

Stauffer 症候群を呈した IL-6 産生嫌色素性腎細胞癌の 1 例

吉野 干城¹, 板倉 彩子^{1*}, 藤川慎之介^{1*}, 齋藤 旭^{1*}
大島 勝太¹, 川上 一雄¹, 杉谷 智之¹, 山本 智彦²
永見 太一³, 安本 博晃⁴

¹島根県立中央病院泌尿器科, ²島根県立中央病院病理組織診断科

³島根大学医学部附属病院泌尿器科, ⁴広島西医療センター泌尿器科

A CASE OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA PRODUCING INTERLEUKIN-6 WITH STAUFFER SYNDROME

Tateki YOSHINO¹, Ayako ITAKURA¹, Shinnosuke FUJIKAWA¹, Asahi SAITOH¹,
Shota OSHIMA¹, Kazuo KAWAKAMI¹, Tomoyuki SUGITANI¹, Tomohiko YAMAMOTO²,
Taichi NAGAMI³ and Hiroaki YASUMOTO⁴

¹The Department of Urology, Shimane Prefectural Central Hospital

²The Department of Pathology, Shimane Prefectural Central Hospital

³The Department of Urology, Shimane University Faculty of Medicine

⁴The Department of Urology, Hiroshima-Nishi Medical Center

A 41-year-old male consulted a local doctor with fever and left flank pain. He was introduced to our hospital for a left renal mass detected by ultrasonography. Blood analysis revealed elevated white blood cell count, C-reactive protein, bilirubin and aspartate transaminase. Computed tomography demonstrated a left renal mass (expansive growth), which was 11 cm in maximum diameter and enhanced moderately at the corticomedullary phase. Neither distant metastasis, infectious findings nor hepatobiliary abnormalities were observed. The patient underwent laparoscopic radical nephrectomy with a clinical diagnosis of non-clear cell renal cell carcinoma cT2bN0M0 with Stauffer syndrome. The surgery required 186 minutes of insufflation, and estimated blood loss and specimen weight were 44 ml and 695 g, respectively. There were no complications. Histopathological diagnosis was chromophobe renal cell carcinoma-classic pattern (ChRCC-C), which was producing interleukin-6 in the tumor cytoplasm immunohistochemically. Postoperatively, there was early defervescence with complete resolution of the Stauffer syndrome. No relapse or liver dysfunction has occurred at 5 years after operation. To our knowledge, this is the first reported case in the literature of ChRCC accompanied by Stauffer syndrome.

(Hinyokika Kiyō 69 : 215-220, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_8_215)

Key words : Stauffer syndrome, Chromophobe renal cell carcinoma, IL-6, Paraneoplastic syndrome, Liver dysfunction

緒 言

Stauffer 症候群は腎細胞癌に伴う腫瘍随伴症候群で肝転移に原因しない肝機能障害であり, 1961年に Stauffer が初めて報告した¹⁾. IL-6 に関連する免疫反応が原因として疑われているが, まだ, 不明な点も多い. Stauffer 症候群の頻度は腎細胞癌症例の6.9~15%とされ^{2,3)}, 腎摘除術により60%程度の患者は軽快することが報告されている⁴⁾. また, 嫌色素性腎細胞癌 (chromophobe renal cell carcinoma; ChRCC) は嫌色素性細胞の有無により古典的パターン (classic pattern; ChRCC-C) と好酸性パターン (eosinophilic pattern; ChRCC-E) に分類され⁵⁾, 後者は好酸性細胞

腎腫瘍, 特に腎オンコサイトーマ (Renal oncocytoma; RO) との鑑別が問題となる. 今回, Stauffer 症候群を呈したIL-6 産生嫌色素性腎細胞癌の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 41歳, 男性

主 訴 : 発熱, 左側腹部痛

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 幼少期に左斜視手術

内 服 : なし

現病歴 : 3日前からの発熱, 左側腹部痛を主訴に近医を受診. 腹部超音波検査にて左腎腫瘍を疑われ, 当科を紹介受診された.

