症 例

腹膜播種を認めた類形質細胞型尿路上皮癌の 1 例

小堀 智文¹⁾ 西澤 和世¹⁾ 石田 章子¹⁾ 飯塚 啓二²⁾ 太田 浩良³⁾松本市立病院検査科¹⁾, 同 泌尿器科²⁾, 信州大学医学部保健学科生体情報検査学講座³⁾

背景：類形質細胞型尿路上皮癌は 1991 年に Sahin らにより報告された尿路上皮癌のまれな亜型で、腫瘍細胞は形質細胞に類似し、予後不良である。今回われわれは腹膜播種を認めた類形質細胞型尿路上皮癌の 1 例を報告する。

症例：72 歳、男性。頻尿と排尿困難を主訴として当院泌尿器科を受診。膀胱鏡では粘膜の浮腫状の所見を認めた。膀胱洗浄液細胞診では多形性に富む異型細胞が観察され高異型度尿路上皮癌と診断した。経尿道的膀胱腫瘍切除術の組織診では粘膜内に高異型度尿路上皮癌を認め、間質部には偏在核、好酸性核小体を有する形質細胞様の異型細胞が観察された。間質部の腫瘍細胞は cytokeratin, CD138 が陽性であり類形質細胞型尿路上皮癌と診断した。腹水細胞診では形質細胞様の異型細胞を認め、腹膜播種陽性と診断した。後に提出された自然尿では高異型度尿路上皮癌と類形質細胞型尿路上皮癌の両成分が示唆される異型細胞を認めた。

結論：尿、膀胱洗浄液細胞診で形質細胞様の異型細胞を認める場合は、類形質細胞型尿路上皮癌を鑑別にあげる必要がある。また、本組織型では腹腔内進展をきたす頻度が高く、腹水細胞診は重要な役割を担うであろう。

Key words : Urothelial carcinoma, Plasmacytoid variant, Cytology, Case report

I. はじめに

類形質細胞型尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, plasmacytoid variant : UC, plasmacytoid variant) は 1991 年に Sahin らにより報告されたまれな浸潤性尿路上皮癌の 1 亜型である¹⁾。本組織型は浸潤傾向が強く予後不良であり、多くの報告例では経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resec-

tion of the bladder tumor : TUR-Bt) や膀胱摘出後に腫瘍の再発と転移を認めているが^{1~7)}、化学療法が再発防止または転移性病変の消失に効果があった例も少数報告されている^{3,8)}。UC, plasmacytoid variant は Sahin らによる報告後、現在までに約 110 例の英文報告が存在するが、細胞診所見に関する報告は少ない^{9~11)}。今回われわれは、腹膜播種を認めた UC, plasmacytoid variant の 1 例につき、その細胞像、組織像と臨床経過について文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：72 歳、男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧 (服薬治療中)。

現病歴：約 1 ヶ月前からの頻尿と排尿困難を主訴とし、当院泌尿器科を受診。来院時尿検査にて RBC 30-49/HPF, WBC 1-4/HPF と血尿を指摘され、血液生化学検査では、BUN 23.7 mg/dl, creatinine 3.59 mg/dl と腎機能異常を認めた。膀胱鏡検査では膀胱三角部から後壁にかけて粘膜に浮

A case of urothelial carcinoma, plasmacytoid variant with peritoneal dissemination

Tomonori KOZAKAI¹⁾, C. T., Kazuyo NISHIZAWA¹⁾, C. T., Akiko ISHIDA¹⁾, M. T., Keiji IIZUKA²⁾, M. D., Hiroyoshi OTA³⁾, M. D., Ph. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Urology, Matsu-moto City Hospital

³⁾Department of Biomedical Laboratory Sciences, Shinsyu University School of Medicine, School of Health Science

論文印刷請求先 〒390-1401 長野県松本市波田 4417 の 180 松本市立病院検査科 小堀智文

平成 23 年 12 月 21 日受付

平成 24 年 7 月 17 日受理

Photo. 1 Bladder washing showing medium to large sized atypical cells with hyperchromatic nuclei forming cohesive clusters (A) or isolated multi-nucleated giant cell with marked atypia (B) (Papanicolaou staining, $\times 40$).

Photo. 3 Urine cytology showing large tumor cells with coarsely hyperchromatic nuclei (A) and a multi-nucleated giant cell (B) (Papanicolaou staining, $\times 40$).

