

Benign Monoclonal Gammopathy を伴える膀胱癌疑診例

市立芦屋病院泌尿器科 (主任: 宮川光生博士)

小 出 卓 生

荒 卷 謙 二

宮 川 光 生

大阪大学医学部第1病理学教室

大 西 俊 造

A SUSPECTED CASE OF BLADDER CARCINOMA ASSOCIATED
WITH BENIGN MONOCLONAL GAMMOPATHY

Takuo KOIDE, Kenji ARAMAKI and Mitsuo MIYAGAWA

*From the Department of Urology, Ashiya City Hospital**(Chairman : M. Miyagawa, M. D.)*

Shunzo ŌNISHI

From the Department of Pathology, Osaka University Hospital

A case of macroscopic hematuria from bladder lesion associated with benign monoclonal gammopathy in a 76-year-old Japanese male is reported here. At first histopathological findings, obtained by TU-biopsy, was chronic glandular cystitis, in spite of highly malignant cytological findings of the urine and no improvement of his symptoms even after various conservative therapy. But the clinical course and the association of benign monoclonal gammopathy has suggested the malignant neoplasms of the bladder. So open biopsy of the bladder was performed after a year of follow-up study, and transitional cell carcinoma of the bladder has become to be suspectable histopathologically as well as clinically.

Benign monoclonal gammopathy (以下 BMG と略す) は免疫グロブリンが単クローン性に増加する疾患群のうち、骨髄腫やその他の悪性血液疾患を伴わないものである。BMG の原疾患は諸種全身疾患多岐にわたるが、血液疾患以外の悪性腫瘍患者においても散見され、尿路系悪性腫瘍では前立腺癌、次いで膀胱癌に伴う BMG の報告がみられる。

最近われわれは、尿細胞診は高度の悪性像を呈したにもかかわらず初期病理組織像において悪性所見の認められない難治性膀胱出血の1例に BMG の合併を認め、1年間の経過観察の後再度の組織生検により移行上皮癌を疑わせる組織像を得たのでこれを報告するとともに若干の考察を加えたい。

症 例

患者：76歳男子，無職。
初診：1974年10月28日。
主訴：肉眼的血尿。
職業歴：1918年から1955年までタイル工。
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：10数年前に珪肺を指摘され経過観察中である。1973年に両側ソケイヘルニアの手術を受けた。それ以外著患を認めない。
現病歴：1974年10月25日突然肉眼的血尿を認め、ときに排尿時疼痛を伴った。疼痛以外とくに排尿困難は自覚しなかった。近医を受診し精査のため当科に紹介され、膀胱鏡検査で小さい隆起性病変の散在を認めた。

ため精査を目的として入院した。食事は良好であり、タバコおよび酒類の嗜好はなく、体重減少は認めない。

現症：身長 150 cm，体重 49 kg，栄養は中等度である。血圧 170/90 mmHg。脈拍 60/min 整，緊張良好。視力は軽度に低下しているが瞳孔反射は正常である。また中等度の難聴を認める。胸部理学所見では，呼吸音正常でありそのほかにも異常を認めない。腹部は平坦，軟で，両側ソケイ部術創瘢痕以外，肝・脾・腎いずれも触知せずその他にも異常を認めない。外陰部に異常なく，前立腺は直腸内指診にてやや萎縮している。四肢に病的反射は認められない。

