6

総 説

病理診断アトラス(10)

泌尿器系1:腫瘍性病変

東京女子医科大学医学部病理学第二講座

石川 文隆・小田 秀明

(受理 平成19年6月26日)

Atlas of Diagnostic Pathology (10) Urinary System 1: Neoplastic Lesions

Ayataka ISHIKAWA and Hideaki ODA

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Various tumors occur in the urinary system. We describe our histopathological findings in renal tumors (renal adenoma, angiomyolipoma, medullary fibroma, renal cell carcinoma, collecting-duct carcinoma, renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney, and nephroblastoma), bladder tumor (urothelial papilloma, urothelial papilloma, inverted type, squamous papilloma, villous adenoma, urothelial hyperplasia, reactive atypia, dysplasia, urothelial carcinoma, papillary urothelial neoplasia with low-grade malignant potential, carcinoma in situ, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, urachal carcinoma, small-cell carcinoma and embryonic rhabdomyosarcoma) and prostate tumor (prostatic hyperplasia, prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia). In addition, we describe findings from immunohistochemistry and cytology.

Key words: renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, prostate cancer, Gleason grade & score, immunohistochemistry

泌尿器系の腫瘍について代表的な疾患を以下に解 説する.

腎 臓

1. 良性腫瘍

1) 腎腺腫: renal adenoma

乳頭状腺腫(papillary adenoma)と管状乳頭状腺腫(tubulopapillary adenoma)、オンコサイトーマ(oncocytoma)(図 1)が多いがまれには後腎性腺腫(metanephric adenoma)もみられる.乳頭状腺腫と管状乳頭状腺腫は腎被膜下にみられる直径数 mm程度の白色腫瘍で明らかな被膜はない.組織学的には好酸性腫瘍細胞が乳頭状あるいは管状乳頭状の増殖を示す.オンコサイトーマは成人にみられ,ときには多発性,両側性に生じることもある褐色調の被包された腫瘍で,組織学的にはミトコンドリアに富む好酸性顆粒状胞体と類円形核をもつ腫瘍細胞が胞巣状の増殖を示す.腫瘍細胞はコロイド鉄染色に弱

陽性,免疫染色では E-cadherin, ARPP, Ron が陽性である¹⁾.後腎性腺腫は中高年女性に多く,腎皮質に被包された腫瘍としてみられる²⁾.組織学的には小型好塩基性細胞の細管状増殖を示す.腫瘍細胞はPAS 染色に弱陽性,免疫染色では vimentin, CD57, WT1 がしばしば陽性となる¹⁾.

2) 血管筋脂肪腫: angiomyolipoma (図2)

中年女性にみられるが、両側性の場合、結節性硬化症(プリングル病)に合併することが多い(約 40%; なお、結節性硬化症合併例では男性に多い) $^{2/3}$. 組織学的には成熟脂肪組織、平滑筋、血管からなり、免疫染色では HMB45、 α -SMA、Melan-A、tyrosinase が陽性である $^{1/4}$.

3) 腎髓質線維腫: medullary fibroma

腎髄質に限局する直径 3mm 以下の灰白色腫瘍で50歳以上に多い². 組織学的には紡錘形細胞の錯綜した配列からなり被膜はない.

2. 悪性腫瘍

1) 腎細胞癌: renal cell carcinoma(Grawitz腫瘍)

腎悪性腫瘍の約90%を占める500.中高年男性に多い。肉眼的には軟らかく境界明瞭な黄色充実性腫瘍で出血や壊死を伴う。組織学的には胞巣状、管状、乳頭状、嚢胞状、充実性の増殖パターンを示し、胞巣状、管状パターンの場合は腫瘍細胞周囲に豊富な毛細血管がみられるが線維性間質は乏しい。静脈侵襲を起こしやすく肺、骨、肝などに転移しやすい。腎癌取扱い規約では、淡明細胞癌(clear cell carcinoma),顆粒細胞癌(granular cell carcinoma),紡錘細胞癌(spindle cell carcinoma),嫌色素細胞癌(chromophobe cell carcinoma),嫌色素細胞癌(chromophobe cell carcinoma),強色素細胞癌(chromophobe cell carcinoma),強色素細胞癌(chromophobe cell carcinoma),強色素細胞癌(chromophobe cell carcinoma),の6型に分類とれる。また、腎細胞癌は核の異型度により grade 1~3(G1~3)に分類される。

