

膀胱明細胞型尿路上皮癌の1例

九州労災病院門司メディカルセンター泌尿器科

高 場 智 久*

産業医科大学泌尿器科学教室

大 西 怜・藤 本 直 浩

産業医科大学第1病理学教室

松 山 篤 二

抄録:

症例は82歳, 女性。2016年9月, 無症候性肉眼的血尿を主訴に近医を受診し, 膀胱鏡検査で左尿管口外側に有茎性乳頭型腫瘍を認め当科紹介となった。同年10月, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し尿路上皮癌 pTa high grade と診断された。2017年11月, フォローアップの膀胱鏡検査で前回の腫瘍切除部に一致して新たに結節型腫瘍を認めた。腫瘍は造影CTで造影効果を伴う長径3 cm大の隆起性病変であり, 子宮への直接浸潤を示唆する所見を認めた。また右外腸骨リンパ節, 傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。以上から, 膀胱癌 cT4N1M1 の診断でTURBTを施行し明細胞型尿路上皮癌 pT2以上と診断された。術後にゲムシタビン-カルボプラチン併用化学療法を施行したが病変の増大を認め, Progression disease (PD) と判断した。そのため2nd line としてペムブロリズマブを開始したがPDとなり, ペムブロリズマブ開始から6カ月後に癌死した。

(西日泌尿, 82: 302-307, 2020)

キーワード: 膀胱癌, 尿路上皮癌, 特殊型, 明細胞型

緒 言

膀胱癌の90%以上は通常型尿路上皮癌であるが, 尿路上皮癌の一部は特殊型に分類される。2011年に改訂された腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約第1版¹⁾では, 2004年のWHO分類²⁾に基づいて12種類の特殊型が定義されている。我々が調べた限り, 明細胞型尿路上皮癌は臨床経過の記載されているものは16例のみであり, 極めてまれな組織型である。今回我々は膀胱明細胞型尿路上皮癌と診断された1例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 82歳, 女性

主訴 無症候性肉眼的血尿

既往歴 虫垂炎, 高血圧症, 白内障

現病歴 2016年9月, 無症候性肉眼的血尿を主訴に近医を受診し, 膀胱鏡検査で左尿管口外側に有茎性乳頭型腫瘍を認め当科紹介となった。同年10月, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し尿路上皮癌 pTa high grade と診断した。術後にピラルビシン膀胱注入療法を施行した。2017年10月, 再び無症候性肉眼的血尿を認め近医を受診し腹部超音波検査, 膀胱鏡検査で前回と同部に結節型腫瘍を認め精査加療目的に当科へ紹介となった。

入院時現症 身長148 cm, 体重45 kg, ECOG-PS 0。

血液学的検査所見 血算は異常値なし。生化学ではBUN 18 mg/dl, Cre 1.07 mg/dl, eGFR 37.59 ml/min/1.7m²の軽度腎機能低下以外は異常値を認めなかった。

尿検査所見 異常所見は認めなかった。尿細胞診はclass Iであった。

膀胱鏡検査所見 左尿管口外側に結節型腫瘍を認めた (Fig. 1)。

造影CT 膀胱後壁から左側壁に造影効果を伴う長径3 cm大の腫瘤を認め, 子宮との境界は不明瞭で直接浸

* 〒801-8502 北九州市門司区東港町3番1号
TEL 093-331-3461, FAX 093-332-7234
E-mail: takabanodada@mojih.johas.go.jp

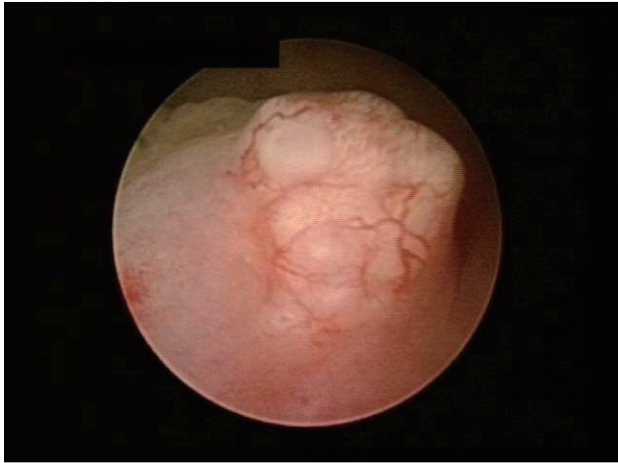


Fig. 1 Cystoscopy showing the non-papillary tumor on the left side wall of the bladder

