

〈脳神経外科速報 vol.34 no.2 e20243402a, 2024〉

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の多発頭蓋骨転移に対し栄養動脈塞栓術と摘出術を併用して治療した1例

轟 和典¹⁾, 井上瑞穂¹⁾, 齊藤 徹¹⁾, 竹下英毅²⁾, 村上千明³⁾, 大宅宗一¹⁾

1) 埼玉医科大学総合医療センター脳神経外科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

2) 埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

3) 埼玉医科大学総合医療センター病理部

Key Slide

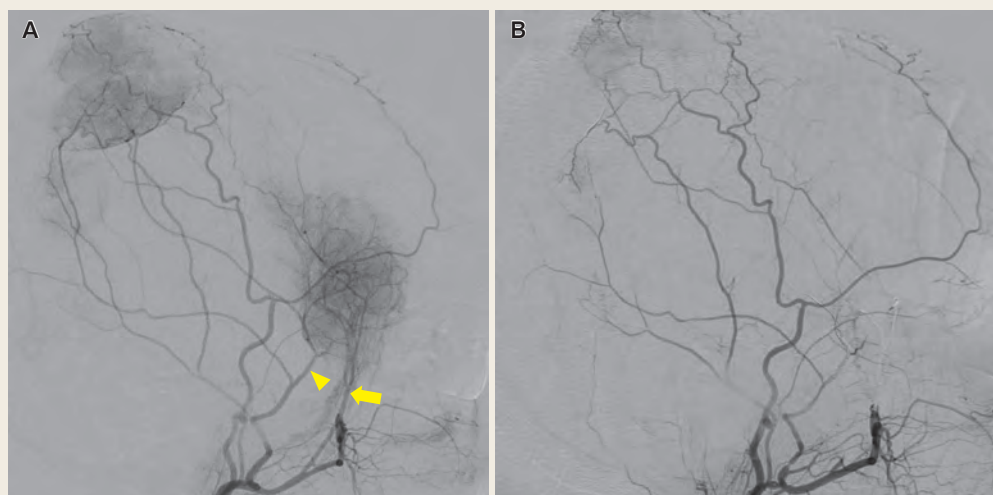


Fig. 2

A : A lateral view of an angiogram of the left external carotid artery. The middle meningeal artery (arrowhead) and deep temporal artery (arrow) were the feeders of tumors.

B : A lateral view of the left external carotid artery angiogram following feeder embolization, demonstrating the disappearance of tumor stain in the sphenoid and parietal lesions.

A case of multiple skull metastasis of angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis treated by feeder embolization and resection

Kazunori TODOROKI¹⁾, Mizuho INOUE¹⁾, Akira SAITO¹⁾, Hideki TAKESHITA²⁾,
Chiaki MURAKAMI³⁾, Soichi OYA¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Saitama Medical University Medical Center

2) Department of Urology, Saitama Medical University Medical Center

3) Department of Pathology, Saitama Medical University Medical Center

We present a rare case of multiple skull metastasis of renal angiomyolipoma (AML) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). The patient, a 31-year-old female, was born with TSC. She was treated with everolimus for bilateral renal AMLs. However, those tumors grew substantially with repeated hemorrhage, necessitating right total nephrectomy. Although a chest computed tomography (CT) revealed multiple lung metastases, histological examination of the resected renal AML revealed no malignancy. She noticed a skull bulge in the left parietal area 10 days after nephrectomy. The magnetic resonance imaging (MRI) revealed mass lesions in the left parietal and sphenoid bones, as well as epidural and subcutaneous extension. A CT scan revealed osteolysis of the affected part of the skull. Everolimus, which could interfere with wound healing, had been discontinued before nephrectomy. As the lesion appeared on discontinuing everolimus, we suspected TSC-related pathology. Resuming everolimus treatment reduced the size of the skull lesions. However, the lesions regrew 8 weeks after resuming everolimus. We initially planned to resect only the left parietal bone lesion causing a mild mass effect on the left parietal lobe. However, the left sphenoidal bone lesion also grew substantially before surgery. As her poor general condition

