

膀胱 Inverted papilloma 14例の検討

平澤 輝一¹, 梅本 晋¹, 藤浪 潔¹
 仙賀 裕¹, 五島 明彦², 朝倉 智行³

¹茅ヶ崎市立病院泌尿器科, ²五島クリニック, ³朝倉医院

CLINICAL STUDIES OF INVERTED PAPILLOMA OF THE BLADDER

Terukazu HIRASAWA¹, Susumu UMEMOTO¹, Kiyoshi FUJINAMI¹,
 Yutaka SENGA¹, Akihiko GOTOU² and Tomoyuki ASAKURA³

¹The Department of Urology, Chigasaki City Hospital

²Gotou Clinic

³Asakura Clinic

Inverted papilloma of the bladder is an uncommon urothelial neoplasm. Although it is traditionally regarded as a benign tumor, there are conflicting data on multiplicity, recurrence rate, and association with urothelial carcinoma. From 2005 to 2011, 14 cases of inverted papilloma of the bladder were diagnosed at our hospital. Clinical features of 14 cases were summarized. These patients ranged in age from 25 to 81 years (mean, 61 years). The most frequently occurring symptom was gross hematuria. Eleven bladder tumors arose from the trigone or near the bladder neck. One case was associated with urothelial carcinoma. One was suspected to be a case of tumor recurrence. All other patients were free of tumor recurrence during the mean follow-up of 16.4 months (range, 0-75 months). This study does not suggest the malignant potential of inverted papilloma. However, since inverted papilloma may correlate with urothelial carcinoma. Post-treatment follow up for inverted papilloma should include cystoscopic follow up.

(Hinyokika Kiyō 58 : 471-474, 2012)

Key word : Inverted papilloma

諸 言

Inverted papilloma は、移行上皮が間質内に内反性に増殖し、ポリープ様に発育する全尿路腫瘍の1%以下の比較的稀な腫瘍である¹⁾。

膀胱に発生する inverted papilloma は Potts ら²⁾が1963年に報告して以来、内外で約500例の報告がなされている³⁾。組織学的には良性腫瘍であるが、再発の報告や治療後に膀胱癌発生の報告もある^{6,7)}。

今回われわれは膀胱 inverted papilloma 14例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

対 象 と 方 法

2005年1月～2011年12月までの過去7年間に当院泌尿器科において病理検査で膀胱 inverted papilloma と診断された14例を対象とした。各症例について、年齢、性別、初発症状、膀胱鏡所見(発生部位、腫瘍径、腫瘍数)、治療方法、再発の有無、観察期間、尿路上皮癌の合併の有無、喫煙の有無、尿細胞診の結果について診療録から抽出した。

結 果

14例の年齢は25～81歳(平均61歳)までで、性別は

男性10例、女性4例であった。初発症状は肉眼的血尿が6例で最も高く、その他排尿障害、膀胱炎症状、健診で偶然発見された例があった。腫瘍の数は単発11例、多発3例であった。腫瘍径は平均10mmであり、2～25mmであった。膀胱内発生部位の内訳は、膀胱頸部6例、三角部5例、後壁1例、右尿管口周囲1例、左側壁1例の順で膀胱頸部と三角部で全体の78.6%を占めた。治療はTUR-BT 13例、外来で施行した膀胱鏡での切除例が1例であった。

喫煙との関連については、喫煙歴ありが9例、喫煙歴なしが3例、不明が1例と喫煙歴ありが64.3%を占めた。

尿路上皮癌合併例は1例(7.1%)に認め、膀胱内発生例でG1pTaであった。術後再発の有無については最近手術した症例であり、十分な観察期間が得られていない。

尿細胞診はclass I 12例、class III 1例、class IV 1例であった。class III, IV例はいずれも尿路上皮癌合併例ではなく、inverted papilloma 単独の症例であった。

観察期間は平均16.4カ月であった。12カ月以上経過観察している症例は6例あり、再発疑いの症例は1例であった。再発疑われた1例は肉眼的に inverted papilloma が疑われたが、他院で手術施行されたため、

