

〈症例報告〉

形態学的に骨髄腫細胞との鑑別に苦慮した plasmacytoid な形態を示した膀胱癌の多発骨転移の1例

佐野 史典¹⁾, 横井 桃子¹⁾, 松本 誠司¹⁾, 安井 晴之進¹⁾, 内田 圭一¹⁾,
清水 里紗¹⁾, 廣瀬 匡¹⁾, 竹内 麻子¹⁾, 徳永 博俊¹⁾, 近藤 敏範¹⁾,
松橋 佳子¹⁾, 藤田 雅一郎²⁾, 宮地 禎幸²⁾, 和田 秀穂¹⁾, 杉原 尚¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学,

2) 同 泌尿器科学

抄録 尿路上皮癌には、腫瘍細胞が形質細胞に酷似した形態を呈することがある。今回、形態学的に骨髄腫細胞との鑑別に苦慮した plasmacytoid な形態を示した膀胱癌の骨髄転移の一例を経験したので報告する。

症例は80歳代男性で、20XX年10月に蛋白尿と腎機能障害が出現し、精査にて多発性骨髄腫 (IgG- λ)、ISS II 期と診断され、BD 療法 (bortezomib+dexamethasone) を開始した。効果は良好で、3コース施行後には VGPR (very good partial response) に到達した。20XX+1年2月間歇的に認めていた血尿の精査を行い、細胞診や膀胱鏡検査から膀胱癌の併発を確認した。骨髄腫治療は中断し、膀胱癌治療を優先した。PET/CT 検査ではリンパ節やその他臓器への転移は認めず、6月に膀胱全摘術が施行された。術後は経過良好であったため、全身状態の回復を待ち、骨髄腫治療を再開する予定であった。しかし、9月末頃から腰痛が出現し、10月には腰痛の増強を認めたため再度 PET/CT 検査を施行したところ、多発する骨髄病変を認めた。骨髄腫の増悪を疑い骨髄検査を施行した。骨髄穿刺塗抹標本では、形質細胞様の異形細胞を多数認め、骨髄腫の増悪を推測させる所見であった。しかし同時に施行された骨髄腫関連検査では、IgG やその他の免疫グロブリンは正常であり、蛋白分画や免疫固定法でも M 蛋白は検出されなかった。骨髄生検の病理組織学的検査の結果、形質細胞様の異形細胞は尿路上皮系の腫瘍細胞であり、膀胱癌の骨転移と診断された。PET/CT 検査での多発骨髄病変は、多発性骨髄腫の増悪ではなく、膀胱癌の多発骨転移であった。

膀胱全摘後の再発は、遠隔転移が20~50%と遠隔転移が多く、遠隔転移部位として骨、リンパ節、肺、肝の順に多いと報告されている。そのため、骨髄塗抹標本検鏡の際、遭遇する可能性があり、骨髄腫細胞と見誤らないためには、免疫染色を含めた組織学的な検討、血清・尿の蛋白解析が必須と考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J44(1)57 (平成30年2月22日受理)

キーワード：膀胱癌、骨転移、骨髄腫細胞

緒言

尿路上皮癌には、腫瘍細胞が形質細胞に酷似

した形態を呈することがある¹⁾。今回、形態学的に骨髄腫細胞との鑑別に苦慮した膀胱癌の多

別刷請求先

佐野 史典

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学血液内科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1194

Eメール：sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

発骨転移の一例を経験したので報告する。

症 例

症例：80歳代，男性。

現病歴：20XX年10月に蛋白尿と腎機能障害が出現し，精査にてIgG- λ 型多発性骨髄腫（ISS II期）と診断した。BD(bortezomib+dexamethasone)療法を開始し，BD療法3コース施行後にはVGPR (very good partial response) に到達した（図1）。20XX+1年2月，間歇的に認めていた血尿の精査を行い，造影CTにて膀胱内腫瘤を認め（図2），尿細胞診と膀胱鏡検査から膀胱癌の併発を確認した。骨髄腫治療は20XX+1年1月を最後に中断し，膀胱癌治療を優先することとなった。全身精査にて筋層非浸潤性膀胱癌と考えられ，病期分類はpTa + CIS (N0・M0)，異型度分類はG3に分類された。EAU (European Association of Urology) ガイドラインの筋層非浸潤型膀胱癌リスク分類²⁾で

