

多発性骨髄腫の治療中に診断された膀胱形質細胞腫の1例

山口 立樹¹, 清水 洋祐¹, 中保 良太¹, 宇都宮紀明¹石原 美佐², 橋本 公夫², 金丸 聡淳¹¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²神戸市立西神戸医療センター病理診断科

A CASE OF BLADDER PLASMACYTOMA DIAGNOSED DURING TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Ritsuki YAMAGUCHI¹, Yousuke SHIMIZU¹, Ryota NAKAYASU¹, Noriaki UTSUNOMIYA¹,Misa ISHIHARA², Kimio HASHIMOTO² and Sojun KANAMARU¹¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center²The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

A 78-year-old man was treated with Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone, for multiple myeloma. Two years after the start of treatment, the patient came to our department with a complaint of gross hematuria. Cystoscopy revealed a tumor on the left wall of the bladder. Urine cytology was negative. Magnetic resonance imaging (MRI) of the lower abdomen showed a slightly high signal on the T2-weighted image, indicating an intravesical mass lesion invading outside the bladder. Contrast-enhanced computed tomography (CT) also showed an intravesical mass and enlarged left external iliac lymph node swelling. Transurethral resection of bladder tumor was performed. The resection specimen showed tumor cells. The pathological examination revealed CD138 (+) and light-chain restriction. The patient was diagnosed with plasmacytoma. The patient was treated with radiation therapy for plasmacytoma of the bladder and surrounding lymph nodes, and then with daratumumab and dexamethasone for multiple myeloma for one year; however, the patient died because of worsening of multiple myeloma.

(Hinyokika Kiyo 68 : 149-153, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_68_5_149)

Key words : Bladder, Plasmacytoma, Multiple myeloma

緒 言

形質細胞腫は、Bリンパ球から分化した形質細胞がモノクローナルに増殖した腫瘍性疾患である。通常、形質細胞腫が軟部組織に発生する場合は鼻、副鼻、消化管、甲状腺、眼窩、リンパ節などが多く¹⁾、膀胱は稀である。今回、多発性骨髄腫の治療中に発生した膀胱形質細胞腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 78歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 脊柱管狭窄症, 逆流性食道炎, 内痔核, 緑内障, 白内障

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2018年9月, 肋骨骨折に対して保存加療を行っていたが改善せず, 右大腿, 頸部の疼痛も出現した。2018年10月, 頸部MRIにて脊椎腫瘍を認め, 当院血液内科を受診した。血清, 尿中のMタンパク上昇などから多発性骨髄腫(病期II)と診断された。翌月よりボルテゾミブ, レナドリドマイド, デキサメタゾ

ンで治療開始となった。その後Mタンパク, κ/λ 比は低下傾向であったことから, 治療経過良好と判断されていた。2020年3月, 肉眼的血尿あり, 当科を受診した。

初診時現症 : 身長 151 cm 体重 48.8 kg

血液検査 : Alb 3.4 g/dl (基準値 : 3.8~5.1), β_2 -MG 3.2 mg/l (基準値 : 0.8~1.8), IgG 316 mg/dl (基準値 : 872~1,815), IgA 18 mg/dl (基準値 : 95~405), IgM 17 mg/dl (基準値 : 31~269), κ 鎖 111.0 mg/l (基準値 : 2.42~18.92), λ 鎖 9.86 mg/l (基準値 : 4.44~26.18), κ/λ 比 11.26 (基準値 : 0.248~1.804)

尿細胞診 : 陰性

膀胱鏡 : 膀胱左壁部に単発の結節状腫瘍を認めた。腫瘍は2 cm 程度, 表面平滑であり, 通常の尿路上皮癌とは異なる印象であった (Fig. 1)。

下腹部単純MRI : T2 強調像で膀胱壁よりもわずかに高信号を呈する膀胱内腫瘍性病変を認めた。腫瘍は膀胱外へ浸潤していた。辺縁はやや整で内部は均一であり, やはり通常の尿路上皮癌とは異なる印象であった (Fig. 2)。