precluded invasive treatment such as resecting both lesions, transarterial embolization was performed for sphenoid lesions. A week after embolization, the left parietal lesion was resected. Postoperative MRI scan revealed that the left parietal bone lesion had been grossly resected and the left sphenoid bone lesion had shrunk. Histologically, the tumor was composed of proliferated epithelioid cells without adipocytes, indicating epithelioid angiomyolipoma (EAML), a subtype with malignant potential. No recurrences were observed during the 10-month postoperative follow-up. She is currently on an increasing everolimus dose and has stable conditions. This is the first case report of AML skull metastasis. Renal AML is a common lesion in many patients with tuberous sclerosis. Although it is uncommon, it can cause skull metastases. Embolization is an effective treatment for metastatic lesions. Metastatic lesions may have more malignant histological characteristics than renal lesions.

Key Words : angiomyolipoma, embolization, everolimus, metastatic skull tumor, tuberous sclerosis

(Received May 19, 2023; Accepted July 5, 2023)

Correspondence to Mizuho INOUE, M.D.,

Department of Neurosurgery, Saitama Medical University Medical Center, 1981 Kamoda, Kawagoe-shi, Saitama, 350-8550, Japan

E-mail: zumi.eunoi [at] gmail.com

I. 緒 言

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) は全身の過誤腫を特徴とする遺伝性の全身性疾患であるが, subependymal giant cell astrocytoma や皮質形成異常などの頭蓋内病変以外の他臓器病変に脳神経外科医が直接関与する機会は少ない. 今回, 渉猟する限り文献報告のない結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML) の多発頭蓋骨転移症例に対し, 病変ごとに経動脈的塞栓術 (transarterial embolization : TAE) および摘出術を併用して良好な腫瘍制御を得たので報告する.

II. 症 例

出生時にけいれん発作で発症し, 結節性硬化症と診断されている 31 歳女性. 結節性硬化症の家族歴はなく, 遺伝子検査は施行されていなかったが, 両側腎 AML, 肝 AML, 顔面血管線維腫を含む皮膚病変, 肺リンパ脈管筋腫症, 左網膜過誤腫を指摘されており, 頭蓋内病変としては MRI で多発の上衣下結節, 皮質結節を認めていた. 腎 AML に対して 22 歳時より mechanistic target of rapamycin (mTOR) 阻害薬であるエベロリムスによる治療を開始したが, 30 歳時の CT で右腎 AML の増大と多発肺転移を指摘された. その後も右腎 AML が増大と出血を繰り返し, 31 歳時 (当科初診 1 カ月前) に右腎摘出術が施行された.

右腎摘出術の 10 日後ごろから左頭頂部に腫瘤を自覚し, 当科初診となった. 受診時, 網膜過誤腫による左失明と生来の軽度知的障害 (Mini-Mental State Examination 26 / 30) 以外に神経学的脱落所見を認めなかった. 左頭頂部に骨と連続した弾性軟の隆起性病変を触知し, 左こめかみにも軟らかい皮下腫脹を認めた. 頭部単純 MRI では左頭頂部に最大径 5 cm, 左蝶形骨縁外側に 3 cm の硬膜外, 頭蓋骨, 皮下へと進展する腫瘍性病変を認め (Fig. 1A 矢印), CT では骨融解性変化を伴っていた (Fig. 1B 矢印). これらの病変は過去の画像では認められていなかった. AML の頭蓋骨転移は過去に報告がなく鑑別診断に難渋したが, 多発性であること, エベロリムスが創傷治癒を遅らせるため腎摘出術前に休薬されていたこと, 胸部 CT にて多発肺転移を認めたことから, 右腎 AML の病理組織診断では悪性所見は認められなかったが AML の多発頭蓋骨転移を疑った.

