

膀胱尿路上皮癌 clear cell variant の 1 例

磯野 誠¹, 浅野 友彦¹, 城武 卓¹田崎 新資¹, 朝隈 純一¹, 佐藤 全伯¹木村 文宏¹, 臺 勇一², 相田 真介²¹防衛医科大学校泌尿器科, ²防衛医科大学校検査部病理UROTHELIAL CARCINOMA CLEAR CELL VARIANT
OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORTMakoto ISONO¹, Tomohiko ASANO¹, Suguru SHIROTAKE¹,
Shinsuke TASAKI, Junichi ASAKUMA¹, Masahito SATOH¹,
Fumihiko KIMURA¹, Yuuichi DAI² and Shinsuke AIDA²¹The Department of Urology, National Defence Medical College²The Department of Pathology, National Defence Medical College

A 69-year-old woman who had been treated with hemodialysis for 16 months for chronic renal failure presented with a chief complaint of gross hematuria in March 2007. Cystoscopic examination revealed a non-papillary, pedunculated tumor located in the right wall of the urinary bladder. A transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) was performed in September 2007. The pathological diagnosis was urothelial carcinoma clear cell variant. The patient is now apparently free of disease 20 months after TURBT. Urothelial carcinoma clear cell variant of the urinary bladder is a rare primary tumor, and this is the fourth case of urothelial carcinoma clear cell variant of the bladder to be reported.

(Hinyokika Kijo 56 : 163-165, 2010)

Key words : Urothelial carcinoma, Clear cell variant, Hemodialysis

緒 言

2004年に発表された WHO の組織分類¹⁾によれば、膀胱原発の尿路上皮癌には、squamous, glandular, small cell differentiation などの組織亜型があるが、clear cell variant は非常に稀なものとされている。調べた限りではこれまでに 3 例の症例報告を見るのみである。今回われわれは、組織形態と免疫組織化学染色によって、膀胱原発の尿路上皮癌 clear cell variant と診断された 69 歳、女性の 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 : 69 歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 慢性糸球体腎炎で慢性腎不全となり、2005 年 12 月に血液透析が導入され、週 3 回の血液透析を行っていた。

現病歴 : 2007 年 3 月より無症候性肉眼的血尿を主訴に前医を受診し、膀胱鏡検査で右尿管口外側に小指頭大の単発性の腫瘍を指摘された。当院へは同年 9 月に精査加療目的で紹介受診した。

入院時身体所見 : 明らかな異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 : 腫瘍マーカーは CA19-9 41 U/ml, CEA 1.7 ng/ml, SCC 2.9 ng/ml と SCC のみ軽度高値であった。尿沈渣は赤血球多数/HPF, 白血球 10~19/HPF であり、尿細胞診は class II であった。

画像検査所見 : 骨盤単純 CT では、膀胱右壁から膀胱内腔に突出する径 20 mm の有茎性腫瘍を認めた (Fig. 1)。膀胱周囲への明らかな浸潤や有意なリンパ節腫大は認めなかった。

入院後経過 : 臨床病期 Ta または T1, N0 の膀胱腫瘍と判断し、2007 年 9 月、TURBT を施行した。腫瘍



Fig. 1. Abdominal CT scans show the bladder tumor located in the lateral side of the right ureteral orifice.

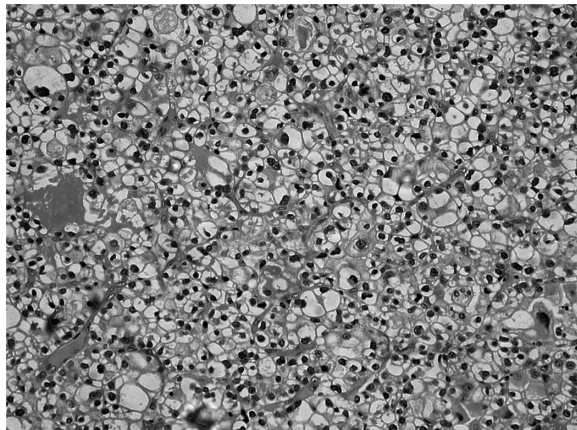


Fig. 2. Histopathological findings of the tumor show clear cell carcinoma (HE stain; $\times 100$). Immunohistochemistry showing the cells are positive for cytokeratin 20.

