

17年間長期自然史を経た腎オンコサイトーマの1例

熊本労災病院泌尿器科¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座²⁾

井 邊 有 紀^{*1)2)}・山 口 隆 大²⁾・山中広太郎²⁾・倉 橋 竜 磨²⁾・福 島 結 美²⁾

元 島 崇 信²⁾・村 上 洋 嗣²⁾・矢津田旬二²⁾・杉 山 豊²⁾・西 一 彦²⁾

神 波 大 己²⁾

(受付日: 2021 年 6 月 21 日, 受理日: 2021 年 10 月 4 日)

抄録:

症例は 65 歳, 男性。S 状結腸癌に対して前医外科にて腹腔鏡下 S 状結腸切除術を施行された。その際, 術前 CT で右腎腫瘍を指摘され泌尿器科に紹介となった。同腎腫瘍については 17 年前に他医にて血管筋脂肪腫 (angiolipoma: AML) と臨床診断されていたが, その後健診のみでの経過観察となっていた。今回の造影 CT にて腫瘍径が 28 mm から 40 mm へ増大しており, 右腎癌の診断にてロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術 (robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: RAPN) が施行された。最終病理組織診断はオンコサイトーマであった。
(西日泌尿, 84: 201-206, 2021)

キーワード: 腎腫瘍, オンコサイトーマ, 自然史

緒 言

腎オンコサイトーマは全腎腫瘍の約 5% を占める比較的古くから知られた腎腫瘍であり予後は良好であるが, 画像上淡明細胞型腎細胞癌や嫌色素性腎細胞癌との鑑別を要するため, 手術により診断が確定することがほとんどである。また経過観察においては, 上記理由から慎重なフォローアップが必要である。今回 17 年間という長期に経過観察がされる中で増大傾向を認めた腎オンコサイトーマの 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 65 歳, 男性

主訴 なし

既往歴 S 状結腸癌, 左大腿骨頭壊死, 心房細動, 高血圧, 甲状腺機能障害, 脂質異常症

現病歴 20XX 年 2 月, S 状結腸癌に対して前医外科にて腹腔鏡下 S 状結腸切除術を施行された。その術前 CT で右腎腫瘍を指摘され, 当科へ紹介となった。17 年前に他医にて 28 mm 大の右腎腫瘍が指摘されており (Fig. 1), 臨床的に AML の可能性が高いとのことで, その後は毎年の健康診断時のエコー検査でサイズフォロー

されていた。今回の造影 CT では腫瘍の最大径が 40 mm と明らかに増大しており, 造影パターンから淡明細胞型腎細胞癌の可能性が否定できなかったため, 同年 6 月に RAPN 目的に入院となった。

血液生化学検査 高脂血症, 耐糖能異常以外は特記所見なし

尿検査 特記所見なし

画像所見

腹部造影 CT 所見: 右腎中部前面に外方および腎洞に突出するように発育する径 40 × 32 mm 大の境界明瞭な腫瘍性病変を認めた。腫瘍は造影早期に濃染され, 後期に洗い出される造影パターンを呈していた。他臓器に特記すべき異常所見は認めなかった。(Fig. 2)

腹部造影 MRI 所見: 右腎に最大径 42 mm の辺縁平滑で脂肪成分の乏しい腫瘍を認め, T2 強調画像にて被膜様構造を伴っていた (Fig. 3A)。造影 CT と同様に早期濃染・後期洗い出しを認めたが, 良悪性の鑑別は困難であった。(Fig. 3BC)

経 過

画像所見から鑑別診断として淡明細胞型腎細胞癌, 嫌色素性腎細胞癌, 乳頭状腎細胞癌, 腎 AML, 腎オンコサイトーマが挙げられた。画像所見上は悪性の可能性が否定できなかったため, 腎部分切除の方針となり, RAPN が施行された。術中所見にて腫瘍表面は平滑 (Fig. 4A),

