

腎 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例

齋藤 克幸¹, 島田 誠¹, 井上 克己¹, 椎木 一彦¹永田 将一¹, 小川雄一郎¹, 松原 英司¹, 前田 智子¹松本 祐樹¹, 国村 利明², 御子神哲也²¹昭和大学横浜市北部病院泌尿器科, ²昭和大学横浜市北部病院病理科A CASE OF MUCINOUS TUBULAR AND SPINDLE
CELL CARCINOMA OF THE KIDNEYKatsuyuki SAITO¹, Makoto SHIMADA¹, Katsuki INOUE¹, Kazuhiko SHIUKI¹,
Masakazu NAGATA¹, Yuichiro OGAWA¹, Eiji MATSUBARA¹, Tomoko MAEDA¹,
Yuki MATSUMOTO¹, Toshiaki KUNIMURA² and Tetsuya MIKOGAMI²¹The Department of Urology, Showa University Northern Yokohama Hospital²The Department of Pathology, Showa University Northern Yokohama Hospital

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) is a distinct entity in the World Health Organization classification of kidney tumors since 2004. Herein, we report a case of a patient with MTSCC of the kidney. A 48-year-old man visited our hospital with a chief complaint of occult blood in his urine, confirmed by urine occult blood reaction. Computed tomography revealed a solid tumor in the right kidney. The tumor was 40 × 38 mm in length and was slightly enhanced (cT1aN0M0). Therefore, we performed radical nephrectomy. On analysis of the resected specimen, we found that the number of comparatively small malignant cells had increased markedly, forming branched tubular cuboidal cells. Further more, positive results were obtained on staining the stroma with both PAS and alcian blue stains-characteristic of papillary renal cell carcinoma; however, extracellular mucinous material was found to be depleted. Therefore, we needed to differentiate between papillary renal cell carcinoma and MTSCC. Finally, on the basis of the immunohistochemical staining results-vimentin (+), CK34βE12 (-), and CD10 (-)-MTSCC was confirmed.

(Hinyokika Kyo 59 : 107-111, 2013)

Key words : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma, Kidney, Depletion of extracellular mucinous material

諸 言

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (以下 MTSCC) は 2004 年 WHO 分類にて新たに提唱された腎細胞癌の組織型である。以降, MTSCC の報告数は, 海外で 100 余例, 本邦では 20 余例が報告されている。その報告の中には, 病理組織所見や臨床経過などにおいて典型的とはいえない MTSCC の症例も散見されている。

今回われわれは腎癌の組織型として稀な MTSCC, なかでも粘液産生の少ない 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 48 歳, 男性

主訴 : 尿潜血陽性

既往歴 : 高血圧・扁桃周囲膿瘍

現病歴 : 2009 年 6 月, 健康診断にて尿潜血を指摘され当科を受診。CT にて腎結石とともに, 右腎に 40 ×

38 mm 大の腫瘍性病変を認めた。

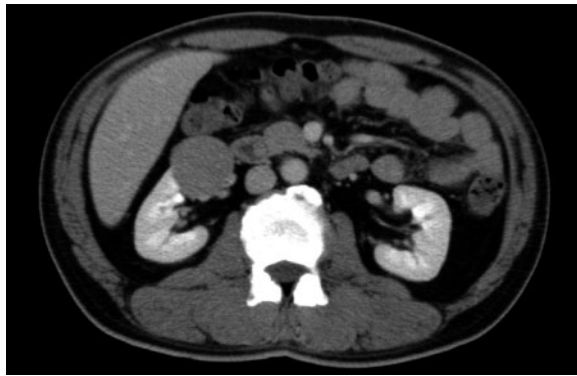
入院時現症 : 身長 166 cm, 体重 72.0 kg。腹部腫瘍を触知せず。

