPL-TFE3 のバンドが検出された(図 3c)。

術後経過：経過良好で外来観察中である。

Ⅲ 考 察

小児腎細胞癌は小児腎悪性腫瘍の 1.8~6.3% に発生する稀な疾患である。近年、小児腎細胞癌の遺伝子学的解析により、Xp11.2 に切断点をもつ染色体転座が報告され、融合遺伝子形成を伴う腎細胞癌として報告されている。その中でも特に

頻度の高いものは、ASPL-TFE3 腎癌と PRCC-TFE3 腎癌である¹⁻³⁾。2004 年の腎細胞癌の WHO 分類でも融合遺伝子形成を伴う腎細胞癌は、Renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions と単独のカテゴリーに分類されている。本症例も初回手術時は乳頭状腎細胞癌と診断されたが、免疫染色で TFE3 が陽性で転移巣の RT-PCR でも ASPL-TFE3 が検出されたため、同カテゴリーに分類されたと考えられた。

われわれが検索し得た限りでは、融合遺伝子が確認された小児腎癌症例は本症例を含め、本邦では 5 例のみであった⁴⁻⁶⁾。小児腎細胞癌の中で融合遺伝子変異を伴う腎癌の占める割合は、20~83% と報告されており⁵⁾、今後、積極的に遺伝子解析を施行すればその頻度は増加してくるものと思われる。

本邦報告例を表 1 に示す。5 例中 4 例が ASPL-TFE3 腎癌であった。年齢は 4-12 歳で女

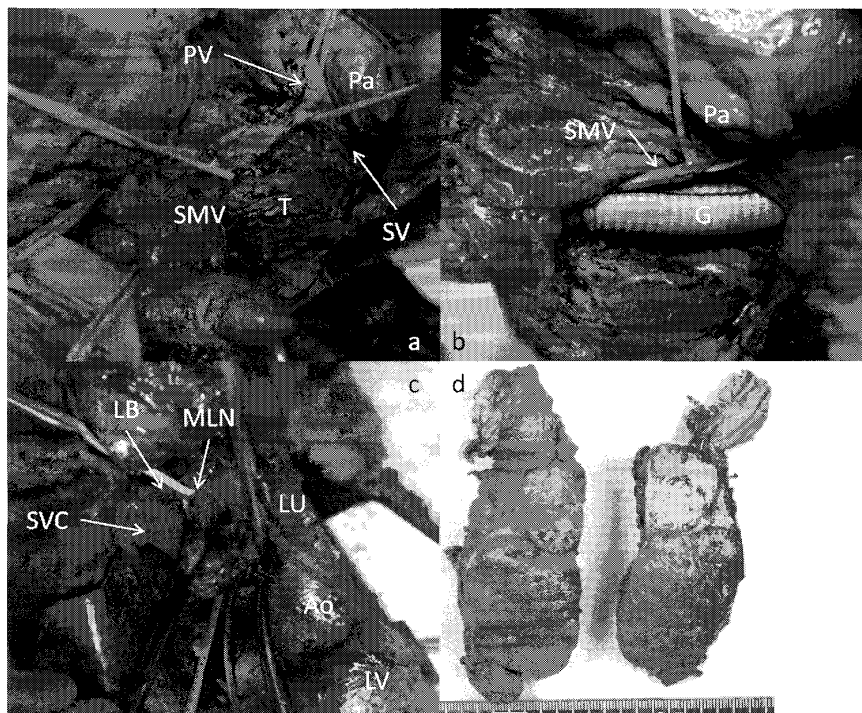


図 2

- a, b: 手術所見 (腹部) 腫瘍は周囲結合織と強固に癒着しており, 左副腎と腹部大動脈を合併切除し人工血管に置換した.
- c: 手術所見 (胸部) 左主気管支上に腫大したリンパ節を確認し縦隔リンパ節郭清術を施行した.
- d: 摘出標本 腫瘍は径 $55 \times 38 \times 30$ mm の卵形で, 表面は白色調であった.

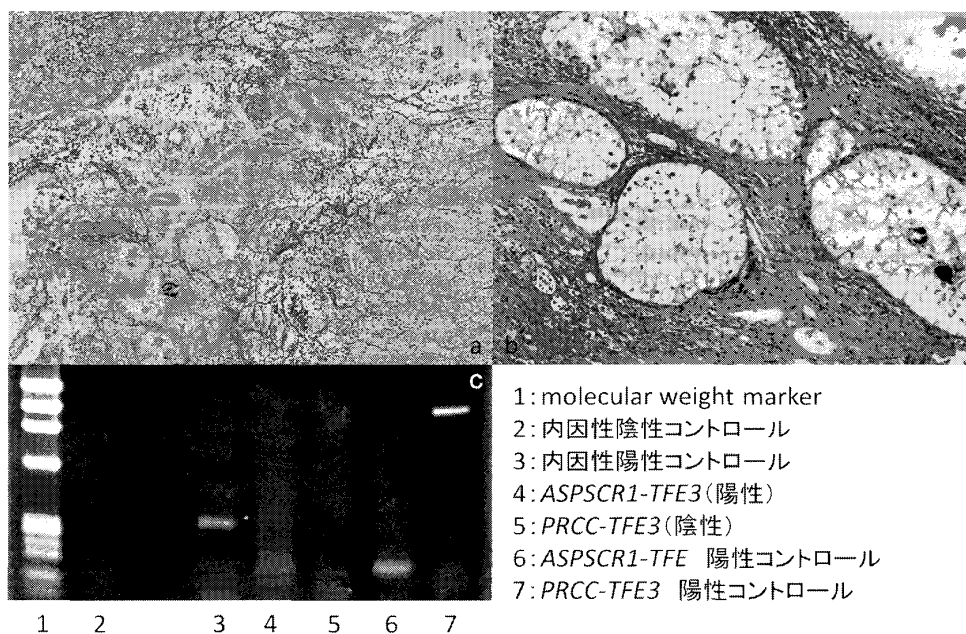


図 3

- a: 原発巣 豊富な細胞質と明瞭な核小体, 大型の核を持つ腫瘍細胞が胞巣状, 偽乳頭状に増殖していた. 砂粒小体がみられ免疫染色で TFE 陽性であった.
- b: 転移巣 原発巣と同様であった.
- c: RT-PCR ASPL-TFE3 のバンドが確認された.

