

嫌色素性腎細胞癌の2例

聖隷三方原病院泌尿器科 (部長: 麦谷 荘一)

伊藤 寿樹, 永江 浩史, 丸山 哲史

波多野伸輔, 麦谷 荘一

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大園誠一郎教授)

鈴木 和雄, 大園誠一郎

CHROMOPHOBE CELL RENAL CARCINOMA:
REPORT OF TWO CASES

Toshiki ITO, Hiroshi NAGAE, Satoshi MARUYAMA,

Shinsuke HADANO and Soichi MUGIYA

From the Department of Urology, Seirei Mikatahara General Hospital

Kazuo SUZUKI and Seiichiro OZONO

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

We report two cases of chromophobe cell renal carcinoma. Case 1 was in a 62-year-old man with the chief complaint of hematospermia. Ultrasound incidentally detected a left renal mass. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a relatively homogeneous, hypovascular tumor of the left kidney. We performed radical nephrectomy after making a clinical diagnosis of possible renal carcinoma. Case 2 was in a 66-year-old woman who was admitted to our hospital after a left renal mass was incidentally found by ultrasonography during a health check. We performed laparoscopic radical nephrectomy after making a diagnosis of renal cell carcinoma by CT and MRI. Both of the tumors were shown to be chromophobe cell carcinoma by microscopic examination after H & E staining and immunohistochemistry using Hale's colloidal iron stain. Chromophobe cell carcinoma is an uncommon type of renal cell carcinoma and the number of reported cases is limited in Japan. The clinical features and management of this rare tumor are discussed.

(Acta Urol. Jpn. 49: 765-770, 2003)

Key words: Chromophobe cell renal carcinoma, Renal cell carcinoma

緒 言

嫌色素性腎細胞癌は, 1985年 Thoenes ら¹⁾によりヒトで初めて報告された腎細胞癌の新しい亜型である。本邦では1999年に腎癌取扱い規約²⁾に一疾患として正式に分類されて以来報告が相次いでいる。今回われわれは嫌色素性腎細胞癌の2例を経験し, 現在までの本邦報告例から臨床的・画像的特徴について検討したので報告する。

症 例

患者1: 62歳, 男性

主訴: 左腎腫瘍

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 60歳時より高血圧で内服治療中

現病歴: 2001年10月2日血精液症出現したため当科受診。諸検査で血精液症の原因は慢性前立腺炎によるものと考えられたが, このとき行った腹部超音波検査

で偶然左腎腫瘍を指摘された。

現症: 身長 173.5 cm, 体重 76.1 kg, 血圧 130/80 mmHg, 表在リンパ節は触知せず, 胸腹部・外陰部に異常を認めなかった。

検査所見: 血液一般, 血液生化学検査に異常は認めなかった。検尿は蛋白(-), 糖(-), 赤血球 14/HPF, 白血球 0/HPF, 細菌(±)であった。尿細胞診は class I であった。

画像所見: 腹部超音波検査では, 腫瘍は high echoic で血流に乏しく, 当初脂肪成分優位の腎血管筋脂肪腫が疑われた。CT では, 腫瘍は径 5 cm で境界明瞭, 腎門部へ突出する形で存在し, 比較的内部均一でわずかな造影効果を認めた (Fig. 1-A)。MRI の T1 強調画像では脂肪成分が指摘できず (Fig. 1-B), T2 強調画像で腫瘍内部がやや不均一な所見を呈したこと, また通常の腎細胞癌とはやや異なる進展様式を示したことから, ベリニ管癌, 悪性リンパ腫などの悪性腫瘍が否定できず, 2001年12月13日開放手術で根治

