

膀胱尿路上皮癌 Nested variant の 1 例

中村 昌史¹, 渡邊 真波¹, 黒田晋之介¹, 古屋 一裕¹
 寺西 淳一¹, 湯村 寧¹, 三好 康秀¹, 近藤 慶一¹
 野口 和美¹, 槇山 和秀², 窪田 吉信²

¹横浜市立大学付属市民総合医療センター泌尿器科・腎移植科

²横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

NESTED VARIANT OF UROTHELIAL CARCINOMA OF BLADDER : A CASE REPORT

Masafumi NAKAMURA¹, Manami WATANABE¹, Shinnosuke KURODA¹, Kazuhiro FURUYA¹,
 Jun-ichi TERANISHI¹, Yasushi YUMURA¹, Yasuhide MIYOSHI¹, Keiichi KONDO¹,
 Kazumi NOGUCHI¹, Kazuhide MAKIYAMA² and Yoshinobu KUBOTA²

¹The Department of Urology and Renal Transplantation, Yokohama City University Medical Center

²The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 58-year-old man visited our hospital with gross hematuria. Cystoscopy revealed a papillary tumor around the left ureteral orifice. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was performed and histopathological findings revealed a nested variant of urothelial carcinoma. Computed tomography (CT) revealed no involvement of other organs. Laparoscopic radical cystectomy and orthotopic neobladder substitution (Studer methods) were performed. The histopathological stage was pT3aN0M0. Adjuvant chemotherapy (gemcitabine + cisplatin) was performed. The patient is currently free from disease at five months after the surgery.

(Hinyokika Kiyō 57 : 697-699, 2011)

Key words : Urothelial carcinoma, Bladder tumor, Nested variant

緒 言

膀胱尿路上皮癌 nested variant (nested variant of urothelial carcinoma : NVUC) は尿路上皮癌の組織亜型で、2004年の WHO の定義では、稀な腫瘍で、70% の患者が診断から 4~70カ月以内に死亡する悪性度の高い疾患と記載されている¹⁾。当初1979年に Stern²⁾ が良性疾患として報告したが、その後 Talbert ら³⁾ が予後不良の経過をたどる悪性疾患であることを報告し、1992年に Murphy ら⁴⁾ により、nested variant of transitional cell carcinoma と命名された。稀な NVUC の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 58歳, 男性
 主訴 : 肉眼的血尿
 既往歴 : 糖尿病 高血圧
 家族歴 : 特記すべきことなし
 現病歴 : 2010年 9 月肉眼的血尿を主訴に近医受診。精査加療目的に当科紹介受診となった。
 現症 : 身長 175 cm, 体重 71.5 kg, 腹部平坦軟, 表

在リンパ節触知せず。

初診時検査所見 : 尿沈渣では RBC >100/Hpf と顕微鏡的血尿を認めた。末梢血液検査, 生化学検査に異常所見を認めなかった。

尿細胞診 : class II

膀胱鏡検査 : 左尿管口周囲に直径 2 cm の乳頭型広基性腫瘍を認めた。典型的な膀胱癌の所見と思われた (Fig. 1)。

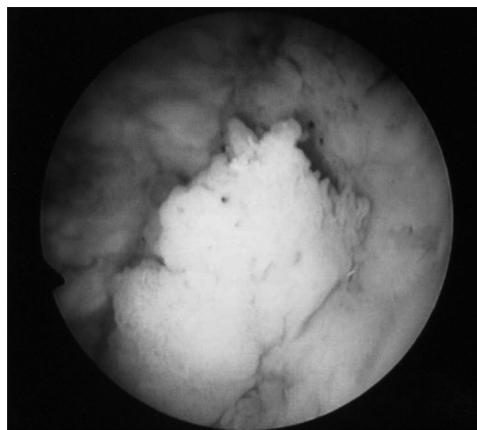


Fig. 1. Cystoscopy revealed a papillary tumor around the left ureteral orifice.



Fig. 2. A magnetic resonance imaging (MRI) scan showed urinary bladder tumor which extended outside of the bladder wall (arrow).

