

嫌色素細胞腎癌16例の臨床病理学的検討

中井川 昇¹, 矢尾 正祐¹, 近藤 慶一¹, 岸田 健¹
野口 和美¹, 窪田 吉信¹, 長嶋 洋治², 河野 尚美³
稲山 嘉明³, 野沢 昭典⁴

¹横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学,

²横浜市立大学大学院医学研究科分子病態腫瘍病理学,

³横浜市立大学附属病院病理部, ⁴横浜市立大学附属市民医療センター病理部

CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA :
A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF 16 CASES

Noboru NAKAIGAWA¹, Masahiro YAO¹, Kei-ichi KONDO¹, Takeshi KISHIDA¹,
Kazumi NOGUCHI¹, Yoshinobu KUBOTA¹, Yoji NAGASHIMA², Naomi KAWANO³,
Yoshiaki INAYAMA³ and Akinori NOZAWA⁴

¹The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine,

²The Department of Molecular Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine,

³The Department of Anatomical and Surgical Pathology, Yokohama City University Hospital,

⁴The Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center

Pathological characteristics, patient outcome, and preoperative examinations of 16 cases (4.1%) of chromophobe renal cell carcinoma (RCC) observed among 389 patients with RCC treated at Yokohama City University Hospital and Yokohama City University Medical Center between 1991 and 2004 were analyzed. The age distribution was 16 to 74 years old (average age; 50.9±17.0). Pathologically, 14 patients had pure chromophobe RCC, and two patients had chromophobe RCC coexisting with aggressive pathological elements, that is, sarcomatoid change in one patient and collecting duct carcinoma in the other. The average tumor size was 7.1±4.1 cm. On preoperative imaging studies with enhanced computed tomography or angiography, all cases showed a hypovascular pattern. C-reactive protein (CRP) and immunosuppressive acidic protein (IAP) were increased specifically in the two cases coexisting with aggressive pathological elements. Fourteen cases showing pure chromophobe RCC did not metastases on preoperative examination. Thirteen cases were treated by nephrectomy, and another was treated by partial nephrectomy. To date there have been no recurrences during the 6 to 160 months postoperative follow-up. The patient with a mixture of chromophobe RCC and sarcomatoid change (pT3aN0M0) died of multiple lung metastases 18 months after nephrectomy. The patient showing a mixture of chromophobe RCC and collecting duct carcinoma demonstrated metastases to the paraaortic lymph nodes at preoperative examination (pT1bN2M0), and died of multiple lung and bone metastases and carcinomatous peritonitis 8 months after nephrectomy.

The patients with pure chromophobe RCC had a favorable prognosis, but those with a mixed type including aggressive elements such as sarcomatoid change or collecting duct carcinoma, showed a poor clinical course. The increase in CRP or IAP could predict poor prognosis in such cases.

(Hinyokika Kyo 52 : 1-6, 2006)

Key words : Chromophobe renal cell carcinoma, Clinicopathologic characteristics

緒 言

成人に発症する腎細胞癌はこれまで一種類のものと考えられ、画一的な診断、治療また臨床解析が行われてきた。しかしながら最近の分子遺伝学的解析、とりわけ家族性腎腫瘍症候群の解析による知見の集積か

ら、腎細胞癌がまったく異なる性質を持つ多様な腫瘍型の集合からなることが明らかになってきた。これらの新知見に基づいて WHO/UICC の新規腫瘍亜型分類が1997年に提唱され¹⁾、2004年の WHO 分類もこれを引き継いでいる²⁾ 本邦でも1999年の腎癌取扱い規約第3版からこの分類が採用されるようになった³⁾

この分類では基本組織4型として淡明細胞型、乳頭状型、嫌色素細胞型、集合管癌が、それぞれ尿細管の異なる細胞から異なる腫瘍化機構によって発生するとの知見に基づいて規定されている。さらにこれらの未分化・低分化型として、肉腫様腎癌が位置づけられている¹⁻³⁾

