

早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究

所属機関 東京慈恵会医科大学医学部病理学講座第 2
研究者名 藍沢 茂雄

《研究の概要》

本研究の目的は、近年著しい増加を示す早期の小型腎癌（pT1、25mm 以下）の肉眼的・組織学的・免疫組織化学的表現型、細胞増殖因子、核 DNA ploidy pattern、癌遺伝子産物の発現形式、遺伝子解析、細胞培養などを進めることにより、腎癌の発生・進行の病態を知り、病理診断の確立と悪性度の判定に寄与することを目的とした。

早期腎癌合計 259 例を収集した。偶発癌が大部分を占め、男 203 例・女 56 例で、25-90 歳（平均 57 歳）である。膨張性発育を呈し、淡明細胞亜型が大多数であり、核異型度は過半数が低悪性の G1 であった。手術例の短期（4 年）予後は良好で大部分が生存中であり、腫瘍死 3 例、担癌生存中 5 例である。予後不良症例の特徴は、浸潤性発育態度、高異型度、紡錘細胞型及びペリニ管癌である。腎部分切除に当っては、これらいずれか 1 因子をもつ症例は避けるべきである。約 5% 程度に多発性の可能性があり、慎重に施行すべきである。

各種腎腺腫合計 128 例を収集した。腎癌および腺腫の鑑別診断基準を作成した。鑑別の要点は、腎癌にみられる偽被膜形成、出血・壊死の存在、乏しい乳頭軸の間質、極性の乱れ、重層化、胞体の淡明化、核異型、明瞭な核小体の出現、核分裂像などである。

透析腎癌では、嚢胞から異型嚢胞・腺腫・腎癌への進展が認められた。細胞増殖因子標識率からも、過形成・腺腫・腎癌といった透析腎癌における多段階発がんの過程が示唆された。淡明細胞被覆異型嚢胞より淡明細胞亜型が発生する可能性がある。乳頭状腺癌では管状乳頭状腺腫の合併頻度が高く、腺腫が先行病変と考えられる。

組織化学的検討から、淡明細胞亜型は近位尿細管発生が、顆粒細胞亜型・嫌色素細胞性腎癌・乳頭状腎癌・管状乳頭状腺腫・オンコサイトーマは遠位尿細管由来が示唆された。後腎性腺腫は発生途上の尿細管に類似した反応を示した。また、in situ hybridization から、淡明細胞亜型の発生には VHL 遺伝子の異常が関与し、近位尿細管由来を示唆した。

早期腎癌では細胞増殖因子 PCNA の標識率は低い傾向にある。高度細胞異型と大型腫瘍で標識率が高まる。MAP-kinase 活性も腫瘍サイズの増大、悪性度の亢進と共に高まる。MIB-1 陽性反応は腫瘍の大きさと PCNA 陽性率との間に有意な相関がある。早期腎癌では有意に diploidy 例が多く、大きくなるにつれて an euploidy を示す傾向がある。また、早期にはがん関連抗原の発現・増幅は認められず、腫瘍径の増大につれてがん遺伝子の変異が起こり、段階的進展の成立する可能性が示唆された。

無虹彩症を伴うヒト腎芽腫の移植・培養細胞株に成功した。WT-1 遺伝子に微小変異による second hit が生じていることが示唆された。

microsatellite 法による LOH 解析で、嫌色素細胞性腎癌は淡明細胞亜型腎癌と異なる染色体異常を示し、腎癌の一つの独立型として扱われるべきことが判明した。

研究者氏名及び所属機関

研究者氏名	所属機関及び地位	分担研究課題
藍沢 茂雄	東京慈恵会医科大学医学部 病理学講座第 2、教授	研究の推進と総括
三杉 和章	横浜市立大学医学部 病理学第 2、教授	癌遺伝子 細胞培養
海老原善郎	東京医科大学 第 2 病理学教室、教授	電顕的検索 イメージサイトメトリー
河上 牧夫	東京女子医科大学 病院病理科、教授 現東京慈恵会医科大学 病院病理部教授 96/4/1 以降)	細胞増殖因子 フローサイトメトリー
松寄 理	千葉県がんセンター 臨床病理部、部長	免疫組織化学的 癌遺伝子産物の検索
鈴木 正章	東京慈恵会医科大学医学部 病理学講座第 2、講師	免疫組織化学 癌遺伝子
宍倉 有里	東京慈恵会医科大学医学部 病理学講座第 2、助手	フロー及びイメージサイトメトリー

研究報告

I 研究目的

本研究の目的は、早期の小型腎癌の肉眼的・組織学的・免疫組織化学的表現型、細胞増殖因子、核 DNA ploidy pattern、癌遺伝子産物の発現形式、遺伝子解析などを進めることにより、その悪性腫瘍としての特性を明確にすることにある。近年、健康診断や他疾患検査時における腹部超音波ないし CT などによる画像診断により、なんら自覚症状を認めない偶発腎癌の発見・手術例の増加が著しい。しかもこれらの多くは早期の小型の腎癌であり、的確な病理診断の確立と“がん”としての悪性度を知ることが要求されている。浸潤・転移を示す進行腎癌の予後は不良であり、化学療法の発達した今日でも早期手術以外の有効な治療法が見つかっていない。本研究では、これら大型の腎癌と対比しつつ、早期小型腎癌の特性につき 5 施設で共同研究を行う。