腫状の所見がみられ、同時に施行された膀胱洗浄液細胞診にて、高異型度尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, high grade: UC, high grade) と診断された。下腹部のCTでは両側の水腎が示唆されたことに加え、総腸骨リンパ節に腫大を認めたが、腫瘍の転移と炎症との鑑別は困難であった。このため、臨床的に明確な進行期は決定できなかったが、少なくともⅡ期膀胱癌 (T2N0M0) と診断され、精査、加療目的で当院に入院となった。入院第25病日にTUR-Btが施行されたが、組織学的に上皮内癌 (carcinoma *in situ*: CIS) を伴うUC, plasmacytoid variant と診断された。第35病日に膀胱腫瘍の直腸圧迫によって生じたイレウスに対して行われた人工肛門形成術の際に漿液性の腹水が認められ、細胞診でUC, plasmacytoid variant に由来する異型細胞が確認され、腹膜播種陽性と診断された。この結果より臨床的にⅣ期膀胱癌 (T2N0M1) と診断された。第45病日に提出された尿検体では細胞学的にUC, high grade とUC, plasmacytoid variant の両成分が示唆される異型細胞が確認された。その後、化学療法 (gemcitabine, cisplatin 併用療法) が行われたが、解離性大動脈瘤を発症し、入院第70病日に永眠された。

Photo. 2 Ascites fluid showing single isolated and dyscohesive clusters of neoplastic cells with abundant cytoplasm, eccentrically located nuclei, and conspicuous nucleoli resembling plasma cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).

III. 細胞学的所見

1. 膀胱洗浄液細胞診所見 (外来受診時)

背景には出血と炎症性細胞浸潤を認めたが、明らかな壊死はみられなかった。これらの背景に中型～大型の異型細胞が孤立性ないし重積のある不規則な集塊を形成して出現していた。細胞形態は多形性に富み、多核の異型巨細胞も認められた。クロマチンは顆粒状～粗顆粒状で、核自体が濃染しているものまで多彩であり、核縁が不均一に肥厚している細胞が多数認められた。核小体はしばしば観察されたが小型～大型のものまでさまざまであった。以上よりUC, high grade と診断した (Photo. 1)。

2. 腹水細胞診所見 (入院第35病日)

背景には強い炎症性細胞浸潤と多数の反応性中皮細胞が観察された。これらの背景に中型～大型の核偏在性の円形ないし類円形の比較的均一な形態を示す形質細胞様の異型細胞が孤立性あるいは、結合性の低下した小集塊を形成して出現していた。異型細胞は中～高N/C比を示し、細胞質は好酸性で豊富であった。また、核小体が目立つ円形～類円形の明るい核を有しており、クロマチンは顆粒状で核縁は平滑であった。これらは組織標本の間質部に浸潤性増殖を示す異型細胞と類似しており、腹膜播種陽性 (UC, plasmacytoid variant) と診断した (Photo. 2)。

3. 尿細胞診所見 (入院第45病日)

背景には出血、壊死および、炎症性細胞浸潤が観察され、UC, high grade とUC, plasmacytoid variant の両成分が示唆される異型細胞を認めた。前者は基本的には孤立性に出現していたが、しばしば集塊を形成し、多彩な形態を示した。クロマチンパターンはさまざまで、細～粗顆粒状を呈し、核縁が不規則に肥厚した細胞が多数認められた。多核の異型巨細胞も観察された (Photo. 3)。対して、後者は核偏在性の形質細胞様の異型細胞で孤立性あるいは、結合性の低

Photo. 4 Urine cytology showing single isolated and dyscohesive clusters of neoplastic cells with abundant cytoplasm, eccentrically located nuclei and conspicuous nucleoli resembling plasma cells (A : Papanicolaou staining, $\times 20$, B, C : Papanicolaou staining, $\times 40$).

Photo. 5 Transurethral resection of the urinary bladder lesion showing urothelial carcinoma *in situ* (A) and tumor cells with plasmacytoid features involving the lamina propria (B) (Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$).

下した小集塊を形成していた。細胞は中型のものが多く、中～高 N/C 比を示し、細胞質は比較的豊富であり、円形ないし類円形核を有していた。また、明瞭な核小体を認め、クロマチンは増加し顆粒状を示したが核縁の肥厚は著明ではなかった (Photo. 4)。

IV. 組織学的所見 (入院第 25 病日)

膀胱粘膜の剥離傾向が強かったが、残存した粘膜の一部に UC, high grade (CIS) を認めた。間質には豊富な好酸性細胞質を有し、大型の核小体を示す偏在性の異型核を認める形質細胞様の異型細胞が胞巣状、索状および、孤在性

