症 例

膀胱巢状亜型尿路上皮癌の 1 例

籠谷亜希子¹⁾ 石田 光明¹⁾ 吉田 桂子¹⁾ 岩井 宗男¹⁾
 宮平 良満¹⁾ 奥村 寿崇²⁾ 岩本 望¹⁾ 岡部 英俊¹⁾

滋賀医科大学附属病院検査部・病理部¹⁾, 日本赤十字社和歌山医療センター病理診断科部²⁾

背景：巢状亜型尿路上皮癌 (NV-UC) は、尿路上皮癌の非常にまれな亜型で、核異型に乏しい腫瘍細胞が、ブルン細胞巣に類似した小型胞巣を形成する。NV-UC の細胞像に関する報告は少ない。今回、膀胱 NV-UC の 1 例を経験したので報告する。

症例：70 歳、男性。画像検査で膀胱壁の不整な肥厚を指摘され、紹介受診した。カテーテル洗浄尿検体では、尿路上皮細胞の小型集塊が散見された。集塊を構成する尿路上皮細胞の核のサイズは 14~17 μm で、N/C 比が軽度上昇し、核クロマチンは軽度顆粒状に増量し、核小体がみられる尿路上皮細胞が少数存在した。全体的に核異型は軽度であったが、集塊内での核間距離は不規則で、軽度の重積がみられたことから、尿路上皮癌の可能性が疑われ、疑陽性と判定した。

膀胱生検で、NV-UC と診断され、膀胱全摘術が施行された。腫瘍は、膀胱外膜の脂肪組織や前立腺に浸潤していた。

結論：NV-UC は細胞学的に異型性に乏しく、予後の良い低異型度乳頭状尿路上皮癌 (LG-UC) との鑑別は重要である。LG-UC では異型性に乏しい腫瘍細胞が乳頭状の集塊を形成するのに対して、NV-UC では軽度核膜不整な細胞が小型集塊を形成する点が鑑別点になるかと思われるが、その鑑別は困難である。

Key words : Nested variant of urothelial carcinoma, Urinary bladder, Case report

I. はじめに

巢状亜型尿路上皮癌 (nested variant of urothelial carcinoma : 以下 NV-UC) は、Stern¹⁾, Murphy²⁾らにより報告された尿路上皮癌の非常にまれな組織亜型である。NV-UC

は、核異型に乏しい腫瘍細胞が、ブルン細胞巣に類似した小型胞巣を形成することを特徴とし、生検標本などでは、その病理診断に苦慮することがある^{3,4)}。男性優位に発生し、診断後、数ヵ月~数年で死亡に至ることが多く、予後不良であると報告されている^{3,5)}。

尿路系腫瘍では、その診断において細胞診が重要な役割を果たしているが、NV-UC の細胞像に関する報告は少ない⁶⁾。今回、膀胱に発生した NV-UC の 1 例を経験したので、その細胞像について報告する。

II. 症 例

患 者：70 歳、男性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：約 3 年前から排尿困難を自覚し、近医で前立腺肥大症として経過観察されていた。約 2 ヶ月前に腎機能低下を指摘され、腹部エコー検査および CT 検査で、膀胱壁

A case of nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder

Akiko KAGOTANI¹⁾, C. T., I. A. C., Mitsuaki ISHIDA¹⁾, M. D., Keiko YOSHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Muneo IWAI¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Yoshimitsu MIYAHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshitaka OKUMURA²⁾, C. T., J. S. C., Nozomi IWAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Hidetoshi OKABE¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Medicine and Division of Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

²⁾Division of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

論文印刷請求先 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学附属病院検査部・病理部 籠谷亜希子

平成 23 年 4 月 27 日受付

平成 24 年 1 月 1 日受理

Photo. 1 Cytological features of the cytoscopic transcatheter urine specimen. Small clusters of urothelial cells with mild increase of nuclear/cytoplasmic ratio, coarse chromatin pattern, and occasional nucleoli. The distance between each tumor cell is uneven (Papanicolaou staining, $\times 40$).

