

内反性増生を示す尿路上皮腫瘍の臨床病理像について

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

竹内 秀雄*, 若林 賢彦, 林田 英資

石田 章, 神波 照夫, 友吉 唯夫

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDIES OF THE UROTHELIAL TUMORS WITH INVERTED PROLIFERATION

Hideo Takeuchi, Yoshihiko Wakabayashi, Hideshi Hayashida,
Akira Ishida, Teruo Konami and Tadao Tomoyoshi

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

We reported a case of inverted papilloma of the bladder, and six cases (two of ureteral cancer and four of bladder cancer) of transitional cell carcinoma with inverted proliferation. These tumors were superficial and pedunculated as well as transitional papilloma or ordinary papillary transitional cell carcinoma though they showed a non-papillary and polyp-like configuration. Moreover, these urothelial cancers with inverted proliferation were thought to be similar to papillary cancer with regard to grading, multiplicity, invasiveness and recurrence. Therefore, transurethral resection or segmental ureterectomy may be recommended for the tumor of low grade malignancy and radical treatment including systemic chemotherapy may be recommended for the tumor of high grade malignancy.

(Acta Urol. Jpn. 37: 221-227, 1991)

Key words: Transitional cell carcinoma, Inverted proliferation

緒 言

尿路上皮腫瘍の中で内反性増生を示す腫瘍として inverted papilloma はよく知られているが, 移行上皮癌の中で内反性増生を示すものの存在はあまり知られていない. 最近 inverted papilloma 類似の内反性増生を示す移行上皮癌 (TCC) の症例が報告され始めてきている¹⁻⁹⁾.

Inverted papilloma の特徴は形態的には非乳頭状有茎性腫瘍, 表層結節性腫瘍であり, ポリープ状の形態をとったりし, 組織学的には 1) 内反性増生を示し, 2) 表面を正常移行上皮が覆い, 3) 細胞異型がみられず, 4) 小嚢胞が見られ, 5) 時に扁平上皮化生を示す一などの特徴を示す¹⁰⁾. 移行上皮癌の場合, 表層結節状で, 1) 癌細胞が内反性増生を示し, 2) 腫瘍表面には一部正常の上皮が遺残している. などとされている^{11, 12)}. これらの移行上皮癌がどのような臨床の特徴があり, 病理組織学的にはどうであるかについてはあ

まり記載がない¹¹⁾.

そこでわれわれはこれまで内反性増生を示す尿路上皮腫瘍症例として 1 例の inverted papilloma, 6 例の移行上皮癌を経験したので, 臨床像および病理組織像について検討し報告する.

対象および方法

1983年10月滋賀医科大学付属病院開院より1988年3月までの間に形態的にポリープ状, 非乳頭状有茎性の腫瘍を組織学的に検討し, 腫瘍の表面を正常または非腫瘍性上皮が覆い, 内反性増生を示す尿路上皮腫瘍症例 7 例を見いだした. その内訳は膀胱乳頭腫 1 例, 尿管癌 2 例, 膀胱癌 4 例であった. これら 7 症例の臨床的, 病理学的検討を行った. なお腫瘍の悪性度, 浸潤度は膀胱癌取扱規約にしたがった¹³⁾.

結 果

症例を呈示する.

症例 1 : 排尿困難を主訴として来院. 前立腺肥大症の診断にて入院. 膀胱鏡検査にて膀胱頸部にポリープ

* 現 : 京都大学医学部泌尿器科学教室

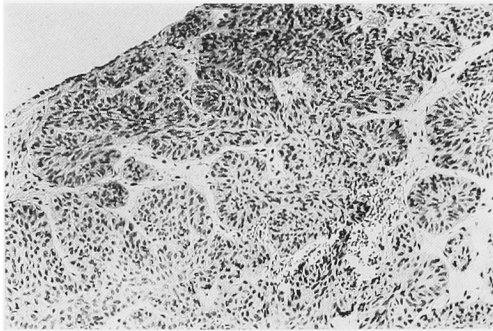


Fig. 1. Inverted papilloma. Case 1. Anastomosing epithelial cords with attenuated transitional epithelial covering. HE, $\times 100$