入院時検査所見 : WBC 6,120/μl, RBC 450 × 10⁴/μl, Hb 15.5 g/dl, Ht 43.8%, Plt 37.6 × 10⁴/μl, T-P 6.8 g/dl, BUN 13.6 mg/dl, Cre 0.9 mg/dl, GOT 30 IU/l, GPT 69 IU/l, LDH 139 IU/l, ALP 295 IU/l, AMY 43 IU/l, CRP 1.08 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.9 mEq/l, Cl 103 mEq/l。

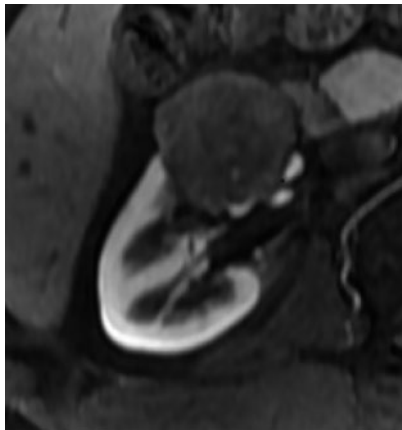
尿検査所見 : PH 5.5, 糖 (-), 蛋白 (+/-), 潜血 (2+), RBC 5~9/HPF, WBC 1~4/HPF, 尿細胞診 class II。

画像所見 : 腹部造影 CT にて右腎腹側に 40 × 38 mm 大の境界明瞭な充実性腫瘍を認め, 造影後期相 (Fig. 1a) で吸収値の上昇を示した。造影 MRI 検査でも, 腫瘍は T1 強調像 (Fig. 1b) の後期相・遅延相で淡い造影効果を認めた。胸腹部骨盤 CT にて他部位に転移性病変は認められなかった。

治療経過 : CT・MRI より右腎癌 (cT1bN0M0) の



a



b

Fig. 1. (a) Abdominal CT scans show the tumor in the right kidney that was solid tumor and had well-defined margins. (b) Abdominal MRI (T1 emphasis) shows the tumor that was enhanced slightly.

診断にて根治的腎摘出術を施行した。

肉眼的所見：腫瘍断面は灰白色充実性の腫瘍で、腎に限局し周囲脂肪織への浸潤は認めなかった。腫瘍径は $4.5 \times 4.0 \times 3.8$ cm (Fig. 2)。

病理組織学的所見：HE 染色では、境界明瞭な腫瘍

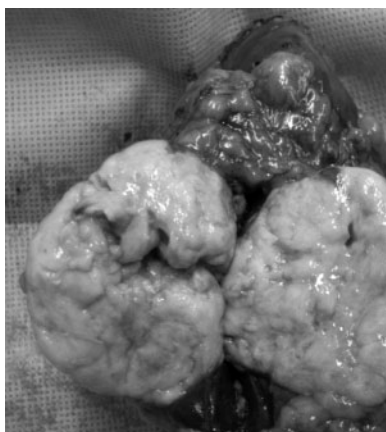


Fig. 2. Macroscopic appearance: the tumor was yellow, and there was no apparent invasion to the perinephric fat and the renal parenchyma.

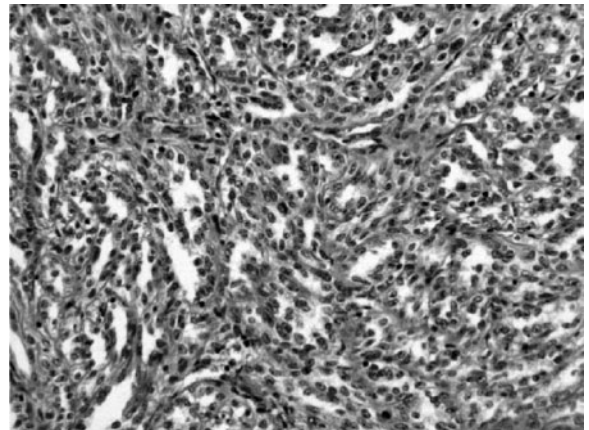


Fig. 3. The histological findings showed cells composed of spindle cells and cuboidal cells forming cords and tubules.

