

T<sub>2</sub> 強調像で低信号を呈する小腎細胞癌の病理組織学的検討戸崎光宏<sup>1</sup>, 木村雅子<sup>1</sup>, 田中 宏<sup>1</sup>, 福田国彦<sup>1</sup>  
二階堂 孝<sup>2</sup><sup>1</sup>東京慈恵会医科大学放射線医学講座 <sup>2</sup>同病理学講座

## はじめに

近年の画像診断の進歩により, 小型の腎細胞癌 (3 cm 以下) の検出率は上昇している<sup>1),2)</sup>. 腎細胞癌の MRI 所見は, 腎皮質と比較して T<sub>1</sub> 強調像で低信号, T<sub>2</sub> 強調像で高信号を呈することが一般的である. しかし, T<sub>2</sub> 強調像で均一な低信号を呈する症例が, 小腎細胞癌においてまれに認められることが知られている<sup>3),4)</sup>. これまでの報告では, T<sub>2</sub> 強調像での信号低下の理由として, 腫瘍内出血による磁化率効果が報告されており<sup>5),6)</sup>, また腫瘍細胞内のフェリチン沈着の可能性も示唆されている<sup>5),6)</sup>. しかし, フェリチン沈着について病理組織学的に検討した報告はない.

今回我々は, 小腎細胞癌に対し通常の組織学的検索に加え, 鉄染色による特殊染色と抗フェリチン抗体を用いた免疫組織化学的検索を施行し, T<sub>2</sub> 強調像での信号低下の理由を病理組織学的に検討したので報告する.

## 対 象

対象は, 当院において 1996 年 3 月から 1999 年 4 月の間に摘出手術がなされた 3 cm 以下の腎細胞癌 23 症例のうち, 術前に MRI が施行された 21 症例である. 組織学的分類は

淡明細胞癌 (clear cell carcinoma) 18 例, 顆粒細胞癌 (granular cell carcinoma), 色素嫌性腎癌 (chromophobe cell carcinoma), 乳頭状腎細胞癌 (papillary renal cell carcinoma) が各 1 例ずつである. 腫瘍径は 12~30 mm (平均 22.8 mm), 男女比は 6:1, 年齢は 40~70 歳 (平均 54.1 歳) である.

## 方 法

使用装置は Magnetom Impact Expert (Siemens 社製, Erlangen, Germany, 1.0T 装置) および Visart (東芝社製, 1.5T 装置) を用いた. 撮像法は T<sub>1</sub> 強調像, T<sub>2</sub> 強調像, dynamic MRI を行い, T<sub>2</sub> 強調像は高速スピノエコー法 (TR/TE/ETL=1700~4325/120~128/17~23) により撮像を行った. T<sub>2</sub> 強調像での腫瘍信号強度を, 腎皮質の信号強度と比較して低信号, 等信号, 高信号の 3 段階に分類し, 判定は 3 名の放射線科医の合議により行った.

病理組織学的には, HE 染色標本において組織構築, 細胞密度, 核異型, 核/細胞質比 (以下 N/C 比) などを主眼に通常の観察を行った. また鉄およびフェリチンの沈着に関しては, ベルリンブルー染色と抗フェリチン抗体 (source) を用いた免疫染色 (LSAB 法) によって検討した. 各々の沈着の程度について以

下の基準で3段階に分類した.

1. 鉄染色

- : ヘモジデリンの沈着を認めない
- + : 腫瘍の辺縁にのみヘモジデリンの沈着を認める
- ++ : 腫瘍の辺縁および内部にもヘモジデリンの沈着を認める

2. フェリチン染色

- : 陰性
- + : 軽度陽性・腫瘍細胞内に軽度のフェリチンを認める
- ++ : 強度陽性・腫瘍細胞内に中等度から強度のフェリチンを認める

結 果

T<sub>2</sub> 強調像の信号パターンは、低信号 3 例、等信号 4 例、高信号 13 例、低信号中に高信号の散在を認めたもの 1 例であった。T<sub>2</sub> 強調像で低信号を呈した 3 例の組織型は、clear cell carcinoma (CCC), granular cell carcinoma (GCC), papillary renal cell carcinoma (pRCC) の各 1 例であった (Table)。