潤を疑う所見であった。また傍大動脈リンパ節、右外腸骨リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2)。

入院後経過 膀胱癌 cT4N1M1 の診断で 2017 年 11 月 TURBT を施行した。

病理組織学的所見 通常型の尿路上皮癌と共に淡明な細胞質を持つ異型尿路上皮細胞が増殖し筋層への浸潤を認めた (Fig. 3 A, B, C)。腫瘍細胞内には PAS 染色陽性で (Fig. 3 D)、ジアスターゼにて消化される多量のグリコーゲンを有していた (Fig. 3 E)。以上から膀胱明細胞型尿路上皮癌 pT2 以上と診断した。

術後経過 術後ゲムシタビン-カルボプラチン併用

化学療法を 2 コース施行し腫瘍の軽度縮小を認めたため、更に 2 コース施行後に腫瘍の増大を認め PD³⁾ と判断した。そのため 2nd line としてペムプロリズマブを計 5 コース施行したが腫瘍は増大し、右下肢のリンパ性浮腫、腹膜播種に伴う腹水貯留が新たに出現し PD と判断した。病勢進行による全身状態の悪化により BSC となり TURBT から 12 カ月後、ペムプロリズマブ開始から 6 カ月後に癌死した。

考 察

腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約¹⁾によると、明細胞型尿路上皮癌は多量のグリコーゲンを伴うことによって胞体が淡明な腫瘍細胞からなることを特徴とする。同様の特徴を有する腫瘍として腺癌明細胞型や卵巣癌や子宮の明細胞腺癌などがあり、淡明型腎細胞癌や前立腺癌も組織像が類似する場合があるためそれらとの鑑別が問題となりうる。

明細胞型尿路上皮癌と腺癌明細胞型の両者の病理学的所見は類似している。両者とも HE 染色で淡明な細胞を示しグリコーゲンが豊富な腫瘍細胞から構成される。一般に明細胞型尿路上皮癌は通常型の尿路上皮癌成分と明細胞型成分とが混在する場合が多く、しばしばそれらに移行が見られるため多くの標本作製して通常型尿路上皮癌の成分を見出すことが重要である。腺癌明細胞型の淡明細胞は木釘様に配列する特徴があり両者の鑑別点の 1 つとなりうる。加えて GATA 3 や p 63 は尿路上

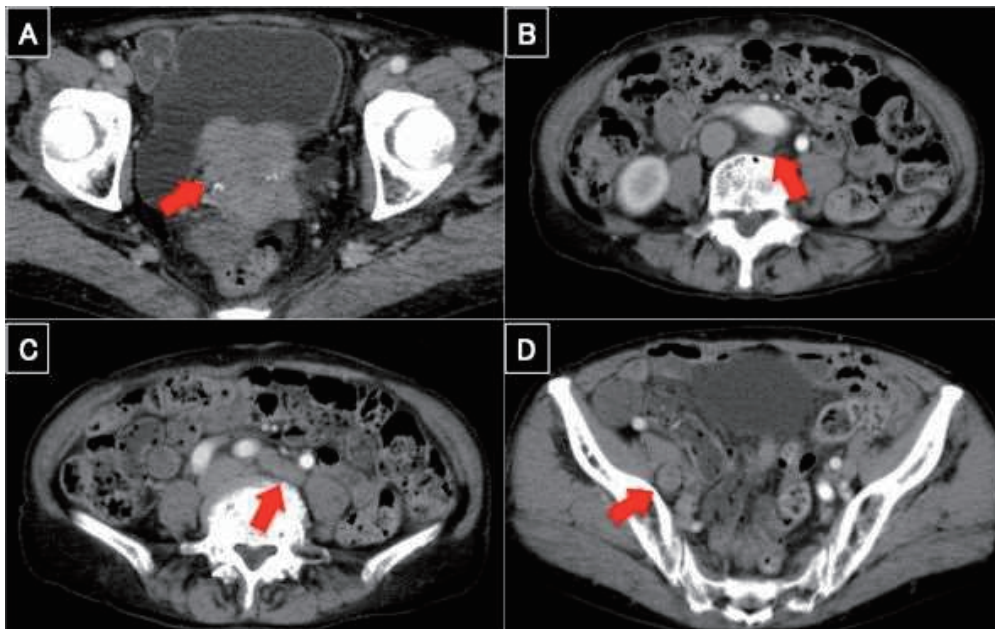


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography demonstrating the bladder tumor infiltrating into the uterus (A), and metastases to para-aortic lymph (B, C), and external iliac nodes (D)

