

皮膚転移および著明な多形性を示した腎腺癌

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：重松 俊教授）

林 田 健 一 郎

江 藤 耕 作

済生会八幡病院泌尿器科（部長：佐藤 威博士）

佐 藤 威

RENAL ADENOCARCINOMA WITH SKIN METASTASIS
AND HISTOLOGICALLY REMARKABLE PLEOMORPHISM:
REPORT OF A CASE

Ken-ichiro HAYASHIDA and Kosaku ETO

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine**(Director: Prof. S. Shigematsu, M.D.)*

Takeshi SATO

*From the Department of Urology, Saiseikai Hospital, Yahata**(Chief: Dr. Takeshi Sato, M.D.)*

This is a case report of rather unusual adenocarcinoma of the kidney seen in a 76-year-old woman. She showed metastases to the lung and skin. The left kidney was removed. There was remarkable pleomorphism microscopically. Anaplastic changes as well as osseous and cartilaginous metaplasia were conspicuous.

The tumor was mostly composed of highly malignant undifferentiated cells of epithelial origin and small areas were populated by differentiated clear cells as usually seen in the typical Grawitz' tumor.

The unfavorable clinical course of this patient might be related with the above histological findings. It was stressed in this paper that pleomorphism or anaplastic changes might be one of the factors as to prognosis of renal adenocarcinoma.

In addition, review of literature was made on skin metastasis of renal adenocarcinoma.

緒 言

従来 hypernephroma, Grawitz' tumor とよばれてきた成人の腎腫瘍は、近年に至り腫瘍発生に関する確かな学説上の一致がみられ、近位尿細管上皮より発生する腫瘍として renal cell carcinoma あるいは renal adenocarcinoma とよばれることが多い。これは腎臓に発生する悪性腫瘍としてはいちばん多いものである。腎腺癌の診断は、臨床所見と病理組織所見

により決定されるが、病理組織所見が一見して典型的な clear cell type あるいは granular cell type を示す場合は容易である。しかし、腎腺癌の中には anaplasia（退行性化生）、metaplasia などの擬態ないし多形性を示すものがあり、病理組織診断を誤る場合がある。すなわち、成人型Wilms'tumorあるいはcarcinosarcoma, fibrosarcoma などと誤診されるわけである。以下、われわれはその点について70才

女性の症例をもとに 2, 3 の考察を試みたい。この症例は腎腺癌には珍しい皮膚転移を示し、腎腫瘍組織の詳細な病理学的検査で著明な多形性を示す renal adenocarcinoma と診断したものである。

症 例

患者：Y.O. 70 女。

主訴：左上腹部腫瘍ならびに疼痛。

現病歴：1969年12月ごろ、顔面浮腫、蛋白尿あり、翌年3月初旬左上腹部疼痛、左背部痛とともに食欲不振、体重減少をきたした。その後ときどき咳嗽もあり、左上腹部腫瘍に気づいた。左上腹部疼痛が増強してきたので1970年3月25日、済生会八幡病院外科を受診し、腎腫瘍を指摘されて泌尿器科に転科した。

既往歴 特記すべきことなし。

家族歴 特記すべきことなし。

現症 体格はやせ型、栄養状態中等度、顔面、四肢に浮腫認めず。眼瞼結膜貧血状、眼球結膜黄疸認めず。表在リンパ節腫大は、左鎖骨上窩に母指頭大のものを触れる。右大腿部前面に1個と、背胸部に5～6個の小指頭大～母指頭大の皮下腫瘍を認める (Fig. 1)。大腿部の小指頭大の皮下腫瘍には1969年12月ごろ気づいていたが、背胸部のものにはとくに気づかなかったという。消化器系やや便秘傾向。神経系、循環器系異常なし。呼吸器系異常肺音はないが、ときどき咳嗽あり。血圧 120/60 mmHg。

局所所見 左上腹部に硬い凸凹状の腫瘍形成を触れ、腫瘍下端は臍窩1横指下まで触知し可動性ほとんどない。

諸検査成績

血液所見：RBC 360×10^4 , WBC 7,100, Hb 11.9g/dl, Ht 35%. WBC-analysis B 0%, E 0%, St 9%, Lym 15%, Mon 1%. 出血時間2分00秒。凝固時間7分00秒—12分00秒。総 cholesterol 162 mg/dl, アミラーゼ 63 u., LDH 250 u., Fe 58.9 μ g/dl, ワッセルマン反応 (-)。