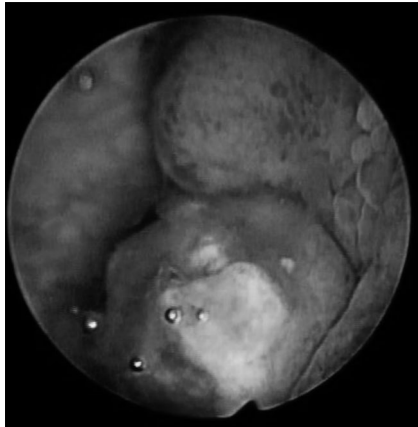


Fig. 1. Cystoscope showed a nodular tumor on the left wall of the bladder.

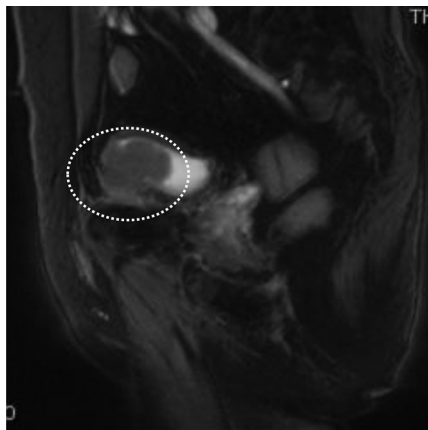


Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the lower abdomen showed a slightly high signal on T2-weighted image, indicating an intravesical mass lesion invading outside the bladder (dotted circle).

造影 CT：膀胱内腫瘍（径 19 mm）と左外腸骨リンパ節領域の軟部濃度陰影（径 29 mm）を認めた。2つの陰影間にはわずかに造影効果の途絶部分があり、

連続性ははっきりしなかった。遠隔転移の所見はなかった（Fig. 3）。

上記検査所見より、膀胱癌 cT3bN2M0 と診断した。

2020年3月、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT: Transurethral Resection of Bladder Tumor）を施行した。

手術所見：膀胱左壁部に既知の腫瘍を認め、組織診断目的に一部を筋層含めて切除した。肉眼的所見では、腫瘍は筋層まで到達していると思われた。特に術中合併症なく手術を終了した。

病理組織学的所見：表層に異型に乏しい尿路上皮や腺上皮の被覆が見られ、上皮下にはびまん性に円形の核を持つ核胞体比の高い異型細胞が増生していた。繊維性間質はほとんど見られず、腫瘍細胞は標本内に多数存在していた。細胞間は接しており、上皮様結合があるように見えるが、辺縁部などでは細胞がばらばらとなる傾向が見られた。腫瘍細胞の細胞質は弱好酸性から好塩基性、核は円形で大小不同が見られた。クロマチン凝集が見られた。免疫組織学的検査では CK7（-）、CK20（-）、E-cadherin（-）、CD138（+）、CD79a（+/-）、kappa>>>lambda で、明らかな軽鎖制限が見られた（Fig. 4）。

以上より、膀胱形質細胞腫と診断した。

診断確定後、再度多発性骨髄腫の全身評価のために撮影された PETCT では、左第4肋骨、腹壁、両側腸骨、左鼠径部、右大腿部、左大腿骨に集積を認めた。

多発性骨髄腫の増悪と判断し、2020年5月より膀胱壁、左外腸骨リンパ節、左大腿骨への放射線照射（30 Gy/10 fr）を開始した。また、2020年6月よりダラツムマブ、デキサメタゾンを開始した。放射線照射を行った範囲に関しては縮小傾向が見られた。