Table 1. Patient and tumor characteristics in 14 patients of inverted papilloma of the bladder

年齢	25-81歳 (平均61歳)
性別	
男性	10例 (71.4%)
女性	4例 (28.6%)
初発症状	
肉眼的血尿	6例 (43%)
頻尿	3例 (21.4%)
尿失禁	3例 (21.4%)
下腹部不快感	2例 (14.3%)
尿意切迫感	2例 (14.3%)
排尿困難	2例 (14.3%)
排尿痛	1例 (7.1%)
無症状 (健診)	1例 (7.1%)
発生部位	
膀胱頸部	6例 (43%)
三角部	5例 (35.7%)
後壁	1例 (7.1%)
右尿管口周囲	1例 (7.1%)
左側壁	1例 (7.1%)
腫瘍径	平均 10 mm (2-25 mm)
腫瘍数	
単発	11例 (78.6%)
多発	3例 (21.4%)
尿路上皮癌の合併	
あり	1例 (7.1%)
なし	13例 (92.9%)
尿細胞診断	
Class I	12例 (85.8%)
Class III	1例 (7.1%)
Class IV	1例 (7.1%)
治療	
TUR-BT	13例 (92.9%)
その他	1例 (7.1%)
喫煙歴	
あり	9例 (64.3%)
なし	4例 (28.6%)
不明	1例 (7.1%)
平均観察期間	平均16.4カ月 (0-75カ月)

最終的な病理診断は不明であった。経過観察の方法としては、良性疾患であることから細胞診、エコーが中心であり、膀胱鏡まで施行されている症例は5例であった (Table 1)。

考 察

尿路の inverted papilloma は1963年 Potts ら²⁾により組織学的に粘膜下の間質に向かって乳頭状の発育した腫瘍として第1例が報告された。本邦では1971年に稲田ら⁴⁾が膀胱 inverted papilloma の第1例目を報告している。

Inverted papilloma は圧倒的に男性に多く、年齢では

50歳台を中心とした中年層に比較的多いとされる⁵⁾。尚、Sung ら⁶⁾は、75例の検討において男女比が7.3 : 1、平均年齢60歳、年齢分布は幅広く26~85歳と報告している。自験例でも、平均年齢61歳、年齢分布については25~81歳と幅広く同様の結果が得られた。

初発症状は肉眼的血尿と排尿障害が多いとされており³⁾、自験例においても肉眼的血尿が多かった。その他、膀胱炎症状や過活動膀胱に類似した症状の出現もある。しかし、このような症状は膀胱癌と共通する症状であるため、膀胱癌を疑いエコーや膀胱鏡で精査した結果、偶然見つかる場合がほとんどであろう。

また、Alexandra ら⁷⁾の41例の検討では好発部位は三角部と膀胱頸部が53%と最も高く、その他後壁11%、側壁12%、下部尿管6%と報告している。自験例でも、膀胱頸部と膀胱三角部で78.6%を占めており、同様の結果が得られた。膀胱頸部・三角部に好発する原因については、①膀胱三角部・頸部は中胚葉由来であり、その他は内胚葉由来のため発生学的に異なる⁸⁾、②膀胱三角部・頸部が慢性炎症による影響を最も受けやすい⁹⁾、などが報告されている。

多発症例は1.3~4.4%^{3,10)}との報告があるが、自験例では14例中3例 (21.4%)が多発症例であり、緒家の報告と比較して若干多い傾向であった。

喫煙との関連では、自験例では13例中9例に喫煙歴があり、64.3%と高い喫煙率であった。

Sung ら⁶⁾も61%に喫煙歴があるとの報告をしており、喫煙と inverted papilloma の関連性について示唆している。

Inverted papilloma は膀胱鏡にて表面を正常の粘膜に被われた平滑、有茎性、非乳頭状隆起性病変という肉眼的特徴を有している¹¹⁾。

病理組織学的診断は Henderson ら¹²⁾の診断基準、すなわち、①逆転構成、②表面を正常の移行上皮が覆っている、③上皮に異型性がみられない、④核分裂像がほとんど見られない、⑤ microcyst または crypt がみられる、⑥扁平上皮化生が時に見られるが用いられている。しかし、上記6項目すべて満たす症例は稀であり、肉眼的所見の他に組織学的に少なくとも①~③を満たしているものを inverted papilloma としており、④~⑥は必須ではないとされている¹³⁾。