の不整な肥厚を認めたため、当院を紹介受診となった。

膀胱鏡検査で、膀胱三角部に非乳頭状平坦隆起性病変を認めた。その際、カテーテル洗浄尿の細胞診検査および膀胱生検が施行された。その後、膀胱・前立腺・尿道全摘除術および左右の尿管皮膚瘻造設術が施行された。

III. 細胞学的所見

カテーテル洗浄尿検体のパパニコロウ染色では、出血や壊死のみられない清浄な背景に、尿路上皮細胞の小型集塊が散見された。小型集塊を構成する尿路上皮細胞の細胞質はライトグリーン好性、顆粒状で、N/C比は軽度増加していた。核のサイズは $14\sim 17\mu\text{m}$ で、核クロマチンは軽度顆粒状に増量し、核膜は軽度不規則に肥厚していた。小型核小体がみられる尿路上皮細胞も存在したが、核小体の多発したものはみられなかった。個々の細胞の核異型は強くないが、集塊内での核間距離は不規則で、軽度の重積を認めた (Photo. 1)。これらの集塊の平均的な大きさは $150\mu\text{m}$ ($52\sim 280\mu\text{m}$)で、平均32個 ($17\sim 65$ 個)の細胞から構成されていた。集塊内には umbrella cell の付着は確認できなかった。また、尿路上皮細胞の乳頭状集塊は認めなかった。

以上の細胞像から、核異型は強くない、尿路上皮癌との確定はできないものの、集塊内での核間距離が不規則で、軽度の重積を認めたことから、尿路上皮癌の可能性が疑われ、疑陽性と判定した。

本例では、初診時に自然排泄尿が1回、その後カテーテル洗浄尿が5回提出された。カテーテル洗浄尿はすべて疑陽性と判定したが、自然排泄尿にはカテーテル洗浄尿にみられた異型細胞は確認できず、陰性と判定した。

IV. 病理組織所見

膀胱生検標本：表層の尿路上皮は、多層や乳頭状になっておらず、異型性に乏しかった (Photo. 2a)。粘膜固有層では、尿路上皮細胞が、小型胞巣状から一部で不規則な索状構造を示し、浸潤性に増生していた (Photo. 2a)。胞巣を構成する尿路上皮細胞は、N/Cは高くないものの、軽度の核腫大を認め、小型核小体がみられる腫瘍細胞も少数存在した (Photo. 2b)。腫瘍の筋層への浸潤が確認された。

以上の病理組織学的所見から、NV-UC と診断した。

膀胱切除標本：基本的に膀胱生検標本と同様の組織像であった。軽度腫大した核をもつ尿路上皮細胞が小型胞巣状から一部で不規則な索状構造を示し、浸潤性に増生していた。浸潤部においても全体的に、腫瘍細胞の核異型は軽度であった。リンパ管および静脈侵襲がみられた。腫瘍は筋層を越え、外膜の脂肪組織に浸潤し (Photo. 2c)、前立腺への浸潤も認めた (pT4)。病変内に NV-UC 以外の成分は認めなかった。

以上より、純粋型の NV-UC と診断した。

V. 考 察

NV-UC は、非常にまれな組織型であるため、その細胞像についての報告は少なく、Cardillo らによる7例の報告がなされているのみである⁶⁾。NV-UC の細胞像の特徴を以下に示す⁶⁾。

- 1) 腫瘍細胞は、円形～多角形で、豊富な細胞質をもつ。
- 2) 高異型度尿路上皮癌と比較すると小さいものの、N/C比は高く、核のサイズは正常の尿路上皮基底細胞より大きい。
- 3) 核膜は不規則で、核クロマチンは粗く、時に大きな核小体がみられる。
- 4) カテーテル尿では、集塊状に、自然排泄尿では孤細胞性に腫瘍細胞が出現する。

本例の細胞像は、上記の特徴を満たしていた。また、本例では、上記の細胞所見に加え、核異型は強くないものの、集塊内での核間距離が不規則で、軽度の重積を認めた点が、尿路上皮癌を疑ううえで、重要な細胞所見と考えられた。

また、Cardillo らの報告では、再検討ですべてに腫瘍細胞が確認されている7例13検体のうち、当初、9検体は陰性、

Photo. 2 Histopathological features of the urinary bladder tumor. a) Biopsy specimen reveals tumor growth showing discrete nests or haphazard trabeculae in the lamina propria (H. E. staining, $\times 10$). b) Tumor cells have a relatively bland cytological appearance, however, a few tumor cells have prominent nucleoli (H. E. staining, $\times 40$). c) The cystectomy specimen showing tumor cell infiltrating down to the fat tissue in the adventitia of the urinary bladder (H. E. staining, $\times 10$).

