症 例

尿中に腫瘍細胞が出現した男子尿道原発悪性黒色腫の1例

久留米大学病院病理¹⁾, 同 泌尿器科²⁾, 同 第1病理³⁾, 同 第2病理⁴⁾

杉島 節夫¹⁾ 横山 俊朗¹⁾ 吉田 友子¹⁾ 大藪 裕司²⁾

江藤 耕作²⁾ 自見 厚郎³⁾ 荒川 正博³⁾ 森松 稔⁴⁾

尿中に腫瘍細胞が出現した男子尿道原発悪性黒色腫について報告した。症例は64歳男性で尿道球部に発生した悪性黒色腫であった。尿細胞診では腫瘍細胞は孤立散在性に出現し、一部疎な結合を示す集塊で出現した細胞では移行上皮癌細胞との鑑別が困難であったが、少数の細胞には明らかなメラニン顆粒が認められた。これら尿中の腫瘍細胞は免疫組織化学染色においてS-100蛋白が陽性を示し、摘出腫瘍の病理組織標本ではMasson-Fontana染色陽性、鉄染色陰性、免疫組織化学染色ではS-100蛋白陽性さらにNSE (Neuron-specific enolase) も陽性であった。また、電顕にて腫瘍細胞の細胞質に多数のmelanosomeが確認された。

Key words : Urethra—Urine—Cytology—Malignant melanoma

I. はじめに

悪性黒色腫は神経櫛 (neural crest) 由来の細胞であるメラノサイト (melanocyte) および母斑細胞 (nevocyte) より発生する腫瘍である。悪性黒色腫の細胞形態学的特徴に関しては、山田ら²²⁾により詳細に報告されており、また陰部あるいは子宮頸部に原発した悪性黒色腫の細胞診に関する報告も少数ではあるが散見される^{6,8,9,19,20)}。しかしながら男子尿道に発生した悪

性黒色腫についての報告は本学会においては佐野ら¹⁷⁾の報告をみるのみで非常にまれと思われる。今回われわれは男子尿道原発悪性黒色腫の細胞診を経験する機会を得たので、その細胞所見に免疫組織化学染色所見および電顕所見を併せ報告する。

II. 症 例

患 者 : 64歳, 男性

主 訴 : 尿道出血

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 昭和63年12月10日頃より尿道出血があり、排尿困難、頻尿が認められ、同年12月22日開業医を受診し治療を受ける。平成元年3月31日排尿困難持続のため前立腺肥大の臨床診断にて経尿道的前立腺切除術が施行された。その後も尿道出血が持続するため、同年8月某病院へ転院、9月7日尿道止血と生検術が施行され生検組織診断にて悪性黒色腫が疑われ、同年9月25日久留米大学泌尿器科を受診し、入院後尿細胞診が施行された。

入院時現症 : 会陰部の尿道球部に沿った拇指頭大腫

A case of the primary urethral malignant melanoma with an appearance of tumor cells in urine

Setsuo SUGISHIMA¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiro YOKOYAMA¹⁾, C.T., I.A.C., Tomoko YOSHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Yuuji OYABU²⁾, M.D., Kosaku ETO²⁾, M.D., Atsuo JIMI³⁾, M.D., Masahiro ARAKAWA³⁾, M.D., Minoru MORIMATSU⁴⁾, M.D.

¹⁾Hospital pathology, ²⁾Department of Urology, ³⁾Department of First Pathology and ⁴⁾Department of Second Pathology, Kurume University

論文別刷請求先 ☎ 830 久留米市旭町 67 久留米大学病院病理 杉島節夫

平成3年1月24日受付

平成3年2月22日受理

写真 1 尿道X線像

写真 2 孤立散在性に出現した腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 200$)

写真 3 疎な結合性を示す細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 4 N/C 比の増加と著明な核小体が認められる (Pap. 染色, $\times 1000$)

写真 5 メラニン顆粒の著明な腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 1000$)

写真 6 移行上皮細胞と腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 1000$)

