

結節性硬化症に合併した腎 oncocytoma の1例

大阪厚生年金病院泌尿器科（部長：櫻井 勲）

菅尾 英木*・滝内 秀和・高寺 博史**

横 川 潔*・櫻 井 勲

大阪厚生年金病院病理検査科（部長：小林 晏）

小 林 晏

RENAL ONCOCYTOMA ASSOCIATED WITH
TUBEROUS SCLEROSIS: REPORT OF A CASEHideki SUGAO, Hidekazu TAKIUCHI, Hiroshi TAKATERA,
Kiyoshi YOKOKAWA and Tsutomu SAKURAI*From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital
(Chief: Dr. T. Sakurai)*

Yasushi KOBAYASHI

*From the Department of Pathology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital
(Chief: Dr. Y. Kobayashi)*

A case of a renal oncocytoma associated with tuberous sclerosis in a 31-year-old woman is reported. She displayed many characteristic skin features of tuberous sclerosis but no central nervous symptoms. Although she complained of dysmenorrhea and hypermenorrhea, she had no complaints related to the kidney. A left renal tumor was discovered incidentally during preoperative examination for gynecologic disease and left nephrectomy was performed. Histologically, the tumor was shown to be a typical renal oncocytoma.

This is supposed to be the first case of renal oncocytoma associated with tuberous sclerosis in Japan.

Key words: Renal oncocytoma, Tuberous sclerosis

緒 言 症 例

Bourneville-Pringle 母斑症¹⁾は全身の諸臓器に過誤腫形成をきたす遺伝性疾患で、皮膚科領域以外では、結節性硬化症の名称が用いられることが多い。泌尿器科領域では、過誤腫である腎血管筋脂肪腫が高率に合併することが知られているが、上皮性腫瘍である腎細胞癌や腎 oncocytoma が合併することは稀である。顔面脂腺腫・てんかん・知能発育遅延を古典的三主徴とするが、今回われわれは、中枢神経症状を欠く結節性硬化症の症例で子宮筋腫の術前尿路検査にて偶然に発見された腎 oncocytoma の1例を経験したので報告する。

患者：T.M., 31歳，女性

主訴：なし

家族歴：祖父が胃癌で死亡。母親が高血圧症で治療中であるが、同胞・両親に結節性硬化症の徴候は認められない。

既往歴：12歳の時けいれん発作があったが、脳波上はてんかんの所見はないといわれている。20歳頃皮膚病変より結節性硬化症と診断されている。

現病歴：月経困難症のため1985年7月大阪厚生年金病院婦人科を受診し、子宮筋腫と診断され、その術前尿路検査を目的に、同年9月4日当科に紹介された。泌尿器科的な自覚症状はなかったが、偶然に左腎腫瘍が発見されたため、同年10月22日当科へ入院となっ

* 現：大阪大学医学部泌尿器科

**現：住友病院泌尿器科

た。

入院時現症：身長 159.7 cm, 体重 58 kg, 体格・栄養中等度で、知能発育は正常。血圧 140/70 mmHg, 脈拍 80/分 で整。顔面に小丘疹が多発しており、皮膚科にていわゆる顔面脂腺腫と診断された。頸部に軟線維腫が多発しており、左腰背部に手掌大の隆起革様皮がみられ、左足第3・第4趾に爪下線維腫もみられ、結節性硬化症と診断された。腹部双手診で、左腎下極に表面平滑な弾性硬の腫瘤を触知した。また下腹部にも子宮筋腫と考えられる腫瘤を触知した。神経学的には特に異常なく、鼠径部・腋窩・鎖骨上窩に異常リンパ節は触知しなかった。

入院時一般検査所見・尿所見；pH 6.5, 糖（-），蛋白（-），潜血+3，沈渣 RBC 8~10/hpf, WBC 0~1/hpf, 円柱（-）。末梢血液所見；Ht 31.0%, Hb 9.4 g/dl, RBC 425×10^4 , WBC 5,200 (Eo 3%, St 6%, Seg 58%, Lym 29%, Mo 4%), Plt 198×10^3 。生化学；T. Bil 0.7 mg/dl, GOT 16 U/l, GPT 13 U/l, AIP 32 U/l (正常値 35~120), LDH 362 U/l (正常値 140~280), γ -GTP 14 U/l, TP 7.3 g/dl, ALB 4.3 g/dl, BUN 10 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, U.A. 4.6 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 110 mEq/l, Ca 9.3 mg/dl。