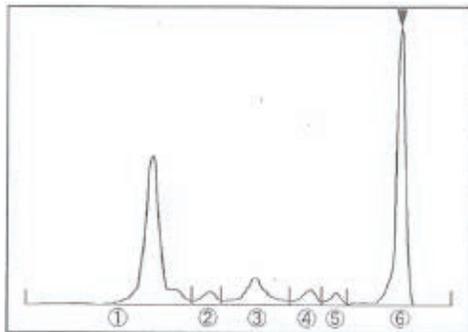
は，高進展リスク群であったため，20XX+1年6月膀胱全摘術を施行した。術後は経過良好であったため，全身状態の回復を待ち，骨髄腫治療を再開する予定であった。しかし，9月末頃から腰痛が出現し，10月には腰痛の増強を認めた。腰痛の精査目的にPET/CT検査を施行した所，脊椎や骨盤を含む多数の骨髄に集積の亢進を認めた（図3）。骨髄腫の増悪が疑われ，当科紹介となった。

身体所見：意識清明，体温36.9℃，血圧128/76mmHg，脈拍85回/分整。

眼瞼結膜に貧血を認めた。呼吸音は良好で喘鳴は聴取せず。心音は整で。雑音なし。腹部は平坦で軟，腸蠕動音は正常。肝脾は触知せず。表在リンパ節は触知せず。背部正中と骨盤周辺の痛みを認めた。

血液・尿検査所見を表に示す。白血球数は正常で，貧血と軽度の血小板減少があり，赤芽球を認めた。ALP，LDの高値があり，腎機能障

20XX年10月（初診時）



20XX+1年1月（BD療法3コース後）

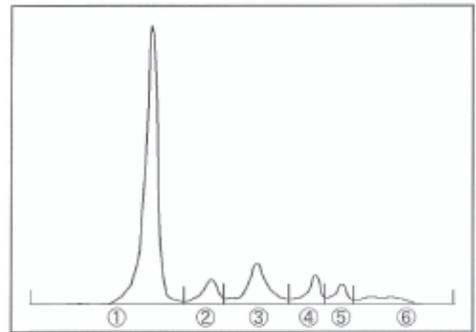


図1 血清蛋白分画：BD療法3コース後の蛋白分画ではMピークの消失を認めた。

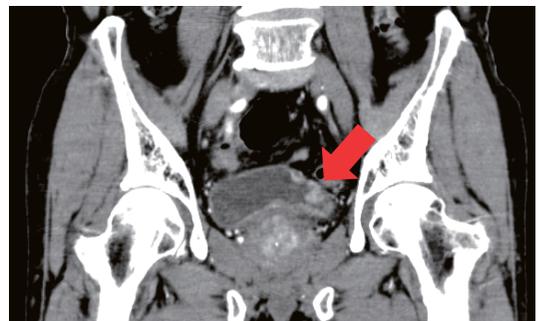
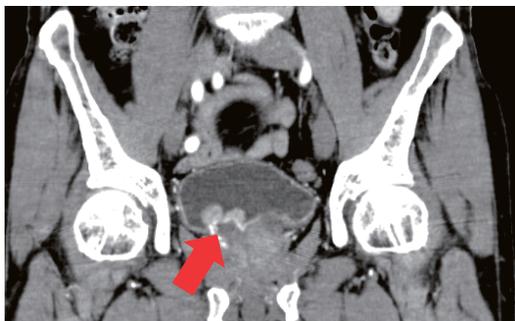