2021年4月までダラツムマブ、デキサメタゾンを継続したが、多発性骨髄腫の病勢進行に伴って全身状態が悪化し、2021年5月に死亡した。

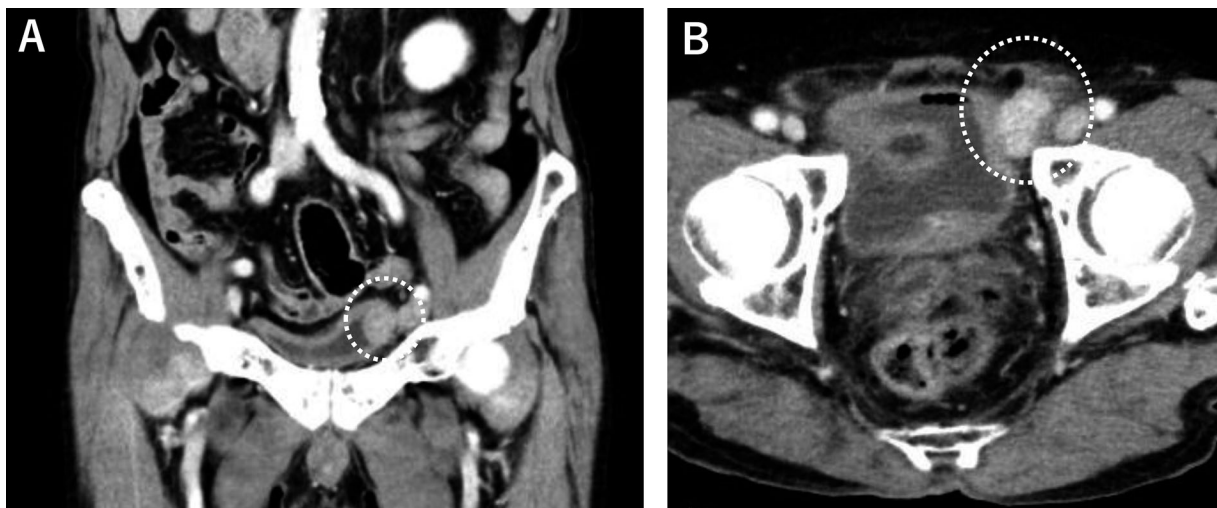


Fig. 3. Abdominal computed tomography. (A) A mass in the bladder was shown (dotted circle). (B) An enlarged left external iliac lymph node swelling was shown (dotted circle).