画像診断所見：頭部 XP では異常な石灰化像は認めず、胸部 XP でも特に異常はない。DIP で左腎下極に鵝卵大の腫瘤陰影を認めた (Fig. 1)。腎 echo-gram では、左腎腫瘤は全体に hypoechoic pattern であるが、内部 echo が認められ腎囊胞は否定的であった (Fig. 2)。CT では、腫瘤は境界明瞭で軽度の

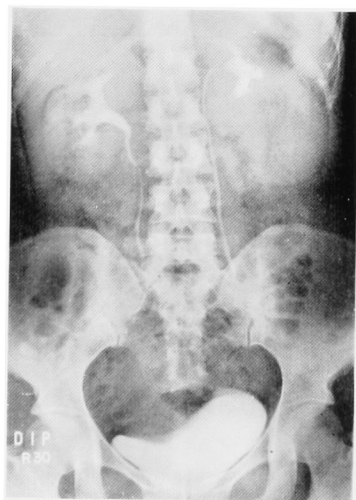


Fig. 1. DIP shows goose-egg-sized mass lesion of the left kidney.

enhancement を受ける比較的 homogeneous な充実性腫瘍と診断され、血管筋脂肪腫は否定的であった (Fig. 3)。選択的左腎動脈撮影では、腎 oncocytoma の特徴のひとつとされる spoke wheel configuration は、はっきりせず新生血管像もみられ腎細胞癌が疑われた (Fig. 4)。

手術所見：左腎悪性腫瘍と考え1985年10月25日腰部斜切開にて左腎摘術を施行した。腫瘍の周囲組織への浸潤は認めず、腎門部・大動脈周囲に異常リンパ節は認めなかった。

病理学的所見：腫瘍は、長径 9 cm, 短径 8 cm で比較的柔らかく、断面は茶褐色でほぼ単一色調を呈し、一部に漿液性の内容液を含む囊胞状の部分があるが、出血・壊死巣はなかった (Fig. 5)。結合組織性の被膜を有しており、腎実質ともはっきり境界され、光

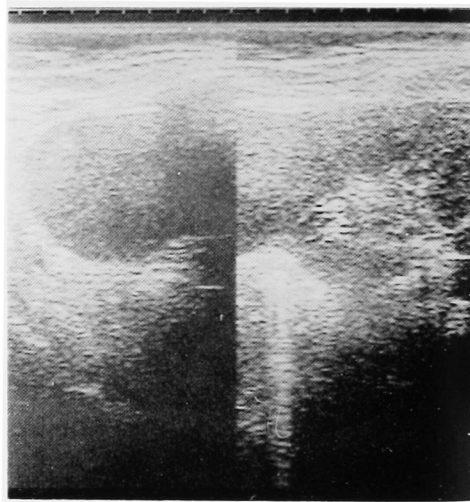


Fig. 2. Left renal echogram shows sharply margined hypoechoic mass lesion.

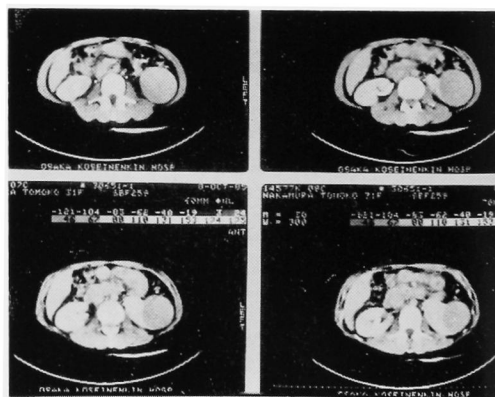


Fig. 3. CT reveals homogeneous enhancement of the left renal tumor.

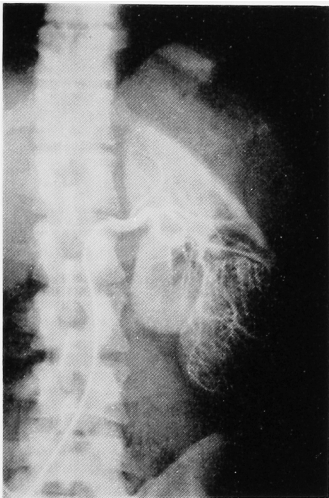


Fig. 4. Selective left renal arteriogram shows neovascularity in well-circumscribed mass.

