

結節性硬化症に伴う 腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン

2016年版

日本泌尿器科学会
日本結節性硬化症学会—●編

金原出版株式会社

序

結節性硬化症は、多臓器に形成異常や腫瘍を発生する常染色体優性の遺伝性疾患である。腎は多くの場合、血管筋脂肪腫を生じる。泌尿器科領域ではしばしば巨大化した腫瘍に遭遇するが、治療法としては、出血に対する経動脈的な塞栓術や手術療法が選択されてきた。しかし、3年前にエベロリムスというmTOR阻害剤が上市され、その治療体系は大きく変わりつつある。EXIST-2試験の長期フォローデータも報告され、その有効性はほぼ確立したといえるが、副作用対策、長期にわたる使用における中止や再開のタイミングに関してはまだまだ不明な点が多く、使用にあたっての疑問は尽きない。

現在、『結節性硬化症の腎血管筋脂肪腫に対するガイドライン』は2008年に日本皮膚科学会雑誌に掲載されたものしかないのが現状である。本ガイドラインは、このような状況下で、日本結節性硬化症学会の理事長である樋野興夫先生から「結節性硬化症で苦しんでいる患者様あるいはその家族のために、エベロリムスによる薬物治療を含めた診療ガイドラインを是非作成してほしい」と依頼を受けたことを契機として、作成に取り掛かったものである。作成にあたっては、日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同で作業を行うこととなった。

エベロリムスの使用に関しては、わが国では3年を経たばかりで長期投与の成績や副作用に関する報告も十分とはいえない。また、今回本ガイドラインの作成にあたっては、エビデンスレベルの高い報告は少なく、診療ガイドラインとしてはまだまだ未熟であるといえるが、結節性硬化症の治療に取り組む医療関係者、また疾患に苦しむ患者さんやその家族の方々のために少しでも役立てて頂けることを切に願っている。

なお、本ガイドライン作成の作成期間中に『Mindsの診療ガイドライン作成の手引き』が改訂されたが、本ガイドラインでは2007年版に準じてエビデンスレベルを付けていることをお断りしておく。

2016年7月

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン
作成委員長
野々村祝夫

『結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン』 2016年度版作成の手順

◆ガイドライン作成の経緯

結節性硬化症は、有病率が人口1～3万人あたり1人というまれな疾患である。全身の様々な臓器に、それぞれの臓器に特有な時期に増殖性病変を発症する遺伝性の疾患である。疾患そのものの根本的な治療はなく、あくまで臓器ごとの対症療法が主体に行われてきた。

ところが、発症機序が次第に解明され、mTOR (mammalian target of Rapamycin) が様々な病態に有効である可能性が示され、ついに2012年11月に腎血管筋脂肪腫に対しては保険収載されるに至った。本剤の登場により、結節性硬化症の治療体系は大きく変化することが期待されたが、いまだに本剤の長期的な使用に関して多くの課題が残されている。長期使用成績に関する報告が少ない中、少しでも患者様や診療医にとって有用な情報を提供すべく、本ガイドラインの作成が強く望まれた。

そこで、日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同で本ガイドラインの作成に取り組むこととなり、大阪大学医学部泌尿器科の野々村祝夫 教授を中心

表1 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン作成委員

役位	氏名	所属
委員長	野々村祝夫	大阪大学医学部泌尿器科
委員	大家 基嗣	慶應義塾大学医学部泌尿器科
委員	篠原 信雄	北海道大学医学部泌尿器科
委員	富田 善彦	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学
委員	波多野孝史	JR東京総合病院泌尿器科
委員	堀江 重郎	順天堂大学医学部泌尿器科
委員	桑鶴 良平	順天堂大学医学部放射線科
委員	久保田雅也	国立成育医療研究センター神経内科
委員	水口 雅	東京大学国際保健学発達医科学
委員	樋之津史郎	岡山大学新医療開発センター
委員・事務取扱	植村 元秀	大阪大学医学部泌尿器科

として、両学会あるいは本疾患の診療に詳しい委員が選出され、作成にあたった(表1)。

◆作成方法

本ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』に基づいて作成した(文献のエビデンスレベルおよび推奨グレードは表2に示す)。委員の方々により15のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成していただき、文献検索のためのkey wordを設定し、文献検索を行った。文献検索は、奈良県立医科大学附属図書館のヘルスサイエンス情報専門員である鈴木孝明様のご協力を得て、委員の1人である岡山大学の樋之津史郎先生を中心に行った。

本ガイドラインの公開にあたっては、日本泌尿器科学会のガイドライン委員会より推薦いただいた外部委員による評価を受けた。

表2 本ガイドラインで採用した推奨グレード

A	強い根拠が有り、行うことが強く勧められる
B	科学的根拠が有り、行うよう勧められる
C1	科学的根拠は無いが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠が無く、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠が有り、行わないよう勧められる

◆利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業家との講演活動などを通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの記載内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術などとの利害関係により影響を受けたものではない。本ガイドラインの作成にあたっては、いかなる企業などからの支援も受けていない。

◆公開について

本ガイドラインは、出版物として公表した上で、診療医はもとより、広く患者様にも利用していただくことを目的として、日本泌尿器科学会のホームページ(会員専用)に公開する。

CONTENTS

序 iii

『結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン』2016年度版作成の手順 iv

疫学

～結節影硬化症の疫学（総論）～

- CQ 1** 結節性硬化症の有病率はどれくらいか？1
- CQ 2** 結節性硬化症患者のうち何%が腎病変を有し、腎腫瘍は
何歳くらいから発生し、どのような経過をたどるか？5

診断

～症状～

- CQ 3** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の診断に
有用な症状はなにか？8
- CQ 4** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫において、
緊急検査や処置を必要とする症状はなにか？10

～検査～

- CQ 5** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対して、
治療を開始する指標となる検査所見はなにか？12
- CQ 6** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫のサーベイランスでは、
どのような検査をどれくらいの頻度で行うべきか？15

～遺伝子診断～

- CQ 7** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫において
遺伝子診断は必要か？17

～画像診断～

- CQ 8** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫は
どのような画像検査で診断するのか？20
- CQ 9** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫確定診断後の
経過観察として、どのような検査が推奨されるか？27
- CQ 10** 結節性硬化症患者に対する腎のモニタリングは
どのくらいの頻度で必要か？29

治療

～手術療法～

- CQ 11** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する
手術療法はどのような症例で推奨されるか？31

～塞栓術～

- CQ 12** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の
予防的腎動脈塞栓術はどのように行うか？33
- CQ 13** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫が破裂した場合の
腎動脈塞栓術はどのように行うか？37

～薬物療法～

- CQ 14** 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する
エベロリムスの使用はどのような場合に推奨されるか？39

～小児薬物療法～

- CQ 15** 小児腎血管筋脂肪腫の治療にエベロリムスは
推奨されるか？42

CQ

1

結節性硬化症の有病率はどれくらいか？

推奨グレード

結節性硬化症の有病率は世界的に人口1～3万人あたり1人である。

該当
せず

解説

結節性硬化症は皮膚、脳、腎臓、心臓など、多くの臓器に形成異常と腫瘍発生を来す遺伝性の神経皮膚症候群である。臨床的には、知的障害・自閉症やてんかんの原因としても重要である。遺伝形式は常染色体優性遺伝で、浸透率は90%以上と高い。患者の3分の1は家族歴を有するが、残る3分の2は孤発例で、新たに生じた突然変異に起因する^{1,2)}。

結節性硬化症の病因は、2種の癌抑制遺伝子 *TSC1*（染色体9q34）と *TSC2*（染色体16p13.3）のいずれかに生じた機能喪失変異であり、遺伝子解析をすると患者の80%（日本では60%）にいずれかの遺伝子変異が見い出される³⁻⁶⁾。結節性硬化症の診断は、理論的には遺伝子診断によって行うことも可能であるが、実際上は患者の臨床症状に基づいて行われることがほとんどである。診断基準は形態学的に認識された病変の組み合わせに基づく（表1）⁷⁾。

結節性硬化症の症状は患者により多様で、年齢とともに変化する。新たに診断される年齢も、胎児期から成人期までさまざまであり、地域や時代により変わる。このため罹病率（incidence）より有病率（prevalence）が調査されることが多い。

日本・世界の諸地域における臨床診断に基づいた疫学研究の結果、結節性硬化症の有病率については地域差・人種差が比較的少なく、1～3万人あたり1人と推計されている（表2）⁸⁻¹⁸⁾。ただし、結節性硬化症の症状は患者により変異に富み、遺伝的には結節性硬化症であっても軽症のため病院を受診しない、あるいは、受診しても病変が揃っていないか見逃されるために結節性硬化症と診断されない患者が相当数存在すると推測される。そのような患者まで含めれば、実際の有病率は6千人あたり1人まで上がるのではないかと推測されている。

表1 結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1またはTSC2遺伝子の病因となる変異が正常組織からのDNAで同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1またはTSC2タンパクの機能を不活化したり（たとえばout-of-frame挿入・欠失変異やナンセンス変異）、タンパク産生を妨げる（たとえば大きなゲノム欠失）ことが明らかな変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。

それ以外のTSC1またはTSC2遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定するわけではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意すべきである。

(2) 臨床的診断基準

確定診断 (definite diagnosis) : 大症状2つ, または大症状1つと小症状2つ以上

疑い診断 (probable diagnosis) : 大症状1つ, または小症状2つ以上

A. 大症状

1. 白斑 (脱色素斑) (長径5mm以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫 (3つ以上) または線維性頭部局面 (前額線維性局面)
3. 爪線維腫 (2つ以上)
4. シャグリンパッチ (粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または大脳白質放射状神経細胞移動線 (複数)
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. リンパ脈管平滑筋腫症*
11. 血管筋脂肪腫 (2つ以上)*

B. 小症状

1. 散在性小白斑 (紙吹雪様皮膚病変)
2. 歯エナメル小窩 (3つ以上)
3. 口腔内線維腫 (2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

※リンパ管平滑筋腫症と血管筋脂肪腫は大症状であるが、この2つの組み合わせのみでは大症状1つと数えられ、他の症状がない場合は確定診断の基準を満たさない。

表2 結節性硬化症の有病率，罹病率

地域	調査年	有病率 (10万人あたり)	罹病率(10 万人あたり)	患者数	文献
オックスフォード(英)	1984		調査せず	68	8
65歳未満		1:29,990(3.34)			
30歳未満		1:21,500(4.65)			
5歳未満		1:15,400(6.49)			
ウェセックス(英)	1996	1:26,315(3.8) 1:11,364(8.8)	調査せず	131 300 (推測)	9,10
北アイルランド(英)	2006,1956	1:24,956(4.00) 1:142,857(0.7)	調査せず	73 31	11,12
スコットランド(英)	1983	1:38,168(2.62)	調査せず	1家系	13
スウェーデン	1994	1:12,900(7.75)	調査せず	32	14
山陰(日本)	1979	1:31,000(3.22)	調査せず	52	15
ロチェスター(米)	1950-1982	1:9,434(10.6)	0.56	8	16
オルムステッド(米)	1950-1989	1:16,667(6)	0.28	12	17
台湾	2006		調査せず	74	18
全年齢		1:95,136			
18歳未満		1:24,617			
12歳未満		1:18,851			
6歳未満		1:14,608			

