

症例報告

『豊富な粘液様間質を伴った腎盂尿路上皮癌の一例』 —尿細胞診における泡沫状細胞の意義—

鎌倉 佳子(CT)¹⁾

松山 友彦(CT)¹⁾、小林 史孝(CT)¹⁾、政 俊行(MT)¹⁾、吉田 朋子(CT)¹⁾

藤井 智美(MD)^{2),3)}、高野 将人(MD)²⁾、島田 啓司(MD)²⁾

1)市立奈良病院 臨床検査室

2)同上 病理診断科

3)奈良県立医科大学 病理診断科

1. 抄録

背景：尿中に泡沫状の細胞が出現した場合、通常はマクロファージや淡明細胞型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma：以下RCC）や空胞変性した尿路上皮細胞、尿細管上皮細胞等の良性細胞との鑑別が必要となるが、今回我々は異型の乏しい泡沫状の腎盂尿路上皮癌細胞が出現する症例を経験したので報告する。

症例：70代、女性。腹部超音波検査、造影CT等よりRCCを疑われたが、腎盂尿路上皮癌との鑑別のために尿細胞診（自然尿）が提出された。顕微鏡的血尿と多数の細菌、炎症を背景に、泡沫状の細胞を認めた。RCCの可能性のあるものの、異型に乏しく、鑑別困難と判定した。

後日、腎盂尿管全摘術が施行された。左腎盂から腎盂尿管移行部にかけて広範囲に乳頭状隆起性腫瘍が認められた。組織学的に豊富な粘液様間質を伴った浸潤性腎盂尿路上皮癌を観察し、PAS染色、Alcian blue染色陽性であった。また、同間質に浮遊する様に泡沫状の腎盂尿路上皮癌細胞を確認した。

結論：「豊富な粘液様間質を伴う浸潤性腎盂尿路上皮癌」では、尿中にAlcian blue陽性を示す、異型の乏しい泡沫状の腎盂尿路上皮癌細胞が出現する。

Keywords：尿路上皮癌、Alcian blue、粘液様間質、泡沫状の細胞

2. 本文

I 緒言

腎盂から腎実質へ高度に浸潤した悪性腫瘍では、術前に画像診断で組織型を推定することが困難であり、尿細胞診での鑑別が重要となる。

細胞診では、それぞれの悪性腫瘍の特徴的所見によって鑑別するが、通常の尿路上皮癌でみられる所見とは異なった、泡沫状で異型の乏しい腎盂尿路上皮癌細胞が出現した、「豊富な粘液様間質を伴う浸潤性腎盂尿路上皮癌」の症例を経験した。

尿中剥離細胞や手術材料を用いた臨床細胞学的検討について、若干の文献的考察も加えて報告する。

II 症例

症例：70代 女性

既往歴：子宮癌、高脂血症、両側変形性膝関節症
現病歴：近医整形外科にて尿潜血（+++）で経過観察されていた。造影CTでは、尿路異常なしで一旦終診した。3年後に血尿が続くため、当院腎臓内科に紹介され、腹部超音波検査にて腎腫瘍を疑われた。造影CTにより左腎腫瘍を指摘され（図1）、RCC疑いにて当院泌尿器科に紹介された。RCCと腎盂尿路上皮癌の鑑別のために尿細胞診（自然尿）を提出された。泡沫状の細胞の出現でRCCとの鑑別困難と判定をした。後日、RCCまたは腎盂尿路上皮癌として腎尿管全摘術が施行された。

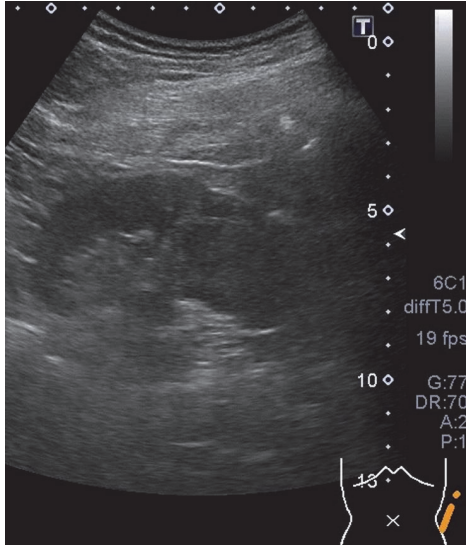


図1) 腹部超音波検査およびCT画像
左腎上極部に腫瘤がみられた。CTでは腫瘍の腎杯腎盂内への進展が疑われた。

Ⅲ術前尿細胞診所見

顕微鏡的血尿と細菌・炎症を背景に、異型に乏しい泡沫状の細胞を小集塊または孤立散在性に少数認めた。泡沫状の細胞はN/C比は低いものの、核縁不整を認め、一部で核小体を認めた(図2 a-c)。また、周囲には異型に乏しい紡錘形尿路上皮細胞が出現していた(図2 d)。低異型度のRCCやマクロファージ等を鑑別に挙げ、鑑別困難と判定した。