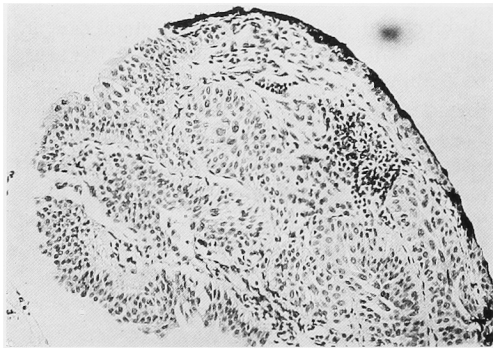


Fig. 2A. A small biopsy specimen. Case 2. Calcified epithelial covering and anastomosing epithelial cords with atypical nuclei are seen. HE, $\times 100$

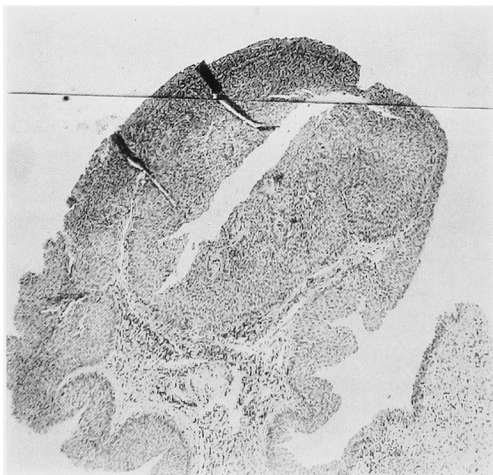


Fig. 2B. A polypoid tumor showing a smooth surface in the top and papillary configuration near the pedicle. HE, $\times 40$

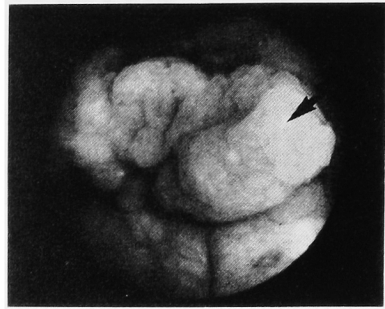


Fig. 3A. Cystoscopic view. Case 3. A pedunculated tumor demonstrates both smooth surface lesion (arrow) and somewhat papillary lesion.



Fig. 3B. Attenuated, non-cancerous epithelium covering the tumor and anastomosing cords of cancerous transitional cells are seen. HE, $\times 100$

状隆起を認め、これを切除した。切除標本は Fig. 1 のごとく上皮は萎縮脱落するも inverted papilloma と診断された。

症例 2：血尿にて来院。細胞診は陰性で、左尿管下部に陰影欠損像に対し、硬性尿管鏡で観察。腫瘍はポリプ様で、これを生検した後、焼灼した。生検標本 (Fig. 2A) では上皮は内方に増殖し、細胞異型はごく軽度で、移行上皮癌 (TCC) G1 内反型と診断された。術後 1 年、腎盂尿管膀胱に多発腫瘍を再発、腎盂尿管腫瘍に対して腎尿管全摘術、膀胱腫瘍には経尿道的腫瘍切除 (TUR-Bt) 施行、現在経過観察中である。摘出標本の組織検索にてほとんどが乳頭状移行上皮癌 G1 および G2 であったが、尿管腫瘍の一部に Fig. 2B のごとく頂部は表面平滑、基部は乳頭状のポリプ状腫瘍で、TCC G1 pTa の小さな内反型傾向をもつ腫瘍が認められた。

症例 3：糖尿病にて入院精査中、顕微鏡的血尿を指摘され、腹部超音波検査にて膀胱腫瘍を指摘され、膀

膀胱鏡検査では Fig. 3A のごとく表面平滑な非乳頭状、一部乳頭状の有茎性の腫瘍を認めた。細胞診は陰性で、生検の結果、TCC G1 にて経尿道的に切除した。組織標本は Fig. 3B のごとく、表層は萎縮した正常上皮組織の残存がみられ、粘膜下には索状に連なった腫瘍組織が繊維血管織に囲われるようにしてみられた。組織診断は TCC G1>G2 pTa であった。