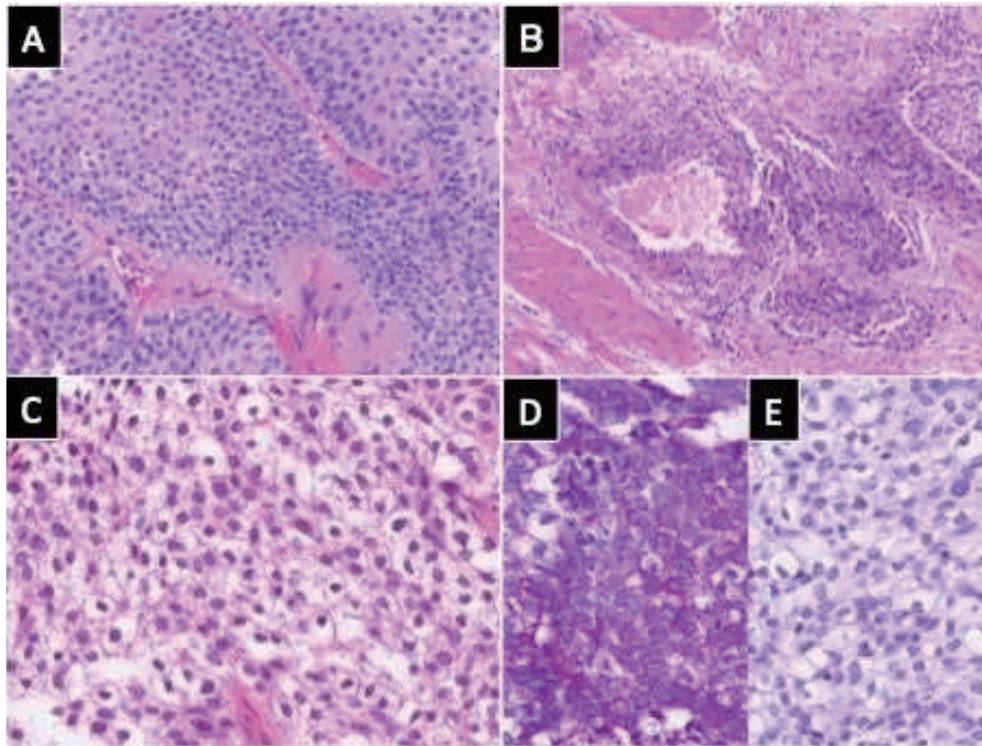


Fig. 3 Histopathological findings of the bladder tumor showing invasive urothelial carcinoma (A×100, B×50; HE stain) and clear-cell component (C×200; HE stain). The cancer cells were positive for PAS (D×200) and negative for diastase-treated PAS (E×200).

皮癌に陽性率の高いマーカーで腺癌での発現はまれであることからこれら免疫組織化学も診断の一助になる³⁾。

自験例では通常型尿路上皮癌と混在する淡明な腫瘍細胞の増殖を認め、PAS 染色陽性でジアスターゼにて消化されるグリコーゲンを胞体に多量に含んでおり木釘様の配列を認めず、膀胱に発生した明細胞型尿路上皮癌と診断された。まれな腫瘍であるため他臓器癌からの転移性腫瘍の可能性も考慮し画像検索を行ったが、他に原発巣となりうる病変は認めず否定的であった。

諸家の報告において膀胱尿路上皮癌の特殊型は TURBT の時点での評価検体が少量であるため、存在診断の感度は約 40%とされている⁴⁾。自験例での初回の TURBT の病理組織標本を見返すと、大部分の尿路上皮癌の一部に明細胞型を疑う淡明な細胞が認められた (Fig. 4)。このことから自験例においても初回の TURBT の検体は少量であったため特殊型の正確な診断は困難であった。

