

両側多発腎腫瘍を呈した Renal oncocytosis の 1 例

松岡 崇志¹, 鈴木 一生¹, 鈴木 良輔¹, 福永 有伸¹
土肥洋一郎¹, 杉野 善雄¹, 井上 幸治¹, 川喜田睦司¹
山下 大祐², 今井 幸弘²

¹神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

²神戸市立医療センター中央市民病院病理検査科

A CASE OF RENAL ONCOCYTOSIS WITH BILATERAL MULTIPLE RENAL MASSES

Takashi MATSUOKA¹, Issei SUZUKI¹, Ryosuke SUZUKI¹, Arinobu FUKUNAGA¹,
Yoichiro TOHI¹, Yoshio SUGINO¹, Koji INOUE¹, Mutsushi KAWAKITA¹,
Daisuke YAMASHITA² and Yukihiro IMAI²

¹The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

²The Department of Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

A 63-year-old man with microscopic hematuria underwent contrast-enhanced CT, which showed multiple bilateral renal masses. Percutaneous biopsy results indicated renal oncocytosis. The tumors remained unchanged for 3 years. Renal oncocytosis is a very rare tumor, but it is an established disease entity characterized by numerous oncocytic tumors and diffuse (sporadic) renal parenchymal epithelial oncocytic changes on an analysis histopathology. Although renal oncocytosis can be sporadic or part of Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS), our case did not associate with BHDS because of absence of lung cyst. (Hinyokika Kiyo 65 : 111-116, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_4_111)

Key words : Renal mass, Renal oncocytosis

緒 言

Renal oncocytosis は近年確立された疾患概念であり、腎実質が広範に無数の好酸性の結節で置換される非常に稀な病理学的状態である¹⁻³⁾。

今回両側の多発腎腫瘍として同定され、経皮的腎生検により診断、3年間経過観察のみで対応できている renal oncocytosis の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 63歳, 男性

主 訴 : 尿潜血陽性

既往歴 : 高血圧 下肢静脈血栓症

現病歴 : 検診で尿潜血を指摘され、精査目的で当科紹介となった。再検した尿検査では尿潜血なく、採血でも Cr : 0.69 mg/dl など大きな異常を認めなかった。そこで造影 CT を施行したところ両側性の多発腎腫瘍を認めた。

画像所見 : 造影 CT では動脈相で造影効果が乏しく (Fig. 1A-C), MRI では T1 強調像および T2 強調像で共に等信号に描出されるおよそ15カ所程度の多発腎腫瘍を認めた。Oncocytoma が第一に疑われ、鑑別として腎癌が挙げられた (Fig. 1D, E)。

経 過 : 当初は最も大きい腫瘍の部位の腎部分切除術を予定したが、術前に心筋梗塞を発症したため侵襲

の少ない対応が必要となった。そこで CT ガイド下に腫瘍の生検を行った。組織学的に病変部では好酸性顆粒状の胞体を持つ細胞が尿細管様構造と充実性胞巣を形成しており、腫瘍性病変と考えた。免疫染色では腫瘍は CK20 が一部に陽性 (Fig. 2A), CK7 が陰性であった (Fig. 2B)。Gomori 染色では細胞質が赤色に染色され、豊富なミトコンドリアの存在を示唆していた (Fig. 2C)。上記の所見から oncocytoma と考えた。また画像所見から、生検された病変とほかの病変は相似であったことから、生検部以外の病変も、生検病変と同様の組織像を呈すると思った。以上から多発する oncocytoma, つまり oncocytosis と診断した。その後の CT の画像の変化を示した (Fig. 3)。初診時から45カ月間無治療で経過観察しているが、最大の腫瘍の径でも 19.6 mm から 21.0 mm とわずかな増大に留まっており、遠隔転移などは認めていない。

考 察

Renal oncocytosis は好酸性の腫瘍とその他の好酸性の変化が腎実質全体に散乱している状態と特徴づけられる非常に稀な疾患である¹⁾。Renal oncocytosis を呈する腎臓はしばしば oncocytoma や chromophobe renal cell carcinoma (RCC), またその両者の混在するような好酸性の腫瘍が発育することで知られている。1982年に Warfel らが両側の腎に200個以上の oncocytoma

