

原 著

後天性嚢胞性腎疾患における増殖性嚢胞の組織学的分類

—多段階発癌モデルとしての透析腎癌—

東京女子医科大学 医学部 泌尿器科学 (主任: 東間 紘教授)

イイツカ ジュンペイ ハシモト ヤスノブ イトウ フミオ トウマ ヒロシ
飯塚 淳平・橋本 恭伸・伊藤 文夫・東間 紘

(受理 平成 17年 11月 9日)

**Histological Classification of Proliferative Cysts in Acquired Cystic Disease of the Kidney:
Renal Cell Carcinoma in Dialysis Patients as a Model of Multistep Carcinogenesis****Jumpei IIZUKA, Yasunobu HASHIMOTO, Fumio ITO and Hiroshi TOMA**

Department of Urology (Director: Prof. Hiroshi TOMA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Long-term dialysis is known to induce development of renal cell carcinoma (RCC) from acquired cystic disease of the kidney (ACDK), but no pathological patternization has been determined for the presumably multistep carcinogenesis. Proliferative cystic epithelia in ACDK were pathologically classified to evaluate multistep carcinogenesis, and frequency analysis suggested a tentative process for multistep carcinogenesis. Approximately 100 cysts each from 20 surgically resected RCCs with ACDK (total, 1,752 cysts) were analyzed. Prior to analysis, 300 randomly selected sites of proliferative cysts underwent histological classification of cystic epithelia. Type I represented single-layer cystic epithelia (Ia, flat; Ib, cuboidal). Proliferative cystic epithelia comprised: Type II, pseudostratification; Type III, papillary proliferation; and Type IV, cells forming networks among epithelia. Single-layer epithelia comprised 81.7% Type Ia and 18.3% Type Ib. All proliferative epithelia intermingled with single-layer cystic epithelia, with 96.3% accompanying Type Ib. Compared with only 1% of Type Ia, 65% of Type Ib showed proliferative lesions (Type II, >50%; Type II + III, 21%; Type II + IV, 18%). Histological classification appeared valid. Presence of Type Ib may be critical to proliferative lesion development. Carcinogenesis may involve Type Ib pseudostratification followed by morphological changes involving papillary formations and anastomosing networks.

Key words: acquired cystic disease of the kidney, ACDK, renal cell carcinoma in dialysis patients, multistep carcinogenesis

緒 言

本邦慢性透析患者数は24万人を超え、透析歴10年以上の長期透析患者が全体の約25%を占める¹⁾。長期透析患者の約半数は後天性嚢胞性腎疾患(acquired cystic disease of the kidney: ACDK)を合併し、透析期間が長期に及ぶことで嚢胞化した腎臓は次第に増大してくる。その嚢胞上皮は、過形成や異形成を伴いながら腎癌を合併し(図1)、発生率は散発性腎癌の約30倍とされている^{2)~5)}。

こうした透析患者の腎癌(透析腎癌)は現在我が

国の癌取扱規約⁶⁾に特殊な腎癌として記載されており、増殖性変化を示す嚢胞は前駆病変とされている。その発癌には、尿毒症物質による化学発癌の関与が指摘されているが全容は明らかとなっていない。また上皮の増殖性変化を呈する異型嚢胞の発生から癌に至るまで、連続性を持つ多段階発癌の過程をとる⁷⁾と考えられているが、これまで病理学的に透析腎癌の癌化過程を類型化した報告は乏しい。Cheukら⁸⁾は1例のACDK合併腎癌において、まず嚢胞上皮を①単層の嚢胞上皮、②乳頭状増殖を示す上皮、③細

胞間のネットワークを形成する上皮 (cribriform と表現：彼らが初めての報告としている), ④核異型を呈する異型嚢胞, ⑤癌組織, に分類し, cytogenetic

