

内反型膀胱癌の1例

杉田 佳子¹, 石川 弥¹, 平井 祥司¹, 丸 典夫¹杉田 敦², 西 盛宏², 岩村 正嗣², 吉田 一成²¹相模台病院泌尿器科, ²北里大学医学部泌尿器科学

A CASE OF INVERTED UROTHELIAL CARCINOMA OF BLADDER

Yoshiko SUGITA¹, Wataru ISHIKAWA¹, Shoji HIRAI¹, Norio MARU¹,
Atsushi SUGITA², Morihiro NISHI², Masatsugu IWAMURA² and Kazunari YOSHIDA²¹The Department of Urology, Sagamidai Hospital²The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

We present a case of inverted urothelial carcinoma of the bladder. A 60-year-old male was referred to our hospital for bilateral ureteral stones. When transurethral ureterolithotripsy was performed to treat these stones, a tumor at the trigone of bladder was incidentally diagnosed. This tumor was pedunculated and its surface was not uniformly round. After the operation, this tumor was diagnosed as inverted urothelial carcinoma through the histopathologic examination. The patient was subsequently followed up for 6 months and there was no evidence of recurrence. Although this is a rare case, it is worth considering there is an urothelial carcinoma with inverted proliferation.

(Hinyokika Kiyo 59 : 243-246, 2013)

Key word : Inverted urothelial carcinoma

緒 言 症 例

尿路上皮腫瘍には内反性増殖を呈すものがありその多くは inverted papilloma (以下 IP) に代表される良性腫瘍である。しかし、稀ではあるが悪性像を呈するものの報告例もある¹⁻¹³⁾。今回われわれは、両側尿管結石に対する経尿道的尿路結石破碎術 (以下 TUL) 時に、偶発的に発見された膀胱腫瘍が内反性増殖を呈す膀胱悪性腫瘍であった1例を経験したので報告する。

患者 : 60歳, 男性

主訴 : 両側下腹痛

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 両側下腹痛を主訴に前医を受診した。腹部CT および MRI 検査を施行し両側尿管結石と診断され加療目的に当科紹介受診となった。

検査所見 : 血液生化学検査で WBC 7,200/ μ l と正常範囲内であったが, CRP 6.49 mg/dl と高値であった。また, BUN 30.0 mg/dl, Cr 2.44 mg/dl と腎機能障害を認めた。尿検査では RBC 5~9/HPF, WBC 30~49/

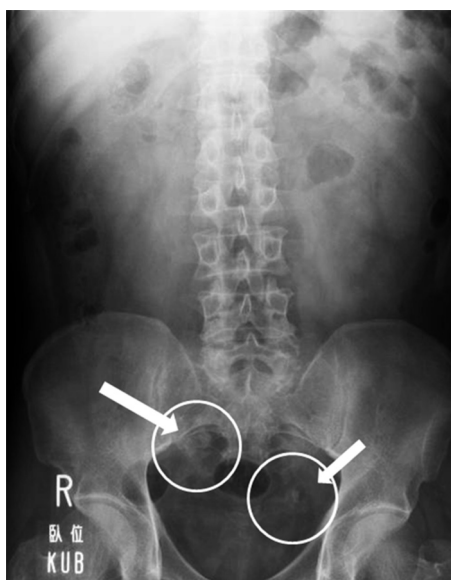


Fig. 1. Abdominal X-ray showed bilateral ureteral stones.

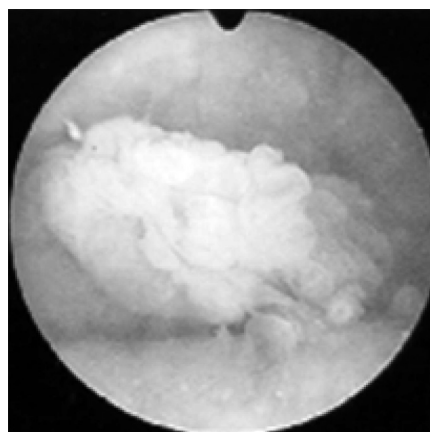


Fig. 2. Cystoscopic view. A tumor was pedunculated and irregular surface at the trigone of bladder.

