

扁平上皮分化を伴った移行上皮癌が経過中に 広範な扁平上皮内癌の形をとった 1 例

杉浦 晋平¹, 榎山 和秀¹, 横溝由美子¹, 梅本 晋¹
三好 康秀¹, 中井川 昇¹, 小川 毅彦¹, 上村 博司¹
矢尾 正祐¹, 窪田 吉信¹, 山中 正二²

¹横浜市立大学医学部泌尿器病態学, ²横浜市立大学医学部病理部

A CASE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA WITH SQUAMOUS DIFFERENTIATION WHICH DEVELOPED SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN SITU IN THE CLINICAL COURSE

Shimpei SUGIURA¹, Kazuhide MAKIYAMA¹, Yumiko YOKOMIZO¹, Susumu UMEMOTO¹,
Yasuhide MIYOSHI¹, Noboru NAKAIGAWA¹, Takehiko OGAWA¹, Hiroji UEMURA¹,
Masahiro YAO¹, Yoshinobu KUBOTA¹ and Shoji YAMANAKA²

¹The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

²The Department of Anatomic and Surgical Pathology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

In August 2000, a 62-year-old woman presented to another municipal hospital with macroscopic hematuria. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was performed. The pathological diagnosis was transitional cell carcinoma (TCC), G2 > squamous cell carcinoma (SCC). TUR-Bt repeated in July 2003 indicated recurrence. The pathological diagnosis was TCC, G2. She was referred to our hospital in August 2003 because she desired bladder preservation. After cystoscopy and random biopsy, pathological diagnosis was TCC with squamous differentiation, G1-G2, pTis. She received 7 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillations. In April 2004, TUR-Bt was repeated and multiple recurrences were found. The pathological diagnosis was TCC with squamous differentiation, G1-G2, pTa. She received 10 weekly intravesical Pirarubicin hydrochloride instillations. In August cystoscopy and random biopsy were performed for evaluation of the intravesical instillation treatment. Pathological diagnosis was atypical squamous cells. In November, cystoscopy revealed recurrence of a bladder tumor. After admission, a small papillary tumor and multiple flat lesion biopsies demonstrated SCC without obvious invasion. The patient underwent cystectomy. There were widespread areas of full thickness squamous atypia. Most of the bladder did not show appearance of typical TCC, but the final pathological diagnosis was TCC because the case developed from TCC and could not be diagnosed as pure SCC. The diagnosis of SCC in situ of bladder is difficult, and this may contribute to its rarity.

(Hinyokika Kyo 52 : 715-718, 2006)

Key words : Bladder cancer, Squamous cell carcinoma in situ

緒 言

膀胱扁平上皮内癌の報告例はわれわれが検索しえた限りでは進行例に合併した 1 例のみで非常に稀とされているが、その一因として膀胱扁平上皮内癌の診断基準はあいまいである点にあると思われる。

われわれは広範に扁平上皮内癌の形をとっているが診断に苦慮した結果、最終的に移行上皮癌とせざるをえなかった 1 例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

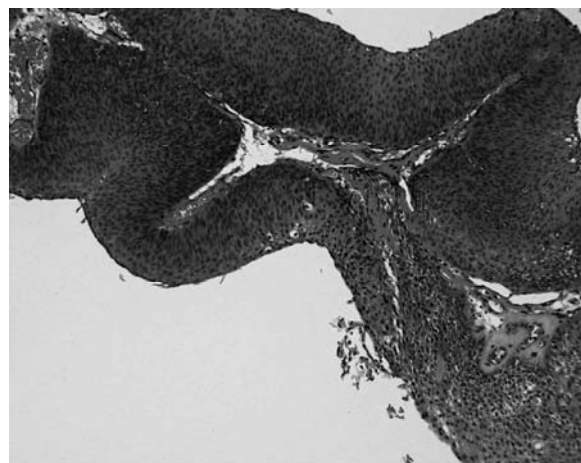
患者 : 62歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿

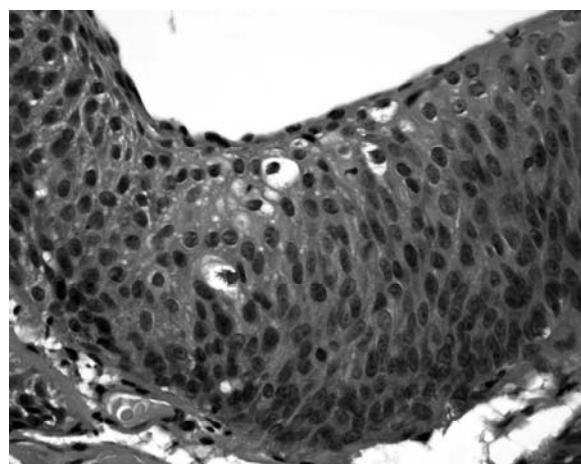
家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2000年 8 月, 他院で経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 施行された。膀胱鏡所見では 1 cm および 4 cm の乳頭状腫瘤を認めた。病理診断は transitional cell carcinoma (TCC) G2 > squamous cell carcinoma (SCC) と診断された。その後 3 年間再発みられなかったが, 2003年 7 月, 膀胱鏡検査で再発を認め 7 月 26 日 TUR-Bt 施行。病理診断は TCC G2 であった (Fig. 1)。膀胱全摘除術の可能性を示されたため膀胱温存を希望し 8 月 27 日, 当科初診。骨盤 MRI, 骨シンチ, 胸腹骨盤 CT, 経静脈腎盂造影でいずれも



A



B

Fig. 1. Histopathological findings of the bladder tumor showed transitional cell carcinoma, G2 in July 2003 (HE stain, A: $\times 100$, B: $\times 400$).