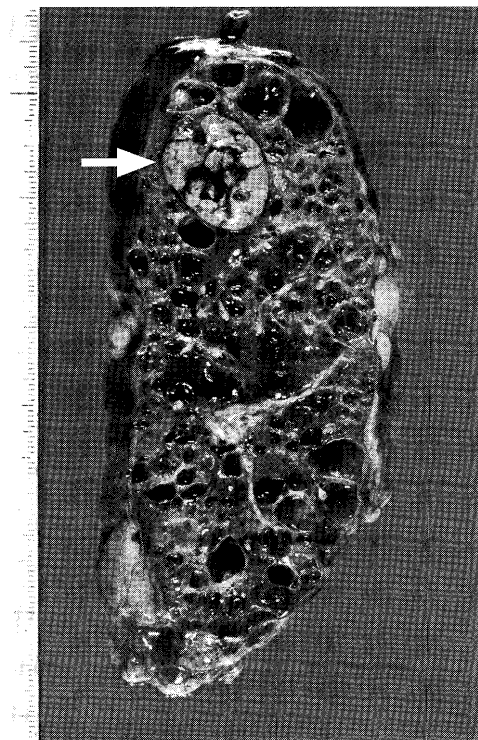


図1 ACDC に合併する腎癌
多発する嚢胞に腎癌の合併がみられる (矢印).

study により染色体の数的異常の蓄積過程と類型化した組織像とを関連づけて癌化過程を考察している。しかしながら, 1 症例のみの検討であるため, その分類した組織像の普遍性や妥当性についての評価はなされていない。

本研究では ACDC を透析腎癌の前癌病変と仮定し, 透析腎癌の癌化過程における多段階性を検討することを目的として, ACDC の増殖性嚢胞上皮を病理組織学的に分類した。その組織分類の普遍性, 妥当性を検討した上で, それらの発生頻度や併存度を解析することにより多段階発癌過程の試案を作成した。

対象および方法

1982 年 9 月から 2003 年 3 月までの 20 年 6 ヶ月間に東京女子医科大学病院泌尿器科において, 外科的に切除した ACDC を伴う透析腎癌 186 例のうち無作為に選択した 20 例を対象とした(表 1)。症例は男性 18 例, 女性 2 例, 平均年齢 53.4 (17~69) 歳, 平均透析期間 15.1 (5~30) 年, 平均摘出腎重量 644.3 (120~1,580) g であった。

摘出標本は 10% ホルマリン固定の後, 癌病変を含む最大断面においてパラフィン包埋の後, 薄切して hematoxylin-eosin (HE) 染色を行い 10~400 倍で鏡検した。透析腎癌の病理組織分類は腎癌取扱規約第 3 版によった。まず摘出された透析腎癌に合併する

表 1 症例背景

Cases	Age	Sex	Dialysis duration	Weight (g)	Symptom	Stage	pT	N	M	Grade	Histopathological subtype
1	52	M	11	1,090	(-)	1	pT1a	N0	M0	G2	mixed, papillary & tubular
2	69	M	11	140	(-)	1	pT1a	N0	M0	G3	mixed, papillary & tubular
3	57	M	11	270	hematuria	1	pT1a	N0	M0	G2	clear cell, alveolar & trabecular
4	55	M	17	1,300	hematuria	4	pT3b	N2	M0	G3	mixed, papillary
5	69	M	30	740	hematuria	4	pT3b	N0	M1	G3	spindle, papillary
6	55	F	10	270	(-)	3	pT3a	N0	M0	G2	granular cell, papillary
7	56	M	17	450	(-)	1	pT1a	N0	M0	G1	clear cell, papillary & tubular
8	52	M	8	180	(-)	1	pT1a	N0	M0	G1	clear cell, tubular & alveolar
9	56	F	13	240	(-)	3	pT3a	N0	M0	G2	mixed, papillary
10	49	M	16	1,580	(-)	2	pT2	N0	M0	G2	mixed, papillary & tubular
11	52	M	20	850	(-)	1	pT1b	N0	M0	G2	mixed, papillary
12	55	M	16	300	(-)	1	pT1a	N0	M0	G2	mixed, papillary & tubular
13	56	M	24	1,320	(-)	1	pT1a	N0	M0	G1	clear cell, papillary
14	46	M	15	425	hematuria	1	pT1a	N0	M0	G2	clear cell, tubular
15	17	M	5	320	(-)	1	pT1a	N0	M0	G2	clear cell, papillary & tubular
16	56	M	10	120	(-)	1	pT1b	N0	M0	G1	clear cell, papillary & tubular
17	52	M	20	800	(-)	1	pT1b	N0	M0	G1	clear cell, papillary
18	51	M	13	1,080	(-)	1	pT1a	N0	M0	G2	clear cell, papillary
19	55	M	24	1,200	hematuria	4	pT1b	N2	M1	G2	granular cell, papillary
20	57	M	11	210	(-)	1	pT1a	N0	M0	G2	mixed, papillary

