

内視鏡上膀胱癌と慢性膀胱炎との 鑑別不能例における組織学的検討

名鉄病院泌尿器科

岡村 菊夫・伊藤 浩一

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

鈴木 靖夫・下地 敏雄

HISTOLOGICAL STUDY OF CASES OF BLADDER CANCER OR CHRONIC CYSTITIS DIFFICULT TO DIAGNOSE CYSTOSCOPICALLY

Kikuo OKAMURA and Koichi ITO

From the Department of Urology, Meitetsu Hospital

Yasuo SUZUKI and Toshio SHIMOJI

From the Department of Urology, School of Medicine Nagoya University

Twenty-seven cases in which cancer could not be distinguished from chronic cystitis were reviewed. These cases were divided into those with and those without a past history of bladder tumor.

The high frequency of hyperplasia in the group with a history of bladder tumor suggested that hyperplasia may be a precursor of papillary tumor. On the other hand, proliferative lesions such as cystitis cystica and metaplasia were encountered in the group with no history of bladder tumor and 50 percent had symptoms of chronic cystitis. These findings suggested that proliferative lesions in the bladder developed by inflammatory irritation.

Urinary cytology was done in 18 cases. Cytology was positive in 2 of the 3 cases of transitional cell carcinoma. Therefore, urinary cytology was useful, but it did not provide distinction in two cases of follicular cystitis and a case of squamous metaplasia was false positive.

Key words: Bladder cancer, Proliferative cystitis, Precancerous lesion

はじめに

膀胱癌のなかには、内視鏡の所見のみでは慢性膀胱炎との鑑別が困難な症例があるとの報告がなされている。このような膀胱癌は、上皮内癌あるいはそれより進展したと思われる微小浸潤癌で、予後の悪いものであるとされており、治療成績を向上させるうえからこれらの病変を早期に発見して治療していく必要がある。

われわれは、内視鏡検査では癌と慢性炎症性病変との鑑別が困難な症例に対し生検を施行し病理組織学的

に検討を加え若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

(1)対象症例

1977年1月から1982年12月までの6年間に名鉄病院泌尿器科を受診し、内視鏡検査では診断が困難で生検を必要とした27症例を対象とした。これらの症例を2群にわけ、膀胱腫瘍の既往のあるものを group A、既往のないものを group B とした。