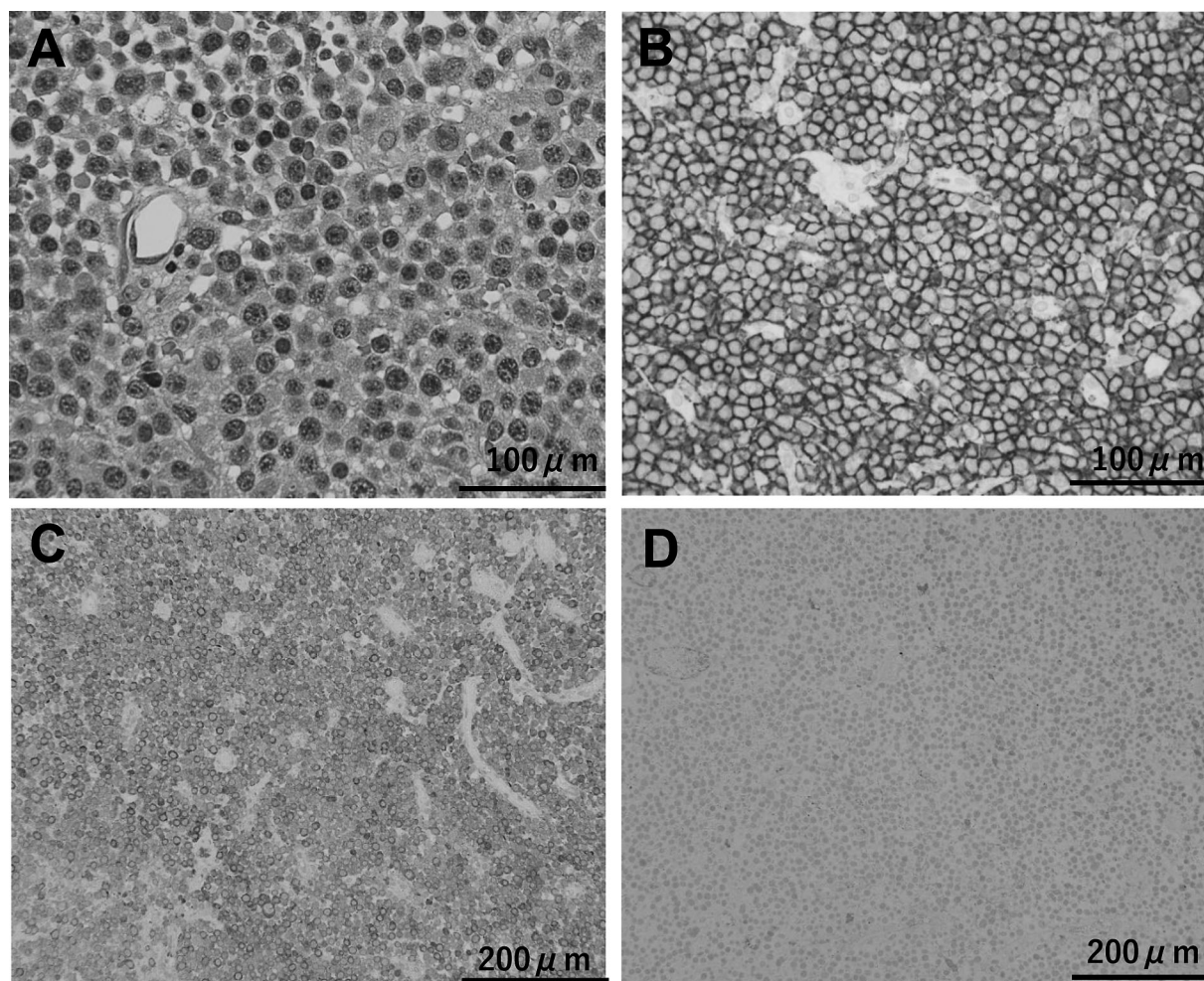


Fig. 4. Histopathological findings. (A) Tumor cells were observed, the cytoplasm was weakly eosinophilic to basophilic, and the nucleus was round and of different sizes. (B) CD138 was positive. Kappa-positive cells (C) were more numerous than lambda-positive cells (D).

考 察

形質細胞性腫瘍は形質細胞が腫瘍性に増殖した疾患の総称であり、血清/尿中Mタンパク、臨床検査所見、骨髓検査所見、臓器障害の有無などによって、多発性骨髄腫、単クローン性ガンマグロブリン血症、多発性形質細胞腫、孤立性形質細胞腫、形質細胞白血病、POEMS 症候群、全身性 AL アミロイドーシスなどに分類される²⁻⁴⁾。

孤立性形質細胞腫の多くは形質細胞の集簇しやすい鼻、副鼻、消化管、甲状腺、眼窩、リンパ節に発生し、10年生存率は65%程度と報告されている^{5,6)}。軟部組織に発生する孤立性形質細胞腫は形質細胞性腫瘍全体のわずか3%に過ぎず、稀である。その中でも膀胱形質細胞腫は非常に稀であり、われわれが調べた限り、これまでに23例、本邦からは2例が報告されている^{1,7,8)}。年齢の中央値は69.5歳、10例(43%)が男性で13例(57%)が女性であった。自覚症状の記載があった18例中、16例(89%)に血尿、頻尿、乏尿などの症状があった。多発性骨髄腫について記載のあっ

た17例のうち、8例(47%)が多発性骨髄腫と関連し、癌死した4例のうち3例(75%)が多発性骨髄腫と関連していた。治療はTURBT単独が5例(22%)、放射線単独が5例(22%)、膀胱全摘単独が2例(8.7%)、膀胱部分切除が2例(8.7%)、複数の治療を組み合わせたものが8例(35%)、無治療が2例(8.7%)であった(Table)。