このうち、嫌色素細胞癌は1985年に Thoenes⁴⁾により初めてその概念が提唱されたが、比較的稀な組織型ということでその臨床像は一般に広く認知されていないのが現状である。そこで今回われわれが経験した16例の嫌色素細胞癌について臨床病理学的検討を行った。

対象と方法

対象症例：1991年4月より2004年12月までに横浜市立大学附属病院および横浜市立大学附属市民総合医療センターにおいて治療を受け、病理組織学的に嫌色素細胞癌と診断された16例を対象とした。

検討項目：(1) 臨床病理学的因子として年齢、性別、主訴、既往歴、患側、病理組織、腫瘍径、TNM stage、術後経過について、(2) 画像診断として超音波、CT、MRI、血管造影について、(3) 術前の検査として、末梢血、生化学、尿検査、尿細胞診、について検討を行った。

嫌色素細胞癌の病理組織学的診断および病期分類は、腎癌取扱い規約第3版²⁾に従った。他組織成分が混在しなかった症例を嫌色素細胞癌単一型とし、占有比率の大小にかかわらず嫌色素性細胞以外の成分が見

られた症例を混合型として検討を行った。

結 果

1991年4月より2004年12月までに当施設にて病理組織学的に腎細胞癌と診断された症例は389例であり、このうち嫌色素細胞癌と診断された症例は16例、4.1%であった (Table 1)。診断時年齢は16~74歳、平均年齢は50.9 (±17.0) 歳で、うち3例 (18.8%) が30歳以下であった。性別は男性11例、女性5例 (2.2:1) であった。患側は右8例、左8例であった。全例単発例で、Birt-Hogg-Dube (BHD) syndrome など、遺伝性の症例は認めなかった。

病理組織学的に嫌色素細胞癌単一型を示した14例のうち、無症状で超音波、CT スキャンなど画像検査で発見された偶然例が10例 (71.4%) を占めた。有症状例は4例で、肉眼的血尿が3例、腹部腫瘍が1例であった。一方、肉腫様腎癌との混合型は腹部腫瘍を、Bellini 管癌との混合型は背部痛を主訴としていた。

合併症としては、高血圧が3例、糖尿病が3例、重複癌が2例 (直腸癌: 1例、乳癌: 1例)、糸球体腎炎が1例、腎嚢胞が3例に認めた。

病理組織診断では嫌色素細胞癌単一像を示したものが14例、そのうち6例は pale cell 優位のいわゆる classical variant、6例は pale cell と eosinophilic cell がほぼ同じ比率で、便宜上 mixed type とした。4例は eosinophilic cell が優位の eosinophilic variant であった。症例4では紡錘細胞が充実性に増殖している肉腫様癌成分を示す領域が大半を占めたが、一部に典

Table 1. Characteristics of 11 patients having chromophobe renal cell carcinoma

Case	Age	Gender	Chief complaint	Site	Size (cm)	Pathology	Variant	Grade	T	N	M	Stage	Follow (months)	Outcome
1	21	F	Abd mass	rt	13.0	Phobe	Classical	2	2	0	0	2	160	NED
2	16	M	Grosshematuria	lt	13.0	Phobe	Eosino	2	2	0	0	2	110	NED
3	65	M	CT	rt	5.0	Phobe	Mixed	2	1b	0	0	1	100	NED
4	54	F	Abd mass	lt	15.0	Sarc>Phobe	Mixed	3	3a	0	0	3	18	CD
5	72	M	CT	lt	13.0	Phobe	Eosino	2	3a	0	0	3	42	NED
6	28	M	CT	lt	3.0	Phobe	Mixed	2	1a	0	0	1	81	NED
7	57	F	CT	lt	5.2	Phobe	Mixed	2	3a	0	0	3	70	NED
8	59	M	CT	rt	6.0	Phobe	Classical	2	1b	0	0	1	67	NED
9	44	F	Grosshematuria	rt	7.5	Phobe	Eosino	3	3a	0	0	3	63	NED
10	64	F	Back pain	lt	4.3	Bellini > Phobe	Classical	3	1b	2	0	4	8	CD
11	59	M	CT	lt	4.0	Phobe	Mixed	2	1a	0	0	1	26	NED
12	47	M	CT	rt	7.5	Phobe	Classical	2	2	0	0	2	10	NED
13	51	M	Echo	rt	5.0	Phobe	Classical	2	1b	0	0	1	20	NED
14	59	M	Echo	lt	2.0	Phobe	Classical	2	1a	0	0	1	8	NED
15	45	M	Grosshematuria	rt	7.0	Phobe	Mixed	2	1b	0	0	1	6	NED
16	74	M	CT	rt	4.0	Phobe	Eosino	2	1a	0	0	1	7	NED

