腹腔鏡下腎部分切除術を施行した傍糸球体細胞腫（レニノーマ）の1例

天理よろづ相談所病院泌尿器科

伊藤 克弘 上戸 賢 砂田 拓郎 加藤 敬司
植月 祐次 川西 博晃 奥村 和弘

要旨：

傍糸球体細胞腫により二次性高血圧を来し、腹腔鏡下腎部分切除術により治癒した症例を経験したので報告する。症例は22歳、男性。学校検診で高血圧を指摘され近医受診、精査にてレニン高値、左腎腫瘍を認め当科紹介受診した。CTにて左腎上極に17mmの腫瘍を認め、カプトプリル負荷試験でレニンの自律性分泌を認めたため、レニン産生腫瘍と診断した。腹腔鏡下左腎部分切除術を施行し、病理組織では電子顕微鏡検査にて菱形のプロレニン顆粒を認め、傍糸球体細胞腫と診断した。術翌日より血圧、レニン活性ともに正常化し、術後半年の現在まで腫瘍、高血圧ともに再発を認めていない。傍糸球体細胞腫は稀ではあるが、手術により治癒が可能であり、若年性高血圧の鑑別診断として重要であると考えられた。

（日泌尿会誌 105(4)：202～206, 2014）

キーワード：傍糸球体細胞腫、レニン産生腫瘍、腹腔鏡下腎部分切除術

緒 言

傍糸球体細胞腫は、腫瘍からのレニン産生により二次性高血圧を呈する稀な腫瘍である。1967年にRobertsonが報告して以来、国内外合わせて約110例の報告がある¹⁾。外科的治療により治癒が可能であり、腫瘍のサイズが小さければ部分切除術も可能であるため、早期診断が重要な腫瘍である。今回我々は、高レニン性高血圧の精査中に傍糸球体細胞腫と診断され、腹腔鏡下腎部分切除術で治癒した一例を経験したので報告する。

症 例

患者：22歳、男性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2009年より健康診断で高血圧を指摘されていたが放置していた。2013年4月の学校検診で血圧180/120mmHgの高血圧を認めたため近医を受診した。血中レニン活性の高値とCTで左腎腫瘍を認めたため、精査加療目的で2013年6月当院を紹介受診した。

現症：身長176cm、体重67kg、血圧はバルサルタン40mg、アムロジピン5mgの内服下で126/75mmHgに落ち着いていた。身体所見に特記すべき事項なし。

検査所見：血算、生化に異常なし。血中レニン活性は16.5ng/ml/hr（基準値：臥位0.3～2.7ng/ml/hr）と高値を認めたが、血中アルドステロン濃度は126pg/ml（基準

値：臥位30～159pg/ml）、血中カリウムは3.9mmol/lと正常範囲内であった。

画像所見：造影CTでは、左腎上極に後期相にてわずかに辺縁の造影効果を示す径17mmの充実性腫瘍を認めた（Fig. 1ABC）。MRIではT1強調画像でまだらな低信号、T2強調画像でまだらな高信号を示した（Fig. 1DE）。また造影CT、超音波にて明らかな腎動脈狭窄を認めなかった。

腎静脈サンプリング：右腎静脈血レニン活性16.5ng/ml/hr、同左15.3ng/ml/hr、同IVC遠位側16.2ng/ml/hr、同IVC近位側17.9ng/ml/hrで明らかな左右差を認めなかった。

レニン分泌試験：検査前より降圧薬をアムロジピン10mgに変更した上で施行した。生理食塩水負荷試験（生理食塩水2Lを4時間で投与）にてレニン活性は7.0ng/ml/hrから4時間後5.3ng/ml/hrと軽度抑制のみであった（Fig. 2A）。立位フロセミド負荷試験（フロセミド40mgを静注し2時間立位保持）では7.0ng/ml/hrから1時間後19.7ng/ml/hr、2時間後>20ng/ml/hrと正常反応を示した（Fig. 2B）。カプトプリル負荷試験（カプトプリル50mgを経口投与）では8.9ng/ml/hrから1時間後9.0ng/ml/hr、90分後9.8ng/ml/hrと反応を認めなかった（Fig. 2C）。