に浸潤性増殖を示していた (Photo. 5)。免疫組織化学的には間質に浸潤した形質細胞様の腫瘍細胞は、cytokeratin AE1/AE3, CD138 が陽性であり、s-100, HMB-45 および、LCA が陰性であった。また、D2-40 染色によって腫瘍細胞の著明なリンパ管侵襲が証明された (Photo. 6)。さらに、腺系細胞への分化の検索として、AB-PAS 染色および、MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 の免疫組織化学染色を行ったが、腫瘍細胞は陰性であった。以上より、CIS を伴う UC, plasmacytoid variant と診断した。

V. 考 察

まれな組織型である UC, plasmacytoid variant の 1 例につき、その細胞像、組織像とともに臨床経過を報告した。本組織型の発生年齢は 46～89 歳 (中央値 68 歳) であり、男性に好発している¹⁻¹¹⁾。最も多い臨床症状として血尿 (肉眼的・顕微鏡的血尿は問わない) があげられ^{1-7,9,11)}、膀胱鏡所見では膀胱内に明確な腫瘍ないし、腫瘍様病変が観察される場合が多いとされているが^{3,6)}、本例では初診時には粘膜の浮腫状の所見のみが観察された。また、診断時の臨床病期分類はⅢ期以上の進行した段階で診断される場合が多く²⁻⁷⁾、本例においても初診時には明確な進行期は決定されなかったが、腹膜播種を認めたため、最終的にⅣ期膀胱癌と診断された。

UC, plasmacytoid variant の細胞学的知見は 2002 年に Zhang らによって初報告がされて以来、英文論文において

Photo. 6 Immunohistochemistry for cytokeratin AE1/AE3 (A : Cytokeratin AE1/AE3 immunohistochemical staining, $\times 20$) and CD138 (B : CD138 immunohistochemical staining, $\times 20$) showing positive reactivity in the neoplastic cells. Tumor cells showing lymphatic permeation (C : D2-40 immunohistochemical staining, $\times 20$).

Table 1 Cytological features of urothelial carcinoma, plasmacytoid variant, in urinary specimens^{9~11)}

Case	Age (y)	Sex	Specimen	N/C ratio	Chromatin	Nucleoli	Cytoplasm
Zhang, et al. (2002)	79	Woman	Urine	No comment	Coarsely/ Hyperchromatic	Inconspicuous	Abundant/ Thick
Sakuma et al. (2009)	66	Man	Urine	High	Hyperchromatic	Conspicuous	Fine/Vacuolated
	79	Man	Urine	High	Hyperchromatic	Conspicuous	Fine/Vacuolated
Lau (2009)	66	Man	Bladder washing	Relatively low	Coarsely/ Hyperchromatic	Inconspicuous	Abundant
Our case (2011)	72	Man	Urine	Medium to high	Hyperchromatic	Conspicuous	Abundant/ Eosinophilic

4 例が報告されている^{9~11)}。本組織型の細胞学的特徴としては、1) 偏在核と豊富な細胞質を有する比較的均一な形質細胞様の形態を示すこと、2) 孤立散在性に出現する傾向が強いこと、3) 核異型度は UC, high grade と比べて高度ではなく、核縁の肥厚が著明ではないこと、があげられているが、N/C 比、クロマチンパターン、核小体および、細胞質の所見は症例によって異なる (Table 1)^{9~11)}。本例の尿細胞診標本の UC, plasmacytoid variant の細胞像に関しては、偏在核を有す形質細胞様の異型細胞が観察された点と孤立散在性の出現傾向が強い点は過去の報告 4 例と共通していた。本例においては腫瘍細胞に明瞭な核小体を認め、4 例の報告例中の 2 例にも同様の所見が認められている^{9~11)}。また、Sakuma らの報告例と本例は細胞像が類似するが、細胞質については本例では比較的豊富で、空胞状の所見がみられなかった点が異なる¹⁰⁾。

本例のように UC, plasmacytoid variant では、CIS を含む UC, high grade の成分が高頻度で共存し^{2~7)}、後者の存在から前者は尿路上皮由来の成分と推測が可能である

が^{2,4~7,9)}、両者の鑑別が問題となる。Sakuma らは鑑別点として、1) 細胞の結合性と出現傾向、2) 核の形状、3) クロマチンパターン、4) 核縁の形態、をあげているが、細胞診において両者の明確な鑑別は難しい¹⁰⁾。ゆえに、両者の細胞成分が観察される場合は、UC, high grade を第一に考え UC, plasmacytoid variant の可能性を臨床に提示することが肝要であろう。