鉄染色では、21 例中 16 例においてマクロファージに貪食されたヘモジデリン (ジデロファージの賦活) が認められた。16 例中 14 例は、腫瘍辺縁部の細胞外にわずかなヘモジデリン沈着を認めた。残り 2 例では、腫瘍辺縁部から内部にかけてヘモジデリン沈着がみられ、

Table. Comparison of Histopathologic Characteristics and T<sub>2</sub> Signal Intensity

Patient No./Age (y)	Tumor Size (mm)	Histological Type	T <sub>2</sub> Signal Intensity	Berlin Blue Stain	Ferritin Stain
1/67	28	Clear	Hyperintense	-	-
2/54	30	Clear	Hyperintense	-	-
3/50	30	Clear	Isointense	-	+
4/49	20	Clear	Hyperintense	-	+
5/52	18	Clear	Hypointense	++	+
6/55	30	Papillary	Hypointense	++	++
7/40	25	Clear	Hyperintense	+	-
8/44	23	Clear	Hyperintense	+	+
9/58	25	Granular	Hypointense	-	+
10/55	30	Clear	Hyperintense	+	-
11/54	20	Clear	Hyperintense	+	+
12/70	25	Clear	Hyperintense	+	++
13/58	22	Clear	Hyperintense	+	++
14/50	12	Clear	Isointense	+	+
15/48	28	Clear	Isointense	+	++
16/40	20	Clear	Hyperintense	+	++
17/59	25	Chromophobe	Mixed-intense	+	-
18/64	15	Clear	Hyperintense	+	-
19/54	15	Clear	Hyperintense	+	-
20/63	23	Clear	Isointense	+	-
21/51	15	Clear	Hyperintense	+	++

2000年3月10日受理 2000年4月17日改訂  
 別刷請求先 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学放射線医学講座 戸崎光宏

更に腫瘍細胞外の間質のみならず腫瘍細胞内にもヘモジデリン沈着を認めた。この2例はT<sub>2</sub>強調像で低信号を呈していた (Fig. 1)。その組織型はCCCとpRCCであった。腫瘍辺縁部の細胞外にヘモジデリン沈着を認めた14例は、

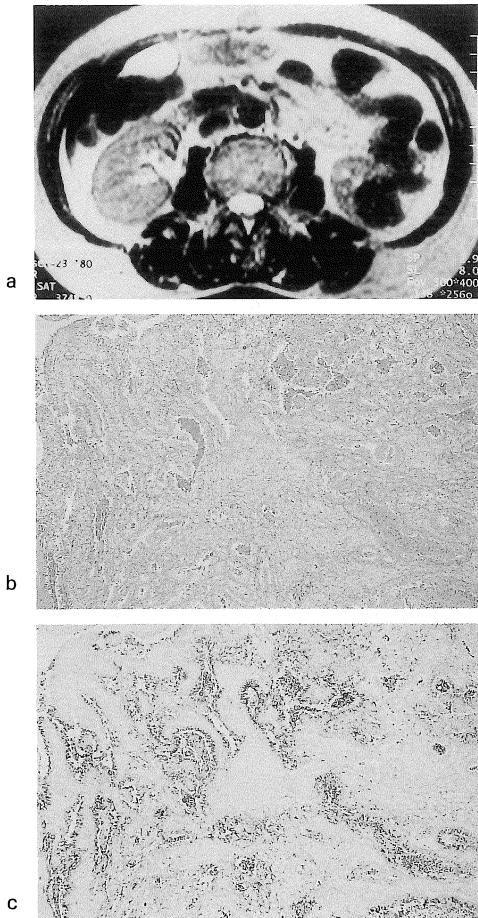


Fig. 1.  
 (a) T<sub>2</sub>-weighted image (TR=3748 ms, TE=128 ms, 1.0T) shows a homogenous hypointensity of the mass located in the lower pole of the left kidney.  
 (b) Microscopic section shows papillary structure and intra-tumoral hemorrhage. (H-E: original magnification, ×4)  
 (c) Berlin blue stain for iron demonstrates innumerable hemosiderin deposition. (original magnification, ×4)