臨床経過：レニン活性の左右差は無いものの、レニン分泌試験により、レニン産生の自律性が認められること

受付日：2014年2月13日、受理日：2014年3月31日

伊藤克弘：天理よろづ相談所病院泌尿器科〔〒632-0015 奈良県天理市三島町200〕

E-mail: katsuhito.ito0320@gmail.com

© 2014 The Japanese Urological Association

Fig. 1 造影CT, MRI

A. B. 左腎上極に造影効果に乏しい直径 17mm の腫瘍（矢印）を認め、C. 後期相で辺縁がわずかに造影される。
D. T1 強調画像でまだらな低信号。E. T2 強調画像でまだらな高信号を示す。

Fig. 2 レニン分泌試験

A. 生理食塩水負荷試験で軽度抑制, B. 立位フロセミド負荷試験で正常反応, C. カプトプリル負荷試験で無反応を示す。

から、傍糸球体細胞腫と診断し、腹腔鏡下左腎部分切除術を施行した。手術時間は116分、出血は少量、阻血時間は15分28秒であった。腫瘍は腎から突出しており、被膜に包まれていた。

病理組織所見：腫瘍は線維性被膜を有する境界明瞭な結節性病変であった (Fig. 3A)。HE 染色では、類円形の

核と淡塩基性で多角形の細胞質を有する腫瘍細胞が、胞巣状ないしシート状に増殖していた (Fig. 3BC)。電子顕微鏡下でプロレニン顆粒に特徴的とされる菱形の結晶構造を多数認め、傍糸球体細胞腫と診断した (Fig. 3D)。

術後経過：術中から明らかな血圧の変動は認めず、術翌日より降圧薬を中止したが、血圧は120/60mmHg前

Fig. 3 摘出標本, 病理組織像 (H-E), 電子顕微鏡所見

A. 病変は境界明瞭な灰白色の充実性腫瘍であった. B. ($\times 20$) 腫瘍は線維性被膜で包まれており, C. ($\times 200$) 類円形の腫瘍細胞がシート状に増殖している. D. プロレニン顆粒に特徴的な菱形の結晶構造 (矢印) を認める.

Fig. 4 血圧とレニン活性 (PRA) の推移

後に安定していた. また術翌日のレニン活性は $<0.1\text{ng/ml/hr}$ と著明に低下した (Fig. 4). 術翌日より歩行・食事を開始し, 術後8日目に退院した. 術後半年の現在, 腫

瘍や高血圧の再発を認めていない.

考 察

傍糸球体細胞腫は、腫瘍からのレニン分泌とそれに伴う高アルドステロン血症により二次性高血圧を来す疾患であり、本邦では約40例が報告されている。詳細が確認可能であった34例において、男女比は1:2.4と女性に多く、平均年齢は27.8歳(9~71歳)と若年発症が中心であった。

32例とほとんどの例で高血圧を呈し、頭痛、悪心などを契機に若年性高血圧の精査を受け発見される例が多い。腫瘍内出血による疼痛で発見された一例²⁾や、高血圧を認めず腎腫瘍として偶然発見された例も報告されている³⁾。高アルドステロン血症に伴い低カリウム血症を示すこともあり、本邦報告例では、カリウム値の記載があった32例のうち13例(約40%)に認めた。

造影CTでは造影効果が無いか、後期に弱く造影される点が特徴的である。MRIではT1強調画像で等から低信号、T2強調画像で高信号を示すとされる⁴⁾。

腎静脈サンプリングによる分腎レニン比の検討では、施行されていた24例のうち比が1.5以上の有意な差を認めたものは4例(約17%)に過ぎず、本症例も明らかな左右差は示さなかった。この原因として、傍糸球体細胞腫が腎被膜下に発生することが多く、レニン主に被膜下静脈から還流するという説⁵⁾や、腫瘍から産生されるレニンの半減期が約2時間と長い⁶⁾ため、腎静脈の大量の血液に希釈され有意な差とならないといった説がある。一方、選択的静脈サンプリングを施行した報告では4例中3例で有意なレニン高値を認めており¹⁾⁷⁾⁸⁾、可能な場合には選択的静脈サンプリングが積極的に推奨されると思われる。