異常所見なし。9月11日、経尿道的膀胱生検施行。膀胱鏡所見は全体に粘膜不整がみられた。病理診断は11カ所中10カ所で TCC with squamous differentiation, G1-G2, pTis であった。膀胱上皮内癌の診断で bacillus Calmette-Guerin (BCG) 80 mg 膀胱内注入療法を7回施行した。2004年3月、膀胱鏡で多発する乳頭状腫瘍認め、4月21日 TUR-Bt 施行。腫瘍5カ所に加え7カ所より生検。病理診断は TCC with squamous differentiation, G1-G2, pTa であった。その後塩酸ピラルピシン 30 mg 膀胱内注入療法を週1回投与を10回施行した。8月4日、治療効果判定のため経尿道的膀胱生検施行。病理診断は異型扁平上皮のみで悪性所見を認めなかった。11月2日、膀胱鏡検査で2 mm 大の乳頭状腫瘍を認め、11月10日精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長 155 cm, 体重 46 kg. 胸腹部に異常所見を認めず。

入院時検査成績：血液一般、血液生化学検査上異常所見を認めず。SCC, CYFRA は正常範囲。尿細胞診

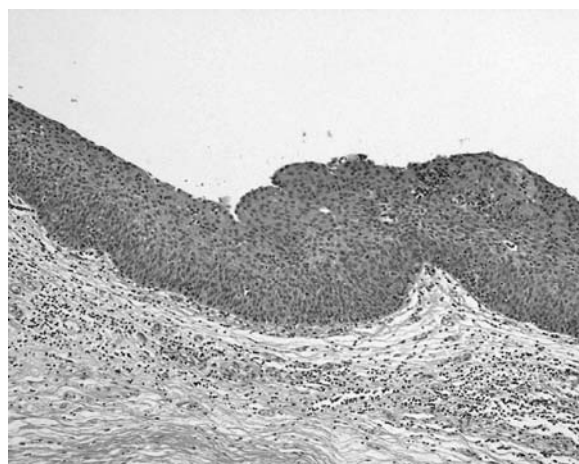
は class I であった。

画像所見：骨盤 MRI では膀胱腫瘍の筋層浸潤を認めず。胸腹部 CT で転移所見はみられなかった。IVP では上部尿路に異常を認めなかった。

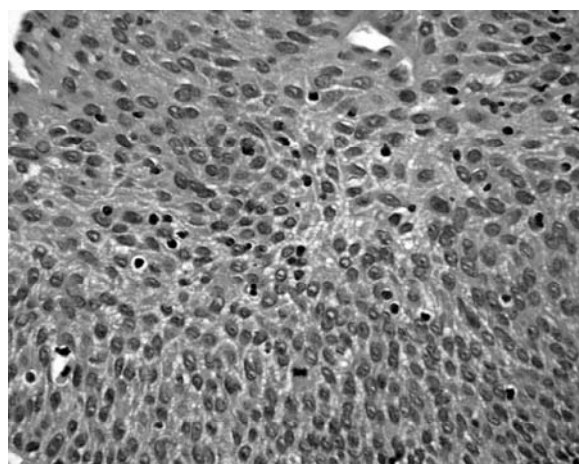
膀胱鏡所見：右側壁に径2 mm 大の乳頭状腫瘍を認



Fig. 2. Macroscopic finding of the specimen of bladder.



A



B

Fig. 3. Histopathological findings of the specimen of bladder. (A) low power image of mucosa showed only squamous component (HE stain, $\times 100$). (B) high power image showed squamous cells with keratinization and intercellular bridges. Keratin pearl formation was not found (HE stain, $\times 400$).