図2 膀胱造影CT：膀胱内に造影される多発腫瘤影を認めた。

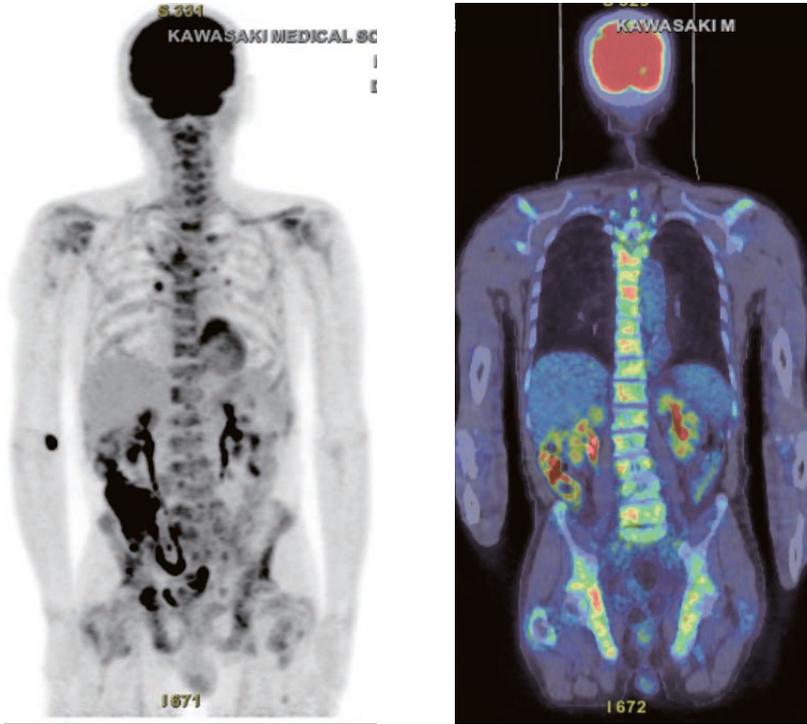


図3 PET/CT: 骨盤, 脊椎, 鎖骨と肋骨に多数の FDG 集積の亢進を認めた.

表 血液・尿検査

末梢血検査		生化学検査				尿検査	
WBC	4,770 / μ L	TP	7.2 g/dl	IgG	1,163 mg/dL	色調	麦わら
Blast	0	Alb	3.8 g/dl	IgA	196 mg/dL	混濁	2+
Promyelo	0	Glb	3.4 g/dl	IgM	98 mg/dL	pH	6.5
Myelo	1	T-Bil	0.4 mg/dl	β 2MG	4.4 μ g/dL	蛋白	1+
Meta	1	D-Bil	28 %	FL κ	29.2 mg/L	糖	-
Band	1	ALP	775 U/l	FL λ	22.0 mg/L	ケトン体	-
Seg	59	γ GIP	31 U/l	FL ratio	1.33	ビリルビン	-
Eosino	2	LD	459 U/l			潜血	3+
Baso	1	ALT	9 U/l			ウロビリノゲン	Normal
Mono	6	AST	28 U/l			尿蛋白定量	102mg/dl
Lympho	29 (%)	Crn	1.22 mg/dl				
ErythroBlast	1/100 wbc	UN	30 mg/dl				
RBC	375×10^4 / μ L	UA	10.9 mg/dl				
Hb	9.5 g/dL	Glu	113 mg/dl				
HCT	30.6 %	CRP	5.43 mg/dl				
PLT	13.1×10^4 / μ L	Na	141 mEq/l				
		K	4.4 mEq/l				
		Cl	101 mEq/l				
		Ca	10.5 mg/dl				

害の増悪を認めた. ALBの低値なくGlbは正常で, 各種免疫グロブリンも正常であった. FLC (free light chain) の κ/λ 比も大きな異常を認めなかった. 骨髄腫治療の再開ができておらず, 骨髄腫増悪の可能性を考え骨髄検査を施行

した. 骨髄穿刺はdry tapであり, わずかに採取した骨髄の塗抹標本を図4に示す. 標本上, 中型~大型で, 核は偏在化して存在し, 核小体を持った異形成の強い形質細胞様細胞を29%認めた. 塗抹標本の結果から, 骨髄腫の増悪を強