肝機能：血清蛋白 6.4 g/dl, Al 50.1, α_1 -G 6.7, α_2 -G 14.0, β -G 9.0, γ -G 20.0, A/G 1.00, GOT 8.0 u., GPT 5.0 u., ALP 10 KAU, AcP 2.0 KAU, クンケル 6.4, チモール 0.7。

腎機能：PSP 15分 14.5%, BUN 27.0 mg/dl, Na 136.5 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 95.0 mEq/L, Ca 4.7 mEq/L。

尿所見：蛋白 30 mg/day, 糖 (-), 赤血球 (±), 白血球 (+), 顆粒円柱 (+)。

X線所見：胸部撮影では左右肺野異常陰影あり (Fig. 2)。腎膀胱部単純撮影では左腎部に一致して結石様陰影あり。IVP では右腎盂像は正常であったが左腎は造影剤排泄なく、RP では左腎は下腎杯の破壊像あり、上中腎杯の拡張、腎盂拡張がみられた (Fig. 3)。腎動脈撮影では左腎下極付近に末梢動脈枝の迂回伸張、ラセン状蛇行など不規則血管像を認めたが、tumor stain や puddling は認められない (Fig. 4)。

手術所見：以上の所見から左腎癌の診断で開腹した。左上腹部より側腹部において、後腹膜腔より発生した腫瘍を認め、それは横行結腸より下行結腸にかけて癒着していた。腫瘍は腎下極より発生しており、よって左腎摘出術を施行し、同時に結腸への癒着部分を含めてその上下約 20 cm にわたり腸切除をした。また腎門部付近で腫大著明なリンパ節を2個摘出した。

摘出臓器所見：腫瘍を含めた腎重量 550 gm, 腫瘍表面は凸凹状で、もろくこわれやすい。剖面は黄白色で中心部は硬く、一部に出血巣あり、また中心部付近に骨組織様の形成物を認めた。Fig. 5 のごとく、腫瘍は腎下極の実質より発生し、腎下極実質内にて被膜に被包されてじゅうぶん増殖し、腎被膜を破ってのちは腎外にて急速に発育したものだと思われた。腎動脈撮影の結果は腫瘍の大きさは一致せず、このような大きな腫瘍の存在を示していなかったことは意外である。

組織所見：摘出臓器組織各部分を検討した結果はつぎのごとくであった。

腎腫瘍組織 腫瘍組織には Fig. 6 に示すごとく紡錘形細胞よりなる fibrosarcoma のごとき部分が大部分を占めている。さらに Fig. 7 に示すようにところどころに chondroblast に類似した細胞がみられ、その周囲に均質的な硝子質を認め軟骨形成を示しており、また Fig. 8 のような osteosarcoma のごとき所見を呈するところがみられ、骨形成と石灰沈着が認められる。この部分がX線上結石様陰影として写ったものである。Fig. 9 はところどころに認められた未熟な糸球体様構造のような部分であるが、これらは Wilms'tumor にみられるそれとは異なる。

以上の所見はあたかも mesenchyme から生じた悪性腫瘍のような所見である。つぎに Fig. 10, 11 は不完全な管腔構造を示す異形性の強い未分化度の高い上皮性悪性細胞を示す部分であり、細胞の多形性著明で、Fig. 11 では anaplasia を認めることができる。またある部分は Fig. 12 のごとく乳頭様増殖を示す granular cell type の所見を呈している。Fig. 13 は典型的な adenocarcinoma であるが、顆粒をかなり