さらに、日常診療で inverted papilloma と内反性に増殖する膀胱癌との鑑別が困難なことがある。その場合には、CK20, Ki-67, p53 などの免疫染色や FISH 法が用いられる。Jones ら¹⁴⁾は inverted papilloma 15例と内反性に増殖する膀胱癌29例の検討を行っている。前者は CK20, Ki-67 はすべて陰性、p53 も1例以外すべて陰性であったが、後者は CK20, p53 は17例 (59%) で陽性、Ki-67 は19例 (66%) で陽性であった。また、FISH 法についても、前者はすべて正常で

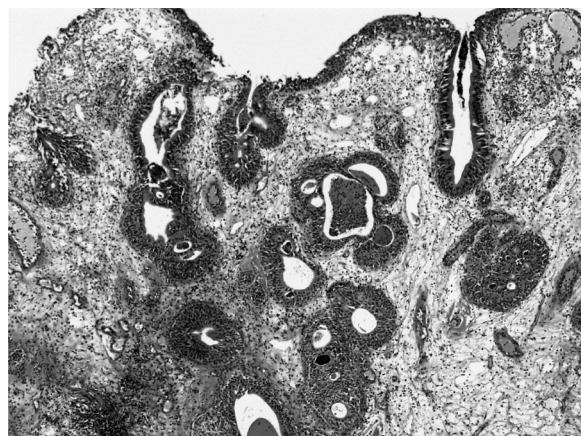


Fig. 1. Inverted papilloma demonstrating inverted growth pattern with uniform cellular pattern without atypia. Overlying urothelial layer is intact (HE stain, ×40).

あったが、後者は21例（72%）で異常を認めた。

腫瘍を覆っている尿路上皮は正常であるため、尿細胞診は inverted papilloma の診断には有用ではないとされている³⁾。しかし、Witjes ら¹⁵⁾は尿細胞診は14% (22例中3例) に軽度異型性があったと報告している。自験例でも14.3% (14例中2例) で class III 以上であり、そのうち1例は class IV であった。Class IV の症例については組織標本 (Fig. 1) を再度病理医に診断してもらい、腫瘍表面は正常な移行上皮で被われ、乳頭状の内向性発育を示しており、異型性に乏しい移行上皮の増殖を認め、inverted papilloma であると確認した。いずれの2症例も尿路上皮癌の合併はなかったが、術後、尿細胞診は陰性化した。なお、一般的に grade 1 の尿路上皮癌での尿細胞診陽性率は12%とされているため¹⁶⁾、inverted papilloma と比較して陽性率にあまり差がなかった。

膀胱など下部尿路の inverted papilloma であれば、TUR-BT が標準治療となる^{6,15)}。自験例でもすべて膀胱内に発生していたため、1例が小さい腫瘍で外来膀胱鏡で切除し、その他13例は麻酔下での TUR-BT であった。

Inverted papilloma は良性腫瘍であるが、多発性、再発性、尿路上皮癌との合併があることから治療後に膀胱癌が発生する可能性について注目されるようになった。

自験例においても再発疑い例、多発例、尿路上皮癌との合併例は認めたが、inverted papilloma の治療後に膀胱癌が発生した症例は認めなかった。しかし、文献的には膀胱癌が発生する症例の報告が散見される。Cheng ら¹⁰⁾は322例を検討した結果、経過観察可能であった260例中10例 (3.9%) が inverted papilloma の再発があり、7例 (2.7%) が尿路上皮癌の再発があったと報告している。また、Alexandra ら⁷⁾は41例