症例 4 肉眼的血尿にて来院。膀胱鏡検査にて左側壁に小さなポリープ状の腫瘍を見だし、入院。諸検査にて右肺腫瘍、左腎腫瘍が見いだされた。膀胱腫瘍は TUR-Bt にて処置され、組織診断は TCC G1>G2 pT1a, 内反型であった (Fig. 4)。続いて腎腫瘍に対して腎摘出術、肺腫瘍に対し、下葉切除術が行われ、肺腫瘍は扁平上皮癌、腎腫瘍は扁平上皮癌および移行上皮癌 G3 であった。肺癌の腎転移と浸潤性腎盂癌と診断された。術後シスプラチンをふくむ化学療法を施行、退院。その後来院せず、経過不明。

症例 5 血尿にて来院。膀胱鏡検査にて右側壁に非乳頭状有茎性の大きな腫瘍と左側壁に小さな隆起を認め、大きい腫瘍を生検したところ TCC G3 であった。超音波検査、CT で筋層浸潤はないと判断された。多発、悪性度より膀胱全摘、回腸導管造設術を施行した。2つの腫瘍は表層結節状で、大きい方の組織は直径約 2 cm で、腫瘍細胞は蛇行状に増殖し、小嚢胞の形成も見られ、また扁平上皮化生も見られた。茎部近くの上皮は正常上皮で覆われていた (Fig. 5A) 小さい隆起は Fig. 5B のごとく、TCC G2 pTa で、

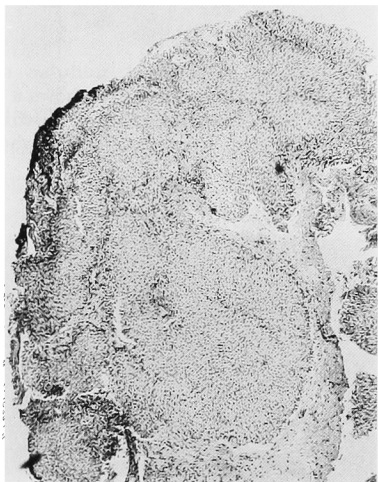


Fig. 4. A polypoid tumor. Case 4. Anastomosing cords of transitional cell carcinoma are demonstrated though most of the epithelial layer covering the tumor are denuded. HE, $\times 40$

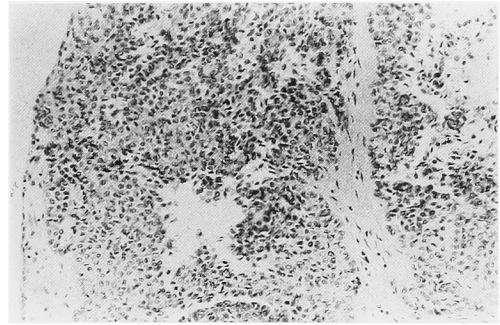


Fig. 5A. A superficial nodular tumor. Case 5. Attenuated epithelium covers anastomosing cords of cancer cells. HE, $\times 100$

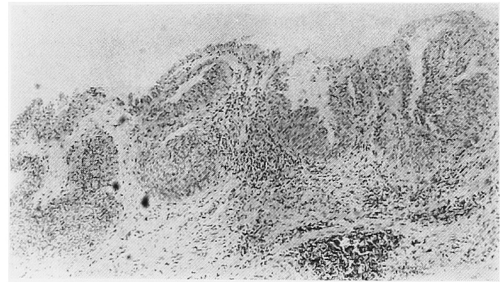


Fig. 5B. Multiple downgrowth of cancerous epithelium is demonstrated. HE, $\times 40$

内反型の初期像と推察された。病理学的 stage は TCC G3 pT2lylv-N0 で、術後骨盤腔に 5,000 rads の放射線療法を行った。術後43カ月再発を認めていない。