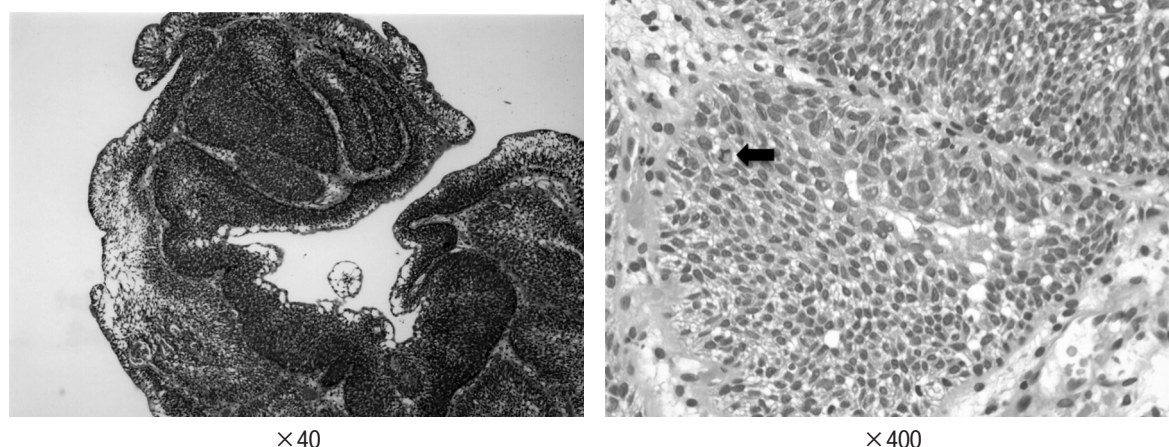


Fig. 3. Histopathological examination revealed inverted epithelial growth of this tumor, Abnormal mitosis is indicated by the arrow (HE stain, original magnification $\times 40$ and $\times 400$).

HPF と血膿尿を認めた。

画像所見：腹部単純レントゲン検査で両側下部尿管結石を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：以上より両側下部尿管結石、およびそれに伴う腎後性急性腎不全と診断し緊急入院となった。入院後両側下部尿管結石に対し TUL を施行した際に膀胱三角部に表面がやや不整で有茎性の腫瘍を認めたため (Fig. 2)、ホルミウムヤグレーザーにて切除した。摘出された膀胱腫瘍は病理組織学的所見上、HE 染色で尿路上皮は主として上皮下に向かって乳頭状 (内反性) に増殖しており 7 層以上の厚い層構築が認められた。また、腫瘍細胞には軽度の異型が認められ核ではクロマチンの増量が認められた。明らかな浸潤像は認められなかった (Fig. 3)。以上より、内反型膀胱癌 (尿路上皮癌, grade 1, pTaN0M0) と診断した。術後炎症および腎機能障害は改善し退院となった。退院後、外来にて 3 カ月ごとの膀胱鏡検査および尿細胞診検査を施行しているが、術後 6 カ月再発、転移は認めていない。

考 察

尿路上皮腫瘍の中で内反性増殖を呈すものを最初に報告したのは Pashkis とされており¹⁴⁾、その後 1963 年に Potts ら¹⁵⁾が「inverted papilloma」の名称で報告して以来多くの報告例が散見される。内反性増殖を呈す尿路上皮腫瘍の発生については諸説あり、subtrigonal gland の過形成とする説^{1,16)}や炎症性産物であるとする説^{14,15,17)}、尿路上皮から発生した新生物とする説^{18,19)}がある。

内反性増殖を呈す尿路上皮腫瘍は大きく 6 タイプに分類され (Table 1)²⁰⁾、自験例は inverted urothelial carcinoma (以下 inverted UC) に該当する。Inverted UC の報告例は国内外の文献で検索しえた限り自験例を含め 19 例のみであった (Table 2)¹⁻¹³⁾。これら 19 例

Table 1. Main urothelial lesions with inverted growth patterns

● Benign lesion
• Inverted urothelial papilloma
• von Brunn's nests and florid von Brunn's nest proliferations
• Cystitis cystica and cystitis glandularis
● Malignant lesion
• Inverted urothelial carcinoma (inverted UC)
• Nested variant of urothelial carcinoma
• Verrucous squamous cell carcinoma

を検討したところ、発症年齢は平均 68.0 歳であった。性差は男女比が 3.5 対 1 とやや男性に多く、主訴として最も多いものは血尿で、次いで排尿障害であった。発生部位は膀胱三角部や左右尿管口部、膀胱頸部に多く認められた。これは inverted UC に特異的ではなく内反性増殖を呈す膀胱腫瘍に共通していると思われる。理由として、この部位が扁平上皮に近い性質をもち細胞間の結合が tight であるため内反型膀胱腫瘍の外被を形成しやすいためと思われる¹¹⁾。また、藤田らは扁平上皮への移行傾向をもつ細胞の過形成が内反性増殖の形態をとり発育すると報告しており²¹⁾、内反性増殖を呈する膀胱腫瘍の好発部位が三角部やその近傍であることの裏付けになると考えられる。