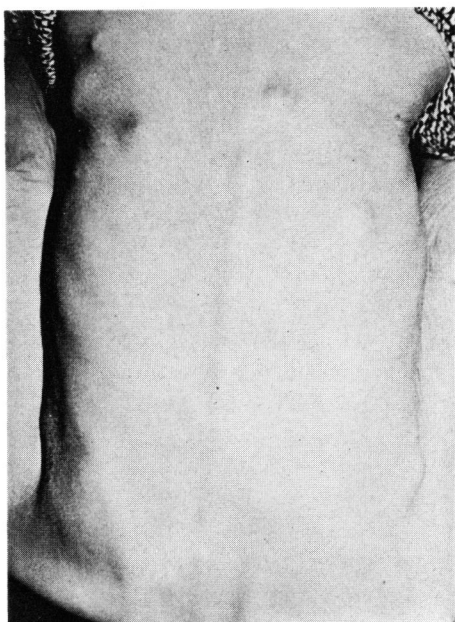


Fig. 1 背部の皮膚転移巣

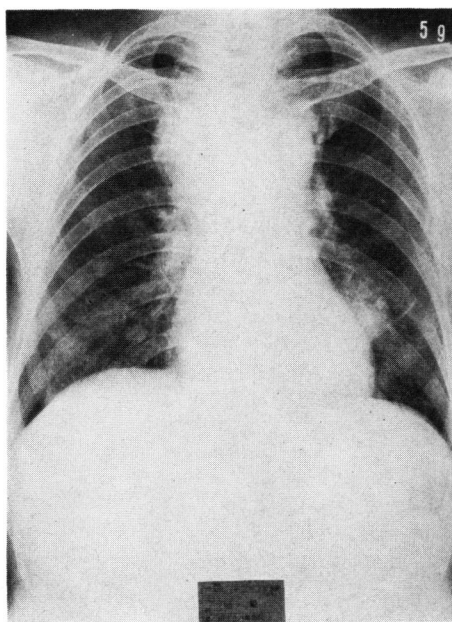


Fig. 2 肺野における転移巣



Fig. 3 逆行性腎盂撮影

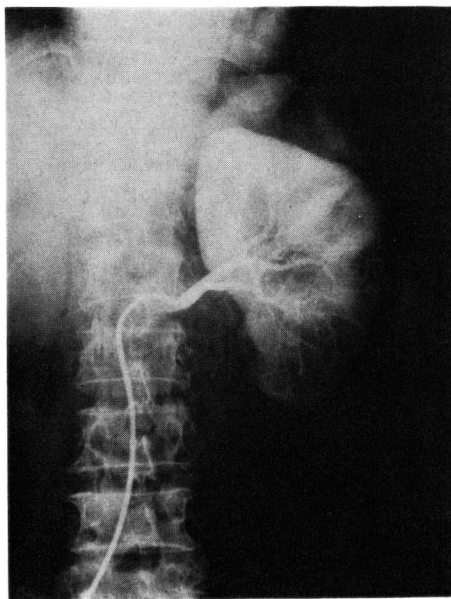


Fig. 4 選択的腎動脈撮影

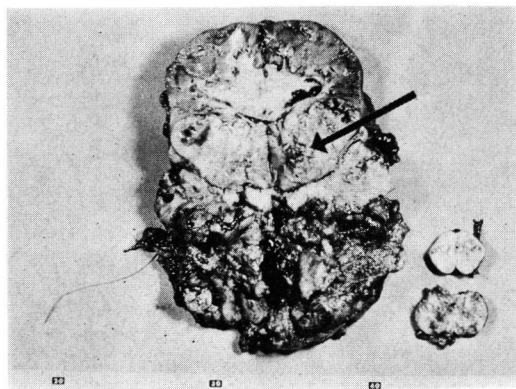


Fig. 5 摘出腎および腫瘍と、その付属リンパ節。矢印は骨形成部分。

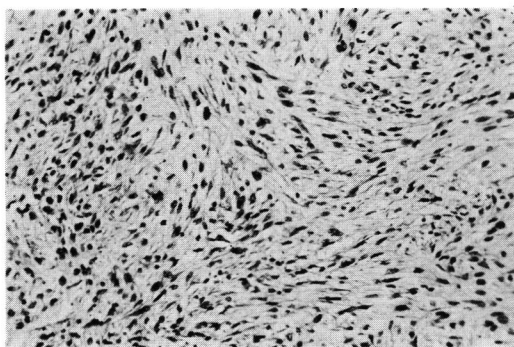


Fig. 6 腎腫瘍組織。fibrosarcoma 様の部分 (H.E. 染色)。

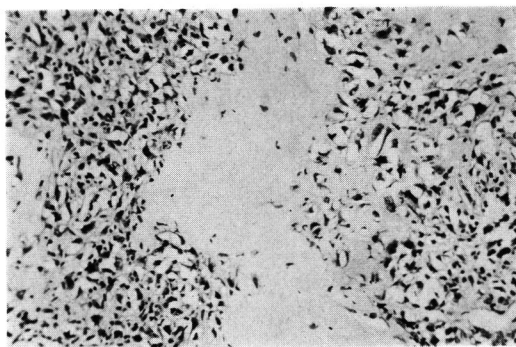