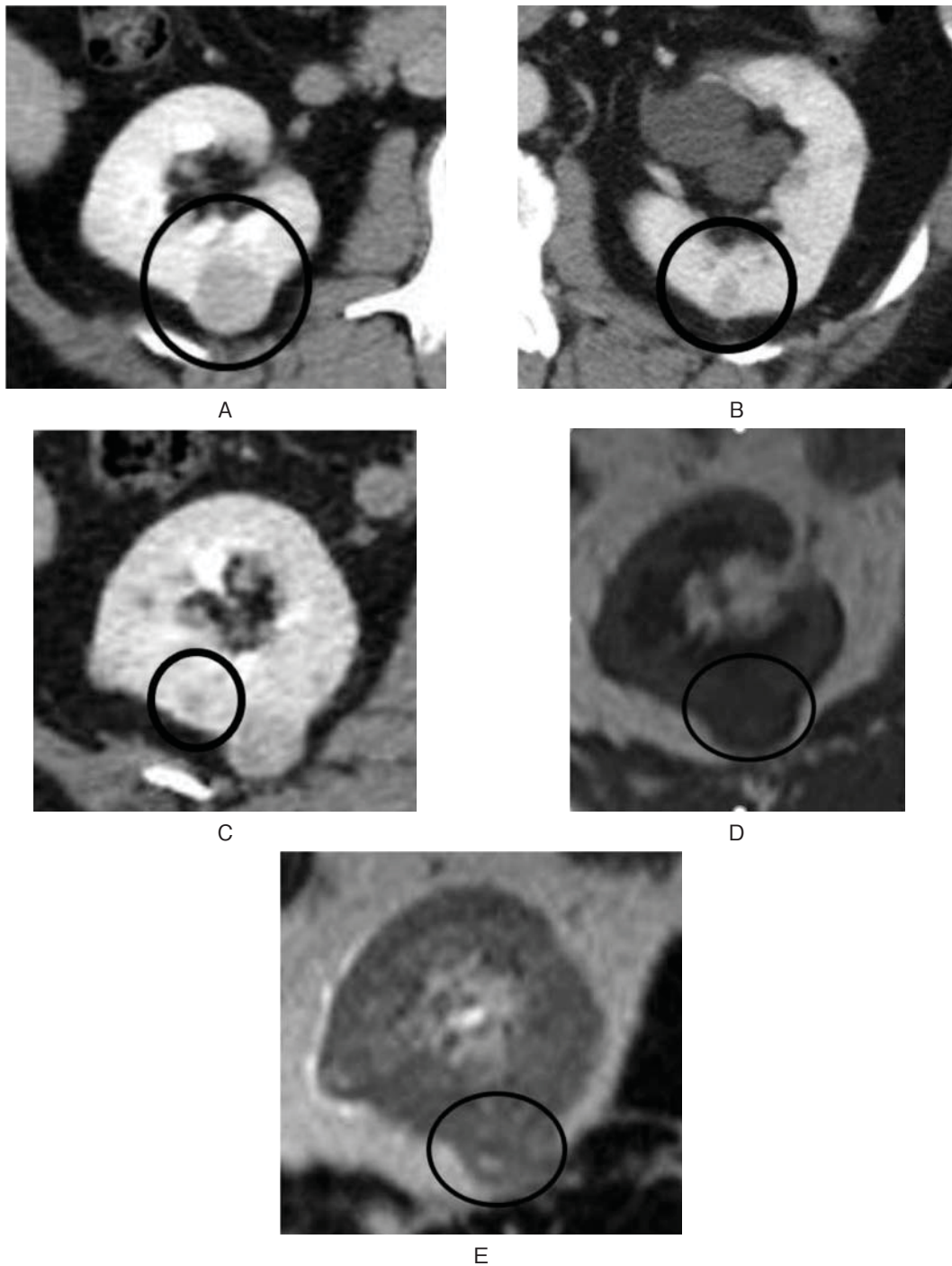


Fig. 1. Contrast enhanced CT scan showed less enhanced bilateral multiple small renal masses in venous phase (A-C: circle). MRI demonstrated renal masses equal in T1 and T2-weighted phases (D, E: circle).