すなわち、発生初期の腎癌の腐床病理学的解析をすることにより、腎癌の発生・進行の病態を知り、病理診断の確立と悪性度の判定に寄与することを目的とする。異型尿細管上皮・腎腺腫・腎癌の診断基準の確立、小型の腎癌の悪性度をふくむ臨床病理学的特性の解析の成果は、腎癌の発生機転、その進展の態度、予後関連因子の推定に役立つ。腎癌の大部分は近位尿細管由来であるが、予後不良な集合管発生のももあり、発生部位を推定しやすい小型腎癌の電顕的および尿細管マーカーによる免疫組織化学的検討で組織発生を推定する。腎腺腫・尿細管異型上皮と腎癌との鑑別はときに困難であるが、透析患者に高率

発生する腎癌も研究対象に含め、鑑別診断や診断基準作成を確定したい。比較的良好であると推定されている小型の腎癌の予後について、生存率の算定・患者に負担を与えない部分切除あるいは核出術などの手術法の是非なども、臨床的に有効な応用がなされる筈である。ときにみる再発・転移を来す小型腎癌の形態学的特徴や DNA ploidy による予後不良因子を解明する。また、癌遺伝子産物の免疫糾織化学的解析および癌遺伝子の DNA 解析を通じ、腎癌の生物学的特徴を把握することも期待できる。

II 研究計画及び材料と方法

1. 症例の収集と早期腎癌の特徴の検討（全員）

手術時および病理解剖時に得られる腎癌のうち、とくに最大径 2.5cm 以下の小型腎癌を中心に、すでに収集されている症例群に追加する。とくに 1991 年以降健康診断時の超音波画像診断法の繁用により、なんら自覚症状を認めない偶然発見される“偶発腎癌”の増加が著しく、最近では 60%以上を占めるといわれている。しかもこれら症例の多くは腫瘍径が比較的小さい腎癌であり、早期腎癌の収集が容易となってきた。本研究組織に属する施設は、全国的にみていずれも腎癌手術例が多いところである。また、嚢胞・異型嚢胞・腺腫・癌腫と腎癌発生の要因となる多彩な病変を観察できる透析腎の収集も行う。進歩の著しい遺伝子解析などの検索に備えるための-80 度下の凍結材料の保存に努める。

これら腫瘍につき研究分担者 5 人がそれぞれ別個に診断し、そのすべてが癌と認めたもののみを早期腎癌とする。5 人うち 1 人でも腺腫ないし過形成の診断を下した症例は対象より除く。核異型度については、1 人だけ相違した場合は 4 人の合致したもの、2 人以上相違したときは S. A. 及び O. M. の判定に準拠した。

これら症例の臨床病理学的検討から、早期腎癌の特徴を把握し、予後の推定を行うことを最大の目的とした。

2. 腎腺腫の収集と早期癌腫との鑑別（全員）

早期腎癌との鑑別が問題となる腎腺腫も収集する。従来から、腎腺腫と癌腫の定義に関しては時代により変遷があった。古くは直径 3cm 以下の腎腫瘍は予後良好なため、腺腫と定義されていた。その後、たとえ小さくとも転移する明かな悪性腫瘍（腎癌）があるため、良悪性の鑑別は組織像によるべきであるとされてきた。今回、多くの直径 2.5cm 以下の T1 腎癌を検討する機会に恵まれ、腺腫との形態学的相違を検討し、両者の鑑別点を総括する。

3. 透析腎による腎癌発生機序の検討（全員）

腎機能不全で長期間人工透析を受けている患者の腎臓には無数の嚢胞が形成され、後天性嚢胞腎と呼ばれる。これら腎臓には異常に高率に腎癌が発生する。しかも、腎腫瘍の発生過程を示唆するように、腎尿細管上皮の過形成や嚢胞上皮の核異型の出現、小さな乳頭状腺腫、直径数 mm の超小型の腎癌が多数発見される。これらにつき、過形成・腺腫・癌腫への段階的発生過程を追及する。

4. 腎癌の多発性および部分切除の適応の検討（藍沢、海老原、宍倉）

患側腎のすべてを 5mm の厚さのステップ標本として光学顕微鏡標本を作成する。腫瘍以外の部分の腎実質に存在する各種前癌状態・超小型癌の発見は、腎癌の発生機転を追及する上で有用であるばかりではなく、多発性の可能性を検討し、患者に負担をかけない腎部分切除の適応を探る上で重要な検討課題である

5. 腎癌発生母地の検討（全員）

腎癌は長い走行経路を辿る尿細管でも、皮質の近位尿細管から大部分が発生するといわれている。まれにみられる髓質集合管より発生するペリニ管癌は予後不良であるといわれている。また、近年独立性を言及されている嫌色素細胞性腎癌・乳頭状腎癌につき、生物学的特性と発生母地の検討をする。免疫組織化学的に尿細管部位により特異な抗原性を認識する抗体類（近位尿細管及び遠位～集合管マーカー）を用いて発生母組織を検討する。各種腎腺腫についても同様に検討する。また電顕的に腫瘍細胞と尿細管上皮との類似性の検討する（海老原）。

