

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

診断病理 (2015.1) 32(1):57-61.

腎盂に発生した破骨細胞型巨細胞を伴う尿路未分化癌(Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract)の1例

菱山 真広, 青木 直子, 永田 真莉乃, 熊井 琢美, 大栗 敬
幸, 及川 賢輔, 佐藤 啓介, 櫻井 宏治, 木村 昭治, 小林 博
也

腎盂に発生した破骨細胞型巨細胞を伴う尿路未分化癌 (Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract) の 1 例

菱山 真広¹ 青木 直子¹ 永田真莉乃¹
熊井 琢美¹ 大栗 敬幸¹ 及川 賢輔¹
佐藤 啓介² 櫻井 宏治² 木村 昭治³
小林 博也¹

(¹旭川医科大学病理学講座免疫病理分野, ²旭川厚生病院病理部, ³旭川医科大学看護学講座)

要旨: 症例は 70 代女性。肉眼的血尿を主訴に受診し, CT で左腎盂の腫瘍が認められたため腎盂尿管全摘術が施行された。肉眼的には腎盂内へと突出する境界明瞭な 4 cm 大の白色充実性の腫瘍性病変が認められた。組織学的には典型的な浸潤性尿路上皮癌とともに単核の短紡錘形細胞よりなる腫瘍細胞の増生があり, 非腫瘍性の破骨細胞型巨細胞が多数散見された。免疫組織化学的に紡錘形単核腫瘍細胞にサイトケラチン (AE1/AE3), EMA など上皮系のマーカーが陽性となり, 破骨細胞型巨細胞を伴う尿路未分化癌と診断した。若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード: renal pelvis, undifferentiated carcinoma, osteoclast

はじめに

破骨細胞型巨細胞を伴う尿路未分化癌 (Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract: OUCUT) は, 骨巨細胞腫 (giant cell tumor: GCT) に類似した組織像を呈する非常にまれな悪性腫瘍である^{1,2)}。単核の短紡錘形腫瘍細胞の増生に混在して多数の破骨型巨細胞が認められ, 腫瘍と接する尿路上皮にはしばしば典型的な非浸潤性, または浸潤性の尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma: UC) が認められる。内臓型の GCT や, 巨細胞を伴う特殊型の UC との鑑別が必要となってくるが, OUCUT の疾患概念についてはいまだ完全に確立されているとは言い難い¹⁻³⁾。今回我々は OUCUT と考えられる 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: 70 代, 女性。

既往歴: 両下腿骨折。

嗜好歴: 喫煙なし, 飲酒なし。

職業歴: 美装。

家族歴: 父親が肝臓癌。

現病歴: 当院初診の 2ヶ月前, 肉眼的血尿を主訴に前医を受診した。腹部 CT で左腎盂腫瘍を指摘され当院に紹介された。逆行性腎盂尿管造影では膀胱内に腫瘍性病変はなく, 左腎盂に造影欠損部を認めた。分腎尿細胞診では多数の炎症性細胞と強い変性を伴う尿路上皮細胞が孤立性小集塊状に散見されたが, 悪性を示唆するほどの強い細胞異型は認められなかった。左腎盂尿管全摘術, リンパ節廓清術が施行された。

肉眼所見: 腎盂から内腔側へ突出する約 40×25 mm の腫瘍が認められた (図 1)。断面では比較的境界明瞭な白色充実性の結節で, 一部には少量の出血や壊死もみられた (図 2)。

組織学的所見: 腎盂から突出する結節は主として軽度から中等度の異型を呈する単核の短紡錘形細胞の増殖で構成されており, 間質には毛細血管の拡張と赤血球の漏出が認められた。壊死を認める部位もあった。また, 紡錘形単核細胞に混在して多数の破骨細胞様の多核巨細胞が認められた (図 3)。紡錘形単核細胞の核分裂像は約 2/10 HPF であった。腫瘍が腎盂から立ち上がる部位では低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌に覆われており (図 2B, 図 4A, B), 腫瘍表面の他の部位では UC が間質内に腺腔形成をしつつ浸潤し浸潤癌となっていた (図 4C, D)。ただ, これらの典型的な UC と紡錘形単核細胞の間には明確な移行像は認められなかった (図 4)。免疫組織化学では, 低異型度

