

## 膀胱癌の遠隔転移巣の診断にUroplakin IIIが有効だった1例

別所 英治<sup>1</sup>, 松本 和将<sup>1</sup>, 望月 康平<sup>1</sup>, 藤田 哲夫<sup>1</sup>, 佐藤 威文<sup>1</sup>,  
一戸 昌明<sup>2</sup>, 岩村 正嗣<sup>1</sup>, 馬場 志郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北里大学医学部泌尿器科学

<sup>2</sup>北里大学医学部病理学

症例は56歳男性。肉眼的血尿を主訴に当科受診。精査を行い膀胱癌と診断、膀胱全摘除術、代用膀胱造設術、骨盤内リンパ節郭清術を施行した。病理組織学的所見において、pT1N0M0であった。術後約2年半で咳嗽、呼吸苦を自覚。全身検索を行い、骨盤内再発は認めず、左肺腫瘍と心嚢液の貯留、Virchowリンパ節腫大を認めた。Virchowリンパ節生検を行い転移性腫瘍と診断した。しかし、肺癌を含めた原発巣の診断には至らなかったためUroplakin IIIによる免疫染色を行い、膀胱癌によるリンパ節転移と診断した。原発巣不明癌に対しUroplakin IIIによる免疫染色が診断に有用であった1例を経験したので報告する。

**Key words:** 膀胱癌, Uroplakin III, リンパ管浸潤

### 序 文

細胞膜に存在する非対称単位膜であるUroplakinは、尿路上皮に特異的な蛋白であり、膜の恒常性などに関与し、Ia, Ib, II, IIIの4つのサブユニットに分類される<sup>1</sup>。その中で、Uroplakin III (以下UP III) は臨床的に応用され、原発巣不明癌の診断に有用であるとの報告も散見される<sup>1,2</sup>。今回我々は、UP IIIを用いて尿路上皮癌の遠隔転移の診断に至った、骨盤内再発の見られない膀胱癌肺転移、胸部リンパ節転移の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

pT2b G3 > G2, lymphovascular invasion (以下LVI) を認めた。画像検査にて明らかな転移を疑う所見はなく、根治的膀胱全摘除術、代用膀胱造設術、骨盤内リンパ節郭清術施行。病理組織像はpT1 G3 > G2 N0, LVIは陰性であった。その後経過は順調であった。術後2年半より咳嗽が出現。徐々に増悪したため胸部CT画像を施行し左肺上葉に血管集束像、胸膜陥入像を伴う結節影と2 cm大のVirchowリンパ節、縦隔リンパ節腫大を認めた (Figure 2A)。肺門部リンパ節腫大は認めなかった。腹部CTおよび临床上、膀胱癌の明らかな再発は認めず、呼吸器内科にて精査予定であった。その後さらに呼吸苦と両下腿の疼痛を認めたので全身CTを施行し

### 症 例

**患 者:** 56歳男性

**主 訴:** 肉眼的血尿

**既往歴:** 高血圧, 右鼠径ヘルニア術後

**社会歴:** 喫煙歴なし, 職業は調理師

#### 現病歴

2006年秋に主訴をみとめ近医受診。超音波上膀胱腫瘍が疑われたため当科紹介受診となる。膀胱鏡では3 cm大の広基性乳頭状腫瘍を認めCT, MRIでは筋層浸潤が疑われた (Figure 1)。経尿道的膀胱腫瘍切除術



**Figure 1.** Magnetic resonance imaging showed pedunculated papillary tumor with muscle invasion.

Received 12 April 2011, accepted 13 May 2011  
連絡先: 松本和将 (北里大学医学部泌尿器科学)  
〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1  
E-mail: kazumasa@cd5.so-net.ne.jp

た。右上葉肺動脈の肺塞栓症, 両膝窩静脈以下の深部静脈血栓症 (DVT), 両側胸水貯留, さらに心タンポナーデ (Figure 2B) を呈していたため緊急入院となった。