は右尿管口外側に位置し、単発で、非乳頭状有茎性であった。通常の尿路上皮癌と比較して、特異的な所見は認めなかった。病理組織学的所見は、クロマチンの増量した大小不同の著しい類円—不整形腫大核と水様透明あるいは好酸性の胞体からなる円形—多角形細胞が、血管性間質を伴う大小の胞巣状に浸潤・増殖した clear cell carcinoma であった (Fig. 2)。免疫染色を施行したところ、cytokeratin 7 (CK7)・CK20・CEA は陽性、CD10・vimentin は陰性であり、膀胱尿路上皮由来の癌が示唆された。他原発巣から膀胱へ転移した癌である可能性も完全には否定できなかったため、PET-CT を施行したが、特に異常所見を認めなかった。以上の結果から、膀胱原発の尿路上皮癌 clear cell variant (T1N0M0) と診断した。術後20カ月現在に至るまで、定期的な細胞診・膀胱鏡・CT 検査を行い、外来で経過観察を続けているが、明らかな再発は認めない。

考 察

膀胱癌取り扱い規約第3版では adenocarcinoma の特殊型として clear cell adenocarcinoma との分類がある²⁾。組織学的には clear cell と hobnail cell の2種類の細胞が主体となり構成され、その形態は、papillary structure, tubular structure, solid structure の3型があり、多彩な組み合わせを示すとされる^{3,4)}。一方、2004年のWHOの組織分類による尿路上皮癌 clear cell variant とは、clear cell pattern が限局性あるいはびまん性に存在するものと定義されており、clear cell adenocarcinoma とは別に分類されている^{1,2)}。現時点では、両者の発生母地、臨床経過などの差異についてはまだ明らかにはされていない。

WHOの組織分類によれば、尿路上皮癌の variant には、squamous, glandular, small cell differentiation, clear cell variant などが記載されているが、その中でも特に clear cell variant は非常に稀な腫瘍であるとされる¹⁾。尿路上皮癌 clear cell variant は1991年に Young らによって報告されているが、臨床経過などの詳細は記載されていない⁵⁾。その後2006年の山下の報告まで、10例の報告があるものの、臨床経過が記載されているものは5例にすぎなかった⁶⁻⁸⁾。さらに、膀胱原発の症例に限れば、現在までに3例の報告があるのみである。本症例を含めると、4例中、男女比は3:1で、平均年齢は70歳である (69~71歳)。主訴は3例で肉眼的血尿、1例で頻尿であった。2例はTURBTを施行されており、その他は浸潤癌であったため膀胱全摘術を施行されている。膀胱全摘術を施行した症例のうち1例は20カ月後に死亡しているが、その他の症例の長期予後については記載されていない (Table 1)。

免疫組織染色上、clear cell variant と clear cell adenocarcinoma は cytokeratin 7 と 20, CEA で陽性と

Table 1. Urothelial carcinoma clear cell variant of the bladder

No	Reporters	Age	Sex	Symptoms	Location	Treatment	Prognosis
1	Kotliar SN (1995)	71	M	Gross hematuria	Lt lateral wall	TC, chemotherapy	DWD within 1y8mo
2	Braslis KG (1997)	70	M	Frequency	NA	TC	NA
3	Yamashita R (2006)	70	M	Gross hematuria	Lt lateral wall	TURBT	NED at 7mo
4	Our case (2007)	69	F	Gross hematuria	Rt lateral wall	TUR-Bt	NED at 20mo

NA: not available, TC: total cystectomy, DWD: death with disease, NED: no evidence of disease.

Table 2. Immunohistochemical patterns of clear cell carcinoma

	CD10	CEA	Vimentin	EMA	CK7	CK20
Our case	—	+	—	—	+	+
Clear cell adenocarcinoma of bladder		+			+	±
Urothelial carcinoma	—	+	—		+	+
Clear cell carcinoma of kidney	+	+	+	+	±	—

EMA, epithelial membrane antigen; CK, cytokeratin.