症例 6 : 急性膀胱炎にて入院治療中、血尿を認め、右下部尿管に陰影欠損像を認めた。尿管腫瘍の診断のもと右腎尿管全摘出術を施行した。腫瘍は分葉有茎性、表面平滑であたかもポリープのごとくで (Fig. 6A)、組織像は腫瘍表面の上皮はほとんど脱落しており、腫瘍組織一部乳頭状に増殖していた (Fig. 6B)。腫瘍細胞の核異型も著明であるが、筋層浸潤や脈管侵襲は認めず、TCC G3 pT1bly0v-N0 と診断された。なお腫瘍の茎部近くに von Brunn's nest の腫瘍化像 (Fig. 6C)、この腫瘍とは離れた別のところに上皮内癌 (CIS) や小さな扁平な腫瘍を認めた。術後補助化学療法 (シスプラチンを含めた多剤併用療法) を施行したが、術後3カ月消化管出血、腎不全にて死亡した (既報⁹⁾)。

症例 7 血尿にて来院。DIP にて膀胱に大きな陰影欠損像を認め、膀胱鏡検査を施行した。膀胱三角部に表面壊死をともなった非乳頭状有茎性の腫瘍を認

め、生検した。生検標本では TCC G2 であった。CT では内腔突出型で、壁浸潤は不明であった。膀胱

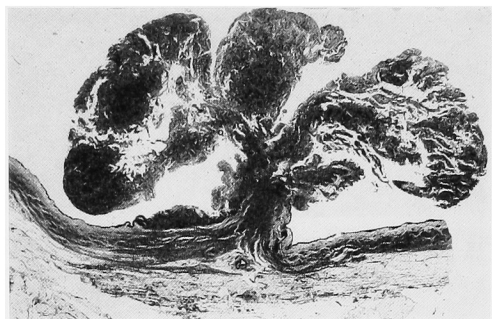


Fig. 6A. A lobulated polypoid tumor. Case 6. Note cancerous changes in the pedicle and adjacent portion.

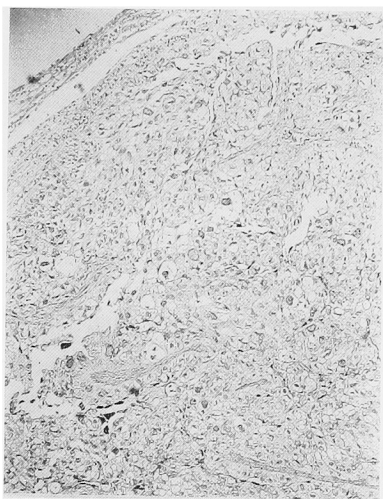


Fig. 6B. Epithelium covering the tumor was denuded and transitional cell carcinoma proliferation shows papillary structure. (TCC G3). HE, $\times 100$

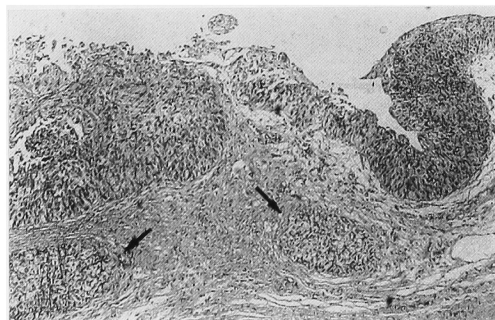


Fig. 6C. Transitional cell carcinoma (G3) involving von Brunn's nests (arrows). HE, $\times 40$

全摘は患者の同意がえられず、膀胱部分切除を施行した。切除標本は Fig. 7A のごとくで、直径約 5 cm、腫瘍の表面は平滑で、腫瘍細胞がほとんど全体を占め、間質はきわめて少なかった。腫瘍の表層は出血、壊死が著明であるが、表層の一部には萎縮した非腫瘍性上皮が遺残、粘膜下には腫瘍細胞が蛇行状に増殖していた (Fig. 7B)。そして一部には粘膜下に浸潤する像も見られた。また筋層浸潤、脈管侵襲もみられ、組織診断は TCC G3 pT2lylv+ であった。術後補助化学療法はできなかった。術後22ヵ月現在、膀胱内再発および他臓器に転移を認めていない。

臨床的、病理学的検討

以上の症例をまとめると、Table 1 のごとくである。乳頭腫の1例を除く6例の移行上皮癌についてみると、性別は男性5、女性1で、年齢は38歳から72歳までで、悪性度の低いものは年齢が若かった。