6. 腎癌の細胞増殖因子の検討（河上・三杉・鈴木）

腫瘍の悪性度の有力な指標となる細胞増殖因子である PCNA や MIB-1 などを用いて腎癌の増殖活性を測定する。また、若年者腎癌は予後良好であるとされているが、若年者と高齢者の腎癌の細胞増殖因子を測定し、事実関係を追跡する。

7. 早期腎癌の癌遺伝子産物の検討（松寄）

腫瘍の重大な予後因子となる癌遺伝子産物としての c-erbB2、c-fos、p53 などの発現状態の検討を行う。腎癌の発生・進展過程におけるこれら産物の消長を知り、早期腎癌の生物学的悪性度の予測を行う。

8. 早期腎癌のフローおよびイメージサイトメトリー（海老原、河上、宍倉）

重要な予後因子とされているフローサイトメトリーによる腫瘍細胞の核 DNA 量の解析を行う。また、微細な顕微鏡的病変においても DNA 量の解析を可能としたイメージサイトメトリー（Cell Analysis System=CAS）による解析を行う。

9. 腎腫瘍の細胞培養株の樹立（三杉）

ヌードマウス移植による細胞培養系の確立に挑戦する。

10. 腎腫瘍の遺伝子解析（三杉・鈴木）

近年進歩の著しい遺伝子解析を。パラフィン包埋材料ばかりでなく凍結保存材料を用いて解析し、癌化の機転やその進展過程を追及する。

III 研究成果

1. 早期腎癌の特徴

各研究者施設およびその関連施設より早期腎癌（T1：最大径 25mm 以下）合計 259 例（全

摘 179 例・部切 34 例・剖検 46 例、うち透析腎癌 32 例) を収集した。研究者および研究協力者による blind でのこれら腫瘍の診断結果は、良悪性および細胞型の分離ではよく一致した。構築型については、胞巣型と充実型、管状型と乳頭型との分離がよくなかった。核異型度については、明細胞亜型・胞巣型ないし嚢胞型 G1 で高い一致率を得たが、他の構築型では G1-G2 間の分離が必ずしもよくなかった。

早期腎癌は偶発癌が大部分を占め (182 例、70%)、腎癌の一般的初発症状とされている血尿・疼痛・腫瘤を初発症状とするものは少ない。男性優位で、男 203 例、女 56 例 (4 : 1)。年齢は 25-90 歳 (平均 57 歳) である。嫌色素細胞性腎癌 5 例では平均年齢が 49 才と若く、2 : 3 で女性に多い。

小型腎癌の形態学的特徴は、肉眼的発育型は膨張性で、出血・壊死傾向は軽微である。組織学的分類は淡明細胞亜型 (209 例、81%)、顆粒細胞曲型 14 例 (5%)、乳頭状腎癌 12 例 (5%)、混合細胞型 7 例、嚢胞状腎癌 6 例、嫌色素細胞癌 5 例、ペリニ管癌 4 例、紡錘細胞型 2 例である。核異型度は過半数が G1 (170 例、66%) で、大多数は pV0pNOM0 (239 例、92%) である。

患者の大部分が生存中であり予後良好である。1994 年 12 月 31 日までに手術の行われた 154 手術例の平均観察期間は 48 カ月、うち腫瘍死 3 例、そのほか 5 例が再発ないし担癌生存中 (2 例に臓器転移、3 例がリンパ節転移) である。転移で発症した剖検例を含めると腫瘍死は 8 例 (3%) である。これら予後不良症例の特徴は、浸潤性発育態度、高い核異型度、紡錘細胞型およびペリニ管癌である。なお、部分切除例に腫瘍死例はない。両側性が 6 例に認められた。

2. 腎腺腫の収集と早期癌腫との鑑別

各種腎腺腫合計 128 例を収集した。腺腫は大部分が小型の管状乳頭状腺腫である。そのほかオンコサイトーマ 11 例、後腎性腺腫 5 例であった。収集した症例の観察をもとに、腎癌および腺腫の鑑別診断基準を作成した。鑑別の要点は、腺腫との基本的鑑別点は、偽被膜形成、出血・壊死の存在、乏しい乳頭軸の間質、極性の乱れ、重層化、胞体の淡明化、核異型、明瞭な核小体の出現、核分裂像などである。管状乳頭状腺腫と乳頭状腺癌の合併頻度が高く (4/12)、淡明細胞亜型では低かった (13/209)。

オンコサイトーマは、腎の上皮性腫瘍の 2-7% といわれているが、1,100 例中 13 例 (1.2%) のみであった。例え局所的異型細胞の出現・脂肪織内発育・静脈侵襲像などの所見があっても、予後は全く良好であった。

後腎性腺腫 5 例を検討した結果では、42-66 才の女性で初発症状は血尿 (2 例)、他疾患の精査中に発見 (3 例) であった。術前に腎細胞癌との鑑別は困難で、いずれも腎摘出術を施行されている。腎皮質表面近くに位置し、腎外方へ突出する形を示す。組織学的には未熟な腺管に加えて、糸球体を模倣する乳頭状構造を入れた小嚢胞が散見された。予後は良好である。

3. 透析腎による腎癌発生機序

透析腎癌摘出 67 腎では、31 例が多発例であった。さらに、異型嚢胞をほぼ全例に、腺腫を 30 例に認めた。透析腎癌 12 腎の 5mm ステップ標本による観察では、多くの症例で嚢