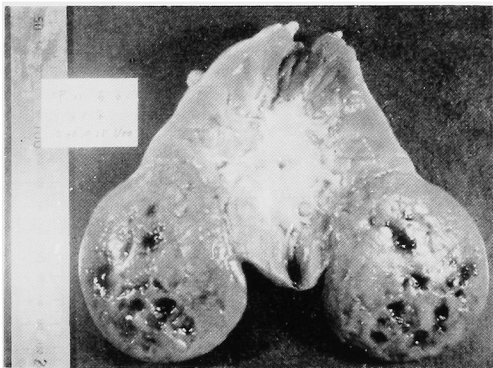


Fig. 5. Gross photograph of the left kidney. The encapsulated tumor is uniformly tan-brown without areas of hemorrhage or necrosis.

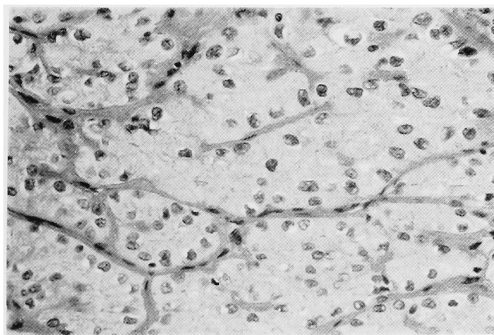


Fig. 6. Renal oncocytoma with well-differentiated lobular proliferation of large eosinophilic cells.

顕的にも浸潤は認めなかった。腫瘍細胞は組織学的には、微細顆粒状好酸性の大きな細胞質および小型円形

の核を有し、腎尿管に類似した索状あるいは一部管状の配列を示している (Fig. 6). mitosis は認められないが、散在性に cellularity が高く、配列異常、軽度の核異型を示す部位があった。このため悪性腫瘍は完全には否定できないが、尿管上皮由来と考えられる腎 oncocytoma と診断された。Mayo Clinic の分類では、grade 1 oncocytic renal tumor (typical renal oncocytoma) になると考えられる。電顕的には、細胞質内に多数の mitochondria を認め、腎 oncocytoma の診断を裏付ける所見と考えられた。

経過：患者は術後10カ月の現在、転移・再発の徴候はなく健在である。なお術前子宮筋腫と診断されていたが、その後の婦人科での手術にて、子宮腺筋症であることが判明し、単純子宮摘除術が施行されている。

考 察

結節性硬化症は、先天性疾患で、初期の文献では、感染・肺疾患・悪液質・てんかんの重積・脳腫瘍・腹部臓器腫瘍・急性心不全などで、10代、20代で死亡することが多いとされていた²⁾。最近では、incomplete penetrance が認められ、特徴的な異常を欠く不完全型が知られるようになり、成人になる例も多いようである³⁾。知能に関しても、38%が正常であったとする報告がある³⁾。常染色体優性遺伝を示すとされているが、大部分は new mutation によるものと考えられ、non-familial の症例が多い⁴⁾。結節性硬化症の診断は古典的三主徴のそろったものでは容易であるが、本症例のごとく中枢神経症状を欠くものでは、皮膚所見が診断の決め手となり、顔面脂腺腫 (adenoma sebaceum)・爪下線維腫 (subungual fibroma)・隆起革様皮 (shagreen patch)・色素脱失斑 (white-leaf-shaped macule) が特徴的とされている¹⁾。なお従来いわゆる顔面脂腺腫と呼ばれていたものは、組織学的には脂腺腫ではなく angiofibroma であり、最近皮膚科領域では顔面丘疹と呼ばれているようである。

結節性硬化症に腎腫瘍の合併する率は、50~80%とされているが⁴⁾、その大部分は過誤腫である血管筋脂肪腫であり、上皮性の腎腫瘍が合併することは稀である。本邦では、腎細胞癌の合併が2例報告されているのみで⁴⁾、腎 oncocytoma の合併例はなく、調べたかぎりでは、欧米文献でも1例のみ⁵⁾であり、結節性硬化症との因果関係は、はっきりしていない。

Oncocytoma は、好酸性顆粒に富む大きな細胞質を有する細胞すなわち oncocyte よりなる腫瘍として、腎以外にも、唾液腺・甲状腺・副甲状腺・下垂体・副腎・気管支などにもみられる。oncocyte は Hamperl が、

Table 1. Criteria of renal oncocytoma (Klein & Valensi, 1976)

-
- 1) Oncocytic cells should be the sole component.
 - 2) Nuclear and cellular pleomorphism should either not be present at all or only to a slight or moderate degree in central areas.
 - 3) Increased mitotic activity should not be present.
 - 4) No sign of local invasive growth should be present.
-