* 〒 866-0826 熊本県八代市竹原町 1670
TEL 0965-33-4151, FAX 0965-32-4405

エコーでは健診時と同様に高輝度であった (Fig. 4B)。

摘出された腫瘍は肉眼的には境界明瞭なマホガニー色調の腫瘍であり、出血を疑うまだらな黒色調領域が散見された (Fig. 5A)。病理学的な検討がなされ、①大部分が好酸性細胞質を有する細胞から成り、一部で核異型の強い細胞が出現していたが核分裂像はみられないこと、②明瞭な中心性瘢痕は認めなかったが、中心部付近で腫瘍胞巣が疎になっており、腫瘍が脱落し中心瘢痕へ移行する過程と考えられること (Fig. 5B)、③免疫染色にて嫌色素性腎細胞癌に特徴的な Cytokeratin 7 が陰性であったこと (Fig. 5C) よりオンコサイトーマと診断された。

周術期合併症なく経過し、術後6日目に自宅退院となった。その後定期的に画像フォローされているが再発なく経過している。

考 察

腎オンコサイトーマとは全腎腫瘍の約5%を占める比較的まれな良性腫瘍であり、腎臓の他にも耳下腺や甲状腺に発生する。良性腫瘍のため予後は良好であるが、画像上淡明細胞型腎細胞癌と嫌色素性腎細胞癌との鑑別が

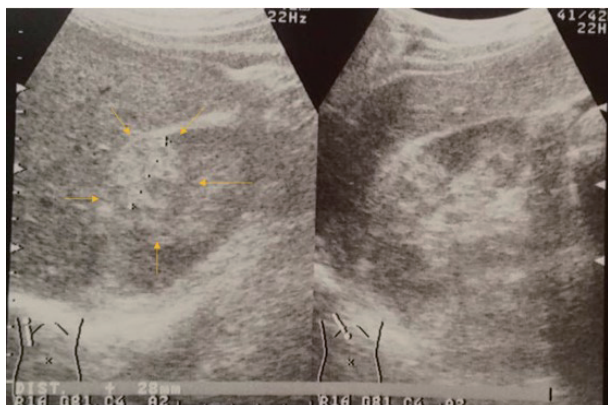


Fig. 1 Ultrasonography at medical checkup 17 years earlier shows right renal tumor. The tumor measures 28mm.

困難なことが多い。そのため、手術や生検による組織診断を行わず経過観察を行う場合は慎重なフォローアップが必要である¹⁾²⁾。造影CTでは細胞配列により様々な画像パターンを示し、濃染の程度は淡明細胞型と嫌色素性の中間になることが多い。腫瘍中心付近の細胞が脱落し、繊維組織に置換することで認められる中心性瘢痕が特徴的な所見であるが、3 cm以下の腫瘍では約30%しか認められない³⁾。MRIではT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示し、浮腫性の間質や中心性瘢痕、嚢胞性変化を反映していると考えられている。腎細胞癌と同様に偽被膜を有するため、鑑別が重要である³⁾⁴⁾。自験例の造影CTでは比較的均一な増強効果を示し、一部わずかに造影不良域があるものの中心性瘢痕は判然としなかった。MRIでも同様に明らかな中心性瘢痕は指摘できず、T2強調画像にて偽被膜を伴っていることと早期濃染・後期洗い出しの所見から、淡明細胞型腎細胞癌を疑った。

病理診断においてもオンコサイトーマは嫌色素性腎細胞癌との鑑別が問題となる。オンコサイトーマは豊富なミトコンドリア細胞を有するため、H&E染色では一様に好酸性顆粒状細胞質を有する大型腫瘍細胞より構成される。しかし腫瘍構成細胞には古典的亜型と好酸性亜型の主に2種類があり²⁾、これらが様々な割合で混合しているため多様な病理像を呈するとされる。嫌色素性腎細胞癌ではH&E染色において核周囲の明庭 (halo) がみられ、核の大小不同がないことが特徴であり、オンコサイトーマとの鑑別ポイントの1つとして挙げられるが、最も鑑別診断に有用と言われているのが免疫染色である。嫌色素性腎細胞癌ではCytokeratin 7がびまん性に染まるとされており⁵⁾、本症例ではCytokeratin 7が陰性であることがオンコサイトーマとの病理診断の決め手となった。