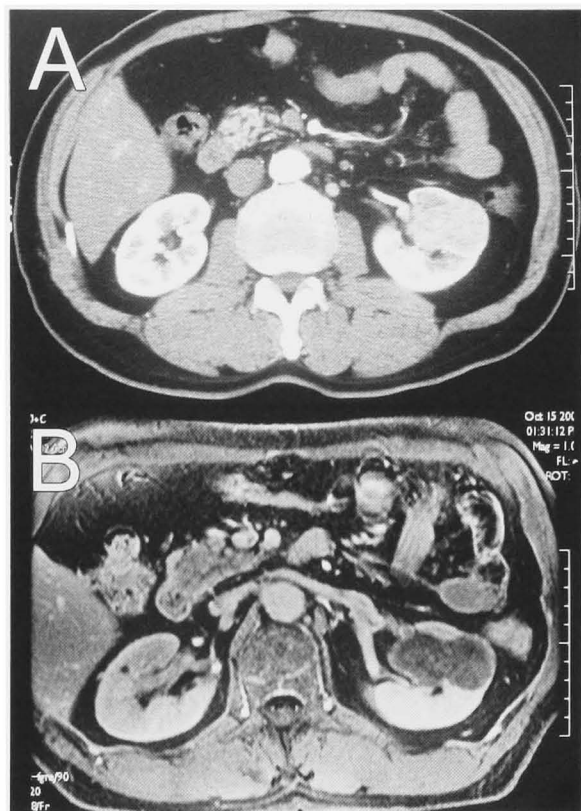


Fig. 1. Enhanced CT reveals a homogenous renal mass with slight enhancement (A). MRI (TIWI) reveals a hypointense mass without fat element in the left kidney (B).

的腎摘除術を施行した。

摘出標本：腫瘍は腎中央部に存在し、径 $4.0 \times 4.0 \times 4.0$ cm、内部は充実性で赤褐色を呈し、境界は明瞭で明らかな腎盂への浸潤は認められなかった (Fig. 2)。

病理組織学的所見：H-E 染色では腫瘍は大型で明るい網様の細胞質を持つ細胞とし、小さな抗酸性の細胞が種々の割合で混在していた (Fig. 3-a)。特殊染色および免疫染色を施行したところ、コロイド鉄染色で



Fig. 2. Gross appearance: The cut surface of the tumor is brown-colored with few areas of bleeding.

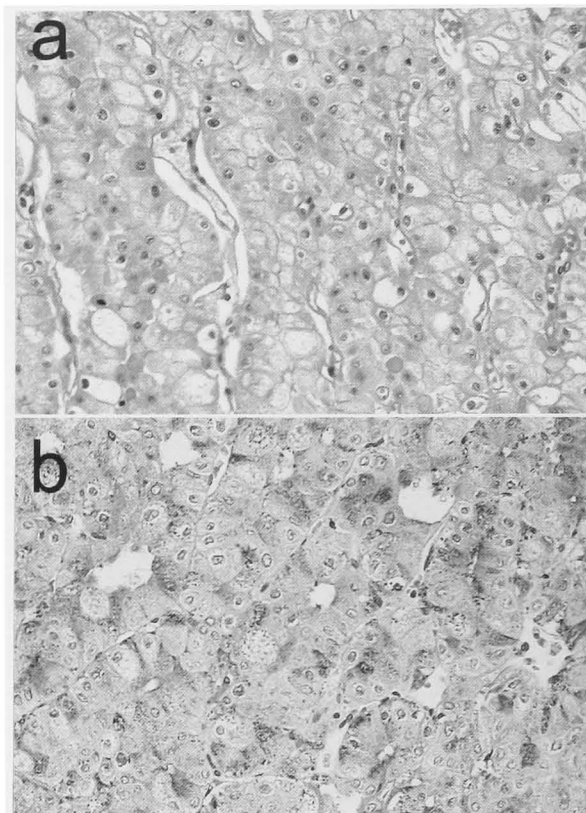


Fig. 3. Microscopic appearance of the specimen. The tumor cells are composed of large cells with reticular cytoplasm and dense eosinophilic cells (a H & E stain). Hale's colloidal iron staining was strongly positive (b).