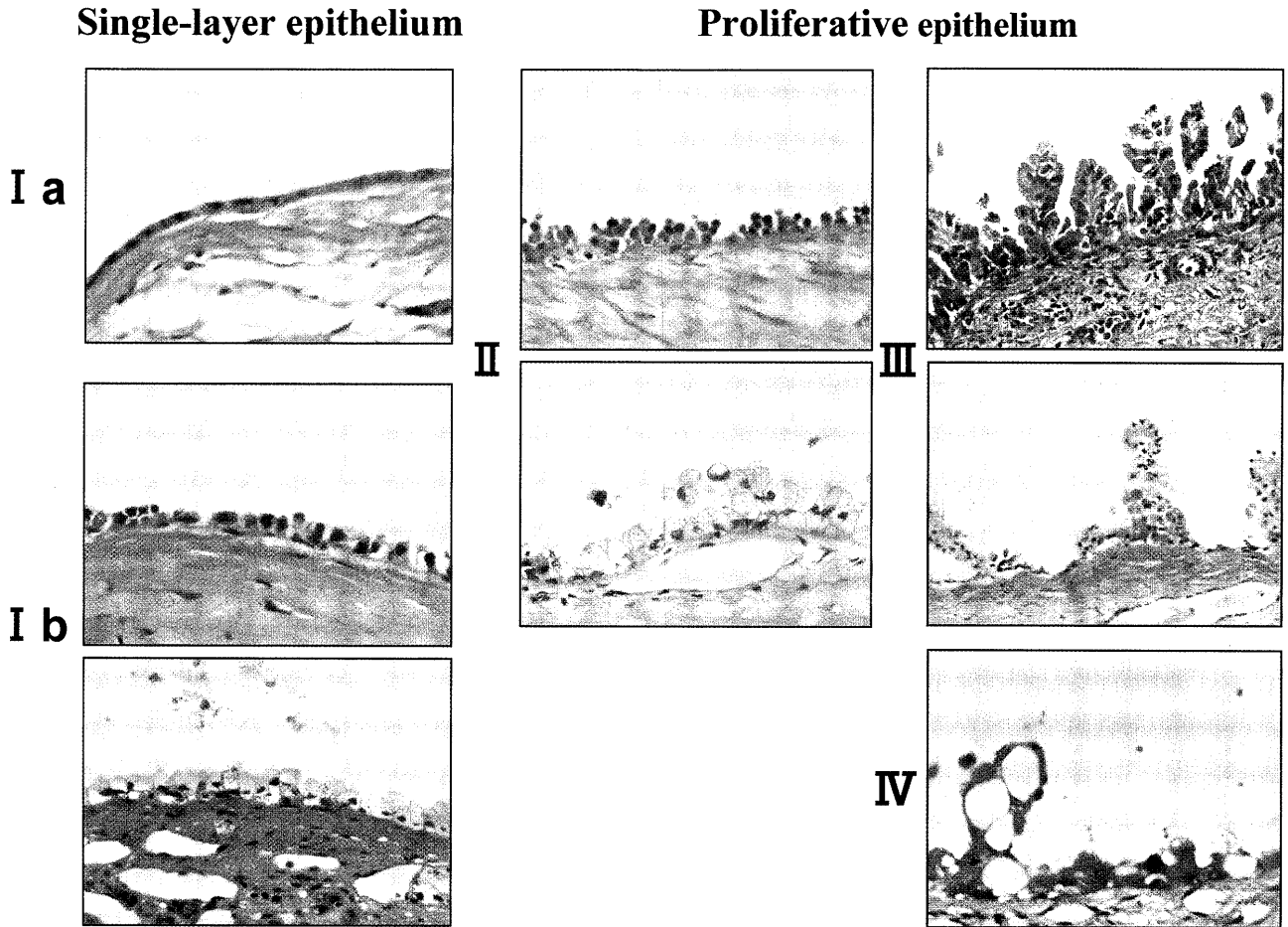


図2 ACDK 嚢胞上皮の組織分類

Ia: 単層平坦型, Ib: 単層立方型, II: 多列化型, III: 乳頭状変化型, IV: 架橋形成変化型.

ACDK嚢胞上皮のうち、形態的に多列化や乳頭状変化などを呈する増殖性のある300部位を鏡検の上、無作為に撮影した。

著者ら4名の泌尿器科専門医により、嚢胞上皮の形態的特徴に基づき類型化した上で嚢胞上皮の組織分類を作成した。分類を行う上で、核腫大や大小不同などの核異型を明らかに呈するものは除外し、あくまでも組織形態上の特徴に着目して、必ずしもCheukらの分類には従わなかった。次に、各症例において嚢胞の大きさに関係なく任意に抽出した各100嚢胞、計2,000嚢胞を鏡検し、類型化した組織分類に基づき発生頻度、併存度を解析した。

結 果

1. 嚢胞上皮の組織分類

ACDKの嚢胞上皮には単層の部位と多列化した部位を認め、それぞれが単独で存在あるいは混在していた。まず単層嚢胞上皮と多列化した増殖性嚢胞

上皮とを大きく区別した。単層嚢胞上皮をI型とし、多列化した増殖性嚢胞上皮をII型からIV型に分類した(図2)。

次に単層嚢胞上皮の亜型を分類した。単層嚢胞上皮は通常平坦な細胞の形態で細胞質に乏しい形態をしており、これをIa型上皮とした。また細胞質が好塩基性にあるいは淡明細胞様に豊富になり類洞様(sinusoidal)な形態を呈してきた単層上皮をIb型上皮とした。