症 例

肉腫様腎細胞癌の細胞診における形態的特徴

新潟市民病院臨床病理部

田中 伸子 額田 典子 荒木 俣彦

新潟大学医学部第1病理

本山 悌一 石原 法子 仲間 健

腎細胞癌は、多彩な組織像をとり得、肉腫様の増殖を示すことも知られている。しかし、肉腫様部分のみが検索材料となった場合、その診断は極めて難しい。著者らは、尿検査に異常なく、転移巣から得られた細胞診材料が、肉腫様部分に由来すると推測される細胞であったため生前確定診断ができず、剖検によりようやく肉腫様変化を伴った腎細胞癌と診断し得た2例を報告する。1例は咳嗽を主訴とした48歳の主婦で、腹部腫瘤のほかに転移性と思われる肺腫瘍および多発性皮下腫瘤が認められ、後者より穿刺吸引細胞診を行った。他の1例は、腹部膨満感を主訴とした54歳の主婦で腹部腫瘤と著明な腹水貯留が認められ、腹水細胞診を行った。2例とも多核細胞あるいは巨細胞の孤立散在性出現が目立ち、それら腫瘍細胞の核膜は円滑であるが、核辺縁がしばしば陥入し、核小体が著明で、強く肉腫が疑われた。しかし、細胞質辺縁は多くの肉腫に見られるほど不明瞭ではなく、また種々の程度に小さな空胞が見られた。電顕的検索では、細胞内小器官と微細線維とに富んだ大きな胞体をもち、微絨毛は認められず、大小不整の細胞突起を有した。少数の細胞に未発達ながら接着装置が認められ、上皮由来が強く示唆された。

Key words : Renal cell carcinoma—Cytology—Metastasis—Sarcomatoid variant—
Case report

はじめに

腎臓の腫瘍、特に腎細胞癌 (renal cell carcinoma) は、かなりの大きさになっても自覚症状や尿検査異常が

Cytomorphological characteristics of sarcomatoid renal cell carcinoma

Nobuko TANAKA, C.T., IAC., Noriko NUKADA, C.T., JSC. and Yoshihiko ARAKI, M.D.

Department of Clinical Pathology, Niigata Municipal Hospital, Niigata

Teiichi MOTOYAMA, M.D., Noriko ISHIHARA, M.D. and Takeshi NAKAMA, M.D.

First Department of Pathology, Niigata University School of Medicine, Niigata

論文別刷請求先 ☎951 新潟市旭町通り1の757 新潟大学医学部第1病理 本山悌一

昭和56年10月2日受付

現れず、転移あるいは他臓器への浸潤が起ってから、その原発巣が腎臓であると気づく例が必ずしも少なくない。尿細胞診による腎細胞癌の検出率も一般に低く^{3,7,8)}、その一方では転移性肺腫瘍の細胞診においてかなりの検体数を占めている⁹⁾。すなわち、転移巣の検索により腎原発を正しく推測するためにもその細胞像および組織像が熟知されねばならない悪性腫瘍の一つである。転移巣の組織像が定型的な淡明細胞型あるいは暗調細胞型 (顆粒細胞型) を示す時には腎細胞癌の存在は容易に推測できるが、非定型像を示し、かつ転移巣が肺以外の時にはその推測は容易ではなく、特に肉腫様変化を起した場合には極めて困難となる。

われわれは、生前の検索材料が腎細胞癌では比較的稀な皮下転移巣からの吸引細胞診と腹水細胞診で、死後の検索でようやく肉腫様腎細胞癌 (sarcomatoid renal cell

表 1 入院時のおもな検査成績

	症 例 1	症 例 2
Temperature	37.4°C	38.0°C
ESR	1° 116 mm, 2° 128 mm	1° 150 mm, 2° 160 mm
CRP	5 (+)	6 (+)
LDH	650 u.	506 u.
Blood analysis		
RBC	403×10 ⁴ /mm ³	383×10 ⁴ /mm ³
Hb	11.5 g/dl	9.5 g/dl
Ht	34.5%	30.0%
WBC	9,700/mm ³	14,000/mm ³
Platelet	57.0×10 ⁴ /mm ³	55.4×10 ⁴ /mm ³
Urinalysis		
Protein	(-)* ¹	(-)
Glucose	(-)	(-)
Occult blood	(-)	(-)
α-Fetoprotein	n.d.* ²	<5 ng/ml
CEA	n.d.	<5 ng/ml
Pregnancy test	n.d.	(-)