これまでに報告された膀胱明細胞型尿路上皮癌の臨床経過の記載のあった 15 例に自験例を加えた 16 例^{5)~14)}を Table 1 に示す。

年齢中央値が 70.5 歳 (11 歳~82 歳) であり自験例は最高齢であった。男女比は 14:2 と男性に多く、主訴

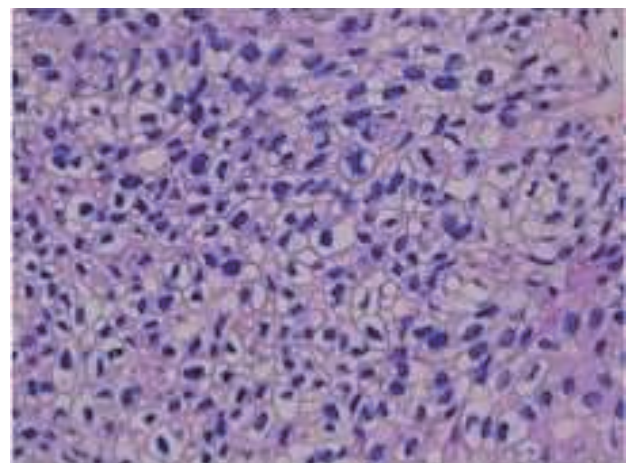


Fig. 4 Histopathological findings of the primary bladder cancer including clear cells (×200; HE stain)

は肉眼的血尿が最多であった。膀胱鏡所見の記載がある 10 例中、自験例を含め 9 例が非乳頭型腫瘍であった。根治治療として半数以上で膀胱全摘除術が施行されているが、膀胱全摘除術後に 20 カ月生存したという報告⁷⁾がある一方で、膀胱全摘除術の 3 カ月後に急速に悪化し死亡したという報告¹⁰⁾もあり一定の見解はない。化学療法は少数で施行され、ペムブロリズマブを使用した報

Table 1 Clinical characteristics and treatments of urothelial carcinoma with clear-cell variant (16 reported cases including our case)

Gender	Male: Female = 14 (87.5%) : 2 (12.5%)	
Age	Median 70.5 (11~82)	
Initial symptoms	Gross hematuria	12 (75.0%)
	Asymptomatic	1 (6.25%)
	Frequency, urgency, anuria	1 (6.25%)
	LUTS and pyelocaliectasis on both kidneys	1 (6.25%)
	Overflow incontinence	1 (6.25%)
Gross findings	Non-papillary tumor	9 (56.25%)
	Papillary pedunculated bladder tumor	1 (6.25%)
	No available data	6 (37.5%)
Therapy	RC	9 (56.25%)
	RC with GC chemotherapy	1 (6.25%)
	TURBT	5 (31.25%)
	TURBT, GEM+CBDCA, Pembrolizumab*	1 (6.25%)

LUTS: Lower urinary tract symptom, RC: Radical cystectomy, GC: Gemcitabine-Cisplatin, GEM: Gemcitabine

*Our case

告は自験例のみであった。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)¹⁵⁾ では、再発又は転移性尿路上皮癌に対するプラチナ製剤併用化学療法後の 2nd line として治療開始後の全生存期間 (OS) の中央値はペムブロリズマブで 10.3 カ月であり (化学療法: 7.4 カ月)、ペムブロリズマブの有効性が報告されている。その対象は通常型の尿路上皮癌が約 70% であり、約 30% が尿路上皮癌以外の組織亜型を含む群であった。組織亜型の有無に関するサブグループ解析では、亜型を有する群においてペムブロリズマブの有用性が示唆されているが (亜型あり hazard ratio [HR]: 0.58, 95% confidence interval [CI] 0.37 ~ 0.89, 亜型なし HR: 0.80, 95% CI 0.62 ~ 1.04)¹⁵⁾、自験例では効果を認めなかった。免疫チェックポイント阻害薬の使用に際し、免疫関連有害事象への対策として専門的なチーム医療体制が不可欠である。自験例では休薬を要する有害事象の出現はなかったが、特に高齢者への使用においては化学療法と同様に Performance Status や G8 質問票¹⁶⁾ を用いた高齢者機能評価など投与前の適応基準の評価も重要である。

一般的に尿路上皮癌特殊型は予後不良な症例が多く化学療法の治療効果は限定的であるため¹⁷⁾、新たに登場した免疫チェックポイント阻害薬が期待されるがその有用性は未だ明らかでない点も多く¹⁸⁾、今後の症例の蓄積による治療戦略の構築が望まれる。