A case of Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract

Masahiro Hishiyama¹, Naoko Aoki¹, Marino Nagata¹, Takumi Kumai¹, Takayuki Ohkuri¹, Kensuke Oikawa¹, Keisuke Sato², Hiroharu Sakurai², Shoji Kimura³, and Hiroya Kobayashi¹

¹Department of Pathology and ³School of Nursing, Asahikawa Medical University

²Department of Pathology, Asahikawa Kosei General Hospital



図1: 腫瘍の肉眼像。腎盂から内腔側へ突出する約40×25mmの腫瘍が認められた。

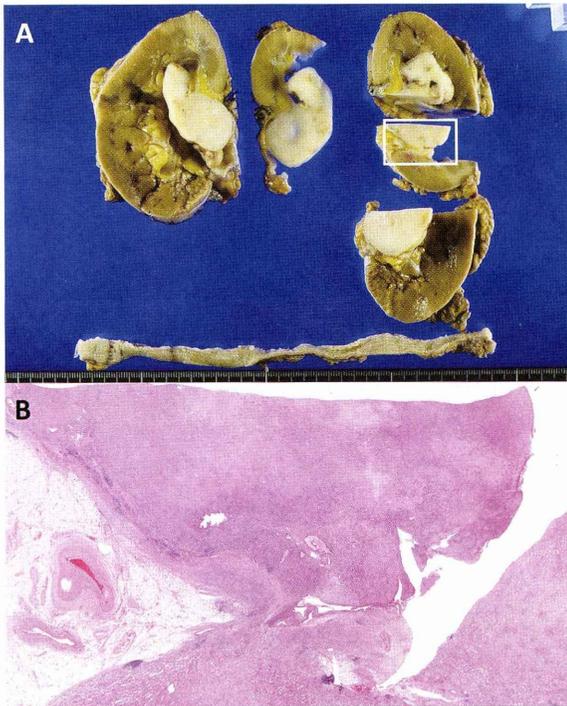


図2: A) 固定後の断面。比較的境界明瞭な白色充実性の結節で、一部には少量の出血もみられた。B) 腫瘍断面のルーベ像。部位はA)の白枠内である。

非浸潤性乳頭状尿路上皮癌、またUCの浸潤部位ではAE1/AE3, CK7などの上皮性マーカーが陽性でありvimentinは陰性だった(図4)。紡錘形単核細胞の領域ではvimentin, CD68, p63, α -SMAが陽性, AE1/AE3, CK7などの上皮系マーカーが一部陽性であった(図4, 図5)。MIB-1 indexは30~40%, p53は一部陽性であった。破骨細胞様巨細胞ではvimentin, CD68が陽性であったが上皮性マーカーは陰性であった(図