まずエベロリムスを再開したところ, 多発頭蓋骨病変は 2 週間後にやや縮小した (Fig. 1C). しかしその後 6 週間で再増大したため (Fig. 1D), 組織診断を確定するため摘出の方針とした. 手術前に再度エベロリムスを中止したところ頭頂骨・蝶形骨

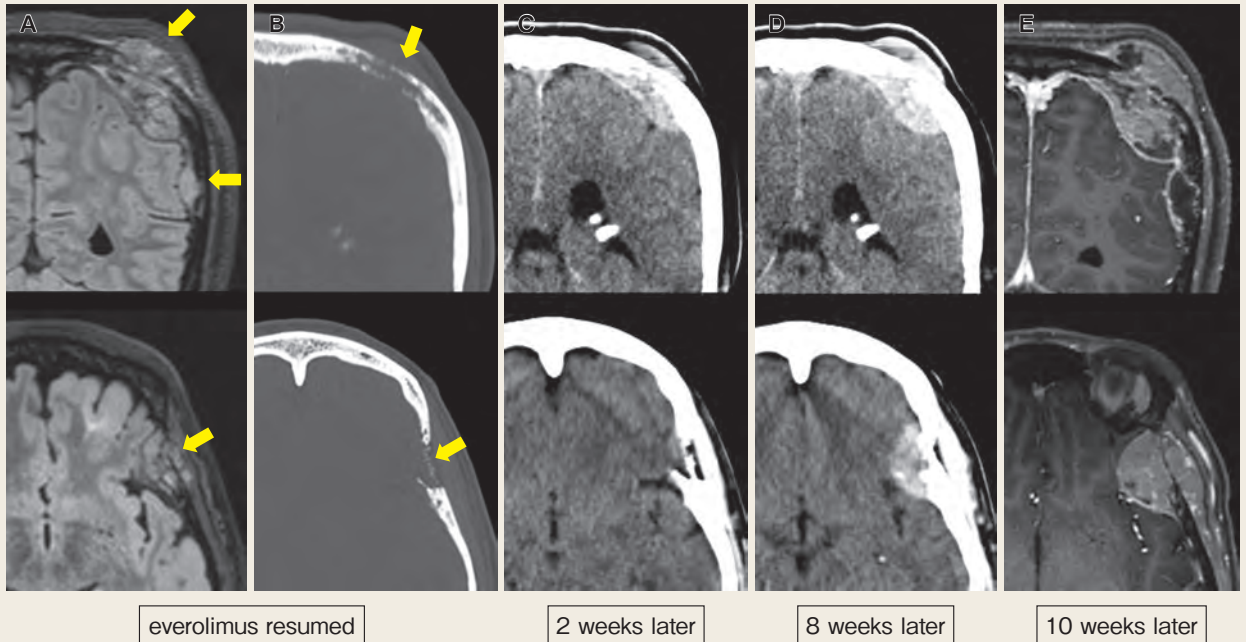


Fig. 1

- A :** Initial MR FLAIR images showed multiple skull lesions (arrows) in the left parietal and sphenoid bones, with epidural and subcutaneous extension.
- B :** Initial CT scan of the left parietal and sphenoid bones revealed osteolytic skull lesions (arrows) .
- C :** CT scans 2 weeks after restarting everolimus demonstrated tumor shrinkage.
- D :** CT scans 8 weeks after restarting everolimus revealed tumor regrowth.
- E :** Preoperative MR T1-weighted image with contrast enhancement showed additional tumor growth after everolimus discontinuation.

の両病変の著明な増大を認めた (Fig. 1E)。このとき原因不明の感染所見を認めるなど全身状態が不良のため、一期的に両病変を切除し硬膜と頭蓋骨の形成を行うことは侵襲が大きかった。そこで、体表に突出してきている頭頂骨病変を摘出することとし、蝶形骨病変には腫瘍の増大抑制を期待してTAEを行う方針とした。