Phobe: chromophobe, Sarc: sarcomatoid change, Bellini: collecting duct carcinoma, NED: no evidence of disease, CD: cancer death.

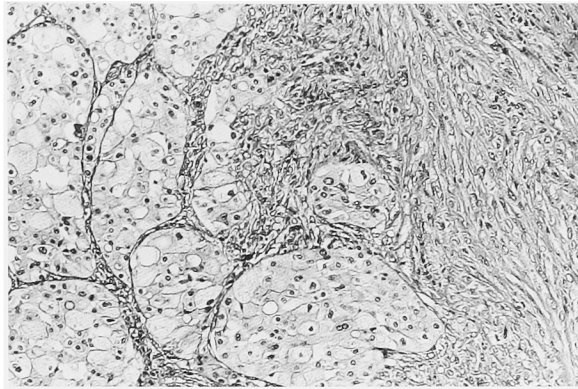
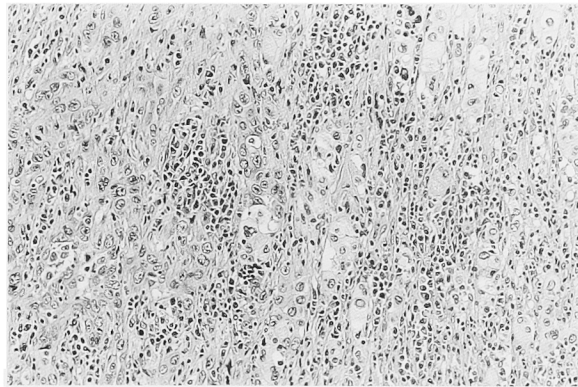


Fig. 1. Light micrograph of the chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid change (case 4, HE stain ×50).

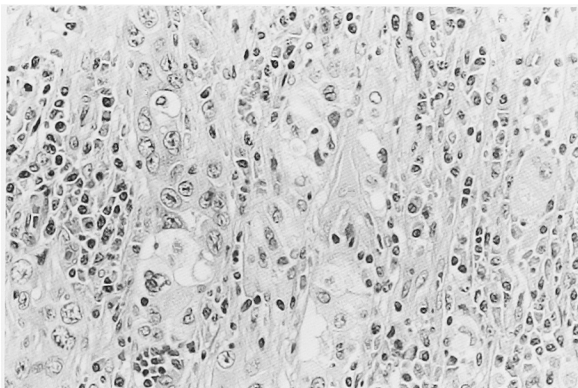
型的な嫌色素細胞癌を呈する組織像を認めた (Fig. 1). 症例10は好酸性の淡い顆粒状を呈する大型の腫瘍細胞が索状に増殖する嫌色素細胞癌の像を呈する部位と, 好酸性細胞による管状構造を形成した Bellini 管癌の成分が混在していた (Fig. 2).

核異型度は G2 : 12例, G3 : 4例であった. 肉腫様腎癌との混合型, Bellini 管癌との混合型は G3 であった.