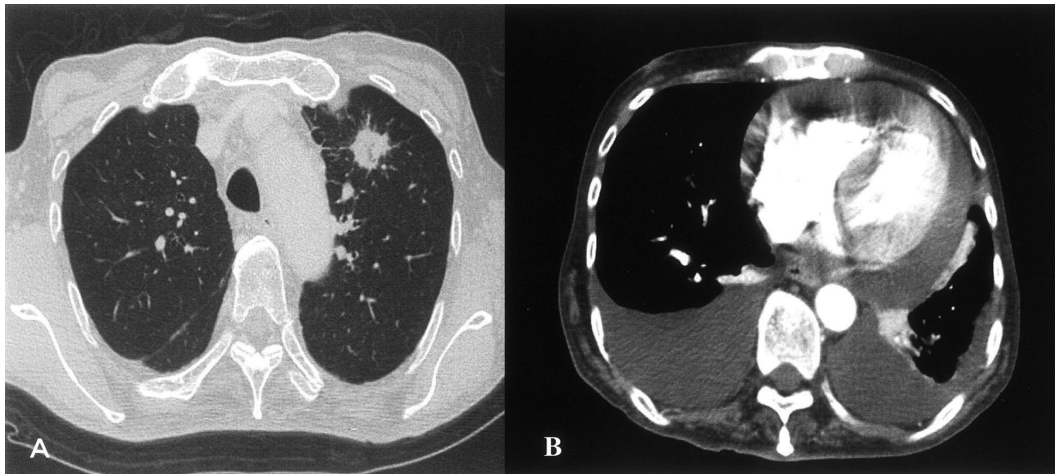
### 入院時現症

身長160.6 cm, 体重46.8 kg, 体温37.0°C, 脈拍180/min, 血圧87/53 mmHg, 呼吸回数28回/min。身体所見; 左上肺野にfine crackles, Virchowリンパ節を触知した。血液検査所見では線溶系の亢進, 炎症反応および肝胆系の酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカー; CEA 0.9 ng/ml, SCC 0.6 ng/ml, ProGRP 51.1 ng/ml, SLX 72 U/ml, NSE 11.0 ng/ml

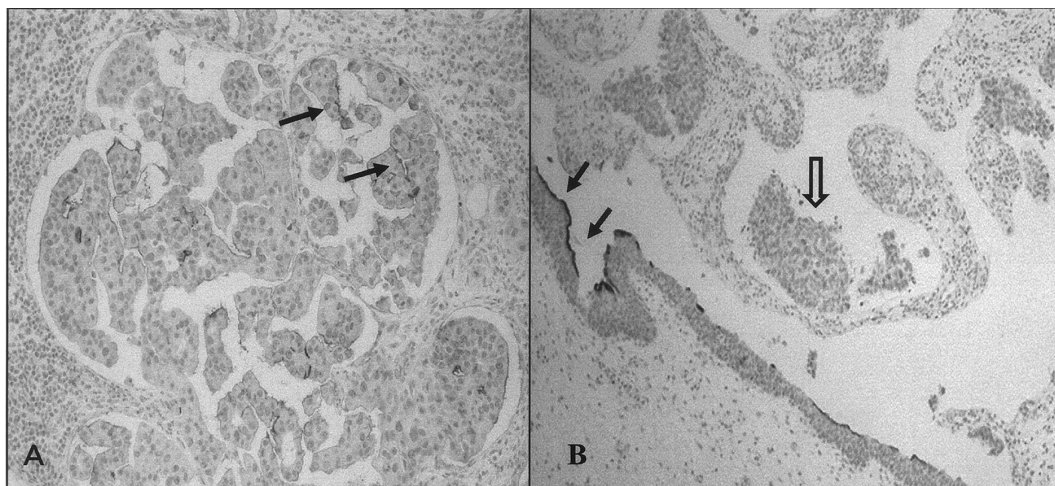
### 入院後経過

入院当日に心嚢穿刺を施行し, 心嚢液を425 mlドレ

ナージした。性状は血性で成分は蛋白7,900 mg/dl, 糖24 mg/dl, 細胞数67,500/ $\mu$ lであった。心嚢液ドレナージ後全身状態は改善傾向となり, DVTに対してはワーファリンを開始した。心嚢液, 喀痰, 左胸水, 鎖骨リンパ節吸引細胞診を行い全てclass Vであり, どれも類似した細胞であったが組織型の診断までには至らなかった。そのためVirchowリンパ節生検を施行。リンパ球の増殖とリンパ濾胞内に乳頭状腫瘍の増殖を認めた。原発性肺癌, 特に乳頭状腫瘍との鑑別のため免疫染色を施行しCK7 (+)/CK20 (+), TTF-1 (-), UP III (+), 34 $\beta$ E12 (+)であった。濾胞内にある癌細胞でUP III発現を認めたため, 膀胱癌のリンパ節転移と診断した (Figure 3A)。原発巣の免疫染色を再検討したところ, 原発巣に関してはUP III陰性であった (Figure 3B)。以上より膀胱癌肺転移, 多発リンパ節転移と診断した。化学療法を予定したが多発脳転移を含む, 全身状態の悪