入院時検査成績：検尿 蛋白 (+)，糖 (-)，ビリルビン (-)，ウロビリノーゲン 正常，pH 6.5，比重 1014，ペンスジョーンズ蛋白 (-)。沈渣 赤血球 (多数)，白血球 (+)，円柱 (-)，上皮 (-)。尿一般細菌培養 陰性，尿結核菌培養 陰性。血沈 1 時間値 77 mm，2 時間値 101 mm。検血 赤血球数 $360 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素量 12.0 g/dl，白血球数 $4,600/\text{mm}^3$ ，白血球分類 桿状球 12%，分葉球 26%，好酸球 6%，単球 4%，リンパ球 51%，プラズマ細胞 1%。止血機能検査；出血時間 (Duke 法) 3 分，PTT 37 秒。血液化学 Na 140 mEq/L，K 4.6 mEq/L，Cl 94 mEq/L，BUN 26 mg/dl，クレアチニン 1.1 mg/dl，尿酸 4.5 mg/dl，総カルシウム 9.3 mg/dl，無機リン 2.8 mg/dl。肝機能検査；血清総蛋白量 7.7 g/dl，A/G 0.65，コバルト反応 R5，GOT 12 u，GPT 20 u，アルカリフォスファターゼ 8.6 K.A.U. 黄疸指数 4，総ビリルビン 0.8 mg/dl，LDH 332 u，コレステロール 167 mg/dl。血清蛋白電気泳動 アルブミン 43.7%， α_1 グロブリン 2.5%， α_2 グロブリン 6.7%， β グロブリン 6.0%， γ グロブリン 31.3%。免疫グロブリン分画；IgG 2,800 mg/dl，IgA 1,000 mg/dl，IgM 97 mg/dl。酸フォスファターゼ 3.1 K.A.U. 血清アミラーゼ 95 u。PSP 排泄試験 15 分値 22%，2 時間値 54%。クームステスト直接 (-)，間接 (-)。LE 細胞 (-)。心電図に異常所見を認めない。

レントゲン学的所見：胸部レントゲン撮影では両側肺野全体におよぶ中等度の結節型珪肺を認め，大動脈弓部の突出および軽度の石灰沈着を認める。全身骨単純撮影に異常を認めない。排泄性腎盂造影では上部尿路に著変を認めない。尿道膀胱造影では前立腺部尿道を含め異常を認めない。

膀胱鏡所見：膀胱鏡の挿入は容易であり残尿はほとんど認めない。膀胱粘膜には両側壁を中心として全周に，帽針頭大の表面やや不整，淡黄色の隆起性病変が

多数散在し，その一部には壊死様物の付着を認める。両側尿管口は正常で透明尿の流出を認める。後部および前部尿道に著変を認めない。

尿細胞診所見：Fig. 1 に示すごとく，異型性の強い移行上皮と思われる細胞を認め，パパニコロウ V 度と思われる。

経過：以上の所見から肉眼的血尿は膀胱隆起性病変部からの出血と考え，1974年11月12日腰椎麻酔下に，TU-biopsy および TU-coagulation を施行した。生検標本の病理組織学的所見は，Fig. 2 に示すごとく，chronic glandular cystitis の像を呈し，悪性所見は認めえなかった。その後一時的に血尿の軽快を認め，同12月3日退院したが，同12月25日ふたたび大量の肉眼的血尿を認めたため膀胱鏡検査を施行したところ，ふたたび膀胱全周に同様の隆起性病変を認め，1975年1月7日 TUR および TU-coagulation を施行した。同1月31日には軽快退院し通院加療をおこなったが，同2月下旬には再度肉眼的血尿を認めた。そのご諸種抗生物質，抗炎症剤，止血剤，抗ヒスタミン剤などによる保存的治療を継続したが改善は認められなかった。また頻回におこなった尿細胞診はつねにパパニコロウ IV～V 度と高度の悪性像を呈していた。他方，高 γ グロブリン血症を呈するため内科学的検索をすすめていたが，免疫電気泳動にて，IgG および IgA の λ 成分のみの増多を認め，monoclonal gammopathy と診断された。骨髄穿刺所見は，有核細胞 $31,000/\text{mm}^3$ ，プラズマ細胞 5/100 有核細胞であり，細胞異型性はほとんどなく骨髄腫を否定した。さらにその他の血液疾患の存在についても検索をおこなったが異常を認めなかったため，benign monoclonal gammopathy と診断された。しかしながら，尿路系以外の疾患としては珪肺以外に他疾患を示唆する所見にとぼしく，尿路系では，上部尿路に著変を認めず，さらに1975年11月4日に施行した経直腸の前立腺針生検でも前立腺は正常であった。