の検討で、経過観察可能でかつ尿路上皮癌の既往や合併のない25例のうち、inverted papilloma の再発はなかったが、尿路上皮癌の再発は2例 (5.1%) あったと報告している。

以上のことから、inverted papilloma の中には再発や膀胱癌が発生する症例がごく一部ではあるが存在する。そのため、膀胱癌ほどではないが、定期的な膀胱鏡検査は必要である。Cheng ら¹⁰⁾は術後4年間は6カ月ごとの膀胱鏡、その後は1年に一度の膀胱鏡を推奨している。しかし、実際に当院で膀胱鏡検査を施行できたのは5例しかなかった。その理由としては、①膀胱癌発生リスク説明が不十分、②経過観察期間が短く、術後最初の膀胱検査を施行していない症例がある、などが挙げられる。良性疾患であるが再発や膀胱癌の発生の可能性を十分に説明した上で術後も定期的に膀胱鏡を施行することが重要である。

結 語

膀胱 inverted papilloma は日常診療でしばしば経験するが、良性疾患であることからあまり重要視されず、本邦でのまとまった報告は少ない。今回は2005～2011年までの間に当院で経験した14例の検討を行った。年齢分布は25～81歳と比較的広い分布を示した。11例が膀胱頸部・三角部に発生しており、尿細胞診は2例でクラスⅢ以上であった。治療は13例でTURBTを施行した。再発疑い症例は1例であり、膀胱癌との合併症例は1例であった。今回の検討では、治療後に膀胱癌が発生した症例は認めなかったが、文献的には膀胱癌発生の報告もあり、十分に患者に説明をした上で定期的に膀胱鏡検査をすべきである。

文 献

- 1) Eble JN, Saute G, Epstein JI, et al.: Pathology and genetics of tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon France: IARC Press: 114-115, 2004
- 2) Potts IF and Hirst E: Inverted papilloma of the bladder. *J Urol* **90**: 175-179, 1963
- 3) 浅野晃司, 阿部和弘, 加藤伸樹, ほか: 尿路 Inverted papilloma 35例の臨床的検討. *日泌尿会誌* **90**: 514-520, 1999
- 4) 稲田俊雄, 落合京一郎: 膀胱のInverted papilloma. 癌の臨 **17**: 774-776, 1971
- 5) Kunze E, Schauer A and Schmitt M: Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* **51**: 348-358, 1983
- 6) Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, et al.: Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* **107**: 2622-2627, 2006
- 7) Brown AL and Cohen RJ: Inverted papilloma of the urinary tract. *BJUI* **107**: 24-26, 2011

- 8) Phillips DE and Blenkinsopp WK : Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of bladder. *Br J Urol* **61** : 162, 1988
- 9) Cummings R : Inverted papilloma of the bladder. *J Pathol* **112** : 225, 1974
- 10) Cheng CW, Chan LW, Chan CK, et al. : Is surveillance necessary for inverted papilloma in the urinary bladder and urethra? *ANZ J Surg* **75** : 213-217, 2005
- 11) 星 清継, 金藤博行, 今井克忠, ほか : 膀胱 Inverted papilloma の 3 例. *泌尿紀要* **48** : 629-631, 2002
- 12) Henderson DW, Allen PW and Boirne AJ : Inverted urinary papilloma : report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch Pathol Anat Histo-pathol* **366** : 177-186, 1975
- 13) 高橋義人, 堀江正宣, 磯貝和俊, ほか : 膀胱内反性乳頭腫. *泌尿紀要* **33** : 1439-1446, 1987
- 14) Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. : Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* **31** : 1861-1867 : 2007
- 15) Witijes JA, van Balken MR and van de Kaa CA : The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* **158** : 1500-1505, 1997
- 16) Yair Lotan and Roehrborn CG : Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology : results of a comprehensive literature review meta-analyses. *Urology* **61** : 109-118, 2003

(Received on February 23, 2012)

(Accepted on March 11, 2012)