T<sub>2</sub>強調像で低信号を示さなかった (Fig. 2)。

T<sub>2</sub>強調像で低信号を呈した3例のうちヘモジデリン沈着を認めなかった1例の組織型は、GCCであった。本症例は他の症例に比べ、明

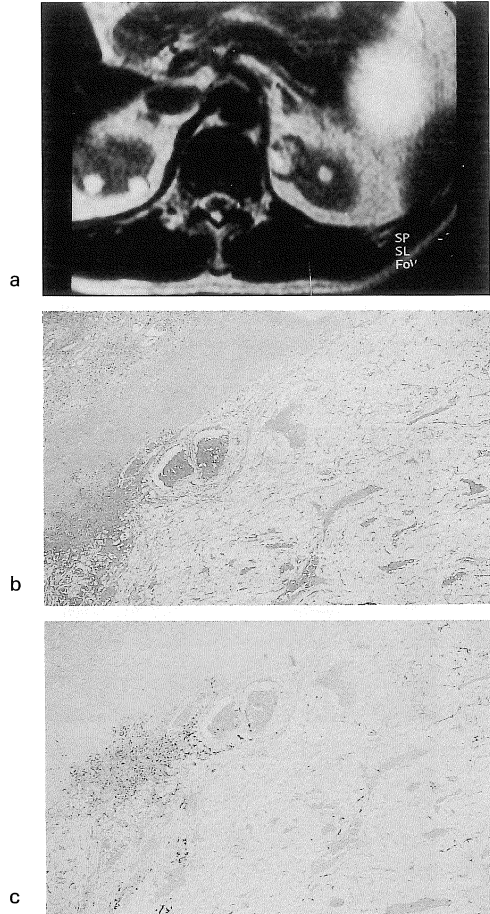


Fig. 2.  
 (a) T<sub>2</sub>-weighted image (TR=2595 ms, TE=128 ms, 1.0T) shows a hyperintensity of the tumor located in the upper pole of the left kidney.  
 (b) Microscopic section shows clear cell carcinoma and intra-tumoral hemorrhage. (H-E: original magnification, ×4)  
 (c) Berlin blue stain for iron demonstrates hemosiderin deposition at the only peripheral part of the tumor. (original magnification, ×4) No evidence of hemosiderin deposition in the tumor cells.

らかに腫瘍細胞密度，N/C比が高い特徴を有していた (Fig. 3).

フェリチン染色では，陰性8例，軽度陽性7例，強度陽性6例であった．T<sub>2</sub>強調像で低信号を呈した3例は軽度陽性2例，強度陽性1例であった．T<sub>2</sub>強調像で高信号を呈する症例でも4例に強度のフェリチン沈着がみられた (Fig. 4).

### 考 察

近年の画像診断の進歩により，小腎細胞癌が偶発的に発見される機会が増えている．小腎細胞癌は，一般に腎皮質と比較してT<sub>1</sub>強調像で低信号，T<sub>2</sub>強調像で高信号を呈することが多

い．しかし小腎細胞癌において，T<sub>2</sub>強調像で均一な低信号を呈する例がまれに認められる<sup>4)</sup>．これまでの報告では，T<sub>2</sub>強調像での信号低下の理由として，腫瘍内出血によるヘモジデリン沈着の及ぼす磁化率効果が報告されている<sup>5),6)</sup>．また組織型ではpRCCにヘモジデリン沈着が多く認められることが報告されている<sup>7)</sup>．Papillary RCCは，腎細胞癌のなかでも一般に予後が良く，もしT<sub>2</sub>強調像での低信号がpRCCを示唆するものであれば画像診断への期待は大きい．

本検討において，21例中16例においてジデロファージの賦活が認められ，腫瘍内での出血は小さい腎細胞癌でも高頻度に認めることが示された．そして，16例中2例は腫瘍中心部ま