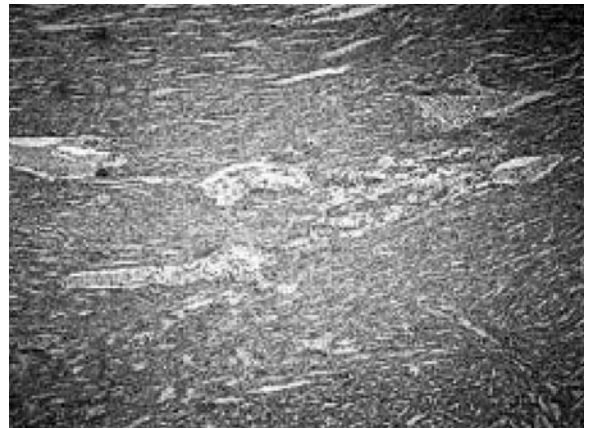


Fig. 4. Poor extracellular mucin appreciable by Alcian blue stain.

が圧排性に増殖していた。腫瘍内部では核小体が目立ち、大小不同のある類円形核を持つ、胞体が比較的狭い腫瘍細胞が、軽度虚脱した分岐する管腔を形成しながら充実性に増殖していた (Fig. 3)。腫瘍細胞間に泡沫状細胞の浸潤が認められた。間質は PAS 染色、alcan blue 染色ともに陽性であったが、管腔周囲への粘液産生は乏しかった (Fig. 4)。免疫組織染色では vimentin 染色陽性、CK34βE12 染色陰性（ごく一部陽性）、CD10 染色陰性であった (Fig. 5)。

以上から、mucinous tubular and spindle cell carcinoma, pT1b, INF, v (-), margin (-) と診断した。

術後経過：術後2年現在、再発・転移を認めず、外来経過観察中である。

考 察

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma は2004年 WHO 分類にて新たに提唱された腎細胞癌の組織型である¹⁾。1998年以降報告され始めた、核異型度の低い腫瘍細胞を認める特徴的な組織学的所見を呈する腎癌