表 1 本邦報告例のまとめ

症例	年齢	性別	症状	病期	融合遺伝子	手術	補助療法	転移	予後
1	4	F	血尿	Ⅲ	ASPL-TFE3	SN	IFN α	—	18m/A ⁴⁾
2	10	F	腫瘍	Ⅳ	PRCC-TFE3	RN	IFN α	—	94m/A ⁴⁾
3	12	F	腹痛/血尿	Ⅳ	ASPL-TFE3	RN	—	—	24m/A ⁵⁾
4	6	F	血尿	N/A	ASPL-TFE3	RN	N/A	N/A	N/A ⁶⁾
5*	10	M	血尿	Ⅲ	ASPL-TFE3	RN	W	LN/Lung	312m/A

*：自験例 SN：単純腎摘出 RN：根治的腎摘出術 N/A：記載なし

W：Actionomycin/Vincristine/Adriamycin A：生存

児に多く、4例が血尿を契機に腎腫瘍を指摘されている。病期はstageⅢ-Ⅳと進行例が多かった。再発をみとめた症例は本症例のみである。本症例は、術後3年以降は1回/3か月、5年以降は1回/6か月の外来受診と血液検査、1回/年の腹部CT検査を施行してきたが再発は認められなかった。術後8年目以降は本人の遠隔地への転居に伴い、血液検査のみとしていた。無症状ではあったが、12年後に施行した経過観察目的の腹部CTでリンパ節転移再発を指摘され手術となった。本症例のように長期の経過で再発するASPL-TFE3腎癌もあり、融合遺伝子変異を伴う腎細胞癌は長期にわたる厳重な経過観察が必要であると考えられた。

融合遺伝子変異を伴う腎細胞癌に確立された補助療法はない。IFN α やIL-2を施行した症例も報告されている^{4,7)}が、その効果は不明である。本症例は乳頭状腎細胞癌stageⅢであったことから、何らかの術後補助療法が必要と考えられたが、有効な治療法がないため、家族の承諾のもと、Wilms腫瘍に準じた化学療法を施行した。

また、融合遺伝子変異を伴う腎細胞癌の転移巣に対する治療も確立された治療法はなく、成人症例ではIFN α 等が施行されることが多いが、主として淡明細胞癌に対するものであり、融合遺伝子変異を伴う腎細胞癌に対する効果は不明である。本症例では他に有効な方法が無いため、手術による摘出を選択したが、近年、成人腎細胞癌に対して、分子標的剤が有効であるといわれており、融合遺伝子変異を伴う腎細胞癌に対する効果が期待

される。

文 献

- 1) Indolfi P, et al: Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. J Clin Oncol, 21: 530-535, 2003
- 2) Argani P, et al: Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. Am J Pathol, 159: 179-192, 2001
- 3) Argani P, et al: PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X; 1) (p11.2; q21). Am J Surg Pathol, 26: 1553-1566, 2002
- 4) 加藤啓輔, 他: TFE3 関連融合遺伝子形成を伴う腎細胞癌2例の臨床病理的, 細胞遺伝的, 分子生物学的所見の検討 - 本邦初報告例 -. 小児がん 41: 118-123, 2004
- 5) 田村孝史, 他: TFE3 関連融合遺伝子形成を伴う小児腎細胞癌と考えられた1例. 小児外科 39 (1), 102-105, 2007
- 6) 大喜多肇, 他: Renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations/TFE3 fusions の1例. 小児がん 45: 175, 2008
- 7) A Wu, et al: Renal cell carcinoma in children and young adults: analysis of clinicopathological, immunohistochemical and molecular characteristics with an emphasis on the spectrum of Xp11.2 translocation-associated and unusual clear cell subtypes. Histopathology, 53: 533-544, 2008

A case of ASPL-TFE3 renal carcinoma twelve years after primary operation

Katsunori Takagi, Masayuki Obatake, Takayuki Tokunaga, Takeshi Nagayasu
Takashi Miura¹⁾, Koji Hashizume¹⁾, Kuniko Abe³⁾
Yukichi Tanaka*

1) Division of surgical oncology, Department of cardiovascular surgery

2) Department of translational medical sciences, Nagasaki University Graduate school of Biochemical Sciences

** Division of pathology, Kanagawa children's medical center*

A ten-years-old male developed a left renal tumor and underwent a radical left nephrectomy. Twelve years after the operation, a paraaortic lymphnode and mediastinal lymphnode metastasis were found. The histopathological diagnosis was metastases from ASPL-TFE3 renal carcinomas. Renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions indicated a rare disease. We present a case of ASPL-TFE3 renal carcinoma developed from distant metastasis 12 years after primary operation.

Key Words: Renal cell carcinoma, children, gene fusion, metastasis