脳血管撮影で蝶形骨病変は左 middle meningeal artery (MMA) と deep temporal artery から腫瘍濃染像が見られ、MMA main trunk が main feeder となっていた (Fig. 2A)。右大腿動脈より右外頸動脈に6 Fr FUBUKI dilator kit (朝日インテック) を誘導し、TACTICS (テクノクラートコーポレーション) を distal access catheter として Headway17 STR (テルモ) を deep temporal artery に誘導し、ED コイル ExtraSoft アンフィニ (カネカメディックス) 2本 (16 mm × 15 cm, 14 mm × 30 cm) で塞栓して血流を低下させた後、main feeder である MMA の main trunk に Headway17 STR を誘導した。腫瘍まで誘導可能であったため、腫瘍血管への迅速な浸潤と塞栓の恒久的効果を期待して 20% n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) を用いて腫瘍内血管に浸透させるように塞栓を行った。

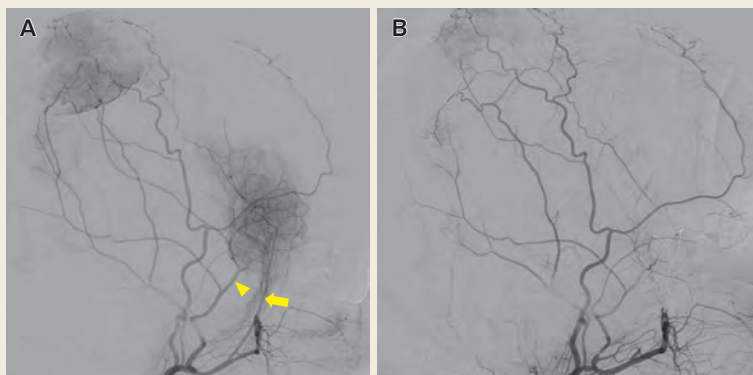


Fig. 2

A : A lateral view of an angiogram of the left external carotid artery. The middle meningeal artery (arrowhead) and deep temporal artery (arrow) were the feeders of tumors.

B : A lateral view of the left external carotid artery angiogram following feeder embolization, demonstrating the disappearance of tumor stain in the sphenoid and parietal lesions.

これにより main feeder は消失したが、より近位の MMA から複数の細かい feeder を認め、tumor stain が残存していたため、Embosphere 300-500 μ m (メリットメディカル・ジャパン) で塞栓後、蓋をするように main trunk に ED コイル ExtraSoft アンフィニ 2 本 (16 mm \times 10 cm, 16 mm \times 15 cm) での塞栓も追加し、蝶形骨病変の腫瘍濃染はほぼ消失した (Fig. 2B)。頭頂骨病変に対しても MMA から feeder をコイルと 20% NBCA を用いて塞栓し、腫瘍血流は大幅に減少した。

1 週間後に頭頂骨病変に対して摘出術を施行。腫瘍は硬膜に浸潤するも、脳との癒着は見られなかった (Fig. 3A)。腫瘍を正常組織の切除縁を確保して骨および硬膜ごと切除し、硬膜は大腿筋膜で、骨欠損部はカスタムメイドの人工骨で形成した。術後 MRI で頭頂骨病変の全摘出を確認した (Fig. 3B)。

組織学的には類上皮細胞様の腫瘍細胞が増殖し (Fig. 3C)、脂肪組織は存在せず、免疫染色での HMB-45 一部陽性 (Fig. 3D)、Melan-A 陽性 (Fig. 3E) の所見と併せて AML のサブタイプである epithelioid AML の診断となった。脂肪組織を欠くものの以前に切除された腎腫瘍と組織学的に類似し、転移として矛盾しないと考えられた。

その後もエベロリムス継続下で頭頂骨病変は再発を認めていない。また塞栓術のみの蝶形骨病変も著明な縮小を示し (Fig. 2F)、術後 10 カ月の時点では神経症状なく経過している。その後も脊椎・胸骨・肋骨に新規の骨転移を認めているが、脊椎転移に対する放射線治療などを施行し、就労も可能な良好な ADL が保たれている。

