

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07645

研究課題名(和文)腎血管筋脂肪腫の合併病変による自然史の違いに関する検討

研究課題名(英文)Difference of natural history between sporadic, TSC-related, and LAM-related AML.

研究代表者

桑鶴 良平(Kuwatsuru, Ryohei)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：40225313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2010年7月から2022年3月までに腎血管筋脂肪腫(AML)に対し腎動脈塞栓術(TAE)を施行した症例は139症例であった。その中で合併症のない症例では、TAE施行回数1回が62例、2回が7例と2回以上施行した症例は10%であった。結節性硬化症(TSC)及び、リンパ脈管筋腫症(LAM)を合併するTSC症例では、TAEを2回以上施行した症例は31%(11/35)であった。LAM症例では、TAEを2回以上施行した症例は34%(12/35)であった。以上の結果から、合併症のないAML症例に対し、TSC、LAM合併AML症例では、経時的に腫瘍が増大するため3倍以上の症例で複数回のTAEを要した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、腎血管筋脂肪腫を、散発性腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫の4つのグループに分けて、腫瘍および腫瘍内動脈瘤が増大または破裂し動脈塞栓術が必要になる頻度を検討した。症例数が少ないため、とを同一グループとして解析したが、今回のグループ分け後の分析により散発性腎血管筋脂肪腫で2回目の動脈塞栓術が必要となる頻度が10%と低く、他の2群では30%以上の症例で2回以上の動脈塞栓術が必要であることを明確にした。従ってこれらの群でより密な経過観察が必要であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The total cases who received transcatheter arterial embolization (TAE) is 139 since July 2010 to March 2022. Both prophylactic TAE and TAE for ruptured angiomyolipoma (AML) were included. TAE was performed once in 62 cases and 2 times in 7 cases (10%) in sporadic AML patients. TAE was performed once in 24 cases and more than 2 times in 11 cases (31%) in Tuberous sclerosis (TSC) associated AML patients. TAE was performed once in 23 cases and more than 2 times in 12 cases (34%) in lymphangiomyomatosis (LAM) associated AML patients. As a result, TSC or LAM associated AML patients needs more than 3 times higher TAEs than sporadic AML.

研究分野：放射線診断学

キーワード：腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症 リンパ脈管筋腫症 破裂 腎動脈塞栓術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腎血管筋脂肪腫は良性腫瘍であるものの、時に腫瘍内外に破裂・出血し生命に危険が及ぶこともある。腫瘍の破裂は患者の生活の質を低下させ、頻回の破裂・出血は腎機能障害を招き、腎不全に進行する患者も存在する。従ってその破裂の危険因子の把握が必要であるが、現在は明確な治療ガイドラインが存在しないため、腫瘍破裂後に対症療法を行なっているのが現状である。学術的には腎血管筋脂肪腫をその合併疾患の有無や合併疾患別に分類し、疾患群毎に破裂の危険度の違いを示すことにより、それぞれの群で経過観察の間隔や治療介入のタイミング把握が可能になる。そして各群別の治療ガイドラインを作成し、均一で適切な治療が本邦で行なえるようになることを考えた。

### 2. 研究の目的

腎血管筋脂肪腫を、散発性腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫の4つのグループに分けて1)腫瘍および腫瘍内動脈瘤の増大速度、2)腎機能障害進行速度、3)腫瘍や腫瘍内動脈瘤の大きさと破裂の傾向について、経時的に比較検討する。特に腫瘍および腫瘍内動脈瘤の増大速度は、腫瘍の破裂のしやすさと関連があり、破裂予防戦略の立案に有用と思われる。現在まで、腎血管筋脂肪腫を上記4群に分類して比較検討した報告はなく、新たな試みであり創造性に富んでいる。今回のグループ分け後のデータ分析によりグループ毎の治療開始時期、治療間隔や治療法が異なる結果が得られると思われ、早期の治療方針の確立、ガイドラインの作成に寄与する。特に散発性腎血管筋脂肪腫群とその他の3群(リンパ脈管筋腫症合併群、結節性硬化症合併群、およびリンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併群)では、増大傾向や腎機能障害の進行の程度に差があると思われ、その点を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

当院に通院している腎血管筋脂肪腫の病名がついている症例を電子カルテから抽出し更に上記の症例の中から5年以上通院している症例を本研究の母集団とする。母集団の症例を散発性腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫4つのグループに分け、各グループで1)画像検査(CTやMRI)による腫瘍および腫瘍内動脈瘤の増大傾向、2)血中クレアチニン、eGFR値による腎機能障害の進行速度、3)腫瘍や腫瘍内動脈瘤の大きさと破裂の有無についてのデータ抽出を各症例から行い、整理する。