現 症 : 身長 169 cm, 体重 70 kg, Body mass index

* : 初期臨床研修医

24 kg/m², 血圧 120/80 mmHg, 脈拍82/分・整, 体温 38.2°C. 四肢および体幹に圧痛などの特記異常を認めず. 眼球結膜に黄染を認めず.

検体検査所見: 血液検査ではWBC 16,250/ μ l, Hb 15.7 g/dl, RBC 486×10^4 / μ l, Ht 44.3%, Plt 25.6×10^4 / μ l, TP 7.3 g/dl, Alb 4.2 g/dl, T-bil 2.6 mg/dl, AST 90 U/l, ALT 25 U/l, LDH 714 U/l, Cre 0.75 mg/dl, BUN 15.2 mg/dl, Na 135.6 mmol/l, K 4.0 mmol/l, Cl 91.5 mmol/l, CRP 16.2 mg/dl, プロトロンビン時間 (PT) 12.2秒と炎症反応および肝胆道系酵素の上昇を認めた. そのほか, 尿検査, 尿細胞診, 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP, SCC, PSA), 血液および尿の細菌培養検査に異常はみられなかった.

画像検査所見: 腹部造影 CT (Fig. 1A) では, 左腎中部から下極外に至る $11 \times 7.2 \times 7.7$ cm の膨張性発育腫瘍を認めた. 腫瘍は皮髄相で中等度の不均一な造影効果を示し, 実質相で造影剤の wash out を観察した. 単純 MRI の拡散強調像 (Fig. 1B) で腫瘍は不均一な高信号および同部の ADC 低下が観察された. また, 腫瘍内部には造影 CT で造影効果のない低信号域

がみられ, 同部は MRI の T1, T2 強調像でそれぞれ低および高信号を認め, 腫瘍内出血や壊死が疑われた. そのほか所属リンパ節や遠隔臓器への転移所見はみられず, 非淡明細胞型腎細胞癌 cT2bN0M0 (腎癌取り扱い規約 第5版⁶⁾) の診断に至った. また, 明らかな感染を示唆する所見や肝胆道系の器質的異常を認めなかった.

治療経過: 発熱および一部の肝胆道系酵素の上昇は持続していたが全身状態は良好であった. 以上より Stauffer 症候群を含む腫瘍随伴症候群と診断し, 腹腔鏡下左腎摘除術 経腹膜到達法を実施した. 術中, 腫瘍の直接浸潤を疑わせる腸腰筋やフランクパッドなどへの強固な癒着は観察されなかった. 腫瘍は外側への突出がみられたため, 外側円錐筋膜を腎側につけるラインで剥離した. 気腹時間は186分, 出血量は 44 ml, 摘出検体重量は 695 g であった.

病理所見: 左腎の剖面所見 (Fig. 2A) では, 境界明

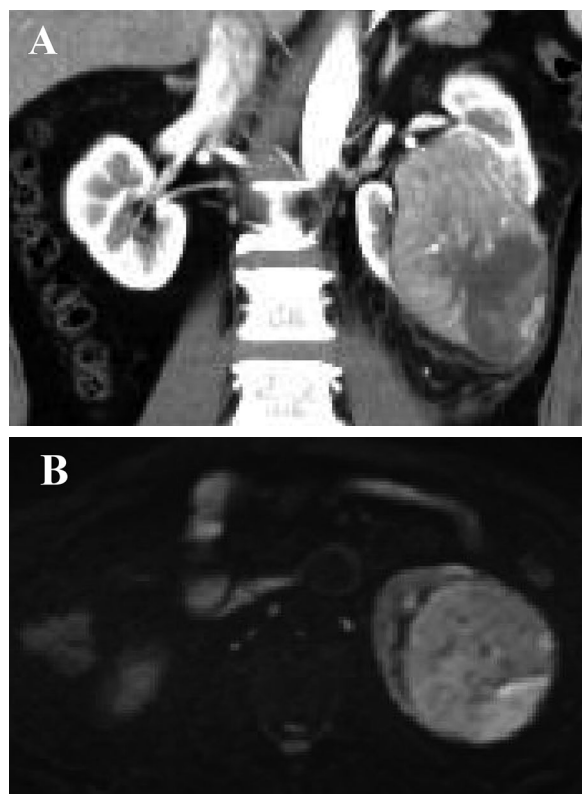


Fig. 1. A. Enhanced computed tomography (coronal section) demonstrated a left renal mass, which was 11 cm in maximum diameter and enhanced moderately at the cortico-medullary phase. B. Magnetic resonance imaging (axial section, diffusion-weighted imaging) exhibited heterogeneous diffusion coefficients of the mass.