(2)生検の方法と病変の定義

生検の方法としては、cup biopsy を用い、疑わし

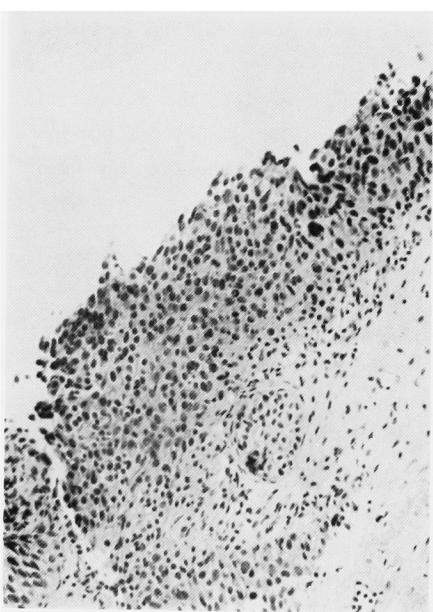


Fig. 1. Transitional cell carcinoma G II pTis

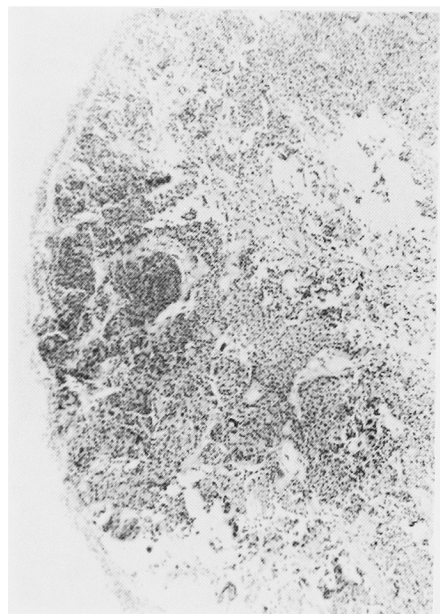


Fig. 2. Transitional cell carcinoma G II pT1



Fig. 3. Hyperplasia with mild atypia

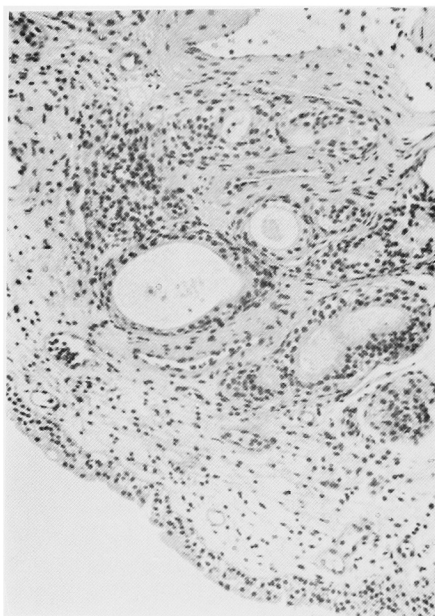


Fig. 4. Cystitis cystica

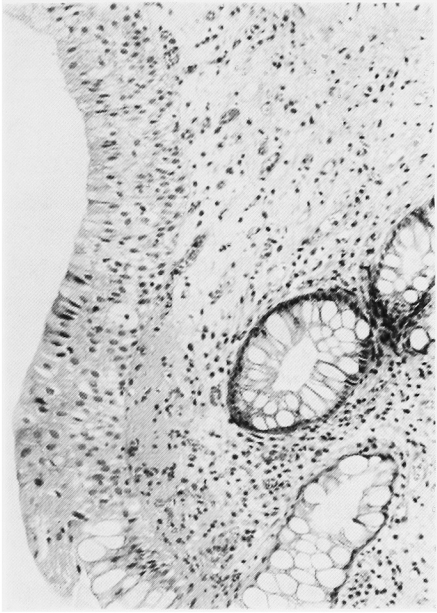


Fig. 6. Glandular metaplasia

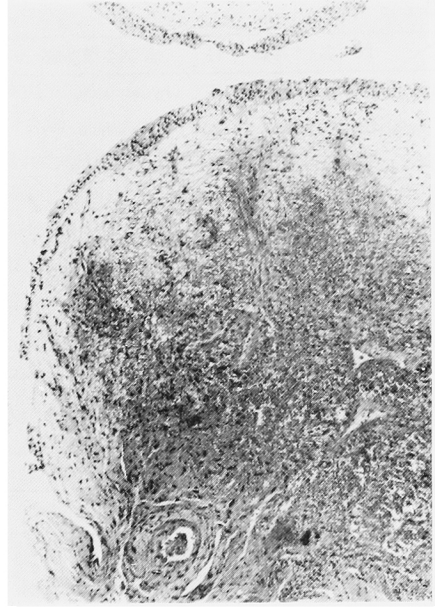


Fig. 8. Granulation

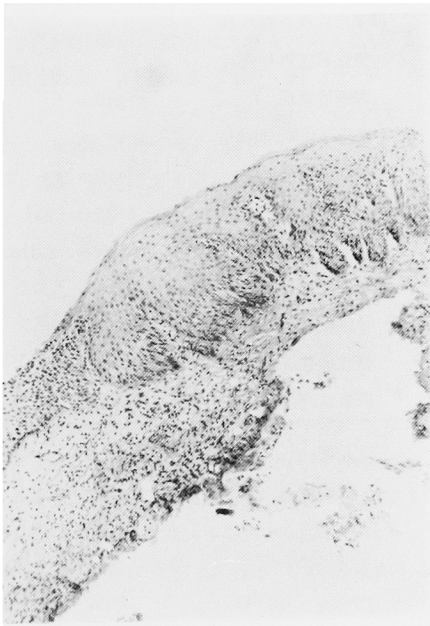


Fig. 5. Squamous metaplasia

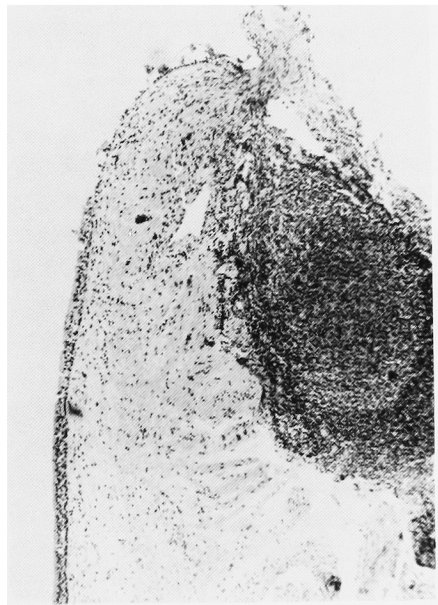


Fig. 7. Follicular cystitis

Table 1

Group A							
	氏名	年齢	性	病理像	内視鏡像	前回の病理像	細胞診
1	K. Y.	44	男	hyperplasia	bulging	inverted papilloma	
2	B. M.	59	男	hyperplasia	bulging	papilloma	
3	I. A.	50	男	hyperplasia	papillary projection	papillary T.C.C. G I	negative
4	H. Y.	72	女	follicular cystitis	cobblestone	papillary T.C.C. G II	negative
5	T. M.	30	男	hyperplasia	nodular	papillary T.C.C. G I	negative
6	K. W.	70	女	follicular cystitis		papilloma	suspicious
7	E. K.	60	男	hyperplasia		papillary T.C.C. G I	suspicious
8	S. K.	57	男	T.C.C. pT ₁ G II	nodular	non papillary T.C.C. G II	negative

Group B							