参考文献

- 1) Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1991; 615: 125-127. (V)
- 2) Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. J Med Genet. 1989; 26: 28-31. (V)
- 3) Hung CC, Su YN, Chien SC, et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. BMC Med Genet. 2006; 7: 72. (V)
- 4) Zhang H, Nanba E, Yamamoto T, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. J Hum Genet. 1999; 44: 391-396. (V)
- 5) Yamashita Y, Ono J, Okada S, et al. Analysis of all exons of TSC1 and TSC2 genes for germline mutations in Japanese patients with tuberous sclerosis: report of 10 mutations. Am J Med Genet. 2000; 90: 123-126. (V)
- 6) Niida Y, Wakisaka A, Tsuji T, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese

- patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J Hum Genet.* 2013; 58: 216-225. (V)
- 7) Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendation of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 243-254. (VI)
 - 8) Hunt A, Lindenbaum RH. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet.* 1984; 21: 272-277. (V)
 - 9) Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol.* 1996; 38: 146-155 (V)
 - 10) O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998; 351: 1490. (V)
 - 11) Devlin LA, Shpherd CH, Craweord H, et al. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 495-499. (V)
 - 12) Fisher OD, Stevenson AC. Frequency of epiloia in Northern Ireland. *Br J Prev Soc Med.* 1956; 10: 134-155. (V)
 - 13) Umapathy D, Johnston AW. Tuberous sclerosis: prevalence in the Grampian region of Scotland. *J Ment Def Res.* 1989; 33: 349-355. (V)
 - 14) Ahlsén G, Gillberg IC, Lindblom R, et al. Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. *Arch Neurol.* 1994; 51: 76-81. (V)
 - 15) Ohno K, Takeshita K, Arima M. Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1981; 3: 57-64. (V)
 - 16) Wiederholt WC, Gomez MR, Kuralnd LT. Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester, Minnesota, 1950 through 1982. *Neurology.* 1985; 35: 600-603. (V)
 - 17) Shepherd CW, Beard CM, Gomez MR, et al. Tuberous sclerosis complex in Olmsted County, Minnesota, 1950-1989. *Arch Neurol.* 1991; 48: 400-401. (IVa)
 - 18) Hong CH, Darling TN, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009; 33: 335-341. (V)

CQ

2

結節性硬化症患者のうち何%が腎病変を有し、腎腫瘍は何歳くらいから発生し、どのような経過をたどるか？

推奨グレード

該当せず

結節性硬化症のうち60～80%が腎病変を有する。

腎腫瘍のうち、腎血管筋脂肪腫の頻度は加齢とともに増加し、成人では60～80%に達する。その出現は幼児期に始まることもあるが、10代で急激に頻度が増加する。その大きさは10代から増加し、20代でピークを迎えることが多い。腎細胞癌は2～4%にみられ、孤発性の腎細胞癌よりも若年（20～30代）で発生する傾向にある。腎嚢胞は年齢に関係なく20～50%に発生する。

解説

施設の特性や対象患者数、年齢分布により違いはあるが、結節性硬化症のうち、おおむね60～80%が腎病変を有している¹⁴⁾。このうち、腎血管筋脂肪腫（renal angiomyolipoma：以下AML）は50～85%、腎嚢胞は20～50%、腎細胞癌は2～4%に認める¹⁴⁾。

Cookら¹⁾（英国）によると、結節性硬化症患者（1～66歳、平均19歳）の139人中85人（61%）に腎病変を認め、68人（49%）がAML、45人（32%）が腎嚢胞、3例（2.2%）が腎細胞癌であった。AML出現頻度は5歳以下で26人中2例（8%）、5～10歳で14人中5例（36%）、10～20歳で32人中15例（47%）、20～30歳で32人中20例（62%）、30歳以上で35人中26例（74%）であり、加齢に伴い増加した。腎嚢胞は年齢とは関連せず20～50%に認めた。

Rakowskiら²⁾（米国）は結節性硬化症患者（0～59歳、平均15.7歳）167人中96人（57.5%）に腎病変を認めた。これらのうちAMLは82人（85.4%）、腎嚢胞は43人（44.8%）、腎細胞癌は4人（4.2%）であった。AML、腎嚢胞ともに、TSC1よりもTSC2遺伝子の変異を有する患者がより多く有していた。AMLは男性よりも女性に有意に多く、腎嚢胞は性差を認めなかった。

Wataya-Kanedaら³⁾（日本）によると、166人（0～78歳、平均26.6歳）の結節性硬化症患者のうち、エコーやCT、MRIなどで腹部の検査を行った153人中

109人（71%）が腎病変を有し、92人（61%）がAML、43人（28%）が腎嚢胞、4人（2.6%）が腎細胞癌を有していた。また9歳以下の結節性硬化症患者24人中15人（63%）は腎病変が認められず、3人（12%）がAMLを有していた。これに対し、10代の患者は65%がAMLを有しており、AMLの頻度は10代で急激に増加することがわかる。直径4cm以上のAMLは9歳以下では認められなかったが、10代では24%、20代では50%と倍増した。その後、30代以降では、治療の影響などが考えられる減少を示した。腎嚢胞の頻度は年齢による変化は認めず20~30%であった。

Ewaltら⁴⁾（米国）による60例の結節性硬化症患者（1~18歳）の長期フォローでは、平均6.9歳で33人（55%）に腎病変が出現したが、これらが平均10.5歳のフォロー時には48例（80%）となった。その内訳はAMLが75%、腎嚢胞が17%であった。正常であった超音波所見が異常となるのは、平均7.2歳であった。そのうち最少年齢は2歳であった。泌尿器科フォローでの詳細な報告であり、他の報告と同列には論じられないが、10歳までのAMLの変化の大きさがわかる。

腎細胞癌に関しては、結節性硬化症患者に関連しない孤発例（平均55~60歳）よりも若年（20~30代）で発症するといわれている^{1,5,6)}。

結節性硬化症の表現型は一様ではなく、遺伝子変異の種類、有無により症状発現や重症度も異なるので（5歳以下でも4cm以上の巨大なAMLを有する場合がまれにある）、慎重なフォローが望まれる。

参考文献

- 1) Cook JA, Oliver K, Mueller RF, et al. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 1996; 33: 480-484. (V)
- 2) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1777-1782. (V)
- 3) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One.* 2013; 8: e63910. (V)
- 4) Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol.* 1998; 160: 141-145. (IVa)

- 5) Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol.* 2011; 50: 13-20. (V)
- 6) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1345-1356. (VI)

CQ

3

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の診断に有用な症状はなにか？

推奨グレード

C1

腎血管筋脂肪腫では腫瘍径の増大とともに側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿、血圧上昇などの症状が出現するが、腎血管筋脂肪腫に特有で診断に有用な症状はない。

解説

腎血管筋脂肪腫（AML）は、結節性硬化症患者の多くに発症する良性腎腫瘍である。発症から徐々に大きさが増大するとされるが、初期の小径病変である限り無症状である。実際、Neumannらは50%の症例は無症状で、AMLが発見されると報告している¹⁾。また、日本人患者12例を用いた研究でも42%の症例は診断時無症状であった²⁾。しかし、腫瘍径の増大とともに側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿、血圧上昇などの症状が出現する³⁾。これまでの報告から腫瘍径4cmを境にし、それより小さい場合は側腹部痛がわずか7%に認めたのに対し、4cm以上になると48%の症例でみられたと報告されている⁴⁾。

同様に腹部腫瘤触知、血尿についても、それぞれ6%対47%、12%対27%であった。以上の点から、腫瘍径4cmがAMLにおいて症状の出現に重要なカットオフ値であると考えられている^{4,5)}。ただ、これらすべての症状は、AML特有の症状ではなく、診断・経過観察にあたっては定期的な画像診断（CT、エコー、MRI）が重要と考えられている。

参考文献

- 1) Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol.* 1998; 5: 269-275. (VI)
- 2) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol.* 2004; 171: 102-105. (V)
- 3) Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 806-813, w-294. (IVa)
- 4) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal

angiomyolipoma. J Urol. 1986; 135: 1121-1124. (V)

- 5) Kitano Y, Honna T, Nihei K, et al. Renal angiomyolipoma in Japanese tuberous sclerosis patients. J Pediatr Surg. 2004; 39: 1784-1786. (V)

CQ

4

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫において、 緊急検査や処置を必要とする症状はなにか？

推奨グレード

C1

腎血管筋脂肪腫（AML）内の動脈瘤の破裂により、高度の肉眼的血尿、激しい側腹部痛の出現、血圧低下が出現することから、これらの症状の出現には十分な注意が必要である。

解説

一般にAMLは無症状であることが多い。ただ、腫瘍径が4cm以上の大きさまで増大すると側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿などが出現する¹⁾。この段階で動脈塞栓術や腎部分切除術などが実施され、長期的に腎病変・腎機能の増悪を防ぐことが可能であるが、時に経過中にAML内の動脈瘤の破裂が起こることがある。その場合、尿路に出血した場合は激しい血尿へ、一方後腹膜腔に出血すると後腹膜血腫となり激しい痛みを引き起こす²⁾。さらにその程度が高度であれば、出血性ショックとなり死に至る可能性も示されている^{3,4)}。そのため、頻度は少ないが、これらの症状の出現には十分な注意が必要である⁵⁾。またこれらを認めた場合は、造影CTを施行し診断を確定させ、そのうえで緊急手術や緊急動脈塞栓術を施行する必要がある^{4,6)}。

参考文献

- 1) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. J Urol. 1986; 135: 1121-1124. (V)
- 2) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. BJU Int. 2010; 105: 101-106. (V)
- 3) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin Proc. 1991; 66: 792-796. (V)
- 4) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. Radiology. 2002; 225: 78-82. (V)
- 5) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int. 2006; 70: 1777-1782. (V)
- 6) Granata A, Basile A, Figuera M, et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage due to

massive rupture of renal angiomyolipoma treated with nephrectomy: an unusual onset of tuberous sclerosis complex. Clin Nephrol. 2009; 71: 441-444. (V)