瘤と右鼠径部にウズラの卵大のリンパ節が触知されたが、全身の皮膚や粘膜に皮疹等の異常所見は認められなかった。

入院時検査成績：RBC $431 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $57 \times 10^2/\text{mm}^3$, Hb 14.0 g/dl, Ht 39.7%, Plt $19.1 \times 10^4/\text{mm}^3$, TP 7.6 g/dl, TTT 3.0 Unit, GOT 26 Unit,

写真 7 S-100 蛋白陽性 (PAP 法, ×1000)

写真 9 病理組織所見 (H-E 染色, ×100)

写真 8 摘出腫瘍肉眼所見

写真 10 Masson-Fontana 染色 (×400)

GPT 26 Unit, BUN 18.7 mg/dl, LDH 644 Unit

X線学的検査所見：腎臓膀胱部単純X線検査、排泄性腎盂造影で異常は認められなかったが、逆行性尿道造影で振子部から球部にかけ尿道内部に陰影欠損と辺縁の不整がみられた (写真1)。

尿細胞診所見：背景に扁平上皮細胞と移行上皮細胞がみられ、腫瘍細胞は孤立散在性に出現し (写真2)、疎な結合性を示す細胞集塊での出現もみられた (写真3)。腫瘍細胞の核は腫大し細胞質は狭小で核縁の不整と単～多発した著明な核小体がみられた (写真4)。少数ではあるが細胞質に豊富なメラニン顆粒を有する細胞もみられ (写真5, 6)、しばしば多核細胞や mitosis の出現もみられた。尿細胞診標本の免疫組織化学染色では S-100 蛋白陽性 (写真7) で、EMA (epithelial membrane antigen) は陰性であった。

摘出標本肉眼所見：平成元年10月18日悪性黒色腫の診断にて全除精術、両鼠径・骨盤内リンパ節廓清術、膀胱瘻造設術が施行された。腫瘍は尿道球部にみられ腫瘍部の尿道粘膜は黒色調で凹凸不整を呈していた

(写真8)。

病理組織所見・電顕所見：腫瘍細胞は充実性に発育しわずかにメラニン顆粒と思われる黄褐色の色素が認められた (写真9)。それらの顆粒は Masson-Fontana 染色陽性で黒褐色に染色されたが (写真10)、鉄染色では陰性であった。免疫組織化学染色では S-100 蛋白陽性、NSE (neuron-specific enolase) 弱陽性であった。さらに電顕にて腫瘍細胞内に多数の Melanosome が確認された (写真11)。

III. 考 案

悪性黒色腫の好発部位としては、日本病理剖検摘報 (1975)¹³⁾ に報告された 503 例では皮膚 56.0%、口腔 8.1%、耳・鼻 7.7%、眼 4.0%、消化器 4.0%、女性生殖生殖器 3.2% で泌尿器は 0.3% である。悪性黒色腫はその臨床および病理形態などから種々の分類がなされているが、一般に、① lentigo-maligna melanoma, ② superficial spreading melanoma, ③ nodular malig-

写真 11 電顕像. 胞体内に多数の melanosome および melanin 顆粒が含まれる ($\times 21,000$). Inset: 中央に stage I の melanosome がみられる ($\times 35,000$)

nant, ④ acral-lentiginous melanoma, ⑤ malignant melanoma on mucous membrane, ⑥ miscellaneous の 6 型に分けられるとされており⁵⁾尿道原発の悪性黒色腫はこの malignant melanoma on mucous membrane に相当する. 粘膜に発生するものでは口腔, 鼻腔に多くさらに肛門, 直腸, 食道, 咽頭, 外陰, 陰などが含まれている^{15,23)}.