### 4. 研究成果

#### (1)腎動脈塞栓術を施行した症例の内訳と結果

2010年7月から2022年3月31日までに腎血管筋脂肪腫に対し腎動脈塞栓術(TAE)を施行した症例は破裂予防症例、破裂症例を含めて139症例であった。内訳は、散発性腎血管筋脂肪腫が69症例、リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫が35例、結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫が4例、リンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫が31症例である。結節性硬化症単独症例が少なかったため、は集計後に結節性硬化症合併症例としてまとめて分析を行った。結果としては、散発性腎血管筋脂肪腫症例では、TAE施行回数1回が62例、2回が7例と2回以上施行した症例は10%であった。リンパ脈管筋腫症合併症例では1回が23例、2回以上が12例と、2回以上施行した症例は34%であった。結節性硬化症(TSC)及び、リンパ

脈管筋腫症(LAM)を合併する TSC 症例では、1 回が 24 例、2 回以上が 11 例と、2 回以上施行した症例は 31%であった。更に 3 回以上施行症例が 8 症例(23%)も存在した。(表 1)。以上の結果から、TSC、LAM 症例では、経時的に腫瘍が増大し症状が出たり破裂するため多くの TAE を要した。

### (2)症例群の再編成とその結果について(表 1)

本研究では、腎血管筋脂肪腫を、 散発性腎血管筋脂肪腫(合併症なし)、 リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫(S-LAM)、 結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫(TSC)、 リンパ脈管筋腫症および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫(TSC-LAM)の 4 つのグループに分けて、腫瘍および腫瘍内動脈瘤が増大または破裂し動脈塞栓術が必要となる頻度を検討した。症例数が少ないため、とを同一グループとして解析したが、今回のグループ分け後の分析により散発性腎血管筋脂肪腫で 2 回目の動脈塞栓術が必要となる頻度が 10%と低く、他の 2 群では 30%以上の症例で 2 回以上の動脈塞栓術が必要であることを明確にした。従ってこれらの群でより密な経過観察が必要であることが明らかになった。

表 1. 疾患群別腎動脈塞栓術(TAE)回数

	合併症なし	TSC	TSC-LAM	S-LAM	計
1回	62	2	22	23	109
2回	7	0	3	11	21
3回	0	1	4	1	6
4回	0	0	1	0	1
5回	0	1	1	0	2
計	69	4	31	35	139

### (3)各症例群の経過観察法について

散発性腎血管筋脂肪腫症例群では、90%の症例で腎動脈塞栓術を 1 回施行して経過観察が可能で、10%は再動脈塞栓術が必要である。従って多くの症例では動脈塞栓術後の経過観察は頻回に施行する必要はない。 リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫症例群では、34%の症例で 2 回以上の動脈塞栓術が必要であった。従って慎重な経過観察が必要である。 結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫症例群では、2 回以上の動脈塞栓術必要症例が 31%で、更に 3 回以上施行した症例が 23%と高率であり、定期的な経過観察が必要と考える。

### (4)腎血管筋脂肪腫の塞栓術後の再増大傾向について

腎血管筋脂肪腫は腎動脈塞栓術後に縮小するが、経時的な観察を行うと、縮小した後に再増大する傾向がある。本研究では、各症例群において腎動脈塞栓術後の腫瘍体積を経時的に測定し、群間の違いを観察した。腎動脈塞栓術前の腫瘍体積を 100%として経時的な腫瘍の平均体積を%で算出した。