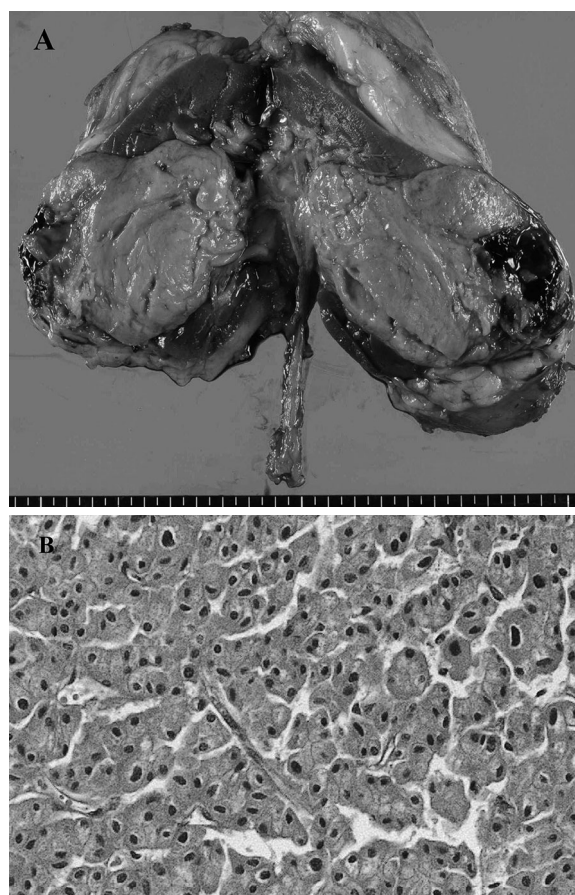


Fig. 2. A. In the cut surface of the resected specimen, the tumor was beige in color and well circumscribed. B. Microscopically, the tumor predominantly consisted of nesting growth pattern, and the tumor cells, which contained small eosinophilic cells and large pale cells, had a granular eosinophilic cytoplasm. Perinuclear halos were occasionally seen. Hematoxylin and eosin staining, original magnification $\times 400$.

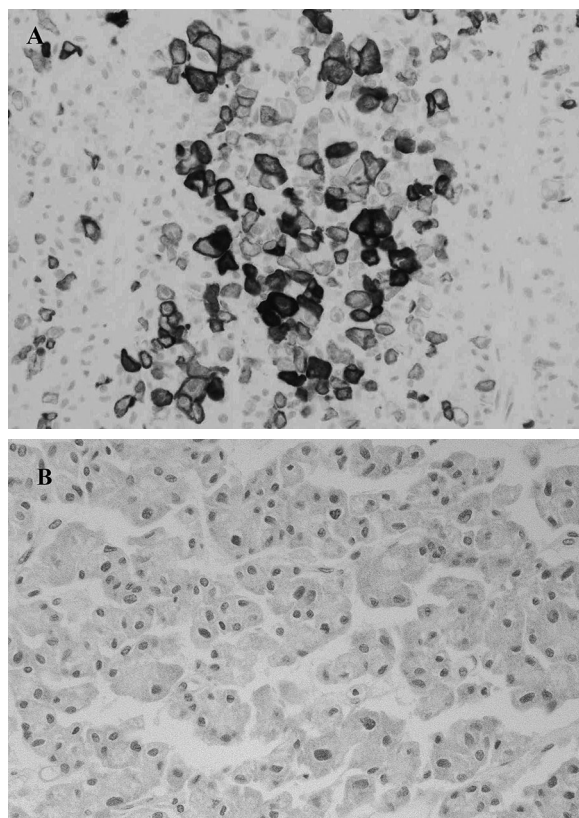


Fig. 3. A. Tumor cells are focally positive for CK7 in the cell membrane and cytoplasm. Original magnification $\times 400$. B. Immunohistochemical staining for IL-6 was slightly positive in the tumor cytoplasm. Original magnification $\times 400$.