Fig. 7 腎腫瘍組織。硝子質沈着および軟骨形成 (H. E. 染色)。

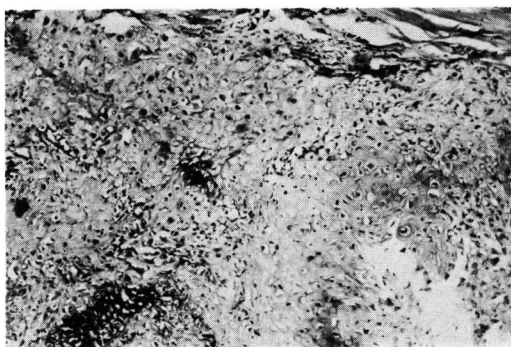


Fig. 8 腎腫瘍組織。osteosarcoma 様の部分。骨形成および石灰沈着 (H. E. 染色)。

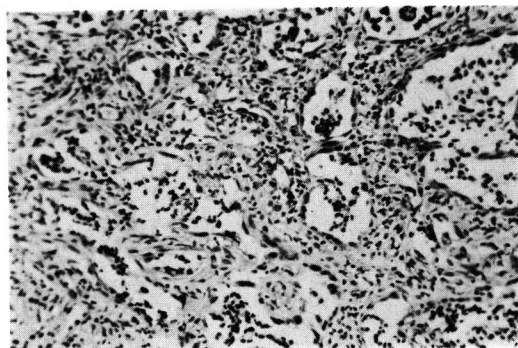


Fig. 9 腎腫瘍組織 (H. E. 染色)。

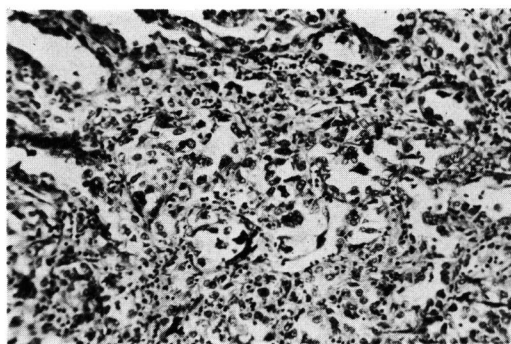


Fig. 10 腎腫瘍組織。管腔構造を示す多形性著明な上皮性悪性細胞 (H. E. 染色)。

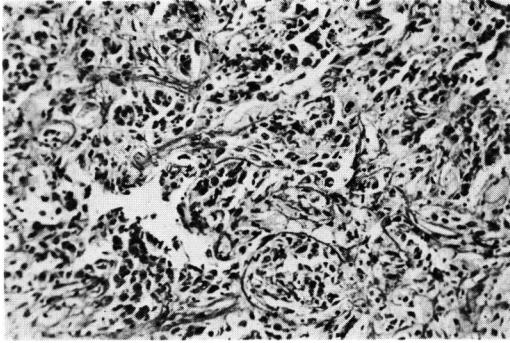


Fig. 11 腎腫瘍組織. 未分化度の高い上皮性悪性細胞, anaplasia を認む (H. E. 染色).