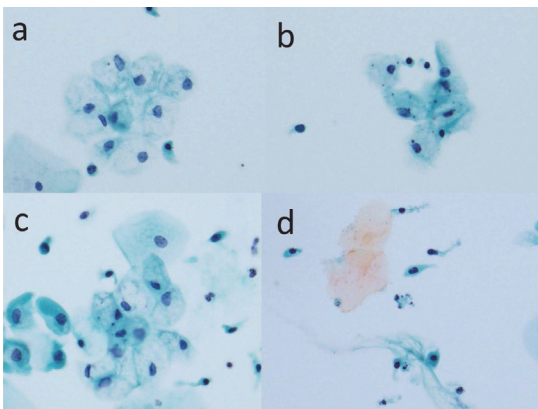


図2) 術前尿細胞診LBC標本 (Pap x400)
a-c) 泡沫状の細胞が出現した。d) 周囲には、異型に乏しい紡錘形尿路上皮細胞が出現していた。

Ⅳ組織診断所見

左腎上極～下極の腎杯、腎盂尿管移行部にかけて広範囲に乳頭状腫瘍を認めた(図3)。組織学的には、繊維血管軸を伴い、外向性乳頭状～内反性に増殖する異型尿路上皮細胞を認め、所々に凝固壊死を伴っていた。また、部分的に間質を伴う領域が認められた。左腎上部では、粘液様間質がとくに豊富で、泡沫状の尿路上皮癌細胞を確認できた(図4)。「豊富な粘液様間質を伴った浸潤性腎

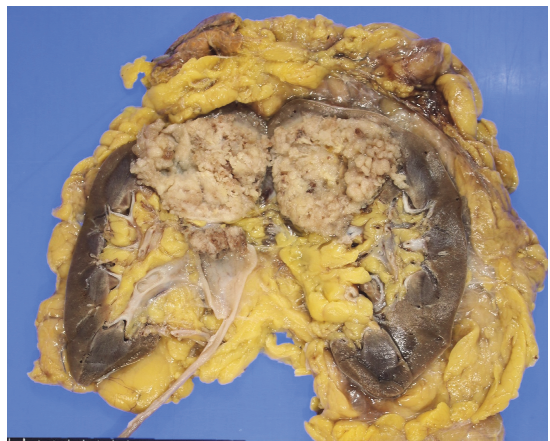


図3) 左腎尿管摘出手術標本
左腎上極～下極の腎杯、腎盂尿管移行部にかけて広範囲に乳頭状隆起性腫瘍を認めた。

盂尿路上皮癌」と診断した。

なお、粘液様間質は、PAS染色、Alcian blue染色陽性（ヒアルロニダーゼ消化試験Alcian blue染色陰性）であった（図5）。PAS染色では、一部において弱陽性～陰性であった。