瞭なベージュ色を呈する腫瘍を認め、内部に一部出血がみられた。HE 所見 (Fig. 2B) では好酸性顆粒状細胞質を有する細胞の充実胞巣状構築を認め、軽度であるが核の大小不同、核縁不整、Perinuclear halo、2 核が観察された。また、少数ではあるが細胞膜の明瞭な大型の pale cell も散見された。以上より好酸性細胞腎腫瘍の鑑別目的に免疫組織化学およびコロイド鉄染色を施行した。その結果、CD117, MOC31, コロイド鉄は陽性、cytokeratin 7 (CK7) (Fig. 3A) は限局陽性で細胞膜や細胞質に発現が観察された。そのほか vimentin, carbonic anhydrase 9 (CA9), cathepsin K は陰性であり、最終的に ChRCC-C, pT2b, WHO/ISUP Grade X, Fuhrman G2, INFa, v0, ly0, eg, fc1, im0, rc-inf0, rp-inf0, s-inf0, RM0 (腎癌取り扱い規約 第 5 版⁶⁾) の診断に至った。腎杯や腫瘍周囲の外側円錐筋膜への浸潤所見はみられなかった。また、肉腫様変化、ラブリド変化および壊死も観察されなかった。

Stauffer 症候群を含む腫瘍随伴症候群を疑っていたことより IL-6 の関与を考慮した。しかし、術前に血中 IL-6 の測定は未施行であったため、抗 IL-6 抗体 (Rabbit polyclonal, 209-401-310; Rockland Immuno-

chemicals, Rockland, ME, USA) による免疫組織化学を実施した。染色条件はメーカー推奨に従い、抗原賦活なし、抗体濃度 1 : 500 とした。その結果、非癌部ではほぼ発現はみられなかったが、癌部の細胞質において IL-6 の弱い発現が観察され (Fig. 3B), IL-6 産生 ChRCC-C の診断に至った。

術後経過: 合併症はみられず、術後 9 日目に退院された。術後、発熱、炎症反応および肝胆道系酵素はいずれも改善し、基準値範囲内に復した。術後 5 年現在、再発転移、炎症反応高値および肝胆道系酵素異常は認めていない。

考 察

Stauffer 症候群は 1961 年に Stauffer が初めて記載した¹⁾。これは、腎細胞癌の腫瘍随伴症候群で肝転移によらない肝機能障害と定義され、この肝機能障害は黄疸を伴わないものとされた。具体的には肝脾腫に加え、肝逸脱酵素 (AST, ALT), ビリルビン, ALP, γ -GTP, 血小板数の上昇, アルブミン低下, PT 延長などを示し、発熱、側腹部痛、倦怠感などの症状がみられる。Stauffer 症候群の頻度は腎細胞癌症例の 6.9~15% との報告があり^{2,3)}、1961 年以降の報告としては 100 症例以上あるとされている⁷⁾。近年、腎細胞癌以外では前立腺癌、血液腫瘍、脾癌、平滑筋肉腫、膀胱癌などでの Stauffer 症候群の報告がみられる⁷⁾。狭義の Stauffer 症候群の定義は腎細胞癌に限定していたが、他臓器の悪性腫瘍でも同様の病態がみられることより現実を反映していないとする意見もあり、Fontes-Sousa らにより Stauffer 症候群の新たな診断基準 (Table) が提唱されている⁷⁾。また、以前の定義では黄疸を伴わないものとされていたが、黄疸の合併が稀ではないこともあり、彼らが提唱する診断基準での jaundice variant では黄疸の有無は問わないとされている。