腫瘍径は 2~15 cm で平均は 7.1 ± 4.1 cm であった. 7例 (43.8%) で 7 cm 以上の, 4例 (25.0%)



A



B

Fig. 2. Light micrograph of the composite renal cell carcinoma with chromophobe and collecting duct carcinomatous elements (case 10. HE stain, A : ×20, B : ×50).

で 10 cm 以上の腫瘍を認めた. TNM 分類は嫌色素細胞腎癌単一型14例では, T1a : 4例, T1b : 4例, T2 : 3例, T3a : 3例, N0 : 14例, M0 : 14例で, stage 分

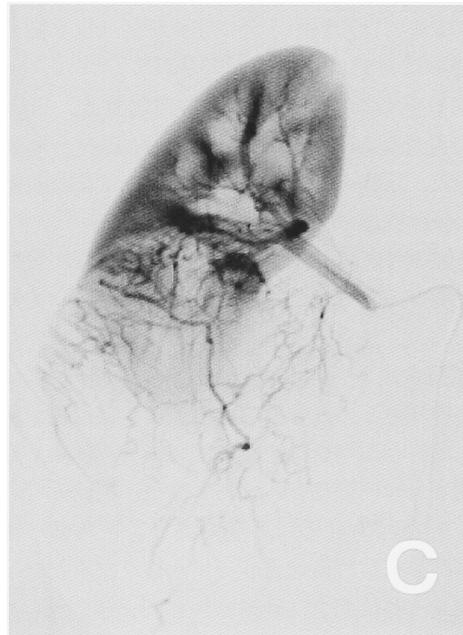
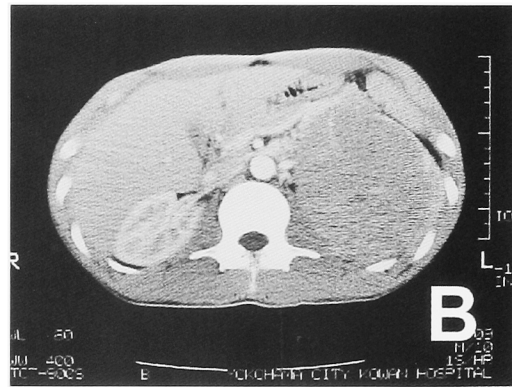
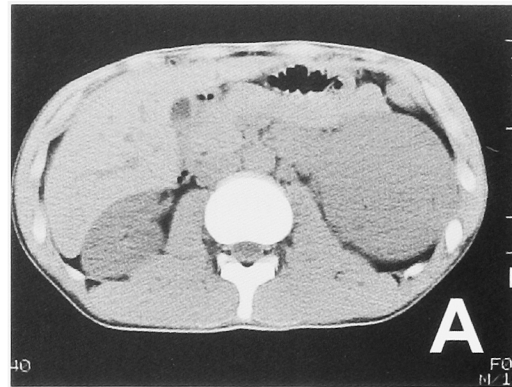


Fig. 3. Graphic features of chromophobe renal cell carcinoma. A: Plain computed tomography scan revealed a large mass arising from the right kidney showing the same density as normal renal parenchyma (case 2). B: Degree of enhancement of the CRCC was weaker than that of normal renal parenchyma (case 2). C: CRCC showed hypovascular pattern in the examination of angiography (case 1).

類はⅠ期8例, Ⅱ期3例, Ⅲ期3例であった。肉腫様腎癌との混合型は T3aN0M0 のⅢ期, Bellini 管癌との混合型は T1bN2M0 のⅣ期であった。