なるなど、類似した染色パターンを示すため、染色パターンからのみでは両者の鑑別は困難である (Table 2).

本症例では clear cell pattern がびまん性に存在し、また hobnail cell は認めず、形態学的にも clear cell adenocarcinoma に特徴的とされる 3 種類の増殖パターンのいずれも示さなかったため、clear cell variant の診断に至った。膀胱の clear cell adenocarcinoma は、膀胱頸部・三角部・近位尿道の後壁が好発部位とされているが^{9,10)}、本症例での発生部位は右尿管口外側であった。

その他の鑑別診断としては、腎細胞癌の膀胱転移が挙げられる。しかしながら、免疫組織染色上、腎 clear cell carcinoma の典型例では、cytokeratin 7, cytokeratin 20, CEA で陰性となり、CD10, vimentin, EMA で陽性となるとされ、膀胱原発のものとの鑑別は可能である^{11,12)}。

本症例で SCC の値が軽度上昇していたことに関しては、臨床的意味は明らかではないと考える。Pectasides らによると、転移を認めない尿路上皮癌のうち 21.4% の症例で血中 SCC が上昇していたとの報告がある¹³⁾。また、病理組織中には squamous cell carcinoma の存在を示唆する所見も認めておらず、皮膚疾患や子宮頸癌などの多臓器疾患の存在も明らかには認めなかった。

膀胱原発の尿路上皮癌 clear cell variant は、まだ報告例の蓄積が少なく、観察期間も短いため、治療法や予後に関しては不明な点が多い。本症例も現時点では再発転移を認めていないが、今後も厳重に経過観察をしていく予定である。

結 語

69歳、女性にみられた、膀胱の尿路上皮癌 clear cell variant の 1 例を経験したので病理組織学的所見、鑑別疾患について若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Lopez-Beltran A: Tumours of the urinary system. In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. pp 90-134, IARC Press, Lyon, 2004
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取り扱い規約 第 3 版. p 50, 金原出版, 東京, 2001
- 3) Young RH and Scully RE: Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra: a report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* **9**: 816-826, 1985
- 4) 菅尾英木, 鈴木 滋, 横川正之, ほか: 膀胱の clear cell adenocarcinoma の 1 例. *日泌尿会誌* **74**: 1447-1452, 1983
- 5) Young RH and Eble JN: Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* **22**: 948-965, 1991
- 6) Alsanjari N, Lynch MJ, Fisher C, et al.: Vesical clear cell adenocarcinoma V. nephrogenic adenoma: a diagnostic problem. *Histopathology* **27**: 43-49, 1995
- 7) Kotliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, et al.: Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. a differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* **119**: 79-81, 1995
- 8) Yamashita R, Yamaguchi R, Yuen K, et al.: Urothelial carcinoma (clear cell variant) diagnosed with useful immunohistochemistry stain. *Int J Urol* **13**: 1448-1450, 2006
- 9) Honda N, Yamada Y, Nanaura H, et al.: Mesonephric adenocarcinoma of the urinary bladder: a case report. *Acta Urol Jpn* **46**: 27-31, 2000
- 10) Ito K, Yamanaka H, Ichinose Y, et al.: A case of adenocarcinoma with clear cell carcinoma of the bladder. *Acta Urol Jpn* **45**: 637-640, 1999
- 11) Hamphrey PA: Clear cell neoplasm of the urinary tract and male reproductive system. *Semin Diagn Pathol* **14**: 240-252, 1997
- 12) Sim SJ, Ro JY, Ordonez NG, et al.: Metastatic renal cell carcinoma to the bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol* **12**: 351-355, 1999
- 13) Pectasides D, Bafaloucos D, Antoniou F, et al.: TPA, TATI, CEA, AFP, beta-HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* **19**: 271-277, 1996

(Received on June 29, 2009)

(Accepted on September 14, 2009)