Stauffer 症候群の 65 例の review によると、明らかな性差はなく、腎細胞癌の組織型については大多数が淡明細胞型であるが、乳頭状と肉腫様がわずかに報告さ

Table. Proposed updated diagnostic criteria for Stauffer syndrome by Fontes-Sousa, M. et al.⁶⁾

- ・組織学的に悪性腫瘍が証明されていること。
- ・肝機能障害があること。プロトロンビン時間延長、黄疸、皮膚掻痒、尿中色素沈着が存在する場合もある。
- ・肝転移や転移腫瘍による肝や胆道の圧排がないこと。
- ・原発腫瘍への治療後数カ月までに肝機能障害が自然改善すること。肝内胆汁うっ滞を来す他の原因が除外されていること。
- ・肝以外に転移病変がある場合、全身療法により肝機能障害が改善することがある。
- ・肝脾腫が存在することがある。

れている^{8,9)}。われわれが渉猟した結果、Stauffer 症候群を伴う嫌色素性腎細胞癌は2015年に2例の口演抄録^{10,11)}を認めるが、論文報告はこれまでみられず、自験例が第1例目と思われた。また、原発巣の腫瘍径については大径の症例が比較的多数であるが、4 cm 以下の小径の報告もみられる¹²⁾。

Stauffer 症候群の機序として IL-6、IL-11 やそのほかのサイトカインによる免疫反応の関与が指摘されており、なかでも中心的役割として疑われている IL-6 は最も精査が行われている¹³⁾。In vitro で IL-6 は腎細胞癌からの autocrine にて腫瘍細胞の増殖に関与する¹⁴⁾など癌細胞の生物学的活性に影響を与えることが指摘されている。また、炎症性サイトカインでもある IL-6 により CRP、ハプトグロビンなどの蛋白合成が肝で促進されるので、腫瘍による IL-6 の過剰産生が肝機能障害を惹起する可能性が述べられている^{7,15,16)}。Stauffer 症候群を伴う転移性腎細胞癌の3症例に対して、Blay らは抗 IL-6 モノクローナル抗体を21日間に渡って連日投与し、CRP、ハプトグロビン、ALP の投与中の低下および投与終了後の再上昇を報告している¹³⁾。本論文の結果からも in vivo で IL-6 が Stauffer 症候群の構成因子に比較的大きな影響を与えていることは過言ではないと思われる。しかし、転移性腎細胞癌症例の50~80%、限局性腎細胞癌の24%で血中 IL-6 値が上昇しているとの報告があり^{17,18)}、前述した Stauffer 症候群の発症頻度(6.9~15%)を考えると、IL-6 が発症機序の中心的役割を担うにしても他の factor の関与が否定できない印象である。

予後に関して、限局性および転移性腎細胞癌では血中 IL-6 濃度は不良な経過と正の相関を示すことが報告されている^{17,18)}。腫瘍随伴症候群を有する腎細胞癌症例は有さない症例に比較し、有意に血中 IL-6 値が高値であったとされている¹³⁾。血中 IL-6、CRP¹⁸⁾、腫瘍随伴症候群¹⁵⁾および Stauffer 症候群^{2,19)}はいずれも腎細胞癌の予後不良因子として報告されているが、先述したように CRP、腫瘍随伴症候群、Stauffer 症候群はすべて血中 IL-6 との関連が示唆されているため、これら4つの因子は独立したものではなく、互いに相関のある一連の因子とも考えられる。自験例は術前に IL-6 の血中濃度測定が未実施であり、摘出検体組織で IL-6 の免疫組織化学を追加した。非癌部では発現が確認できなかったが、癌部において IL-6 の発現がみられたことより腎細胞癌からの IL-6 産生が考えられた。よって、自験例も腎細胞癌において IL-6 の産生が観察されるなど予後不良因子がみられたが、嫌色素性腎細胞癌の本来の生物学的態度である低悪性腫瘍が影響したからなのか、幸いにして術後5年現在、再発を認めていない。