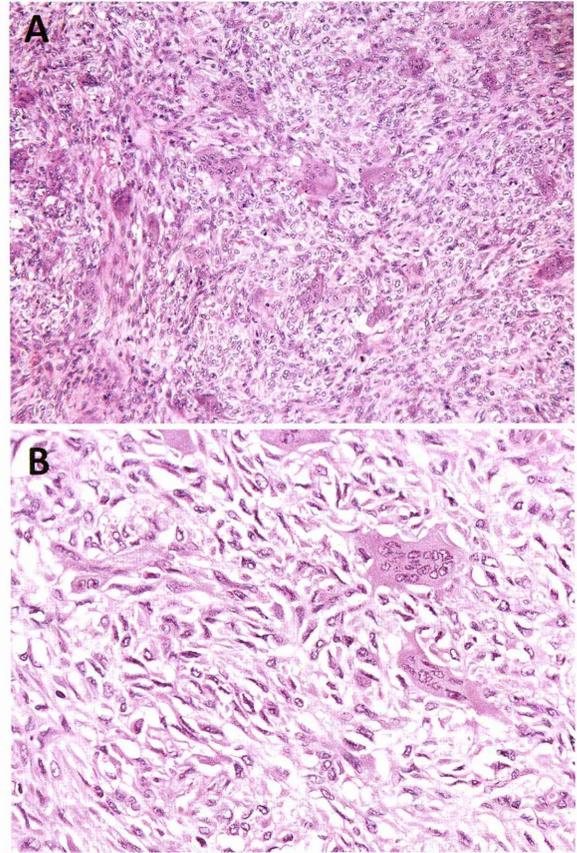


図3: A) 腫瘍の中拡大像。B) 腫瘍の強拡大像。軽度から中等度の異型を呈する単核の短紡錘形細胞の増生で構成されており、紡錘形単核細胞に混在して多数の破骨細胞様の多核巨細胞が認められた。

5)。以上の所見より本症例をOUCUTと診断した。免疫組織化学のまとめを表1に示す。

経過: 術後12ヶ月が経過したが膀胱内に三回低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌が認められTUR-Btにより治療された。CTによる検索では局所、全身に明らかな再発や転移は認められていない。

考察

本症例はGCT類似の紡錘形単核細胞の増生と反応性と考えられる破骨細胞型巨細胞の増生を特徴とする腫瘍でありOUCUTと診断した。「破骨細胞型巨細胞を伴う癌(carcinoma with osteoclast-type giant cells)」については、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第1版⁴⁾の浸潤性尿路上皮癌特殊型⑩巨細胞型の項の中で言及されている。しかしながら、「大型の上皮性腫瘍性巨細胞の出現する巨細胞型」とは区別されるべき腫瘍との解説があるのみで、現在のところ独立した組織型としては分類されていない。本症例における紡錘形細

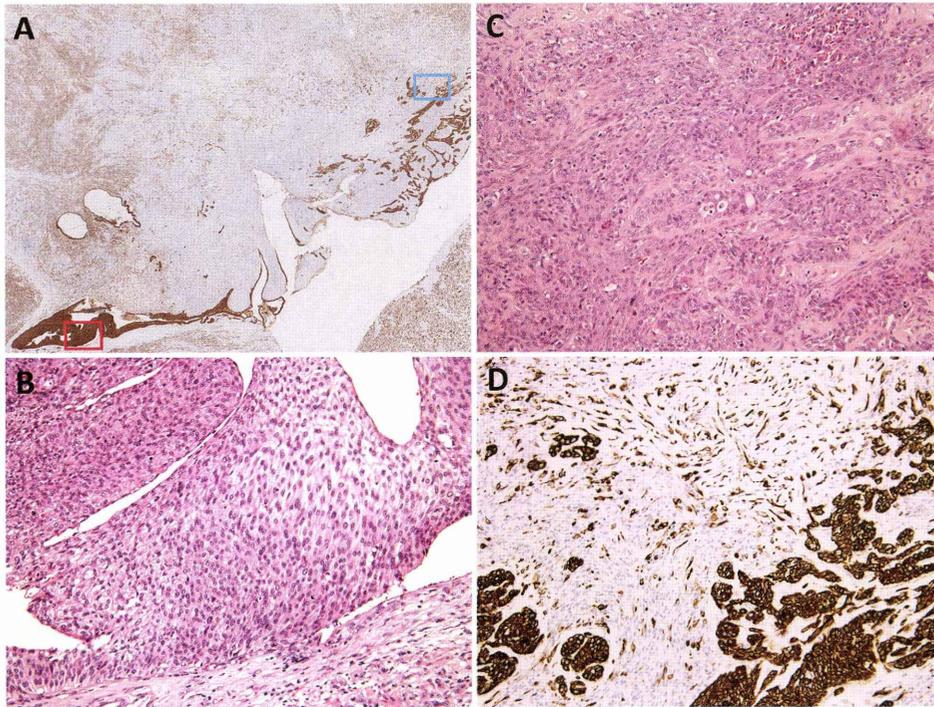


図4: A) 腫瘍の免疫組織化学所見 (AE1/AE3) の弱拡大像。腫瘍が腎盂から立ち上がる部位では低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌に覆われている。紡錘形細胞も AE1/AE3 陽性である。B) A の赤枠内の拡大像の HE 染色。低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌が認められる。C) A の青枠内の拡大像の HE 染色。部分的に UC が間質内に腺腔形成をしつつ浸潤している。D) C の AE1/AE3 染色。UC と紡錘形細胞との間にははっきりとした移行像は認められない。