以上の結果，benign monoclonal gammopathy と膀胱病変の関連が強く疑われ，さらにはいかなる保存的治療にも反応せず1年にわたる頻回の尿細胞診がつねに高度の悪性像を呈していたことから，悪性膀胱腫瘍が強く疑われたため，1975年11月7日再入院のうえ，同11月19日腰椎麻酔下に open biopsy を施行した。

手術所見：約 6 cm の下腹部正中切開にて膀胱前面に到達すると，骨盤腔内および膀胱漿膜面に著変なく，膀胱を開くと帽針頭大，淡黄色の隆起性病変が膀胱粘膜全体に散在していた。前壁で約 1.5×1.0 cm の膀胱全層の生検を施行し切除部は2層に縫合した。術

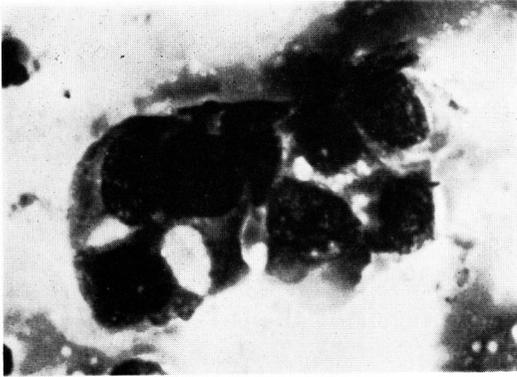


Fig. 1. 尿細胞診, パパニコロウV度, パパニコロウ染色



Fig. 2. Chronic glandular cystitis H.E.×40

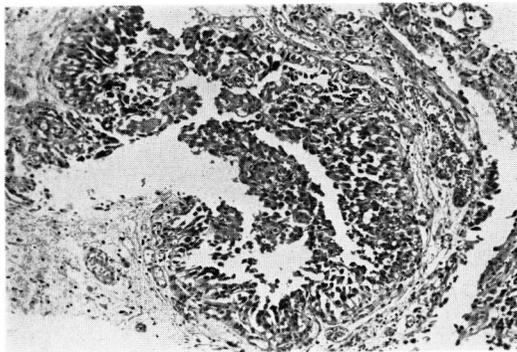


Fig. 3. 移行上皮層に局限する異型性を有する組織 H.E.×100

後血尿は持続していたがその他は経過良好にて同12月12日軽快退院した。

open biopsy 標本の病理組織学的所見：弱拡大像で、膀胱粘膜移行上皮層に局限する部位で移行上皮細胞としての分化を失い表層部でも基底部と同じ形態を示すなど異型性を有する組織を認める (Fig. 3)。さらにその強拡大では、細胞は大きく多染性で核クロマチンに富み、細胞レベルでは grade II の膀胱移行上皮

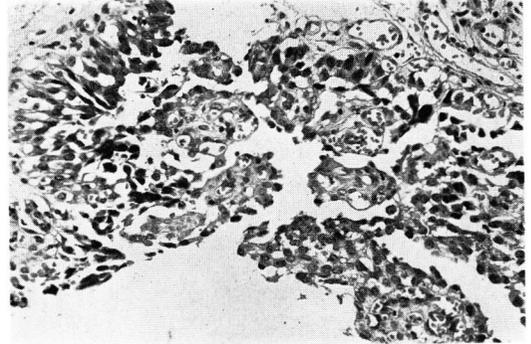


Fig. 4. 細胞は大きく多染性である H.E.×200

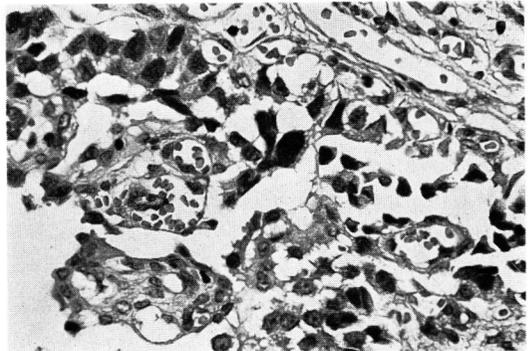


Fig. 5. 多染性で核クロマチンに富み grade II の膀胱移行上皮癌の細胞形態を呈する H.E.×400

癌像を呈する (Fig. 4, 5.) しかしながら、この異型組織はごく限られた狭い範囲に認められるのみで、病理組織学的には膀胱移行上皮癌疑診と考えざるをえない。