腎オンコサイトーマと診断される手段の大半は手術であり、報告では手術前に生検される症例は全体の約3%

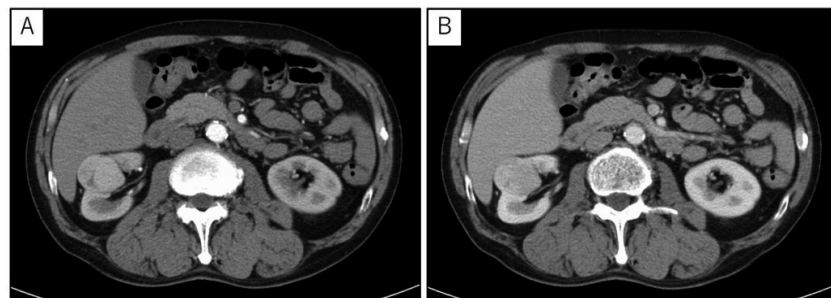


Fig. 2 Abdominal enhanced CT scan shows right renal tumor with early enhancement in the arterial phase (A) and wash-out in the nephrographic phase (B).

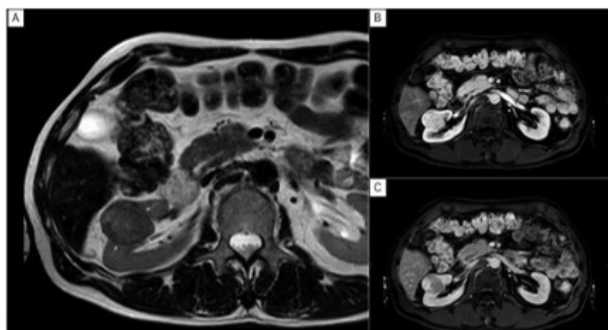


Fig. 3 MRI reveals the tumor to be surrounded by a pseudo-capsule-like structure on T2- weighted imaging (A). Dynamic contrast-enhanced MRI shows early enhancement in the arterial phase (B) and wash- out in the delayed phase (C). There are no findings suggestive of fat component.

であった⁶⁾。しかし腫瘍の場所や出血リスク、また囊胞成分が含まれる腫瘍等、生検が推奨されない症例もあり⁷⁾、手術前に積極的な生検を行うかどうかについては議論の余地がある。また、生検により採取された微小組織のみで、嫌色素性腎細胞癌との鑑別を確実にできるかどうかについても考慮すべきである。さらに、腎細胞癌とオンコサイトーマの共存が10～32%に認められるという報告もある⁸⁾⁹⁾。したがって、生検でオンコサイトーマと診断されても慎重なフォローアップが必要である¹⁾と考えられる。

フォローアップする際に有用な情報の1つは自然史であるが、腎オンコサイトーマの10年以上の長期自然史についてはほとんど知られていない。我々の調べた限

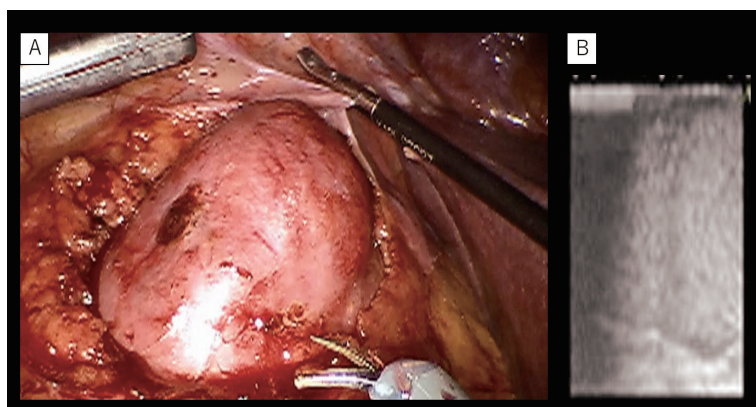


Fig. 4 Tumor surface (A) and ultrasonography during surgery. The tumor shows high echogenic findings(B).