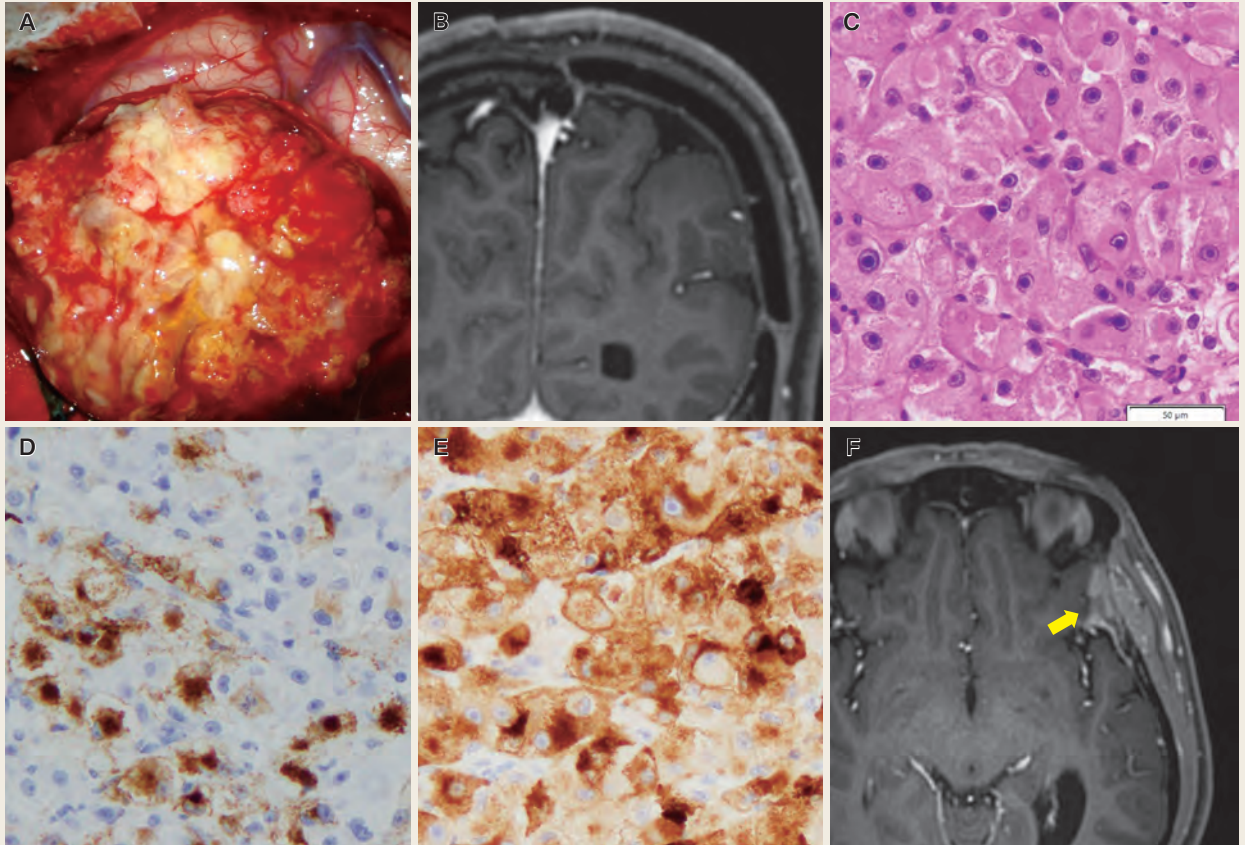


Fig. 3

A : An intraoperative photograph of resecting the tumor with the dura.
 B : Postoperative MRI demonstrated complete resection of the left parietal lesion.
 C : Hematoxylin and eosin staining of the tumor showed proliferation of epithelioid cells but no adipocytes.
 D, E : Immunohistochemical staining was partially positive for HMB-45 (D) and positive for Melan-A (E) .
 F : MRI obtained 4 months after surgery revealed shrinkage of the sphenoid lesion.