ギリシャ語の Onkousthai (腫脹する) と Cyte (細胞) を合成して造語したものであり⁶⁾, 大型の上皮細胞である。腎 oncocytoma は, 1942年 Zippel により初めて報告されている⁷⁾ が, 1976年 Klein と Valensi がその診断基準を提唱し (Table 1), 腎腫瘍で oncocyte 以外の腫瘍細胞は含まず, 異型性が低く, mitosis はほとんどなく, 浸潤のないもののみを腎 oncocytoma と呼ぶようになっていく。以前は腎の malignant oncocytoma という報告もみられたが⁸⁾, 現在では, これは腎細胞癌の範疇に入るものと思われる。近年 retrospective に, これまで腎細胞癌と診断されていたもののなか数%の割合で腎 oncocytoma が含まれているという報告が相次いでおり⁹⁾, 比較的前後良好な腎腫瘍として再認識されつつある。大規模な series としては, Mayo Clinic の30年間の腎腫瘍 2,797 例から retrospective に腎 oncocytoma と診断された90例の集計を行なった Lieber らの報告がある¹⁰⁾。この90例は, もともと well differentiated (grade 1 or 2) granular cell or dark cell carcinoma と診断されていたものであるが, Klein と Valensi の提唱した腎 oncocytoma の診断基準に合致したものであり, 62例が grade 1 oncocytic renal tumor, 28例が grade 2 oncocytic renal tumor と診断されている。そのうち grade 2 の4例は腫瘍の転移により死亡しているが, grade 1 の症例中には転移を有する症例はない。最近, 同施設から腎 oncocytoma の flow cytometry に関する論文が発表されており, ここでは grade 1 oncocytic renal tumor を typical renal oncocytoma とし, grade 2 は, 腎 oncocytoma という名称はつけず, 単に grade 2 oncocytic renal tumor としている。そして typical renal oncocytoma でも, 50%が, flow cytometry で DNA histogram が polyploid もしくは aneuploid を示しているという結果が報告されており, 予後との相関性については, なお論議がある。

腎 oncocytoma と granular cell type の腎細胞

癌との鑑別診断として, 前者は剖面で出血・壊死巣がなく, mitosis がほとんどみられず, 乳頭状増殖様式がないとする説¹²⁾ がある。しかし, oncocyte は mitochondria に富んでおり, 分化した上皮細胞と考えられ, しかも Klein と Valensi の提唱した腎 oncocytoma の診断基準では, 細胞異型・核異型の強いものは除外されるわけであるから, 上記の点は, 腎 oncocytoma が高分化型の上皮性腫瘍と考えれば当然のことと思われる。

腎腫瘍に関し, oncocyte は clear cell・granular cell・spindle cell などと同様に尿管上皮細胞由来と考えられ, これらが混在する腫瘍も稀ではないようである¹⁰⁾。唾液腺腫瘍としては oncocytoma は良性腫瘍と考えられており, 腎 oncocytoma も Klein と Valensi の診断基準に従い, oncocyte 以外の腫瘍細胞は含まない腫瘍とすれば, 他の腎腫瘍の成分を含む腫瘍よりは, 予後は当然よいものと推察される。

わが国では, 1985年に高士ら¹³⁾ が14例の腎 oncocytoma を集計し, 以後山本ら¹⁴⁾・梶谷¹⁵⁾・前川ら¹⁶⁾・岩下ら¹⁷⁾ の報告があるが, 高士らの例は, 一部に核異型の強い腫瘍細胞がみられるとしており, Klein と Valensi の腎 oncocytoma の診断基準には合致せず, oncocyte-containing renal tumor ではあるが, 腎 oncocytoma ではなく腎細胞癌の範疇に入れるべきものと思われる。

腎 oncocytoma の術前診断に関して, 選択的腎動脈造影が有効とする説¹⁸⁾ もあるが, 必ずしも腎細胞癌との鑑別は容易ではない。echogram では境界明瞭な腎実質と isoechoic な腫瘍が多く¹⁹⁾, CT では腎実質よりやや density が低く homogeneous に enhancement される tumor が多い²⁰⁾ とする報告があるが, やはり術前診断は困難とする意見が多い²¹⁾。CT で homogeneous な tumor に吸引針生検を行ない, 細胞診で oncocyte が認められた症例でも, 術後組織学的に clear cell carcinoma の混在を認められた例²¹⁾ もあり, 針生検でも1~2カ所の穿刺では腎細胞癌との鑑別は困難なようである。このように現時点では, 腎 oncocytoma の術前診断は困難であり, flow cytometry の結果¹¹⁾ からもまったく良性腫瘍であるとは断定しがたく, 治療法としては, 単腎症とか両側性といった特殊な例を除いては, やはり腎摘除術が望ましいと考えられている²²⁾。術前診断が困難で, 外科的治療は腎細胞癌と同様にならざるをえないが, 術後組織学的に Klein と Valensi の腎 oncocytoma の診断基準を満たす腫瘍であれば, 腎細胞癌と異なり, 予後は良好と考えてよいものと思われる。