*¹ (-) : not detectable *² n.d. : not done

写真 1 背部腫瘍穿刺吸引細胞像 (Pap. 染色, ×200)

写真 2 背部腫瘍穿刺吸引細胞像 (Pap. 染色, ×200)

carcinoma) と確診し得た2症例を経験したので報告する。

症例および臨床経過

I. 症例 1: A.O., 48歳, 主婦。

主 訴: 咳嗽。

臨床経過: 1974年4月頃より, 咳嗽が持続し, 某医にて胸部X線写真により転移性肺腫瘍が疑われ, 同年6月28日長岡赤十字病院内科に入院した。入院時, 右側背部および右大腿部にも転移性と思われる腫瘍を皮下に認めた。おもな検査成績は表1に示すとおりであり, 特定の原発臓器を疑わせる所見はなかった。背部皮下腫瘍の穿刺吸引生検その他の検査によっても原発巣を決定できな

いま, 7月31日死亡した。剖検の結果, 右腎原発の肉腫様変化を伴った腎細胞癌と判明した。

1) 背部腫瘍穿刺吸引細胞診

孤立散在性に巨細胞の出現が目立ち, 腫瘍細胞は概して大型であった。集団性に出現している細胞も個々の細胞間の結合性は弱く, 細胞は, 紡錘形, 洋梨形, 橢円形等多彩な形態をとった。細胞質は, 比較的淡染性で, 主として胞体辺縁部に中型の空胞を有するものもあった。核は, 大部分橢円形で, 核膜の肥厚はなく, 核辺縁の陥入も一般に軽度であった。クロマチンは, 微細顆粒状のものが多く, 分布も均等であった。核小体は, 1ないし4個認められたが, 巨大核小体はほとんど認められなかった(写真1~4)。以上の所見より, 平滑筋肉腫を最も疑ったが, 回顧してみると, 逆に写真2の左側に見るよ

写真 3 背部腫瘍穿刺吸引細胞像
写真 2 の強拡大 (Pap. 染色, $\times 500$)

写真 4 背部腫瘍穿刺吸引細胞像
写真 2 の強拡大 (Pap. 染色, $\times 500$)

写真 5 剖検時右腎腫瘍組織像
肉腫様部分 (H-E 染色, $\times 100$)

写真 6 剖検時右腎腫瘍組織像
淡明細胞部分 (H-E 染色, $\times 100$)

うな暗調細胞型由来と考えられる細胞群の説明ができず、肉腫が強く考えられる悪性腫瘍としか診断できなかった。

2) 剖検時組織診

右腎の腫瘍は部位により極めて多彩な像を示した。全体として優位を占めるのは、異型性の強い紡錘形細胞や多核巨細胞からなる線維肉腫もしくは筋肉腫様の像であった(写真 5)。肉腫様構造の中に散在性に定型的な淡明型細胞の増殖巣を認め(写真 6)、両者には所々移行像が認められ、その移行混在部は著明な線維化を伴っていた(写真 7)。骨、肺、肝、皮膚などに広汎な転移を認めたが、転移巣の組織像も肉腫様の所見が優位を占めており、淡明細胞型あるいは暗調細胞型の部分は少なかった。

II. 症例 2: M.O., 54 歳, 主婦。

主 訴: 腹部膨満感。

臨床経過: 1979 年 12 月下旬より腹部膨満感を自覚しはじめ、徐々に増強してきた。1980 年 1 月 10 日癌性腹

写真 7 剖検時右腎腫瘍組織像
混在部分 (H-E 染色, $\times 100$)

膜炎の診断で聖園病院内科に入院した。入院時左上腹部に非可動性超手拳大の腫瘤を触れ、多量の腹水貯留を認めた。おもな検査成績は表 1 に示すごとくであり、やは

写真 8 腹水細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$) 写真 9 腹水細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$) 写真 10 腹水細胞像
写真 9 の強拡大 (Pap. 染色, $\times 500$) 写真 11 腹水細胞像
写真 9 の強拡大 (Pap. 染色, $\times 500$) 写真 12 腹水腫瘍細胞の電顕像 ($\times 3,000$)

り特定の原発臓器を思わせる所見はなかった。生検材料は得られず、腹水の細胞診により、悪性腫瘍の診断は可能であったが、原発巣の推定はできなかった。患者は3月2日に死亡した。死後、腹腔内および後腹膜の数個所から穿刺組織診を行い、左腎原発の肉腫様腎細胞癌と診