増殖性嚢胞上皮においては、2~3層に多列化している好塩基性のものと淡明細胞様のものを併せてII型上皮とし、血管増生の有無にかかわらず乳頭状に増殖するtypeをIII型上皮とし、上皮細胞間で空間を隔てて融合し架橋を形成するtypeをIV型上皮とした。

2. 組織分類による嚢胞上皮の解析

この組織分類において20症例、各100嚢胞、計2,000嚢胞の分類を試みた。摘出腎中に100嚢胞存在

しない症例もあったため実際に解析した嚢胞数は1,752嚢胞であった。この組織分類で類型化が困難であった嚢胞上皮は存在しなかった。

各組織型の内訳を示す(表2)。単層嚢胞上皮では平坦型のIa型上皮が81.7%(1,431/1,752)に、立方型のIb型上皮が18.3%(321/1,752)に認め、このうちIa型上皮とIb型上皮の混在型が1.4%(25/1,752)に認められた。

分類した1,752嚢胞のうち増殖性病変を認めた嚢胞は217嚢胞(12.4%)であった。増殖性病変の全てがいずれかの単層上皮と混在していた。その内訳は96.3%(209/217)がIb型上皮に混在していた。

各単層嚢胞上皮における、増殖性嚢胞上皮の合併頻度を検討した。Ia型上皮には0.6%(8/1,431)に増殖性病変が合併するのに対し、Ib型上皮には65.1%(209/321)に増殖性病変の合併を認めた(表3)。