通常の膀胱腫瘍と同様に、確定診断には病理組織学的検査が必要である。尿路上皮癌亜型としての形質細胞様型尿路上皮癌は広く知られるが、これは形質細胞腫とは病理学的に異なる分類である。形質細胞様型尿路上皮癌は進行癌へと進展するリスクが高いことから、形質細胞腫との鑑別は重要である⁹⁾。しかし両者は稀な疾患であり、形態的には区別がつかないことから、時に診断に難渋する。いずれも正常形質細胞に類似し、好塩基性の豊富な細胞質、クロマチン凝集といった形態的特徴を有する。鑑別には免疫組織学的検査の追加が必須であり、形質細胞腫では κ または λ の軽鎖制限、CD138の発現、サイトケラチンの欠如がみられる。CD138は膜貫通型のヘパリン硫酸を含

Table. Review of the literature of 24 patients with bladder plasmacytoma

報告年	報告者	年齢	性別	症状	多発性 骨髄腫 との 関連	リン パ節 腫脹	治療	経過
1924	Marion	44	M	n/a	n/a	No	RTx	Good response, no f/u
1949	Gorfain	39	M	n/a	n/a	No	Partial cystectomy + RTx	Disease free at 1.5 y
1956	Auvigne	62	F	n/a	n/a	No	Total cystectomy	Disease free at 4 y, died of other causes
1959	Zaffagnini	68	F	n/a	n/a	No	Partial cystectomy	Disease free at 6 y
1974	Hansen	89	F	None	n/a	Yes	None	Autopsy finding
1982	Yang	47	M	Dysuria and hematuria	No	Yes	TURBT + RTx	Disease free at 12 y
1984	Chaitin	73	M	Hematuria	No	No	Partial cystectomy	Disease free at 7 y
1985	Neal	71	M	Hematuria	Yes	Yes	TURBT + RTx	Died of disease progression
1986	Ozan	28	M	n/a	n/a	No	Partial cystectomy + RTx	Disease free at 4 y
1990	Thornhill	75	F	Irritative	Yes	No	TURBT	Good response, no f/u
1990	Weide	75	F	Hematuria	Yes	Yes	TURBT + RTx	Died of disease progression
1992	Matsumiya	68	F	Hematuria	No	No	TURBT	Disease free at 2 y
1993	Ho	74	F	Irritative	No	No	Total cystectomy + RTx	Disease free at 4 y
1993	Shpilberg	46	F	Irritative and hematuria	Yes	Yes	RTx	Died of disease progression
2003	Lopez	72	F	Irritative and hematuria	Yes	No	Total cystectomy	Disease free at 6 m, died of other causes
2003	Maryam	71	M	Renal failure and hydro-nephrosis	Yes	No	TURBT	n/a
2005	Takahashi	28	F	Hematuria	No	No	TURBT	Died of disease progression
2006	Rabrenović	70	M	Renal failure, oligoanuria, hematuria and bilateral hydronephrosis	Yes	Yes	RTx	n/a
2006	Mokhtar	95	F	Hematuria	No	n/a	RTx	n/a
2009	Bigé	31	M	Dysuria and hypogastric pain	Yes	No	TURBT	Disease free at 1.5 y
2010	Khaliq	67	M	Urinary frequency and nocturia	No	No	TURBT + RTx	Disease free at 2.5 y
2011	Phillips	69	F	Irritative and hematuria	No	No	RTx	Good response no f/u
2017	Cormio	74	F	No symptoms	No	No	None	Died of another disease
2021	This case	78	M	Hematuria	Yes	Yes	TURBT + RTx	Died of disease progression

n/a, not available; RTx, Radiation therapy; TURBT, Transurethral resection of bladder tumor; f/u, follow up.

むプロテオグリカンであり、形質細胞に対して感度・特異度ともに高く、特に有用である^{10,11)}。

膀胱形質細胞腫の定まった治療は確立されておらず、他の孤立性形質細胞腫と同様の治療を行うのが一般的である。通常、孤立性形質細胞腫は放射線治療感受性良好であり、NCCN ガイドラインでは、孤立性形質細胞腫に対する治療として放射線治療を第一選択として推奨している。現状では放射線抵抗性の膀胱形質細胞腫に対する治療は controversial であるが、病勢や全身状態を考慮しながら、全身化学療法・膀胱全摘などを選択すべきとされる¹⁾。Khaliq らは、放射線治療抵抗性の膀胱形質細胞腫に対して、レナドリドマイドとデキサメタゾンの併用療法を6コース施行して寛解したと報告している¹²⁾。これまでに治療経過が報告された膀胱形質細胞腫20例のうち、16例で寛解を得たことから、他の孤立性形質細胞腫と同様に膀胱形