本症例では種々のレニン分泌試験を行い、カプトプリル負荷試験による反応性の欠如からレニン分泌の自律性を判断した点が特徴的であった。通常レニン産生は糸球体内圧低下・尿中Cl濃度低下・交感神経の活性化により刺激され、また糸球体内圧の上昇・尿中Cl濃度上昇・アンギオテンシンIIによるnegative feedbackを受けて抑制されるという生理学的な調節を受けている⁹⁾。カプトプリルはACE阻害によりアンギオテンシンIIの産生を抑制するため、通常は脱抑制によりレニン活性が増加する。すなわちカプトプリル負荷に反応しないということは、レニン分泌がアンギオテンシンIIによる抑制を受けていないことを示唆する。この機序として、腫瘍細胞におけるアンギオテンシンII type 1受容体の発現の低下が報告されている¹⁰⁾。カプトプリル負荷試験での無反応性は診断に有用であるが、約半数ではカプトプリル負荷試験に反応しレニン活性が増加すると報告されており¹¹⁾、結果の判断には注意が必要である。本症例でも生理食塩水負荷試験において軽度レニン活性の低下、立位フロセミド負荷試験においてレニン活性の増加を認めており、腫瘍においてもレニン産生の生理学的な調節機構は

一部残存しているものと考えられた。

病理学的には、腫瘍は被膜に包まれた灰白色、充実性の腫瘍で、一部に出血を伴うこともある。細胞は類円形から円形で好酸性顆粒を持ち、細胞異型に乏しい。免疫染色ではCD34, actinで陽性、サイトケラチン、デスミン、S-100, melanosome-related antigenが陰性であることから腎細胞癌やoncocytoma, epithelioid AMLと鑑別される¹²⁾。また抗レニン抗体が陽性を示す。電子顕微鏡ではプロレニン顆粒と考えられる菱形の結晶構造を認めることが診断に重要である。

治療は手術が全例に施行されており、若年発症で腫瘍も小さいものが多いことから、近年では腹腔鏡下部分切除術が積極的に行われている。但しレニンを産生する腎細胞癌の報告¹³⁾もあり、手術においては悪性腫瘍に準じた手技を心掛けるべきである。術後、レニン活性は速やかに低下し、高血圧のあった全例で血圧の改善が認められている。基本的には良性腫瘍と考えられるが、稀に悪性化して転移・再発を来した症例も報告¹⁴⁾¹⁵⁾されていることから、経過観察には注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Osawa S, Hosokawa Y, Soda T, Yasuda T, Kaneto H, Kitamura T, Kozawa J, Otsuki M, Imagawa Y, Okumi M, Miyagawa Y, Nonomura N and Shimomura I: Juxtaglomerular cell tumor that was preoperatively diagnosed using selective renal venous sampling. *Intern Med*, **52**, 1937—1942, 2013.
- 2) 上田康生, 鈴木 透, 新長真由美, 橋本貴彦, 三井要造, 樋口喜英, 丸山琢雄, 近藤幸幸, 野島道生, 山本新吾, 廣田誠一, 島 博基: 腫瘍内出血を契機に発見された傍糸球体細胞腫の1例. *泌紀*, **53**, 561—564, 2007.
- 3) Sakata R, Shimoyamada H, Yanagisawa M, Murakami T, Makiyama K, Nakaigawa N, Inayama Y, Ohashi K, Nagashima Y, Yao M and Kubota Y: Non-functioning juxtaglomerular cell tumor. *Case Rep Pathol*, **2013**, 973865, 2013.
- 4) Tanabe A, Naruse K, Kono A, Hase M, Hashimoto Y, Nakazawa H, Naruse M, Demura R, Demura H and Toma H: A very small juxtaglomerular cell tumor preoperatively identified by magnetic resonance imaging. *Intern Med*, **35**(4), 295—300, 1996.
- 5) Haab F, Duclos JM, Guyenne T, Plouin PF and Corvol P: Renin secreting tumors: diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. *J Urol*, **153**(6), 1781—1784, 1995.
- 6) 宇野雅博, 山田伸一郎, 尾関茂彦, 岡野 学, 出口隆, 栗山 学, 坂 義人, 河田幸道, 奥村 中, 田中卓二, 星山直基, 野尻 真: レニン産生腎腫瘍の1例. *日泌会誌*, **84**(6), 1130—1133, 1993.