症状：肉眼的あるいは顕微鏡的血尿は全例にみられた。

肉眼所見：腫瘍形態では腫瘍の外観として非乳頭状有茎性で、ポリープ状、表層結節状などがあり、表面

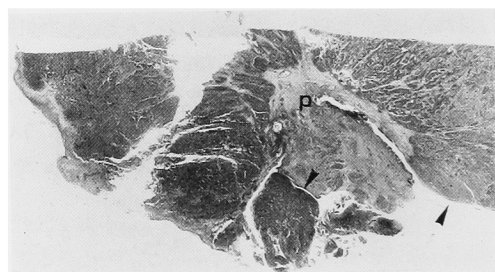


Fig. 7A. A large superficial nodular cancer. Case 7. The specimen shows a portion of the tumor including the pedicle (P). Note the smooth surface of the tumor (arrows). HE, $\times 2$

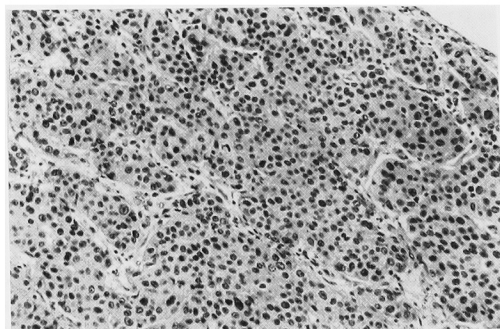


Fig. 7B. Cancer cells are arranged in irregular stratification. (TCC G3). HE, $\times 100$

Table 1. Cases of urothelial tumor with inverted proliferation

	Case	Age	Sex	Site	Macroscopic appearance	Solitary Multiple	Histology	Procedures	Recurrence
1	M.N.	56	M	bladder	polypoid	solitary	papilloma	TUR	no (17m)
2	J.A.	43	M	ureter	polypoid	solitary	TCC G1	TUF*	yes (13m) pelvis, ureter, bladder
3	H.N.	38	M	bladder	polypoid papillary	solitary	TCC G1>G2 pTa	TUR	no (19m)
4	T.H.	72	M	bladder	polypoid	renal pelvis	TCC G1>G2 pT1a	TUR	?
5	O.O.	57	M	bladder	nodular	2 lesions	TCC G3>G2 pT2 G2 pTa	cystectomy radiation	no (65m)
6	I.N.	59	M	ureter	lobulated polypoid	2 lesions	TCC G3 pT1b G3 pTa**	nephroureterectomy	death (3m) of other disease
7	A.K.	62	F	bladder	nodular	solitary	TCC G3 pT2	segmental cystectomy	no (22m)

* Ureteroscopic procedure, ** A flat tumor

は平滑, 症例6のごとく分葉状のものもみられた. また Fig. 3Aのごとく形態的に乳頭状と非乳頭状との中間型のものもみられた.

腫瘍の単発, 多発: 3例が単発であるが, 2個の内反型腫瘍があったり (症例5), 内反型腫瘍とは別に非乳頭状扁平な腫瘍が共存 (症例6), 内反型かどうか不明であるが, 腎盂に悪性度の高い腫瘍が併発しているもの (症例4) もあった.

病理組織所見: 腫瘍自体は表層結節状で, 腫瘍表面は一部に正常あるいは萎縮した上皮が遺残しているが, 多くは上皮が壊死, 脱落し, 粘膜下結合組織が表層を覆っていたり, 腫瘍組織が表面に露呈していたりしていた. 粘膜下の腫瘍細胞は層状構造をとりつつ内方に蛇行状に増生し, 血管繊維組織が比較的是っきりしているものや結合組織が少なく, 腫瘍細胞が髄様に増生しているものが認められた. また, 腫瘍組織内にはエオジン陽性物質を含んだ小嚢胞や扁平上皮化生が認められた (症例5).

組織悪性度は G1 から G3 まで種々見られ, 浸潤度も表在性のものが多いが, 悪性度の高いものでは茎部に微小巣状に腫瘍細胞の浸潤が認められ, リンパ管や血管などの脈管侵襲もみられたが, 筋層浸潤は比較的軽度であった.

