症 例

膀胱明細胞癌の1例

同愛記念病院研究検査科病理

清水 亨 福島 範子 朝隈 蓉子 千野 秀教
野村 利之 舟橋 信司

症例は72歳の男性で、主訴は肉眼的血尿である。三角部、後壁および左側壁にまたがる非乳頭状腫瘍を認め、自然尿、膀胱洗浄液中に明るい細胞質をもつ腫瘍細胞が認められ、豊富なグリコゲンと特徴的な標的状の細胞質内空胞を認めた。組織学的に病変の主座は粘膜固有層と筋層にあり、明るい細胞質をもつ腫瘍細胞が充実性胞巣構造、一部不完全な管腔構造を示したが、hobnail型の細胞はなく、また乳頭構造を示す部分はなかった。本症例は電顕的にも卵巣や子宮の明細胞癌と共通の所見を認めたが、腺様化生を伴った移行上皮癌としても説明しうるものである。

Key words : Urinary bladder—Clear cell carcinoma—Cytology

I. はじめに

膀胱の明細胞癌はきわめてまれで、尿細胞診でそれが推定された症例の報告はみられない。今回われわれは尿細胞診でグリコゲンの豊富な明るい細胞質と、標的状の細胞質内空胞を特徴とする異型細胞の出現により、明細胞癌を考えさせた例を経験した。術前の自然尿、膀胱洗浄液細胞所見、摘出膀胱擦過細胞所見および組織所見に剖検所見を加えて報告する。

II. 症 例

患者は72歳の男性。1987年8月から肉眼的血尿が

みられ、自然尿中に腫瘍細胞が発見された(写真1)。

膀胱鏡検査では左尿管口、三角部を中心に非乳頭状腫瘍を認めた。経尿道的膀胱生検では粘膜固有層に腫瘍細胞の増殖を認めた。表層上皮は正常であったため、転移性腫瘍が考慮されたが、ほかに原発部を証明することはできなかった。鼠径、腸骨リンパ節および仙骨にも転移が疑われ、12月、膀胱全摘、両側尿管皮膚瘻造設術が行われた後、骨転移部に ^{60}Co 50 Gyの照射が行われ経過観察とされたが、1988年8月、イレウスにより緊急入院した。S状結腸および回腸は再発腫瘍によって狭窄されており、横行結腸に人工肛門造設術、回腸端々吻合術が行われた。1989年5月、再度のイレウス症状をきたし、7月に死亡した。全経過は約2年であった。

細胞所見：

腫瘍細胞は自然尿中には少なかったが、洗浄液中には多数みられた。腫瘍細胞は大型、緊満性、類円形のもので主で、不規則な立体的小集塊を形成する。核は類円形で偏在し、N/C比は小さい。クロマチンは繊細、核縁は不整で、核膜は軽度に肥厚する(写真2)。細胞質にはPAS染色、Alcian blue染色(pH 2.5)ともに陽性の大小の空胞があり、その中心にライトグリーン好染性の円形顆粒があり、標的状に見える。この顆粒

A case report of clear cell carcinoma of the urinary bladder
Tohru SHIMIZU, M.D., Noriko FUKUSHIMA, M.D.
Yohko ASAKUMA, C.T., I.A.C., Hidenori CHINO, C.T., I.A.C.,
Toshiyuki NOMURA, C.T., I.A.C., Shinji FUNAHASHI, C.T., I.A.C.

Department of pathology, Fraternity Memorial Hospital
論文印刷請求先 ☎ 160 東京都新宿区西新宿6の7の1 東京医科大学病院病理部 清水 亨
平成2年8月23日受付
平成3年2月22日受理

はPAS染色陽性である。細胞表面にはAlcian blue染色陽性の被覆物質を認める(写真3, 4)。

手術材料肉眼所見:

膀胱粘膜は全体に出血性であるが、明らかな腫瘍は認められない(写真5)。

組織所見:

腫瘍は三角部、後壁および左側壁にまたがる 9.5×9.7 cmの範囲に広がり、わずかな隆起と浅い潰瘍を形成する。また前壁にも非連続的に広がる(図1)。腫瘍

写真5 摘出膀胱肉眼像。腫瘍は三角部、後壁、左側壁にまたがるが、肉眼的には不明瞭である

は粘膜固有層と筋層を中心に増殖し、膀胱周囲組織、前立腺左葉まで浸潤する。組織形態は大小の充実性細胞巣形成が大部分であるが(写真6, 7)、一部では不完全な管腔形成をみる。腫瘍細胞は大型で、グリコーゲンが豊富なために明るくみえる細胞質を有し、同時に細胞質内空胞も認められる。この空胞は内腔がPAS染色、Alcian blue染色陽性の物質でふちどられ、中心にPAS染色陽性、Alcian blue染色陰性の顆粒を有し、標的状にみえる(写真8, 9)。しかし乳頭状増殖巣はなく、hobnail型の腫瘍細胞も認められない。固有の移行

図1 組織学的構築図

腫瘍は三角部、後壁、左側壁にまたがり、前壁にも非連続的に広がる

写真10 腫瘍電顕像。細胞質には豊富なグリコーゲンが認められる(×8000)