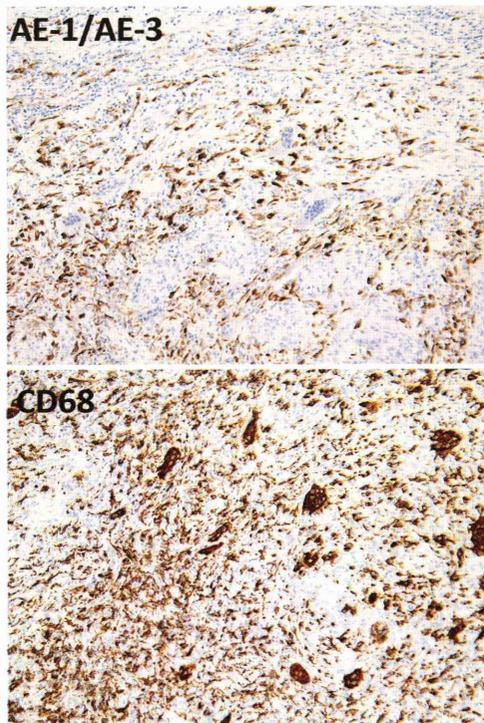


図5: 腫瘍の免疫組織化学所見 2 (AE1/AE3, CD68)。紡錘形単核細胞は AE1/AE3 陽性 CD68 陽性である。破骨型巨細胞は AE1/AE3 陰性、CD68 陽性である。

胞の増生からは同規約の浸潤性尿路上皮癌特殊型 ⑨ 肉腫様型への分類も考慮されると考えられるが、本症例で増生している紡錘形単核腫瘍細胞の異型は比較的軽度で、高異型度のもや奇怪核など通常の高悪性度の肉腫様成分として認められる組織像とは異なっている。また本症例では浸潤性尿路上皮癌が認められたものの、紡錘形単核腫瘍細胞との間に中間型の細胞はなく両者間にはっきりとした移行像は認められなかった。この組織像は 1968 年に Rosai らが「GCT に似た腭腺房細胞癌の一種」として報告し、疾患概念が確立した「破骨様巨細胞を伴う腭未分化癌」と非常に類似している⁵⁾。破骨様巨細胞を伴う腭未分化癌は種々の異型を示す単核の腫瘍細胞の増殖と非腫瘍性の破骨細胞から構成される。腭上皮内腫瘍性病変や分化型管状腺癌の併存を認めるが、これら上皮性病変と単核細胞未分化癌の間には、明確な移行像を示さない。

Baydar らは 2006 年に尿路に発生する GCT に類似した組織像を呈する悪性腫瘍である OUCUT を新たな疾患概念として提唱した¹⁾。組織学的には骨や腱鞘に発生する GCT によく似ており、単核の軽度から中等度の異型を有する紡錘形腫瘍細胞がシート状から結節性に増殖し、破骨細胞様巨細胞が混在する像を呈す