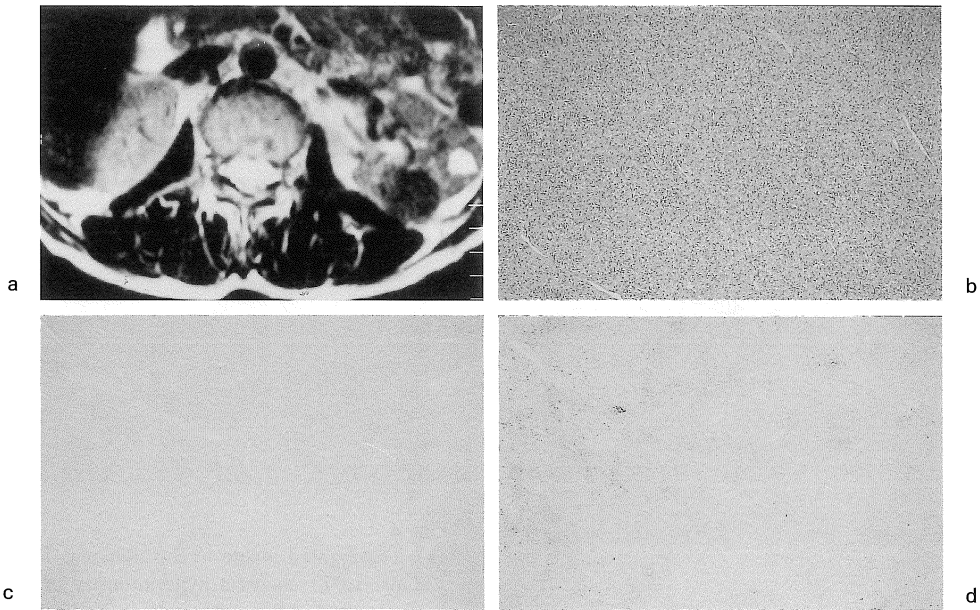


Fig. 3.  
 (a) T<sub>2</sub>-weighted image (TR=3954 ms, TE=120 ms, 1.5T) shows a homogenous hypointensity of the mass in the left kidney.  
 (b) Microscopic section shows granular cell carcinoma with high density of the tumor cells and high N/C ratio. (H-E : original magnification, ×10)  
 (c) Berlin blue stain for iron demonstrates no hemosiderin deposition. (original magnification, ×4)  
 (d) Ferritin stain demonstrates slight staining for ferritin within the tumor cells. (original magnification, ×4)

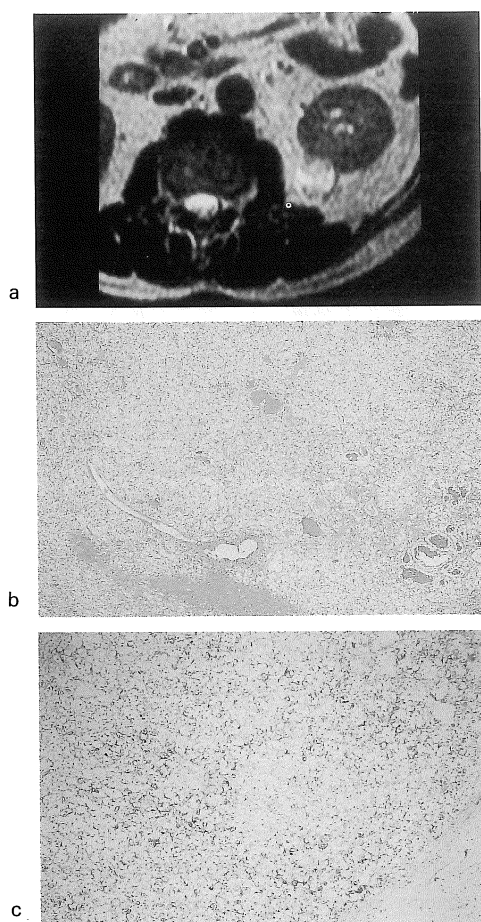


Fig. 4.  
 (a) T<sub>2</sub>-weighted image (TR=3460 ms, TE=128 ms, 1.0T) shows a homogenous hyperintensity of the tumor located in the left kidney.  
 (b) Microscopic section shows clear cell carcinoma. (H-E : original magnification, ×4)  
 (c) Ferritin stain demonstrates strong staining for ferritin within the tumor cells. (original magnification, ×10)

で及ぶヘモジデリン沈着を認め、更に腫瘍細胞内への沈着若しくは取り込みが確認され、T<sub>2</sub> 強調像の信号低下を示した。腫瘍中心部まで及ぶヘモジデリン沈着と、更に腫瘍細胞内へのヘモジデリンの取り込みが T<sub>2</sub> 強調像の信号低下に関与すると推測される。