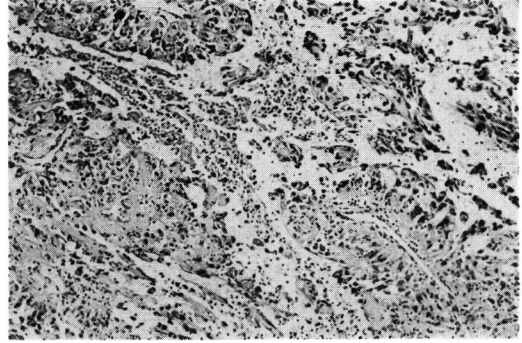


Fig. 12 腎腫瘍組織. 乳頭状増殖を示す granular cell type の所見 (H. E. 染色).

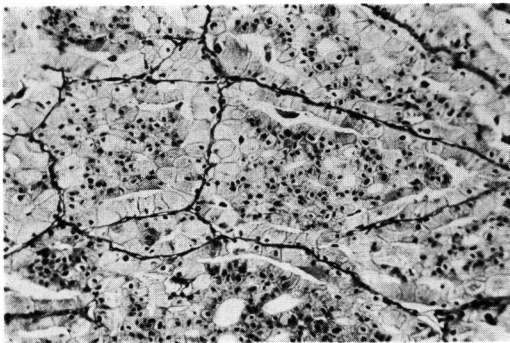


Fig. 13 腎腫瘍組織. 典型的な adenocarcinoma (H. E. 染色).

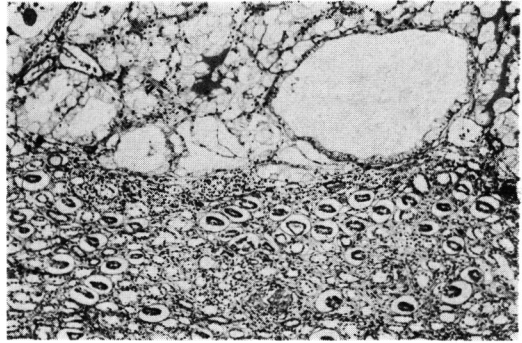


Fig. 14 腎腫瘍組織と腎髄質の境界部. 上部が管腔形成, 嚢胞形成を示す adenocarcinoma (H. E. 染色).

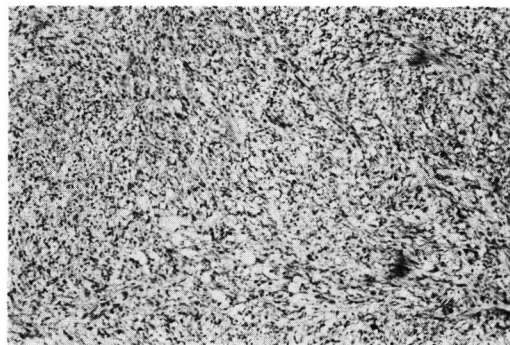


Fig. 15 皮膚転移巣. 主として clear cell かなる (H. E. 染色).

多く含んでいる。こういう典型的な部分は、前述した各種の変化に富んだ部分に比べてその占める割合が少ない。したがって局所的な組織検査では正しい診断はむずかしい。また、granular cellのほか、clear cellも混合しており、管腔形成や嚢胞形成がみられる。

Fig. 14 はそういう部分と腎実質の髄質との境界を示している。境界部および腎髄質にはリンパ球の浸潤がみられるが結合組織被膜形成は軽度であった。腎尿細管上皮は膨化している。

転移リンパ節 リンパ節の腫瘍組織は上皮性性格を示す carcinoma である。組織所見は腎基部、鎖骨窩リンパ節ともに同様であった。

皮膚転移巣 背部の腫瘍の1つを摘出した組織所見は主として clear cell からなる腎腺癌の転移を示していた。ところどころに筋線維を見、皮下の筋層へも浸潤していることを示す (Fig. 15)。

横行結腸転移巣 漿膜から筋層、さらに粘膜下結合組織まで、癌細胞の浸潤が認められた。

術後経過：術後マイトマイシンC、エンドキサン、5-FU、トヨマイシンを併用して計8回静注をおこなったがなんら病状の改善はみられず、発熱が続き、肺の異常陰影（転移巣）の拡大および皮膚腫瘍の増大が進行し、術後30日に死亡した。本症例は惜しくも遺族の剖検の許可をもらえず他の諸臓器転移は確認できなかった。