	氏名	年齢	性	病理像	内視鏡像	臨床症状	細胞診
1	H. N.	71	女	follicular cystitis	velvety	肉眼の血尿	negative
2	M. N.	48	女	follicular cystitis	cobblestone	慢性膀胱炎様症状	negative
3	S. N.	72	男	cystitis cystica	cobblestone	肉眼の血尿	negative
4	S. H.	49	男	metaplasia sq. and gl.	nodular	顕微鏡の血尿	
5	M. K.	60	男	follicular cystitis	bulging	慢性膀胱炎様症状	suspicious
6	H. K.	39	女	metaplasia sq. and gl.	papillary projection	慢性膀胱炎様症状	
7	Y. K.	42	女	metaplasia sq.	velvety	顕微鏡の血尿	
8	H. K.	41	女	metaplasia sq.	bulging	慢性膀胱炎様症状	
9	T. T.	54	男	cystitis cystica	nodular	慢性膀胱炎様症状	
10	Y. N.	35	女	cystitis cystica	nodular	慢性膀胱炎様症状	
11	T. N.	51	男	metaplasia gl.	cobblestone	肉眼の血尿	negative
12	S. Y.	76	男	granulation	nodular	肉眼の血尿 (腎癌)	positive
13	S. A.	67	女	granulation	bulging	肉眼の血尿	negative
14	T. H.	45	女	granulation	papillary projection	肉眼の血尿	
15	S. M.	54	男	metaplasia sq.	velvety	肉眼の血尿	negative
16	T. T.	53	女	hyperplasia	velvety	慢性膀胱炎様症状	negative
17	S. Y.	74	男	metaplasia sq.	papillary projection	慢性膀胱炎様症状	positive
18	S. Y.	70	男	T.C.C. pT ₁ G II	cobblestone	慢性膀胱炎様症状	positive
19	T. A.	68	男	T.C.C. pT ₅ G II	velvety	顕微鏡の血尿	positive

T.C.C. : Transitional cell carcinoma
 metaplasia sq. : squamous metaplasia
 metaplasia gl. : glandular metaplasia

