

原発性腎カルチノイド腫瘍の1例

静岡赤十字病院泌尿器科 (部長: 置塩則彦)

窪田 裕輔*, 日比 秀夫**, 柳岡 正範, 置塩 則彦

藤田保健衛生大学医学部第一病理学教室 (主任: 笠原正男教授)

笠 原 正 男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 名出頼男教授)

名 出 頼 男

A CASE REPORT OF PRIMARY RENAL CARCINOID TUMOR

Yusuke KUBOTA, Hideo HIBI, Masanori YANAOKA and Norihiko OKISHIO

From the Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

Masao KASAHARA

From the Department of Pathology, Fujita Health University School of Medicine

Yorio NAIDE

From the Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

A 54-year-old woman was referred to our institute because of abdominal pain and constipation. The computed tomography of the abdomen revealed a 3×3 cm of low density tumor at the upper pole of the left kidney and para-aortic lymphadenopathy. Gastrointestinal investigation revealed no particular findings suggesting a carcinoid syndrome associated with the left kidney tumor. The specimen of the resected tumor showed staining pattern specific to carcinoid tumor; positive staining for chromogranin A and neuron-specific-enolase. Electron microscopy confirmed the presence of dense-core granules in the tumor cells. No evidence of metastasis or recurrence was noted for 13 months after the operation. This was a very rare case of primary renal carcinoid, representing the 26th case in the literature.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 671-675, 1996)

Key words: Carcinoid, Renal tumor

緒 言

カルチノイドは内分泌細胞を発生母体とする原腸系内分泌細胞腫であり, 悪性腫瘍に準ずる治療を必要とされる場合も少なくない. その発生部位は多岐にわたるが, おもに消化管, 気管支等に発生する例が多く, 泌尿生殖器系臓器に発生することは稀であり, 特に腎原発例は非常に少ない. 今回我々は, 傍大動脈リンパ節に転移を認める腎カルチノイドの症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 54歳, 女性

主訴: 腹痛, 左腎腫瘍

既往歴: 1992年より甲状腺機能亢進症に対し

Propylthiouracil (50 mg×2) を内服中.

家族歴: 特記すべきこと無し

現病歴: 1994年3月10日, 腹痛精査のため外科へ入院. 腹部CTにて左腎腫瘍を認めた. 3月14日泌尿器科転科となる.

入院時現症: 身長 155.5 cm, 体重 50 kg, 血圧 120/84 mmHg, 脈拍70/分整. 胸腹部理学的所見に異常を認めない.

入院時検査成績: 血液生化学的所見, 検尿, 尿沈渣に異常を認めない.

画像診断: 胸部単純写真, KUB, 注腸造影, IVUにて異常を認めない. CTにてEnhanceされない左腎腫瘍と傍大動脈リンパ節腫大を認め (Fig. 1). 血管造影検査では左腎基部付近に位置するhypovascularな腫瘍を認めた. 左腎腫瘍と診断し1994年4月11日根治的腎摘出術を施行した.