3 検体が疑陽性と診断されており、陽性と診断されていたのは 1 検体のみであった⁶⁾。腫瘍細胞の核異型が強くないため、その細胞診断が困難な病変であると考えられる。本例では、すべてのカテーテル洗浄尿検体は疑陽性と判定したが、自然排泄尿検体には、再検討においてもカテーテル洗浄尿でみられた異型細胞は確認できなかった。

細胞学的な鑑別診断として、扁平上皮化生、腎原性化生、反応性変化、尿路上皮異形成、低異型度乳頭状尿路上皮癌 (low-grade papillary urothelial carcinoma: 以下 LG-UC) が挙げられる⁶⁾。前 3 者の良性・反応性病変との鑑別では、NV-UC では N/C 比が高く、核形が不整で、クロマチンが粗いことが鑑別上重要である⁶⁾。尿路上皮異形成では、異型細胞は少数で、孤細胞性から小型集塊を形成する。異型細胞の核は小型・円形～類円形で、軽度の核腫大、N/C 比の増加、核クロマチン増量および核形不整を示す⁷⁾。NV-UC では、カテーテル洗浄尿においては本例のように集塊状に異型細胞が出現するが、自然排泄尿においては、孤細胞性に異型細胞が出現するため⁶⁾、両者の鑑別は困難であると考えられる。また、LG-UC では、乳頭状集塊がみられる点が NV-UC との鑑別点とされているが、N/C 比が高い、核膜やクロマチンが粗い、核小体が見られるなど共通の所見が多く、完全に両者を鑑別することは困難である⁶⁾。したがって、細胞診ではそれらの可能性を示唆することが重要で、膀胱鏡等による精査が望まれる病変が存在する可能性があることを臨床医に伝えることが重要であると考えられる⁶⁾。

本例の観察から、NV-UC の細胞所見の特徴は小型の核膜不整の細胞からなる小型集塊の出現と考えられるが、同様に小型楕円形核からなる異型細胞の乳頭状集塊より構成される LG-UC との鑑別は、困難と考えられた。

Abstract

Background : Nested variant of urothelial carcinoma (NV-UC) is an extremely rare histopathological entity of urothelial carcinoma with a poor prognosis. It is characterized by bland histological features resembling von Brunn's nests. We report a case of NV-UC with an emphasis on the cytological findings of NV-UC of the urinary bladder.

Case : A 70-year-old man was pointed out irregular thickening of the urinary bladder wall on ultrasound sonography and computed tomography. Urine specimen through catheterization revealed small clusters of round to polygonal urothelial cells with mild increase of nuclear/cytoplasmic ratio, coarse chromatin pattern, irregular nuclear membrane, and occasional prominent nucleoli. Although the nuclear size of these cells are not so large, the distance between each tumor cell within the cluster was uneven. On the basis of these cytological features, urothelial carcinoma was suspected.

The biopsy and the subsequent radical prostatectomy were performed. And, their histopathological examinations were in accordance with pure form of NV-UC, extending down to the adventitia and the prostatic stroma.

Conclusion : Although the nuclear features of NV-UC are subtle, careful observation of clusters of slightly larger cells in irregular nuclear distribution and abnormal nuclear findings are useful for suggesting NV-UC.

文 献

- 1) Stern, J. B. Unusual benign bladder tumor of Brunn nest origin. *Urology* 1979 ; 14 : 288-289.
- 2) Murphy, W. M., Deana, D. G. The nested variant of transitional cell carcinoma : a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. *Mod Pathol* 1992 ; 5 : 240-243.
- 3) 松寄 理. 巣状パターン. *病理と臨床* (臨時増刊号 病理形態学キーワード) 2010 ; 28 : 222-223.
- 4) Volmar, K. E., Chan, T. Y., De Marzo, A. M., Epstein, J. I. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma. A morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1243-1252.
- 5) Wasco, M. J., Daignault, S., Bradley, D., Shah, R. B. Nested variant of urothelial carcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 2010 ; 41 : 163-171.
- 6) Cardillo, M., Reuter, V. E., Lin, O. Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma. A study of seven cases. *Cancer Cytopathol* 2003 ; 99 : 23-27.
- 7) 今井律子, 夏目園子, 大池里枝, 田中瑞穂, 氏平伸子, 佐竹立成. 尿路上皮癌細胞異型度 1 からなる平坦病変の頻度と細胞像. *日臨細胞誌* 2006 ; 45 : 318-322.