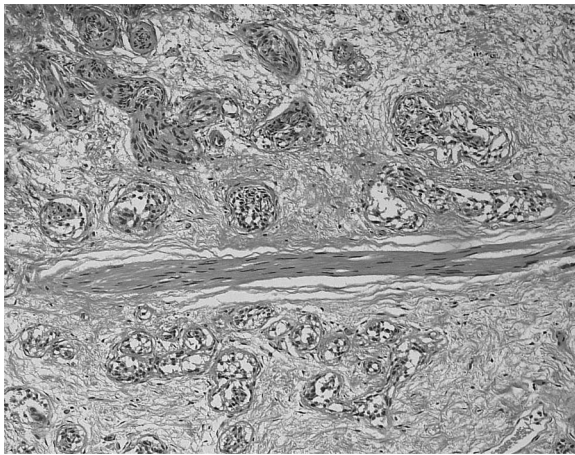


Fig. 3. Pathological findings revealed infiltrating confluent small nests and abortive tubules (Magnification 100×: HE stain).

画像所見：CT 検査では明らかなリンパ節腫大や遠隔転移を認めなかった。上部尿路にも異常所見を認めなかった。

MRI 検査では左尿管口周囲に直径 2 cm の腫瘍を認め、腫瘍基部で膀胱壁の肥厚あり、膀胱周囲脂肪組織への浸潤が疑われた (Fig. 2)。

治療経過：2010年11月 TUR-Bt 施行。病理組織学的所見は充実性胞巣状の尿路上皮癌が粘膜下層および筋層に浸潤し、urothelial carcinoma nested variant G2 pT2 (Fig. 3) であった。2011年1月腹腔鏡下膀胱全摘+回

腸新膀胱造設術、骨盤リンパ節郭清術（郭清範囲：総腸骨、外腸骨、閉鎖領域）を施行した。肉眼的所見ではリンパ節腫大や腫瘍の明らかな残存は認められなかったが、病理組織学的所見では異型上皮細胞が、Brunn's nest に類似した胞巣構造や索状構造を呈しながら、浸潤性に増殖しており、膀胱周囲脂肪組織中にも腫瘍細胞の浸潤を認めた。

全摘標本の病理結果は urothelial carcinoma, nested variant, G2, INF γ , pT3a, ly0, v0, u-rt0, u-lt0, ur0, RM0, pN0 であった。

術後経過：術後補助療法として、gemcitabine + cisplatin を併用した全身化学療法 (GC 療法) を施行中であるが、術後5カ月現在明らかな再発は認めていない。

考 察

NVUC は尿路上皮癌の組織亜型で発生頻度は浸潤性膀胱癌の約0.3%と稀である⁵⁾。通常の尿路上皮癌と同様に中高年の男性に好発し、初発症状は肉眼的血尿や尿意切迫症状が多い⁶⁾。膀胱鏡所見は様々で、平坦型、乳頭型、わずかな不整を伴う、粘膜の発赤などとして観察される⁶⁾。発生部位は三角部、尿管口付近が多いとされてきたが⁶⁾、最近の報告では後壁、側壁が半数以上で特に好発部位はないようである⁷⁾。膀胱以外にも腎盂や尿管での発生が報告されている⁸⁾。われわれが集計しえた限りでは、NVUC の本邦での報告は尿管での発生を加えても、自験例も含め4例のみであった (Table 1)^{6,9,10)}。形態学的には Brunn's nest に類似した細胞異型度の低い腫瘍細胞が、胞巣形成や索状構造を示しながら、浸潤性に増殖し、浸潤の深さが深くなるほど、細胞異型が増すことを特徴とする¹⁾。鑑別診断としては、Brunn's nest, cystitis cystica, nephrogenic metaplasia, paraganglioma, 前立腺癌などがあげられる。筋層浸潤があれば良性疾患は除外でき、筋層浸潤がない場合でも、NVUC では、注意深く観察すれば、大きな核小体や粗いクロマチンを有する異型細胞を同定することでその他の良性疾患と鑑別できるとされている^{4,11)}。

NVUC は通常進行した病期で発見されることが多く^{5,7)}、本症例も TUR 標本での腫瘍細胞異型は比較

Table 1. Summary of reported cases with nested variant urothelial carcinoma in Japan

報告者	年齢	性別	主訴	部位	細胞診	病期	治療	転帰
田貫ら (2001)	70	男	尿閉	左側壁、後壁	陰性	T3bNxM0	開放生検, MEC*	12M 癌あり生存
筒井ら (2005)	60	男	血尿, 排尿困難	頸部, 後壁, 頂部	Ⅲa	T2aN0M0	動注+放射線, 膀胱全摘	不明
田口ら (2006)	74	男	排尿困難	右下部尿管	I	T4NxM0	腎尿管全摘+膀胱部分切除	13M 癌なし生存
自験例 (2011)	58	男	血尿	左側壁	Ⅱ	T3aN0M0	膀胱全摘	5M 癌なし生存

MEC: methorexate, etoposide, cisplatin.