このうちIb型上皮に合併する増殖性病変(n=209)の内訳は、II型の多列化単独55.0%(115/209)、II型の多列化病変に加えIII型の乳頭状変化を伴うもの20.6%(43/209)、II型に加えIV型の架橋形成性変化を伴うもの18.2%(38/209)、II、III、IV型全てを伴うもの4.3%(9/209)であった。II型の多列化上皮を伴わずIII型の乳頭状変化のみを伴うものは1.9%(4/209)であった。Ia型上皮においてもII型が50%を占めていた。

表2 各組織型の頻度

Types	n=1,752 (%)
Single-layer epithelium	
Ia	1,431 (81.7)
Ib	321 (18.3)
Proliferative epithelium	
II	211 (12.0)
III	57 (3.3)
IV	50 (2.9)

表3 単層嚢胞上皮に合併する増殖性上皮の頻度と内訳

	Ia n = 1,431 (%)		Ib n = 321 (%)	
	+	-	+	-
Proliferative epithelium	8 (0.6)	1,423 (99.4)	209 (65.1)	112 (34.9)
II	4 (50.0)		115 (55.0)	
II + III	1 (12.5)		43 (20.6)	
II + III + IV	0 (0.0)		9 (4.3)	
II + IV	1 (12.5)		38 (18.2)	
III	0 (0.0)		4 (1.9)	
IV	2 (25.0)		0 (0.0)	

考 察

Dunnillら⁹⁾の報告以来、長期透析患者の固有腎に嚢胞形成性の変化、いわゆるACDKを生じ、癌の合併がみられることが広く知られている。ACDKにおいて、嚢胞は主に近位尿細管に形成され、閉塞機転によるものではなく、過形成の結果と考えられている¹⁰⁾。また、嚢胞形成は腎移植後退縮する¹¹⁾¹²⁾ことが知られており、可逆性の変化であると考えられる。

本邦において10年以上の透析歴を持つ長期透析患者の増加とともに透析腎癌の発症が増加しており、その80%はACDKに関与すると考えられている³⁾⁴⁾¹³⁾。その発癌過程において尿毒症物質様の化学物質^{14)~16)}や酸化物質^{17)~19)}の関与が指摘されている。遺伝的要因に関しては、透析腎癌においても散発性腎癌と同様にVHL遺伝子²⁰⁾²¹⁾の関与が示唆されているが、その遺伝子変異の頻度は有意に低い²¹⁾ことが報告されている。

腎癌を合併したACDKの組織学的特徴として、一つの腎臓に異型嚢胞、腺腫、癌の混在がみられ²²⁾、発癌過程の多段階性が推測される⁷⁾⁸⁾。しかしこれまで、これらの嚢胞上皮を病理組織学的に類型化した報告は乏しく、組織分類が確立されているとはいえない。

近年の分子生物学のめざましい進歩により、大腸癌をはじめ多くの固形癌で分子遺伝学レベルで発癌過程の解明が進められている。例えば、大腸癌ではMutoら²³⁾による、大腸腺腫を経て大腸癌が発癌するとする、いわゆるadenoma-carcinoma sequenceの提唱から、Vogelsteinら²⁴⁾²⁵⁾の遺伝子検索により、発癌過程の各段階で関与する遺伝子の同定がなされ、遺伝子レベルで多段階発癌モデルが形成されてきた経緯がある^{26)~28)}。今後、分子遺伝学レベルでACDKから透析腎癌に至る多段階発癌過程の解明がなされていくであろうが、その前段階としてこれら異型嚢