治療法に関して腫瘍随伴症候群であるため、Stauffer 症候群に対する特別な治療法はなく、腎細胞癌の外科的切除が有効とされる。手術を実施した症例の60%程度で術後に肝機能が正常化したとされる⁴⁾。また、近年は腎細胞癌に対する薬物療法の有効性も報告されている。伊藤らは、cytoreductive nephrectomy を実施するも IL-6 高値、肝機能異常が改善せず、アキシチニブに続いてニボルマブを使用し、いずれの値も低下したことを報告している²⁰⁾。Zarrabi らは、転移性腎細胞癌に対して、イピリマブおよびニボルマブ併用療法を先行し、腎摘除術を行うことによって肝機能異常が改善したとしている²¹⁾。また、Stauffer 症候群を伴う腎細胞癌で腎摘後に肝機能が正常化しなかった群では90%の症例に転移が生じ、1年生存率も26%と低かったことを Palapattu らが報告している¹⁵⁾。したがって、術後も血中 IL-6 高値や肝機能障害が持続する場合は、薬物療法の早期開始の検討を推奨する意見もある²⁰⁾。

ChRCC は腎細胞癌全体の約5%の頻度で1985年に初めて報告され¹⁾、古典的亜型と好酸性亜型に分類されていた。しかし、両者を区別するための好酸性細胞などの割合に精確な定義がないことや大型の pale cell の有無で分けたとしても予後に有意差がなく、分類することに臨床的意義が少ないことから2022年7月に発刊された WHO 分類第5版では亜型(subtype)分類は行わないことが明記されている²²⁾。加えて充実性構築、乳頭状などの組織パターンと同列の組織パターンの一種として古典的および好酸性パターンが示されている²³⁾。

ChRCC-E は好酸性細胞腎腫瘍、特に RO との病理学的鑑別に難渋することがあると以前より報告されている⁶⁾。自験例の腫瘍は eosinophilic cell および pale cell がみられたことより ChRCC-C の診断に至った⁵⁾が、eosinophilic cell が大多数であり、好酸性細胞腎腫瘍との鑑別を必要とした。ChRCC-E と RO の病理組織学的類似点として好酸性顆粒状細胞質を有する細胞の充実胞巣状構築、軽度の核異型(ROの一部でもみられる)、核分裂像に乏しいなどの指摘があり²⁴⁾、HE 所見のみで両者を区別することは困難であり、challenging との表現もみられる。免疫組織化学的には CK7 が ChRCC で比較的感受性が高く、以前より鑑別に有用とされていたが、ROの一部でも限局陽性が報告されている⁶⁾。いずれの腫瘍も遠位ネフロンの性質を有するため、鋭敏に分類可能かつ汎用性の高い抗体はないとの意見がある²⁴⁾。自験例は細胞膜の明瞭な大型の pale cell や perinuclear halo などの HE 所見に加え、CK7 の陽性および vimentin の陰性所見を認め、ChRCC-C の診断に至った。そのほか、ChRCC と RO に関連する病態として、HE 所見は RO だが、免

疫組織化学的には ChRCC の特徴を示す ChRCC oncocytic variant という疾患概念が提唱されている²⁵⁾。また, ChRCC と RO の成分が同時に存在するハイブリッド腫瘍 HOCT (hybrid oncocytic/chromophobe tumor) という病態があり, この一部は Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群との関連が指摘されている^{24,26)}。自験例は線維毛包腫や多発性肺嚢胞を認めず, 第一親等に BHD 症候群がみられなかった。よって, The European BHD Consortium の診断基準²⁷⁾を満たさず, BHD の可能性は低いと判断した。WHO 分類第5版では, ChRCC と RO および他の独立組織型のいずれにも入らない, または報告例が少ないか診断基準が明確でない分類不能・雑多な好酸性細胞腎腫瘍をまとめた other oncocytic tumours of the kidney という項目が新たに設定され, HOCT は本項目に含まれている²⁸⁾。HOCT のように ChRCC と RO には互いにオーバーラップした病態も存在し, 両者を取り巻く状況は複雑である。われわれ臨床医も, 両者の病理学的鑑別には困難な側面があることを認識しておくべきと考える。また, ChRCC-C はきわめて稀に神経内分泌分化を示すことが報告されている²⁹⁾。さらに Stauffer 症候群を伴った腎細胞癌以外の他臓器の神経内分泌腫瘍の報告もみられる³⁰⁾。自験例は明らかな神経内分泌化を認めず, 免疫組織化学的にも神経内分泌マーカー (chromogranin, synaptophysin, CD56) は陰性であった。しかし, ChRCC-C と Stauffer 症候群の共通因子としての神経内分泌化の可能性については興味深く, 症例の集積を待ちたい。