画像診断の特徴であるが, CT scan にて腫瘍が腎門部に突出していたものが15例中11例, 腎皮質より外側に向かって突出したものが1例であった。単純CTにおいて腎実質と iso-density のものは15例中14例で (Fig. 3A), Bellini 管癌との混合型のみが腎実質より low density で内容不均一であった。また, 単一型の2例において腫瘍内に石灰化像と思われる high density な領域を認めた。造影 CT では全例13例が正常腎実質より弱い enhancement を示した (Fig. 3B)。MRI 所見は, T1 強調画像で, 腎実質と比較し iso-intensity を示したものが14例中8例, low-intensity を示したものが14例中6例であった。T2 強調画像では腎実質と比較し iso-intensity が14例中7例, high-intensity が14例中2例, low-intensity が14例中5例と一定の傾向は認めなかった。造影 MRI は7例で施行されているが, 全例腎実質より弱い enhancement 効果を示した。血管造影を施行した9例では全例が hypovascular tumor であった (Fig. 3C)。IVP 施行例12例中9例で腎盂腎杯圧排所見を認めた。超音波所見では12例中8例が high echoic pattern を示した。

術前検査では, 単一型においては CRP, IAP の上昇は1例も認めなかった。尿酸値上昇を4例に認めた。尿沈渣では13例中5例に顕微鏡的血尿を認めた。尿細胞診は9例において施行されていたが, class V は1例も認めなかった。一方, 肉腫様癌, Bellini 管癌との混合型は2例とも CRP と IAP の上昇を認めた。また, Bellini 管癌との混合型では尿沈渣では血尿を, 尿細胞診では class V を認めた。

嫌色素細胞癌単一像を示した14例中13例が腎摘除術を, 腫瘍径が2 cm であった症例14が腎部分切除術を施行された。術後6~160カ月 (平均62±47カ月) の観察期間中に1例も再発を認めていない。これに対し, 肉腫様癌との混合型である症例4は, 根治的腎摘除術を施行したが術後8カ月に肺転移を認め, 胸膜・後腹膜リンパ節転移を起し18カ月後に癌死している。Bellini 管癌との混合型の症例10では腎門部, 傍大動脈リンパ節転移の術前診断で根治術を試みたが, 傍大動脈リンパ節は完全に摘出できず, 一部を残して腎摘除術を施行しており, 術後4カ月目に骨転移を, 6カ月目に多発肺転移を認め, 癌性腹膜炎を起し術後8カ月で癌死した。

考 察

Thones ら⁴⁾が1985年に初めて嫌色素性細胞癌について報告して以来, 比較的稀な疾患ではあるものの, 幾つかの臨床病理学的検討がなされてきている⁵⁻¹⁰⁾

病理組織学的には淡明もしくは好酸性網状の細胞質を有しコロイド鉄染色に陽性を示すことを特徴とし, その発生母地は通常見られる淡明細胞腎癌が近位尿管細胞であるのに対し, 腎皮質集合管 (cortical collecting duct) の介在細胞 (intercalated cell) 由来と考えられている⁴⁾

われわれの施設で11年間の間に経験した嫌色素性腎癌は腎細胞癌症例389例中の16例, 4.1%で従来の3.9~11%という報告⁵⁻⁹⁾とはほぼ一致している。発症年齢は平均50.9歳と54.1~59歳という緒家の報告⁵⁻⁹⁾と比較しやや若い傾向があった。30歳以下の若年性発症例は3例, 18.8%を占めた。海外の集計で若年性発症例について言及したものはないが, 本邦の大西らの集計では20~30歳代が17.7%を占め⁷⁾, 今中ら¹¹⁾も23歳の症例を報告している。以上から, 若年性発症例の存在を念頭において診療に当たる必要があると思われる。

発見契機に関する1996年の大西らの集計⁸⁾では偶発例が17.6%だったのに対し, 今回の集計では画像診断による偶発癌が10例と嫌色素性腎癌単一型の71.4%を占め, 画像診断の普及の影響と思われた。ただし, 予後不良である肉腫様癌もしくは Bellini 管癌との混合型を示した2症例は共に有症状例であった。

診断時の腫瘍径の平均は 7.4 ± 4.1 cm で, 7例 (43.8%) で7 cm 以上の, 4例 (25%) で10 cm 以上の腫瘍を認めた。同期間中に淡明細胞型腎癌と診断された症例の平均腫瘍径は 5.3 ± 3.2 cm, 腫瘍径7 cm 以上が25.9%, 10 cm 以上が4.9%であり, 腫瘍径の大きい症例が多いことも1つの特徴と思われた。これは局所症状や炎症症状を示さず, 遠隔転移もなく比較的緩やかに成長するという嫌色素細胞腎癌の生物学的特徴によると推測される。ただし, 今回の症例を1999年以前の9症例と2000年以降の7症例に分けて腫瘍径の平均を検討すると, 前者が9.0 cm, 後者が4.8 cm と低下してきており, 今後は画像診断の普及とともにさらに早期発見例が増加していくものと思われた。

病理組織診断では嫌色素細胞単一像を示したものが14例 (87.5%) で, 肉腫様癌との混合型が1例, Bellini 管癌との混合型が1例と, 他組織像との混合型が2例 (12.5%) を占めた。嫌色素細胞腎癌単一型である14例では術後再発を認めた症例はない。その一方, 肉腫様癌との混合型は診断時より18カ月で癌死という不幸な転帰をたどった。近年, 肉腫様癌との混合型に関する報告が散見されるが^{12,13)}, いずれも予後不良である。また, われわれが経験した Bellini 管癌との混合型は海外を含め2例目の報告¹⁵⁾となるが, やはり診断後8カ月で癌死という予後不良の経過であった。嫌色素性細胞癌と Bellini 管癌, 肉腫様癌の三種の混合型について2003年に Gong らが報告してい

るが, 彼らの症例も診断時に全身多発転移を認めていた¹⁴⁾ 従来の嫌色素細胞癌に関する集計⁵⁻⁹⁾は, このような悪性度の高い組織像との混合型の頻度に関して触れておらず, 嫌色素細胞腎癌単一型の集計から嫌色素細胞腎癌は淡明細胞型腎癌と比較して予後が良いと結論づけているが, 実際にはこのような予後不良の混合型がある程度の割合で存在することをしておく必要がある。

画像診断学的特徴であるが, 遠位ネフロンから発生するとされる生物学的特徴に一致して, CT もしくは MRI では腎実質から腎門部にかけて突出するようにして成長している症例が多く見られた。同じ理由からと推測されるが, 排泄性腎盂造影では腎盂の変形が75%で認められた。ただし, 腎盂粘膜面の異常を認めた症例はなかった。単純 CT では正常腎実質とほぼ isodensity を示し, 淡明細胞型腎癌が正常腎実質と比較し, low density を呈することが多いのに対し, 1つの特徴と言える。造影 CT では施行例12例全例で正常腎実質よりも弱い造影効果を認め, 血管造影を施行した8例全例が乏血管性腫瘍像を示し, 淡明腎細胞型腎癌が hypervascular であるのに対し特徴的と思われた。今回の症例のうち超音波検査施行例12例中8例が high echoic pattern を示し, 淡明細胞癌が iso もしくは low echoic pattern を示すことから, 鑑別診断の補助となりうると思われた。MRI においては鑑別診断に有用な特徴的な所見は認めなかった。

術前の採血, 尿検査についても検討を行ったが, 嫌色素性腎癌の鑑別診断に有用なものは認めなかった。ただし, 予後不良であった肉腫様癌もしくは Bellini 管癌との混合型は術前検査において CRP, IAP の上昇を認めた。このような検査所見は予後不良の病理像の混在を示唆するものと思われ, 炎症所見を伴う腎癌が予後不良であるという傾向は嫌色素性細胞腎癌においても当てはまると考えられた。