胞から異型嚢胞・腺腫・腎癌への進展経路が認められた。腎癌の組織型は透析期間により異なり、透析期間が9年以下の短～中期透析例では全例が非乳頭型であった。より長期の透析例では乳頭型が認められた。透析腎癌乳頭型は顆粒細胞型が主となる。

透析腎癌以外でも嚢胞を伴う腎癌として、いわゆる多房性嚢胞状腎癌がある。臨床病期も核異型度も低く、予後良好である。嚢胞内壁を異型淡明細胞が覆っているが、30mmを越えると上皮の乳頭状増生や結節形成がみられた。

透析腎における細胞増殖因子 PCNA 標識率は管状乳頭状腺腫 (7.2%)、淡明細胞に裏打ちされる癌性嚢胞 (82.4%)、乳頭状腎癌 (4.8%)、非乳頭状腎癌 (7.3%)、顕性腎癌 (18.7%)、尿細管過形成巣 (56.8%) であった。

4. 腎癌の多発性および部分切除の適応

ステップ標本観察による偶発病変の検討で、透析腎癌を除く腎癌摘出腎 54 腎中 3 腎に微小腎癌を認めた (5.6%)。腎癌はいずれも明細胞型・胞巣型、異型度はそれぞれ G1 および 2 であった。腺腫は 17 腎に認められた。過形成は 5 腎に、嚢胞は 3 腎に認められた。そのほか、微小血管筋脂肪腫を 1 腎に、副腎遺残を 1 腎に認めた。なお、両側性腎癌、透析腎癌ならびに上記ステップ標本作成例を除く早期腎癌 212 例中の多発例は 6 例である (2.8%)。すべて明細胞型で、いずれも G2 以下であった。

2 年間の 249 剖検例 498 腎のステップ標本から微小腎癌 5 例を得た (1.0%)。これらの構築型は嚢胞型 4 例及び乳頭型 1 例であった。

5. 腎癌発生母地

T1 淡明細胞型では LeuM1・LTA・lysozyme など近位系マーカーの陽性率が高かった。部分的に遠位尿細管系マーカー陽性を同時に示す例も少なくなかった。顆粒細胞型と嫌色素細胞性腎癌では、遠位系マーカーの陽性率が高かった。嫌色素細胞性腎癌の検討では、慈恵医大 40 例 (男 24 : 女 16、平均 53 歳)、横浜市大 8 例 (男 4 : 女 4、平均 50 歳) といずれも男女比に差が少なく、かつ若年発症の傾向があった。予後推計では、通常型淡明細胞型より有意に良好であった。DNA aneuploidy 例に死亡例があった。組織化学的に遠位尿細管-集合管上皮に特徴的なマーカーに陽性を示し、PNA・SBA・cytokeratin #7・EMA が陽性、Tamm-Horsfall protein 部分陽性、LeuM1 部分陽性、LTA、lysozyme 陰性であった。酵素組織化学では carbonic anhydrase、cytochrome C oxidase 活性が見出された。細胞動態学的には Ki67 陽性率、in situ end-labeling 標識率ともに RCC 淡明細胞型とは有意差をみなかった。

乳頭状腎癌は腫瘍細胞と血管軸の特徴から 15 例の微小乳頭型腎癌と 21 例の粗大乳頭型腎癌に分けられた。前者は極端に男性に多く、低異型度・低臨床病期で、5 年生存率は 87% であった。後者はその逆で、5 生率は 46% であった。前者では免疫組織化学的に遠位尿細管マーカーが高率陽性であり、乳頭状腺腫の合併が高かった (25%)。

管状乳頭状腺腫は cytokeratin #7・EMA・SBA・PNA・DBA などの遠位系マーカーの陽性率が高かった。オンコサイトマ 7 例では遠位系マーカーの cytokeratin #7、EMA、DBA の陽性率が高く、一方近位系マーカーの LeuM1 も過半数に陽性となった。vimentin と Tamm-Horsfall protein は陰性であった。コロイド鉄反応も陰性であった。

後腎性腺腫は Leu7・S100 α ・vimentin が陽性で、発生途上の尿細管（特に s 字管）に類似した反応性を示した。

6. 腎癌の細胞増殖因子

PCNA による細胞回転の姿からは、腎癌は一般に低 S 相群に属するといえる。しかし高異型度と大型腫瘍で標識率が高くなった。40~50 才で最も標識率が高く、加齢とともに漸減した。嚢胞型で低く、充実型で高くなった。乳頭状分化するほど低く、また胞巣型で高く、管状型はその中間に位置した。

腎癌としては極端に若い層（10-29 歳）の 15 例では女性例が多く（女 2 : 男 1）、乳頭状腎癌や嫌色素細胞性腎癌などを含み、予後はやや良好である（腫瘍死は 3 例のみ）。高齢者（80 歳以上）30 例では、通常型淡明細胞型が大多数で、核異型度が高く臨床病期は進行期にあり、予後不良であった（予後判明 28 例中腫瘍死 10 例、担癌 1 例）。MIB-1 陽性率は高齢者でやや高かったが有意差はみられなかった。腫瘍の大きさと PCNA 陽性率との間に有意な相関が認められた（ $p < 0.05$ ）。DNA ploidy pattern には両者に有意差は認められなかった。