表 2. 疾患群別腎動脈塞栓術後の縮小率

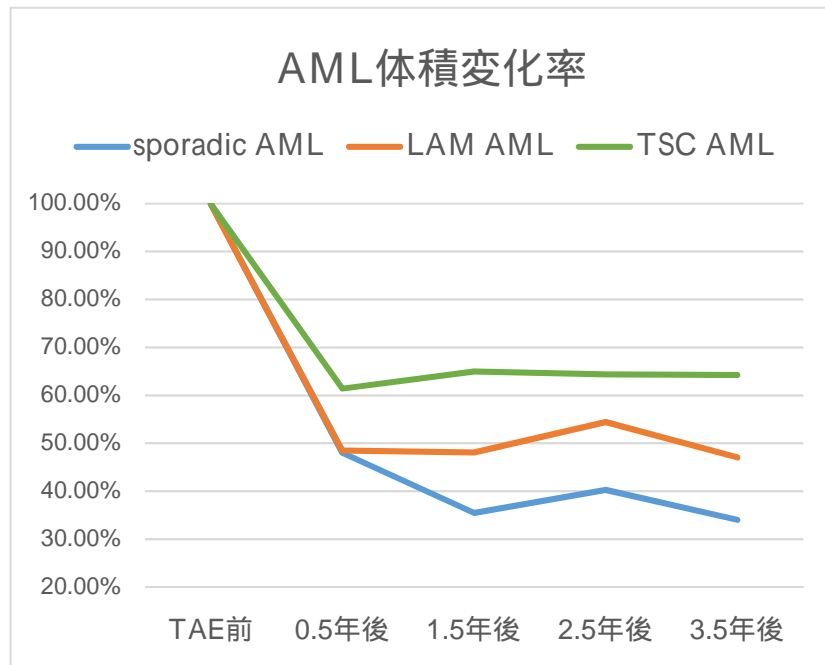
	TAE前	0.5年後	1.5年後	2.5年後	3.5年後
結果は表2に示したように 散発性腎血管筋脂肪腫症例群 (sporadic AML)	100.00%	48.00%	35.45%	40.29%	34.01%
LAM AML	100.00%	48.51%	48.12%	54.45%	47.04%
TSC AML	100.00%	61.42%	65.01%	64.41%	64.22%

では、腎動脈塞栓術後 0.5 年後に 48%まで腫瘍体積が縮小し、3.5 年後でも 34%と縮小傾向が持続する。 リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫症例群(LAM AML)では、腎動脈塞栓術後 0.5 年後で腫瘍体積は 48.5%まで縮小しているが、3.5 年後には 47.4%と縮小率は横ばいのままである。 結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫症例群(TSC AML)では、腎動脈塞栓術後 0.5 年後の体積は 61.4%と、他の 2 群と比較して縮小率が劣る。一方で、腎動脈塞栓術後 3.5 年後の体積も

64.2%と縮小率に著変がない。これらの結果をグラフに示すと症例群毎の腎動脈塞栓術後の縮小率の違いが明瞭になる。

グラフ．疾患群別腎動脈塞栓術後の縮小率

これらの結果から、腎動脈塞栓術後 0.5 年では 散発性腎血管筋脂肪腫症例群 (sporadic AML) とリンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫症例群 (LAM AML) で縮小率が良好で、結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫症例群 (TSC AML) では縮小率が劣る。その後、散発性腎血管筋脂肪腫症例群では腎血管



筋脂肪腫は腎動脈塞栓術後 3.5 年でも縮小しているのに対し リンパ脈管筋腫症合併腎血管筋脂肪腫症例群および結節性硬化症合併腎血管筋脂肪腫症例群では腎動脈塞栓術後 0.5 年に続く縮小傾向は認めないことが解明された。

今後、更なる経過観察を施行することにより、各群の AML に対する腎動脈塞栓術後の縮小率の違いが明瞭になると思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kato Hitomi, Kuwatsuru Ryohei, Inoue Tatsuro, Okada Shingo, Aida Mari, Yamashiro Yuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Superselective Transcatheter Arterial Embolization for Large Unruptured Renal Angiomyolipoma in Lymphangioliomyomatosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Vascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 958 ~ 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2017.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zhang Xixi, Kuwatsuru Ryohei, Toei Hiroshi, Yashiro Daisuke, Okada Shingo, Kato Hitomi	4. 巻 8
2. 論文標題 Postembolization Intratumoral Chronic Bleeding, without the Classic CT Feature of Active Extravasation, in Tuberos Sclerosis Complex-Related Renal Angiomyolipoma: Two Case Reports	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Nephrology and Dialysis	6. 最初と最後の頁 112 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Zhang Xixi, Kuwatsuru Ryohei, Toei Hiroshi, Yashiro Daisuke, Okada Shingo, Kato Hitomi	4. 巻 29
2. 論文標題 Can we predict the existence of extrarenal feeders to renal angiomyolipomas?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 2499 ~ 2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-018-5877-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Tatsuro, Zhang Xixi, Kuwatsuru Ryohei, Okada Shingo, Kato Hitomi, Ozu Hiromi, Yanagida Masataka, Yamashiro Yuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Efficacy and safety of prophylactic superselective embolization for angiomyolipoma at the renal hilum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/03000605211016193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	加藤 仁美  (Kato Hitomi)  (10621732)	順天堂大学・医学部・助教   (32620)	
研究 分 担 者	岡田 慎悟  (Okada Shingo)  (30773303)	順天堂大学・医学部・助教   (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------