考 按

一般に化生 (metaplasia) はいかなる組織にも起こりうるものであるが、腫瘍組織においてはよりしばしば起こりやすいといわれている¹⁾。metaplasia は腫瘍細胞自体に起こるし、またその間質にも起こる。腫瘍細胞の metaplasia は腫瘍細胞の紡錘型細胞、扁平上皮細胞への退行性変化 (anaplasia)、あるいは間葉性組織から発生した腫瘍における軟骨細胞、骨細胞への変化などにそれをみることができる。腫瘍間質の metaplasia としては、幼若な線維芽細胞の肉腫状変化、軟骨、骨細胞への変化が多く、の器官においてしばしばみられる。そういう変化によって腫瘍実質と間質との区別は複雑になり、腫瘍の多形性として観察されるわけである。腎腺癌や Wilms'tumor を含めて腎腫瘍の多形性は腎発生上の複雑性を反映して膀胱腫瘍などよりいっそうに著明である。本症例にみられるような上皮性成分と非上皮性成分の混在してみえる腫瘍に遭遇した場合に、考えられるものとしては、anaplastic renal adenocarcinoma, carcino-sarcoma ないし mixed tumor, Wilms'tumor (adult type) などが挙げられる。成人型 Wilms'tumor についてのべると、

欧米では Eserky et al (1947)²⁾ から Jagasia and Thurman (1965)³⁾ まで百数十例の報告があり、本邦でも 鎗水 (1969)⁴⁾ によって計23例の報告がある。Wilms'tumor の組織発生については、多極的な potency を有する腎未熟間葉細胞からなる renal blastema が腫瘍起源であることに於いて諸家の見解の一致をみているところであるが、成人型といわれるものの腫瘍発生時期について現在まだじゅうぶん納得するに足る説明がなされていない。また、成人型 Wilms'tumor と診断する根拠としての見解について、文献上いくつかの相違がある。Newman and Vellios (1964)⁵⁾ は腎にみられる carcino-sarcoma を成人型 Wilms'tumor と同一とみなしている。carcino-sarcoma は、子宮、乳房、尿路では膀胱その他にもみられる mixed tumor であり、Wilms'tumor とは別個だと考える学者が多い。Saphir and Vass (1938)⁶⁾ は文献上集めた carcino-sarcoma を検討し、それらが真の carcino-sarcoma かどうか疑わしいとしている。また Willis (1960)⁷⁾ も多くの mixed tumor の中には、carcinoma の間質の2次的変化 (anaplasia) によるものが多いことをのべている。Newman and Vellios⁵⁾ のような sarcomatous elements の中に境界の明確な carcinomatous elements を認めることによって成人型 Wilms'tumor と診断するとすれば、本症例もほぼそれに合致する。しかしやはり、Olsen et al (1970)⁷⁾ のように、成人型 Wilms'tumor の診断には間葉性成分の中に必ず未熟な糸球体および尿細管形成を認めるべきであり、本症例を Wilms'tumor とするのはやや早計であろう。本症例にみた Fig. 8 の糸球体機構造は、未熟な糸球体形成であるとは考えがたい。

つぎに、anaplastic renal adenocarcinoma についていうと、腎腺癌が多形性を示す場合があることはすでに指摘されているところである。Willis¹⁾ は長期間をへて発育してきた腎癌組織は anaplasia による変異を示すことがあり、腎癌にみられる骨、軟骨組織もその結果であろうとのべている。尿細管上皮は本来胎生期における未分化中胚葉から分化して形成されたものであり、胎生期末分化中胚葉の renal blastema の腫瘍化増殖がすなわち Wilms'tumor であり、また機能的、組織的に分化したレベルでの尿細管上皮が腫瘍化したものが renal adenocarcinoma であるから、その腫瘍化すなわち一種の幼若化によって、かつて胎生期に有していた多極的な分化能力を再保有するに至り、各種の形態を示す組織像を呈するものと考えられる。本症例は前述した成人型 Wilms'tumor や

carcino-sarcoma ではなく、renal adeno-carcinoma の anaplasia の著明な型とするのがいちばん妥当であり、組織学的に説明しやすい。