CQ

5

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対して、治療を開始する指標となる検査所見はなにか？

推奨グレード

C1

有症状であることが治療開始の絶対適応である。無症状の場合は腫瘍径やその増大傾向、腫瘍内動脈瘤の有無に基づき予防的な治療介入を検討することは妥当と考えられる。しかしながら、合併している他疾患の重症度、抗凝固剤服用の有無、将来の妊娠の可能性、出血時の対応に関する患者自身の理解力や医療機関へのアクセスの容易さ等を考慮し、総合的に判断すべきである。散発性AMLでしばしば提唱されている腫瘍径4cm以上を、そのまま無症状の結節性硬化症に伴うAMLの予防的治療開始の指標とすることは臨床的根拠に乏しい。

解説

強い疼痛を伴う腫瘍血管からの出血や、出血を伴わなくとも日常生活に影響を及ぼす腹部疼痛・圧迫感をAMLに対する治療介入の絶対適応としている施設は多く¹⁻¹¹⁾、これを結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) に伴うAML (以下TSC-AML) にあてはめることは妥当と考えられる。

無症状AMLの場合、無作為化比較試験は行われていないものの、複数のケースシリーズ研究でAMLの腫瘍径が大きいほど、出血や症状を伴うことが多くなることが示されている^{5, 9, 12-15)}。これらの中で、Oesterling¹²⁾ やSteiner⁹⁾ が提唱する腫瘍径4cm以上が治療開始の指標として用いられることが多い。Yamakadoら¹⁶⁾ は、わが国でのケースシリーズ研究で腫瘍径よりも腫瘍内動脈瘤の大きさがより有意に出血と関連していることを示し、動脈瘤径5mm以上を予防的塞栓術等の治療適応とすることを推奨している。

しかしながら、上記のケースシリーズにはTSC-AML症例は比較的少数しか含まれず、これをそのまま本ガイドラインで採用することは臨床的根拠に乏しいといわざるを得ない。TSC-AMLと散発性AMLとを比較すると、若年の女性に多く発症する¹²⁾ ため、将来の妊娠の可能性を配慮する必要がある。また診断時に若年であり両側性、多発性、また腫瘍径がより大きい傾向があり^{1, 4, 9, 17)}、長期にわたる腎機能保持を目的とした管理が重要である。またTSC-AMLの腫瘍径と症

状の関連に関しては、結節性硬化症に合併する発達障害により症状の正確な聴取がなされないこともあり、詳細な検討がしばしば困難である¹¹⁾。

これらの理由から、無症状TSC-AMLの治療適応に関しては施設間により推奨する内容のばらつきが大きい。Van Baalら²⁾は20例のTSC-AMLの検討から腫瘍径3.5cmを治療介入の適応とすることを推奨している。Castagnettiら¹⁸⁾はTSC-AMLの11例（平均年齢15.4歳）中、3例が腫瘍径4cm以上であり、そのうち2例が有症状であったことを報告している。Seyamら⁴⁾は14例（平均年齢26歳）の検討から、径4cm以上の場合は動脈瘤の存在、妊娠の可能性、抗凝固剤の服用、医療機関へのアクセス困難などの要因が重なった場合を治療適応と報告している。Kooら¹⁾は12例（平均年齢30.1歳）での、Harabayashiら³⁾は12例（平均年齢28.8歳）の経験に基づき、それぞれ8cm以上、10cm以上での治療介入を推奨している。Hadleyら⁷⁾は8例（平均年齢33.1歳）の治療経験から、TSC-AMLでは病変が多発しているため最大腫瘍径だけに基づいた判断が困難であることを指摘している。またSooriakumaranら¹¹⁾は有症状のみを治療介入適応とした70例（平均年齢27歳）の治療経験から、有症状TSC-AMLは多くの場合10cm以上であるものの、腫瘍径の増大に伴って治療法の選択肢が狭まってゆくことを指摘し、4cm以下の小径のうちから薬物治療を検討することの妥当性を示唆している。またDanforthら¹⁹⁾は診断時23歳と32歳の巨大TSC-AML2症例に対して、腎機能温存を目的とした保存的経過観察を選択し、診断後20年以上にわたり腎機能保持が可能であった症例を提示している。

したがって、本ガイドラインでは無症状TSC-AMLに対する予防的治療介入の指標を設定することは現時点では困難と判断し、症例に応じた総合的な判断が必要との記載に留めることとした。

参考文献

- 1) Koo KC, Kim WT, Ham WS, et al. Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. *Yonsei Med J.* 2010; 51: 728-734. (V)
- 2) van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, et al. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol.* 1994; 152: 35-38. (V)
- 3) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol.* 2004; 171: 102-105. (V)

- 4) Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*. 2008; 72: 1077-1082. (V)
- 5) Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, et al. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol*. 1998; 49: 281-286. (V)
- 6) Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2002; 168: 1315-1325. (V)
- 7) Hadley DA, Bryant LJ, Ruckle HC. Conservative treatment of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Clin Nephrol*. 2006; 65: 22-27. (V)
- 8) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006; 70: 1777-1782. (V)
- 9) Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 1993; 150: 1782-1786. (V)
- 10) Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*. 2010; 24: 1883-1886. (IV)
- 11) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int*. 2010; 105: 101-106. (V)
- 12) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 1986; 135: 1121-1124. (V)
- 13) Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, et al. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *Eur Urol*. 1998; 33: 572-575. (V)
- 14) Koh KB, George J. Radiological parameters of bleeding renal angiomyolipoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1996; 30: 265-268. (V)
- 15) Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 1994; 152: 1988-1991. (V)
- 16) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002; 225: 78-82. (V)
- 17) Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol*. 2003; 169: 1635-1642. (V)
- 18) Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, et al. Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2007; 178: 2155-2159. (V)
- 19) Danforth TL, Lane BR, Novick AC. Conservative management of giant symptomatic angiomyolipomas in patients with the tuberous sclerosis complex. *BJU Int*. 2007; 100: 2007, 794-797. (V)

CQ

6

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫のサーベイランスでは、どのような検査をどれくらいの頻度で行うべきか？

推奨グレード

C1

結節性硬化症患者では小児成人を問わずに腎血管筋脂肪腫（AML）を合併する場合は、1年に1回の超音波検査が推奨される。症状があるときや、悪性が疑われるときは適宜CTやMRIの追加を検討する。

解説

Seyamら¹⁾は14例（平均年齢26歳）の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（TSC-AML）の腫瘍増大速度を検討し、平均1.25cm/年であったことを報告している。Harabayashiら²⁾はわが国のTSC-AML患者（12例、平均年齢28.8歳）の24病変中、14病変を経過観察（平均5年）し、腫瘍径4cm以下の10例中7例、4～10cmの2例中0例、10cm以上の2例中1例でCT上の経時的な増大傾向を認めたことを報告している。20歳台の患者4例で特に顕著な増大傾向を認めたものの、同一患者における増大速度は腫瘍径によらずほぼ一定、かつ1.5cm/年以内であり、フォローの間隔は年1回で問題ない可能性を報告している。

Ewaltら³⁾は、結節性硬化症と診断された小児60例（平均年齢6.9歳）に対して超音波検査を施行。33例にAMLが診断され、初回検査時に所見正常であった27例中15例で経過観察中にAMLの新規発生（診断時平均年齢7.2歳）を認めた。またAMLと診断された全48例中、経過観察中に腫瘍径が4cmを越えたのが5例、うち増大速度が4cm/年に達した症例が2例あったことを報告している。しかしながら、腫瘍径が4cmを越えた年齢はすべて思春期以降であったため、小児結節性硬化症患者のフォローは思春期までは2～3年に1回、思春期以降は1年に1回で問題ない可能性を指摘している。Castagnettiら⁴⁾は小児TSC-AML 11例（平均年齢15.4歳）で経過観察（平均5.4年）を行い、初回検査時に腫瘍径1cm以下であった8例は増大傾向を認めなかったことを報告している。Casperら⁵⁾は結節性硬化症患者59例（平均年齢11.4歳）のうち13例で経過観察中のAML新規発生を認めたが、診断時平均年齢が9.2歳であり、いずれも腫瘍径2cm

以下であったことから，初回検査時に腎病変がない場合の10歳までの頻回の画像検査は，臨床的に重要な情報をもたらさない可能性を指摘している。Rakowskiら⁶⁾は結節性硬化症患者167例（平均年齢15.7歳，AML合併85例）における検討で，最大径が5mm程度であった多発腫瘍が，18カ月後に最大径6.2cmの多発腫瘍に増大した13歳の症例を報告している。しかしながらTSC-AML全体では症状の合併頻度は少なく，小児結節性硬化症患者は5歳までに超音波を行い，所見が正常であれば2～3年おき間隔での，AMLが指摘された場合は以後1年間隔でのフォローで問題ない可能性を報告している。

以上から，本ガイドラインではAMLを有する結節性硬化症患者のフォロー間隔は，1年ごとの超音波での経過観察，症状があるときや悪性が疑われるときは，適宜CTやMRIの追加^{4,6)}を検討することを提唱する。初回検査時にAMLを認めない小児結節性硬化症患者におけるフォロー間隔に関しては議論の余地があるものの，思春期までは2～3年に1回程度で問題ないと考えられる。しかしながら新規病変が出現した場合，あるいは所見が正常であっても思春期以降の場合は1年間隔で行うことを推奨する。

参考文献

- 1) Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*. 2008; 72: 1077-1082. (V)
- 2) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2004; 171: 102-105. (V)
- 3) Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141-145. (V)
- 4) Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, et al. Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2007; 178: 2155-2159. (V)
- 5) Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology*. 2002; 225: 451-456. (V)
- 6) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis and predictive factors. *Kidney, Int*. 2006; 70: 1777-1782. (V)

CQ

7

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫において遺伝子診断は必要か？

推奨グレード

必ずしも必要はなく、また有用でない場合もある。

該当せず

解説

結節性硬化症は、第9染色体長腕（9q34）にある *TSC1* 遺伝子または第16染色体短腕（16p13.3）にある *TSC2* 遺伝子の異常によって起こる常染色体優性遺伝で、浸透率は90%以上と高いとされている。患者の3分の1は家族歴を有するが、残る3分の2は新たに生じた変異による孤発例と考えられている^{1,2)}。