は強陽性を示し (Fig. 3-b)、また EMA 染色に陽性、vimentin 染色は陰性を示した。電子顕微鏡検査は行わなかった。

以上より、嫌色素性腎細胞癌 pT1aN0, G2, inf β , v (-) と診断。術後補助療法は行わず外来で経過観察中であるが、術後18カ月で腫瘍の再発・転移は認めていない。

患者2：66歳、女性

主訴：左腎腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：子宮外妊娠 (23歳)、不妊手術 (31歳)、腰椎椎間板症 (40歳)、骨粗鬆症 (65歳)

現病歴：2001年11月16日検診の腹部超音波検査で左腎下極の腫瘍性病変を指摘され当科に紹介された。

現症：身長 146.3 cm、体重 47.7 kg、血圧 120/80 mmHg、表在リンパ節触知せず、胸腹部・外陰部に異常を認めなかった。

検査所見：血液一般、血液生化学検査に異常は認めなかった。検尿は蛋白 (±)、糖 (-)、赤血球 7/HPF、白血球 2/HPF、細菌 (-) であった。尿細胞診は class I であった。

画像所見：腫瘍は左腎下極に存在し、腹部超音波検

査では内部に若干の血流を伴う high echoic な腫瘍として認められた. CT, MRI では腫瘍は径 3 cm で境界明瞭, 腎門部に近い位置に存在していた. 造影剤にわずかに染まり, 内部やや不均一な充実性構造を示した (Fig. 4-A, B).

以上の所見より腎細胞癌の診断で2002年1月24日腹

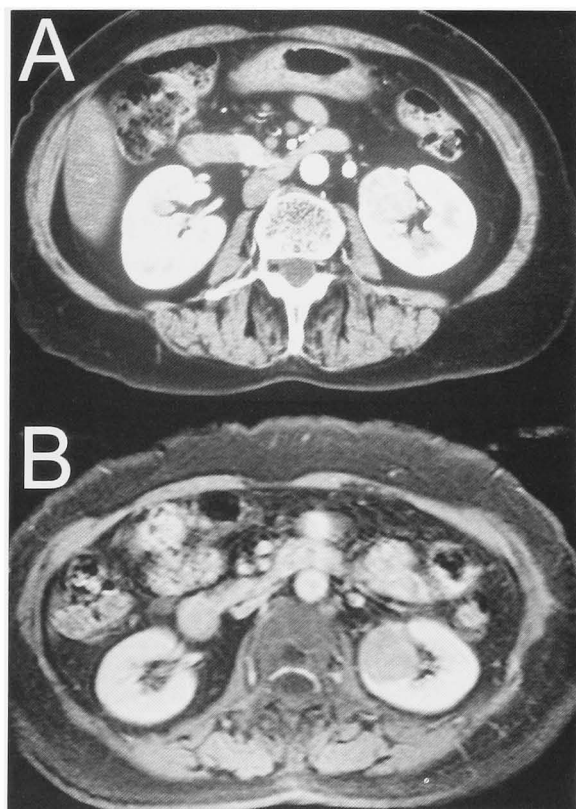


Fig. 4. Enhanced CT reveals a slight heterogeneous renal mass with slight enhancement (A). MRI (TIWI) reveals a part of high intensity in tumor (B).

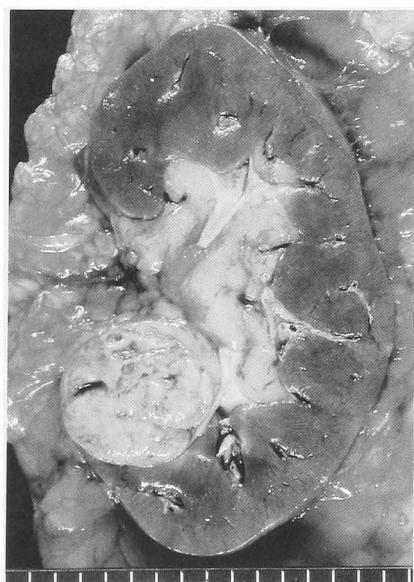


Fig. 5. Gross appearance: The cut surface of the tumor is beige in color with no hemorrhage or necrosis.