い部位から採取した。

病理学的分類はつぎのごとくである。

1. 移行上皮癌 (transitional cell carcinoma): 膀胱癌取扱い規約に依った。粘膜固有層に癌浸潤の及んだものを微小浸潤癌とした (Fig. 1, 2).
2. 上皮過形成 (hyperplasia): 細胞異型はないかわずかで、上皮が7層以上のもの (Fig. 3).
3. 嚢胞性膀胱炎 (cystitis cystica): 移行上皮からなる腺管構造が嚢胞状となったもの (Fig. 4).
4. 化生 (metaplasia): 移行上皮は扁平上皮にも腺上皮にも化生する能力を持ち、それぞれを扁平上皮化生 squamous metaplasia 腺上皮化生 glandular metaplasia とした (Fig. 5, 6).
5. 汙胞性膀胱炎 (follicular cystitis): 粘膜下にリンパ汙胞を形成するリンパ球浸潤を示すもの (Fig. 7)
6. 肉芽 (granulation): 病変の主体が粘膜固有層の肉芽組織にあると思われるもの (Fig. 8).

結 果

Table 1. に示すごとくである。

1. 内視鏡像: 27例中25例に病変の性状についての記載があった。粘膜の膨隆を示したもの5例, cobble stone 様変化5例, papillary projection 4例, 小結節像6例, 顆粒状ないしピロード状変化5例であった。病理像と内視鏡像を対応させても、病変特有の所見は得られなかった。

2. 病理像: 27例中3例(11%)に移行上皮癌が見出された。pT₁ G II 2例, pTis G II 1例であった。group A の pT₁ の1例は4カ月前のTURでは、nonpapillary pT₁ G II であった。group B の pT₁ は、生検の2カ月後に膀胱部分切除術が施行され pT₂ G III と診断された。上皮内癌の症例では、multiple biopsy を施行し 2/6 検体に pTis が指摘された。

上皮過形成は27例中6例(22%)にみられた。group A の上皮過形成5例は前回のTURでは、papilloma か papillary carcinoma G I であった。また、group B では上皮過形成は1例にしかみられず、両群間に出現頻度の差を認めた (P<0.01)。

嚢胞性膀胱炎3例(11%)、扁平上皮化生4例(15%)、腺上皮化生1例(4%)、両化生の混在したもの2例(7%)、肉芽3例(11%)、汙胞性膀胱炎5例(19%)がみられた。これらの病変は group A, B 間で出現頻度の差を認めなかった。

3. 尿細胞診: 尿細胞診は27例中18例に施行された。検体は新鮮尿を用い、遠沈により集細胞し Pa-

panicolaou 染色を施し、病院病理部の cytoscreener が鏡検している。ここでは、class I~II を negative, class III を suspicious, class IV~V を positive とした。positive 4例, suspicious 3例, negative 11例であった。

移行上皮癌3例中2例は、positive と判定されたが、1例は negative と判定された。positive と判定された肉芽の症例は腎癌であった。扁平上皮化生で positive と判定されたのは、カテーテル留置患者で偽陽性例である。

suspicious と判定されたうち、1例は上皮過形成、2例は汙胞性膀胱炎であった。

考 察

上皮内癌や微小浸潤癌が、内視鏡的に同様の所見をもつ慢性膀胱炎のなかからいかなる頻度で発見されるかという報告はいまだなく、われわれはこの点をあきらかにするとともに癌関連病変および尿細胞診の意義につき考察をおこなうこととした。

1. 内視鏡像

上皮内癌や微小浸潤癌は、充血・隆起・顆粒状変化といった非特異的炎症所見を呈するとされている¹⁻³⁾。本集計でも、それぞれの病変特有の像はなく、諸家の報告のごとく上皮内癌や微小浸潤癌を内視鏡にて診断するのは困難であることが確認された。