断した。

1) 腹水細胞診

腫瘍細胞のほとんどは孤立性に出現し、巨細胞や多核細胞が目立った。細胞は円形または楕円形のものが多く、細胞質は淡染性あるいは暗青緑色で胞体辺縁部に空胞をもつ細胞も少なからず散見された。核形は楕円形から不整形まで多彩で核膜は薄く円滑であるが、かなりの細胞において強い陥入を示した。クロマチンは微細顆粒状で均等に分布するものが多かった。核小体は、小型のものを2ないし5個有するものと、大型のものを1ないし2個有するものとがあった(写真8~11)。これらの所見より、癌よりは肉腫を疑った。

2) 腹水細胞の電顕所見

腫瘍細胞は、細胞内小器官、微細線維に富んだ大きな胞体を持ち、微絨毛は認められないが、大小不整の細胞突起を有し(写真12~14)、未発達ではあるが接着装置を認める細胞も少数あった(写真15)。淡明型細胞に見られるような多数の脂肪滴やグリコーゲン顆粒は認めら

写真 13 腹水腫瘍細胞の電顕像 (×3,000)

写真 14 腹水腫瘍細胞の電顕像
豊富な微細線維 (×10,000) 写真 15 腹水腫瘍細胞の電顕像
接着装置 (↑印) (×10,000) 写真 16 死亡時穿刺組織像
肉腫様部分 (H-E 染色, ×100)

れなかった。

3) 死亡時穿刺組織診

巨細胞を混じ、多形性に富み、異型性の極めて強い細胞が比較的密に増生しており、一部で淡明細胞癌への移行像が認められた。移行部は症例1と同じように著明な線維化を伴っていた (写真 16, 17)。

考 案

腎細胞癌は、淡明細胞型あるいは暗調細胞型 (顆粒細胞型) の細胞によって構成されることが多い。Farrow ら²⁾によれば腎細胞癌のほぼ 1.8% は肉腫様の形態をとるといわれているが、腎細胞癌の手術材料あるいは剖検材料を多数の切片により詳細に観察してみると局所的に肉腫様変化が認められる例は必ずしもこれほど少なくはないと思われる。しかしながら肉腫様部分が臨床上表面にでてくることはやはり極めて少ない。一般的な腎細胞癌の尿中剝離細胞像は、Meisels⁶⁾、山田¹⁵⁾により詳述

写真 17 死亡時穿刺組織像
移行混在部 (H-E 染色, ×100)

され、穿刺吸引細胞像は竹内¹⁰⁾、捺印細胞像はKatayama ら⁵⁾によって触れられているが、肉腫様腎細胞癌の細胞像についての詳細な記載は見あたらない。

われわれの経験した2例の肉腫様腎細胞癌のおのおの

表2 細胞の形態学的特徴^{*1}

		症 例 1	症 例 2	対 照 clear cell carcinoma
細胞	形	多 彩 (楕円形, 紡錘形, 洋梨形)	円形~楕円形	多 彩 (楕円形, 多辺形, 紡錘形)
	大 き さ ^{*2} (μ)	(38.8 $\pm$ 12.6) $\times$ (17.3 $\pm$ 4.6)	(20.1 $\pm$ 5.2) $\times$ (16.4 $\pm$ 3.8)	(28.5 $\pm$ 9.7) $\times$ (16.8 $\pm$ 4.0)
細胞質	大 小 不 同	($\#$) ^{*3}	($\#$)	($\#$)
	辺 縁 細胞間結合	明瞭~不明瞭 疎 ~やや密	明 瞭 疎	不明瞭 やや密
細胞質	染 色 性	淡 緑 色	淡緑色~暗青緑色	淡 緑 色
	性 状	小空胞状	時に辺縁部のみ小空胞状	小空胞状
核	位 置	中心性~偏在性	中心性~偏在性	中心性~偏在性
	形 状	楕円形	楕円形~不整形	円形~楕円形
	大 き さ (μ)	(13.2 $\pm$ 3.1) $\times$ (9.0 $\pm$ 2.1)	(12.9 $\pm$ 3.7) $\times$ (10.2 $\pm$ 3.0)	(11.2 $\pm$ 2.0) $\times$ (9.7 $\pm$ 1.9)
	大 小 不 同	($\#$)	($\#$)	(+)
	クロマチン パターン	顆粒状	顆粒状	顆粒状~網状
	クロマチン 分布	均 等	均 等	均 等
核 小 体	核 縁 肥 厚	(-)	($\pm$)	(-)
	陥 入	(+)	($\#$)	($\pm$)
核 小 体		小1~4個	小2~4個あるいは 大1~2個	小1~4個