(1) 淡明細胞癌: clear cell carcinoma (図3)

腎腫瘍の約80%と最も多く,近位尿細管に由来する¹⁾. 腫瘍細胞はグリコーゲンおよび脂質に富む淡明な細胞質を有する. PAS およびジアスターゼ消化 PAS で腫瘍細胞の細胞質内にグリコーゲンの含有を確認することができる. 免疫染色では cytokeratin (AE1/AE3, CAM5.2), EMA, vimentin, CD10, CD15, gp200, Pax2, N-cadherinが 陽性である¹⁾²⁾⁴⁾.

- (2) 顆粒細胞癌:granular cell carcinoma(図 4) 腫瘍細胞はミトコンドリアに富む好酸性微細顆粒 状の胞体を有する. しばしば淡明細胞癌と混在して みられる.
 - (3) 紡錘細胞癌: spindle cell carcinoma

腎腫瘍の $1\sim8\%$ にみられる 1 . 異型の強い紡錘形腫瘍細胞の増殖からなり、淡明細胞癌などからの悪性転化が考えられている。免疫染色では vimentin が陽性であるが、cytokeratin(AE1/AE3) 陽性のこともある 17 .

(4) 嫌色素細胞癌: chromophobe cell carcinoma 腎上皮性腫瘍の約5%にみられ、ベージュ色の割面を呈する¹⁾⁸⁾⁹. 組織学的には pale cell と eosinophilic cell の2種類の細胞からなるが間質毛細血管の発達が悪い. 腫瘍細胞はコロイド鉄染色に陽性,免疫染色では pan-cytokeratin, cytokeratin7, EMA, UEA-1, SBA, palvalbumin, E-cadherin, Ksp-cadherin, c-kit が陽性であるが, vimentin は陰

性である $^{1)\sim 4)7}$. また, CD10 陽性例は予後不良といわれている $^{1/4}$.

(5) 囊胞随伴性腎細胞癌: cyst-associated renal cell carcinoma

既存の囊胞に発生する嚢胞由来腎細胞癌(renal cell carcinoma originating in a cyst)と多房性嚢胞を形成する嚢胞性腎細胞癌(cystic renal cell carcinoma)の2種類がある. 腫瘍細胞はPAS 陽性で、免疫染色では cytokeratin が陽性であるが、マクロファージ系マーカーは陰性である².

(6) 乳頭状腎細胞癌: papillary renal cell carcinoma

腎細胞癌の5~10%にみられる⁴. 大部分は近位尿細管由来だが一部は遠位尿細管由来と考えられている. 乳頭状増生を示す腫瘍で腫瘍細胞の性状からtype1とtype2に分類される. type1では腫瘍細胞は小型, 単層配列, 軽度の核異型, 好塩基性細胞質を有するが, type2では腫瘍細胞は大型, しばしば高度の核異型, 偽重層配列, 好酸性細胞質を有する. 免疫染色では cytokeratin7が type1では 87%に陽性であるが, type2では 20%に陽性である¹⁾. また,前立腺癌のマーカーである AMACR が高率に陽性になる¹⁾⁴. その他のマーカーとしては, gp200, CD10が陽性になることがある¹⁾⁴.

2) 集合管癌: collecting-duct carcinoma (Bellini 管癌) (図 5)

腎悪性腫瘍の 1% 以下で集合管に由来する^{4/8/9}. 中高年男性に多い. 組織学的には腺管状, 乳頭状パターンをとり間質には豊富な結合組織と血管がみられる. 腫瘍細胞には高度の核異型がみられ出血や壊死を伴うことが多い. 免疫染色では UEA-1, 高分子量 cytokeratin (34βΕ12, CK19), E-cadherin が 陽 性であるが, CD10, AMACR は陰性である^{1/4/7}.

3) 透析腎癌: renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney

透析導入後長期経過例では約35%に後天性多発囊胞腎(acquired polycystic kidney disease)を生じ、その約6%に腎細胞癌(淡明細胞癌が多い)が発生する².

4) 腎芽腫: nephroblastoma (Wilms 腫瘍) (図 6)

乳児あるいは小児に発生することが多く約90%が7歳未満にみられるが、数%は成人にも生じる^{2/3)}. 胎生期の後腎造腎組織 metanephric blastema から発生すると考えられている. 球状の軟らかい灰白色

腫瘍で両側性に発生することもある. 組織学的には 腎芽型, 上皮型, 間葉型, 不全型に分類される. 免 疫染色では WT1, CD57 が陽性である⁴.

(1) 腎芽型

未熟でクロマチンに富み細胞質の乏しい腎芽細胞 が充実性、島状の増殖を示す. ロゼット形成がみら れることもある.

(2) 上皮型

腺管形成を主体とする上皮細胞の増殖が目立ち, 糸球体や尿細管に類似した構造がみられる.

(3) 間葉型

線維性組織,平滑筋,横紋筋,脂肪組織,軟骨などの間葉系成分が主体で少量の腎芽細胞や上皮成分を伴う.

(4) 不全型

紡錘形, 卵円形または多核形の腫瘍細胞がびまん性の増殖を示し腎芽細胞の性格が明らかでないもので, 明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney)と横紋筋肉腫様腫瘍 (malignant rhabdoid tumor of the kidney) の2型が含まれる²⁾.

膀 胱

1. 良性腫瘍

1) 尿路上皮 (移行上皮) 乳頭腫:urothelial(transitional cell)papilloma

尿路上皮(移行上皮)が繊細な血管結合組織を伴い乳頭状の増殖を示す.上皮は6層以下で異型性はなく最表層に傘細胞がみられる.

2) 尿路上皮 (移行上皮) 乳頭腫・内反型:urothelial (transitional cell) papilloma, inverted type (図 7)

尿路上皮(移行上皮)が粘膜下に内反性索状の増殖を示す.上皮細胞に異型性はみられない.表面は比較的平滑な球状腫瘤を形成し外方性乳頭状増殖はみられない.

- 3) 扁平上皮乳頭腫:squamous cell papilloma 重層扁平上皮の乳頭状増殖からなり, 異型性はみ られない.
 - 4) 絨毛腺腫:villous adenoma

大腸粘膜上皮に類似した腫瘍細胞が絨毛状増殖を示し、悪性化する可能性がある。異型度判定は大腸に準じ、軽度異型、中等度異型、高度異型に分類される¹⁰.

2. 腫瘍様病変ないし異常上皮

1) 尿路上皮過形成: urothelial hyperplasia 尿路上皮が7層以上に肥厚していることが多い が、細胞異型および構造異型はみられない。平坦状 尿路上皮過形成(flat urothelial hyperplasia)と乳頭 状尿路上皮過形成(papillary urothelial hyperplasia) がある。乳頭状尿路上皮過形成は、乳頭状病変が弱 拡大にて多数観察される場合にのみ診断される¹.

2) 反応性異型: reactive atypia

急性・慢性の炎症や治療の影響などにより、尿路 上皮が核腫大などの細胞異型を示すことがある.

3) 異形成: dysplasia

上皮内癌とするほどではない軽度~中等度の細胞 異型を示す腫瘍細胞が上皮内に増殖する病変であ る.

3. 悪性腫瘍

1) 尿路上皮 (移行上皮) 癌: urothelial (transitional cell) carcinoma (図 8, 9)

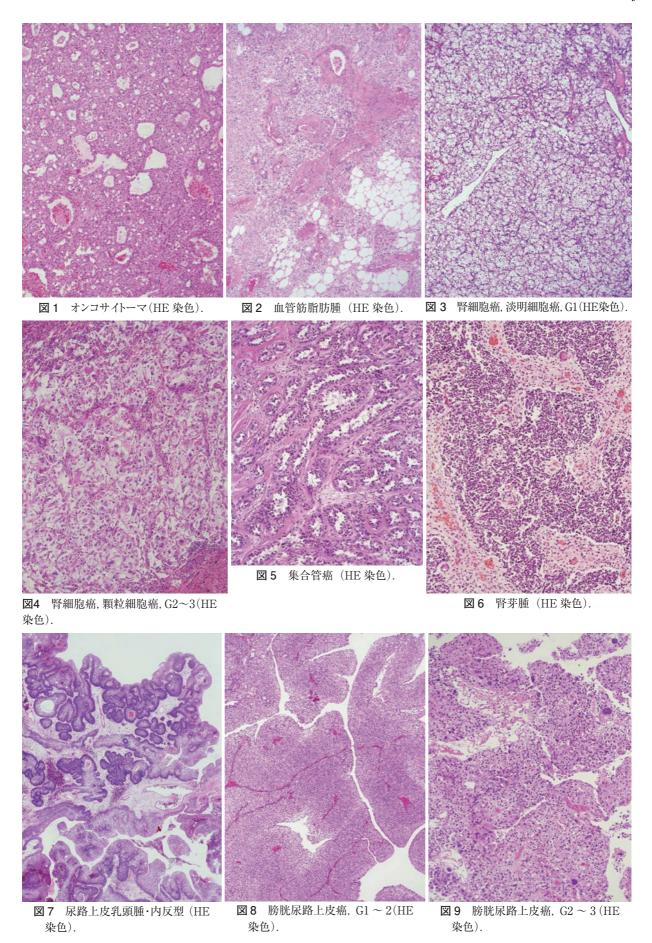
尿路上皮癌は高齢男性に多く膀胱癌の約95%に みられる². 尿路上皮(移行上皮)に類似した腫瘍細胞が7層以上の乳頭状増殖を示すことが多い. ときには非乳頭状癌のこともあり表面に出血や壊死を伴い粘膜下層に浸潤増殖する傾向がある. 膀胱癌取扱い規約¹⁰では腫瘍細胞の異型度(grading)は細胞異型と構造異型の両方からgrade1~3(G1~3)に分類される. G1は細胞異型,構造異型とも軽度のもの,G2は細胞異型,構造異型の少なくとも一方が中等度のもの,G3は細胞異型,構造異型の少なくとも一方が高度のものである. また,2つ以上の異なった異型度を示す腫瘍組織が混在する場合には最も異型度の強い部分を主診断とする. 肺,肝,骨などへの臓器転移や後腹膜,大動脈周囲などへのリンパ節転移がみられる.

2) 低悪性度乳頭状尿路上皮(移行上皮)腫瘍: papillary urothelial (transitional cell) neoplasia with low grade malignant potential (PUNLMP)

WHO 新分類で新たに提唱された概念である¹⁾⁸⁾¹⁰. 乳頭腫に類似する乳頭状病変であるが,尿路上皮は 6層以上に肥厚し表層には傘細胞がみられる.腫瘍 細胞に細胞異型や構造異型はほとんどみられない. 従来の分類で尿路上皮癌,G1 と診断されていたものの一部がこのカテゴリーに含まれる可能性がある.

3) 上皮内癌: carcinoma in situ (CIS)

膀胱粘膜上皮が核異型の高度な腫瘍細胞で全層性に置換された状態で乳頭状増殖や間質浸潤像はみられない. 尿路上皮からなる CIS (urothelial carcinoma in situ) が多いが、きわめてまれには扁平上皮内癌(squamous cell carcinoma in situ) もみられる.



CIS の診断は核の異型度が主たる指標となり G3 相当の異型がみられる. 免疫染色では p53 の異常発現, cytokeratin (CK20)陽性, CD44s の発現減少・消失がみられる¹⁾⁸⁾.

4) その他の上皮性悪性腫瘍

まれに膀胱癌が扁平上皮癌(squamous cell carcinoma),腺癌(adenocarcinoma),小細胞癌(small cell carcinoma),未分化癌(undifferentiated carcinoma)などの組織型をとることがある.膀胱の扁平上皮癌は角化型が多く,非乳頭状・浸潤型でしばしば潰瘍形成を伴う.尿路上皮癌と併存してみられることが多い.腺癌は尿路上皮癌に混在してみられることが多く,腺腔形成や粘液産生を主とする通常型腺癌や印環細胞癌(signet-ring cell carcinoma),明細胞癌(clear cell carcinoma)がある.また,膀胱頂部に発生する腺癌は尿膜管由来と考えられている(尿膜管癌:urachal carcinoma,図 10).小細胞癌は肺の小細胞癌と同様の組織像を示し免疫染色では chromogranin A,synaptophysin,NCAM が陽性である².

5) 胎児性横紋筋肉腫: embryonic rhabdomyosarcoma

小児の膀胱に発生する悪性腫瘍では最も多い². 膀胱頸部に多くみられる. ブドウの房状に隆起する軟らかい病変で、組織学的には粘液腫状の間質内に胞体に横紋をもつ紡錘形細胞の増殖がみられる.

前立腺

1. 良性病変

前立腺過形成: prostatic hyperplasia (図 11, 12)

前立腺過形成は50歳以上の男性の過半数,80歳以上では約90%にみられ内腺の結節状過形成により尿道圧迫による排尿困難をきたす³¹¹¹¹².組織学的には腺成分,線維性間質成分,平滑筋成分が種々の割合で増生しておりその主な増生成分から腺性過形成(adenomatous hyperplasia),線維腺性過形成(fibrous/stromal hyperplasia),線維筋性過形成(fibromuscular hyperplasia)などに分類される.

2. 境界病変

前立腺上皮内腫瘍: prostatic intraepithelial neoplasia (PIN)

既存の前立腺構造は保たれているが異型上皮細胞, すなわち比較的大型の1ないし2個の核小体を有する大型核をもつ細胞によって被覆された腺ある

いは導管と定義されている¹³. 辺縁領域に多くみられ癌症例での合併率は約80%で非癌症例の約2倍である²⁾¹²⁾¹³. PIN は核異型から軽度 PIN (low grade PIN) と高度 PIN (high grade PIN) の2型に分類されているが、最近では高度 PIN のみが前癌病変として意味があると考えられている²⁾⁸⁾¹⁴. 生検標本で PIN を認めた場合は軽度 PIN は経過観察、高度 PIN は再生検を行う必要があると考えられている²⁾³.

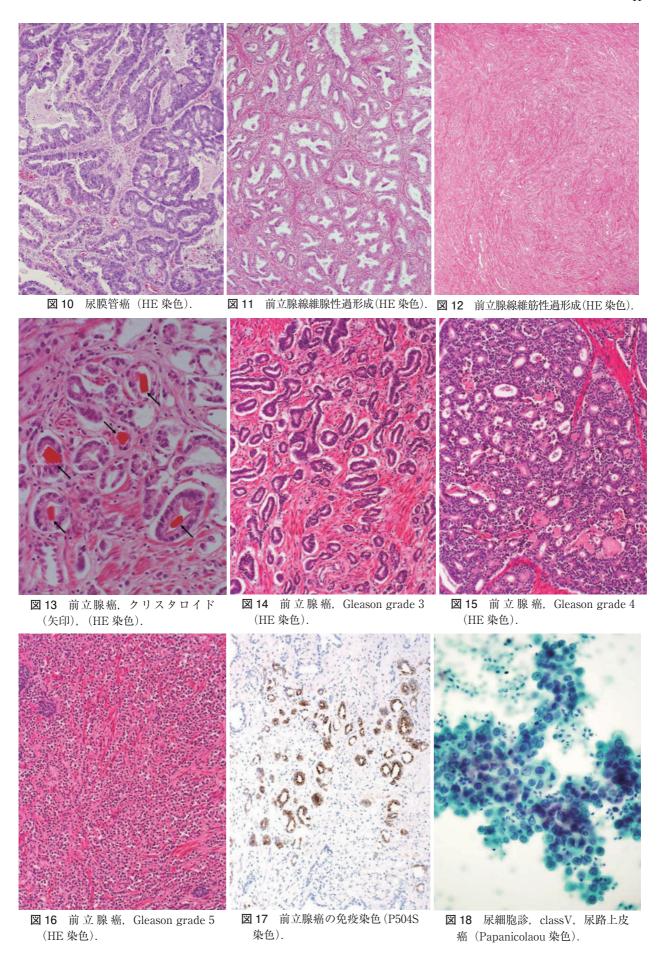
3. 悪性腫瘍

1) 前立腺癌: prostatic adenocarcinoma

前立腺癌は欧米やアフリカに多いが日本でも近年 急速に増加している²¹⁶¹¹⁾¹². 加齢とともに増加し高齢 男性に好発する. 大部分の前立腺癌は腺癌で辺縁領 域に多く発生する. 分化度により高分化, 中分化, 低分化に分類されるが Gleason 分類が使われること も多い. 腫瘍細胞の細胞質は淡明で核小体が目立ち 腺管内にはクリスタロイド (図 13) のみられること がある. 前立腺癌は腰椎をはじめとする脊椎骨, 骨 盤などに骨形成性の転移をきたし転移による症状で 発症することがある. また, 肺, 肝, 副腎などへの 臓器転移や骨盤腔, 後腹膜などへのリンパ節転移も みられる.

2) 前立腺癌 Gleason 分類 (図 14~16)

Gleason 分類 は 1966 年 に Dr. Donald F. Gleason が考案した前立腺癌分化度分類であるが、2005年の International Society of Urological Pathology (ISUP) 主催のコンセンサスカンファレンスにより 改訂された(新 Gleason 分類: ISUP2005) 1)8)13). Gleason 分類は基本的に低倍率レンズを使用して診断す るもので、前立腺癌をその組織構築と周囲への浸潤 様式により評価するが細胞異型は評価しない。癌の 面積で最も多いものを第1優勢 grade, 次いで多い ものを第2優勢 gradeとしそれぞれを1~5に score 化し2つの grade の合計によって Gleason score (2~10: 実際にはGleason score 2は使用さ れない) を算出する. 第2優勢 grade が5% 以下な ら基本的には第1優勢 grade を2倍するが、第2 優勢 grade が第1優勢 grade よりも high grade で あれば針生検標本については Gleason score に反映 させる. また, 第3優勢 grade が存在し, かつ第1 優勢 grade, 第2優勢 grade よりも high grade であ る場合の Gleason score は第1優勢 grade + 第3優 勢 grade となる(Gleason grade 3~5 の場合). また, 針生検標本では得られた陽性コアごとに別々に Gleason score を記載する (separate scoring). 前立



腺全摘標本で複数の癌巣を認める場合には最も大きい病変、最も高い Gleason score の病変、最も高い stage の病変をそれぞれ記載する. 以下に各 Gleason grade について簡明に記載する.

Gleason grade 1:境界明瞭で圧排性増殖を示し 円形ないしは楕円形で独立した腺管の増殖からな る

Gleason grade 2:境界がやや不明瞭で軽度の浸潤性増殖を示し grade 1 ほど腺管の形が均一ではない。

Gleason grade 3: 非腫瘍性腺管の間に浸潤し腺管は独立しているが大きさは不均一で形は不規則. 円形で辺縁が明瞭,正常腺管と同じ大きさの篩状腺管のみ grade 3 に分類する.

Gleason grade 4:融合した小型腺管や管腔形成不良な腺管,大型の篩状腺管, hypernephroid の癌.

Gleason grade 5:腺管構造を示さない癌やシート状増殖や索状配列を示す癌,孤立細胞の癌,面皰型壊死を伴う乳頭状癌,篩状癌,充実性癌.

なお、腫瘍の病期を加味すると Gleason score は 予後因子となり score が低いほど予後がよい⁵.

3) 前立腺針生検と摘出組織対比

経直腸的超音波ガイド下に行う6箇所針生検 (needle sextant)が普及しているが,最近では多数箇所生検の有用性(癌陽性率の増加, clinical significant upgrading の低下など)が報告されている¹⁵.