が多発する症例を ‘oncocytomatosis’²⁾ と初めて報告した。しかし、後に Tickoo らが14例を報告し、この病態を ‘oncocytomatosis’ より ‘Oncocytosis’ と呼ぶように提案している³⁾。その理由に、この病態を呈する腎臓は oncocytoma や chromophobe RCC、またその両者の混在するような好酸性の腫瘍が発育するだけではなく、様々な好酸性の結節や非腫瘍性の尿細管の好酸性変化が生じる点を挙げている。また、Leroy らは renal oncocytosis に発生する oncocytoma を細胞遺伝学

的に検証し、oncocytoma でしばしば認められるような 11q13 の転座や Y 染色体、染色体 1、14 の欠失も含めあらゆる異常が認められないと報告した⁴⁾。少なくともこれは renal oncocytosis のいくつかの好酸性の結節は真に腫瘍性ではないという事実を示している。また、renal oncocytosis は孤発性に発生することもあるが Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群との関連も深い³⁻⁹⁾。BHD 症候群は 17 番染色体短腕に位置する folliculi (FLCN) 遺伝子の変異により生じ、常染色体

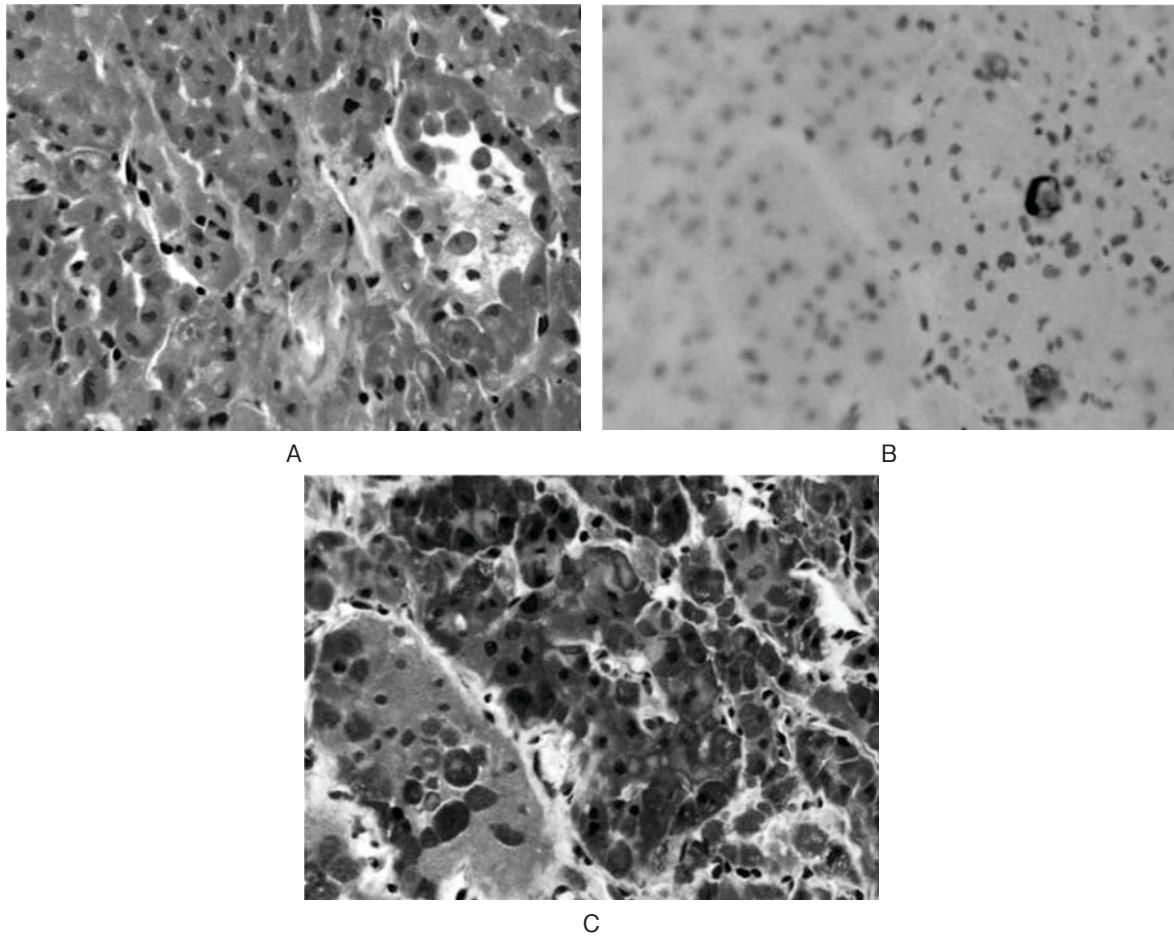
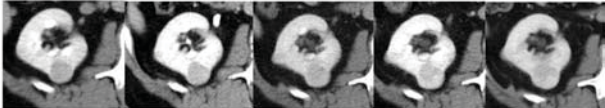