MAP-kinase 活性は腫瘍サイズの増大、悪性度の亢進と共に高まることがわかった。

7. 早期腎癌の癌遺伝子産物

早期腎癌では臨床的 IAP の上昇のないこと、癌抑制遺伝子 p53、核内遺伝子群（c-myc, fos/jun）、細胞内伝達系（ras）、および bcl-2 などの癌遺伝子増殖はほとんどみられなかった。アポトーシス抗体のみは他群に比して高かった。T2 以上群では p53 の発現、c-jun の出現が認められた。

8. 早期腎癌のフローおよびイメージサイトメトリー

フローサイトメトリーによる検討結果は、CV7.0 以下を判定可能症例とした。直径 25mm 以下の早期腎癌では diploidy 60 例、aneuploidy 25 例であった。一方、直径 26mm 以上の大型腎癌では diploidy 48 例、aneuploidy 57 例であった。aneuploidy 例で年齢層が高く、中間型発育、顆粒細胞型が多かった。核異型度は G2 で、静脈浸潤、所属リンパ節転移、遠隔転移、腫瘍死とも aneuploidy 例にしかみられなかった。

早期腎癌 22 腫瘍の CAS による核 DNA ploidy pattern の検討では、多くは diploidy であったが、静脈浸潤を認めた 4 例はすべて aneuploidy であった。早期腎癌において aneuploid は予後不良因子の一つと考えられた。CAS の信頼性を検討するために行った、同一腫瘍の組織切片と細胞診材料における核 DNA ploidy pattern の解析結果はほぼ一致した。

oncocytic tumor 4 例につき DNA ploidy を CAS で検討した。うち 2 例では一部に被膜浸潤を認めた。この 2 例とも DNA ploidy は aneuploidy であった。

9. 腎腫瘍の細胞培養株の樹立

無虹彩症の経過観察中、両側腎芽型小巣型腎芽腫と診断された患児の染色体核型は 46XY、del(11)(p13p14.1) であった。ヌードマウス皮下生着腫瘍は原腫瘍に一致する組

織像を示した。現在まで 27 回の継代が可能であったが、継代を重ねるに従い器官様成分の減少が認められた。移植腫瘍の核型は 46XY、6q-11p-であった。WT-1 をプローブとしたサザン法では同遺伝子の再構成を認めなかった。ノザン法では正常サイズの転写産物が認められた。ドットプロット法により WT-1 遺伝子のコピー数が正常胎盤に比して半減していることが知られた。

10. 腎腫瘍の遺伝子解析

腎癌の microsatellite 法による LOH 解析では、淡明細胞亜型 20 例で 3 番染色体短腕の欠失を高頻度に認めたが、嫌色素細胞性では 2/8 例のみで淡明細胞亜型に比し低頻度であった。また、淡明細胞亜型にはほとんど認められない 1、2、17 番染色体に 4 例で少なくとも 1 つ以上の欠失を認めた。なお、染色体分析を行った嫌色素細胞性腎癌 1 例では、染色体 15 と 16 の転座が認められたが、多発するといわれている 1、2、17 番染色体の欠損はみられなかった。

血管筋脂肪腫のパラフィンブロックより DNA を抽出し近傍の CA repeat を含む領域を PCR で増幅、その多形性を利用し LOH の有無を解析したが、現在のところ有意なデータは得られていない。

von Hippel-Lindau 病遺伝子の in situ hybridization (ISH) による発現部位の検討では、成人組織では腎近位尿細管上皮、中枢神経系神経細胞、前立腺基底上皮細胞で発現を認めた。胎児組織でも腎近位尿細管上皮と中枢神経系神経細胞に発現を認めた。腎芽細胞や発生途上の糸球体に発現はなかった。また、VHL 病でしばしば嚢胞や過誤腫を生じる膵、精巣上体には発現を認めなかった。

IV 考察

早期腎癌は少数の死亡・再発例があるものの 90%以上が再発なく経過しているが、短期予後であるため予後良好であるとの推定をするには時期尚早である。腎癌はもともと長期観察を必要とする悪性腫瘍であり、今後（10 年以上の十分な長期予後観察が必要である。早期腎癌の外科的適応としての腎部分切除に当っては、非膨張性発育・灰白色剖面・紡錘細胞型・ベリニ管癌・核異型 G2 以上は避けるべきである。また、約 5%程度には多発性腫瘍の存在があり、そのリスクを承知の上で慎重に行うべきである。これら多発性発生に加え両側性腎癌も 6 例あり、VHL 遺伝子の検討を行うべきである。

腎癌の核異型度分類については 3 分類でさえ一致率が高いとはいえないことから、4 分類を採用したときに病理医による異型度判定の一致率が向上する可能性は高くはないであろう。米国で用いられている 4 分類 (Fuhrman 分類) は予後をよく反映するといわれているが、現状では国際分類 (WHO) に準じた 3 分類を使用してゆくほうがよいと考えられる。

腎癌および腺腫の鑑別診断基準は古くから問題であり、大きさ 3cm 以下は腺腫 (Bell)、腎上皮性腫瘍はすべて腎癌 (Bennington & Beckwith)、組織学的診断による (Mostofi) と二転三転してきた経緯がある。腎上皮性腫瘍は小さくても転移・再発する可能性があり、腺腫／癌腫の判定は組織学的基準に従うべきである。今後の課題として、腎癌以外の疾病で切除された腎の検索で、偶然発見された偽被膜形成のない淡明細胞よりなる微小腎腫瘍