**Figure 2.** Computed tomography showed a solid lung mass (A) and bilateral pleural and pericardial effusion (B).



**Figure 3.** UP III expressions were shown in Virchow's lymph node of the cancer cells (A: arrows) ( $\times 100$ ). In normal urothelial epithelium of the umbrella cells (B: black arrows). UP III expressions were also observed. However, primary bladder cancer cells did not have UP III immunoreactivity (B: white arrow) ( $\times 40$ ).

化を認め入院後2か月で死亡となった。

## 考 察

がん統計白書の世界人口による年齢調節罹患率では膀胱癌は人口10万人当たり男性5.0から8.6人、女性では1.3から2.1人であり一般的に60から70歳代の中高年に好発することが多い<sup>3</sup>。Wallmerothらが367例の膀胱癌の剖検例を検討し、転移部位は所属リンパ節が90%と最も多く、ついで肝臓47%、肺45%、骨32%、腹膜19%、胸膜16%、腎14%、副腎14%、腸管13%と報告している<sup>4</sup>。Goldmanらは膀胱癌28例の肺転移症例の画像を検討し、画像的特徴としては多発性結節影(46%)が最多で、他に孤立性結節影(25%)、浸潤影(17%)、肺水腫(7%)と報告している<sup>5</sup>。本症例は局所再発や骨盤内リンパ節転移を認めず、肺病変および胸部リンパ節腫脹を示したため、原発性肺癌との鑑別が重要であった。画像診断のみでは鑑別診断が困難であり、最終的には鎖骨上窩リンパ節生検により、尿路上皮癌に類似した組織構造を認めUP III陽性細胞を確認出来た事により診断に至ることができた。

膀胱癌組織を用いたUP III発現と臨床病理学的検討も行われている。Mollらの報告では、原発巣に関して筋層浸潤の無い膀胱癌では88%(14/16例)にumbrella cellが線状に染色され、正常な尿路上皮と同じように染色される<sup>6</sup>。対照的に筋層浸潤がある場合は53%(29/55例)と低い陽性率を報告している。また、当院での検討においても、Mollらの報告同様の発現様式が認められ、UP III発現欠損はhigh stage, high-grade tumor, LVI, cancer-specific survivalとの関連を報告した<sup>7</sup>。UP III発現の検討は原発巣探索のみならず腫瘍マーカーとしての役割が示されている。本症例においてレトロスペクティブになるが、原発巣でUP III発現が無く、リンパ節転移巣で発現が認められた。UP IIIの膀胱癌組織内での機能に関して、詳細は解明されていないが、UP IIIと同様な膜蛋白の一種であるE-cadherinが、原発巣での発現が変異・低下し、リンパ節転移巣で発現するとの報告も認められる<sup>8</sup>。癌細胞が原発巣より遠隔転移巣へ向かうとき、膜蛋白の発現を低下させ剥離しやすい状態を自ら作り、遠隔転移巣ではその場に定着するために膜蛋白を発現し、接着を強化すると想像される。このような現象が腫瘍進展時の一因子として働いている可能性も考えられるが、今後の検討が必要である。

本症例においてTURBTおよび膀胱全摘術後の病理結果ではpT2bであり、“organ-confined” diseaseと診断し術後補助化学療法は行わなかった。また、全摘標本ではLVI陰性であったが、TURBT標本ではLVI陽性であった。Lotanらによると、3年以内に局所再発、遠隔転移を認めた症例は、LVI陰性例で53%、LVI陽性例で73%に認められ<sup>9,10</sup>、リンパ節転移陰性症例においての