Fig. 2. Pathological findings of the tumor regions. Tumor cells had eosinophilic granular cytoplasm with round and regular nuclei (A: HE stain $\times 20$). Immunohistochemical examination of the renal tumor showed negative for CK7 (B: immunostaining CK7 $\times 20$). Gomori stain showed cell cytoplasm of the tumor filled with mitochondria (C: Gomori stain $\times 20$).



	Initial visit	After 12months	After 24months	After 36months	After 45months
Tumor size	19.6mm	20.2mm	20.3mm	20.8mm	21.0mm

Fig. 3. Tumor growth of the main tumor in contrast enhanced CT scan.

優性遺伝の形式をとる疾患である。顔面頭頸部皮疹、多発性肺嚢胞、腎腫瘍を三徴とし特に多発性肺嚢胞は80%以上の症例に認められる。Pavlovich らによるとBHD 症候群の半数以上は renal oncocytosis を呈すると報告している^{10,11)}。

臨床像としては、renal oncocytosis は好酸性の変化が両側の正常実質を侵食することで、慢性腎不全や透析などに至らせることがある¹²⁾。本症例は腎機能に関してCr: 0.7 mg/dl 程度で推移しており腎不全には至っていない。これは本症例では好酸性の結節で置換されている腎実質が少ないためと考えられるが、今後増悪する可能性があるため注意深い観察が必要と思わ

れるまた、Tickoo らによると発症年齢の中央値は62.5歳、男女比は2:5と報告している³⁾。腫瘍の性状、腎機能、観察期間などが記載されている報告は今回の症例を合わせて56例あり本邦では3例報告されている (Table 1)。これらの報告によると、経過観察期間は6カ月～20年 (中央値35カ月)、癌死した症例はなく、1例のみに転移再発を認めている。腎機能に関しては記載がある報告については30症例中24例に腎機能障害を来しており、9症例は血液透析を要したと報告されている。病理組織に関しては95検体で検討されており、腎細胞癌に関しては chromophobe RCC と oncocytoma の hybrid 型が20例 (21.0%)、chromo-