の扱いが問題となる。偽被膜のないことを除けば腎癌として上記基本的鑑別点を満たすものではあるが、極めて予後良好と推定されるので、臨床的に腎癌と診断して患者に精神的負担をかけることのないよう、なんらかの配慮が必要である。

オンコサイトーマの発生頻度が今回の検討から著しく低かったが、その理由は地理病理学的特性のためか、われわれの診断の厳正さによるのかもしれない。また、局所的異型細胞の出現・脂肪織内発育・静脈侵襲像などをみることもあり、癌との鑑別診断に注意する必要を認めた。

後腎性腺腫は皮質表層近くに位置し、腎外方へ突出した形をとる。腎被膜下に腎芽腫症や persistent blastema が好発することと考えあわせると、後腎性腺腫の組織発生がこれらの病変と密接な関係にあることが強く示唆される。後腎性腺腫の多くは単に腺腫、低異型度の腎癌、あるいは腎芽腫と診断されている可能性があるため、過去の症例の見直し、より多数例を用いた診断基準の確立が必要である。

後天性嚢胞腎では、多くの症例に嚢胞から異型嚢胞・腺腫・腎癌への進展が認められ、腎癌発生の一つのモデルといえる。細胞増殖因子 PCNA 標識率からも、過形成・腺腫・腎癌といった透析腎癌における多段階発がんの過程が示唆された。多房性嚢胞性腎癌の被覆上皮が淡明細胞よりなるときは、その発生機転にかかわらず淡明細胞亜型腎癌として扱うべきである。予後良好であり、異型度も臨床病期も低いことから部分切除の適応が考えられる。淡明細胞被覆異型嚢胞より淡明細胞亜型が発生する可能性が考えられた。乳頭状腺癌では管状乳頭状腺腫の合併頻度が高いことから、腺腫が先行病変と考えられる。

組織化学・免疫組織化学的検討から、淡明細胞亜型は近位尿細管発生が示唆された。また、VHL 遺伝子の in situ hybridization による発現部位から、腎癌淡明細胞亜型の発生母組織は近位尿細管上皮であり、VHL 遺伝子の異常が同腫瘍の発生に重要な役割を果たしている事を裏付けた。免疫組織化学的検討から、顆粒細胞亜型と嫌色素細胞性腎癌では遠位尿細管由来が示唆された。管状乳頭状腺腫、乳頭状腎癌は合併することも多く、ともに遠位尿細管由来が示唆された。オンコサイトーマも嫌色素細胞性腎癌と類似して遠位尿細管マーカーの陽性率が高く遠位尿細管発生が示唆されたが、コロイド鉄反応は陰性であり、この反応態度は両者の鑑別に有用である。後腎性腺腫は発生途上の尿細管（特に S 字管）に類似した免疫組織学的反応（Lcu7、S100 α 、vimentin 陽性）を示す。これは診断のための有用な情報である。

早期腎癌では細胞増殖因子 PCNA の標識率は低い傾向にある。高度細胞異型と大型腫瘍で標識率が高まる。MAP-kinase 活性も腫瘍サイズの増大、悪性度の亢進と共に高まるので、腎癌の増殖マーカーになりうると思われた。MIB-1 は安定した陽性反応が得られ、腫瘍の大きさと PCNA 陽性率との間に有意な相関がある。

細胞異型の軽い初期段階では各種のがん関連抗原の発現・増幅は認められず、これらは腎癌発生機転のチェックとしては有用ではないと考える。腫瘍径の増大につれてがん遺伝子の変異がおこり、大腸癌などと同様の step theory の成立する可能性が示唆された。

早期腎癌では有意に diploidy 例が多かった。大きくなるにつれて aneuploidy を示す傾向がある。

無虹彩症を伴うヒト腎芽腫の移植・培養細胞株に成功した。WT-1 遺伝子に微小変異による second hit が生じていることが示唆された。

microsatellite 法による LOH 解析で、嫌色素細胞性腎癌は淡明細胞亜型腎癌と異なる染色体異常を示し、予後に比較的良好なことから、今後独立した腎癌の 1 型として扱われるべきである。