写真 11 腫瘍電顕像。粗面小胞体は層状に配列，ミトコンドリアも豊富である (×5000)

写真 12 腫瘍電顕像。空胞には多数の glycocalyx body とともに中心に大きな高電子密度物質を認める (×4000, inset ×10000)

表 1

症例	報告者	年度	年齢	性	発生部位	組織型	粘液	糖質	脂質
1	Dow et al.	1968	43	M	右側壁, 頸部	tub	Pos.	UK	Neg.
2	Skor et al.	1977	54	F	頸部	tub	Neg.	UK	UK
3	Pegoraro et al.	1982	71	F	頸部, 近位尿道	tub (H)	UK	UK	UK
4	Kanokogi et al.	1983	53	F	右尿管口, 後側壁	solid, tub	Neg.	Pos.	UK
5	Sugao et al.	1983	68	F	後壁, 左側壁	pap. tub. solid (H)	Pos.	UK	UK
6	Schultz et al.	1984	70	F	三角部	tub	Pos.	Neg.	Pos.
7	Minervini et al.	1984	63	F	三角部, 左側壁	tub	UK	UK	UK

tub : tubular, (H) : hobnail cell, pap : papillary, UK : unknown

上皮は大部分が剝離しており, 残存上皮にも悪性所見はない。

免疫組織学的所見:

パラフィン包埋切片での酵素抗体間接法でケラチンと EMA は腫瘍細胞のすべてに, CA 19-9 は一部の細胞に陽性であるが, CA-125, CEA, デスミン, ビメンチンは陰性である。

電顕所見:

腫瘍細胞の細胞膜は interdigitation とデスモゾーム結合を伴いながら, 相互に密接するが, あるものでは細胞突起の先端どうしが結合し, 他の部分は離解する。自由面には短い微絨毛が散在している。細胞質には豊富なグリコーゲン顆粒とともにミトコンドリアも豊富である。ミトコンドリアは類円形, あるいは楕円形で基質には高電子密度の無定型物質がみられる (写真 10)。細胞には脂肪滴のみられるものもある。粗面小胞体は一部の細胞でよく発達し, 特徴的な層状, 求心性, 渦巻き状構造をとる (写真 11)。細胞質内空胞には自由面と同様の微絨毛がみられ, その表面は glycocalyx と glycocalyceal body で覆われ, 中心の顆粒は高電子密度物質からなる (写真 12)。トノフィラメントは部分的に密に分布している。核にはヘテロクロマチンが豊富なものとオイクロマチンが豊富なものがある。

剖検所見:

小骨盤腔は 8.5×7×7 cm 大の腫瘍によって閉鎖され, 回腸末端, S 状結腸, 直腸を巻き込んでいる。そのほか下腹部皮膚, 肝, 腹膜, 後腹膜リンパ節に小豆大までの転移を認め, 右副腎, 右肺などにも顕微鏡的な転移が見出される。仙骨は検索されなかったが, 胸骨, 脊椎骨には転移を認めなかった。

III. 考 案

今回われわれが報告した膀胱癌は組織学的に卵巣, 子宮などの明細胞癌の一部と同様の形態を示している。すなわち細胞質は明るく, グリコーゲンに豊む。細胞は大型であるが N/C 比は小さい。標的状の細胞質内空胞を有するものが約 50% を占める。しかし hobnail 型の腫瘍細胞を認めないことが特徴的である。さらに増殖形態も特異で, 粘膜固有層と筋層を中心に増殖するが, 上皮置換性増殖がまったく認められない。従来, 卵巣, 子宮などの明細胞癌は中腎管由来の腺癌と同義的に用いられてきた。膀胱に発生した明細胞癌の報告は少なく, 7 例をみるに過ぎない^{1-3,6,8,12,14)} (表 1)。年齢は 43~71 歳にわたり, 1 例を除きすべて女性である。発生部位は三角部, 頸部に多いが, 側壁, 後壁にもみられる。これらのうち 5 例は管腔構造のみからなるが, 1 例は充実性泡巣構造を, 1 例はさらに乳頭構造を伴っている。

子宮, 卵巣などの明細胞癌の組織発生に関しては従来から諸説がある。最近では子宮, 卵巣に発生するのは, 電顕的に子宮内膜の Arias-Stella 現象にみられる, 1) 豊富なグリコーゲン顆粒, 2) 短く, 不揃いで, 疎に配列する微絨毛, 3) よく発達した粗面小胞体の層状配列, 4) 豊富なミトコンドリアと基質の無定形物質など⁷⁾の共通の所見を有することから, ミュラー管由来が支持されている⁹⁻¹¹⁾。本症例の電顕所見もこれと共通した点があるが, これのみをもってミュラー管由来とすることはできない。また発生学的に中腎管由来の中胚葉組織が存在するとされる膀胱三角部, 頸部に多いことから中腎管由来を支持する報告が多い^{1-3,6,8,12)}が, 電顕的には中腎管そのものとの類似性がないことから, これを否定する意見もある⁵⁾。標的状の細胞質内空胞は移行上皮細胞や移行上皮癌の場合にも