Table 1. Summary of the reported cases of renal oncocytosis

Author	No	Median age (years) (Range)	Male : Female	Dominant tumor histology	Radical nephrectomy	Treatment partial nephrectomy	Surveillance	Laterality		Number of tumors	Follow up	Renal function
								Bilateral	Unilateral			
Warfel ¹⁾	1	71	(0 : 1)	Oncocytoma	0	0	1	1	0	95 right, 123 left	NA	NA
Israel ¹³⁾	1	43	(0 : 1)	Oncocytoma	1 (bilateral)	0	0	1	0	More than 100	12m, NED	CKD on HD at diagnosis
Kat ¹⁴⁾	1	46	(1 : 0)	Oncocytoma	0	0	1	1	0	Multiple	60m, no metastasis	Rising creatinine
Farkas ¹⁵⁾	1	27	(0 : 1)	Oncocytoma	1 (bilateral)	0	0	1	0	Multiple	60m, NED	Rapidly progressive CKD on HD
Tickoo ²⁾	14	62.5 (34–86)	(4 : 10)	Oncocytoma	NA	NA	NA	6	8	Multiple	NA	NA
Leroy ³⁾	1	53	(1 : 0)	Oncocytoma	1 (right)	0	0	1	0	More than 100	NA	CKD on HD at diagnosis
Shiga ⁹⁾	1	50	(0 : 1)	Oncocytoma	1 (left)	0	0	1	0	Multiple	6m, NED	CKD on HD at diagnosis
Ac'h ¹⁶⁾	1	62	(1 : 0)	Oncocytoma	1 (bilateral)	0	0	1	0	At least 8	48m, NED	CKD
Nagashima ⁷⁾	1	51	(0 : 1)	Oncocytoma	1 (right)	0	0	1	0	Multiple	20y, no metastasis	CKD on HD at diagnosis
Sydor ¹⁷⁾	2	69.80	(1 : 1)	Oncocytoma	0	0	2	2	0	Multiple	14m, 72m, no metastasis	Both developed CKD and required HD
Adamy ⁴⁾	20	71 (59–75)	(13 : 7)	Hybrid tumor*	10**	13**	0	15	5	Multiple	Median 35m, no malignancy	15 patients with CKD, 2 patients on HD (bilateral radical nephrectomy)
Giunchi ¹⁹⁾	11	63.5 (41–85)	(6 : 5)	Oncocytoma	3***	13***	0	5	6	11 case 42 lesion****	Median 20m, 10 NED, recurrent disease	NA
Present study	1	76	(1 : 0)	Oncocytoma	0	0	1	1	0		45m, no metastasis	Normal
Total	56	(28 : 28)										

NED : no evidence of disease ; CKD : chronic kidney disease ; HD : hemodialysis.

* Tumor with hybrid features of oncocytoma and chromophobe RCC, or tumors with features intermediate between these two histologic subtypes.

** 23 procedures from 20 patients.

*** 16 procedures from 11 patients.

**** 2 cases 2 tumors, 3 cases 3 tumors, 2 cases 4 tumors, 2 cases 6 tumors, one case 7 tumors.

phobe RCC が 8 例 (8.4%), clear cell RCC が 2 例 (2.1%), Papillary RCC が 1 例 (1.0%) であったと報告されている。

また Kuroda らは 2012 年に renal oncocytosis に関する review を報告しており, 画像所見や病理所見, 治療や予後に関しても詳細に記載している¹⁹⁾。また Adamy らも画像所見に関しては Ariaratnam らの報告によるとエコーは主な病変は認識できるが, 微小な病変は認識できない可能性があり, 造影 CT であれば乏血性の均一な腫瘍であっても描出できるとしている。また腎機能が低下している症例では MRI は安全で有効であると報告している^{13,19)}。

病理学的な所見として, 肉眼的にはいくつかの腫瘍が両側または片側腎に散見され, 褐色〜マホガニーブラウンを呈するとされる^{4,6,7,19)}。また主な腫瘍径は 2.0~10.5 cm 程度になり, 小さな腫瘍も肉眼的に確認可能である^{3,4,6,7,19,20)}。また chromophobe RCC の oncocytic variant との鑑別も問題となるが, Kuroda らによると chromophobe RCC の oncocytic variant では免疫染色で CK7 が広範に陽性となると報告している²¹⁾。本症例では CK7 が陰性であり, chromophobe RCC は否定的と考えられた。

治療法に関しては確立されたものは存在しないが, Adamy らは 20 人の患者で検討を行い, 腎部分切除が治療法の 1 つとして挙げられるとしている。また腫瘍生検を行い, 注意深いサーベイランスも考慮されうると報告している^{12,19)}。予後に関しては一般的に良好であり, 転移など急激な進行を認めることは稀とされている^{7,11,12,18)}。