手術所見: 全麻下に腹部正中切開にて開腹した. 傍大動脈リンパ節腫大を認めるほかには周辺臓器に異

*現: 藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

**現: 日比クリニック

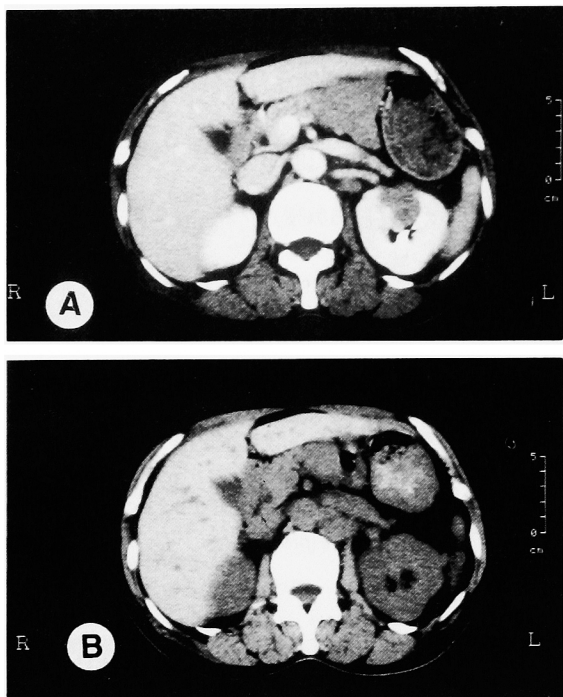


Fig. 1. CT scan revealed left renal mass with no enhancement (A) and para-aortic lymphadenopathy (B).

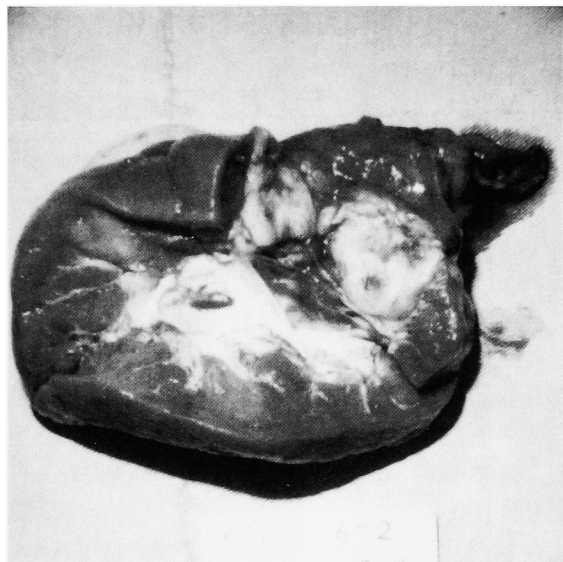


Fig. 2. Resected left kidney with tumor that was tan-yellow color involving the upper pole. The tumor was 30×30×25 mm and encapsulated.

常を認めなかった。経腹膜的に左腎摘出術および傍大動脈リンパ節郭清を施行した。

摘出臓器：腎前面中央やや上方に被膜外浸潤を伴う球状の腫瘍を認めた。腫瘍は被膜に覆われ3×3×2.5 cm 大で剖面は均一であり色調は淡黄色で内部に石灰化および出血壊死等を認めなかった (Fig. 2)。

組織学的所見：HE 染色で腺管状、索状構造を呈する腫瘍細胞の集塊を認め、その核は類円型を示し多形

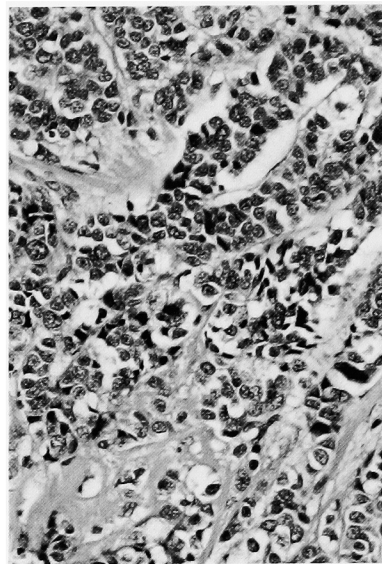


Fig. 3. Light micrograph illustrating the rib-bon pattern (type B) in the resected tissue of renal tumor. (Hematoxylin-eosin stain×400)

性は認められない。曾我らの分類によるBタイプと思われた (Fig. 3)。鍍銀染色では Grimelius 染色は陽性 (好銀性反応) Masson-Fontana 染色 (銀還元性反応) は陰性をしめした。特殊免疫染色では、NSE (neuron specific enolase), Chromogranin は陽性であったが、S-100, Cytokeratin, SMA (smooth muscle active), Vimentin, PAP (prostate acid phosphatase), PSA (prostate specific antigen), はいずれも陰性であった (Fig. 4)。電子顕微鏡所見では、腫瘍細胞中に直径 200 μm 前後の神経分泌顆粒を多数認めた (Fig. 5)。腫瘍周辺部の腎組織は正常で周囲脂肪組織、副腎、静脈に浸潤転移を認めない。摘出された傍大動脈リンパ節には転移が認められ (19/19)、腎腫瘍の TNM 分類に準じ pT2, N2, M0, の原発性腎カルチノイドと診断した。術後13カ月現在、血清中セロトニンおよび 5-HIAA 濃度は正常範囲内であり、現在外来にて経過観察中である。