結 語

Stauffer 症候群を呈した IL-6 産生嫌色素性腎細胞癌古典的パターンの1例を経験し, 治療結果および文献的考察を含め報告した。自験例は腎摘除術にて炎症反応および肝胆道系酵素高値が速やかに改善した。担癌の肝機能障害に対する鑑別の1つとして Stauffer 症候群も念頭に置くべきであると考えられた。また, 嫌色素性腎細胞癌 好酸性パターンと腎オンコサイトーマは病理学的鑑別に難渋することがあることを臨床医も認識しておく必要がある。

本論文の要旨は, 第10回 山陰泌尿器内視鏡研究会において報告した。

謝 辞

病理診断に関してご教授頂きました原三信病院 病理診断部 林 博之先生に深謝申し上げます。

文 献

1) Stauffer MH: Nephrogenic hepatosplenomegaly.

- Gastroenterology **40**: 694, 1961
- 2) Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al.: Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* **119**: 468-471, 1978
 - 3) Prommer E: Prostate cancer and liver dysfunction: a case of cytokine dysregulation. *J Pain Symptom Manage* **34**: 225-226, 2007
 - 4) Steven CC and Brian RL: Malignant Renal Tumors. In: Campbell-Walsh Urology. Edited by Alan WP, et al. 10th ed, pp 1438, Saunders, Philadelphia, 2012
 - 5) Hes O and Trpkov K: Do we need an updated classification of oncocytic renal tumors? *Mod Pathol* **35**: 1140-1150, 2022
 - 6) 腎癌取り扱い規約 第5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集. メディカルレビュー社, 東京, 2020
 - 7) Fontes-Sousa M, Magalhães H, da Silva FC, et al.: Stauffer's syndrome: a comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol* **36**: 321-326, 2018
 - 8) Yong TL, Birks SE and Rudinski C: Stauffer's syndrome. *ANZ J Surg* **78**: 1138-1139, 2008
 - 9) 上山裕樹, 井口 亮, 金丸聰淳, ほか: Stauffer syndrome を伴う肉腫様腎細胞癌根治術後肺転移に対して IFN- α が著効した1例. *泌尿紀要* **57**: 237-241, 2011
 - 10) Wei C, Chen N, Ferreira G, et al.: Stauffer's syndrome: an unusual presentation with jaundice. *Am J Gastroenterol: Abstract* **147**, 2015
 - 11) Niyazi F, Jafri S, El A, et al.: Stauffer's syndrome: renal cell carcinoma presenting as abnormal LFTs. *Am J Gastroenterol: Abstract* **735**, 2015
 - 12) Chavarriaga J, Fakih N, Cataño J, et al.: Stauffer syndrome, clinical implications and knowledge gaps, does size matter?: case report. *BMC Urol* **20**: 105, 2020
 - 13) Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al.: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* **72**: 424-430, 1997
 - 14) Miki S, Iwano M, Miki Y, et al.: Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. *FEBS Lett* **250**: 607-610, 1989
 - 15) Palapattu GS, Kristo B and Rajfer J: Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* **4**: 163-170, 2002
 - 16) Sharma N, Darr U, Darr A, et al.: Stauffer syndrome: a comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. *Cureus* **11**: e6032, 2019
 - 17) Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al.: Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal-cell carcinoma. *Cancer Res* **52**: 3317-3322, 1992
 - 18) Hrab M, Olek-Hrab K, Antczak A, et al.: Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) concentration prior to total nephrectomy are prognostic factors in localized renal cell carcinoma (RCC). *Rep Pract Oncol Radiother* **18**: 304-309, 2013