内反型腫瘍の随伴病変としては von Brunn's nests に類似した内反性の増生や dysplasia さらに von Brunn's nests の腫瘍化像, CIS や扁平な腫瘍の共存も認められた.

予後: 腫瘍の再発は症例2でみており, 再発したものが乳頭状のもの, 内反型のもの, とともにみられた. 長期にわたる経過観察はできていないが, 転移はこれまで明らかになった症例はない. 脈管侵襲が認められ, 術後補助化学療法も行わなかった症例7にその可能性があったが, 現在まで認めていない.

考 察

内反性増生を示す inverted papilloma に悪性変化を認める症例¹⁻⁴⁾や inverted papilloma 類似の移行上皮癌の症例報告⁵⁻⁷⁾が最近幾らか認められる. これらの多くは悪性度の低い移行上皮癌で, 悪性度の高いものはあまり報告がなく, 内反型の移行上皮癌の特徴について述べた報告は少ない^{11,12)}. 山田ら¹³⁾は内反性増生を示す腫瘍を inverted papilloma, superficial-nodular proliferating cancer (これをさらに inverted type, medullary type) に分け, medullary type の移行上皮癌の予後はきわめて悪いと報告している. 後者の2つの型分類は必ずしも明確でないが, medullary type の方を inverted papillary tumor の anaplastic なものとしている¹²⁾. われわれの症例で示すと症例2, 3, 4が inverted type, 症例5, 6, 7が medullary type に相当するであろう. しかしこの分類は強いてする必要はなく, 移行上皮癌, 内反型とし, 乳頭状移行上皮癌と相対するものと考えればよいものと思われる.

まず臨床像の特徴であるが, 腫瘍の形態は非乳頭状有茎性または表層結節性である. 尿管では症例6のごとく分葉することがある. これは inverted papilloma の分葉例の報告もあるが¹⁴⁾, 尿管腔内に発育するとき尿管壁が障害になるためであろう. また乳頭状との中間の形もみられる. これは inverted papilloma においても報告されている¹⁵⁾. 多発再発についてはほとんど報告がないが, われわれの例ではそれぞれ認めた. 予後は悪性度の高い症例5, 6, 7のうち, 6の他病死のほか, 症例7で脈管侵襲が明らかであったにもかかわらず約2年局所再発もなく生存しており, 必ずしも予後不良とはいえない. これについては症例数を増やす必要がある.

組織学的特徴は非腫瘍性上皮が腫瘍の一部、茎に遺残、腫瘍細胞は連なって内反性に増殖、悪性度は様々で、悪性度の高いものは浸潤傾向がある。腫瘍を覆う上皮は必ずしも正常上皮ではなく、萎縮した上皮や癌化した上皮も見られるが、茎部には正常の上皮が遺残していることが多い¹¹⁾。

内反性増殖の起こる経過はまず Fig. 5B に見られたような初期像より、順次下方に増殖するが、基底膜を浸潤越えず、そのため増殖と共に内腔に突出する。悪性度の低いものでは大きくなっても浸潤傾向はないが、悪性度の高いものでは、はじめは浸潤しないがある程度進行すると脈管侵襲や筋層浸潤も見られるようになってくるものと思われる。これは丁度乳頭状移行上皮癌の悪性度、浸潤度によく類似する。

内反性増殖がなぜ起こるのかについては不明であるが、inverted papilloma と von Brunn's nest との関係を論じた報告が多い^{1,15-19)}。Kunze ら¹⁹⁾は inverted papilloma の組織型を trabecular type と glandular type の2つに分け、その発生起源を前者は基底細胞層の内反性増殖、後者は von Brunn's nests、さらに cystitis cystica, cystitis glandularis 由来との仮説を述べている。この説に準じ移行上皮癌の場合を考えると、われわれの症例は腺癌様のものはないので、症例はすべて trabecular type といえるかも知れない。glandular type のものは腺癌となろうが、これが内反型に増殖、内腔に突出するものがあるかどうかは不明である。Fromowitz ら¹⁹⁾は尿管の inverted papilloma の処置後膀胱に乳頭状の腺癌の再発例を報告しているが、発生母地に関し興味もたれる。von Brunn's nest や cystitis cystica はなんらかの刺激により上皮が内反性に増殖したものであり、正常上皮の内反型腫瘍性増殖を inverted papilloma、癌化した内反性増殖を来すのがこれらの症例と考えられる。von Brunn's nests が Fig. 6C のごとく、上皮と共に癌化している場合移行上皮癌の内反型増殖の初期像と von Brunn's nest の癌化とは区別できないだろう。