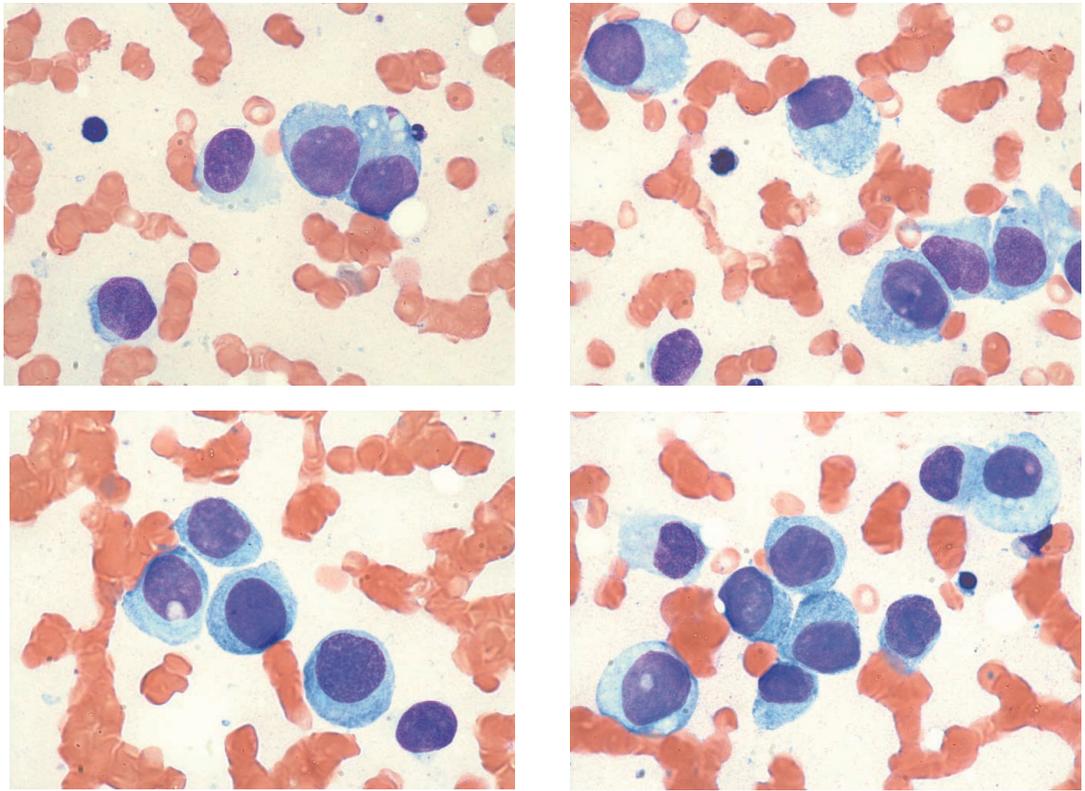


図4 骨髄穿刺塗抹標本：核は偏在し、核小体を持った異形成の強い形質細胞様細胞を認めた。

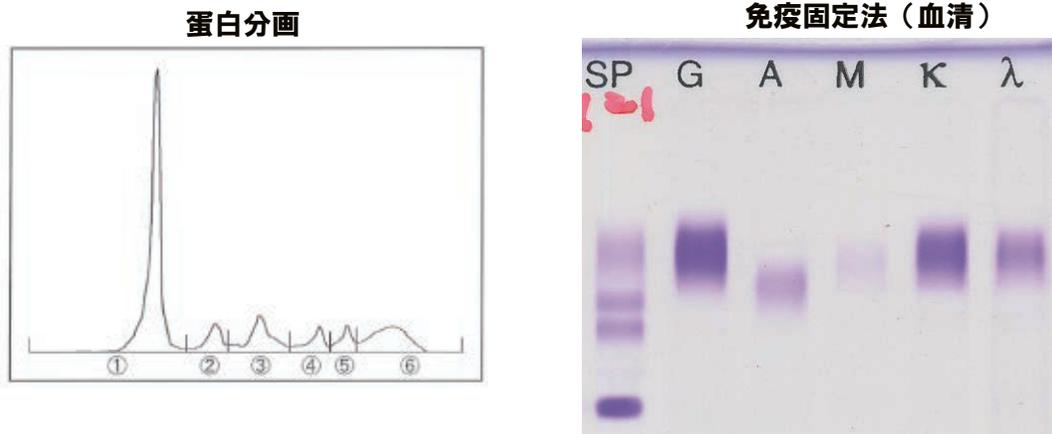


図5 蛋白分画・免疫固定法（血清）：M蛋白は認めなかった。

く疑った。しかし、後日判明した検査結果で、蛋白分画ではM蛋白を認めず、免疫固定法でもM蛋白は陰性であった（図5）。骨髄の生検標本を図6に示す。強い線維化を伴い、異形細胞が認められた。それらの細胞の免疫染色は、