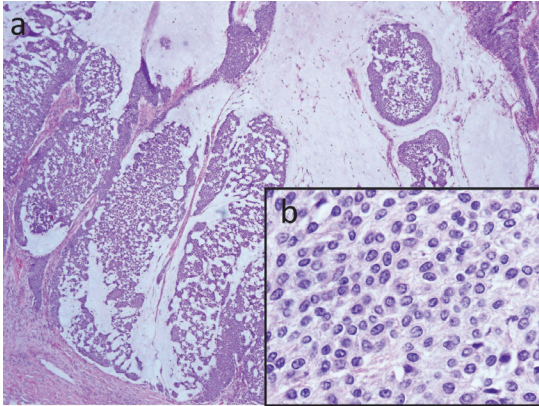


図4) 摘出組織標本 (HE a) x20 b) x400)
HE標本上、左腎上部では粘液様間質がとくに豊富で、泡沫状の腎盂尿路上皮癌細胞を確認できた。

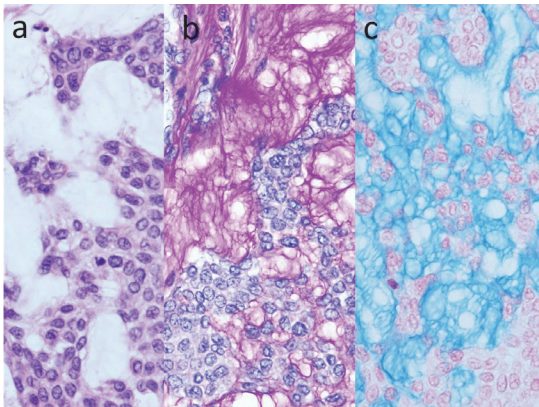


図5) 摘出組織標本 (a) HE x400 b) PAS x400 c) Alcian blue x400)
背景の粘液様物質はPAS染色、Alcian blue染色陽性であることから、純粋な粘液ではなく、ヒアルロン酸等を含む粘液様間質と考えられる。

V 術前細胞診と組織診断との比較・検討

腫瘍圧挫標本では、粘液様間質とともに紡錘形の細胞と泡沫状の細胞を確認できた（図6）。集塊は紡錘形等の通常の尿路上皮癌の所見がみられたが、集塊周辺の細胞や、剥離し粘液様間質にからまった細胞は、細胞質が泡沫状の傾向であり、尿

に出現していた細胞と類似した形態を示していた（図7）。LBC標本でも、ホルマリン固定後に収集したため濃染傾向ではあるが、同様の泡沫状の細胞を確認できた（図8）。

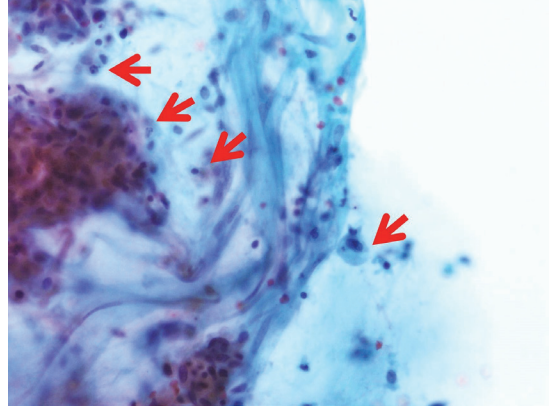


図6) 摘出検体の腫瘍圧挫標本 (Pap x400)
粘液様間質とともに紡錘形の細胞と泡沫状の細胞（矢印部）を確認できた。

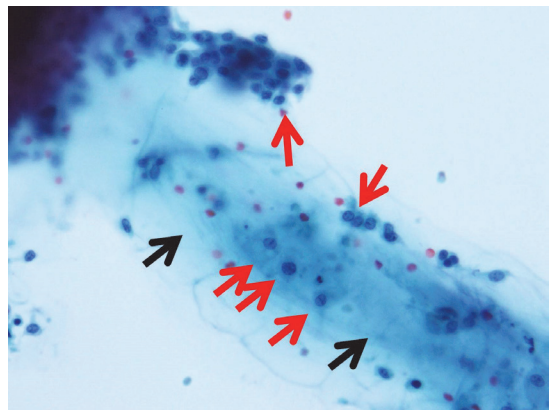


図7) 摘出検体の腫瘍圧挫標本 (Pap x400)
集塊周辺の細胞や、剥離し粘液様間質（黒矢印）にからまった細胞は、細胞質が泡沫状の傾向であり、尿に出現していた細胞と類似した形態を示していた（赤矢印：泡沫状の細胞）。

摘出検体組織標本とそのLBC標本について、免疫染色を行った。周囲の紡錘形尿路上皮細胞、泡沫状の細胞ともにCK 7、GATA 3に陽性を示した（図9 a-d）。GATA 3は核抗原を標的とし、LBC標本では変性や固定などの影響で染色むらが生じたが、明らかに陽性を示す泡沫状の細胞を確認できた。

次に、摘出検体のLBC標本について特殊染色を

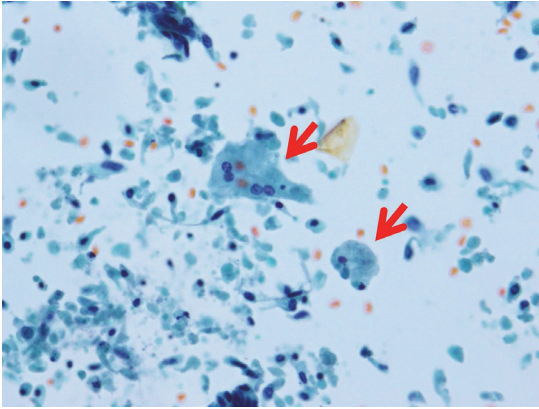


図8) 摘出検体から採取したLBC標本 (Pap x400) LBC標本でも、ホルマリン固定後に収集したため濃染傾向ではあるが、同様の泡沫状の細胞を確認できた (赤矢印)。