一方、UC, plasmacytoid variant の細胞成分のみが出現した場合は、他の上皮性腫瘍および、非上皮性腫瘍との鑑別が必要となる^{9,11)}。鑑別として考えられる上皮性腫瘍では膀胱原発あるいは、転移性の印環細胞癌や乳腺小葉癌の転移があげられる^{5,11)}。印環細胞癌は核偏在性の腫瘍細胞が孤立性の出現傾向を示し、cytokeratin (CK) が発現する点は UC, plasmacytoid variant と同様であるが、印環細胞癌では細胞質内粘液と核圧排像が認められる¹²⁾。また、UC, plasmacytoid variant では E-cadherin が陰性である点が乳腺小葉癌と類似するが^{2,3,7)}、乳腺小葉癌では、臨床所見を考慮したうえで hormone receptor や GCDFP-15 が発現する点が

重要である^{2,7,11)}。一方, 非上皮性腫瘍では, 形質細胞腫, 悪性リンパ腫および, 悪性黒色腫などがあげられるが, 鑑別点としては臨床所見に加えて, 非上皮性腫瘍では CK が陰性で, 各組織型に特有の抗原が発現することが重要である^{2-7,9,11,13)}。

本例での膀胱洗浄液細胞診では UC, plasmacytoid variant の成分は認識しえなかった。また, 組織診では粘膜の剥離傾向が強く, 残存した上皮内病変には UC, plasmacytoid variant と考えられる細胞は認められなかった。しかし, Ro らは CIS 成分に UC, plasmacytoid variant の成分を認めると報告しており⁶⁾, 本例でも上皮内病変に UC, high grade と UC, plasmacytoid variant および, 両者の移行形態が混在する病巣が他部位に存在した可能性が考えられる。洗浄液細胞診で認識されなかった要因としては, 1) 洗浄液細胞診では核や細胞質の膨化所見が加わり, 形質細胞様の形態を捉え切れなかったこと, 2) UC, high grade の成分が優勢であり, 少数の UC, plasmacytoid variant の成分の認識が困難であったこと, が考えられる。対して, 尿細胞診では両成分の認識が可能であったが, これは, 尿細胞診が TUR-Bt 施行後の検索であり, 間質部が露呈し UC, plasmacytoid variant の成分も多数出現したためと考えられる。

腹水細胞診においては UC, plasmacytoid variant の成分が認められた。Gonzalez らは 15 例の UC, plasmacytoid variant において, 約 33% に大網, 腸管漿膜, 卵管や卵巣への転移, すなわち腹腔内進展を認め, 通常の尿路上皮癌とは異なった腫瘍進展形式を示すと報告していることから¹⁴⁾, 本組織型の腹水細胞診は臨床上重要な指標になると考えられる。本例の腹水中の UC, plasmacytoid variant の細胞形態は組織像を良く反映しており, 1) 偏在核, 豊富な好酸性胞体を有し, 比較的均一な形質細胞様形態を示す点, 2) 孤立散在性に出現し, 結合性に乏しい点, 3) 明瞭な好酸性核小体を認める点, 4) 核縁は平滑である点, が特徴であった。細胞形態からは反応性中皮細胞が鑑別にあがるが, UC, plasmacytoid variant では核偏在傾向と明瞭な核小体の存在を認め, 細胞異型性を伴うことから鑑別可能であった。また, 免疫細胞化学染色を併用し, calretinin, D2-40 といった中皮細胞マーカーを利用することも有用である。

形質細胞に発現頻度が高いとされる CD138 は膜結合型のプロテオグリカンである syndecan-1 であり, 形質細胞腫のほかにも種々の上皮性腫瘍に発現する^{13,15)}。UC, plasmacytoid variant では CD138 の発現頻度は高いが^{2-7,11)}, UC, high grade にも発現することから¹⁵⁾, 両者の鑑別に有用な指標とはなりえない。また, 形質細胞腫との鑑別には CK の免疫染色と臨床所見が重要である^{11,13)}。注目すべき点として, Shimada らは UC, plasmacytoid variant を含めた高悪

性度の尿路上皮癌で陽性率が高く, 予後との関連を指摘している。本例でも UC, plasmacytoid variant の腫瘍細胞にびまん性発現し, 急激な経過を示したことはこの報告を支持するものと考えられる¹⁵⁾。

VI. 結 語

UC, plasmacytoid variant の特徴的な細胞像としては, 核偏在性で豊富な細胞質を有する形質細胞様の異型細胞が孤立性に出現する点, 細胞形態は比較的均一であり, UC, high grade と比較し高度な核異型や核縁の肥厚を示さない点, があげられる。UC, plasmacytoid variant はまれではあるが悪性度が高いため, 細胞診標本で特徴的な所見が得られた場合は UC, plasmacytoid variant を鑑別診断としてあげる必要がある。また本組織型では通常の尿路上皮癌とは異なり, 腹腔内進展をきたす頻度が高いことから腹水細胞診は重要な役割を担うであろう。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Urothelial carcinoma (UC), plasmacytoid variant is a rare subtype of infiltrate urothelial carcinoma reported by Sahin et al. in 1991. This tumor is characterized by tumor cells that resemble plasma cells, and has a poor prognosis. We describe the cytologic and histologic findings, and clinical course of a case of UC, plasmacytoid variant, with peritoneal dissemination.