CD138とS100P陽性であり、サイトケラチン7陽性、GATA 3も軽度陽性であった。尿中細胞診でも、骨髄同様の異形細胞を認めた（図7）。以上の所見から、骨髄腫の増悪ではなく、膀胱癌の多発骨転移と診断した。膀胱全摘時の膀胱

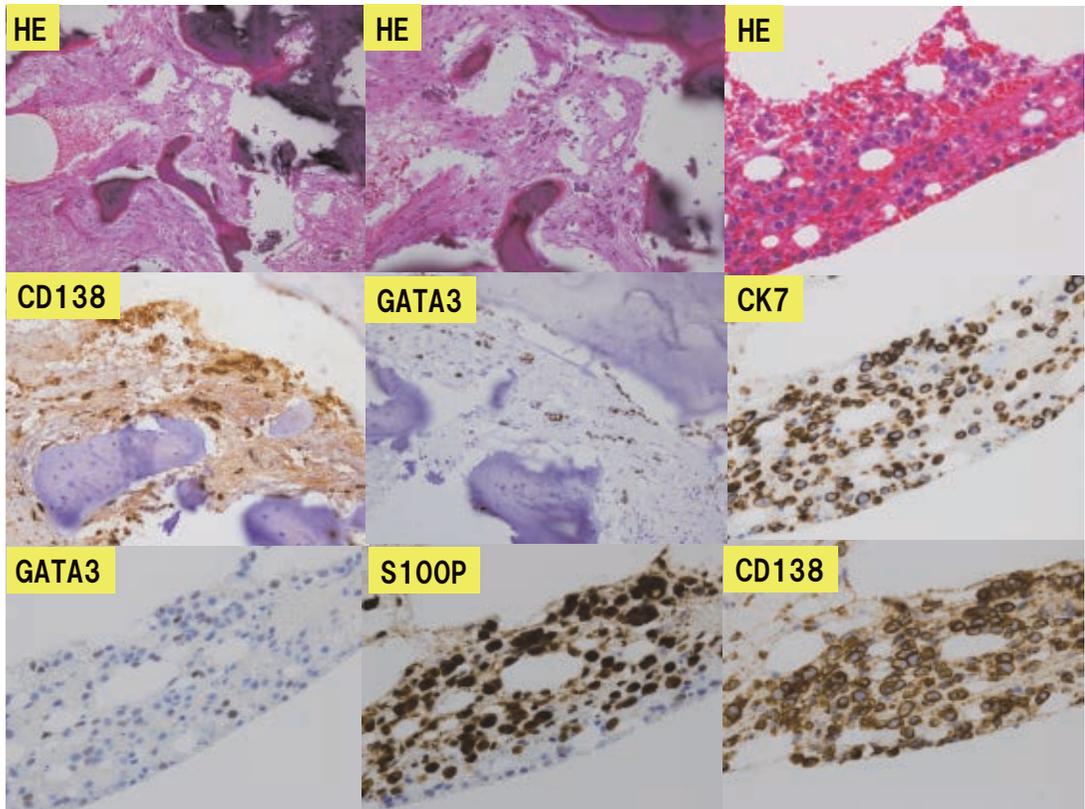


図6 骨髄生検組織標本: サイトケラチン7陽性, GATA 3も軽度陽性であり, S100PとCD138陽性であった。

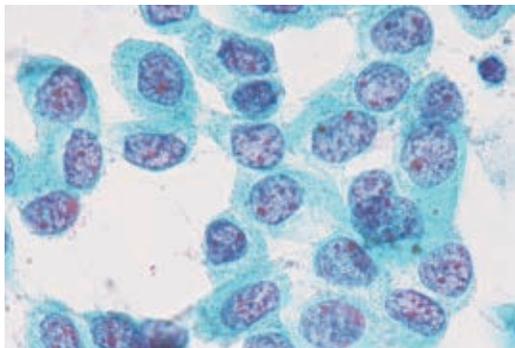


図7 尿中細胞診: 骨髄同様の核が偏在した異形細胞を認めた。

癌病理組織を見直したが, 検索しえた範囲内では, 骨髄で認めたような形質細胞様細胞は認めなかった. 骨髄腫の状態は, 免疫固定法が陰性かつ骨髄中の形質細胞が5%以下であったことからCR (complete response)と判定し, 膀胱癌に対して化学療法を施行する方針となった. 高

齢であり, 腎機能障害があったことからゲムシタピン単独療法を選択し開始したが, National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver2によるGrade4の好中球減少, Grade3の血小板減少を認め, その後も血球数の回復が乏しく化学療法の継続は困難となった. その後, ターミナルケアを行い, 多発骨転移診断の約5か月後に永眠された.