TSC1 遺伝子はDNAが53285塩基、3492塩基のRNAに転写される23のエクソンからなり、hamartinと呼ばれる1164アミノ酸からなるタンパクをコードする。一方、*TSC2* 遺伝子はDNAが40727塩基、5421塩基のRNAに転写される42エクソンからなり tuberin と呼ばれる1807アミノ酸からなるタンパクをコードしている³⁾。結節性硬化症患者の22%に *TSC1* の変異が、63%に *TSC2* の変異が認められるものの、15%においては両遺伝子に変異を認めないと報告されている⁴⁷⁾。*TSC2* の変異をもつ患者は *TSC1* よりもより臨床症状が重度である傾向にあるとされ、このため、*TSC2* の変異を有する患者が多い一因である可能性がある⁴⁾。日本人における報告として結節性硬化症患者57例（家族性8例、孤発性49例；確定診断46例、結節性硬化症疑い11例）の遺伝子変異に関する疫学調査によると⁸⁾、*TSC1* 遺伝子変異を有する症例は11例（家族性2例、孤発性9例；すべて確定診断例）、*TSC2* 遺伝子変異を有する症例は20例（家族性2例、孤発性18例；確定診断19例、結節性硬化症疑い1例）の計31例であり、日本人結節性硬化症患者では、米国および欧州の結節性硬化症患者に比べ、孤発例において *TSC1* 遺伝子変異の割合が有意に高いことが示された（ $p = 0.007$ ）⁸⁾。

いずれの遺伝子の変異についても hot spot が存在せず、また遺伝子が比較的大きく、異常タンパクとならない変異も多く含まれること、いままでの手法によっては検出し得ない変異も存在する可能性も考えられ、病因となる遺伝子変異が検

出された場合においては（☞2ページCQ1 表）確定診断とし得るが、そうでない変異については確定診断とすることはできない⁹⁾。また最近、TSC1遺伝子とTSC2遺伝子のモザイクの報告がある¹⁰⁾ことから、遺伝子検査や遺伝的な説明に際しては、体細胞および生殖細胞におけるモザイクの存在も念頭に置く必要がある。

日本皮膚科学会が2008年に策定した『結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン』¹¹⁾には「結節性硬化症の責任遺伝子が明らかになった現在では、遺伝子診断がもっとも確実な診断方法と考えられるが、実際には、検出率が患者の約60～80%と低く、遺伝子型と表現型とは必ずしも相関しないため、診断は臨床症状に頼らざるを得ないのが現状である」と記載されているが、これは1998年7月にMarylandのAnnapolisで開催された結節性硬化症のConsensus Conferenceで批准された診断基準などに基づくものであり、若干の注意を要する。（☞2ページCQ 1表に記載してある遺伝学的診断は、2012年に行われたものに基づく⁹⁾）

参考文献

- 1) Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 615: 125-127. (V)
- 2) Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989; 26: 28-31. (V)
- 3) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008; 372: 657-668. (VI)
- 4) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1345-1356. (VI)
- 5) Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 64-80. (V)
- 6) Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 731-741. (V)
- 7) Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2- and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J*

- Hum Genet. 1999; 64: 1305-1315. (V)
- 8) Niida Y, Wakisaka A, Tsuji T, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. J Hum Genet. 2013; 58: 216-225. (V)
 - 9) Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendation of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013; 49: 243-254. (VI)
 - 10) Qin W, Kozlowski P, Taillon BE, et al. Ultra deep sequencing detects a low rate of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. Hum Genet. 2010; 127: 573-582. (V)
 - 11) 金田 眞理, 吉田 雄一, 久保田由美子, 他. 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌. 2008 ; 118 : 1667-1676. (VI)

CQ

8

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫はどのような画像検査で診断するのか？

推奨グレード

B

まず腹部超音波を行う。腹部超音波検査で診断が困難な場合、側腹部痛や血尿などの症状を有する場合、腫瘍径が4cm以上の場合、5mm以上の動脈瘤を有する場合、悪性病変を否定できない場合などはCT、MRIで精査を行う。

解説

スクリーニングおよび経過観察

腎血管筋脂肪腫はメラニン形成マーカー抗体であるHMB-45が陽性である血管周囲類上皮細胞（perivascular epithelioid cell：PEC）由来で、HMB-45陽性の腫瘍をWHO分類でPEComaと総称する。結節性硬化症患者では腎病変の発症、重症化のリスクが高いため、腎血管筋脂肪腫を含めた腎病変のスクリーニングと経過観察を下記のように行うことが推奨される。

腹部超音波は、結節性硬化症と診断されたら直ちに行うべきである。側腹部痛や血尿などの腎病変に伴う症状出現、AMLの急速な増大、4cm以上のAMLや径5mm以上の動脈瘤を有する場合、悪性病変を否定できない病変があるときは、CTやMRIで精査を行う^{1,2)}。

幼小児期では、AMLは一般に小さいが、まれに急速に増大することもあり、注意が必要である。特に20歳以降になると結節性硬化症患者ではAML破裂による出血、慢性的な腎組織障害による腎機能障害、腎悪性腫瘍の発症リスクが高くなる。そのため、AMLの増大や腎悪性腫瘍の発生、腎機能障害の発症がないことを確認するために長期にわたる経過観察が推奨される。画像での経過観察は、被曝やコスト面を考慮すると通常超音波が好ましいと考えるが、腫瘍の性状の変化や腫瘍内の動脈瘤の変化を見るためにはCTあるいはMRIが望ましいと考える。特に複数のAMLが癒合傾向にある場合には、超音波のみでのサイズ評価は正確でない場合があるため推奨されない^{3,5)}。

無症状で4cm以下のAMLがある場合は超音波、CTあるいはMRIで形態評価をする。Oesterling⁶⁾やYamakado⁷⁾は12カ月ごとの画像検査を推奨している。

画像診断

classic angiomyolipoma（通常型腎血管筋脂肪腫）、fat poor angiomyolipoma（脂肪に乏しい腎血管筋脂肪腫）、epithelioid angiomyolipoma（類上皮型腎血管筋脂肪腫）に分類され、各々の所見について述べる。

■ classic angiomyolipoma

画像上同定可能な量の脂肪成分を含む典型的な腎血管筋脂肪腫である。

超音波

正常腎実質と比較し、内部均一な高エコーを示す^{8,9)}。腎細胞癌も高エコーを示すことがあり、超音波のみでの鑑別は困難であるが¹⁰⁾、腎細胞癌でみられる腫瘍周囲の無エコー域（31%）、腫瘍内の嚢胞（73%）はAMLではほとんどみられない。さらに、AMLでは腫瘍後方にacoustic shadowがみられることがあり（21~33%）、この所見は腎細胞癌では通常みられず、鑑別の手掛かりとなる可能性はある。

CT

正常腎実質と比較し、脂肪成分が-10HU以下の低吸収を示す領域を有する¹⁰⁻¹²⁾。脂肪成分が少ないものに関しては、1.5~3mmのthin section CTでの評価、かつpartial volumeによる吸収値平均化の影響を受けないように小さなROI（regions of interest）での評価が望まれる¹⁰⁾。脂肪成分の少ないAMLの場合、特に4cm以上のAMLは腫瘍内出血が起こりうる。この場合、血液の吸収値が脂肪をマスクし腎細胞癌と診断を誤る可能性があることを念頭に置く必要がある¹⁰⁾。本タイプのAMLの診断については、造影CTは必要でないことが多いが、動脈瘤の有無など内部の性状を把握するには造影CTが必須である。

脂肪肉腫も脂肪成分を含むが、腎原発であることはまれである¹⁰⁾。腫瘍と腎実質の間にbeak signがみられる場合は、AMLを疑う。さらに拡張した栄養血管や動脈瘤、腎周囲の血腫などの所見もAMLを疑う所見であり、脂肪肉腫でみら

れることはまれである。脂肪成分を含む腎細胞癌の報告もあるが、石灰化も含むことが多く、AMLでは石灰化はみられない。脂肪成分を含み、石灰化のない腎細胞癌の報告もあり鑑別として完全に除外できないものの、そのような腎細胞癌は非常にまれである¹⁰⁾。

MRI

脂肪成分を反映してT1強調像、T2強調像ともに高信号を示し、脂肪抑制画像で信号が低下する。脂肪成分が少ないAMLでは、ボクセル内に脂肪成分と液体成分が混在している場合、化学シフトによる信号低下がみられる¹⁰⁾。

■ fat poor angiomyolipoma

単純CTで、スライス厚1.5～3mmのthin sectionにおいても脂肪が描出されず、腎実質より高吸収あるいは等吸収を示すAMLを“fat poor angiomyolipoma”と定義する¹⁰⁾。手術による摘出腎の2.5～6.9%程度と報告される¹³⁾が、術前には腎細胞癌が疑われることも多い。1997年に単純CTで腎実質より高吸収で均一な造影効果を示し、病理学的にほとんどが平滑筋成分で脂肪成分はごくわずか、あるいはほとんど含まないAMLに対し、“angiomyolipoma with minimal fat”という用語が提唱された¹¹⁾。しかしその後の報告では、thin section CTではないにもかかわらず（スライス厚5mm以上）、単純CTで脂肪成分が同定されないAMLすべてに対して“angiomyolipoma with minimal fat”が使用されたり、“angiomyolipoma without visible fat on unenhanced CT”, “minimal fat angiomyolipoma”, “lipid-poor angiomyolipoma”などの別の類似用語が使用されるなど、混乱を招く結果となった。その混乱を解消するために、Jinzakiらは“fat poor angiomyolipoma”の用語が望ましいと述べている¹⁰⁾。

超音波

正常腎実質と比較し内部均一な等エコーを示すことが多いが^{10, 11)}、高エコー¹⁰⁾、低エコー^{11, 14)}となることもあり、診断に有用ではない。

CT

平滑筋成分が主体であり、単純CTでCT値が30～40HUである正常腎実質と

比較して45HU以上の内部均一な高吸収を示し、均一な造影効果を示す^{10, 11)}。まれに、平滑筋や血管成分の中に少量の脂肪成分がびまん性に分布するAMLがあり、画像上脂肪組織ははっきりせず、CT値が-10~45HU程度で腎実質と等吸収値を示す。

造影後は正常腎実質より弱い均一な造影効果を示し、腎細胞癌の中でもっとも多い淡明細胞型腎細胞癌と比較し造影効果が遷延する^{10, 11, 15)}。これに対し、淡明細胞型腎細胞癌は典型的には不均一な強い造影効果を呈し、その後、造影剤が早期にwash outし、低吸収になる¹⁵⁾。乳頭状腎細胞癌は造影効果が弱く、経時的に増加する均一な造影効果を認める。嫌色素性腎細胞癌では均一な淡い造影効果を示すが、AMLと比較し早期でのwash outがみられ、腫瘍内に石灰化を伴う傾向がある。さらに腎細胞癌は膨張性発育を呈し、周囲に偽被膜を伴うことが多いが、AMLでは、偽被膜は認めない。