4) 前立腺癌の免疫染色 (図17)

前立腺腺房は分泌上皮と基底細胞の2層構造を示し癌では基底細胞が消失している。そのため基底細胞の有無の評価は前立腺癌の診断に有効である。基底細胞は高分子量 cytokeratin を有しそれを認識する抗体として細胞質を染色する 34βE12 がある。また、基底細胞の核に存在する p63 を染色する抗体が使用されている。さらに前立腺癌の脂肪代謝に関与する酵素に対する抗体である P504S(AMACR)は良性腺管には発現が低頻度であるが腺癌では高発現しており良悪性の鑑別に有用である。

尿細胞診 (図18)

尿は腎,尿管,膀胱,尿道などの尿路系諸臓器からの剝離材料に加えて,男性では前立腺,女性では子宮などの女性性器からの分泌液の混入がみられる¹⁶.尿細胞診は悪性腫瘍の発見と腫瘍切除後の経過観察が主体である.検体採取法には自然尿,導尿,膀胱洗浄液などがあるが自然尿検体は患者に苦痛が

なく何度でも採取できるという最大の利点がある¹⁶⁾¹⁷. 染色法は一般的には Papanicolaou 染色が行われる. 評価は陰性, 偽陽性, 陽性の 3 段階, あるいは Papanicolaou の 5 段階法では class I, II を陰性, III を偽陽性, IV, V を陽性と評価する.

轺 態

本総説の病理組織写真撮影にご協力いただいた東京 厚生年金病院病理科井上泰先生,および東京都老人医療 センター病理部沢辺元司先生,新井冨生先生に深謝いた します.

文 献

- 1) 病理診断講習会委員会:「2007年度 病理診断講習会ハンドアウト」, 日本病理学会, 東京 (2007)
- 2) **向井 清, 真鍋俊明, 深山正久**: 「外科病理学 第 4 版」, 文光堂, 東京 (2006)
- 3) 赤木忠厚, 大朏祐治, 松原 修ほか: 「病理組織の見 方と鑑別診断 第4版」, 医歯薬出版, 東京 (2002)
- 4) 「病理と臨床」常任編集委員会: 「病理と臨床 臨時 増刊号 Vol. 25 診断に役立つ免疫組織化学」, 文光 堂, 東京 (2007)
- 5) **河原 栄, 横井豊治**: 「ルービン・カラー基本病理 学」. 西村書店. 新潟 (2004)
- 6) **町並睦生**:「標準病理学 第2版」(泰 順一, 坂本 穆彦編), 医学書院, 東京 (2002)
- 7) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射 線学会:「泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取扱い 規約 第3版」, 金原出版, 東京 (1999)
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon (2004)
- 9) Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ: Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structure; AFIP Atlas of Tumor Pathology Fourth Series Fascicle 1. ARP, Washington DC (2004)
- 10) **日本泌尿器科学会・日本病理学会**:「泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約 第3版」,金原出版,東京 (2001)
- 11) 小池盛雄, 深山正久, 恒吉正澄ほか:「組織病理アトラス 第5版」, 東京, 文光堂 (2005)
- 12) **伊藤晴夫**: 「前立腺癌のすべて 改訂版」, メジカル ビュー, 東京 (2004)
- 13) 日本泌尿器科学会・日本病理学会:「泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約 第3版」,金原出版,東京 (2001)
- 14) **小塚祐司, 今井 裕, 山中光規朗ほか**:前立腺癌の 病理組織学的特性. 日臨 **63**:231-236, 2005
- 15) **鈴木和浩, 伊藤一人**:前立腺生検法. 日臨 **63**: 253-259, 2005
- 16) **笹野公伸, 水口國雄, 野澤志朗**: 「病理と臨床 臨時 増刊号 Vol. 20 細胞診 基礎と応用」, 文光堂, 東京 (2002)
- 17) **坂本穆彦**: 「細胞診を学ぶ人のために 第4版」, 医学書院, 東京 (2005)