結 語

極めてまれな組織型である膀胱明細胞型尿路上皮癌の 1 例を経験し、文献的考察を加えて報告した。特殊型の病理学的診断において、TURBT で得られた検体では評価が難しい場合があり、症例に応じて免疫染色などを用いた正確な診断が肝要である。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約, 第 1 版. 金原出版, 東京, 2011.
- 2) International Agency for Research on Cancer : Tumours of the urinary tract, Infiltrating urothelial carcinoma. *In* Holger Moch, et al.: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th ed. Maestros, Lyon: 81-98, 2016.
- 3) Eisenhauer, E. A. et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur. J. Cancer.* **45**: 228-247, 2009.
- 4) Abd El-Latif, A. et al.: The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy. *J. Urol.* **189**: 1263-1267, 2013.
- 5) 磯野 誠・他: 膀胱尿路上皮癌 clear cell variant

- の1例. 泌尿紀要. **56**: 163-165, 2010.
- 6) 佐藤元己・他：膀胱原発尿路上皮癌 clear cell variant の1例. 泌尿外. **31**: 947-950, 2018.
 - 7) Kotliar, S. N. 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) Braslis, K. G. et al.: Clear-cell transitional cell carcinoma. Aust. N. Z. J. Surg. **67**: 906-908, 1997.
 - 9) Yamashita, R. et al.: Urothelial carcinoma (clear cell variant) diagnosed with useful immunohistochemistry stain. Int. J. Urol. **13**: 1448-1450, 2006.
 - 10) Kramer, M. et al.: Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. Rare Tumors. **4**: 153-155, 2012.
 - 11) Persec, Z. et al.: Clear cell variant of urothelial carcinoma in urinary bladder: a clinicopathological and immunohistochemical study — a case report. Coll. Antropol. **36**: 1045-1047, 2012.
 - 12) Zhang, Y. et al.: Primary multiple clear cell variant urothelial carcinoma of urinary bladder: a rare case report. Int. J. Clin. Exp. Pathol. **7**: 3385-3388, 2014.
 - 13) Minkowitz, S. Y. et al.: The first report of urothelial (clear cell variant) bladder cancer in a child. Urology. **97**: 204-207, 2016.
 - 14) Mihai, I. et al.: Clear cell urothelial carcinoma of the urinary bladder — a rare pathological entity. A case report and a systematic review of the literature. Bosn. J. Basic Med. Sci. **19**: 400-403, 2019.
 - 15) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N. Engl. J. Med. **376**: 1015-1026, 2017.
 - 16) Bellera, C. A. et al.: Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol **23**: 2166-2172, 2012.
 - 17) 湊 晶規・他：膀胱尿路上皮癌特殊型の臨床的意義. 西日泌尿. **80**: 639-649, 2018.
 - 18) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 医学図書出版, 東京, 2019.
(2020 年 4 月 11 日受理)

UROTHELIAL CARCINOMA CLEAR-CELL VARIANT OF BLADDER CANCER : A CASE REPORT

TOMOHISA TAKABA

Department of Urology, Moji Medical Center, Kyushu Rosai Hospital, Kitakyushu, Japan

REI ONISHI AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational
and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

ATSUJI MATSUYAMA

Department of Pathology and Oncology, University of Occupational
and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Abstract:

An 82-year-old woman presented at a community hospital with the chief complaint of asymptomatic macroscopic hematuria. Cystoscopy revealed a non-papillary bladder tumor on the left lateral wall of the bladder. She was referred to our hospital and underwent transurethral resection of the bladder tumor (TURBT). The tumor was diagnosed as non-invasive high-grade urothelial carcinoma. 14 months after TURBT, follow-up cystoscopy revealed a nodular tumor on the same site as the primary tumor.

Contrast-enhanced computed tomography demonstrated the bladder tumor infiltrating into the uterus and metastases to the para-aortic and external iliac nodes. She underwent TURBT and pathologic examination revealed muscle-invasive urothelial carcinoma with clear-cell variant. She received combination chemotherapy with gemcitabine and carboplatin as first-line therapy and pembrolizumab as second-line therapy. These treatments were ineffective and the patient died six months after commencing pembrolizumab therapy. (Nishinoh J. Urol. **82** : 302-307, 2020)

key words : bladder cancer, urothelial carcinoma, histological variants, clear-cell variant