考 察

カルチノイドは、1907年にObendorfer が剖検症例における消化管腫瘍において「小さいが多発性で腺構造をとり粘膜から粘膜下層へ連続性、限局性に緩慢に発育する良性の腫瘍。」と最初に報告し、今日では、APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞の一形態である neuroendocrine cell から発生した腫瘍のひとつであるとされている。腫瘍発生における胎生学的部位の違いにより前腸系、中腸系、後腸系、に分けられそれぞれに生物学的特徴を持つことが知られている。カルチノイドの発生部位には人種差があり、曾我らによる本邦報告例の集計によれ

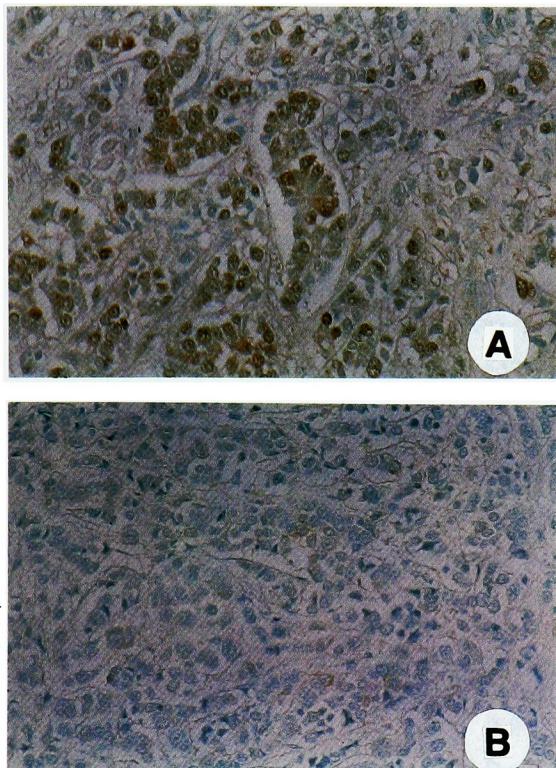


Fig. 4. (A) Immunoperoxidase staining for neuron-specific enolase produced positively stained cells. (B) Immunoperoxidase staining for Chromogranin A produced positively stained cells.

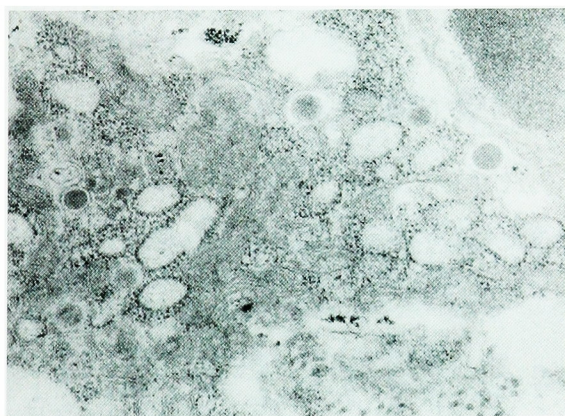


Fig. 5. Ultra-structural examination of tumor revealed electron dense cytoplasmic granules in many cells. ($\times 13,000$)

ば消化器系, 肝胆道系に70%が, 呼吸器系に20%が発生するとされる¹⁾. 泌尿器系臓器発生例は少なく, なかでも腎原発のカルチノイドはきわめて稀である. 今回我々が文献上検索しえたかぎり25例の報告 (Table 1) を認め²⁻⁹⁾, そのなかで本邦報告例は5例であった. 腎カルチノイドの発生年齢は20歳から67歳におよび, 平均は49歳, 男女比は1:1であった. 腫瘍の大きさは2~30 cm にわたる. 初発症状は, 無痛性腫瘍の触知が11例と最も多く, 血尿が4例, 消化器症

状が8例, クッシング症候群が1例報告されている. 明らかなカルチノイド症候群は1例に見られたのみであった. 画像診断では, CT上, エンハンスされないものが多く, 石灰化は8例に報告されている. このことは腫瘍の進展が遅いことを示唆する所見であろう. 血管造影は11例に施行され avascular および hypovascular の例がほとんどであった. 腎嚢胞壁から発生した例, 奇形腫を合併した例も報告されているが, 多くは腎実質から発生した充実性腫瘍である.

hematoxylin-eosin 染色での形態を曾我らは5種に分類している¹⁾. 記載のある20例のうち16例がB型 (索状型) 2例がC型 (ロゼット型) であった. C型は形態上一般の腺癌との鑑別が困難とされているが, Zacらは腺癌と診断された腎腫瘍例を再検討し, 腎カルチノイドとした例を報告している³⁾. 鍍銀染色は19症例に行われており, その中で14症例が好銀性 (Grimelius, pascual 染色) 陽性, 銀還元性 (Fontana Massonn 染色) 陰性であった. いずれも陰性例は3例であった. 各種の免疫染色が行われており, その中で, NSE (neuron specific enolase) は7例に, 細胞分泌顆粒内に含まれる担体蛋白 chromogranin A は4例に陽性であった. 自験例はいずれも陽性であった. 電子顕微鏡による腫瘍細胞内特異的分泌顆粒は20例に証明されている. カルチノイドには免疫染色や鍍銀染色の陰性例も存在しうが, これら免疫染色, 電子顕微鏡的検索は確定診断に有用である. 原発巣の不明なカルチノイドにおいてその発生学的検索は重要であるが各種画像診断等にて他臓器にカルチノイドを認めなければ初発腫瘍を原発巣とすることが基本的概念である. 本症例でも初発時の腹痛に対して精査を行ったが, 腹痛以外の消化器症状およびカルチノイド症候群等は認められず, 術前の胸部X線, 腹部造影CT, 注腸造影検査においても明らかな病変を認めないことより原発性腎カルチノイドとした. 近年, カルチノイドにおける prostatic acid phosphatase (以下 PAP) 染色陽性例が注目されている. Sobinらは各種のカルチノイド105例に対し PAP 染色を行い, 28症例 (27%) が陽性でそのなかでも12例 (15%) が非直腸性であったと報告¹⁰⁾. また Azumiらは50例の染色において30例 (60%) が陽性で, そのうち非直腸性は腎発生例もふくめ4例であったと報告した¹¹⁾. 腎カルチノイド症例報告のなかでも PAP 陽性例が1例のみ報告²⁾されている. 泌尿器系臓器は, 中腸系臓器の腎臓と後腸系臓器である総排泄腔から発生した前立腺, 膀胱, 尿道に大別される. PAPは前立腺組織以外にも膵島腫瘍 (インスリンタイプ), ラ氏島細胞, 胸部腫瘍, に存在し, また後腸由来である直腸カルチノイドに認められることが確認されている¹¹⁾. PAPはカルチノイドにおいて後腸系

Table 1A. Table 1. Summary of reported primary renal carcinoid tumors.

| Source, Y | Sex, Age, Y | Size of tumor, cm | Argyrophiri | Argentaffin | H&E stain type | Immunohistochemical analysis | Neurosecretory Granules (Electron Microscopy) | Outcome |
|----------------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|----------------|--|---|--|
| 1 Resnick et al, 1966 | F/43 | 7.6*10 | ND | ND | ND | ND | ND | NED at 7 mo |
| 2 Gleeson et al, 1971 | F/44 | 7 | + | - | B | Glucagon | Present | Unknown |
| 3 Toker et al, 1973 | F/64 | 9 | - | - | B | ND | Present | NED 7 y |
| 4 Kojiro et al, 1976 | M/44 | 7*16*14 | + | - | MIX | ND | ND | Unknown |
| 5 Lanson et al, 1978 | M/65 | 2 | + | - | B | Somatostatin, glucagon, serotonin | ND | NED at 10 mo |
| 6 Stahl and Sidhu, 1979 | M/61 | 11*9*9 | + | - | B | ND | Present | Nodal metastases |
| 7 Ghazie et al, 1979 | M/61 | Large | - | ND | ND | ND | Present | Nodal metastases |
| 8 Hamilton et al, 1980 | F/64 | Large | ND | + | ND | VIP | Present | Unknown |
| 9 Ushiyama et al, 1982 | F/36 | 4*4*3 | + | ND | ND | ND | Present | Unknown |
| 10 McDonald et al, 1983 | M/20 | 30*17*10 | + | - | C | All negative | Present | Nodal metastases |
| 11 Zac et al, 1983 | F/32 | 14*10*8 | + | - | B | ND | Present | NED 4 y |
| 12 as above | F/59 | Not specified | ND | - | B | ND | ND | Possible mass in lumbar spine 3 y postoperatively. |
| 13 Fetessof et al, 1984 | M/65 | 2 | + | ND | B | Glucagon, somatostatin | ND | Unknown |
| 14 Fukuoka et al, 1985 | F/65 | 8.5*4 | - | + | C | ND | ND | NED at 2 y |
| 15 Acconica et al, 1988 | F/29 | 10*7 | + | - | B | ND | Present | NED at 3 y |
| 16 Cauley et al, 1988 | M/67 | 7.5 | + | - | B | NSE | Present | Died 24 mo postoperatively nodal and liver metastasis. |
| 17 Hannah et al, 1988 | F/67 | 4*3*2 | + | - | ND | Corticotropin, S100 protein | Present | NED at 2.5 y |
| 18 Mckeown et al, 1988 | M/33 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | NED at 3 y |
| 19 Juma et al, 1989 | F/50 | 5.5*3*2 | + | - | B | NSE | Present | NED at 2 y |
| 20 Muraoka et al, 1989 | M/54 | Unknown | ND | ND | ND | ND | Present | Died 10 mo postoperatively multiple metastasis. |
| 21 Unger et al, 1990 | M/34 | Large | + | - | B | Keratin, vimentin | Present | Unknown |
| 22 Yoshiyama et al, 1991 | F/54 | 3*3*3 | + | - | B | NSE NSE, chromogranin A, Leu-7 | Present | NED at 6 mo |
| 23 Huettner PC et al, 1991 | M/54 | 6*5*2 | - | - | B | Somatostatin, PP, keratin, vimentin, NSE, chromogranin | Present | NED at 4 y |
| 24 Goldblum JR et al, 1993 | M/36 | 8.5*7.5*7.5 | ND | ND | B | Synaptophysin, Leu-7, PP, PAP, Prekeratin, vimentin, NSE | Present | NED at 13 mo |
| 25 Shlussel RN et al, 1993 | M/34 | Large (1,350 g) | ND | ND | B | Chomogranin A | Present | NED at 12 mo |
| 26 Present case | F/54 | 3*3*2.5 | + | - | B | NSE, chromogranin A | Present | NED at 13 mo |

ND: indicates not done

VIP: vasoactive intestinal peptide

NSE: neuron-specific enolase

PP: pancreatic polypeptide

PAP: prostatic acid phosphatase

NED: no evidence of disease

B: Tumors with a ribbon-like structure

C: Tumors with a rosette-like structure

MIX: Tumors with a mix structure of any combination

カルチノイドに優位に存在するため, その検索は発生起源の特定を明らかにするため有用であろう. 本症例の組織発生を考察すると PSA, PAP 染色ともに陰性であり, 病理学的にも後腸系隣接臓器よりの組織迷入は否定的と思われた. また, 膀胱三角部や前立腺に認められている neuroendocrine cell は腎と尿管に認められていない³⁾ことも腎カルチノイドの発生において組織原発の可能性が低いことを示唆している. 腎カルチノイドにおいて, リンパ節等に転移を有する症例は10例(33%)を数え, また術後の再発転移のため10カ月および1年後に死亡した2例が報告されており積極的な治療が必要とおもわれる. 補助療法として Chakravathy らは悪性カルチノイド31例に対し10~45 Gyの放射線療法を施行し87%(27例)に症状の軽減を報告した¹²⁾ また, Öberg らは streptozocin, 5-FU, cyclophosphamide, doxorubicin 等を用いた多剤併用療法において, 30%~40%程度の効果を報告¹³⁾している. しかし現時点では外科的治療が望ましいとの意見が大勢を占めており今後の検討が待たれる. 術後評価の指標として各種代謝産物の定量が試みられており自験例も含めた8症例に術後の血中, 尿中のセロトニン定量が行われているがいずれの症例においても正常範囲であった. また, neuroendocrine tumor cell に特異的な chromogranin A 蛋白の定量による術後の評価も試みられている^{9,14)} 本症例は, 術後13カ月現在再発転移を認めないが今後長期にわたり経過観察が必要であろう.

本症例の要旨は, 第45回日本泌尿器科学会中部総会(1994年11月11日, 福井)にて発表した.

文 献

- 1) 曾我 淳: 本邦 carcinoid 腫瘍(1342症例の統計学的分析). 外科 **48**: 1397-1409, 1986
- 2) Goldblum JR and Lloyd RV: Primary renal carcinoid. Case report and literature review. Arch Pathol Lab Med **117**: 855-858, 1993
- 3) Zac FG and Jindrak K: Carcinoidal tumor of the kidney. Ultrastruct Pathol **4**: 51-59, 1983
- 4) 牛山和巳, 鈴木和雄, 田島 淳, ほか: 腎のカルチノイド腫瘍. 日腎病会誌 **24**: 1958-1959, 1982
- 5) 福岡 洋, 山崎 彰, 北村 創: 腎カルチノイドの1例. 日泌尿会誌 **76**: 401-407, 1985
- 6) 村岡敬介, 長田幸夫, 木佐貫篤, ほか: 腎カルチノイド腫瘍の1例. 西日本泌尿 **51**: 307, 1989
- 7) 吉山一浩, 秋月真一郎, 石田哲也, ほか: 腎カルチノイド腫瘍の1例. 日病理会誌 **80**: 344, 1991
- 8) Huettner PC, Bird DJ, Chang YC, et al.: Carcinoid tumor of the kidney with morphologic and immunohistochemical profile of a hindgut endocrine tumor: report of a case. Ultrastruct Pathol **15**: 655-661, 1991
- 9) Schlusel RN, Krischenbaum AM, Levine A, et al.: Primary renal carcinoid tumor. Urology **41**: 295-297, 1993
- 10) Sobin LH, Hjermsstad BM, Sesterhenn IA, et al.: Prostatic acid phosphatase activity in carcinoid tumors. Cancer **58**: 136-138, 1986
- 11) Azumi N, Shibuya H and Ishikawa M: Primary prostatic carcinoid tumor with intracytoplasmic prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen. Am J Surg Pathol **8**: 545-550, 1984
- 12) Chakravathy A and Abrams RA: Radiation therapy in the management of patient with malignant carcinoid tumors. Cancer **75**: 1386-1390, 1995
- 13) Öberg K: Endocrine tumors of the gastrointestinal tract systemic treatment. Anticancer Drugs **5**: 503-519, 1994
- 14) Sobol RE, Memori V and Deftos LJ: Hormone negative, chromogranin-A-positive endocrine tumors. N Engl J Med **320**: 444-446, 1989

(Received on February 1, 1996)
(Accepted on May 14, 1996)