内反性増殖を呈す尿路上皮腫瘍が臨床上注目される理由の 1 つに稀ではあるが悪性像を呈すものの存在があることが挙げられる。稀な理由の 1 つに、悪性像を呈すものの存在が見逃されていた可能性が挙げられる。何故なら 1977 年に山田ら¹⁹⁾が inverted type の悪性像について詳細かつ体系的に報告するまで内反性増殖を呈す尿路上皮腫瘍は IP に代表されるように良性腫瘍として広く認識されていたがそれ以降、川地ら⁵⁾や竹内ら¹²⁾は IP の報告例を再検討し悪性像を呈していたものを報告しているからである。悪性像を呈すメカニズムについて Kimura ら²²⁾は、尿路上皮の内反が生

Table 2. The summary of inverted urothelial carcinoma of bladder

報告者	報告年	年齢/性別	主訴	部位	肉眼的所見	病理組織学的所見	治療	再発の有無
Lazarevic ら ¹⁾	1978	50/M	血尿	膀胱右側壁	乳頭状	UC, G1-2	TUR-Bt	N
Uyama ら ²⁾	1980	56/M	血尿・排尿時痛	膀胱頸部	乳頭状	UC, G1-2	TUR-Bt + 5FU	N
Altaffer ら ³⁾	1982	63/M	頻尿・残尿感	左尿管口	乳頭状	UC, G1-G3	TUR-Bt + 5FU + RTx	N
Whitesel ら ⁴⁾	1982	65/M	排尿困難	膀胱頸部	乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	N
川地ら ⁵⁾	1984	39/M	血尿	膀胱頸部	乳頭状	UC, G1>2	不明	N
Stein ら ⁶⁾	1984	94/M	尿閉	膀胱三角部	乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	N
松木ら ⁷⁾	1984	55/M	排尿困難・血尿	右尿管口近傍	非乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	N
黒岡ら ⁸⁾	1985	24/M	血尿	左尿管口近傍	乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	N
西ら ⁹⁾	1985	64/M	排尿困難・血尿	膀胱三角部	有茎性, フラップ状	UC, G2	不明	不明
西ら ⁹⁾	1985	35/M	血尿	膀胱三角部	有茎性, フラップ状	UC, G2	不明	不明
加藤ら ¹⁰⁾	1985	65/M	血尿	左尿管口	有茎性, 乳頭状	UC, G2	不明	不明
横山ら ¹¹⁾	1989	31/M	血尿	膀胱三角部	乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	N
竹内ら ¹²⁾	1991	38/M	血尿	不明	有茎性, 乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	不明
竹内ら ¹²⁾	1991	72/M	血尿	左側壁	有茎性, 乳頭状	UC, G1	TUR-Bt	不明
竹内ら ¹²⁾	1991	57/M	血尿	右側壁	有茎性, 非乳頭状	UC, G2	膀胱全摘	N
竹内ら ¹²⁾	1991	62/M	血尿	膀胱三角部	有茎性, 非乳頭状	UC, G2	膀胱部分切除	N
Terai ら ¹³⁾	1996	62/M	血尿	右側壁	非乳頭状	UC, grade は記載なし	膀胱部分切除	N
Terai ら ¹³⁾	1996	51/M	血尿	左側壁	非乳頭状	UC, grade は記載なし	Open tumor resection + 化学療法 (CISCA)	N
自験例	2012	60/M	両下肢痛	膀胱三角部	有茎性, 乳頭状	UC, G1	TUR-Bt (HoYAG)	N

じた後に内反した部分が悪性化する type I と IP の表面が悪性化する type II があると報告している。Type III は type I と type II を併せもつものとし、自験例では内反した全部分が悪性化する type IV に分類されると思われる。また、良悪性の鑑別が困難であることも臨床注目される理由である。良性腫瘍とされている IP の肉眼的所見は有茎性で表面は平滑である²³⁾。これらの肉眼的所見は inverted UC の報告19例中16例で認めており、また肉眼的所見で悪性と疑われた症例はなかったことを考慮すると、肉眼的所見のみで良悪性の鑑別はやはり困難であると思われる。故に良悪性の鑑別に病理組織学的検査は有用かつ必須であると思われる。Inverted UC の病理組織学的所見の特徴として、尿路上皮が内下方に向かい増殖しており、腫瘍細胞の多くはクロマチンの増殖した不整な核を持ち、細胞構築の乱れ、核分裂像（異型核分裂像）が散見される。最近では Ki-67 や CD20 を用いた免疫組織学的検査も有用とされてきている。さらに、内反性増殖を呈す腫瘍の中で細胞異型を伴うものや悪性像を呈すものでは線維芽細胞増殖因子受容体 3（以下 FGFR3）の変異が報告されており²⁰⁾、良悪性の鑑別に遺伝子学的検査（fluorescent in situ hybridization: FISH）も今後有用となってくるとと思われる。

肉眼的に良悪性を鑑別することが困難であり確定診

断には現在のところ病理組織学的検査が最も有用であることを考慮すると、診断かつ治療のためにまず経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下 TUR-Bt）にて深達度や悪性度を含めた確定診断を行い、その結果によって追加治療の検討を考慮すべきであると思われる。自験例を含む19例に於いても記載のない4例を除き10例でまず TUR-Bt が施行され、そのうち3例で追加治療として化学療法が行われている。