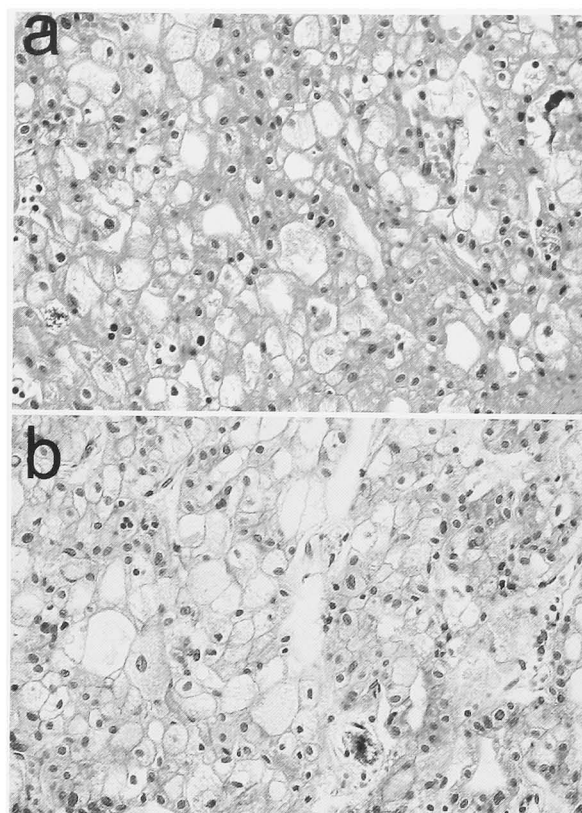


Fig. 6. Microscopic appearance of the specimen. The tumor cells are composed of large cells with reticular cytoplasm and dense eosinophilic cells (a H & E stain). Hale's colloidal iron staining was positive (b).

腔鏡下腎摘除術を施行した.

摘出標本: 腫瘍は左腎下極に存在し, 径 $2.7 \times 2.6 \times 2.3$ cm, 肉眼的には黄褐色を呈し, 境界明瞭, 内部は充実性で明らかな出血 壊死は認められなかった (Fig. 5).

病理組織学的所見: H-E 染色では, 腫瘍は大型で明るい細胞質を持つ細胞と, 好酸性の小さな細胞が混在していた (Fig. 6-a). 特殊染色および免疫染色では, コロイド鉄染色陽性 (Fig. 6-b), EMA 染色陽性, vimentin 染色陰性を示した. 電子顕微鏡検査は行っていない.

以上より嫌色素性細胞癌 pT1aN0, G2, inf α , v (–) と診断. 術後補助療法は行わず外来で経過観察中であるが, 術後16カ月で腫瘍の再発 転移は認めていない.

考 察

嫌色素性腎細胞癌は, 欧米での報告によると, その発生頻度は腎腫瘍全体の3.9~4.6%を占めるとされている^{3,4)} 本邦では, Onishi ら⁵⁾が39年間に経験した腎細胞癌844例について病理学的に再検討し41例(4.9%)の欧米とはほぼ同じ発生頻度を報告している.

Table 1. Clinicopathological characteristics of 39 patients with chromophobe cell carcinoma reported in Japan

性 差	男11例, 女28例 (1:2.5)		
年 齢	23-84歳 (平均49.4歳)		
主 訴	偶然発見	15例 (30%)	
	疼痛	14例 (28%)	
	肉眼的血尿	13例 (26%)	
	その他	8例 (16%)	
患 側	左16例, 右18例 (1:1.1) (不明 5例)		
腫瘍径	2.3-21 cm (平均 7.4 cm)		
TNM 分類	pT1・pT2	34例	pT3・pT4 5例
	N0	35例	N1・N2 0例 (不明 4例)
	M0	34例	M1 0例 (不明 5例)
Grade	Grade 1	5例	
	Grade 2	25例	
	Grade 3	0例	
	(不明)	9例	
腹部超音波 (n=30)	High-echoic	19例 (63%)	内部均一 23例 (77%)
CT (n=31)	Iso-density	27例 (87%)	内部均一 23例 (74%)
血管造影 (n=26)	Hypovascular	17例 (65%)	

本邦では現在まで100例近くの報告例がみられるが、今回われわれは1995～2002年における本邦報告例のうち、1999年の腎癌取り扱い規約²⁾に準じて、病期分類(T分類)の明確なものと自験例を含めた39例について検討した(Table 1)。

1) 本症の臨床的特徴

発症年齢は、平均49.4歳と通常型の腎細胞癌より全体的に若年傾向にある。性差では、39例中28例が女性であった。これは通常型の腎細胞癌と比較して女性に多い傾向にあるといえる。しかし、Onishi ら⁵⁾の自施設における過去の嫌色素性腎細胞癌に対する再検討の結果では、男女比が1.7:1で通常型の腎細胞癌と大差はない。本症の発症年齢や性差に関しては、さらなる症例数の集積と検討が必要であると思われる。