みLVIの有無は、再発や生存率などの重要な予後因子であると報告している。また、MillikanらはTURBT施行時にLVIを認めたが、“organ-confined” diseaseと診断され膀胱全摘術を行った場合、36%の症例で膀胱壁外浸潤を、27%でリンパ節転移を認めupstagingすると報告している<sup>11</sup>。LVIの有無はリンパ節転移陰性例で特に重要な予後因子の一つとなる可能性が示唆されている。現段階ではTURBT所見、膀胱全摘除術所見、全身状態、病期や病理組織像、画像診断などを総合的に考慮する必要があると考えられるが、“organ-confined” diseaseと診断され、TURBT標本においてのみLVI陽性例でも、MVAC(メソトレキセート、ビンブラスチン、アドリアマイシン、シスプラチン)やGC(ジェムシタビン、シスプラチン)を使用した補助化学療法の施行を一考する必要性も本症例を経験して考えられた。

## 結 語

UP III発現の検討が膀胱癌遠隔転移の診断に有用であった1例を経験したので報告した。

第75回日本泌尿器科学会東部総会にて本症例を発表した。

## 謝 辞

本研究は北里大学学術奨励金の援助を一部得て行われた。

## 文 献

1. XR, Lin JH, Walz T, et al. Mammalian uroplakins. A group of highly conserved urothelial differentiation-related membrane proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 13716-24.
2. Xu X, Sun TT, Gupta PK, et al. Uroplakin as a marker for typing metastatic transitional cell carcinoma on fine-needle aspiration specimens. *Cancer* 2001; 93: 216-21.
3. 大島 明, 黒石哲夫, 田島和雄. がん統計白書一罹患/死亡/予後—2004. 第1版, 篠原出版新社, 東京, 2004, p.98-110.
4. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int* 1999; 62: 69-75.
5. Goldman SM, Fajardo AA, Naraval RC, et al. Metastatic transitional cell carcinoma from the bladder: radiographic manifestations. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 419-25.
6. Moll R, Wu XR, Lin JH, et al. Uroplakins, specific membrane proteins of urothelial umbrella cells, as histological markers of metastatic transitional cell carcinomas. *Am J Pathol* 1995; 147: 1383-97.
7. Matsumoto K, Satoh T, Irie A, et al. Loss expression of uroplakin III is associated with clinicopathologic features of aggressive bladder cancer. *Urology* 2008; 72: 444-9.
8. Bryne RR, Shariat SF, Brown R, et al. E-cadherin immunostaining of bladder transitional cell carcinoma, carcinoma in situ and lymph node metastases with long-term follow-up. *J Urol* 2001; 165: 1473-9.

9. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003; 169: 955-60.
10. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6533-9.
11. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4005-13.

## **The efficacy of uroplakin III staining for distant metastasis of unknown origin revealing Virchow's lymph node metastasis: a case report**

Hideharu Bessho,<sup>1</sup> Kazumasa Matsumoto,<sup>1</sup> Kohei Mochizuki,<sup>1</sup> Tetsuo Fujita,<sup>1</sup> Takefumi Satoh,<sup>1</sup>  
Masaaki Ichinohe,<sup>2</sup> Masatsugu Iwamura,<sup>1</sup> Shiro Baba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine

A 56-year-old man presented with gross hematuria for whom a transurethral resection of the bladder tumor was performed. Biopsy findings showed muscle-invasive urothelial carcinoma (UC) with lymphovascular invasion (LVI). We performed a radical cystectomy with pelvic lymph node dissection and constructed an ileal neobladder. Final pathologic findings were pT1UC without any lymph node metastases or LVIs. He suddenly suffered from severe cough 2.5 years after the operation. Whole body imaging examinations demonstrated lung tumor, pleural effusion, and Virchow's lymph node swelling without any signs of recurrences in the abdomen or pelvic cavity. Lymph node sampling revealed a possible metastatic tumor. Primary origin, including lung cancer, had not been distinguished exclusively using hematoxylin-eosin staining. Immunohistochemical staining for uroplakin III was expressed in the lymph node, therefore we diagnosed him as having lymph node metastasis from bladder cancer. In this report, we demonstrated uroplakin III immunohistochemical staining was useful for histological diagnosis in distant metastasis of unknown origin.

**Key words:** urothelial carcinoma, uroplakin III, lymphovascular invasion