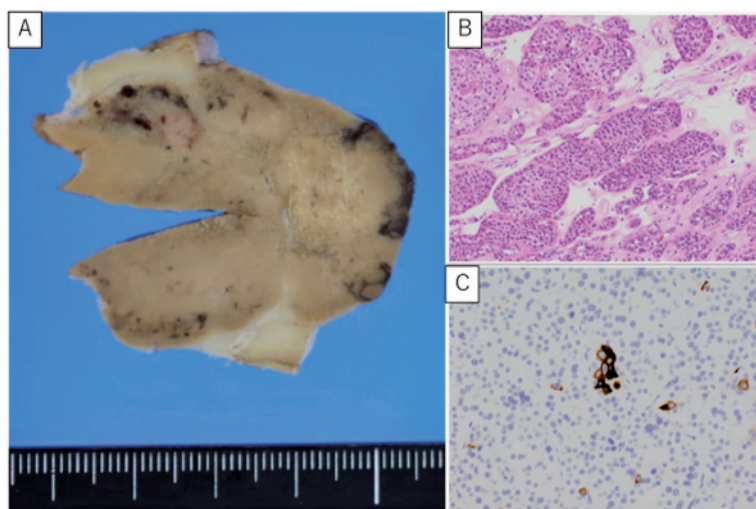


Fig. 5 Macroscopic appearance of the tumor (A). H&E staining shows tumor cells with eosinophilic cytoplasm arranged in nests, and loose edematous fibrous stroma at the center of the tumor (B). Immunohistochemical staining is negative for Cytokeratin 7 (C).

り、現在までの最長経過観察期間は Spring ら¹⁰⁾の報告した 18 年である。彼らの症例は超音波で腎嚢胞と診断され、超音波による経過観察中は腫瘍像や腫瘍径に変化はなかったが、最終的に CT で充実性腫瘍と診断され摘出術が施行された結果、オンコサイトーマの確定診断に至っている。本症例は 17 年間と Spring らに次ぐ長期間の経過観察期間となったが、当初腎 AML と診断され、健診の超音波検査のみで経過観察されていたものの、造影 CT にて腫瘍径の増大および腎細胞癌を否定できない造影パターンを呈したため RAPN を行いオンコサイトーマの確定診断に至ったもので、どちらの症例もオンコサイトーマを疑って意図的に経過観察したものではなく、他の良性疾患を疑っていたため偶然長期間の経過観察になったものと考えられた。一方、数年～10 年程度（中央値 3 年程度）の自然史についての報告は多数なされており^{11)～17)}、これらの研究によると腎オンコサイトーマの大半は時間経過とともに増大することがわかる（Table 1）。

腫瘍増大速度は最小 0.5 mm/年から最大 5.2 mm/年まで報告によりまちまちであるが、オンコサイトーマの診断が生検よりも手術による比率が高いシリーズ¹⁵⁾¹⁷⁾では腫瘍増大速度が 2.9～5.2 mm/年と報告されており、低いシリーズ¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾の 1.0～1.92 mm/年と比較して増大が速い傾向にある。すなわち、増大傾向の大きい腫瘍は悪性を疑われ手術介入されやすいことを示唆している。実際、Liu ら¹¹⁾は手術を含め治療介入した 6 例