発見契機は、偶発的なものが30%と少ない一方、肉眼的血尿と疼痛をあわせると全体の54%を占め、症候性の症例が比較的多くみられた。Onishi ら⁵⁾や長島⁶⁾の報告でも同様の傾向が示されており、本症は、通常型の腎細胞癌と比べて臨床症状を発見契機とする傾向があるのが特徴的といえる。腫瘍径は平均 7.4 cm で淡明細胞癌 (平均 4.5 cm 径)、オンコサイトーマ (平均 3.0 cm 径) に比べて大きかった⁶⁾。しかし、その一方で診断時 T2 に留まるものが全体の34例と87%を占め、今回の検討した報告例において記載されているものの中ではリンパ節転移を認めるものがなく、ほとんどの症例が low stage, low grade での発見であった。

2) 本症の画像的特徴

今回検討した結果では、腹部超音波検査では high echoic, CT では iso-density を示し、また内部均一な所見を呈する症例が多かった。血管造影では hypo-

vascular なものが65.4%を占めていた。通常型の腎細胞癌の90%以上が hypervascular である⁷⁾ことを考えると本疾患の1つの特徴かもしれない。自験例の2症例では血管造影こそ施行していないものの、これらの傾向に矛盾しない所見を呈していた。乏血流性腎腫瘍を見た場合、鑑別すべき疾患の1つに加える必要があると考えられた。

3) 本症の病理組織学的特徴

本症を他の腎腫瘍と区別するのは病理組織学的所見によるところが大きい。Thoenes³⁾らによると本症は鍍銀染色およびコロイド鉄染色に陽性であるのが特徴で、その染色性により細胞質の大部分が明るく辺縁のみ好酸性を有する typical variant と胞体全体が好酸性を有する eosinophilic variant に分けられる。なお、自験例はいずれも両者の混在する症例であった。電子顕微鏡では細胞質に多数の微小嚢胞が認められる。淡明細胞癌、顆粒細胞癌やオンコサイトーマとの鑑別を要することがあるが、近年通常型の腎細胞癌で陽性となる vimentin に陰性であることが明らかになっており、オンコサイトーマとの鑑別として EMA、一部の cytokeratin に陽性を示すことが報告されている⁸⁾。今回の2症例に関しても、電子顕微鏡では確認していないものの、その他の所見は嫌色素性腎細胞癌に矛盾しなかった。

4) 本症の予後

今回検討した本症39例のうち転帰について記載のある17例をまとめると、術後2年目に肝転移をきたし肝部分切除を施行したものが1例ある⁹⁾ほかは、平均観察期間28カ月(3～65カ月)で再発転移をきたしたものはなかった。予後は通常型の腎細胞癌と比べて良好であるという報告が多い。Crotty ら⁴⁾は嫌色素性腎細胞

癌50症例の予後を5年以上の経過観察を行い、72%が癌なし生存、20%が他病死であったと報告している。本邦でも Onishi ら⁵⁾が本症35例の検討で5年生存率82%、10年生存率70%と報告している。このように、本症が比較的予後良好である臨床的要因としては、本症の80%以上の症例で診断時の stage が low stage^{4,5)}であることがあげられる。今回のわれわれの検討でも診断時 T2 にとどまるものが87%を占めていた。通常型の腎細胞癌と比べて臨床症状を発見契機とすることが多く、腫瘍径が通常型の腎細胞癌よりかなり大きいにもかかわらず被膜外浸潤の少ない点については、ペリニ管癌と同様、遠位尿細管あるいは集合管由来とされるその発生源や、腎門部へ向かう比較的内向性の進展形式が関与しているのかもしれない。しかし、通常型の腎細胞癌との同一 stage, grade 間の比較でも本症の方が予後良好¹⁰⁾であることから、生物学的にも malignant potential の低いことが考えられる。芳賀ら¹¹⁾は嫌色素性腎細胞癌の倍加時間を約4、5年と算定し通常型の腎細胞癌のそれより遅いとしている。また Kinoshita ら¹²⁾は本症例のテロメラーゼ活性陽性率は17%で、淡明細胞癌の93%と比べ有意に低く、生物学的に malignant potential が低い可能性を報告している。Motzer ら¹³⁾は non-clear-cell type の腎癌転移症例における集学的治療の転帰について検討し、嫌色素性腎細胞癌は生存期間中央値が29カ月と他の subtype に比べて有意に長く、またその中で、INF α の投与により PR をえた後30カ月間腫瘍の再増大を認めなかった症例も報告している。最近、Birt-Hogg-Dubé syndrome の原因遺伝子が発見され、この疾患にみられる腎癌には嫌色素性腎細胞癌の頻度が多い(全症例の34%)という報告¹⁴⁾や、細胞遺伝子解析で本症における染色体の対立遺伝子欠損の遺伝子異常が報告されており¹⁵⁾、生物学的特性との関連などについてさらなる解析が期待される。これらの報告から、今後遺伝子解析や画像診断の向上により術前に本症の可能性が強く考えられた場合、腎部分切除術や免疫療法への適応を積極的に考慮しうる可能性があると考えられた。

組織学的所見のうち予後にかかわるものとして、Onishi ら⁵⁾は通常型に比べ好酸型のほうが予後良好であり、sarcomatoid change を示した症例は早期に再発し予後不良であると述べている。sarcomatoid change を認める症例が予後不良であるという報告はその他にも散見され^{16,17)}、本症の予後を占う重要な因子として今後さらに症例を蓄積し検討していく必要があると思われる。

結 語

嫌色素性腎細胞癌の2例を経験した。本邦報告例の

うち自験例を含めた39例につき臨床的検討を行った。

文 献

- 1) Thoenes W, Storkel S and Rumpelt HJ: Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol* **48**: 207-217, 1985
- 2) 日本泌尿器科学会 日本病理学会 日本医学放射線学会/編: 泌尿器科・病理 放射線科 腎癌取り扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1999
- 3) Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, et al.: Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases. *J Pathol* **155**: 277-287, 1988
- 4) Crotty TB, Farrow GM and Lieber MM: clinic pathological features of 50 cases. *J Urol* **154**: 964-967, 1995
- 5) Onishi T, Oishi Y, Yanada S, et al.: Prognostic implication of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma. *BJU Int* **90**: 529-532, 2002
- 6) 長嶋洋治: 色素嫌性腎細胞癌21例の病理組織学的検討. *日病理会誌* **88-2**: 17, 1999
- 7) 大西哲郎, 増田富士男, 佐々木忠正, ほか: 腎血管撮影による腎細胞癌の staging 診断. *日泌尿会誌* **72**: 435-444, 1981
- 8) Priollet BC, Molinier V, Bougaran J, et al.: Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. *Arch Pathol Lab Med* **121**: 1081-1086, 1997
- 9) 菊地栄次, 頼母木 洋, 長谷川親太郎, ほか: 外科切除しえた色素嫌性腎細胞癌術後肝転移の1例. *泌尿紀要* **44**: 715-717, 1998
- 10) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, ほか: Chromophobe cell renal carcinoma の臨床病理学的検討. *日泌尿会誌* **87**: 1167-1174, 1996
- 11) 芳賀一徳, 丹田勝敏, 駒木 亨, ほか: 倍加時間を算定しえた嫌色素性腎細胞癌の1例. *泌尿器外科* **12**: 1271-1274, 1999
- 12) Kinoshita H, Ogawa O, Mitsumori K, et al.: Low frequency of positive telomerase activity in a chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *J Urol* **159**: 245-251, 1998
- 13) Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al.: Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* **20**: 2376-2381, 2002
- 14) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al.: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* **26**: 1542-1552, 2002
- 15) Bugert P, Gaul C, Weber K, et al.: Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Invest* **76**: 203-208, 1997
- 16) Nagashima Y, Okudera K, Osawa A, et al.: Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid change. a case report. *Pathol Res Pract* **196**: 647-651, 2000

- 17) 桜井孝規, 広川満良, 清水道生, ほか: 色素嫌性
腎細胞癌成分を伴った肉腫型腎細胞癌の1例. 日
臨細胞会誌 **37**: 427-430, 1998

(Received on June 26, 2003)
(Accepted on October 11, 2003)
(迅速掲載)