- 19) Walsh PN and Kissane JM: Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* **122**: 214, 1968
- 20) 伊藤歌織, 高森大樹, 秋岡貴弘, ほか: 転移性腎癌に伴う Stauffer 症候群様の所見が分子標的治療により改善した 1 例. *泌尿紀要* **67**: 309-312, 2021
- 21) Zarrabi K, Masic S, Schaefer C, et al.: Neoadjuvant checkpoint inhibition in renal cell carcinoma associated Stauffer's syndrome. *Urol Case Rep* **25**: 101077, 2020
- 22) Lobo J, Ohashi R, Amin MB, et al.: WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology* **81**: 426-438, 2022
- 23) Hartmann A, Gill AJ, Lobo J, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Urinary and male genital tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5th ed.: vol 8)
- 24) 古屋充子: 嫌色素性腎細胞癌, オンコサイトーマ, ハイブリッド腫瘍. *病理と臨* **35**: 921-927, 2017
- 25) Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol* **46**: 49-55, 2013
- 26) 大橋瑠子, 大江知里, 橋立英樹, ほか: Oncocytic and chromophobe renal tumor の鑑別診断. *診断病理* **40**: 18-31, 2023
- 27) Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al.: Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* **10**: 1199-1206, 2022
- 28) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Urinary and male genital tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5th ed.: vol 8)
- 29) Alaghebandan R, Williamson SR and Hes O, et al.: The histologic diversity of chromophobe renal cell carcinoma with emphasis on challenges encountered in daily practice. *Adv Anat Pathol* **29**: 194-207, 2022
- 30) Mehta D, Chugh P, Chawla L, et al.: Paraneoplastic hepatopathy associated with gastrointestinal carcinoid. *ACG Case Rep J* **4**: e1-e4, 2017

(Received on August 19, 2022)
(Accepted on April 10, 2023)

Editorial Comment

肝機能障害と IL-6 上昇を伴う腫瘍随伴症候群である Stauffer 症候群では、腎細胞癌の合併の場合、専ら淡明細胞型腎細胞癌の報告が多く、嫌色素性腎細胞癌を合併した報告は2015年に2例の口演抄録を認めるのみでまとまった論文報告はこれまでありません。本報告は嫌色素性腎細胞癌としては世界で第1例目の貴重な症例報告です。

2022年7月に腎腫瘍 WHO 分類第5版が発刊されました。最大の改定点の1つが、嫌色素性腎細胞癌をはじめとする oncocytic and chromophobe renal tumor の診断基準および取扱いの変更です。従来、嫌色素性腎細胞癌を古典的亜型と好酸性亜型に分けていましたが、新 WHO 分類では臨床的意義が乏しいことからこれらを亜型とは規定しないことになり、嫌色素性腎細胞癌で取りうる多くの組織パターンのうちの1つが古典的パターンあるいは好酸性パターンであることが記載されました。好酸性パターンは他の好酸性細胞腫瘍の像を取る腎腫瘍組織型との鑑別を要し、熟練した病理医でもしばしば病理診断が困難なことがあります。本症例報告は、嫌色素性腎細胞癌の病理学的診断基準および古典的・好酸性パターンの取扱い、WHO 分類第5版における新設定項目であるその他の腎好酸性細胞腫瘍 other oncocytic of the kidney という枠組みおよび腎好酸性細胞腫瘍の分類上・病理診断上の問題点、嫌色素性腎細胞癌様の腫瘍を高頻度に合併する Birt-Hogg-Dubé 症候群についても系統的に言及した非常に教育的内容となっています。また、Stauffer 症候群は腎細胞癌以外の神経内分泌腫瘍によって引き起こされることがあり、嫌色素性腎細胞癌でもごく稀に神経内分泌分化を示すことがあることから Stauffer 症候群の成因と神経内分泌分化との関連についても議論されています。

本論文が読者の先生方の Stauffer 症候群と腎腫瘍病理分類への理解を深めることに役立ち、日常診療の一助になることを期待します。

新潟大学医学部臨床病理学
大橋瑠子