の腫瘍増大速度が 3.9 mm/年であったのに対し、治療介入しなかった 47 例は 1.1 mm/年であったと報告している。

診断時の腫瘍径と腫瘍増大速度の関係については一定の見解はない。Richard ら¹⁴⁾は 4 cm 超のオンコサイトーマは 4 cm 以下のものより有意に増大速度が速い（2.6 mm/年 vs. 1.3 mm/年）としているが、Neves ら¹³⁾はともに 1.0 mm/年で同等であるとしている。また腫瘍増大速度が遅いから良性の可能性が高いかどうか報告により見解が異なる。Richard ら¹⁴⁾は、統計学的に有意な差ではないもののオンコサイトーマの腫瘍増大速度は嫌色素性腎細胞癌よりも遅かった（1.4 mm/年 vs. 3.6 mm/年）と報告している。Chawla ら¹²⁾の報告でも統計学的有意差はないものの、オンコサイトーマで 0.5 mm/年、腎細胞癌（組織型は問わず）で 3.5 mm/年であった。一方、Siu ら¹⁷⁾の報告ではオンコサイトーマと腎細胞癌の腫瘍増大速度は同等（5.2 mm/年 vs. 7.1 mm/年）であった。また、Jewett ら¹⁸⁾は第 2 相前向き観察研究として小径腎腫瘍を対象に 1 年以上 active surveillance を行った結果、腫瘍増大速度は生検で腎細胞癌と診断された腫瘍で 1.4 mm/年、良性と診断された腫瘍で 1.7 mm/年であり同等であったとしている。以上のことから、診断時の腫瘍径により腎オンコサイトーマの経過観察の間隔や治療介入の適応やタイミングを変えるかどうか、また腫瘍増大速度により悪性の可能性を考慮して早期治療介入すべきかについての明確な基準はない

Table 1 Summary of the literature regarding the annual growth rate of renal oncocytoma.

Author	Year	No. of lesions	Median/mean follow-up (months)	Median/mean tumor size (mm)		Mean growth rate (mm/year)	Method for pathological diagnosis
				first	latest		
Neves et al.	2021	101	29 (median) (range: 2~89)	34 (median) (range: 5~88)	36 (median) (range: 12~92)	1.0 (IQR: 0~3.0)	biopsy: 96 surgery: 5
Richard et al.	2015	81	34 (median) (IQR: 25~58)	24 (median) (IQR: 16~37)	NA	1.4 (95%CI: 1.2~1.6)	biopsy: 79 surgery: 2
Liu et al.	2016	53	34 (median) (range: 6~109)	30 (median) (range: 13~87)	35 (median) (range: 13~87)	1.4 (SD: 4.3)	biopsy: 47 surgery: 6
Kurup et al.	2012	33	33 (median) (range: 12~124)	15 (median) (range: 4~47)	23 (median) (range: 13~87)	2.9 (SD: 2.6)	biopsy: 14 surgery: 19
Kawaguchi et al.	2011	30	40 (mean) (range: 12~119)	26.5 (mean) (range: 6~80)	33.4 (mean) (range: 14~92)	1.92 (95%CI: 1.16~2.74)	biopsy: 24 surgery: 6
Chawla et al.	2006	9	NA	15 (median) (range: 10~39)	NA	0.5 (SD: 6.7)	NA
Sui et al.	2007	6	32 (mean) (range: 13~60)	22 (mean) (range: 10~45)	33 (mean) (range: 20~52)	5.2	biopsy: 3 surgery: 3
				Overall mean		1.53	
Our case	2021	1	17 years	28	40	0.71	surgery

IQR: inter-quartile range, NA: not assessed, SD: standard deviation

と言える。しかし、小径腎腫瘍に対する治療介入の遅延および経過観察に関する多施設共同前向き臨床試験である DISSRM registry¹⁹⁾では、腫瘍増大速度 > 5.0 mm/年、あるいは最大腫瘍径 > 4.0 cm となった時点で治療介入を推奨するというプロトコルを採用しており、最近の総説においても腫瘍増大速度 > 5.0 mm/年、あるいは最大腫瘍径 > 3.0 cm が腎オンコサイトーマに対する治療介入のトリガーとなりうるというアルゴリズムを提示している²⁰⁾。本症例は最終的には腎腫瘍の径が 4.0 cm に達したことから RAPN による治療介入に踏み切った結果、オンコサイトーマの診断を得た。腫瘍増大速度が 0.71 mm/年程度であったことが、17 年間という長期経過観察を安全に行えた大きな要因の1つであったと考えられた。いずれにせよ、10 年を超える長期経過観察が可能であった症例の蓄積が腎オンコサイトーマの診療アルゴリズムの妥当性を検証する上で重要であると考えられた。