尿道原発悪性黒色腫は Stein ら¹⁸⁾により 1984 年男子 23 例, 女子 40 例が集計されており, また 1989 年に山本²⁴⁾が Weiss²¹⁾らの 18 例の男子尿道原発性悪性黒色腫の集計に 6 例の集計と症例 1 例を加え 25 例を報告している. さらに今回われわれが検索した症例^{7,11,12,14)}を集計すると文献上 31 例の男子尿道原発性悪性黒色腫が報告されていることになる. 男女の性差についてみると女子では 1986 年に Yoshida²⁵⁾らにより 47 例が集計されており, 本邦例についても梶川⁴⁾により 13 例が集計されている. 本邦報告男子尿道原発悪性黒色腫はわれわれが検索したかぎりでは自験例も含め 8 例と思われ, 悪性黒色腫全体の発生は 1.47 倍と男性に多い傾向にあるのに反し²³⁾尿道原発についてみれば女性に多い傾向がみられた. 悪性黒色腫の発生年齢平均は山本²³⁾の報告では 59.7 歳であるが, 尿道原発例は本邦報告例についてみると男子 63.1 歳, 女子 65 歳とやや高くなっている. 男子尿道原発悪性黒色腫 31 例の発生部位としては, meatus 4 例, fossa

navicular 7 例, pendulous 4 例, bulbous urethra 7 例, prostatic urethra 3 例, pistol urethra, penoscrotal junction, terminal urethra, 不詳が各 1 例ずつであった. このうち本邦例 8 例についてみると外尿道口 1 例, 舟状窩 2 例, 振子部 2 例, 球部 3 例であった.

初発症状は排尿痛, 血尿, 血性分泌物, 排尿障害, 陰茎部または尿道部腫瘍などさまざまであり, 尿道原発性悪性黒色腫の特有な症状は認められなかったと報告している²⁴⁾.

悪性黒色腫の腫瘍細胞の特徴的所見は, 細胞内の形態は一見非上皮性様を示し, 細胞配列は一見上皮性と思われるような類上皮配列や相互封入を示しており, 核内封入体様空胞も診断の助けになるといわれている²²⁾. 今回尿中に出現した悪性黒色腫の腫瘍細胞は孤立散在性あるいは疎な結合を示す細胞集塊で出現していた. 細胞は類円形で N/C 比の増加が著明となり狭小なレース状の細胞質を有していた. 核縁は不整形で一見非上皮性を思わせる細胞所見がみられた. しかし, メラニン顆粒を多数含む腫瘍細胞の出現に乏しく移行上皮癌細胞との鑑別が必要と思われたが, 背景に多数出現したメラニン顆粒を貪食した macrophage は診断の手助けのひとつと思われた.

悪性黒色腫の診断にはメラニン顆粒の同定が第一と思われる. この方法としては Masson-Fontana 染色が一般的であるが, 問題は amelanotic type の悪性黒色

腫である。しかし最近では S-100 蛋白, NSE などの免疫組織化学染色が悪性黒色腫の確定診断の一手段となっており, 特に S-100 蛋白とメラニン色素量は逆相関するので amelanotic melanoma の診断には非常に有効であると考えられる¹⁰⁾ またこれらの免疫組織化学染色とともに電顕的に Melanosome を証明することは最も有力な手段と思われる。悪性黒色腫の腫瘍細胞が尿中に出現する機会として膀胱原発悪性黒色腫の報告もみられ¹⁶⁾, また Goldstein ら²⁾ は 146 例の転移性膀胱腫瘍のうち 55 例 (33.7%) が悪性黒色腫の転移であると報告しており, Ganem ら¹⁾ も同様に 80 例中 18 例 (22.0%) に認められたと報告している。尿道に発生する悪性黒色腫の頻度は非常に少なくはあるが, 悪性黒色腫は膀胱への転移が少なくはなく尿細胞診で遭遇する機会は比較的高いと思われる。また悪性黒色腫の生検は血行性転移を誘発しやすく禁忌とされており, 泌尿器系に発生した悪性黒色腫の診断には尿細胞診が有力な診断法であると思われる。

この論文の要旨は第 31 回日本臨床細胞学会総会 (長崎市) において発表した。

Summary

We report a case of primary malignant melanoma of the male urethra. Primary malignant melanoma of the urinary tract is rare and accounts for less than 0.3% of all melanomas.

A 64-year-old man was admitted to the hospital with dysuria and hematuria. An excretory urogram revealed a filling defect in the bulbous urethra.

Tumor cells obtained from the urine appeared solitary and took on a sheet-like arrangement. Most of the tumor cells were round, and several tumor cells had irregularly shaped nuclei and prominent nucleoli. These cells were very similar to the malignant cells of transitional cell carcinoma, however, the cytoplasm of a few tumor cells was filled with fine granular melanin pigmentation.