本症例に関しては気胸の既往がなく, また遺伝子検査に関しても希望されなかったため Birt-Hogg-Dube 症候群に関しては精査していない。Birt-Hogg-Dube 症候群に特徴的な多発性肺嚢胞や顔面頭頸部皮疹なども認めず, 孤発性の症例と考えられた。3 年経過している現時点でも大きな進行は認めていないが, chromophobe RCC などが混在している可能性があるため CT など注意深いサーベイランスを継続していく方針である。今回われわれは oncocytosis を 1 症例経験したが, 現時点では報告が少なく, さらなる症例を蓄積し生物学的な特徴を明らかにする必要があると思われる。

結 語

Renal oncocytosis を 1 例経験した。非常に稀な症例であり, 今後も症例の蓄積が必要と思われる。

文 献

- 1) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al.: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and

- Male Genital Organs 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016
- 2) Warfel KA and Eble JN: Renal oncocytomatosis. J Urol **127**: 1179-1180, 1982
- 3) Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, et al.: Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. Am J Surg Pathol **23**: 1094, 1999
- 4) Leroy X, Lemaitre L, Taille ADL, et al.: Bilateral renal oncocytosis with renal failure: immunohistochemical and cytogenetic study of a case associated with papillary renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med **125**: 683-685, 2001
- 5) Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, et al.: Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dube syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. Pol J Pathol **65**: 93-99, 2014
- 6) Dimashkieh HH, Jevremovic C, Blute ML et al.: Pathologic Quiz case: a 56-year-old man with bilateral renal masses. Arch Pathol Lab Med **128**: e177-178, 2004
- 7) Nagashima Y, Mitsuya T, Shioi K et al.: Renal oncocytosis. Pathol Int **55**: 210-215, 2005
- 8) Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al.: Renal oncocytosis and multiple papillary adenomas with renal oncocytoma as dominant nodules coexisting with papillary carcinoma in patient with diabetic glomerulosclerosis, acquired renal cystic disease and B cell lymphoma. APMIS **116**: 934-938, 2008
- 9) Shiga Y, Suzuki K, Tsutsumi M, et al.: Renal oncocytomatosis in a long-term hemodialysis patient treated by laparoscopic surgery. Int J Urol **9**: 646-649, 2002
- 10) Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, et al.: Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. J Urol **173**: 1482, 2005
- 11) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al.: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. Am J Surg Pathol **26**: 1542, 2002
- 12) Adamy A, Lowrance WT, Yee DS, et al.: Renal oncocytosis: management and clinical outcomes. J Urol **185**: 795-801, 2011
- 13) Ariaratnam N, Riedl C, Tickoo S et al.: Renal oncocytosis: imaging considerations. Abdom Imaging **34**: 261-264, 2008
- 14) Israeli RS, Wise GJ, Bansal S, et al.: Bilateral renal oncocytomatosis in a patient with renal failure. Urology **46**: 873, 1995
- 15) Katz DS, Gharagozloo AM, Peebles TR, et al.: Renal oncocytomatosis. Am J Kidney Dis **27**: 579, 1996
- 16) Farkas LM, Szekely JG, Karatson A, et al.: Bilateral, multifocal renal oncocytomatosis with rapid progression leading to renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant **14**: 2262, 1999
- 17) Ac'h S, Chapuis H, Mottet N, et al.: Metachronous renal oncocytomatosis. Urol Int **70**: 241, 2003
- 18) Sydor A, Sulowics W, Stompor T, et al.: Two consecutive cases of renal oncocytomatosis in a single-

- center experience. Clin Nephrol **71**: 433, 2009
- 19) Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al.: Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histo-pathol **27**: 1407–1412, 2012
- 20) Guinchi F, Fiorentino M, Vagnoni V, et al.: Renal oncocytosis: a clinicopathological and cytogenetic study of 42 tumours occurring in 11 patients. Pathology **48**: 41–46, 2016
- 21) Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. Med Mol Morphol **46**: 49–55, 2013
- (Received on February 27, 2017)
(Accepted on December 11, 2018)