MRI

CT上、腎実質より高吸収を示すAMLでは、T1強調像で明らかな高信号域は指摘できず、正常腎実質と低~等信号を示す。T2強調像では正常腎実質より低信号、筋よりわずかに高信号を示す^{10, 11)}。脂肪抑制画像や化学シフトによる信号低下は通常みられず、造影後はCTと同様に均一に増強される^{10, 11)}。

CTで腎実質と等吸収となるAMLでは、高吸収を示すAMLより脂肪成分が多いため、MRI脂肪抑制画像で信号が低下するとの報告がある^{16, 17)}。しかしこのタイプのAMLは腎細胞癌との鑑別が問題となる。いずれも単純CTで腎実質と等吸収を示し、造影ダイナミックCTでは淡明型腎細胞癌同様に早期濃染およびwash outを示すことがあるが、CT同様に偽被膜の存在の有無が両疾患の鑑別となり得る。

MRIでは乳頭状腎細胞癌もT2強調像低信号を示すため、注意が必要である。また、脂肪抑制画像で信号低下がみられる点では淡明型腎細胞癌も考えうるが、T2強調像では高信号を呈する。T1、T2強調像に加えて前述した造影ダイナミックMRIが診断に寄与する。SasiwimonphanらはT2強調像低信号かつ、造影ダイナミックMRIで早期濃染とwash outを示すものはfat poor angiomyolipomaの可能性が高いとしている¹⁶⁾。

いずれの画像検査にも共通することとして、腎細胞癌との鑑別が問題になる場合、多発あるいは両側性のAMLをみた場合は多彩な画像所見を呈しても、結節性硬化症による多発AMLを第一に考慮する。単発病変かつ画像上AMLの診断が困難な場合は腎細胞癌を考慮し、生検が必要になることがある¹²⁾。

■ epithelioid angiomyolipoma : eAML (類上皮型血管筋脂肪腫)

脂肪細胞を欠く、あるいはごく微量含み、類上皮細胞の増殖で占められるAMLである^{10, 18)}。AMLの約8%と非常にまれな亜型である¹⁹⁾。通常型AMLの約10%に結節性硬化症がみられるのに対し、類上皮型AMLでは約30~50%に結節性硬化症がみられ、関連性が深い。臨床的には悪性化が問題となり、結節性硬化症合併、壊死、腫瘍径7cm以上、腎外進展もしくは静脈腫瘍栓などの所見がある場合は悪性経過をたどる可能性がある¹⁹⁾。局所浸潤や遠隔転移がみられる場合もある¹⁰⁾。

画像所見

fat poor angiomyolipomaに類似し、造影CTでは45HU以上の高吸収、MRIでは類上皮成分の存在によりT2強調像で低信号を示すことが多いが¹⁰⁾、報告によりさまざまである¹⁹⁾。上記の画像所見は豊富な平滑筋成分を反映している可能性もある¹⁸⁾。CT、MRIで腫瘍内に小さな脂肪成分が同定されることがある¹⁰⁾。

CTでの造影パターンはさまざまで非特異的である¹⁸⁾。均一あるいは不均一な造影効果を示す充実性腫瘍、多房性嚢胞を含む腫瘍として描出されるとの報告もある。造影効果の程度はさまざまである。出血や壊死を合併することも多く、上記のような内部不均一な画像所見を呈する由縁と考えられる¹⁸⁾。多房性嚢胞を含む腎細胞癌との鑑別が問題となるが、腎細胞癌の場合多量の出血を伴うことは少なく¹⁸⁾、出血があるとしても嚢胞内の一部にみられる程度である²⁰⁾。

参考文献

- 1) Bradshaw N, Brewer C, FitzPatrick D, et al. Guidelines and care pathways for genetic diseases: the Scottish collaborative project on tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6: 445-458. (VI)
- 2) Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, et al. Urological counseling and follow-up in pediatric

- tuberous sclerosis complex. *J Urol.* 2007; 178: 2155-2159. (V)
- 3) Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1777-1782. (V)
 - 4) Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol.* 2003; 169: 1635-1642. (V)
 - 5) Kang SK, Kim D, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Curr Urol Rep.* 2011; 12: 11-17. (VI)
 - 6) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1986; 135: 1121-1124. (V)
 - 7) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology.* 2002; 225: 78-82. (V)
 - 8) Päiväsalo M, Lähde S, Hyvärinen S, et al. Renal angiomyolipoma. Ultrasonographic, CT, angiographic, and histologic correlation. *Acta Radiol.* 1991; 32: 239-243. (V)
 - 9) Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol.* 1981; 3: 135-142. (V)
 - 10) Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014; 39: 588-604. (VI)
 - 11) Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology.* 1997; 205: 497-502. (V)
 - 12) Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94: 225-237. (VI)
 - 13) Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology.* 2006; 68: 737-740. (V)
 - 14) Hafron J, Fogarty JD, Hoenig DM, et al. Imaging characteristics of minimal fat renal angiomyolipoma with histologic correlations. *Urology.* 2005; 66: 1155-1119. (V)
 - 15) Kim JK, Park SY, Shon JH, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology.* 2004; 230: 677-684. (V)
 - 16) Sasiwimonphan K, Takahashi N, Leibovich BC, et al. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging. *Radiology.* 2012; 263: 160-168. (V)
 - 17) Kim JK, Kim SH, Jang YJ, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double—echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology.* 2006; 239: 174-180. (V)

- 18) Tsukada J, Jinzaki M, Yao M, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: radiological imaging. *Int J Urol.* 2013; 20: 1105-1111. (V)
- 19) 清水 幸生, 山田 弘樹, 布施 春樹, 他. 腎類上皮型血管筋脂肪腫の1例. *臨床放射線.* 2012; 57: 918-923. (V)
- 20) Kim JC, Kim KH, Lee JW. CT and US findings of multilocular cystic renal cell carcinoma. *Korean J. Radiol.* 2000; 1: 104-109. (V)

CQ

9

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫確定診断後の経過観察として、どのような検査が推奨されるか？

推奨グレード

A

腹部超音波検査やCT，MRIなどの画像検査，腎機能評価のための血液検査，血圧測定が推奨される。

解説

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（TSC-AML）診断後は定期的にMRIやUSを行い，AMLおよび腎嚢胞の個数，大きさを評価する¹⁾。発達遅滞等でMRIが施行できない場合はCTあるいはUSを施行する²⁾。Yamakadoらは29例のAML症例をレトロスペクティブに解析した。破裂を起こした8例のAMLは，全例腫瘍径4cm以上でかつ5mm以上の動脈瘤を有していた。この結果よりAMLの破裂には腫瘍径および動脈瘤の大きさが関与していると結論している³⁾。増大するAMLの場合，腎機能が正常であれば腹部造影CTも考慮する（CQ8の解説「スクリーニングおよび経過観察」の項を参照）。

血液検査は少なくとも年に1回行い，腎機能进行评估する⁴⁾。腎機能は血清クレアチニンやeGFRで評価するが，血清シスタチンCも有用である⁵⁾。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する⁶⁾。経過観察中に腎機能障害や高血圧を認めた場合，腎臓内科医と連携し診療する。

また脂肪成分の乏しいAMLで，かつ腫瘍増大速度が速い場合，腎細胞癌の可能性を考え腎生検も考慮すべきである⁷⁾。

TSC-AML患者が腹痛や肉眼的血尿等を訴えた場合，直ちに腹部CTもしくはMRIを施行しAMLの破裂や出血の有無を精査する⁸⁾。

参考文献

- 1) Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 255-265. (VI)

- 2) Halpenny D, Snow A, McNeill G, et al. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol*. 2010; 65: 99-108. (V)
- 3) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002; 225: 78-82. (V)
- 4) Levery AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-612. (V)
- 5) Nehus E, Laskin B, Kathman T, et al. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 453-461. (IVb)
- 6) Kingswood C, Das P, Popat RJ. Guidelines for diagnosis and management of AMLs in TSC. *Br J Renal Medicine* 2013; 18: 11-14. (VI)
- 7) Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol*. 2005; 60: 665-673. (IVa)
- 8) Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 225-237. (VI)

CQ

10

結節性硬化症患者に対する腎のモニタリングはどのくらいの頻度で必要か？

推奨グレード

B

結節性硬化症患者において両側腎に病変を認めない場合もしくはごく小さな病変の場合は1～2年に1回、明らかな病変を有する場合は半年～1年に1回の画像検査が推奨される。

腎のモニタリングは小児期から開始し、成人になっても長期にかつ継続的に施行すべきである。

解説

結節性硬化症患者においては年齢とともにAML、腎嚢胞等の腎病変が出現し、増大する。Kanedaらは日本人166例の結節性硬化症症例を疫学的に調査し61%にAMLを、28%に腎嚢胞を、2.6%に腎細胞癌を認めたと報告している¹⁾。これらをモニタリングするために定期的な画像検査が必要である²⁾。放射線被曝がなく、簡便なUSが推奨される。詳細な評価のためにMRIやCTが施行される。

Ewaltらは、結節性硬化症患者において思春期以前は2～3年に1回の画像検査でよいが、思春期以降はAMLが急速に増大することがあるため、年に1回の画像検査施行を推奨している³⁾。Castagnettiらは41例の結節性硬化症症例に対し腎病変の有無について検討している。その結果7歳以下で19%、8～16歳で33%、17歳以上で62%に腎病変を認めたため、小児期からの腎のモニタリングを推奨している。また腎病変が増大する場合、半年～1年に1回の画像検査をすべきとしている⁴⁾。

一方、成人期以降はAMLの増大速度は低下する。しかし成人ではAML破裂の危険が高まること、慢性的に腎機能が低下すること、腎細胞癌の発生頻度が高まることより、成人期以降も長期にわたる腎のモニタリングが必要である¹⁾。

結節性硬化症において何らかの腎病変を有する場合、少なくとも年に1回は血液検査を行い、腎機能を評価する⁵⁾。

参考文献

- 1) Kaneda MW, Tanaka M, Hamasaki T, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013; 8: e63910. ([V](#))
- 2) Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 225-237. ([VI](#))
- 3) Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141-145. ([V](#))
- 4) Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, et al. Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2007; 178: 2155-2159. ([V](#))
- 5) Levey A, Stevens L, Schmid C, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-612. ([V](#))