^{*1} Papanicolaou 染色^{*2} 平均長径 (M $\pm$ S.D.) $\times$ 平均短径 (M $\pm$ S.D.)^{*3} ($\#$): 高度, ($\#$): 中等度, (+): 軽度, ($\pm$): 軽微, (-): 無

の形態的特徴と、対照として、手術時捺印により得た淡明細胞型腎細胞癌 (renal cell carcinoma of clear cell type) の形態的特徴とを比較すると表2のようになる。詳細に検討すると、症例1の細胞像は、症例2と淡明細胞癌の特徴を合わせもち、移行像を示していると考えられる。すなわち、症例1は核の所見では症例2に近いが、細胞質の所見では淡明細胞型のおもかげを強く残している。また、ふり返って注意深く観察すると、症例1においては、暗調細胞型に由来すると思われる細胞も少なからず混じていた。しかしながら、症例1、2とも、巨細胞や多核細胞が多く、かつそれらが孤立散在性に出現していること、円滑で薄い核膜を有し強い陥入が見られること、核小体が著明であることなどから、当初強く肉腫を疑った。しかし、いずれの例も、現在までにわれわれが直接経験し得た各種肉腫細胞の特定な腫瘍に形態的類似を求めることはできず、また、山田ら¹²⁻¹⁴⁾の肉腫に関する詳細な報告にも一致するものは見出せなかった。肉腫細胞の形態自体その組織型、分化度によって著しく異なってくるため、肉腫細胞全般と肉腫様腎細胞癌との対比は難しい。鑑別診断として最も問題になると思われる線維肉腫や横紋筋肉腫、平滑筋肉腫と比較した場合、

肉腫様腎細胞癌では細胞質はたとえ菲薄であっても概して広く、全体としてふっくらとした感じを備えているものが多く、細胞辺縁も肉腫ほど不明瞭であることは少ないようである。しかし、核の形態は肉腫に極めて近い。

肉腫様腎細胞癌の超微形態像については、従来 Tannenbaum¹¹⁾ がわずかに触れているだけであったが、最近 Deitchman と Sidhu¹⁾ によるかなり詳細な報告がなされた。細胞内小器官と微細線維に富む豊かな胞体、多数の細胞突起の存在などの所見はほぼ一致した。Deitchman と Sidhu の報告ほど発達した接着装置が認められなかったのは、われわれの症例が腹水型であるためかもしれない。しかし、Tannenbaum も指摘しているように、肉腫様の細胞は、由来の明らかな肉腫細胞に超微形態上の類似は求め得ない。電顕的検索は、本症においても今後診断確定のための有力な手段となりえよう。

なお、定型的腎細胞癌では脂肪染色 (oil red-O 染色) で細胞内に顆粒状の脂肪滴が認められるという⁴⁾、組織標本における脂肪染色の態度および電顕所見から推察すると、肉腫様腎細胞癌に対しては、脂肪染色による鑑別はあまり期待できないと考える。

転移部位より得られた細胞像が肉腫様の形態を示すが

定型例に類似を求め得ない場合、さらには後腹膜腫瘍の存在が疑われたり、多発性の転移が存在するような場合には、原発巣として腎細胞癌の可能性あることを忘れてはならないと考える。

結 語

著明な肉腫様変化を示した腎細胞癌の2例について、肉腫様部分の細胞像と組織像を定型的腎細胞癌の像と比較検討した。そのうちの1例は電顕的検索をも行い得た。肉腫様腎細胞癌では核所見は肉腫に著しく類似するが、細胞質には上皮性の性格を多少なりとも残していることがうかがわれ、この点が鑑別診断の最も重要な鍵と考える。電顕によって接着装置と豊富な微細線維群とを確認できれば診断はより確実なものとなる。

症例1は著者の1人田中が元勤務地長岡赤十字病院で経験したものであるが、標本の再検索を許され、貴重なご意見をお寄せくださった金子博同病院病理部長ならびに岩本久司技師に深く感謝いたします。また、腎細胞癌の組織像についてご教示いただいた新潟大学医学部第1病理学教室渡辺英伸教授に心より謝意を表します。

なお、本論文の一部は第22回日本臨床細胞学会（東京）で発表した。

Summary

Renal cell carcinoma is known to show various histological features including focal or diffuse sarcomatoid patterns in rare instances. When the specimens are obtained from the sarcomatoid lesions alone, it is very difficult to make a distinct diagnosis of renal cell carcinoma. This report deals with two cases of sarcomatoid renal cell carcinoma without any urinary abnormalities, final diagnoses of which were made at autopsy.