表1: 免疫染色の結果

	尿路上皮癌	紡錘形単核細胞	破骨様巨細胞
AE1/AE3	(+)	(+: focal)	(-)
EMA	(+)	(+: 少数)	(-)
CK7	(+)	(+: focal)	(-)
CK20	(-)	(-)	(-)
CK5/6	(+: 基底部)	(-)	(-)
CK8	(+)	(+: focal)	(-)
CK19	(+)	(+: 少数)	(-)
CKHMW	(+)	(+: focal)	(-)
Vimentin	(-)	(+)	(+)
C68 (KP-1)	(-)	(+)	(+)
CD68 (PG-M1)	(+: 散在性)	(+: 大部分)	(+)
S-100 タンパク	(-)	(-)	(-)
P63	(+: 基底部)	(+)	(-)
CD10	(+: focal)	(+: focal)	(-)
α -SMA	(-)	(+)	(-)
CD56	(-)	(+: focal)	(-)
c-kit	(-)	(-)	(-)
bcl-2	(-)	(+: focal)	(+)
AFP	(-)	(-)	(-)
β -hCG	(-)	(-)	(-)
CD45	(-)	(+: focal)	(+)
MIB-1	(30~40%)	(30~40%)	(-)
p53	(+)	(+: focal)	(-)

る^{1,2)}。間質は血管に富みしばしば赤血球溢出が認められ、壊死を伴う場合もある。免疫組織化学的には単核の紡錘形腫瘍細胞はAE1/AE3, EMAなど上皮系のマーカーに陽性となり、GCTで出現する紡錘形細胞とは異なって上皮由来が示唆される。一方、出現している破骨型巨細胞には上皮系マーカーは陰性であり、またCD68陽性のことから、組織球由来の非腫瘍性、反応性のものと考えられる。特徴的なのは、これらの単核の紡錘形腫瘍細胞の増殖に接して、しばしば上皮内癌や高悪性度の非浸潤性尿路上皮癌が認められることである。しかし、これらの上皮性腫瘍成分と単核の紡錘形腫瘍成分との間に、はっきりとした移行像は認められない。

一方、Baydarらの提言とは異なって、Behzatogluらは、OUCUTを一元論ではなくUCとGCTの併存と考え、別々に規定されるべきであるという立場をとっている³⁾。症例によっては出現している紡錘形単核細胞で上皮系マーカーが陰性の場合があることを、根拠の一つとしている。実際、Baydarらの報告でも6例中2例では増生している紡錘形単核細胞に上皮系マーカーが陰性であった。しかしながら、我々は併存するUCがあり、増生している紡錘形単核細胞に上皮系マーカーが陽性となる症例についてはGCTの併存、または衝突ではなく一元的にOUCUTと考えたい。つまりOUCUTは①併存するUCがあり、②UCと紡錘形単核細胞に明確な移行像はなく、③GCT類似の

表2: 過去の報告の予後と転帰

死亡例			
Molinie <i>et al.</i> (1997)	69/M	腎盂	8ヶ月後死亡(肺・肝転移)
Baydar <i>et al.</i> (2006)	65/M	腎盂	15ヶ月後死亡(肺転移)
Baydar <i>et al.</i> (2006)	39/M	腎盂	10ヶ月後死亡(局所再発・肝・胸膜転移)
Baydar <i>et al.</i> (2006)	82/M	腎盂	5ヶ月後死亡(肺転移)
Baydar <i>et al.</i> (2006)	67/M	膀胱	12ヶ月後死亡
無病生存例			
Zukerberg <i>et al.</i> (1990)	75/F	膀胱	12ヶ月
Zukerberg <i>et al.</i> (1990)	65/M	膀胱	2ヶ月
Akhtar <i>et al.</i> (1999)	55/F	腎盂	6ヶ月
Zanella <i>et al.</i> (2000)	73/M	腎盂	24ヶ月
Zanella <i>et al.</i> (2000)	69/M	腎盂	30ヶ月
McCash <i>et al.</i> (2010)	57/F	腎盂	42ヶ月
McCash <i>et al.</i> (2010)	64/F	腎盂	18ヶ月
Kawano <i>et al.</i> (2011)	88/M	膀胱	14ヶ月