CQ

11

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する手術療法はどのような症例で推奨されるか？

推奨グレード

C1

動脈塞栓術で止血が不可能な場合、症状の寛解が認められない場合、悪性腫瘍との鑑別が困難な場合、巨大な腫瘍で腹部圧迫症状が高度の場合に推奨される。

解説

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（TSC-AML）に対する手術療法の主な目的は、出血の予防や止血のため、または、悪性腫瘍との鑑別が困難である場合の腫瘍の切除、除去である。出血の予防と止血に関しては、治療にかかる合併症も考慮した動脈塞栓術と手術療法の比較研究はないが、動脈塞栓術のほうが侵襲が少ないことから、まず考慮されるべき治療である。Kennelyらは31例のAML症例のうち9例のTSC-AMLについて報告し（平均年齢32.6歳、全症例の平均観察期間4.3年）、1例で出血または悪性腫瘍の疑いで腎摘除術、1例で部分切除術、3例で動脈塞栓術が行われ、4例で経過観察であったとしている¹⁾。Hadleyらは8例のTSC-AML症例について検討し（平均観察期間11.5年、平均年齢33.1歳）、8例中6例10腎で疼痛の軽減や出血に対して侵襲的治療（腎摘除術+塞栓術1例、塞栓術1例、塞栓術2回2例、腎部分切除術+塞栓術1例、腎部分切除術1例）が必要であったとしている²⁾。Sooriakumaranらは102例のAML症例（うち70例がTSC-AML症例。平均年齢27歳）の治療経過を検討した（平均観察期間48カ月）。19例で動脈塞栓術が施行されたが、うち6例で出血が原因で緊急で施行され、うち1例は腎臓摘出術に移行した。待機的に9例で手術療法が行われたが、その適応の理由としては、5例が腫瘍自体が大きく症状があったもの、4例が動脈塞栓術の効果が不十分（腫瘍径が不変、再出血、症状が継続した）であったもの、1例で悪性所見が疑われたものとしている（重複あり）。個々の症例が結節性硬化症であったか否かの詳細は確認できないが、動脈塞栓術で止血や症状の消退がみられない場合には、手術療法が必要となっていた³⁾。Kitanoらは若年の結節性硬化症患者29例（平均年齢18.7歳）についてTSC-AMLの臨床経過を検討した。このうち21例でAMLが認められ、直径4cm以上のTSC-AML

を認めた8例（平均年齢25.9歳，初回診断時の平均年齢が18.6歳なので，平均観察期間は7.3年と思われる）ではすべての症例で10cmを超えるAMLを有しており，初回診断時から継続して増大傾向にあった。このうち5例で腎摘除術，2例で部分切除術，1例で動脈塞栓術が行われたが，2例では疼痛のために両側の腎摘除術を行うこととなり透析導入になったとしている⁴⁾。また，mTOR阻害薬を術前投与し，縮小手術をする方法が考えられるが，少数の成功例の報告のみで，試験的治療である⁵⁾。

4cm以上のAMLは4cm未満のそれと比較して出血の可能性が高いこと，TSC-AMLでは散発性のAMLに比較して腫瘍径が大きいことが知られている。また，多発性であることがほとんどであり，出血の可能性はより高いと考えられる。TSC-AMLからの出血に対しては動脈塞栓術が第一選択であるが，止血効果が不十分で，手術を行った症例も報告されている。また，動脈塞栓術で腫瘍の縮小効果や疼痛の緩和効果が十分得られず腎摘除術または腎部分切除術を行うこともある。比較的若年で，4cmを超える大きい直径のTSC-AMLを含む多発例と診断された場合には，腎摘除術を含む手術療法が必要となる可能性が高いかもしれない。また，結節性硬化症では腎細胞癌が発生することも知られており，画像診断で悪性が否定できない場合には腎摘除術または腎部分切除術が必要となることもある。

参考文献

- 1) Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. J Urol. 1994; 152: 1988-1991. (Ⅳa)
- 2) Hadley DA, Bryant LJ, Ruckle HC. Conservative treatment of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. Clin Nephrol. 2006; 65: 22-27. (Ⅴ)
- 3) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. BJU int. 2009; 105: 101-106. (Ⅴ)
- 4) Kitano Y, Honna T, Nihei K, et al. Renal angiomyolipoma in Japanese tuberous sclerosis patients. J Ped Surg. 2004; 39: 1784-1786. (Ⅴ)
- 5) Staehler M, Sauter M, Helek A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. Int Urol Nephrol. 2012; 44: 1657-1661. (Ⅴ)

CQ

12

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の 予防的腎動脈塞栓術はどのように行うか？

推奨グレード

C1

腫瘍や動脈瘤の大きさ、それらの増大傾向の有無などを総合的に判断して適応を決定する。塞栓時はマイクロカテーテルを可能な限り腫瘍近傍まで進め、病態に応じて適切な塞栓物質を選択する。

解説

4cm以上のAMLは出血のリスクが高く、特に結節性硬化症に伴うAMLではより急速に増大する傾向がある^{1,3)}。サイズのほか、腫瘍内の動脈瘤の有無も出血のリスク評価に必要であり、Yamakadoらの検討では動脈瘤破裂を来したAMLのうち、すべてが5mm以上の動脈瘤を有しており、88%が9mm以上であった⁴⁾。腫瘍径が4cm以上6cm未満の場合の動脈瘤破裂のリスクは特異度38%、6cm以上の場合には67%であったため、動脈瘤破裂のリスクは腫瘍径よりも動脈瘤径で評価するほうが特異度は高くなった⁴⁾。なお、感度に両者の相違はない。以上より、一般的には4cm以上の腫瘍の場合あるいは5mm以上の動脈瘤がある場合には予防的治療が推奨される^{4,5)}が、結節性硬化症に合併したAMLのみのまとまった検討報告が認められず、若年女性における急激な増大という因子もあり、種々の因子を含めた今後の研究成果が待たれる。

予防的腎動脈塞栓術は低侵襲であり、簡便かつ繰り返し施行できるため、結節性硬化症に合併するAMLの治療に有用である。この際、腎機能を温存するために腫瘍を確実に壊死させ、かつ正常腎実質障害を最小限にして温存する超選択的腎動脈塞栓術が推奨される。腎動脈塞栓術は短期的には時間経過とともにAMLの縮小効果が期待でき、治療3カ月後で縮小率29.4%、6カ月後で45.7%、12カ月後で59.3%とする報告がある⁶⁾。脂肪部分の縮小率は小さいとされるが、例外もある。塞栓術後の出血の報告は少なく、報告により0~5.3%である^{7,8)}。十分に塞栓が行われたAMLの長期的な再増大についての報告は乏しく、今後、塞栓術後5年、10年の縮小効果の研究結果が待たれる。

AMLは豊富な血流を有しているものが多く、塞栓術は腫瘍床および動脈瘤を含めた腫瘍血管の十分な塞栓を行う必要がある。そのためには塞栓物質の慎重な

選択，熟練した治療技術が望まれる。腫瘍の動脈瘤のみの塞栓や不完全な腫瘍塞栓では，残存する血流により腫瘍の再増大や動脈瘤の増大・破裂の危険性がある。また，腫瘍近位側の動脈塞栓のみでは，腫瘍遠位側の壊死が得られずに血流が残存して側副路が発達し，腫瘍が再増大する恐れがある。

塞栓物質に関するコンセンサスは得られていないが，無水エタノール，スポンジ製剤などの一時的塞栓物質，ポリビニルアルコールなどの永久塞栓物質，金属コイルなどが報告されている。

菅原らは，無水エタノールは末梢の小動脈，毛細血管を閉塞させることで腫瘍壊死を引き起こすため，注入された腫瘍組織では側副路の発達による再発がない点，腫瘍内の動静脈瘻を介して無水エタノールが静脈系に流入しても，希釈されるため生体に害を与える可能性が低い点で推奨している⁹⁾。また，無水エタノールとリピオドールの懸濁液を作成することで，無水エタノールの塞栓効果を低下させることなく，透視下で可視化できる。これは正常血管へ逆流する危険を防ぐとともに，腫瘍内に残存したリピオドールも確認でき，安全な方法と思われる^{9,10)}。しかし，目的ではない臓器に逆流することによる臓器障害や大きなAMLでの近位部のみでの塞栓（近位塞栓），cardiopulmonary shockの報告もあり，血管内治療に精通している術者のみが適応を絞って行うべきである。特に大きな腫瘍では，腫瘍近位部のみでの不完全な塞栓や，正常腎実質の塞栓に注意が必要である。

スポンジ製剤使用時は，腫瘍血管を見極め豊富な腫瘍床を丹念に塞栓することにより十分な腫瘍縮小効果が得られる。不十分量のスポンジ製剤による塞栓は，動脈瘤の残存や腫瘍増大を来す。

金属コイルのみによる塞栓は一過性の塞栓効果しか得られず，簡単に側副路が発達する。その後，残存腫瘍が増大し動脈瘤出血時には塞栓困難となるため，予防的塞栓術時の単独での使用は推奨されない。

永久塞栓物質は径500 μ m以上のものが望ましく，小径の永久塞栓物質使用時は部位や量，動静脈瘻の有無などに気をつけて適量使用する。150 μ m以下の塞栓物質ではそれ以上のものより繰り返し塞栓術が必要となる可能性が6倍高くなる¹¹⁾。また，500 μ m以下の塞栓物質を使用したAMLの2症例で肺高血圧を伴う呼吸障害を発症しているほか¹²⁾，肝腫瘍の報告ではあるが，40～120 μ mの塞栓物質

を使用した3症例で肺塞栓による死亡を認めており¹³⁾、血中酸素飽和度を測定しながら注意深い治療が必要である。

報告によりばらつきはあるが、6~100%の腎動脈塞栓術後の症例で“post-embolization syndrome”と呼ばれる腰部痛、発熱を主とする症状がみられるが、非ステロイド系抗炎症薬や短期間のステロイド投与により、制御可能である。

塞栓術後はCTあるいはMRIで1~2年おきに経過観察し、問題がなければ2年おきの観察を行う。

参考文献

- 1) Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol. 2002; 168: 1315-1325. (V)
- 2) Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F, et al. Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and / or US. Radiology. 1995; 197: 598-602. (III)
- 3) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. J Urol. 2004; 171: 102-105. (V)
- 4) Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. Radiology. 2002; 225: 78-82. (V)
- 5) Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. Diagn Interv Imaging. 2013; 94: 225-237. (VI)
- 6) Takebayashi S, Horikawa A, Arai M, et al. Transarterial ethanol ablation for sporadic and non-hemorrhaging angiomyolipoma in the kidney. Eur J Radiol. 2009; 72: 139-145. (V)
- 7) Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. J Urol. 2005; 174: 1764-1766. (V)
- 8) Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, et al. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. J Urol. 2011; 186: 921-927. (V)
- 9) 菅原 丈志, 西東 龍一, 村上 龍次. 未破裂の腎血管筋脂肪腫に対する予防的動脈塞栓術の有効性. IVR. 2005; 20: 158-162. (V)
- 10) Lee W, Kim TS, Chung JW, et al. Renal angiomyolipoma: embolotherapy with a mixture of alcohol and iodized oil. J Vasc Interv Radiol. 1998; 9: 255-261. (IVa)
- 11) Villata JD, Sorensen MD, Durack JC, et al. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. J Urol. 2011; 186: 921-927. (V)