考 察

monoclonal gammopathy は免疫グロブリンが単クローン性に増加する疾患群である。現在その分類は諸家により異なるが、大きく分類すれば、(1) 骨髄腫、マクログロブリンemia、などの免疫グロブリン産生細胞の増殖性疾患、(2) 造血組織の他の悪性疾患、(3) 血液免疫疾患以外の全身諸疾患に随伴するもの、(4) 臨床的、細胞学的にまったく所見のないもの、に分類される¹⁾。さらに現在のところ呼称の混乱はあるが、上記分類のうち(3)は benign monoclonal gammopathy (以下 BMG と略す) と称され、その原疾患は全身諸疾患多岐にわたり²⁾、泌尿器科領域では前立腺癌³⁻⁵⁾、膀胱癌^{3,6)}などの尿路悪性腫瘍の報告がみられる。

本症例に認められた monoclonal gammopathy に関して、上記分類 (1) および (2) に含まれる疾患

は発見しえず、また(4)ではない。したがって BMG の範囲にはいると考えざるをえない。本症例では10数年におよぶ珪肺の既往を認めるが、現在までのところ BMG の原疾患として珪肺の報告はない。さらに種々の検索によっても膀胱病変以外に BMG の原疾患と思われる他疾患を認めず、現在の顕在性疾患である膀胱病変と BMG の間には密接な関連が考えられた。

他方、本症例の難治性膀胱出血は、1年間にわたる抗生物質、抗炎症剤、止血剤、抗アレルギー剤などによる保存的治療にまったく反応せず、1年間頻回に検索した尿細胞診ではつねに高度の悪性像を呈していた。膀胱鏡的および肉眼的にみた膀胱粘膜の隆起性病変は、移行上皮癌の典型像は呈していないが、膀胱炎にみられる、ろ胞状病変やその他の炎症性病変とは明らかに異なる様相を呈している。初回生検の病理組織学的所見と臨床所見のくい違いを認めたが、上述のごとき悪性腫瘍を強く示唆する臨床所見と BMG の原疾患として前立腺癌や膀胱癌などの報告がみられることから、本症例の膀胱病変についても1年間の経過観察の後、膀胱の open biopsy を施行したところ移行上皮癌を疑わせる病理組織学的所見を得た。病理組織学的には疑診の域を出ないが、臨床所見と合わせ少なくとも前癌状態と考え、今後の細心の経過観察が必要と

思われる。

結 語

76歳男子における benign monoclonal gammopathy を伴う難治性膀胱出血の1例を報告した。本症例は当初組織学的に悪性所見を認めなかったが、尿細胞診および経過などの臨床所見および benign monoclonal gammopathy との関連性の両面から、悪性膀胱腫瘍を強く疑い、1年間の経過観察後の生検により組織学的にも膀胱移行上皮癌が疑われるに至った。

文 献

- 1) 今村幸雄：内科，**33**：1235，1974.
- 2) Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology, 7th edit., p. 1638, Lea and Febiger, 1974.
- 3) Williams, R. C., et al.: Amer. J. Med. Scie., **257**：275, 1969.
- 4) Hallen, J.: Acta Med. Scand., **173**：737, 1963.
- 5) Jensen, K. et al.: Danish Med. Bulletin, **16**：165, 1969.
- 6) Michaux, J. L. and Heremans, J. F.: Amer. J. Med., **46**：562, 1969.

(1976年2月18日受付)