In these cases, the specimens obtained in life were only cytological ones from metastatic lesions with sarcomatoid variant.

One case was a female aged 48 with a chief complaint of coughing. The clinical examinations revealed abdominal tumor and multiple lung and skin tumors. The cytological specimen was obtained by aspiration biopsy of the skin tumor. The other case was a female aged 54 who complained of abdominal distention. The clinical examinations revealed abdominal tumor with a marked retention of ascites. Cells in ascites were examined.

In both of smear slides from these two cases, multinuclear or giant cells were observed solitarily and scatteredly. The nuclear membrane was not thickened.

The nuclear margin was indented, with prominent nucleoli.

From these findings the cells were mostly suspected of "sarcoma" in origin. The cell margin, however, was not so obscure as that of many kinds of sarcoma cells and small vacuoles of various degrees were found in the cytoplasm.

Electron microscopically, the tumor cells were characterized by large cytoplasm rich in cell organelles and microfibrils. Numerous and irregular cell processes were also observed but microvilli were lacking at the cell surface.

Poorly developed desmosomal junctions were infrequently seen, which strongly suggested that the tumor cells might be epithelial in nature.

The autopsies of the two cases confirmed that the tumor cells were derived from sarcomatoid lesions of renal cell carcinoma.

文 献

- 1) Deitchman, B. and Sidhu, G.S.: Ultrastructural study of a sarcomatoid variant of renal cell carcinoma, *Cancer*, 46: 1152~1157, 1980.
- 2) Farrow, G.M., et al.: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adult-Part I, II and III, *Cancer*, 22: 545~563, 1968.
- 3) Foot, N.C., et al.: Exfoliative cytology of urinary sediments, a review of 2829 cases, *Cancer*, 11: 127~137, 1958.
- 4) Hajdu, S.I., et al.: Cytologic diagnosis of renal cell carcinoma with the aid of fat stain, *Acta Cytol.*, 15: 31~33, 1971.
- 5) Katayama, Y., et al.: Cytology of alveolar soft part sarcoma — Differentiation from renal adenocarcinoma —, *日臨細胞誌*, 18: 60~66, 1979.
- 6) Meisels, A.: Cytology of carcinoma of the kidney, *Acta Cytol.*, 7: 239~244, 1963.
- 7) 村山鉄郎・他: 尿路悪性腫瘍における尿細胞診の検討 —膀胱腫瘍を中心として—, *泌尿紀要*, 21: 911~916, 1975.
- 8) Sarnacki, C.T., et al.: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: A clinico-pathologic study of 1400 patients, *J. Urol.*, 106: 761~764, 1971.

- 9) 沢田勤也・他：転移性肺腫瘍の細胞診——とくに経皮的肺穿刺細胞診について——, 日臨細胞誌, 16:173~181, 1977.
 - 10) 竹内弘幸・他：経皮吸引生検法による腎腫瘍の細胞診, 日臨細胞誌, 14:164~170, 1975.
 - 11) Tannenbaum, M.: Ultrastructural pathology of human renal cell tumors, In Sommers, S.C., ed. Pathology Annual. New York, Appleton. Century. Crofts, 249~277, 1971.
 - 12) 山田 喬・他：非上皮性悪性腫瘍の剝離細胞診断, 筋原性肉腫の剝離細胞像, 日臨細胞誌, 12:77~83, 1973.
 - 13) 山田 喬・他：非上皮性悪性腫瘍の剝離細胞像, 脂肪肉腫の剝離細胞像, 日臨細胞誌, 12:84~89, 1973.
 - 14) 山田 喬・他：非上皮性腫瘍の剝離細胞診——その細胞形態学的基礎——, 日臨細胞誌, 13:139~155, 1974.
 - 15) 山田 喬・他：腎細胞癌の臨床病理学的診断——細胞診と組織診による潜在癌の発見——, 日臨細胞誌, 19:64~72, 1980.
-