Inverted UC は低悪性度で再発も非常に稀であると報告されているが^{11, 20, 23)}、一部膀胱で発生した inverted UC の予後不良例¹⁹⁾も報告されている。そのため、他の膀胱悪性腫瘍と同様に定期的な内視鏡検査や尿細胞診検査にて再発の有無を確認することは必要であると思われる。ただし、現在までの報告症例数は限られているため、今後症例の蓄積により、さらなる臨床像の解明が望まれると考えられた。

結 語

内反性増殖を呈す膀胱悪性腫瘍の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第100回日本泌尿器科学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) Lazarevic B and Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder: report of four cases of inverted papilloma, one showing papillary malignant transformation and review of the literature. *Cancer* **42**: 1904-1911, 1978
- 2) Uyama T, Nakamura S, Moriwaki S, et al.: Inverted papilloma of bladder. Two cases with questionable malignancy and squamous metaplasia. *Urology* **16**: 152-154, 1980
- 3) Altaffer LF, III Wilkerson SY, Jordan GH, et al.: Malignant inverted papilloma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **128**: 816-818, 1982
- 4) Whitesel JA: Inverted papilloma of the urinary tract: malignant potential. *J Urol* **127**: 539-540, 1982
- 5) 川地義雄, 坂本善郎, 高橋茂喜, ほか: Inverted urothelial papilloma とその類似腫瘍. *泌尿紀要* **30**: 621-626, 1984
- 6) Stein BS, Rosen S, Kendall AR, et al.: The association of inverted papilloma and transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **131**: 751-752, 1984
- 7) 松木克之, 柳沢良三, 石田仁男, ほか: 内反型膀胱癌の1例. *日泌尿会誌* **76**: 1335, 1984
- 8) 黒岡雄二, 金村三樹郎, 上兼堅治, ほか: 異所再発をきたした Inverted papilloma の1例. *日泌尿会誌* **76**: 459, 1985
- 9) 西 俊晶, 森 啓高, 石川英二, ほか: Inverted type の膀胱腫瘍の3例. *日泌尿会誌* **78**: 951, 1985
- 10) 加藤文英, 伏見 登, 渡辺秀輝, ほか: 一部に Inverted papilloma の組織像を呈した膀胱腫瘍の1例. *日泌尿会誌* **78**: 951, 1985
- 11) 横山 修, 三崎俊光, 内藤克輔, ほか: 細胞異型を伴った膀胱 Inverted papilloma の1例. *泌尿紀要* **35**: 489-492, 1989
- 12) 竹内秀雄, 若林賢彦, 林田英資, ほか: 内反性増生を呈す尿路上皮腫瘍の臨床病理像について. *泌尿紀要* **37**: 221-227, 1991
- 13) Terai A, Tamaki M, Hayashida H, et al.: Bulky transitional cell carcinoma of bladder with inverted proliferation. *Int J Urol* **3**: 316-319, 1996
- 14) De Meester LJ, Farrow GM, Utz DC, et al.: Inverted papillomas of the urinary bladder. *Cancer* **36**: 505-513, 1975
- 15) Potts IF and Hirst E: Inverted papilloma of the bladder. *J Urol* **90**: 175-179, 1963
- 16) Hefter LG and Young IS: Inverted papilloma of bladder. *Urology* **5**: 688-690, 1975
- 17) Cummings R: Inverted papilloma of the bladder. *J Pathol* **112**: 225, 1974
- 18) Trites AEW: Inverted urothelial papilloma: report of two cases. *J Urol* **101**: 216, 1969
- 19) 山田 喬, 横川正之, 稲田俊男, ほか: 膀胱腫瘍の臨床病理—その分類と進展のテンポー. *癌の臨* **21**: 184-193, 1975
- 20) Kurt B, Autonio LB, Gregory T, et al.: Urothelial lesions with inverted growth patterns: histogenesis, molecular genetic findings, differential diagnosis and clinical management. *BJU Int* **107**: 532-537, 2010
- 21) 藤田公正, 藤田弘子, 大田原佳久, ほか: Inverted papilloma の実験腫瘍発生. *日泌尿会誌* **70**: 1033, 1979
- 22) Go K, Narumi T, Nakajima H, et al.: Inverted papilloma of the ureter with malignant transformation: a case report and review of the literature. *Urol Int* **42**: 30-36, 1987
- 23) 田村芳美, 関原哲夫, 牧野武雄, ほか: 膀胱癌にともなった内反型尿管移行上皮癌の1例. *泌尿紀要* **36**: 945-948, 1979

(Received on September 7, 2012)

(Accepted on December 5, 2012)