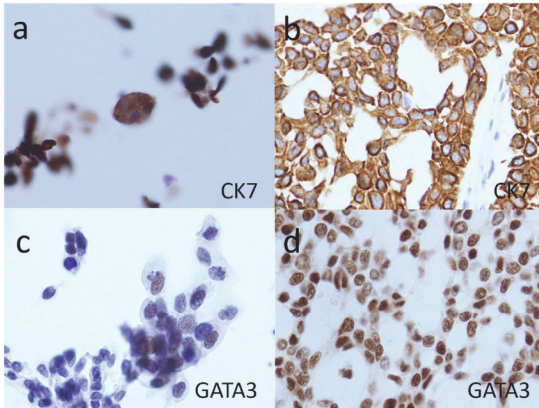


図9) 摘出検体から採取したLBC標本および摘出組織標本 (a) LBC標本CK7 x400 (b) 摘出組織標本CK7 x400 (c) LBC標本GATA3 x400 (d) 摘出組織標本GATA3 x400) 周囲の紡錘形尿路上皮細胞、泡沫状の細胞ともにCK7、GATA3に陽性を示した。LBC標本では染色むらが生じたが、明らかに陽性を示す泡沫状の細胞を確認できた。

行った。泡沫状の細胞は細胞質にPAS染色、Alcian blue染色ともに強陽性を示した (図10a-b)。また、紡錘形の細胞はともに陰性または弱陽性を示した。なお、May-Grunwald Giemsa染色で細胞質に異染性は確認できなかった (図10c)。

以上より、尿中に出現していた泡沫状の細胞は剥離した粘液様間質を産生する尿路上皮癌細胞であると考えた。

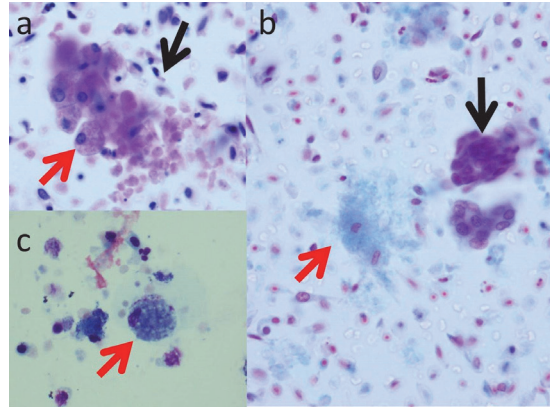


図10) 摘出検体から採取したLBC標本 (a) PAS x400 (b) Alcian blue x400) 術前尿細胞診スミア (c) May-Grunwald Giemsa x400) 泡沫状の細胞の細胞質はPAS染色、Alcian blue染色ともに強陽性を示した (a-b: 赤矢印)。紡錘形細胞は陰性または、弱陽性を示した (a-b: 黒矢印)。術前尿細胞診においてMay-Grunwald Giemsa染色では、異染性はみられなかった (c: 赤矢印)。

VI 考察

術前の組織型推定は、同じ腎摘出術が施行されるとしても、術前治療など選択肢が増え、治療方針の早期決定に役立つと考える。

尿路上皮癌の組織型推定には、尿細胞診が活用される¹⁻³⁾。尿路上皮癌以外では、尿中に腫瘍細胞が出現することはほとんどない。RCCに代表される腎実質腫瘍では、尿細胞診よりも画像診断が有用とされる¹⁻³⁾。しかし、腎実質腫瘍の中でも高度浸潤症例では、腎盂尿路上皮癌どころか炎症との鑑別できえ、画像診断のみでは推定困難な場合がある。このような場合でも尿路への浸潤さえあれば、尿路上皮癌と同様に尿細胞診が有効な手段となる。他の手段として腎生検が行われるが、侵襲が強く、播種の高リスクが高い。侵襲がなく簡便であるがゆえに、腎実質腫瘍と強く疑われる場合においても尿路上皮癌との鑑別のために、画像診断に加えて尿細胞診を行うことが望ましいと考える。