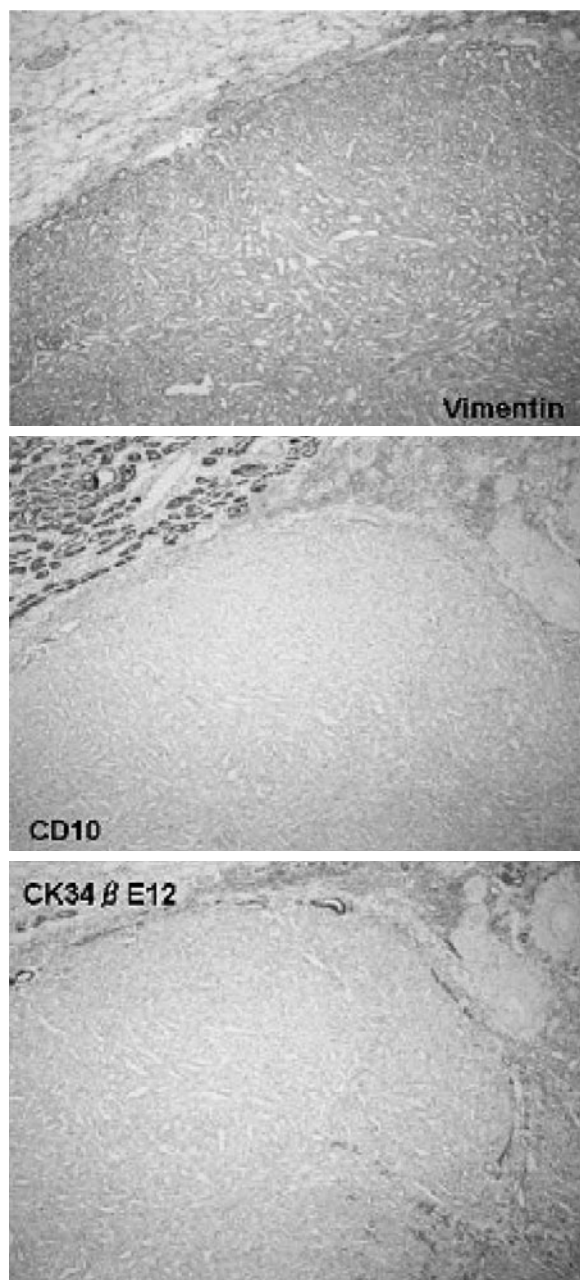


Fig. 5. Vimentin positivity, CK34 β E12 partly positivity, and CD10 negativity in the mucinous tubular and spindle cell carcinoma regions.

を基に, Parwani らが, “low-grade myxoid renal epithelial neoplasm with distal nephron differentiation”として腎癌の独立した分類として提唱したことを契機としている²⁾. 報告数の増加とともに, 臨床像・病理組織像など, 典型的な MTSCC とは異なる症例も認められている.

臨床的特徴としては, 女性に多く, 低悪性度腫瘍であり, 予後は良好とされている. しかし, 腎癌はすべての組織型において肉腫様変化をきたすことが知られており³⁾, 実際, MTSCC においても, 肉腫様変化をきたした症例が報告されている^{4,5)}. また近年, 肉腫

様変化を伴わずに遠隔転移や再発をきたした症例⁶⁾, high grade transformation をきたし死亡した症例⁷⁾も報告されている. Nafisa ら⁸⁾は肝とリンパ転移を起こした症例を報告しているものの, 組織学的所見は他の MTSCC と有意に変わったことはなく, 腫瘍の大きさや局所浸潤の有無が転移に関係があるのではないかと考察している. また, Khin ら⁹⁾は, 転移巣を生検し, 病理組織は紡錘形細胞成分単独であったことを報告している. ただ, 他の転移症例では low grade carcinoma であったとの報告もあり, すべての転移症例で生検が行われているわけではないため, 転移を有する症例の組織学的特徴を示すことは困難と述べている.

MTSCC の病理組織学的特徴としては, 核異型度の低い立方形あるいは紡錘形の細胞が, 豊富な粘液性の間質を背景に管状・束状に配列することが挙げられている. 細胞質は好酸性であることが多いとされ, 粘液は alcian blue 染色・PAS 染色に陽性とされており, 形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めることがあるとされている¹⁾. しかし, 組織型の多様性は多数報告されており⁸⁾, なかでも特徴とされる粘液産生が本症例のように少ない症例も少なからず報告されている¹⁰⁾. Samson ら¹¹⁾は, 17例の MTSCC を検討し, そのうち粘液産生が少ないものは7例であったことを報告している. その中で細胞異型—管状構造と紡錘形細胞—との比率はそれぞれ異なることも述べている. また, Hanan ら¹²⁾は, 粘液産生の多少のみならず, MTSCC には多様の病理組織像があるとし, 診断のために多様性を知っておくことの重要性を述べている.

MTSCC の組織学的鑑別疾患としては, 形態学的に後腎性腺腫・乳頭状腎細胞癌・集合管癌, 類肉腫癌・血管筋脂肪腫などが挙げられるが¹³⁾, なかでも乳頭状腎細胞癌との鑑別が困難なことが多いとされている. 乳頭状腎細胞癌のなかには肉腫様変化をきたすものもあり¹⁴⁾, 特に紡錘形細胞成分優位の MTSCC とは細胞異型のみでは鑑別困難とされ, 間質の粘液産生が重要との意見が多い. しかし, 本症例のように粘液産生が少ない例があることに加え, 稀ではあるが乳頭状腎細胞癌において粘液を産生する症例があることが報告されているため, 実際には粘液産生の有無のみでは鑑別困難とされている. そのため, 構造異型・細胞異型だけでは MTSCC の診断には至らないとされ, ほぼすべての症例で免疫組織学的検索が行われている.