従来、本邦においては renal adenocarcinoma は、組織学的に (1) clear cell type, (2) granular cell type, (3) mixed type の3つに分類され、臨床病理学的に予後、悪性度との関係が論じられてきたが^{8,9)}、著者の示したような多形性、化生についてはあまり言及されていない。Willis¹⁾ は腎腺癌を (1) most distinctive form (clear cell type), (2) solid-cell papillary adenocarcinoma, (3) anaplastic variants, (4) highly vascular and hemorrhagic structure のごとく分類して、(3) において spindle cell, pleomorphic cell からなる肉腫様構造を示す型を区別している。Flocks and Kadesky (1958)¹⁰⁾、Petkovic (1959)¹¹⁾ は、化生の程度による腎腺癌の分類を提唱している。かれらによれば、その程度によって明らかな生存率の差があり、予後判定上有意義としている。Foot et al (1951)¹²⁾ は腎の腫瘍化を正常腎組織の胎生型への anaplasia と解釈したが、一般的に腫瘍組織における多形性は悪性度の一つの重要な示標とされるものであり、またとくに扁平上皮癌では未分化度が強いほど anaplastic variation をみる場合が多いことなどから考えて、腎腺癌における退行性化生および多形性はその予後、悪性度を知るうえでじゅうぶんに観察されなければならぬ因子である。本症例の組織学的特徴は、自覚症状に気づいてから死亡までの期間が約6カ月と短かったこと、早期に肺転移を認めたこと、また早期に皮膚転移を認めたことなどの臨床的な悪性度の高いことをじゅうぶんに裏づけるものであった。

つぎに、腫瘍組織内における骨形成について、それを促進する因子について考えてみると、腎における血流供給の低下が骨形成をきたしやすいことはよく知られた事実¹³⁾ であり、本症例のごとく腎動脈撮影により、腫瘍の栄養血管がきわめて少ないような例では骨形成を起こしやすいと考えられる。また、一般に化生については呼吸酵素チトクローム、チトクロームオキシダーゼなどの酵素系の減少が退行性化生を惹起するといわれる¹⁴⁾ ところから、血流供給状態と化生とは関係があると考えられる。

つぎに、皮膚転移については、斉藤 (1954)¹⁵⁾ は1952年までに本邦文献より集めたいわゆる副腎腫415例中転移の記載あるもの106例を数え、そのうち皮膚転移は6例であったとしている。これによると皮膚転移発生率は1.4%となる。大越・長谷川 (1968)⁸⁾ に

よると、1958年から1964年までの7年間における日本病理剖検輯報に基づく409例の腎腺癌の転移例は368例で、皮膚転移は、肺転移の67.2%、リンパ節54.2%、骨転移36.7%、肝転移35.2%に比べて少なく11例で、わずか2.7%である。野村¹⁶⁾ は1960年から以降9年間の腎腺癌の本邦文献上の387例中、皮膚転移11例を数えている。それによれば、皮膚転移発生率2.8%となる。欧米では、Lubarsch (1925)¹⁷⁾ によると、115例のいわゆる副腎腫中93例の転移例あり、うち皮膚転移は1例で0.9%である。Riches ら (1951)¹⁸⁾ は、転移を認めた562例の中で、皮膚転移は19例であり部位別転移率3.4%であるが、全体の症例からみだ転移発生率はこれより下まわるであろう。腎腺癌のおもな転移部位は、肺、リンパ節、骨、肝の順で、リンパ節の順位は報告者により多少異なるが、皮膚はこれらの部位よりずっと少ない。皮膚転移は、これらの血行性、リンパ行性のほかに浸潤性にもくることがあり、腎の摘出切開創に発生する場合がある。しかし、多くは遠隔部位に皮下腫瘍として頭部から下肢まで単発あるいは多発性に現われる。転移をきたす時期は興味があり、腎摘出後数年たってから現われることもあれば^{16,20)}、本症例のように腎部疼痛、腫瘍などの自覚症の発現と前後して現われることもあり、また皮膚腫瘍が主徴となって腎腫瘍の自覚症を欠くいわゆる潜伏性腎癌^{21,22)} としてみられることもある。皮膚転移巣やリンパ節転移巣などの組織学的所見は、一般に原発巣のそれより simple であるが、本症例でも皮膚腫瘍は主として clear cell からなり一部に granular cell を混じていたが、腎腫瘍組織のように複雑で多形性を示していなかった。原発腫瘍組織の正しい病理診断は、局所的な検査のみではいけないことはもちろんであり、リンパ節や、その他の転移部位の組織検査もじゅうぶんにこなったうえでなされるべきであると考ええる。