《研究成果の発表》

1. 藍沢茂雄, 河上牧夫, 松寄 理, 海老原善郎, 三杉和章, 鈴木正章, 宍倉有里. 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究(第 1 報). 癌学会総会記事 54: 465, 1995.
2. 藍沢茂雄, 松寄 理, 河上牧夫, 海老原善郎, 三杉和章, 鈴木正章, 宍倉有里: 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究 (第 2 報). 日病理会誌 85: 230, 1996.
3. Aizawa S, Kato H, Baba K, Fukushima T: Urologic cancers at autopsy in Japan 1974-1988. J Urol Pathol 3: 135-155, 1995.
4. 藍沢茂雄: 腎臓, 膀胱 In: 組織病理アトラス, 第 4 版, 藍沢茂雄・菊池昌弘・原 弘・町並陸生・三方淳男編, 文光堂: 東京, 155-190, 1995.
5. 藍沢茂雄, 鈴木正章, 千種美好: 腫瘍性腎病変の病理. 画像診断 16: 1205-1211, 1996.
6. Aizawa S, Fukushima T: Information Management Committee, Japanese Society of Pathology: A statistical analysis of computerized pathologic autopsy data in Japan from 1974 through 1993. Pathol Int 1996 (in press).
7. 藍沢茂雄, 菊地泰, 二階堂孝: 腎病変(angiomylipoma)と結節性硬化症. 病理と臨床 15(2): 1997 (印刷中).
8. 藍沢茂雄, 鈴木正章, 大野芳正: 腎オンコサイトーマとその周辺. 泌尿器外科 10: 1997 (臨時増刊号, 印刷中).
9. 藍沢茂雄: 腎・尿路 In: ボーダーラインケースの腫瘍病理アトラス. 医歯薬出版: 東京 (印刷中).
10. Aizawa S, Chigusa M, Ohno M, Suzuki M: Chromophobe cell renal carcinoma with sarcomatoid component: A report of two cases. J Urol Pathol (acceptable after minor revision).
11. 藍沢茂雄, 松寄 理, 河上牧夫, 海老原善郎, 三杉和章, 鈴木正章, 宍倉有里, 長嶋洋治, 洪 建偉: 早期腎癌の臨床病理学的研究 (投稿準備中).
12. Aizawa S, Suzuki M, Kishi T, Chigusa M, Furusato M: Chromophobe renal cell carcinoma: Report of 41 cases with immunohistochemical, DNA flow cytometric and cytogenetic analysis (in preparation).
13. Aizawa S, Suzuki M, Kishi T, Chigusa M, Furusato M.: Chromophobe renal cell carcinoma: Report of 41 cases with immunohistochemical, DNA flow cytometric and cytogenetic analysis. US-Canadian Acad Pathol Annual Meeting, Washington DC, 85: 69A; 1996.
14. 千種美好, 斉藤三郎, 渡辺美智子, 藍沢茂雄, 田中寿子: IL-2 および B7 遺伝子導入の腫瘍細胞形態に及ぼす影響 (投稿準備中).
15. Fukushima T, Nagashima Y, Nakatani Y, Nakamura N, Fukasawa K, Satomi Y, Ken Yu, Miyagi Y, Aoki I, Misugi K. Chromophobe renal cell carcinoma -A report of two cases. Pathol Int 44: 401-406, 1994.

16. 五十嵐辰男, 村上信乃, 高橋英則, 松寄 理, 島崎 淳: 腎癌患者における血漿免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 上昇機序. 腫瘍マーカー研究科会誌 10: 25-27, 1995.
17. 五十嵐辰男, 田中方士, 村上信乃, 松寄 理, 井坂茂夫, 伊野宮秀志, 島崎 淳: T2・3NOMOVO 腎癌における腫瘍径の意義. 日本癌治療学会誌 30: 163, 1995.
18. 五十嵐辰男, 田中方士, 村上信乃, 高橋英則, 松寄 理, 島崎 淳: 腎癌組織における IL-6, IL-10 の放出と INF による修飾. 日本癌学会総会記事 54: 101, 1995.
19. 五十嵐辰男, 村上信乃, 高橋英則, 松寄 理: 腎癌症例における血清中, および腫瘍細胞, TIL 培養上清中 IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 濃度. 日本癌学会総会記事 87: 1682, 1996.
20. 伊野宮秀志, 井坂茂夫, 岡野達弥, 安原克彦, 島崎 淳, 五十嵐辰男, 村上信乃, 松寄 理. 組織学的に確認された転移のない腎細胞癌の予後因子解析. 第 32 回日本癌治療学会総会. 日本癌治療学会誌 29: 1408, 1994.
21. 伊野宮秀志, 井坂茂夫, 岡野達弥, 安原克彦, 島崎 淳, 五十嵐辰男, 村上信乃, 松寄 理: 肉腫様型腎細胞癌の臨床的特徴. 日泌会誌 1996; (印刷中).
22. 井坂茂夫, 伊野宮秀志, 岡野達弥, 安原克彦, 島崎 淳, 五十嵐辰男, 村上信乃, 松寄 理: 腎癌治療成績の改善に寄与した因子の解析. 日本癌治療学会誌 30: 162, 1995.
24. 伊東慶悟, 宍倉有里, 岸 竜也, 藍沢茂雄. 10 才発症の小児腎細胞癌の 1 剖検例. 日病理会誌 84: 199, 1995.
25. 伊東慶悟, 鈴木正章, 藍沢茂雄, 河上牧夫, 海老原善郎: 若年者と高齢者の腎癌の臨床病理学的研究. 日病理会誌 85:230, 1996.
26. 河上牧夫, 古田幸代, 鬼塚史郎, 中沢速和, 東間絃: PCNA による早期腎癌細胞の kinetics の特徴—特に粗大結節性腎癌例との比較. 日病理会誌 1995; 85: 231 (抄録).
27. 河上牧夫, 西川俊郎, 笠島武, 鬼塚史郎, 中沢速和, 東間絃: 腎癌に於ける MAP kinase の在り方と発癌過程. 泌尿器科紀要 (投稿準備中).
28. 河上牧夫, 鬼塚史郎, 中沢速和, 東間絃: 腎癌に於ける PCNA 活性と早期癌の位置づけ. 病理と臨床 (近日投稿予定).
29. 洪 建偉, 海老原善郎, 工藤玄恵, 柴沼弘行, 豊田充康. 核 DNA ploidy からみた腎の Oncocytic cell tumor (OCT) の性格. 日病理会誌 84: 200, 1995.
30. 洪 建偉, 海老原善郎, 工藤玄恵, 清水 享, 伊藤貴章: 由来不明の色素を持つ腎細胞癌の 1 例. 日病理会誌 85: 234, 1996.
31. 洪 建偉, 海老原善郎ほか: CAS で解析された DNA ploidy pattern は組織標本と細胞診材料を対象した場合とは異なるか—腎癌細胞を対象として—. 日臨細胞会誌 35: 238, 1996.
32. 松寄 理: 腎癌とその発生. In: 病理学キーワード, 腎臓・泌尿器. 重松秀一編, 文光堂: 東京 (印刷中).
33. 松寄 理, 和田勝則, 若月 進, 小松悌介, 五十嵐辰男, 井坂茂夫, 岡野達弥. 乳頭状 Bellini 管癌の病理形態学的特徴. 日病理会誌 84: 236, 1995.
34. 松寄 理, 和田勝則, 武内利直, 若月 進, 鈴木義正, 玉山千恵子, 五十嵐辰男, 村上信乃: のう胞性腎腫瘍の病理形態学的研究. 日病理会誌 86: 231, 1996.