Immunostaining for S-100 protein and NSE (neuron-specific enolase) was positive. An electron micrograph showed numerous melanosomes in the cytoplasm.

文 献

1) Ganem, E.J. and Batal, J.T.: Secondary malignant

tumors of the urinary bladder metastatic from primary foci in distant organs, *J Urol*, 75: 965~972, 1956.

2) Goldstein, A.G.: Metastatic carcinoma to the bladder, *J Urol*, 98: 209~215, 1967.

3) 岩本久司・他: 男子尿道粘膜に発生した悪性黒色腫の細胞像, *日臨細胞誌*, 21: 98~103, 1982.

4) 梶川博司・他: 女子尿道に原発した悪性黒色腫の 1 例, *泌尿紀要*, 33: 97~100, 1987.

5) Kopf, A.W., Bart, R.S. and Roriguz, R.S.: Malignant melanoma: a review, *J Dermatol Surg Oncol*, 3: 41~125, 1977.

6) 小山敏雄・他: 腔原発および子宮頸部原発性悪性黒色腫の 2 例の細胞学的検討, *日臨細胞誌*, 27: 943~948, 1988.

7) 李 瑞仁・他: 男子尿道悪性黒色腫の一例, *日泌尿会誌*, 81: 147~148, 1980.

8) 増淵一正: 腔原発と思われる悪性黒色腫の細胞学的検索, *日臨細胞誌*, 8: 66~69, 1969.

9) 水内英充・他: 腔原発性悪性黒色腫の 2 例, *日臨細胞誌*, 20: 559~566, 1981.

10) 中島 孝: 神経組織特殊蛋白 (S-100 ならびに NSE 蛋白) による腫瘍の免疫組織化学的検索とその診断への応用, *病理と臨床*, 1: 115~124, 1983.

11) 中下英之助: 尿道瘻を主訴とせる malignant melanoma の一例, *日泌尿会誌*, 67: 385, 1976.

12) 中野政男・他: 陰茎悪性黒色腫の一例, *臨床皮泌*, 11: 97~99, 1957.

13) 日本病理剖検撮報, 1975-1982.

14) 小川玄郎: 尿道悪性黒色腫, *皮膚と臨床*, 25: 427, 1963.

15) 大角 毅・他: 本邦における悪性黒色腫の統計的観察, *皮膚臨床*, 19: 277~283, 1977.

16) 長船匡男・他: 膀胱原発と考えられた悪性黒色腫の 1 例, *泌尿紀要*, 22: 97~103, 1976.

17) 佐野好文・他: 原発性男性尿道悪性黒色腫の病理学的検討, *医療 39 (別冊)*: 761, 1985.

18) Stein, B.S. and Kendall, A.R.: Malignant melanoma of the genitourinary tract, *J Urol*, 132: 859~868, 1984.

19) 高島英世: 腔原発と考えられる悪性黒色腫の細胞診, *日臨細胞誌*, 18: 237~242, 1979.

20) 手島英雄・他: 子宮頸部および腔に発生した悪性黒色腫の細胞像, (電子顕微鏡学的所見との比較), *日臨細胞誌*, 21: 208~213, 1982.

21) Weiss, J., Elder, D. and Hamilton, R.: Melanoma of the male urethra: surgical approach and pathological analysis, *J Urol*, 128: 382~385, 1982.

22) 山田 喬・他: 悪性黒色腫の細胞形態学的特徴 (続報), *日臨細胞誌*, 21: 503~509, 1982.

- 23) 山本明史・他：悪性黒色腫 242 例の統計学的検討, 岐阜医紀, 35 : 207~237, 1987.
 - 24) 山本直樹・他：原発性男子尿道悪性黒色腫の 1 例, 泌尿紀要, 35 : 121~126, 1989.
 - 25) Yoshida, K., Tsuboi, N. and Akimoto, M. : Primary malignant melanoma of female urethra : Report of a case and review of the literature, Acta Urol Jpn, 32 : 105~111, 1986.
-