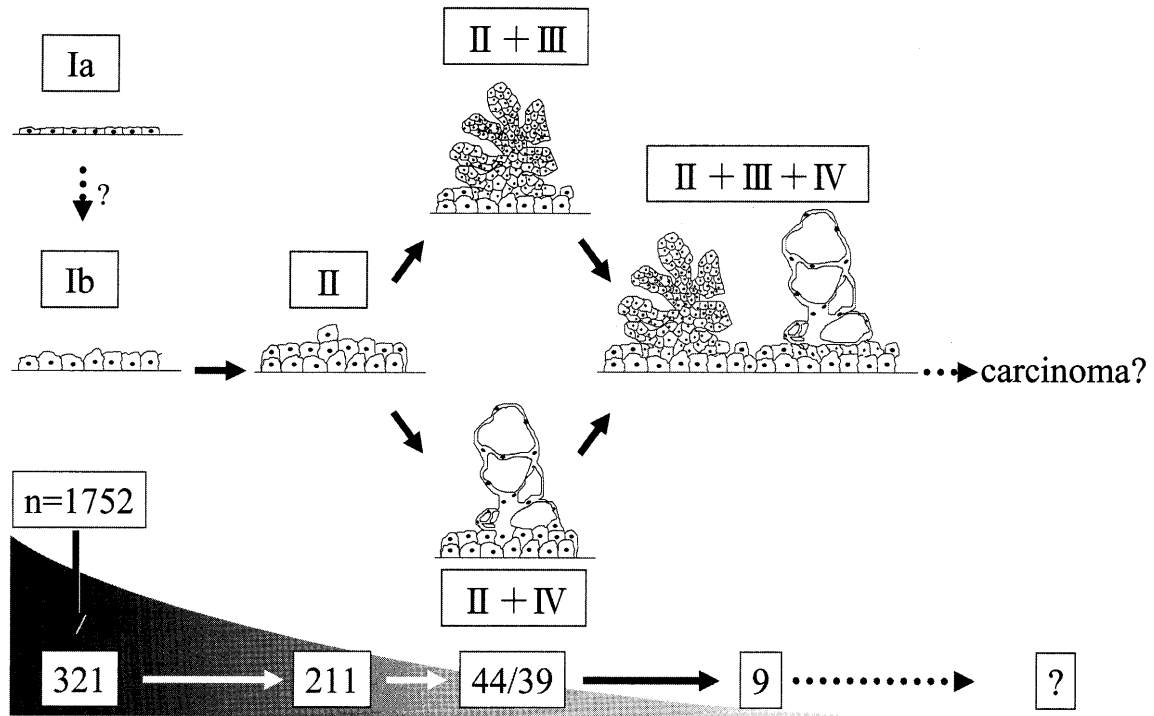


図3 透析腎癌の多段階発癌過程モデル

単層立方型上皮 (Ib) に多列化が生じ、乳頭状変化や架橋形成性変化を伴いながら発癌に至る過程が考えられた。

胞上皮の類型化が必須の過程と考えられる。

我々は、まず 20 例の検討によりあらためて組織分類の作成を試みた。I 型から IV 型までを類型化し、結果的に Cheuk らと一部共通した知見を得たが、この組織分類をもって 2,000 囊胞の分類を試みたところ、類型化の困難であった囊胞上皮を認めなかったことから、この組織分類の普遍性、妥当性が確認できた。

各組織型の頻度をみると、単純囊胞と同様の組織形態である平坦型 (Ia 型) が大多数を占めていたが、立方型 (Ib 型) が 18.3% (Ia 型との混在型 0.4% を含む) 認められた。増殖性病変の 90% 以上が Ib 型に合併していたこと、また Ia 型には多列化した増殖性囊胞上皮がほとんど混在しないのに対し、Ib 型には 65.1% もの高い頻度で増殖性囊胞上皮が混在したことは、増殖性囊胞上皮の発生に Ib 型の存在が重要な役割をしていることを示唆している。Ia 型と Ib 型の混在を 0.4% に認めたがこれらの発生に連続性があるのか、全く異なる発生をするのかは現在のところ明らかではなく今後の検討課題である。

この Ib 型に合併する増殖性囊胞上皮の頻度では、約半数を占める II 型単独のものに続き、Ib、II 型に III 型もしくは IV 型を合併するものが約 20% ずつ