考 察

本症例において, 骨髄腫治療が9か月施行できていないこと, PET/CT検査で多数の骨髄集積像を認めたことから, 骨髄腫の増悪を疑い, 骨髄検査を施行した. 骨髄塗抹標本では, 形質細胞様細胞の増加を認め, 骨髄腫の増悪が一番に考えられたが, 免疫染色の結果, サイトケラチン7陽性, GATA3陽性, S100P陽性であったことから, 膀胱癌と確定診断させることができ

た。

このように組織所見で形質細胞腫に類似した形態を示す膀胱癌には、尿路上皮癌の一亜型である形質細胞腫様膀胱癌が報告されている^{1,2)}。予後不良な亜型の一つであり、細胞診では Shain³⁾ら、病理組織診においては Zukerberg⁴⁾らが最初に報告し、共通する組織学的特徴として、腫瘍細胞は核が偏在し豊富な好酸性細胞質を持ち形質細胞様の形態を示すことである¹⁾。形質細胞腫様膀胱癌と診断された報告例では、本症例のように予後不良な経過を示し、組織を見直したさいに、形質細胞様膀胱癌と診断されていることも多い^{2,5)}。しかし、本症例では、原発巣には plasmacytoid の形態を示す膀胱癌は認められなかったため、形質細胞腫様膀胱癌の転移とは言えなかった。そのため、検討された報告症例はないが、転移先の骨髄では、膀胱癌が形質細胞様の形態を示した可能性があると考えられた。そのため、免疫染色が鑑別に有効であり、リンパ系マーカーが陰性であること、上皮性マーカーが陽性となることが、診断の手助けになる。形質細胞の特異的マーカーである CD138 については、Nigwekar⁶⁾らは、形質細胞腫様膀胱癌の診断率を上昇させる可能性があるとして報告⁶⁾しているが、Goto⁷⁾は CD138 発現が多くの尿路上皮癌に認められることを報告しており、形質細胞腫様膀胱癌に特異的とは言えないとしている⁷⁾。また、Shimada⁸⁾らは、CD138 発現が高悪性度の尿路上皮癌に高いことを報告しており、進行度や生存率に関係している可能性を報告している⁸⁾。

結 語

膀胱全摘後の再発は、遠隔転移が20~50%と遠隔転移が多く、遠隔転移部位として骨、リンパ節、肺、肝の順に多いと報告されている⁹⁾。そのため、骨髄塗抹標本検鏡の際、遭遇する可能性があり、骨髄腫細胞と見誤らないためには、免疫染色を含めた組織学的な検討、血清・尿の蛋白解析が必須と考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。なお、本研究とは直接の関係はないが、血液内科学教室として Meiji Seika ファルマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、大塚製薬株式会社、一般社団法人日本血液製剤機構、ブリストル・マイヤーズ株式会社、アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社、MSD 株式会社、エーザイ株式会社、協和発酵キリン株式会社、大正富山医薬品株式会社、塩野義製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社から奨学寄付金を受領している。このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し、適正に管理されている。泌尿器科学教室として、本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