結 語

偶発的に長期自然史を観察できたオンコサイトーマの症例を経験した。10 年を超える長期経過観察が可能であった症例の蓄積が腎オンコサイトーマの診療アルゴリズムの妥当性を検証する上で重要である。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会：腎癌診療ガイドライン 2017 年版。メディカルレビュー社，東京，2017。
- 2) 日本泌尿器科学会：腎癌取り扱い規約 第4版。金原出版，東京，2011。
- 3) 上野嘉子・他：腎良性病変の画像診断。日本臨床 **75**: 187-192, 2017。
- 4) 荒井学・他：腎腫瘍に特徴的な所見。臨床画像：138-150, 2017。
- 5) Wobker, S. E. and Williamson, S. R.: Modern pathologic diagnosis of renal oncocytoma. J. Kidney Cancer VHL. **4**: 1-12, 2017。
- 6) Neves, J. B. et al.: Contemporary surgical management of renal oncocytoma: a nation's outcome. BJU Int. **6**: 893-899, 2018。
- 7) Lim, C. S. et al.: Update on indications for percutaneous renal mass biopsy in the era of advanced CT and MRI. Am. J. Roentgenol. **212**: 1187-1196, 2019。
- 8) Licht, M. R. et al.: Renal oncocytoma: clinical

- and biological correlates. J. Urol. **150**: 1380-1383, 1993。
- 9) Dechet, C. B. et al.: Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. J. Urol. **162**: 40-42, 1999。
- 10) Spring, D. B. et al.: Renal oncocytoma followed for eighteen years without resection. Urology. **26**: 389-392, 1985。
- 11) Liu, S. et al.: Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. BJU Int. **118** Suppl **3**: 30-34, 2016。
- 12) Chawla, S. N. et al.: The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J. Urol. **175**: 425-431, 2006。
- 13) Neves, J. B. et al.: Growth and renal function dynamics of renal oncocytomas on active surveillance. BJU Int. in press, 2021。
- 14) Richard, P. O. et al.: Active surveillance for renal neoplasms with oncocytic features is safe. J. Urol. **195**: 581-587, 2016。
- 15) Kurup, A. N. et al.: Renal oncocytoma growth rates before intervention. BJU Int. **110**: 1444-1448, 2012。
- 16) Kawaguchi, S. et al.: Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. J. Urol. **186**: 1218-1222, 2011。
- 17) Siu, W. et al.: Growth rates of renal cell carcinoma and oncocytoma under surveillance are similar. Urol. Oncol. **25**: 115-119, 2007。
- 18) Jewett, M. A. S. et al.: Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol. **60**: 39-44, 2011。
- 19) Pierorazio, P. M. et al.: Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: the DISSRM registry. Eur. Urol. **68**: 408-415, 2015。
- 20) Abdessater, M. et al.: Renal oncocytoma: an algorithm for diagnosis and management. Urology. **143**: 173-180, 2020。

RENAL ONCOCYTOMA WITH 17-YEAR FOLLOW-UP OF ITS NATURAL HISTORY : A CASE REPORT

YUKI IBE

Department of Urology, Kumamoto Rosai Hospital, Kumamoto, Japan

YUKI IBE, TAKAHIRO YAMAGUCHI, KOTARO YAMANAKA, RYOMA KURAHASHI,
YUMI FUKUSHIMA, TAKANOBU MOTOSHIMA, YOJI MURAKAMI,
JUNJI YATSUDA, YUTAKA SUGIYAMA, KAZUHIKO NISHI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract :

A 65-year-old man was referred to our hospital with the clinical diagnosis of right renal tumor, which had been pointed out by preoperative work-up CT scan for sigmoid colon cancer. The tumor had already been diagnosed as renal angiomyolipoma (AML) by another physician 17 years earlier and it had been followed up only by ultrasonography at the annual medical check-up. The tumor measured 40 mm in diameter on contrast CT, having increased from 28 mm at initial diagnosis. Under a clinical diagnosis of right renal cancer, robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy (RAPN) was performed. The final histopathological diagnosis was oncocytoma. (Nishinohon J. Urol. **84** : 201-206, 2021)

key words : renal tumor, oncocytoma, natural history