認められた。また Ib 型に II 型を合併せずに III 型を合併するものはわずか 2% にとどまったことは、まず Ib 型に II 型が発生してくる可能性が示唆される。現在、増殖性マーカーである Ki67 による染色を行い各組織型の増殖能を検討しているが (data not shown)、現在までのところ単層上皮において、平坦型 (Ia)、立方型 (Ib) とともに陽性細胞は認めておらず、増殖能の差異は明らかとなっていない。しかしながら立方上皮が 2~3 層に多列化した II 型上皮の部分では陽性細胞を認め、単層上皮より高い増殖能を持つ可能性が示唆されている。また堀口ら²⁹⁾は、ACDK 囊胞上皮の増殖能に関し免疫組織学的検討を行っているが、単層上皮より、多層化を来した上皮に高率に増殖因子の発現を認めたとして、本研究で定義する II~IV 型上皮が I 型上皮より高い増殖能を持つ可能性を示しており興味深い。

この増殖能を増している可能性のある II 型上皮に、乳頭状変化 (III 型) もしくは架橋形成性変化 (IV 型) が発生するのではないかと推測された。III 型と IV 型に連続性があるのか独立した表現型であるのかは今回の検討では明らかとならなかった。また、一部の増殖性上皮を認める囊胞においてマイクロダイセクションにより VHL 遺伝子の変異を検討

しているが、現在のところ変異は確認できていない (data not shown). 今後対象数を増やし検討を継続する予定である.

以上のことより、正常な組織から異型度を高めて発癌していく過程を、発生頻度の高いものから低いものへと進んでいくものと仮定して多段階発癌の過程をシェーマにまとめた (図3). 嚢胞壁に何らかの機序で発生した立方型上皮 (Ib型) に上皮の多列化 (II型) が起こり、さらに乳頭状変化 (III型) あるいは架橋形成の変化 (IV型) を伴い癌病変が形成されていく過程が考えられた. Cheukらのcytogenetic studyの結果では、単層の嚢胞上皮から乳頭状増殖を示す上皮、細胞間のネットワークを形成する上皮、核異型を呈する異型嚢胞、癌組織、に向かい段階的に染色体の数的異常が蓄積していくとしている. 我々の組織型の出現頻度、併存度から考察した過程は、Cheukらの報告と合致する結果となっていると考えられる.

今後、分子遺伝学レベルでの発癌過程の解明が待たれるが、その上で今回の嚢胞上皮の類型化は非常に意義のあるものと考えられた. 増殖性の検討や遺伝子解析により、今回試案したシェーマの妥当性につき更なる検討を加えていきたいと考えている.

結 論

ACDKの増殖性嚢胞上皮を病理組織学的に類型化し分類した. 2,000嚢胞の解析で、この組織型に分類が困難な嚢胞上皮はなく、普遍性、妥当性が確認された. これらの発生頻度、併存度を検討し、病理組織学的に発癌過程のモデルを作成した. 単層の異型上皮から多列化を経て乳頭状変化あるいは架橋形成性変化が起こり癌化していく過程が考えられた.

本研究に関しご助言いただきました東京慈恵会医科大学附属柏病院病理科部長 山口裕先生に深謝いたします. また、ご協力いただきました東京女子医科大学病院腎センター病理検査室主任 堀田茂技師と中山英喜技師に深謝いたします.

文 献

- 1) 日本透析医学会：「わが国の慢性透析療法の現況 2004年12月31日現在」pp1-71, 日本透析医学会統計調査委員会, 東京 (2005)
- 2) 中澤速和：透析腎癌の疫学, 診断と治療 (特集 腎尿路系悪性腫瘍—内科医に必要な知識). 腎と透析 57: 169-173, 2004
- 3) 石川 勲：透析患者にみられる腎癌の現況 2002年度 (2000年3月から2年間) アンケート集計報告. 日透析医学会誌 37: 1605-1615, 2004