結 語

中枢神経症状を欠く結節性硬化症の31歳の女性で、婦人科疾患の精査中に偶然に左腎腫瘍を発見され、組織学的に典型的な腎 oncocytoma と診断された症例を経験したので報告した。結節性硬化症に合併した腎 oncocytoma の例としては、本邦第1例目と思われる。

文 献

- 1) Koblenzer CS: Tuberous Sclerosis. Clinical Dermatology, Demis DJ, Vol 4, Unit 24-1, Harper & Row, Publishers, Philadelphia, 1985
- 2) Bissada NK, White MJ, Sun CN and Smith PL: Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma. Collective review. Urology 6: 105~113, 1975
- 3) Lagos JC and Gomez MR: Tuberous sclerosis: Reappraisal of a clinical entity. Mayo Clin Proc 42: 26~49, 1967
- 4) 竹内信一・後藤修一・田利清信・神田裕三・石井勝・藤原睦憲：結節性硬化症に合併した腎細胞癌の1例—新しい癌胎児蛋白 Basic Fetoprotein により経過観察した1例—。泌尿紀要 30: 671~678, 1984
- 5) Srinivas V, Herr HW and Hajdu EO: Partial nephrectomy for a renal oncocytoma associated with tuberous sclerosis. J Urol 133: 263~265, 1985
- 6) Klein MJ and Valensi QJ: Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocyctic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. Cancer 38: 906~914, 1976
- 7) Zippel L: Zur Kenntnis der Oncocyten. Virchows Archiv 308: 360~382, 1942
- 8) Hamperl H: Benign and malignant oncocytoma. Cancer 15: 1019~1927, 1962
- 9) Lawrence WT and Bajallan NMS: The importance of recognizing renal oncocytomas. Br J Urol 57: 625~629, 1985
- 10) Lieber MM, Tomera KM and Farrow GM: Renal oncocytoma. J Urol 125: 481~485, 1981
- 11) Rainwater LM, Farrow GM and Lieber M M: Flow cytometry of renal oncocytoma: Common occurrence of deoxyribonucleic acid polyploidy and aneuploidy. J Urol 135: 1167~1171, 1986
- 12) Merino MJ and Livolsi VA: Oncocytomas of the kidney. Cancer 50: 1852~1856, 1982
- 13) 高士宗久・村瀬達良・後藤百万・三矢英輔・越川卓：Renal oncocytoma の1症例。泌尿紀要 31: 1445~1451, 1985
- 14) 山本 勝・宮崎 裕・山中雅夫・山元明治：腎 oncocytoma の1例。日泌尿会誌 76: 435, 1985
- 15) 梶谷雅春：Renal oncocytoma の1例。日泌尿会誌 76: 924, 1985
- 16) 前川たかし・成山陸洋・船井勝七・林 茂肇・根本 裕・中村健治・西本憲一：Calcified cystic renal oncocytoma の1例。日泌尿会誌 77: 1049, 1986
- 17) 岩下光一・寺田勝彦・谷川龍彦：Cystic pattern を呈した腎 Oncocytoma の1例。日泌尿会誌 77: 1232, 1986
- 18) Ambos MA, Bonsniak MA, Valensi QJ, Ma-dayag MA and Lefleur RS: Angiographic patterns in renal oncocytomas. Radiology 129: 615~622, 1978
- 19) Goiney RC, Goldenberg L, Cooperberg PL, Charboneau JW, Rosenfield AT, Russin LD, McCarthy S, Zeman RK, Gordon PB and Rowley BA: Renal oncocytoma: Sonographic analysis of 14 cases. AJR 143: 1001~1004, 1984
- 20) Lautin EM, Gorden PM, Friedman AC, McCormick JF, Fromowitz FB, Goldman MJ and Sugarman LA: Radionuclide imaging and computed tomography in renal oncocytoma. Radiol 138: 185~190, 1981
- 21) Talja MT, Kivisaari LM, Koivuniemi AP, Mäkinen JE and Lehtonen TA: Diagnostic difficulties in oncocyte-containing renal carcinoma. Scand J Urol Nephrol 20: 77~80, 1986
- 22) deKernion JB: Renal Tumors. Campbell's Urology, Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD and Stamey TA, 5th Vol 2, pp 1336~1338, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986

(1986年9月12日受付)