III. 考 察

腎血管筋脂肪腫（AML）は結節性硬化症患者の多くに発生し，血管・平滑筋・脂肪組織からなる良性腎腫瘍であり，50～85%の頻度で認められる¹⁾。AMLは孤発性に生じることもあるが，結節性硬化症に合併するAML（TSC-AML）は両側多発性に発生するのが特徴である¹⁾。徐々に増大し，4 cm以上になると側腹部痛，腫瘍触知，肉眼的血尿などの症状を呈する¹⁾。3 cm以上の無症状のTSC-AMLに対してはmTOR阻害剤による治療が推奨され，血尿や腫瘍内出血・後腹膜出血を来す場合にはTAEが施行されるほか，腫瘍が4 cm以上の場合あるいは5 mm以上の動脈瘤がある場合には予防的なTAEも推奨されている¹⁾。また，塞栓術で出血コントロールが困難な場合や巨大腫瘍で腹部圧迫が高度の場合，悪性腫瘍との鑑

別が困難な場合などには腎部分切除が施行される¹⁾。

AMLの一種である類上皮型血管筋脂肪腫 (epithelioid angiomyolipoma : EAML) は脂肪細胞を欠く、あるいはごく微量含み、組織の80%以上が類上皮細胞の増殖で占められる腫瘍で²⁾、免疫染色ではHMB-45やMelan-Aなどのメラノサイト系マーカーが陽性となる^{3,5)}。EAMLはAMLの約5~8%を占め、孤発性AMLよりもTSC-AMLに4倍多く見られ³⁾、局所浸潤や遠隔転移を伴った悪性の経過をたどる可能性がある^{4,5)}。

EAMLの遠隔転移としては肺転移、肝転移の報告例が多く、予後不良と考えられている⁶⁾。骨転移に関しては過去に3例の報告があるが^{7,9)}、頭蓋骨転移は渉猟した限り報告がなかった。本症例の右腎病変は脂肪成分が主体で類上皮成分は40%程度であり、組織学的に良性のAMLであったが、多発肺転移があったため頭蓋骨病変もAMLの転移を疑った。なお、左腎AMLは経過中増大なく経過しており、こちらが原発巣の可能性は低いと考えられた。頭蓋骨病変の病理組織標本では脂肪細胞を欠く類上皮細胞の増殖を認め、より悪性度の高いEAMLであることが確認された。頭蓋骨病変は塞栓術のため壊死性変化と炎症細胞の浸潤を認めたが、脂肪成分の消失が塞栓術の影響とは考えにくかった。過去に原発巣がAMLで転移巣がEAMLであった症例報告はない。本症例のように、TSC-AMLでは腎AMLの一部の成分がEAMLに悪性化し遠隔転移を来し得るのかもしれない。

本症例はmTOR阻害薬の休薬中に頭蓋骨病変が出現した。肝転移などは10年以上前から指摘されていたが進行は遅く、また肺転移は1年前に判明したが、mTOR阻害薬へ反応し縮小しており、頭蓋骨病変のみが制御不良な状態であった。AMLの頭蓋骨転移は過去に報告がなく、原発巣の組織診断でも悪性所見が指摘されていないこととmTOR阻害薬が奏効しないことから、この治療抵抗性の頭蓋骨病変がAMLの転移とは断定できなかった。生検術にとどめることも考慮されたが、頭頂骨病変は増大に伴って整容上の問題を来し、また軽度だが脳圧迫も認めていたことから、本病変は摘出術の方針とした。蝶形骨病変に対しては2病変同時手術は侵襲が大きいと判断し、腎AMLで有効性が示されている塞栓術を選択した。なお、骨転移に対する放射線治療としては、過去には大腿骨転移に対する緩和的放射線照射の施行が報告されているのみであり⁹⁾、AMLの頭蓋骨転移と断定できなかったことから施行しなかった。

腎AMLに対しては超選択的腎動脈塞栓術による腫瘍縮小効果が示されている¹⁰⁾。塞栓物質に関するコンセンサスは得られておらず、無水エタノールやゼラチンスポンジ、ポリビニルアルコール、コイル、NBCAなどが用いられているが、特定の