尿路上皮癌は、「腎盂、尿管、膀胱癌取り扱い規約」により腫瘍の増殖形態による分類に基づき、平坦状病変・乳頭状病変・非浸潤性病変・浸潤性

病変に分けられる⁴⁾。異型の程度や変性の影響等により、鑑別を要することもあるが、一般的に尿路上皮癌を発見することは容易であるとされる⁵⁾。しかし、本症例の検討から一般的な形態とは異なる、泡沫状の腎盂尿路上皮癌細胞が存在していることが分かった。通常、尿中に泡沫状の大型異型細胞が出現した場合にはRCCを疑うが、RCC細胞は尿中に排泄されにくく、低異型度になるほど、マクロファージや空胞変性した尿路上皮細胞、尿管上皮細胞など良性細胞との鑑別が難しい。それに加えて、本症例のような尿路上皮癌も鑑別に上げる必要がある。

本症例での泡沫状の細胞は、「豊富な粘液様間質を伴う浸潤性腎盂尿路上皮癌」の粘液様間質を産生する尿路上皮癌細胞である。尿路上皮癌に粘液様間質を伴うことは組織学的には珍しいことではなく、間質性反応のひとつとされる⁶⁾。この泡沫状の細胞は粘液様間質とともに剥離しやすく、先行して尿中に出現することが予想される。そこで、粘液様間質の成分に含まれる酸性ムコ多糖体のAlcian blue陽性の確認により、鑑別することを考えた。

尿路上皮細胞は、正常でも粘膜の内腔面に、酸性ムコ多糖体を産生する機能がある。酸性ムコ多糖体は抗細菌作用があると報告されており、粘液膜として、防護壁の役割をしている⁷⁾。また、尿中ヒアルロン酸が膀胱癌のマーカーとして腫瘍の診断や治療の効果判定に使用できると報告されているほど、尿路上皮細胞が癌化することによって、粘液様間質を伴わない場合でも、酸性ムコ多糖体のとくにヒアルロン酸の産生が高まるとされる⁷⁻⁸⁾。

癌細胞による産生のため、本症例のようなPAS染色で染まる糖成分の混在など粘液様間質の成分が一定しないことも予想できる。しかし、豊富な粘液様間質の産生細胞そのものである泡沫状の細胞をAlcian blue染色であれば、微細で微量な酸性ムコ多糖体の染め分けができる。ルーチン業務でも可能で簡便な特殊染色であり、泡沫状の細胞の証明に適していると考えられる。

耳下腺などに発生した多形腺腫のように、周囲

に漏出した粘液様間質自体をMay-Grunwald Giemsa染色で証明する方法が選択肢に挙げられる。しかし、直接穿刺とは異なり、尿検体であることが問題である。本症例でもPapanicolaou染色、May-Grunwald Giemsa染色ともに明らかな粘液様物質の存在は確認できなかった。尿素やアンモニア等の尿成分によるpHの変化だけでなく、細菌や炎症細胞による分解を受けるため、消失すると推測する。尿変性が直接的に影響しにくい、細胞内に存在する酸性ムコ多糖体を証明することが重要である。

Ⅶまとめ

浸潤性尿路上皮癌に粘液様間質を伴うことは珍しくはない。その粘液様間質を産生する泡沫状の細胞は剥離しやすいため、先行して尿中に出現することが予想される。よって、泡沫状の細胞の存在と、そのAlcian blue染色陽性所見は尿路上皮癌を強く示唆するものである。尿細胞診は、簡便な特殊染色を追加することで腎実質腫瘍との鑑別を含めた組織型推定に活用できる。

Ⅷ参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会編.腎盂・尿管癌診療ガイドライン2014年版 メディカルレビュー社.2014; 18-26
- 2) 日本泌尿器科編 日本放射線腫瘍学会協力.膀胱癌診療ガイドライン2015年版 医学図書出版株式会社.2015; 9-16
- 3) 日本泌尿器科学会編.腎癌診療ガイドライン2017年版 メディカルレビュー社.2017; 5,13-15,23-29
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編.腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 金原出版.2011; 79-109
- 5) 松浦成昭:監修 南雲サチ子,森井英一:編著 .実践細胞診テキスト-初心者からエキスパートまで- 大阪大学出版会.2016; 297-326
- 6) WHO classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 4th

Edition.2016 : 80-98

- 7) 馬場志郎.膀胱癌診断における尿中ヒアルロン酸定量の意義-Ⅱ膀胱癌患者におけるヒアルロン酸尿症 日本泌尿器科学會雑誌.1983 ; 74卷 8号 : 1362-1369
- 8) 馬場志郎,早川正道,中沢和子,他.尿路悪性腫瘍患者の尿中酸性ムコ多糖体排泄量とその組成分布 日本泌尿器科学會雑誌.1983 ; 74卷 1号 : 39-45