Case : A 72-years-old man presented with complaints of pollakiuria and dysuria. Cystoscopy indicated the edematous appearance of the bladder mucosa. Bladder washing cytology showed cellular features of UC, high grade. Transurethral resection of the bladder tumor revealed UC, plasmacytoid variant and carcinoma *in situ*. Ascites fluid cytology demonstrated peritoneal dissemination of the UC, plasmacytoid variant. Urine cytology showed both tumor cells of UC, high grade and UC, plasmacytoid variant.

Conclusion : The presence of atypical cells with plasmacytoid features in urinary specimens should be considered as the differential diagnosis of UC, plasmacytoid variant. Furthermore, ascites fluid cytology may play an important role in the diagnosis of UC, plasmacytoid variant, because of its frequent peritoneal spread.

文 献

- 1) Sahin, A. A., Myhre, M., Ro, J. Y., Sneige, N., Dekmezian, R. H., Ayala, A. G. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytol* 1991 ; 35 : 277-280.

- 2) Keck, B., Stoehr, R., Wach, S., Rogler, A., Hofstaedter, F., Lehmann, J., et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder-rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 346-354.
- 3) Raspollini, M. R., Sardi, I., Giunti, L., Di Lollo, S., Baroni, G., Stomaci, N., et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder : clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of a case series. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1149-1158.
- 4) Lopez-Beltran, A., Requena, M. J., Montironi, R., Blanca, A., Cheng, L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 2009 ; 40 : 1023-1028.
- 5) Nigwekar, P., Tamboli, P., Amin, M. B., Osunkoya, A. O., Ben-Dor, D., Amin, M. B. Plasmacytoid urothelial carcinoma : detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 417-424.
- 6) Ro, J. Y., Shen, S. S., Lee, H. I., Hong, E. K., Lee, Y. H., Cho, N. H., et al. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder : a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 752-757.
- 7) Fritsche, H. M., Burger, M., Denzinger, S., Legal, W., Goebell, P. J., Hartmann, A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder : histological and clinical features of 5 cases. *J Urol* 2008 ; 180 : 1923-1927.
- 8) Hayashi, T., Tanigawa, G., Fujita, K., Imamura, R., Nakazawa, S., Yamamoto, Y., et al. Two cases of plasmacytoid variant of urothelial carcinoma of urinary bladder : systemic chemotherapy might be of benefit. *Int J Clin Oncol* 2011 ; 16 : 759-762.
- 9) Zhang, X. M., Elhousseiny, A., Melamed, M. R. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. A case report and the first description of urinary cytology. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 412-416.
- 10) Sakuma, T., Furuta, M., Mimura, A., Tanigawa, N., Takamizu, R., Kawano, K. Urine cytological findings of plasmacytoid urothelial carcinoma of urinary bladder : report of two cases. *Cytopathology* 2009 ; 20 : 264-267.
- 11) Lau, S. K. Cytomorphologic features of the plasmacytoid variant of urothelial carcinoma : a case report. *Diagn Cytopathol* 2009 ; 37 : 359-364.
- 12) Kim, S. S., Choi, Y. D., Nam, J. H., Kwon, D. D., Juhng, S. W., Choi, C. Cytologic features of primary signet ring cell carcinoma of the bladder : a case report. *Acta Cytol* 2009 ; 53 : 309-312.
- 13) Amin, M. B. Histological variants of urothelial carcinoma : diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 96-118.
- 14) Ricardo-Gonzalez, R. R., Nguyen, M., Gokden, N., Sangoi, A. R., Presti, J. C. Jr., McKenney, J. K. Plasmacytoid carcinoma of the bladder : a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *J Urol* 2012 ; 187 : 852-855.
- 15) Shimada, K., Nakamura, M., De Velasco, M. A., Tanaka, M., Ouji, Y., Miyake, M., et al. Role of syndecan-1 (CD138) in cell survival of human urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 155-160.