質細胞腫の予後は比較的良好といえよう。

本症例では膀胱形質細胞腫および外腸骨リンパ節腫脹は放射線照射で縮小したものの、多発性骨髄腫の再燃により死亡した。他の報告でも癌死した4例のうち3例(75%)が多発性骨髄腫と関連していたことから、多発性骨髄腫の有無が死亡リスクに関連することが予想される。本症例では、多発性骨髄腫は治療経過良好であったことから、今回の膀胱形質細胞腫は多発性骨髄腫が進展したものではないと評価している。孤立性形質細胞腫と多発性骨髄腫との関連は未だ解明されていないが、孤立性形質細胞腫と診断された後、約1/3の患者が2年以内に多発性骨髄腫と診断されたとの報告もある¹³⁾。本症例以外にも、多発性骨髄腫が寛解した後に膀胱形質細胞腫と診断された報告が散見される^{5,6,14)}ことから、多発性骨髄腫の既往を持つ患者が血尿、頻尿などの症状を呈し、膀胱内腫瘍が確

認された場合には, 形質細胞腫の可能性を念頭に置く必要があるだろう.

結 語

多発性骨髄腫の治療中に診断された膀胱形質細胞腫の1例を経験した. 膀胱形質細胞腫において, 多発性骨髄腫の既往が予後に関連する可能性が示唆された.

文 献

- 1) Cormio L, Mancini V, Calò B, et al.: Asymptomatic solitary bladder plasmocytoma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* **96**: 9347, 2017
- 2) 赤司浩一: 造血器腫瘍ガイドライン, 日本血液学会編, 第二版. 金原出版, 東京, 2018
- 3) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* **15**: 538-548, 2014
- 4) 石田禎夫: 多発性骨髄腫の診断. *日内会誌* **105**: 1209-1215, 2016
- 5) Danhui Z, Dazhong C, Duo S, et al.: Extramedullary plasmacytoma occurring in ileocecum: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* **96**: 9313, 2017
- 6) Tsang R, Gospodarowicz M, Pintille M, et al.: Solitary plasmacytoma treated with radio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **106**: 589-596, 2020
- 7) Matsumiya K, Kanayama Y, Yamaguchi S, et al.: Extramedullary plasmocytoma (EMP) of urinary bladder. *Urology* **40**: 67-70, 1992
- 8) Takahashi R, Nakano S, Namura K, et al.: Plasmacytoma of the urinary bladder in a renal transplant recipient. *Int J Hematol* **81**: 255-257, 2005
- 9) 膀胱癌診療ガイドライン2019年版作成委員会: 膀胱癌診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編, 第3版. 医学図書出版, 東京, 2019
- 10) López A, Méndez F, Puras-Báez A, et al.: Extramedullary plasmacytoma invading the bladder: case report and review of the literature. *Urol Oncol* **21**: 419-423, 2003
- 11) Mokhtar G, Yazdi H, Mai K, et al.: Cytopathology of extramedullary plasmacytoma of the bladder: a case report. *Acta Cytol* **50**: 339-343, 2006
- 12) Khaliq W, Uzoaru I, Konchanin RP, et al.: Solitary extramedullary plasmacytoma of the bladder: a case report and literature. *Oncology (Williston Park)* **24**: 832-835, 2010
- 13) Ahnach M, Marouan S, Rachid M, et al.: Extramedullary plasmacytoma relapsing at different sites: an unusual presentation. *Pan Afr Med J* **14**: 34, 2013
- 14) Farinola M, Lawler L, Rosenthal D, et al.: Plasmacytoma with involvement of the urinary bladder: report of a case diagnosed by urine cytology. *Acta Cytol* **47**: 787-791, 2003

(Received on December 1, 2021)
(Accepted on January 18, 2022)