MTSCC の発生起源は遠位尿細管由来とされてきたが, 近年 MTSCC は近位尿細管系マーカーである AMACR にも染色される症例が多いことが分かっている. Table 1 に本邦免疫染色報告例を示した. 遠位系マーカーは cytokeratin・EMA・vinculin, 近位系マーカーは AMACR のほか, CD10・villin であり,

Table 1. Immunohistochemical data of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney

年	2006	2007	2007	2008	2009	2009	2010	2010		2004
著者	黒田ら ¹³⁾	藤井ら ¹⁵⁾	佐藤ら ¹⁶⁾	山田ら ¹⁷⁾	加藤ら ¹⁸⁾	黒田ら ¹⁹⁾	高木ら ²⁰⁾	米増ら ²¹⁾	自験 例	WHO ¹⁾
Vimentin				+			—		+	+
CAM5.2				+			+			
AE1/AE3				+			+			
CK7		+		+	+					+
CK34βE12			+	+					—	
EMA	+	+		+	+					+
E-cadherin	+			—						
HMWK	+	—								
AMACR		+				+	+			
CD10	—			—			—	—	—	—
CD15	+			—				—		
	(<5%)									
Villin	—									—
他	UEA (+) Vinculin (+)	c-kit (-) RCCMa (-) CK10 (+)		CK19 (+)				Desmin (-) UEA-1 (-) PNA (+)		

発生源を決定することは困難であると思われる。本症例では、vimentin (+)・CK34βE12 (ごく一部+)・CD10 (-)であった。CD (-)とされる集合管癌は、他に AMACR (-)・集合管系マーカーの CK34βE12 (+)であるされている。しかし、細胞異型が強いため、管腔構造主体であり、細胞異型の弱い本症例からは除外された。また乳頭状腎細胞癌との鑑別は細胞・構造異型では判断困難であった。しかし、乳頭状腎細胞癌は CD10 (+)であることから、本症例を MTSCC と診断した。Sophie ら²²⁾も海外60例を集計している。それぞれ陽性率は、vimentin (55%)・EMA (81%)・AE1/AE3 (83%)・CK7 (91%)・CK19 (78%)・CD10 (9%)・CD15 (16%)・Tamm-Horsfall (0%)・Ulex (16%)・E-cadherin (93%)・AMACR (100%)と報告しており、その結果、免疫組織学的検査では、MTSCC の発生母地に関する評価はできないと述べている。

実際、免疫染色のみでは鑑別がつかず、染色体検査を行っている報告もある。1, 4, 6, 8, 9, 13~15, 22番染色体の欠損を認めることがあること⁶⁾や、乳頭状腎細胞癌に特徴的である7, 17番染色体のトリソミーやY染色体の消失はみられないこと²³⁾、淡明細胞癌に認められる3p25におけるVHL遺伝子の欠失がみられないこと²⁴⁾などが報告されている。しかし、染色体検査もまた、単独では乳頭状腎細胞癌との鑑別がつかないとされ、H-E染色や免疫染色との併用が必要と考えられる。

結 語

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma はまだ報告例が少ない。しかし、その数少ない報告の中でも、臨床像・病理組織像は多岐に及んでいる。本症例のように特徴的であるはずの粘液産生が少ない症例も存在しており、鑑別が困難であることも多い。

諸家の報告でも結論付けられているように、病理組織の多様性を知ることによって診断方法を確立し、臨床像・予後などを明らかにしていくためにも、今後も症例の積み重ねが重要であると思われる。