また、腫瘍内ヘモジデリン沈着の頻度は CCC で 6%、pRCC では 60%と報告されており、pRCC に比較的特異的な所見と考えられている<sup>6)</sup>。しかし、CCC の頻度は pRCC のおよそ 10 倍以上であり<sup>8)</sup>、腫瘍内ヘモジデリン沈着の程度の差はあっても、その頻度は CCC と pRCC で理論的にはほぼ同じとなる。また、広範囲な腫瘍内出血と壊死のため信号低下を来した症例も報告されている<sup>6)</sup>。今回の我々の結果でも、T<sub>2</sub> 強調像の信号低下が認められた 3 例のうち pRCC は 1 例のみであった。すなわち、腫瘍内出血によるヘモジデリン沈着および T<sub>2</sub> 強調像での低信号が pRCC に比較的特異的な所見であっても、T<sub>2</sub> 強調像で低信号を示す腎細胞癌が pRCC であると強く示唆することはできないと考える。

T<sub>2</sub> 強調像での信号低下の理由として、腫瘍内ヘモジデリン沈着以外に腫瘍細胞内のフェリチン沈着の可能性も示唆されている<sup>5),6)</sup>。しかし、これまで MRI 所見とフェリチン沈着の病理組織学的な検討を行った報告はない。また、CCC における腫瘍内フェリチン沈着の程度が、腎細胞癌の予後と関連するとの報告もみられ<sup>9)</sup>、腫瘍内フェリチン沈着の程度が MRI により予測可能か否かを検討する意義は大きいと考える。

今回我々は、抗フェリチン抗体を用いた免疫組織化学的手法により、腫瘍内におけるフェリチンの分布の程度を検討した。T<sub>2</sub> 強調像で低信号を呈した 3 例は軽度陽性 2 例、強度陽性 1 例であった。T<sub>2</sub> 強調像で高信号を呈する症例でも強度のフェリチン沈着がみられ、また強度陽性 6 例中 4 例で高信号を呈した。すなわちフェリチン沈着の程度と T<sub>2</sub> 強調像の信号強度には明らかな関連性は認められなかった。おそらく、免疫染色で認められる腫瘍内フェリチンの発現は、T<sub>2</sub> 緩和時間を短縮させるには微量すぎるのかもしれない。

T<sub>2</sub> 強調像で低信号を呈した 3 例中 1 例は、ヘモジデリン沈着を認めずヘモジデリン以外の

要因が信号低下の原因として考えられた。本症例は、他の症例に比べ組織学的に腫瘍細胞密度およびN/C比が高いことが特徴であった。一般にT<sub>2</sub>強調像で低信号を呈する原因として、プロトン密度が低いことや、T<sub>2</sub>緩和時間が短いことが考えられる。T<sub>2</sub>緩和時間の短縮は、常磁性体による磁化率効果による局所の磁場の不均一性や、水分子の動きを制限する環境によりもたらされる。細胞密度やN/C比が高いと、間質における自由水の減少からT<sub>2</sub>緩和時間の短縮が予想される。腎細胞癌以外では、悪性度の高い耳下腺腫瘍において、腫瘍細胞のmitotic rate, N/C比が高いことがT<sub>2</sub>強調像での信号低下の原因であると考察している報告がある<sup>10)</sup>。また細胞密度が低いことがT<sub>2</sub>低信号に関与していると推測する報告もあるが<sup>6)</sup>、腺癌の脳転移例では、腫瘍内のヘモジデリン沈着や<sup>11)</sup>細胞密度が高いこと<sup>12)</sup>が信号低下の原因の一つであるという報告がみられる。

以上から、本症例でも細胞密度およびN/C比が高いために、おそらく間質における自由水が減少しT<sub>2</sub>緩和時間が短縮した可能性が高いと考えられる。腎細胞癌において、ヘモジデリン沈着がみられず、細胞密度およびN/C比が高いことが信号低下の原因であったと考察された報告はない。

これまでの報告では、T<sub>2</sub>強調像で低信号を示す小腎細胞癌がpRCCである可能性が高いことが示唆されてきた。また、pRCCは腎細胞癌のなかでも一般に予後が良く、T<sub>2</sub>強調像での低信号と予後の関連性が期待されてきた。しかし、我々の検討ではpRCC以外にCCCやGCCが認められた。また、GCCの症例では細胞密度およびN/C比が高く、腎細胞癌で一般に予後が悪いとされる所見であり、低信号を示す小腎細胞癌の取り扱いには慎重であるべきと考える。しかし、本検討での低信号症例はわずか3例であり、今後症例を重ね検討する必要がある。