塞栓物質の優位性は示されていない¹¹⁾。塞栓術後は経時的に再発率が増加することも報告されており、その場合には再塞栓術が施行される¹²⁾。また、稀に肝¹³⁾や後腹膜¹⁴⁾ 原発の AML に対しても塞栓術が施行されるが、組織診断のために手術が選択される場合が多く、塞栓術は急性出血時の処置や術前処置として行われる。本症例の治療経過からは頭蓋骨転移に対しても塞栓術にて腫瘍縮小が得られる可能性が示唆され、特に患者の全身状態や摘出リスクの高い症例では施行を検討すべきだろう。

今回、塞栓物質に関しては髄膜腫などの塞栓術でも用いられる Embosphere, NBCA, コイルの組み合わせで治療を行った。NBCA は腫瘍血管への迅速な浸潤と塞栓の恒久的効果が利点である一方、正常血管への迷入や逆流のリスクがある¹⁵⁾。本症例ではマイクロカテーテルを腫瘍まで誘導できたこと、main feeder 以外の feeder をコイル塞栓して flow control を得たことから、NBCA を有効かつ安全に使用可能と考え、NBCA で main feeder の塞栓を行った。残存したより近位の細かい feeder に対しては Embosphere とコイルを組み合わせで塞栓を追加した。なお、患者は網膜過誤腫で左眼をすでに失明していたため、MMA から ophthalmic artery へ塞栓物質が迷入することの実質的リスクはなかったが、このことは特に治療方針に影響は与えなかった。本症例のみからは長期的な腫瘍制御効果は不明であるが、再増大した場合でも mTOR 阻害薬の休薬が不要である塞栓術の再施行は臨床的に有効な選択肢かもしれない。

IV. 結 語

腎 AML は結節性硬化症患者の多くが合併する疾患である。腎 AML は稀ではあるが頭蓋骨転移を来し得ること、転移巣に対して腎 AML と同様に塞栓術が有効であること、転移病変はやや悪性度の高い EAML に組織学的変化を示し得ること、などは結節性硬化症患者の診療に携わる脳神経外科医に有用な知見と考えられる。

文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン2023年度版。メジカルレビュー社，大阪，31-41，2023
- 2) Martignoni G, et al: Mesenchymal tumours occurring mainly in adults, 62-6 (Moch H, et al: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs 4th ed, International agency for research on cancer, Lyon, 2016)
- 3) Aydin H, et al: Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 33: 289-97, 2009
- 4) Brimo F, et al: Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 34: 715-22, 2010
- 5) Nese N, et al: Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 35: 161-76, 2011
- 6) Sato K, et al: Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney in a patient with tuberous sclerosis: an autopsy case report with p53 gene mutation analysis. *Pathol Res Pract* 204: 771-7, 2008
- 7) Yamamoto T, et al: Rapidly progressive malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *J Urol* 168: 190-1, 2002
- 8) Huang KH, et al: Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *J Formos Med Assoc* 106 (2 Suppl) : S51-4, 2007
- 9) Gaston CL, et al: Epithelioid angiomyolipoma with skeletal and pulmonary metastasis on 8 year follow-up. *Pathology* 42: 591-4, 2010
- 10) Lee SY, et al: Embolization of renal angiomyolipomas: short-term and long-term outcomes, complications, and tumor shrinkage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32: 1171-8, 2009
- 11) Flum AS, et al: Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol* 195 (4 Pt 1) : 834-46, 2016
- 12) Ramon J, et al: Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 55: 1155-61, 2009
- 13) Klompenhouwer AJ, et al: Management of hepatic angiomyolipoma: A systematic review. *Liver Int* 37: 1272-80, 2017
- 14) Tseng CA, et al: Extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Abdom Imaging* 29: 721-3, 2004
- 15) Hishikawa T, et al: A comparison of the prevalence and risk factors of complications in intracranial tumor embolization between the Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy 2 (JR-NET2) and JR-NET3. *Acta Neurochir (Wien)* 161: 1675-82, 2019