文 献

- 1) WHO classification Tumours of the Urinary System and Male and Genital Organs. Edited by Eble JN, Santer G, Epstein JI, et al. p 40, IARC Press, Lyon, 2004
- 2) Parwani AV, Husain AN, Epstein JI, et al.: Low grade myxoid renal epithelial neoplasms with distal nephron differentiation. *Hum Pathol* **32**: 506-512, 2001
- 3) Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al.: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* **183**: 131-133, 1997
- 4) Pillay N, Ramdial PK, Cooper K, et al.: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with aggressive histomorphology—a sarcomatoid variant—. *Hum Pathol* **39**: 966-969, 2008
- 5) Dhillon J, Amin MB, Selbs E, et al.: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. *Am J Surg Pathol* **33**: 44-49, 2009
- 6) Rakozzy C, Schmahl GE, Bogner S, et al.: Low grade

- tubular-mucinous renal neoplasms : morphological, immunohistochemical, and genetic features. *Mod Pathol* **15** : 1162-1171, 2002
- 7) 山口直則, 黒田直人, 今村好章, ほか : 腎 High grade transformation of mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例. *日臨細胞会誌* **47** : 218, 2008
 - 8) Ursani NA, Robertson AR, Schieman SM, et al. : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney without sarcomatoid change showing metastases to liver and retroperitoneal lymph node. *Hum Pathol* **42** : 444-448, 2011
 - 9) Thway K, du Parc J, Larkin JMG, et al. : Metastatic renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma : atypical behavior of a rare, morphologically bland tumor. *Ann Diagn Pathol* **16** : 407-410, 2012
 - 10) Fine SW, Argani P, Epstein JI, et al. : Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* **30** : 1554-1560, 2006
 - 11) Fine SW, Argani P, DeMarzo AM, et al. : Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* **30** : 1554-1560, 2006
 - 12) Farghaly H : Mucin poor mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney, with nonclassic morphologic variant of spindle cell predominance and psammomatous calcification. *Ann Diagn Pathol* **16** : 59-62, 2012
 - 13) 黒田陽子, 介川雅之, 小保方和彦, ほか : 稀な低悪性度腎癌 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma の病理学的検討. *同愛医誌* **24** : 115-120, 2006
 - 14) Delahunt B and Eble JN : Papillary renal cell carcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* **10** : 537-544, 1997
 - 15) 藤井靖久, 駒井好信, 大久保雄平, ほか : 「腎癌」の発生メカニズムの多様性を示唆する 3 症例 RCC associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions, clear cell variant of epithelioid angiolipoma, および mucinous tubular and spindle cell carcinoma. *腎癌研会報* **32** : 25-27, 2007
 - 16) 佐藤悠佑, 森本裕彦, 福原 浩, ほか : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *泌尿器外科* **20** : 947-950, 2007
 - 17) 山田壮亮, 谷本昭英, 島尻正平, ほか : 腎の mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 症例. *診断病理* **25** : 121-141, 2008
 - 18) Kato M, Soga N, Arima K, et al. : 腎のムチン管状および紡錘細胞癌の 1 例 (a case of renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma). *Int J Urol* **16** : 699-701, 2009
 - 19) 黒田直人 : 近年同定された稀な腎腫瘍の紹介. *高知医師会医誌* **15** : 26-36, 2010
 - 20) 高木公暁, 山田住輝, 宇野雅博, ほか : 腎 mucinous tubular and spindle cell carcinoma の 1 例. *泌尿紀要* **56** : 159-162, 2010
 - 21) 米増博俊, 宋 裕賢, 甲斐友喜, ほか : 腎粘液管状紡錘細胞癌 (mucinous tubular and spindle cell carcinoma) の 1 例. *診断病理* **27** : 257-260, 2010
 - 22) Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, et al. : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma : a report 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch* **447** : 978-983, 2005
 - 23) Cossu-Rocca P, Eble JN, Delahunt B, et al. : Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* **19** : 488-493, 2006
 - 24) Weber A, Srugley J and Moch H : Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney : a molecular analysis. *Pathology* **24** : 453-459, 2003

(Received on June 25, 2012)

(Accepted on September 10, 2012)