- 7) Koriyama N, Kakei M, Yaekura K, Nakazaki M, Morimitsu S, Hamada H, Tei C, Ueno K, Miyazono N and Nakajo M: A case of renal juxtaglomerular cell tumor: usefulness of segmental sampling to prove autonomic secretion of the tumor. *Am J Med Sci*, **318**(3), 194—197, 1999.
- 8) 藤田光一, 米田直人, 栗本泰行, 吉村博英, 森本敦子, 前田浩志, 羽間 稔, 寺村一裕: 傍糸球体細胞腫による二次性高血圧の1例. *日内会誌*, **94**(6), 1143—1145, 2005.
- 9) Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O and Kurtz A: Renin release. *Physiology*, **22**, 310—319, 2007.
- 10) Tanabe A, Naruse M, Naruse K, Ito F, Yoshimoto T, Seki T, Demura R, Demura H, Toma H and Inagami T: Angiotensin II type 1 receptor expression in two cases of juxtaglomerular cell tumor: correlation to negative feedback of renin secretion by angiotensin II. *Horm Metab Res*, **31**(7), 429—434, 1999.
- 11) 田辺晶代, 成瀬光栄, 曾根正好, 伊藤文男, 小川哲也, 吉本貴宣, 高木佐知子, 清水利康, 二瓶 宏, 東間 紘, 高野加寿恵: 傍糸球体細胞腫のレニン分泌動態と画像所見: 3症例における検討と文献的考察. *ホルモンと臨*, **48**, 184—194, 2000.
- 12) Kuroda N, Gotoda H, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, Petersson F, Alvarado-Cabrero I, Pan CC, Hes O, Michal M and Gatalica Z: Review of juxtaglomerular cell tumor with focus on pathobiological aspect. *Diagn Pathol*, **6**, 80, 2011.
- 13) Hollifield JW, Page DL, Smith C, Michelakis AM, Staab E and Rhamy R: Renin-secreting clear cell carcinoma of the kidney. *Arch Intern Med*, **135**(6), 859—864, 1975.
- 14) Duan X, Bruneval P, Hammadeh R, Fresco R, Eble JN, Clark JI, Vigneswaran WT, Flanagan RC and Picken MM: Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man. *Am J Surg Pathol*, **28**(8), 1098—1102, 2004.
- 15) Shera AH, Baba AA, Bakshi IH and Lone IA: Recurrent malignant juxtaglomerular cell tumor: A rare cause of malignant hypertension in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, **16**(4), 152—154, 2011.

A CASE OF JUXTAGLOMERULAR CELL TUMOR (RENINOMA) TREATED WITH LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY

Katsuhiro Ito, Satoshi Kamido, Takuro Sunada, Keiji Kato, Hirotsugu Uetsuki,
Hiroaki Kawanishi and Kazuhiro Okumura
The Department of Urology, Tenriyoro Hospital

Abstract:

We report a case of a 22-year-old male with juxtaglomerular cell tumor treated with laparoscopic partial nephrectomy. He was referred to our hospital with hypertension, high concentration of plasma renin activity (PRA) and renal mass. Dynamic enhanced computed tomography showed 17-mm weak contrast-enhancing tumor at the upper pole of the left kidney. Renin suppression and stimulation test revealed autonomous renin secretion although renal venous sampling failed to show significant difference in the PRA between the right and left renal vein. We performed laparoscopic left partial nephrectomy. The histological diagnosis was juxtaglomerular cell tumor. After the operation, his blood pressure and PRA were immediately normalized. Juxtaglomerular cell tumor is an important renal tumor as a curable cause of secondary hypertension.

(Jpn. J. Urol 105(4): 202-206, 2014)

Keywords: juxtaglomerular cell tumor, reninoma, laparoscopic partial nephrectomy

Received: February 13, 2014, Accepted: March 31, 2014

© 2014 The Japanese Urological Association