2. 病理像

膀胱粘膜の増殖性病変として Brunn's nest, cystitis glandularis, cystitis cystica, squamous metaplasia などがあげられる⁴⁾。Schade ら⁵⁾はこれらの病変を前癌状態と考えているが、Wiener らは肉眼的に正常な膀胱100例を検討しこれらは非腫瘍性病変であると結論している⁶⁾。本集計において group B ではさまざまな増殖性病変がみられた。臨床的には group B の19例中9例(47%)が頻尿・下腹部不快感といった慢性膀胱炎症状を訴えていることから、これらの病変は慢性炎症性刺激が根底にあり反応性に生じたものと思われる。それゆえこれらを precancerous lesion としてとらえるのは早計であろう。しかし留置カテ患者では有意に膀胱癌の発生頻度が高いとする報告⁷⁾もあり、これら増殖性病変から癌に移行していく可能性もいめない。定期的に細胞診や膀胱鏡検査をおこない⁸⁾、疑わしい場合には生検をする必要があると思われる。

上皮過形成はあきらかに group A に高頻度でみられ、なんらかの腫瘍性機転を有していると推測された。

乳頭状発育を示す移行上皮癌 grade I においては、細胞異型は認めないかわずかに認めるだけで、異型の高度な上皮内癌より発生したと考えるよりも上皮過形成より進展したと考える方が自然であり、ラットを用いた BBN 膀胱癌実験系でも hyperplasia を経て乳頭状腫瘍が発生するとされている⁹⁾。また膀胱腫瘍は多発生という性格を有しており、group A において上皮過形成を示した症例が前回の病理では乳頭状腫瘍であったことから、上皮過形成が乳頭状腫瘍の前駆状態である可能性がある。

瀬戸らは、膀胱癌のため摘出された膀胱全割標本の組織学的検索において、上皮過形成や上皮内癌が随伴性病変として広汎にみられると述べている^{4,10)}が、group A の上皮過形成は経時性は認めるものの、単に随伴しているだけの可能性もある。Murphy ら¹¹⁾は、dysplasia は遺伝因子と環境因子の複雑なかかわりあいにより生じた異常上皮で再発や浸潤癌発生の危険因子となるが、それ自体 premalignant lesion ではないという説を紹介しており、この観点にたてば上皮過形成は、乳頭状腫瘍の前駆状態とは考えられなくなる。

本集計において、上皮内癌は1例見い出された。上皮内癌の自然史は現在のところ不明の点が多いが、文献的にはすみやかに浸潤癌に移行するものと長期間上皮内にとどまるものの2型あるとされる^{10,12,13)}。治療に関しても定説はなく、福井らは¹⁴⁾上皮内癌では抗癌剤の膀胱内注入などの保存的治療により経過観察が可能であるが、微小浸潤癌では、malignant potential はいちじるしく高く、すみやかに膀胱全摘術を施行すべきであると述べている。

3. 尿細胞診

尿細胞診は、上皮内癌や高異型度移行上皮癌のように細胞間の接合力が低下し尿中に多数の癌細胞が剥離する場合には有力な武器となる¹⁵⁾。本集計では移行上皮癌3例中の2例が positive であったが、1例は negative であった。この原因としては腫瘍は米粒大であり、おもに粘膜下に浸潤していたため尿との接触が少なかったことがあげられる。癌がある程度の面積を占め、尿との接触があれば必ず細胞診にて screening できるものと思われた。

いっぽう、低異型度の乳頭状腫瘍の場合には、細胞診はさほど有効でなく deVoogt¹⁶⁾ は、GO-G147 例中40%に atypia を認めるものの1例も positive とは診断できなかったとしている。さらに、初回の細胞診で atypical cell をみるのは膀胱腫瘍について慢性膀胱炎の場合であるとしており、癌か慢性膀胱炎か内視鏡では診断できないときには suspicious や pseu-

dopositive が出やすいことになり細胞診は不利となるように思われるが、細胞診を反復施行することで正診率を高くすることができよう。本集計の pseudopositive の1例は、前立腺肥大症のためカテ留置中に判定されたもので、カテ抜去後 negative と診断されている。反復施行とともに炎症の原因を取り除くことも重要である。

内視鏡的に腫瘍を確認できず、細胞診が常に positive なら、multiple random biopsy を施行すべきであろう。本集計においても、一例上皮内癌を発見できた。