## 結 論

1. T<sub>2</sub>強調像で低信号を呈した小腎細胞癌3例中2例において、腫瘍辺縁部から内部にかけてヘモジデリン沈着がみられ、更に腫瘍細胞外の間質のみならず腫瘍細胞内にもヘモジデリン沈着を認めた。繰り返す腫瘍内出血により腫瘍細胞内にまでヘモジデリンの沈着が認められ、その磁化率効果により信号が低下したと考えられた。
2. ヘモジデリン沈着が関与していなかった1例においては、細胞密度、N/C比が高いことがT<sub>2</sub>強調像の信号低下の原因と考えられた。
3. フェリチン沈着の程度とT<sub>2</sub>強調像の信号低下の明らかな関連性は認められなかった。

なお、本論文の要旨は第27回日本磁気共鳴医学会大会(1999年、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN: Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170: 699-703
- 2) Bosniak MA: The small ( $\leq 3.0$  cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology* 1991; 179: 307-317
- 3) Kulkarni MV, Shaff MI, Sandler MP, Tishler J, Winfield AC, Patton JA, Wolfe O, Partain CL, James AE: Evaluation of renal masses by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 861-865
- 4) Fein AB, Lee KT, Balfe DM, Heiken JP, Ling D, Glazer HS, McClennan BL: Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *AJR* 1987; 148: 749-753
- 5) Sussman SK, Glickstein MF, Krzymowski GA: Hypointense renal cell carcinoma: MR imaging with pathological correlation. *Radiology* 1990; 177: 495-497

- 6) Shinmoto H, Yuasa Y, Tanimoto A, Narimatsu Y, Jinzaki M, Hiramatsu K, Mukai M : Small renal cell carcinoma : MRI with pathologic correlation. JMRI 1998 ; 8 : 690-694
- 7) Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA : Papillary renal cell carcinoma. Cancer 1976 ; 38 : 2469-2480
- 8) 藍沢茂雄, 清水興一, 里見佳昭. 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「腎癌」. 東京 : 文光堂, 1994 ; 41-55
- 9) Yu DS, Yueh KC, Chang SY, Yang TH, Ma CP : The expression of ferritin on renal cancers and its relationship with cellular differentiation and tumor stage. Br J Urol 1995 ; 75 : 733-735
- 10) Som PM, Biller HF : High-grade malignancies of the parotid gland : identification with MR imaging. Radiology 1989 ; 173 : 823-826
- 11) Hinshaw DB, Inouye CT : Metastatic brain neoplasms. Top Magn Reson Imag 1989 ; 1 : 69-78
- 12) 福住明夫, 中川裕之, 高山勝年, 他 : 腺癌の脳転移巣の MRI : 大腸癌と肺癌の転移巣の比較検討. 臨床放射線 1998 ; 43 : 225-234

## Hypointense Small Renal Cell Carcinoma on T<sub>2</sub>-weighted Image : MR-Pathologic Correlation

Mitsuhiro TOZAKI<sup>1</sup>, Masako KIMURA<sup>1</sup>, Hiroshi TANAKA<sup>1</sup>,  
Kunihiko FUKUDA<sup>1</sup>, Takashi NIKAIDO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine  
3-25-8 Nishishimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461

<sup>2</sup>Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

**Objective** : Detection of small renal cell carcinomas (RCCs) increased recently. Some small RCCs showed hypointensity on T<sub>2</sub>WI relative to the renal parenchyma. Our purpose of this study was to clarify the MR appearance of hypointense small RCCs by pathologic correlation.

**Methods** : Materials were histologically confirmed 21 RCCs (18 clear cell carcinomas, one granular cell carcinoma, one papillary renal cell carcinoma and one chromophobe cell carcinoma). Hemosiderin deposition was evaluated by Berlin blue method and ferritin expression was studied immunohistochemically.

**Results** : Three RCCs showed hypointensity on T<sub>2</sub>WI. Of the three tumors, two RCCs showed high concentration of iron within the hemosiderin-laded tumor cells. The remaining tumor had high cellularity and high N/C ratio without hemosiderin deposition. There was no significance between the expression of ferritin and hypointensity on T<sub>2</sub>WI.

**Conclusion** : The hypointense appearance on T<sub>2</sub>WI results from intratumor hemosiderin deposition and high cellularity and high N/C ratio.