像をとる紡錘形単核細胞には上皮系マーカーが発現し、④ 非腫瘍性の破骨型巨細胞が多数混在するものであると考える。

腫瘍の形態変化や悪性度、浸潤能に関して、近年、上皮-間葉転換 epithelial-mesenchymal transition (EMT) という概念が提唱されてきている。Kawano らは OUCUT において尿路上皮癌が併存すること、紡錘形単核細胞領域において、上皮系のマーカーと同時に α SMA, HHF35, CD56, nestin, S-100 タンパク, synaptophysin が陽性になることから EMT が起きている可能性について言及している⁶⁾。本症例でも紡錘形単核細胞の領域において AE1/AE3 とともに CD56 や α SMA が陽性となる部位が認められた。腫瘍の発生機序や内臓型 GCT との鑑別を考えるうえで興味深い所見である。

表2に腎盂、膀胱に発生した破骨細胞型巨細胞を伴う腫瘍で紡錘形単核細胞がケラチンまたは EMA が陽性を示し、UC をともなってはっきりと巨細胞腫とは区別されうると考えられる腫瘍のうち転帰のわかったものについてまとめた(表2)^{1,7)}。そのうち Baydar らの症例4例を含む5例は死の転帰をとっていた。死亡までの中央値は10ヶ月である。転帰を調べうることのできた他の8例では長期の無病生存期間が得られている。膀胱における破骨様巨細胞を伴う膀胱未分化癌の症例の一つでは、遠隔転移部位には紡錘形腫瘍細胞成分ではなく腺癌成分のみが認められおり、予後に関しては併存する浸潤癌の成分によって規定される可能性が示唆されている⁸⁾。膀胱においても併存する尿路上皮癌が予後を規定している可能性がある。本症例では紡錘形腫瘍細胞が腎臓に浸潤する部位があり、深達度としては pT3 であったが現在まで局所再発や転移などは認められていない。OUCUT と肉腫様癌では組織学的特徴が重なる部分があるため、過去に sarcomatoid carcinoma と診断された疾患の中には OUCUT が含まれていた可能性が考えられる。OUCUT は UC と GCT との併存であるという立場をとる Behzatoglu らは“undifferentiated”という言葉が OUCUT を規定するのに過剰な印象をあたえると指摘している³⁾。表2に示したように、近年になって長期の無病生存率が保たれている例が報告されてきているため、予後の観点からも OUCUT を肉腫様癌とは分けて検討する必要性があると考えられる。今後更なる症例の蓄積と長期の観察期間が必要である。

謝 辞

本論文の要旨は第162回日本病理学会北海道支部学術集会で発表した。参加者各位の質疑と、特に札幌医科大学 長谷川匡先生のご助言に深謝いたします。

文 献

- 1) Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol*. 2006; 19(2): 161-171.
- 2) Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathology*. 2012; 44(5): 407-418.
- 3) Behzatoğlu K, Durak H, Canberk S, Aydin O, Huq GE, Oznur M, *et al.* Giant cell tumor-like lesion of the urinary bladder: a report of two cases and literature review; giant cell tumor or undifferentiated carcinoma? *Diagn Pathol*. 2009; 4: 48.
- 4) 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. 東京: 金原出版; 2011. p. 93-94.
- 5) Rosai J. Carcinoma of pancreas simulating giant cell tumor of bone. Electron-microscopic evidence of its acinar cell origin. *Cancer*. 1968; 22(2): 333-344.
- 6) Kawano H, Tanaka S, Ishii A, Cui D, Eguchi S, Hashimoto O, *et al.* Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study. *Pathol Res Pract*. 2011; 15; 207(11): 722-727.
- 7) McCash SI, Unger P, Dillon R, Xiao GQ. Undifferentiated carcinoma of the renal pelvis with osteoclast-like giant cells: a report of two cases. *APMIS*. 2010; 118(5): 407-412.
- 8) 伊藤しげみ, 佐藤郁郎, 蛇江 誠, 山並秀章, 笹野公伸. 破骨細胞様巨細胞を伴う膀胱未分化癌の1例. *診断病理*. 2013; 30(1): 46-52.

別刷請求先:

〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1
旭川医科大学病理学講座免疫病理分野
青木 直子

(論文受付 2014年8月28日)

(採用決定 2014年12月24日)