細胞診の技術は、個々の施設により差があるが、本集計における細胞診の鋭敏度は75%、特異度は91%で他の報告に比し遜色はない¹⁷⁾。細胞診を単に screening test とみなすならば、suspicious の症例が多くとも許容されるが、上皮内癌や微小浸潤癌の場合には細胞診が唯一の決めてとなることもあるので、臨床家と screener との間を繁密なものとし、さらに細胞診技術を高めていく必要があると思われた。

結 語

内視鏡では膀胱癌が慢性膀胱炎か診断不能な27症例を膀胱腫瘍の既往のある群と既往のない群の2群にわけ、病理組織学的検討をおこない以下の結果を得た。

- 1) それぞれの病理組織学的病変特有の内視鏡像は得られなかった。
- 2) 化生や増殖性膀胱炎は膀胱腫瘍の既往がない群にみられ、慢性炎症に対し反応性に生じたものと思われた。
- 3) 上皮過形成は膀胱腫瘍の既往のある群に高率にみられることから、なんらかの腫瘍性機転を有しており乳頭状腫瘍の前駆状態である可能性が示唆された。
- 4) 尿細胞診は移行上皮癌3例中2例に陽性で、これらに対して有用であった。慢性膀胱炎が根底にあると、細胞診は suspicious や pseudopositive と判定されやすいため、炎症の原因を取り除くとともに繰り返して施行することが大切である。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を戴いた名古屋大学牛島有名教授に深謝致します。また御協力頂いた名鉄病院検査部の百々兼重氏、真田照一郎氏に感謝します。

文 献

- 1) Smith JC and Badenoch AW: Carcinoma of the bladder simulating chronic cystitis. Brit J Urol 37: 93~99, 1965

- 2) 森 義則・清原久和・伊藤泰二・建石竜平・松田 実：膀胱上皮内癌，慢性膀胱炎との鑑別が困難であった症例について。日泌尿会誌 65：808～815，1974
- 3) 中野 博・藤井元広・石野外志勝・松浦博夫：慢性膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱上皮内癌の3例。泌尿紀要 24：417～427，1978
- 4) Koss LG：Tumors of the urinary bladder, Atlas of tumor pathology Washinston D.C.：Armed Forces Institute of Pathology, 2nd series, fasc. 2, 1975
- 5) Schade ROK：Pre-cancerous changes in bladder epithelium. Lancet 2：943～946, 1968
- 6) Wiener DP, Koss LG, Sablay B and Freed SZ：The prevalence and significance of Brunn's nest cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. J Urol 122：317～321, 1979
- 7) Kaufman JM, Fam B, Stephen C, Jacobs-Gabilondo F, Yalla S, Kane JP and Rossier AB：Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patient. J Urol 118：967～971, 1977
- 8) Broecker BH, Klein FA and Hackler RH：Cancer of the bladder in spinal cord injury patient. J Urol 125：196～197, 1981
- 9) 村瀬達良・小林 収・青田泰博・三矢英輔・越川 卓：BBN ラットにおける膀胱癌とヒト膀胱癌の組織学的検討。泌尿紀要 29：303～310, 1983
- 10) 瀬戸輝一・松本恵一：膀胱上皮内癌の病理。臨泌 31：195～207, 1977
- 11) Murphy WM and Soloway MS：Urothelial dysplasia. J Urol 127：849～854, 1982
- 12) Farrow GM, Utz DC, Rife CC and Greene LF：Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder, Cancer Res 37：2794～2798, 1977
- 13) Bonney WW and Prout GR Jr：AUA monographs vol. 1 bladder cancer, Williams & Wilkins, Baltimore/London 1982
- 14) 福井 巖：膀胱非乳頭状上皮内癌およびその境界病変に関する臨床病理学的研究。日泌尿会誌 73 155～168, 1982
- 15) 山田 喬：泌尿器科領域の細胞診(4)―膀胱腫瘍の形態とその病理組織学的背景。臨泌 33：969～976, 1979
- 16) deVoogt HJ, Rathert P and Beyer-Boon ME：Urinary cytology, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York, 1977
- 17) El-Bolkainy MN：Cytology of bladder carcinoma. J Urol 124：20～22, 1980

(1983年10月11日受付)