めた。

入院後経過: 11月12日, TUR-Bt, 膀胱生検施行。病理組織はすべての組織で SCC, G1, pTis が疑われた。膀胱温存療法での根治は難しいものと考えられたため, 12月13日膀胱全摘除術, 回腸導管造設術を施行した。

摘出標本: 膀胱右側壁から後壁に広がる粘膜欠損を伴う焼灼痕を認めたが, 肉眼的に明らかな腫瘍性病変はみられなかった (Fig. 2)。

病理組織学的所見: 生検ではクロマチンの増量を伴う核と細胞間橋を有する異型扁平上皮細胞がみられた。明らかな移行上皮は確認できなかった。全摘標本では乳頭状病変はなく, 全体的に尿道を除くほとんどすべての粘膜が重層扁平上皮成分で置換されていた。扁平上皮化生を思わせる部分と秩序だった分化を喪失した異型を有する扁平上皮が見られた。角化真珠は認められなかったが, 異型細胞周囲には細胞間橋が見られた。浸潤像は見られなかった (Fig. 3)。免疫染色では p53, Ki-67 はいずれも非癌部に比較して異型上皮部で高頻度に陽性細胞を認めた。一部で化生性変化との鑑別が困難であるが異型細胞が重層扁平上皮由来であり, かつ免疫染色の結果も考慮し扁平上皮内癌を強く疑ったが, これまでの経過より広範に扁平上皮内癌の形をとった TCC と診断した。

術後は良好に経過し, 2005年1月17日退院した。現在, 外来経過観察中である。

考 察

膀胱 SCC は中近東に多いビルハルツ住血吸虫症に伴う症例を除くと比較的稀な腫瘍で, 本邦では全膀胱癌のうち約 5% を占めるのみとされている。また SCC は局所浸潤傾向が強く, 発見時には進行癌であることがほとんどである¹⁾。膀胱扁平上皮内癌の存在は膀胱癌取り扱い規約第 3 版で記載されているが稀な疾患としている。われわれが検索しえた限りでは膀胱扁平上皮内癌の報告例は進行癌に合併した Halachmi らによる 1 例のみであった²⁾。われわれはまず本症例が扁平上皮内癌であることを疑った。

膀胱 SCC の診断は組織量の優勢度で判断すべきとする意見もあるが³⁾, 現在の国際分類では真の膀胱 SCC の基準は TCC 成分を含むものは除外すべきとされている⁴⁾。また SCC の組織発生として (a) 上皮内癌やグレードの高い TCC の扁平上皮への分化から発生する (b) 扁平上皮化生存在下に直接 neoplastic transformation から発生する経路が考えられている点を踏まえ⁵⁾, 膀胱 SCC の診断はなされる必要がある。つまり, (1) TCC との鑑別, (2) 良悪性の鑑別が問題となるものと思われる。本症例では膀胱全摘標本に関しては病理形態および移行上皮成分が尿道以外にみら

れない点から TCC とは言い難いと思われた。また扁平上皮化生との鑑別は困難であるが, 粘膜上皮の肥厚, 上皮表層付近までの異型細胞の存在, p53, Ki67 染色結果から扁平上皮化生を一部伴うものの SCC を強く疑った。しかしこれまでの経過から, 新たな SCC が出現したと考えるよりも本来の TCC が経過中に膀胱の大部分を占める扁平上皮内癌に変貌したと考えるのが妥当と思われたため, 最終的に TCC と診断せざるを得なかった。膀胱扁平上皮内癌の報告例は稀であるがその診断が困難であることが理由の 1 つであると思われる。

膀胱 SCC の場合, 治療方針は膀胱全摘除術が選択される。これは進行癌がほとんどであること, 遠隔転移は比較的少ないこと, 局所のコントロールが生命予後の改善につながるとされていること¹⁾, また放射線治療や化学療法の有用性が認められていないこと, などの理由からと思われる。一方 TCC の上皮内癌に対してはまず BCG 膀胱内注入療法が行われることが多い。本症例のように扁平上皮内癌の形をとった移行上皮癌に対する治療方針も診断が困難であるが故に判断に苦しむ。本症例では膀胱温存療法に対し再発を繰り返している点, 上皮内癌は進達度が過小評価される危険がある点を考慮し, 最終的に膀胱全摘除術を施行した。

結 語

広範に扁平上皮内癌の形をとっているが移行上皮癌と診断せざるを得なかった 1 例を若干の文献的考察を加え報告した。膀胱扁平上皮内癌の明確な診断法および治療方針の明確な基準が必要と思われた。

文 献

- 1) Serratta V, Pomara G, Piazza F, et al.: Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. report on 19 consecutive cases. *Eur Urol* **371**: 85-89, 2000
- 2) Halachmi S, De Marzo AM, Linn JF, et al.: Extensive squamous cell carcinoma in situ of the bladder masking deeply invasive disease. *J Urol* **159**: 203, 1998
- 3) Busch C, Hawes D, Johansson SL, et al.: Pathological assessment of bladder cancer and pitfalls in staging. In: *Bladder cancer current diagnosis and treatment*. Droller MJ: Humana Press, p 149-182, 2001
- 4) Grignon DJ, EL-Bolkainy MN, Schmitz-Drager MN, et al.: Squamous cell carcinoma: In *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Eble JN, Esptein JI, Sesterhenn I(eds): Lyon, IARCC Press, p

- 124-127, 2004
- 5) Celis JE, Celis P, Ostergaard M, et al. : Proteomics and immunohistochemistry define some of the steps involved in the squamous differentiation of the bladder transitional epithelium. *Cancer Res* **59**: 3003-3009, 1999
- (Received on July 25, 2005)
(Accepted on April 14, 2006)