35. Nagashima Y, Nishihira H, Miyagi Y, Tanaka Y, Sasaki Y, Nishi T, Imaizumi K, Aoki I, Misugi K: A nude mouse Wilms' tumor line (KCMC-WT-1) derived from an aniridia patient with monoallelic partial deletion of chromosome 11p. *Cancer* 77: 799-804, 1996.
36. Nagashima Y, Miyagi Y, Udagawa K, Taki A, Misugi K, Sakai N, Kondo K, Kaneko S, Yao M, Shuin T: von Hippel-Lindau tumour suppressor gene Localization of the expression by in situ hybridization. *J Pathol* 180: 1996 (in press)
37. Nagashima Y, Tanaka Y, Aoki I, Miyagi Y, Misugi K: Metanephric adenoma of the kidney; A report of three cases. *Int J Surg Pathol* 2: 478, 1994.
38. 長嶋洋治, 北村 金, 中谷行雄, 稲山嘉明, 中村宣子, 田中祐吉, 矢尾正祐, 執印太郎, 宮城洋平, 青木一郎, 三杉和章. いわゆる“色素嫌性腎細胞癌”の臨床病理学的検討. *日病理会誌* 84: 198, 1995.
39. 二階堂孝, 藍沢茂雄, 千種美好, 宍倉有里, 高木敬三, 鈴木正章, 鬼塚史朗, 柿本伸一: 腎血管筋脂肪腫の組織学的・免疫組織化学的検討 (投稿準備中).
40. 鬼塚史朗, 中沢速和, 伊藤文夫, 木原 健, 合谷信行, 東間 紘, 河上牧夫, 山口 裕. pT1 腎細胞癌の臨床病理学的検討. *日泌会誌* 86: 11, 1995.
41. 大石哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 鈴木康之, 鈴木英訓, 細部高英, 中条 洋, 藍沢茂雄, 鈴木正章: Chromophobe cell renal carcinoma の臨床病理学的検討. *日泌会誌* 87: 1167-1174, 1996.
42. 大野芳正, 伊藤貴章, 辻野 進, 藍沢茂雄, 鈴木正章: 乳頭状腎癌の研究. 臨床病理学的・免疫組織学的特徴とタイプ分け. *日泌会誌* (小修正後採択).
43. Shishikura Y, Suzuki M.: Clinicopathologic study of 97 Cases of Small Renal Cell Carcinomas with DNA Flow Cytometric Analyses. *Pathol Int* 46 (12): 1996 (in press).
44. 宍倉有里, 藍沢茂雄. 腎細胞癌の大きさによる臨床病理学的比較と DNA 量の検討. *日病理会誌* 84: 197, 1995.
45. 鈴木正章, 加藤弘之, 千葉 論, 菊地 泰, 藍沢茂雄. 腎癌の転移 (特に骨転移) の分析. *日病理会誌* 84: 237, 1995.
46. Suzuki M, Aizawa S, Shishikura Y, Furusato M: Clinicopathological study on small renal cell carcinomas. US -Canadian Acad Pa tho l Annual Meeting, Washington DC, 85: 84A, 1996.
47. Suzuki M, Chigusa M, Shishikura Y, Kikuchi Y, Aizawa S: Histochemical study on chromophobe cell renal carcinoma. *Int Academy Pathol, General Meeting, Budapest, Pathol Int* 46(suppl 1): 733, 1996.
48. 鈴木正章, 伊東慶悟, 千種美好, 宍倉有里, 岸 竜也, 加藤弘之, 菊地泰, 大越英毅, 藍沢茂雄: 嫌色素細胞性腎癌の組織化学的検討. *日病理会誌* 85: 283, 1996.
49. 若月 進, 玉山千恵子, 酒井 力, 和田勝則, 小松悌介, 宮内武彦, 高木敏之, 松寄理: 成人悪性腫瘍患者における Cytomegalovirus 感染症の生検診断の適用について. *癌の臨床* 42: 67-72; 1996.