- 4) 石川 勲：透析患者にみられる腎癌の現況 2000年度 (1998年3月から2年間の) アンケート集計報告. 日透析医学会誌 35: 1111-1118, 2002
- 5) Marumo K, Satomi Y, Miyao N et al: The prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan in 1997. *Int J Urol* 8: 359-365, 2001
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会：「腎癌取扱い規約 第3版」pp72, 金原出版, 東京 (1999)
- 7) Ishikawa I: Acquired cystic disease: mechanisms and manifestations. *Semin Nephrol* 11: 671-684, 1991
- 8) Cheuk W, Lo ES, Chan AK et al: Atypical epithelial proliferations in acquired renal cystic disease harbor cytogenetic aberrations. *Hum Pathol* 33: 761-765, 2002
- 9) Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 30: 868-877, 1977
- 10) Vandeursen H, Van Damme B, Baert J et al: Acquired cystic disease of the kidney analyzed by microdissection. *J Urol* 146: 1168-1172, 1991
- 11) Ishikawa I, Yuri T, Kitada H et al: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 3: 310-314, 1983
- 12) Vaziri ND, Darwish R, Martin DC et al: Acquired renal cystic disease in renal transplant recipients. *Nephron* 37: 203-205, 1984
- 13) 石川 勲：ACDKと腎癌 (特集 腎不全における悪性腫瘍). 臨透析 17: 673-677, 2001
- 14) Ito F, Nakazawa H, Ryoji O et al: Mutagen accumulated in cyst fluid of acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* 86: 192-194, 2000
- 15) Ito F, Toma H, Yamaguchi Y et al: A rat model of chemical-induced polycystic kidney disease with multistage tumors. *Nephron* 79: 73-79, 1998
- 16) 東間 紘, 伊藤文夫：透析患者の腎癌の諸問題—腎の嚢胞化と癌化の機序 (特集 腎不全外科 2000). 腎と透析 48: 17-22, 2000
- 17) Huang XB, Ito F, Nakazawa H et al: Inducible nitric oxide synthase localization in acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* 81: 360-361, 1999
- 18) Huang XB, Ito F, Nakazawa H et al: Increased expression of 8-hydroxydeoxyguanosine in acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* 81: 458-459, 1999
- 19) Ito F, Nakazawa H, Ryoji O et al: Cytokines accumulated in acquired renal cysts in long-term hemodialysis patients. *Urol Int* 65: 21-27, 2000
- 20) Yoshida M, Yao M, Ishikawa I et al: Somatic von Hippel-Lindau disease gene mutation in clear-cell renal carcinomas associated with end-stage renal disease/acquired cystic disease of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 35: 359-364, 2002
- 21) Hashimoto Y, Ito F, Toma H: VHL mutation in renal cell carcinoma from hemodialysis patients. (submitted), 2005
- 22) Hughson MD, Hennigar GR, McManus JF: Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal cell tumors in end stage dialysis kidneys. *Lab Invest*

- 42: 475-480, 1980
- 23) **Muto T, Bussey HJ, Morson BC**: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* **36**: 2251-2270, 1975
- 24) **Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al**: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* **319**: 525-532, 1988
- 25) **Vogelstein B, Kinzler KW**: The multistep nature of cancer. *Trends Genet* **9**: 138-141, 1993
- 26) 伊東文生, 見田裕章, 今井浩三: 早期大腸癌の分子生物学. *医のあゆみ* **173**: 533-537, 1995
- 27) 延沢利江子, 藤盛孝博: 大腸多段階発癌と転移. *G. I. Res* **3**: 444-449, 1995
- 28) 田村和朗, 宇都宮謙二: 大腸癌の遺伝子異常 遺伝性大腸癌の研究を通して. *医のあゆみ* **173**: 541-546, 1995
- 29) 堀口孝泰, 石川 勲: 多嚢胞化萎縮腎における vimentin ならびに細胞増殖因子の発現についての免疫組織学的検討. *日腎会誌* **35**: 797-807, 1993
-