- 12) Lee F, Aaronson DS, Blaschko S, et al. Selective arterial embolization of angiomyolipoma leading to pulmonary hypertension. *Can J Urol.* 2010; 17: 5232-5235. ([V](#))
- 13) Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-120- μ m tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 197-200. ([V](#))

CQ

13

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫が破裂した場合の腎動脈塞栓術はどのように行うか？

推奨グレード

B

止血のために直ちに腎動脈塞栓術を行うことが推奨される。血行動態が不安定な場合や破裂による腎障害が強い場合は、止血を優先させ、腫瘍縮小のための塞栓は後日施行する。

解説

AMLが破裂した場合、肉眼的血尿や腫瘍内および後腹膜内血腫を来し、血行動態が不安定になると直ちに治療が必要な緊急事態となる。腫瘍内に破裂した場合は、血行動態が安定していれば予防的腎動脈塞栓術と同様の方法で止血と腫瘍の縮小を目的とした腎動脈塞栓術が施行可能な場合がある。

腎動脈塞栓術、特に超選択的腎動脈塞栓術は正常腎実質の損傷を最小限にとどめることが可能であるため、推奨される治療法である。つまり、マイクロカテーテル先端を出血源となっている破裂した腎動脈瘤の近傍まで可能な限り進める。腎動脈瘤破裂部位までマイクロカテーテルを到達できた場合は、同部位をマイクロコイル等で閉塞するのが一般的である。多くの患者は既に腎機能障害を生じており、さらなる腎損傷は非常に危険であるため、最優先すべきことである。

塞栓物質については予防的腎動脈塞栓術と同様、一致した見解は得られていない。Hamlinらはゼラチンスポンジのみでの塞栓、ポリビニルアルコールのみでの塞栓、ポリビニルアルコールとコイルの併用による塞栓を経験しており、各々の塞栓物質のメリット、デメリットについて述べている¹⁾。ゼラチンスポンジは良好な塞栓効果が得られ、簡便であるが再吸収により血流が再開する危険性がある、コイルは永久的な塞栓効果が得られるものの側副路形成のリスクがあり、再度、塞栓するのが困難となる、ポリビニルアルコールはより末梢領域での永久的な塞栓効果が期待できるものの、細血管レベルでは塞栓できない、無水エタノールは細血管レベルでの塞栓効果も得られるが、毒性が高く組織壊死の危険性がある、という長所、短所を有している。橋本らは腫瘍内微細血管まで塞栓可能で、注入時の視認性に優れた無水エタノールとリピオドールの混濁液での塞栓が現時点でもっとも有望と述べている²⁾。Pappasらは塞栓物質としてコイルよりも吸収

性の物質からなるゼラチンスポンジが好ましいとしているが、塞栓された腎実質が短期間で修復されることが期待でき、それがどんなに小さな領域であっても大きな利益となるためと述べている³⁾。

AMLの破裂部位はほとんどが腫瘍内の動脈瘤であり、近年のマイクロカテーテルやマイクロガイドワイヤーの開発、マイクロコイルの利便性、局所塞栓能の向上を考えると、破裂部位までマイクロカテーテルを到達させて同部位にマイクロコイルを留置するのが短時間で、確実に止血が可能と思われる。腎機能障害も惹起しにくい。一方で腫瘍縮小効果は期待できないため、余裕がある場合はスポンジ製剤や永久塞栓物質など他の塞栓物質を用いて腫瘍床の塞栓も追加する。マイクロカテーテルを破裂部位まで到達できない場合はマイクロカテーテルの位置、破裂部位までの距離、腫瘍内外への出血の状況などを考慮し、塞栓を行う。

AML破裂時は、血流が早く、破裂部位の同定が困難で、腫瘍内動脈までマイクロカテーテル挿入が困難なときがあるが、親カテーテルやマイクロカテーテルにバルーンカテーテルを使用して血流をコントロールしながら動脈撮影を行うと、破裂部位が明瞭になり、的確な位置までカテーテルを先進することで塞栓が可能である。

参考文献

- 1) Hamlin JA, Smith DC, Taylor FC, et al. Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. *Can Assoc Radiol J.* 1997; 48: 191-198. (V)
- 2) 橋本 政幸, 神納 敏夫, 大内 泰文, 他. 診療 腎血管筋脂肪腫に対するTAEの検討. *臨床放射線.* 2003; 48: 1201-1205. (V)
- 3) Pappas P, Leonardou P, Papadoukakis S, et al. Urgent superselective segmental renal artery embolization in the treatment of life-threatening renal hemorrhage. *Urol Int.* 2006; 77: 34-41. (V)

CQ

14

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対するエベロリムスの使用はどのような場合に推奨されるか？

推奨グレード

C1

無症候性でも長径3cmを超える大きさの腎血管筋脂肪腫が存在する場合や、びまん性に腎血管筋脂肪腫が存在する場合にはエベロリムスによる治療を考慮するべきである。

解説

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（TSC-AML）の特徴は、散発性のAMLに比べて、より若年で見付き、多発で、増大傾向が強く、出血や破裂を来しやすい¹⁵⁾。Oesterringらは、腫瘍径が4cmを超えるものは、4cm以下の腫瘍と比較して有意に出血や破裂のリスクが高く、塞栓術や手術などの治療介入を受けたものが多いと報告している⁶⁾。ただし、4cmという値が治療開始の基準として根拠を有するものではない。EI-Hashemiteらは、結節性硬化症のAMLにおいてはmTOR経路が活性化されていることを示したが、その後BisslerらはmTOR阻害剤であるシロリムスの投与が結節性硬化症あるいはlymphangiomyomatosis (LAM) 患者における腎AMLに対して、縮小効果を示すことを初めて報告した⁷⁾。その後、もう1つのmTOR阻害薬であるエベロリムスの、結節性硬化症あるいはLAM患者における腎のAMLに対する腫瘍縮小効果が、EXIST-2というプラセボコントロールのランダム化二重盲検国際臨床試験（両群併せてアジア人11例を含む118例がエントリー）によって明らかにされた。このEXIST-2試験は、長径3cm以上のAMLを1つ以上有する患者を対象に、エベロリムス群では10mgを1日1回投与し、placebo群と比較して全標的腎AMLの体積の和が50%以上減少した症例の割合を主評価項目に設定して行われたものである⁸⁾。この臨床試験を受けて2012年に開催されたInternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conferenceでは長径3cm以上の無症状のAMLに対しては、mTOR阻害薬すなわちエベロリムスが第1選択薬として推奨されている⁹⁾。無症状であっても、場合によっては動脈塞栓術もセカンドライン治療の候補となり得ると述べられている

る。一方、急性の出血を伴う症例においては、選択的動脈塞栓術とステロイド投与が第1選択であり、腎摘除術などは極力避けるべきであるとされている^{9,10)}。Oestingの報告や、EXIST-2試験で用いられたことから、治療開始の基準として腫瘍径3cmあるいは4cmという数値がややひとり歩きしている感は否めない。したがって、これらの数値には確たる根拠があるわけではないことから、CQ5との整合性をとるために、推奨グレードC1とした。

また、腎に小さなAMLがびまん性、多発性に存在し、腎機能の低下を来す可能性が考えられる場合には、出血のリスクが少なくてもエベロリムスの投与が考慮されるべきかもしれない。

本剤の長期投与に伴う副作用のことを考えると、腫瘍が縮小した後の投与方法は重要な課題である。シロリムスを用いた臨床試験では、12カ月間継続投与後に休薬した場合、12カ月後に30%以上の縮小状態を維持している症例は28%であったと報告されている⁷⁾。したがって、長期投与における、減量や休薬の方法に関しては一定の見解はなく、今後のデータ集積が待たれる。

本剤の妊娠に対する影響については、明確な解答を得るべき報告がない。腎移植患者でエベロリムス内服中の患者が無事に妊娠継続、出産に至ったという報告はあるが¹¹⁻¹³⁾、そのうち一報には、流産の1症例が含まれている¹³⁾。移植患者に対するエベロリムスの投与量（基本的に1.5mgを1日2回に分けて内服投与であるが、患者の状態やトランプ値によって適宜増減する）は、結節性硬化症患者に用いる量（1日10mg）よりもはるかに少ない。したがって、結節性硬化症患者の妊婦に対する本剤投与の安全性については確認されていないと判断する。本剤を製造販売しているノバルティス社は、本剤の投与期間中および治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いることを推奨している¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et al. The natural history of renal angiomyolipoma. J Urol. 1993; 150: 1782-1786. (V)
- 2) Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol. 2002; 168: 1315-1325. (V)
- 3) Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. J Urol. 2004; 171: 102-105. (V)

- 4) Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19: 690-698. (V)
- 5) Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 854-857. (VI)
- 6) Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1986; 135: 1121-1124. (V)
- 7) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 140-151. (II)
- 8) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 381: 817-824. (II)
- 9) Krueger DA, Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 255-265. (VI)
- 10) Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, et al. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 966-971. (VI)
- 11) Veroux M, Corona D, Veroux P. Pregnancy under everolimus-based immunosuppression. *Transpl Int.* 2011; 24: e115-117. (VI)
- 12) Margoles HR, Gomez-Lobo V, Veis JH, et al. Successful maternal and fetal outcome in a kidney transplant patient with everolimus exposure throughout pregnancy: a case report. *Transplant Proc.* 2014; 46: 281-3. (VI)
- 13) Carta P, Caroti L, Zanazzi M. Pregnancy in a kidney transplant patient treated with everolimus. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 329. (VI)
- 14) アフィニトール適正使用ガイド (2015年11月作成).