結 語

皮膚転移をきたし、また腎腫瘍組織が著明な多形性を示した腎腺癌例をもとに、腎腺癌の多形性に関して2, 3の考察をおこない、悪性度や予後を知るためにはじゅうぶんに検討をおこなわねばならないことを強調し、またこれに加えて皮膚転移に関する若干の文献的観察をおこなった。

本論文の症例は第40回日本泌尿器科学会鹿児島地方において、成人型ウィルムス腫瘍として報告したが、本論文のごとく腎腺癌であることがその後の検討で判明したので、ここに訂正する。

(稿を終るにあたりご指導ご校閲を賜った重松教授に深甚の謝意を表わすものである。)

文 献

- 1) Willls, R. A. : Pathology of Tumours. 3rd ed., London, Butterworths, 1960.
- 2) Ethersky, G. L. et al : Wilms's tumor in the adult : review of literature and report of three additional cases. J. Urol., **58** : 397, 1947.
- 3) Jagasia, K. H. and Thurman, W. G. : Wilms'tumor in an adult. Arch. Intern. Med., **115** : 322, 1965.
- 4) 鎗水史朗 : 特異な発生を示した成人ウィルムス腫瘍の1例. 臨泌, **23** : 813, 1969.
- 5) Newman, D. and Vellios, F. : Adult carcinosarcoma (adult Wilms' tumor) of the kidney. Am. J. Clin. Path., **42** : 45, 1964.
- 6) Saphir, O. and Vass, A. : Carcinosaroma. Amer. J. Cancer, **33** : 331, 1938.
- 7) Olsen, B. S. and Bischoff, A. J. : Wilms' tumor in an adult. Cancer, **25** : 21, 1970.
- 8) 大越正秋・ほか : 腎腺癌の臨床病理学的統計. 日泌尿会誌, **59** : 1105, 1968.
- 9) 宮川美栄子・ほか : 腎癌に関する臨床統計的観察—組織像と予後を中心として. 泌尿紀要, **15** : 304, 1969.
- 10) Flocks, R. H. and Kadesky, M. C. : Malignant neoplasms of the kidney. An analysis of 353 patients followed five years or more. J. Urol., **79** : 196, 1958.
- 11) Petkovic, S. D. : An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis. J. Urol., **81** : 618, 1959.
- 12) Foot, N. C. et al : Renal tumors. J. Urol., **66** : 190, 1951.
- 13) 川野四郎・ほか : 骨形成を伴った腎腺癌の2例. 皮と泌, **29** : 1343, 1967.
- 14) Ackerman, L. V. and del Regato, J. A. : Cancer—Diagnosis, Treatment, and Prognosis. 3rd ed., Saint Louis, Mosby, 1962.
- 15) 齊藤豊一 : 副腎腫, ことにその転移について. 通信医学, **6** : 26, 1954.
- 16) 野村房江 : グラビッツ腫瘍の皮膚転移例. 臨皮, **23** : 1151, 1969.
- 17) Lubarsch : 15) より引用
- 18) Riches et al : 16) より引用
- 19) 浅井順 : 皮膚に転移せる Grawitz 腫瘍の1剖検例. 臨皮泌, **9** : 10, 1955.
- 20) 平田耕造・ほか : Grawitz 腫瘍の局所皮下転移. 皮と泌, **30** : 457, 1968.
- 21) 齊藤豊一・ほか : 潜在性副腎腫 (Grawitz 腫瘍) の11例. 日泌尿会誌, **58** : 227, 1967.
- 22) 百瀬剛一・ほか : 皮膚転移を主徴とせる腎腫瘍例. 日泌尿会誌, **52** : 92, 1961.

(1971年4月1日 受付)