嫌色素性細胞癌に対する治療法として唯一確立されているものは外科的治療である。一般的に予後良好とされている嫌色素性細胞癌であるが, 今回示したような予後不良の症例もあることから, 現時点では積極的に手術を行うべきと思われた。われわれの経験では16例中15例が腎摘除術を施行し, 腎部分切除術を選択した症例は1例のみであった。腎部分切除術が少なかった理由としては腫瘍径の大きなものが多くを占めたことと, 腎実質から腎門部にかけて突出するように局在する腫瘍が多かったことが考えられた。補助療法としてのインターフェロンの有効性については今後の検討が必要と思われた。また, 近年 c-Kit が嫌色素性細胞癌に高発現しているとの報告もあり¹⁶⁾, c-Kit を標的とした分子標的治療薬が gastrointestinal submucosal tumor (GIST) に対して好成績をあげていることから

ら¹⁷⁾, このような分子標的治療薬を含め, 手術不能例に対する新規治療を検討していく必要があると思われる。

結 語

1991年4月より2004年12月までに横浜市立大学附属病院および横浜市立大学附属市民総合医療センターにおいて病理組織学的に嫌色素細胞腎癌と診断された16症例について, その診断的特徴, 生物学的特徴の検討を行った。

- 1) 年齢分布は16~74歳(平均年齢50.9歳)であった。
- 2) 14例は嫌色素細胞腎癌単一像, 1例が肉腫様癌との混合型, 1例が Bellini 管癌との混合型であった。
- 3) 嫌色素細胞腎癌単一型14例の予後は良好であったが, 肉腫様癌, Bellini 管癌との混合型の2例は予後不良であった。
- 4) 造影 CT, 血管造影では全例が hypovascular tumor の所見であった。
- 5) 予後不良の2例では術前診断時に CRP, IAP の上昇を認めた。

文 献

- 1) Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al.: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* **80**: 987-989, 1997
- 2) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: World Health Organization. Classification of Tumour. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon: IARC Press, 2004
- 3) 泌尿器科 病理 放射線科: 腎癌取り扱い規約第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編 金原出版, 1999
- 4) Thones W, Storkel ST and Rumplet HJ: Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol* **48**: 207-217, 1985
- 5) Thones W, Storkel S, Rumplet HJ, et al.: Chromophobe cell renal carcinoma and its variants-a report on 32 cases. *J Pathol* **155**: 277-287, 1988
- 6) Crotty TB, Farrow GM and Lieber MM: Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* **154**: 964-967, 1995
- 7) Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, et al.: Chromophobe cell renal carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* **19**: 1245-1256, 1995
- 8) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, ほか: Chromophobe cell renal carcinoma の臨床病理学的検討. *日泌尿会誌* **87**: 1167-1174, 1996

- 9) Peyromaure M, Misrai V, Thionn N, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma analysis of 61 cases. *Cancer* **100**: 1406-1410, 2004
- 10) Taki A, Nakatani Y, Misugi K, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma. an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Modern Pathol* **12**: 310-317, 1999
- 11) 今中香理, 松野 正, 小林真也, ほか: 嫌色素性腎細胞癌の1例. *泌尿器外科* **13**: 1293-1295, 2000
- 12) Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection. *Am J Surg Pathol* **21**: 1188-1195, 1997
- 13) Nagashima Y, Okudela K, Osawa A, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid change: a case report. *Pathol Res Pract* **196**: 647-651, 2000
- 14) Gong Y, Sun X, Haines K, et al.: Renal cell carcinoma, chromophobe type, with collecting duct carcinoma and sarcomatoid componets. *Arch Pathol Lab Med* **127**: e38-e40, 2003
- 15) Kawano N, Inayama Y, Nakaigawa N, et al.: Composite distal nephron-derived renal cell carcinoma with chromophobe and collecting duct carcinomatous elements. *Pathol Int* **55**: 360-365, 2005
- 16) Petit A, Castillo M, Santos M, et al.: KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* **28**: 676-678, 2004
- 17) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al.: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* **358**: 1421-1423, 2001

(Received on March 28, 2005)

(Accepted on July 25, 2005)