まれにみられるので、本腫瘍は腺様化生を伴った移行上皮癌としても説明しうるものである。

以上のように、明細胞癌と呼ばれるものの中には同一の組織所見、電顕所見を呈しながら組織発生の異なるものが含まれると考えられる。

IV. 結 語

72歳、男性の膀胱に発生した明細胞癌のまれな1例を報告した。標的状の細胞質内空胞を伴うその特異な細胞像を中心に組織像、電顕像を加えて考察した。

Summary

We reported a rare case of bladder carcinoma, presenting unique cytological features, similar to clear cell carcinoma of female genital tract. A 72-year-old male patient was admitted to our hospital complaining of macroscopic hematuria. The tumor was non-papillary, and located in the trigone and the left lateral, posterior wall of the bladder. Cytological and histological examination revealed that the neoplastic cells had very clear cytoplasm with abundant glycogen, and targetoid intracytoplasmic vacuoles. The cells proliferated in solid nests with incomplete tubular structure, mainly in lamina propria and muscularis, but both papillary structure and hobnail cell were not seen. This case has many common ultrastructural findings similar to clear cell carcinoma of female genital tract. As the targetoid vacuole can be seen in transitional epithelial cell and transitional cell carcinoma, this case may be diagnosed as transitional cell carcinoma with adenomatoid metaplasia.

文 献

- 1) Dow, J.A. and Young, J.D. : Mesonephric adenocar-

- cinoma of the bladder, *J Urol*, 100 : 466~469, 1968.
- 2) Kanokogi, M., Uematu, K., et al. : Mesonephric adenocarcinoma of the urinary bladder : An autopsy case, *J Surg Oncol*, 22 : 118~120, 1983.
- 3) Minervini, R., et al. : Mesonephric adenocarcinoma of bladder, *Eur Urol*, 10 : 141~142, 1984.
- 4) Novak, E., et al. : Probable mesonephric origin of certain female genital tumors, *Am J Obstet Gynecol*, 68 : 1222~1242, 1967.
- 5) Ohkawa, K., et al. : Clear cell carcinoma of the ovary, *Cancer*, 40 : 3019~3029, 1977.
- 6) Pegoraro, V., et al. : L'adénocarcinome mésonéphrique de la vessie, *J d'Urologie*, 88 : 531~532, 1982.
- 7) Salazar, H., et al. : Human ovarian neoplasms : light and electron microscopic correlations II. the clear cell tumor, *Obstet Gynecol*, 44 : 551~563, 1974.
- 8) Schultz, R.E., et al. : Mesonephric adenocarcinoma of the bladder, *J Urol*, 132 : 263~265, 1984.
- 9) Scully, R.E., et al. : "Mesonephroma" of the ovary : Tumor of Müllerian nature related to the endometrioid carcinoma, *Cancer*, 20 : 1405~1417, 1967.
- 10) Silverberg, S.G., et al. : Clear cell carcinoma of the endometrium, *Cancer*, 31 : 1127~1140, 1973.
- 11) Silverberg, S.G., : Ultrastructure and histogenesis of clear cell carcinoma of the ovary, *Am J Obstet Gynecol*, 115 : 394~400, 1973.
- 12) Skor, A.B., et al. : Mesonephric adenocarcinoma of bladder, *Urology*, 10 : 64~65, 1977.
- 13) Stowe, L.M. : On the genesis of the so-called mesonephroma ovarii, *Cancer*, 8 : 446~453, 1955.
- 14) Sugao, H., et al. : Clear cell adenocarcinoma of the bladder ; report of a case. (in Japanese), *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 74 : 1447~1452, 1983.
- 15) Young, R.H., et al. : Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra, *Am J Surg Pathol*, 9 : 816~826, 1985.

写真説明

写真 1 自然尿細胞像。孤在性の腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 500$)

写真 2 膀胱洗浄液細胞像。細胞は不規則, 立体的な集塊を形成し, 核は偏在性で, クロマチンは繊細, 細胞質には標的状の空胞を認める

写真 3 腫瘍擦過細胞像。空胞は PAS 染色陽性 (PAS 染色, $\times 500$)

写真 4 腫瘍擦過細胞像。表面被覆物質と空胞は Alcian blue 染色陽性 (Alcian blue 染色, $\times 500$)

写真 6 腫瘍組織像。腫瘍細胞は胞巣を形成し, 粘膜固有層に増殖し, 固有の移行上皮は剥離している (H-E 染色, $\times 50$)

写真 7 腫瘍組織像。腫瘍細胞は大型で細胞質は明るい。細胞質内に標的状の空胞を伴う (H-E 染色, $\times 200$)

写真 8 腫瘍組織像。細胞質には豊富なグリコーゲンを有し, 空胞には PAS 染色陽性のふちどりを認め, 中心の顆粒も陽性である (左: PAS 染色, 右: アミラーゼ消化後, $\times 100$)

写真 9 腫瘍組織像。空胞には Alcian blue 染色陽性のふちどりを認めるが, 中心の顆粒は陰性である (Alcian blue 染色, $\times 100$)

写真 1

写真 6

写真 2

写真 7

写真 3

写真 8

写真 4

写真 9