以上のような臨床病理所見より内反型腫瘍の対処は通常の乳頭状腫瘍と同様に考えるべきであろう。悪性度の低い場合には TUR や抗癌剤の注入療法が、悪性度の高い場合には全摘術や全身的化学療法が適応となるであろう。ただ腫瘍の茎部の浸潤が比較的小さい場合、単発で CIS などの随伴病変がなければ TUR または部分切除が可能かも知れない。しかしこの場合でも脈管侵襲などがあるので術前後の全身的化学療法や放射線療法なども考慮されるべきであろう。

今後さらに症例に集積し検討する。

結 語

1 例の inverted papilloma と 6 例の逆行型移行上皮癌の症例を呈示し、臨床病理学的検討を加えた。

1. 逆行型移行上皮癌には悪性度浸潤度様々のものがあり、再発例や多発例もみられ、発育様式が異なるだけで、通常の乳頭状移行上皮癌と相対するものと思われた。

2. 従ってそれに対する処置も乳頭状の移行上皮癌と同様に対処するべきであるが、悪性度の高いものはその取扱いに慎重を期すべきである。

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) 永井信夫, 井口正典, 秋山隆弘, ほか: Dysplastic inverted papilloma の 1 例, 一その臨床的対処について. *泌尿紀要* 25: 1055-1060, 1979
- 3) Uyama T and Moriwaki S: Inverted papilloma with malignant change of renal pelvis. *Urology* 16: 200-201, 1981
- 4) Whistlesel 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) 矢島通孝, 星野孝夫, 岩崎 皓, ほか: 悪性所見を呈した尿管の inverted papilloma の 1 例. *泌尿紀要* 33: 1427-1431, 1987
- 7) 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
- 8) Kimura G, Tuboi N, 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
- 9) Takeuchi H, Konami T, Takayama H, et al.: Lobulated polypoid tumor of the ureter showing histologically high grade malignancy: report of a case. *Acta Urol Jpn* 35: 1401-1404, 1989
- 10) Henderson DW, Allen PW and Bourne AJ: Inverted urinary papilloma. Report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 366: 177-186, 1975
- 11) 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. 癌の臨床 **21**: 184-193 (1975)
- 12) Yamada T, Yokogawa M, Mitani G, et al.: An anaplastic form of "so-called inverted papillary tumor" of the urinary bladder associated with poor prognosis of the patients. *Jpn J Clin Oncol* **6**: 63-70 (1976)
 - 13) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱い規約. 第1版, pp. 62-89, 金原出版, 東京, 大阪, 京都, 1980
 - 14) Geisler GH, Mori K and Leiter E: Lobulated inverted papilloma of the ureter. *J Urol* **123**: 270-271, 1980
 - 15) 岡本 司, 梶尾克彦, 安田英己: 膀胱 inverted papilloma の2例—組織形態と文献的考察. 癌の臨床 **25**: 1443-1447, 1979
 - 16) Salm R: Neoplasia of the bladder and cystitis cystica. *Br J Urol* **39**: 67-72, 1967
 - 17) Kim YH and Reiner L: Brunnian adenoma (inverted papilloma) of the urinary bladder: report of a case. *Hum Pathol* **9**: 229-231, 1978
 - 18) Fromowitz FB, Steibook ML, Lautin EM, et al. Inverted papilloma of the ureter. *J Urol* **126**: 113-116, 1981
 - 19) Kunze E, Schauer A and Schmitt M: Histology and genesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* **51**: 348-358, 1983

(Received on April 20, 1990)
(Accepted on September 25, 1990)