CQ

15

小児腎血管筋脂肪腫の治療に エベロリムスは推奨されるか？

推奨グレード

C1

エベロリムスは、成人において腎血管筋脂肪腫に対する治療効果が示されており、小児においてもその投与を検討してもよいが、その有効性と安全性は確立されていない。

解説

エベロリムスのAMLに対する臨床試験（EXIST-2）は、第Ⅲ相国際共同治験として行われた、二重盲検プラセボ対象ランダム化並行群間比較試験である¹⁾。18歳以上、3cm以上の大きさのAMLをもつ結節性硬化症患者118名を対象にして行われ、主要評価項目はエベロリムスのAMLに対する奏効率、副次評価項目はAML進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率、安全性等とした。この試験は18歳以上を対象としたため、小児患者の有用性のデータは得られていない。投薬量は10mgを1日1回内服とした。治療の奏効は、全標的AML病変の体積和がベースラインから50%減少した場合で、かつ直径1.0cm以上の新規病変を認めず、最小値から20%以上の体積の増加がいずれかの腎において認められず、AML関連のGrade2以上の出血が認められないことと定義された。エベロリムス投与により、41.8%の患者でAMLに対する奏効が認められ、2年間の服用で55%の患者において50%以上の腫瘍縮小効果が認められた。また、有害事象は多くの症例においてGrade1,2であり、Grade4の症例はなかった。

小児の結節性硬化症に対するエベロリムス投与の検討としては、エベロリムスの上衣下巨細胞性星細胞腫に対する臨床試験（EXIST-1）がある²⁾。第Ⅲ相国際共同治験として行われた、二重盲検プラセボ対象ランダム化並行群間比較試験で、0歳から65歳までの、1センチ以上の上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）をもつ結節性硬化症患者117名を対象にして行われた。年齢の中央値は9.5歳で、3歳未満が20名、3歳以上18歳未満が81名、18歳以上が16名であった。投薬量は4.5mg/m²/日より開始し、以降トラフ濃度が5～15ng/mlの範囲になるよう増量された。主要評価項目はエベロリムスのSEGAに対する奏効率、副次評価項目はてんかん発作の頻度のベースラインから24週時点での変化、SEGA進行までの

期間、皮膚病変に対する奏効率、安全性等とした。エベロリムス投与により、34.6%の患者でSEGAに対する奏効が認められ、2年間の服用で41.9%の患者において50%以上の腫瘍縮小効果がみられた。年代別の奏効率は、3歳未満で23%、3歳以上18歳未満は38%、18歳以上は30%であった。ほとんどの症例で有害事象を発症したが、多くの有害事象がGrade1, 2であり、Grade4は非常にまれであったと報告されている。

EXIST-1試験の117名のうち、1.0cm以上の大きさのAMLを合併する44名の症例に対する、層別解析の結果が報告された³⁾。44名中エベロリムス群が30名、プラセボ群が14名であった。ほとんどの患者が18歳未満で、年齢の中央値は12.5歳（4.5歳から23.9歳）、3歳未満の症例はなかった。エベロリムスの奏効率は53.3%で、18歳未満で52.2%、18歳以上で58.3%であった。24週時点でのベースラインからの標的AMLの体積の変化率は、エベロリムス群で56.88%、プラセボ群で8.08%であった。エベロリムスによる有害事象は、口内炎、けいれん、胃腸炎、食欲低下、皮疹が多く、Grade3~4の有害事象は、6.7%（2/30）であった。

EXIST-1に参加した3歳未満で、エベロリムスを投与された8名に対する検討においては、8名中6名の患者で50%以上のSEGAの縮小がみられた。有害事象はより年長者と比べて差はなかった⁴⁾。

エベロリムスの長期投与については、SEGAに対する第1, 2相試験⁵⁾の、オープンラベルで行われた延長試験において検討されている⁶⁾。3歳から34歳（年齢の中央値は11歳）の、SEGAを有する患者28名が参加した。SEGAの大きさがベースラインから30%縮小した患者の割合は、内服開始後12カ月で79.2%（19/24）、24カ月で64.7%（11/17）、36カ月で77.8%（7/9）であった。多くの有害事象がGrade1, 2であったと報告されている。

以上から、成人においてはエベロリムスのAMLに対する有効性、安全性が確認されている。小児においては、エベロリムスはSEGAに対する治療としての有効性が示されている。小児のAMLに対する治療としては、十分な検討はなされておらず、その有効性と安全性は確立されているとはいえない。

参考文献

- 1) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 817-24. (II)
- 2) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 125-32. (II)
- 3) Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1203-10. (II)
- 4) Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17: 479-85. (V)
- 5) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1801-11. (IVa)
- 6) Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013; 80: 574-80. (IVa)

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン 2016年版

定価(本体 2,000 円+税)

2016年8月15日 第1版第1刷発行

編集 日本泌尿器科学会
日本結節性硬化症学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

©2016

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-43059-3

印刷・製本/シナノ印刷

JCOPY < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(株) 出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものは小社またはお買い上げ書店にてお取り替え致します。

【泌尿器科系 取扱い規約・診療ガイドライン】最新情報

2015-2

泌尿器科癌取扱い規約 抜粋 第1版 日本泌尿器科学会 編

◆A6変型判 240頁 34図 原色5図 ◆定価(本体2,800円+税) ISBN978-4-307-43052-4

泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 第4版

日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会 編

◆B5判 100頁 23図 原色43図 ◆定価(本体3,800円+税) ISBN978-4-307-43046-3

泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取扱い規約 第4版

日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会 編

◆B5判 136頁 ◆定価(本体3,600円+税) ISBN978-4-307-43047-0

泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第1版

日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会 編

◆B5判 184頁 ◆定価(本体4,000円+税) ISBN978-4-307-43048-7

泌尿器科・病理 精巣腫瘍取扱い規約 第3版

日本泌尿器科学会・日本病理学会 編

◆B5判 120頁 21図 原色72図 ◆定価(本体4,000円+税) ISBN978-4-307-43037-1

副腎腫瘍取扱い規約 第3版

日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会 編

◆B5判 128頁 20図 原色60図 ◆定価(本体4,000円+税) ISBN978-4-307-43056-2

前立腺癌診療ガイドライン 2012年版 第2版

日本泌尿器科学会 編 ◆B5判 240頁 ◆定価(本体3,600円+税) ISBN978-4-307-43050-0

前立腺がん検診ガイドライン 2010年増補版

日本泌尿器科学会 編

構造化抄録CD-ROM付 第1版増補版

◆B5判 128頁 8図 ◆定価(本体2,800円+税) ISBN978-4-307-43045-6

腎癌診療ガイドライン 2011年版 第2版

日本泌尿器科学会 編 ◆B5判 80頁 ◆定価(本体2,800円+税) ISBN978-4-307-43049-4

精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版 第2版

日本泌尿器科学会 編

◆B5判 112頁 2図 ◆定価(本体2,800円+税) ISBN978-4-307-43057-9

急性陰嚢症診療ガイドライン 2014年版 第1版

日本泌尿器科学会 編

◆B5判 50頁 11図 原色1図 ◆定価(本体1,900円+税) ISBN978-4-307-43055-5

尿路結石症診療ガイドライン 第2版

日本泌尿器科学会・日本泌尿器内視鏡学会・日本尿路結石症学会 編

◆A4判 136頁 ◆定価(本体1,900円+税) ISBN978-4-307-43053-1

尿路感染症臨床試験ガイドライン 第1版

日本泌尿器科学会尿路感染症臨床試験ガイドライン作成委員会 編

◆B5判 80頁 ◆定価(本体2,600円+税) ISBN978-4-307-43028-9

 **金原出版**

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288

 本の詳細、ご注文等ははこちらから <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

食道癌診断・治療ガイドライン

日本食道学会／編 2012年4月版
◆B5判 136頁 2図 原色15図 ◆定価(本体2,600円+税)

胃癌治療ガイドライン

日本胃癌学会／編 医師用 2014年5月改訂【第4版】
◆B5判 72頁 5図 原色5図 ◆定価(本体1,000円+税)

大腸癌治療ガイドライン

大腸癌研究会／編 医師用 2014年版
◆B5判 120頁 14図 原色5図 ◆定価(本体1,600円+税)

科学的根拠に基づく **肝臓癌診療ガイドライン**

日本肝臓学会／編 2013年版
◆B5判 224頁 2図 ◆定価(本体3,600円+税)

科学的根拠に基づく **膵臓癌診療ガイドライン**

日本膵臓学会 膵臓癌診療ガイドライン改訂委員会／編 2013年版
◆B5判 192頁 14図 原色4図 ◆定価(本体3,000円+税)

頭頸部癌診療ガイドライン

日本頭頸部癌学会／編 2013年版
◆B5判 96頁 9図 ◆定価(本体2,600円+税)

甲状腺腫瘍診療ガイドライン

日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会／編 2010年版
◆B5判 212頁 ◆定価(本体3,600円+税)

EBMの手法による **肺癌診療ガイドライン**

日本肺癌学会／編 2014年版
◆B5判 224頁 原色30図 ◆定価(本体3,200円+税)

科学的根拠に基づく **乳癌診療ガイドライン**

日本乳癌学会／編 2015年版
① 治療編 ◆B5判 432頁 ◆定価(本体5,000円+税)
② 疫学・診断編 ◆B5判 304頁 ◆定価(本体4,000円+税)

子宮頸癌治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2011年版
後援 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会・
婦人科悪性腫瘍研究機構・日本放射線腫瘍学会
◆B5判 180頁 7図 ◆定価(本体2,800円+税)

子宮体がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2013年版
後援 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会・婦人科悪性腫瘍研究機構・
日本放射線腫瘍学会・日本病理学会
◆B5判 210頁 1図 ◆定価(本体2,800円+税)

卵巣がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2015年版
後援 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会・婦人科悪性腫瘍研究機構・
日本放射線腫瘍学会・日本病理学会
◆B5判 200頁 2図 ◆定価(本体2,800円+税)

外陰がん・腭がん治療ガイドライン

日本婦人科腫瘍学会／編 2015年版
◆B5判 112頁 カラー6図 ◆定価(本体2,300円+税)

婦人科がん治療ガイドライン

エッセンシャル 2016年版
日本婦人科腫瘍学会／編
◆A6変型判 368頁 25図 ◆定価(本体4,000円+税)

腎臓癌診療ガイドライン

日本泌尿器科学会／編 2011年版
◆B5判 80頁 ◆定価(本体2,800円+税)

前立腺癌診療ガイドライン

日本泌尿器科学会／編 2012年版
◆B5判 240頁 ◆定価(本体3,600円+税)

科学的根拠に基づく **皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン**

日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会／編 2015年版
◆B5判 200頁 12図 ◆定価(本体4,500円+税)

造血器腫瘍診療ガイドライン

日本血液学会／編 2013年版
◆B5判 350頁 ◆定価(本体5,000円+税)

がん疼痛の薬物療法に関する

ガイドライン 2014年版
日本緩和医療学会／編
◆B5判 344頁 34図 ◆定価(本体3,000円+税)

制吐薬適正使用ガイドライン

日本癌治療学会／編 2015年10月
◆B5判 112頁 8図 ◆定価(本体2,200円+税)

がん薬物療法における

曝露対策合同ガイドライン 2015年版
日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会／編
◆B5判 112頁 ◆定価(本体2,000円+税)