的軽度であったが, 全摘標本で周囲脂肪組織への浸潤を認めており, 非常に攻撃的な腫瘍であることが再認識された。

報告数が少ないために, NVUC に対して最善の治療戦略は確立されていない。化学療法に対する感受性について, Matthew ら⁷⁾は術前化学療法で down stage を得たものは15例中2例(13%)にとどまったと報告しており, そのうち1例のみで CR を得たとしている。しかし, 半数以上の症例で MVAC 療法や GC 療法以外の regimen が使用されており, 通常の尿路上皮癌に比較し, 化学療法に対する感受性が低いかどうかは解釈に注意を要するものと思われる。化学療法の有効性ははっきりしない現時点では NVUC に対しては, 通常の尿路上皮癌同様, 切除可能であれば早期外科的切除が望ましいと考えられる^{7,12)}。Matthew ら⁷⁾は NVUC 30例の臨床病理学的検討で, 通常の high grade UC と比較してリンパ節転移・遠隔転移の頻度がそれぞれ67, 18.6%と NVUC でリンパ節転移の頻度が有意に高いと報告しているが, リンパ節転移の部位や郭清範囲の記載はなく, 拡大郭清を含めた積極的
外科治療についても検討した報告もないため, 拡大郭清の意義については, 今後症例の蓄積が必要と思われる。

当院では2010年度より浸潤性膀胱癌に対して, 微細な操作や止血により出血量が比較的少なく, 術後回復が早いなどのメリット¹³⁾から, 積極的に腹腔鏡下膀胱全摘術を施行している。腹腔鏡下手術は技術的な熟練度を要し, 仙骨前面や傍大動脈リンパ節を含む拡大郭清については開腹手術と比較して手技的困難を伴うデメリットはあるが, 総腸骨リンパ節までの郭清であれば, 開腹手術と比較しても, 遜色なく施行可能と考え¹³⁾, 当症例でも腹腔鏡下手術を選択した。

NVUC の予後については難治性で予後は不良とする報告が多く, Holmang ら⁵⁾は診断から4~10カ月で10例中7例が死亡したと報告し, Matthew ら⁷⁾も12カ月の観察期間中19例(60%)で, 癌死や再発を認めたと報告している。本症例でも今後注意深い経過観察が必要と考えられる。

結論として, NVUC は細胞異型が低く, 良性疾患との鑑別が問題になるが, 浸潤・転移を早期にきたすため, 粘膜下層に不整な胞巣形成を認めた場合, NVUC の可能性を念頭におき, 診断後早期に膀胱全摘を含めた積極的治療が必要であると考えられた。

結 語

膀胱尿路上皮癌 nested variant の1例を経験したの

で報告した。

文 献

- 1) Lopez-Beltran A: Tumours of the Urinary System. In: Pathology and Genetics of Tumor of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. pp 99, IARC Press, Lyon, 2004
- 2) Stern JB: Unusual benign bladder tumor of Brunst nest origin. *Urology* **14**: 288-289, 1979
- 3) Talbert ML and Young RH: Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci: a report of three cases. *Am J Surg Pathol* **13**: 374-381, 1989
- 4) Murphy WM and Deana DG: The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunst's nests. *Mod Pathol* **5**: 240-243, 1992
- 5) Holmäng S and Johansson SL: The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* **35**: 102-105, 2001
- 6) Tatsura H, Ogawa K, Sakamoto T, et al.: A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 287-289, 2001
- 7) Matthew J, Wasco MD and Daignault S: Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* **41**: 163-171, 2010
- 8) Pusztaszeri M, Hauser J, Iselin C, et al.: Urothelial carcinoma "nested variant" of renal pelvis and ureter. *Urology* **69**: 778. e15-17, 2007
- 9) 筒井顕郎, 志賀健一郎, 山田 泰, ほか: 膀胱癌 nested variant の1例. *西日泌尿* **67**: 436-439, 2005
- 10) 田口裕基, 澤田卓人, 斎藤 清: Nested variant of urothelial carcinoma (NVUC) の1例. *西日泌尿* **68**: 556-558, 2006
- 11) Drew PA, Furman J, Civantos F, et al.: The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* **9**: 989-994, 1996
- 12) Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, et al.: Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Mod Pathol* **16**: 1289-1298, 2003
- 13) 榎山和秀, 中井川昇, 村上貴之, ほか: 腹腔鏡下膀胱全摘術の周術期成績—開腹手術との比較—。 *日泌尿会誌* **101**: 721-725, 2010

(Received on June 27, 2011)
(Accepted on August 22, 2011)