引用文献

- 1) 有安早苗, 佐藤正和, 木谷匡, 神農陽子, 谷口香, 山鳥一郎, 高橋聖之: 悪性リンパ腫との鑑別に苦慮したリンパ腫様型/形質細胞腫様型浸潤性尿路上皮癌の1例. 日本臨床細胞学会岡山県支部会誌 31: 24-28, 2012
- 2) 野村俊一郎, 鈴木康友, 斉藤友香, 田邊邦明, 小串聡子, 松沢一郎, 濱崎務, 木村剛, 近藤幸尋: 膀胱癌 plasmacytoid variant を認めた1例 (原著論文/症例報告). 日本泌尿器科学会雑誌 104: 26-29, 2013
- 3) Sahin AA, Myhre M, Ro JY, Sneige N, Dekmezian RH, Ayala AG: Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. Acta Cytol 35: 277-280, 1991
- 4) Zukerberg LR, Harris NL, Young RH: Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. Am J Surg Pathol 15: 569-576, 1991
- 5) 田中絢子, 大堀理, 橋本剛, 濱田理宇, 野村将春, 草間博, 長尾俊孝, 橋政昭: 経尿道的切除後に急速に進展した膀胱尿路上皮癌・形質細胞様型の1例 (原著論文/症例報告). 泌尿器科紀要 58: 101-103, 2012
- 6) Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Bendor D, Amin MB: Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. Am J Surg Pathol 33: 417-424, 2009

- 7) Goto K: CD138 Expression Is Observed in the Urothelial Epithelium and in Various Urothelial Carcinomas, and Cannot Be Evidence for Plasmacytoid Urothelial Carcinoma. *Int J Surg Pathol* 24: 614-619, 2016
- 8) Shimada K, Nakamura M, De Velasco MA, Tanaka M, Ouji Y, Miyake M, Fujimoto K, Hirao K, Konishi N: Role of syndecan-1 (CD138) in cell survival of human urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 101: 155-160, 2010
- 9) 鈴木文治: 膀胱癌診療ガイドライン2015年版. 東京, 医学図書出版株式会社. 2015, 69-70

〈Case Report〉

Multiple bone metastases of plasmacytoid bladder carcinoma that was morphologically difficult to distinguish from myeloma cells

Fuminori SANO¹⁾, Momoko YOKOI¹⁾, Seiji MATSUMOTO¹⁾, Harunoshin YASUI¹⁾,
Keiichi UCHIDA¹⁾, Risa SHIMIZU¹⁾, Tadashi HIROSE¹⁾, Asako TAKEUCHI¹⁾,
Hirotoshi TOKUNAGA¹⁾, Toshinori KONDO¹⁾, Yoshiko MATSUHASHI¹⁾,
Masaichiro FUJITA²⁾, Yoshiyuki MIYAJI²⁾, Hideho WADA¹⁾,
Takashi SUGIHARA¹⁾

1) Department of Hematology,

2) Department of Urology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Urothelial cancer cells may appear similar to plasma cells. We present a case of plasmacytoid bladder cancer with bone marrow metastasis and difficult morphological differentiation from myeloma. A male in his 80s presented with proteinuria and renal dysfunction in October 20XX. Detailed examination led to a diagnosis of International Staging System Stage II multiple myeloma (IgG- λ), and BD (bortezomib + dexamethasone) therapy was started. Three courses of treatment resulted in a very good partial response. Intermittent hematuria was observed in February 20XX+1, and cytodiagnosis and cystoscopy confirmed bladder cancer. Myeloma treatment was discontinued, and treatment of bladder cancer was prioritized. There was no metastasis to lymph nodes or other organs on positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) and cystectomy was performed in June. The postoperative course was good, and myeloma treatment was to resume once the patient had improved. However, in late September, he developed lower back pain that intensified in October. Repeat PET/CT confirmed multiple bone marrow lesions. Exacerbation of myeloma was suspected. Bone marrow aspiration confirmed multiple plasma cell-like atypical cells, indicating exacerbation of myeloma. However, other myeloma-related tests performed at the same time, including IgG and immunoglobulins, were normal, and M protein was not detected on protein fractionation or immunofixation. Histopathological examination of a bone marrow biopsy showed that plasma cell-like atypical cells were urothelial tumor cells, and bone metastasis from bladder cancer was diagnosed. Multiple bone marrow lesions found on PET/CT were not an exacerbation of multiple myeloma but instead were multiple bone metastases from bladder cancer.

Recurrence following cystectomy has a high prevalence of distant metastasis (20 to 50%), and distant metastasis sites include bones, lymph nodes, lungs, and liver in the order of prevalence. Therefore, bone marrow aspiration and histological examination with immunostaining, in addition to serum and urine protein analysis are essential to prevent confusion with myeloma cells.

(Accepted on February 22, 2018)

Key words : **Badder carcinoma, Bone metastases, Myeloma cell**

Corresponding author

Fuminori Sano

Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1194

E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp