

膀胱白板症を伴う扁平上皮癌

—症例および発生病理に関する考察—

日本医科大学附属病院泌尿器科 (主任: 秋元成太教授)

吉田 和弘, 服部 智任, 阿部 裕行, 秋元 成太

SQUAMOUS CELL CARCINOMA CO-EXISTING
VESICAL LEUCOPLAKIA—A CASE STUDY AND ITS CLINICOPATHOLOGICAL
ANALYSIS ON THE PATHOGENESIS—

Kazuhiro YOSHIDA, Tomohisa HATTORI,

Hiroyuki ABE and Masao AKIMOTO

From the Department of Urology, Nippon Medical School

A 66-year-old female complained of fever and lumbar pain was diagnosed as the squamous cell carcinoma associated with vesical leukoplakia cystoscopically. Histopathological figures showed various forms of squamous metaplasia, involving squamous cell carcinoma nests within it. Now, the relationship between vesical leukoplakia and squamous cell carcinoma is not obscure. Then the treatment of the leukoplakia has been considered conservatively (fulguration, acidification of the urine and anti-microbials). Now, we can classify the lesions of squamous metaplasias into two types in the urinary bladder. The possibility of the malignant change in the leukoplastic lesions could be suggestive of the histological characteristics; irregularly down growth and disarrangement of the basal cells and/or dispersed basement membrane in rete pegs in the metaplasia.

(Acta Urol. Jpn. 35: 885-889, 1989)

Key words: leukoplakia, bladder, SCC, Pathogenesis

緒 言

膀胱白板症は慢性膀胱炎の1型であり、かつ前癌状態として嚴重な経過観察を要する疾患である。従来より膀胱白板症と膀胱腫瘍との関連については注目されてきたが、臨床経過から実際にその因果関係が検討され、報告した文献は以外に少い。われわれは、膀胱白板症より癌化したと思われる症例を経験したので報告するとともに、膀胱白板症の病理組織像および膀胱白板症の悪性変化に関連した文献的考察を加えて考察した。

症 例

患者: 藤○か○子, 66歳, 家婦
主訴: 右腰痛, 発熱, 悪寒
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 50歳頃より糖尿病・高血圧として治療中
現病歴: 1985年4月5日, 突然に悪寒嘔吐がみられ

近医受診し感冒として治療を受けた。3日後より39.5°Cの高熱となり救急車にて当院内科を受診し、糖尿病・貧血をみたため入院となる。排泄性腎盂造影にて右無機能腎を指摘され、当科紹介された。

泌尿器科受診時現症: 体格中等度, 栄養状態普通。眼瞼結膜, 貧血性, 血圧160-68 mmHg, 脈拍100/分, 体温37.6°C, 右上腹部に圧痛を伴う腫大した腎を触知するほか, 胸部, 外陰部および表在性リンパ節に異常所見を認めず。

入院時検査成績: 末梢血液検査, RBC $248 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $13,500/\text{mm}^3$, 血色素 7.2 g/dl, ヘマトクリット値 23%, 血小板 $28.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, TP 6.7 g/dl, 蛋白分画; アルブミン 38.4%, $\alpha^1\text{G}$ 5.1%, $\alpha^2\text{G}$ 12.8%, βG 12.7%, γG 31%, GOT 44 U/L, GPT 32 U/L, Al-P 175 U/L, LDH 382 U/L, BUN 19 mg/dl, Cr 2.1 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 3.5 mEq/l, Cl 98 mEq/l, Ca 7.1 mg/dl, A SLO 40 Tod. CRP 4+, FBS 331 mg/dl (75 g GTT 546 mg/dl/2h.),

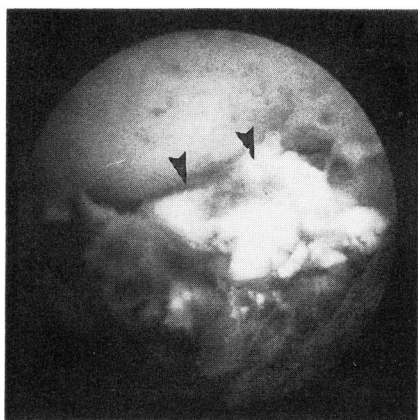


Fig. 1. Leukoplakia (arrow head) on cystoscopy

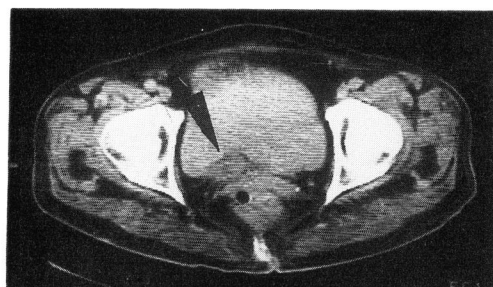


Fig. 2. Bladder mass (arrow) in CT

CEA 3.1 ng/mL, CCr 36 L/day, ESR 128 mm/h.

尿所見：澄褐色 PH 7.0 蛋白 100 mg/dl, アセトン (－), 糖 (－). ウロビリノーゲン (正), 尿沈渣 RBC 多数/hpf, 白血球 3-4/hpf, 上皮細胞 1-2/hpf, 細菌 (+) 細菌培養 (－), 細胞診 class IIIb.

心電図および胸部単純写真：軽度左室肥大所見をみとめる.

膀胱鏡所見：膀胱三角部中央附近より右尿管口を被う形で灰白色，丘状の腫瘍病巣が観察された (Fig. 1). 左尿管口は正常で，膀胱容量は240 ml であった.

尿路X線所見：排泄性腎盂造影では右無機能腎で腎陰影は腫大していた. 左腎盂像は正常. 膀胱内腫瘍存在にて右尿管口が確認できず，逆行性に尿管カテーテリスムスは行えなかった. コンピューター断層撮影では右腎陰影腫大と右水腎水管が示された. 骨盤内では，膀胱内右側後壁から尿管口部に腫瘍性陰影がみられた (Fig. 2). リンパ節の腫大は認められなかった.

膀胱内腫瘍生検：その組織診断にて扁平上皮癌および fungus infection を疑う粘膜変性像が示された.

入院経過：右無機能腎に対して経皮的腎瘻造設術を行った. 右腎からの尿は混濁著しく腎盂腎炎を示す所見であったが，細菌培養陰性であった. 右腎瘻孔造影

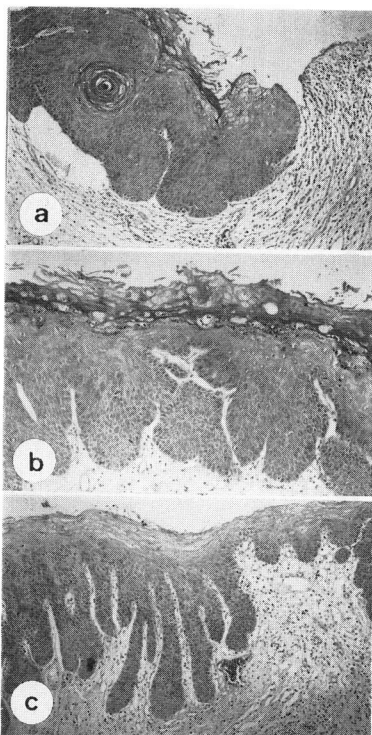


Fig. 3. (a) Hyperkeratosis, (b, c) appillary growth of basal cell layer.

では腎盂尿管の拡張変化のほか，腫瘍性病変は認めなかった. 糖尿病に対し内科医の協力を得て，レンテインシュリン療法を行うとともに化学療法を行い，炎症反応の改善を得たのち手術療法を行った. 膀胱腫瘍の診断にて5月28日全麻下に膀胱全摘術・所属リンパ節郭清術および，尿管皮膚瘻造設術を行った.

摘出組織の病理組織学的検討：腫瘍は膀胱三角部より右側後壁にて丘状に形成され，硬く周囲の境界は明瞭であった. パラフィン切片 HE 染色像では，腫瘍と正常細胞境界域で肥厚した角質層 (hyperkeratosis) と有棘層 (acanthosis) が主流をしめていた (Fig. 3a) しかし，中には不全角化像を示す所や有棘層の層配列がきわめて不整な部分もみられ，腫瘍中央附近に向うにつれてこれらの変化は著しい傾向がみられた. すなわち，基底層部が乳頭状増殖し，その程度はきわめて不整である (Fig. 3b, c). acanthosis を示す基底層域には基底細胞の配列の乱れ，基底膜の欠損や細胞異型が観察された (Fig. 4a, b). 腫瘍中央では，粘膜下に高分化な扁平上皮癌が増殖してみられ (Fig. 5a), 筋層への浸潤部ではむしろ低分化な癌細胞が増殖していた (Fig. 5b). 所属リンパ節の転移は認めなかった.

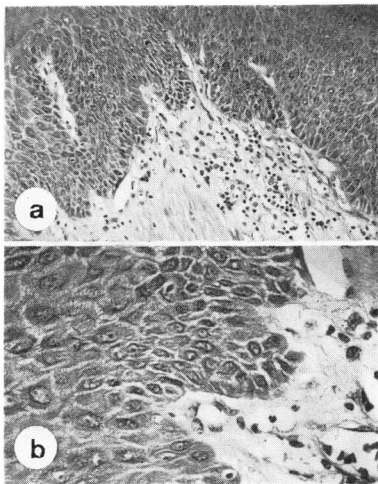


Fig. 4. (a) disarrangement of basal layer, (b) disappearance of basement membrane, and atypia.

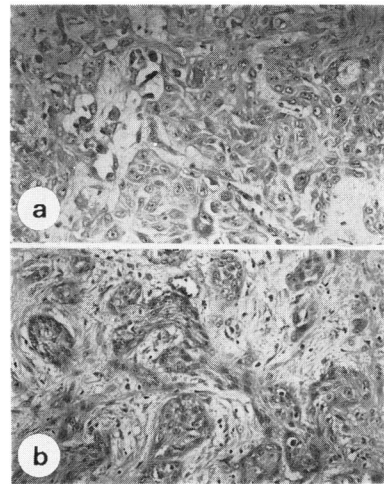


Fig. 5. Relatively well differentiated (a), and poorly differentiated (b) squamous cell carcinoma.

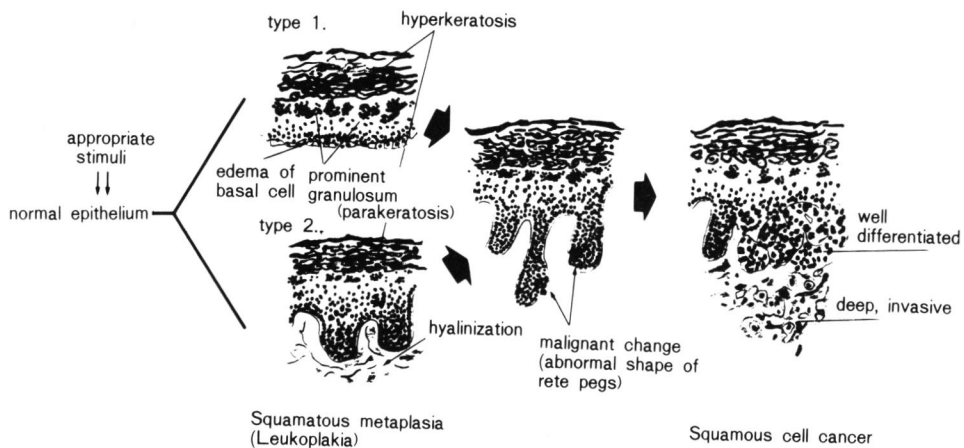


Fig. 6. Possible relationship between vesical leukoplakia and vesical neoplasia (SCC)

術後経過: 手術直後の経過は良好で, ペプロイマイシン 4 mg/週 14回施行予定のところ, 術後4カ月に感染症に伴う腎不全にて死亡した。

考 察

膀胱原発の悪性腫瘍の中で扁平上皮癌の占める割合はおおむね10%前後と少い。また, その発生原因については未だ十分に解明されていない。一方, 膀胱白板症と扁平上皮癌の関連については古くから論じられており, 扁平上皮化生が癌化する可能性については賛否両論がある^{1,2)}。膀胱白板症の発生原因に関し, Bensonら³⁾は3つの可能性を提唱している (Table 1)。これらの中で, 慢性膀胱炎や結石で癌化するという可能性を主張する文献も多い。われわれの症例ではいづれ

Table 1. Theories exist as to the possible cause of leukoplakia in bladder (Benson, 1984)

- 1) embryogenic dispersal of ectodermal cell.
- 2) spontaneous transformation.
- 3) epithelial response secondary to appropriate stimuli.

の症候も入院前に認めなかった。O'Flynn⁴⁾は膀胱の扁平上皮化生に2つのタイプをあげている (Table 2)。すなわち, タイプ1は, しばしば閉経期婦人の膀胱三角部にみられるものに類似する。タイプ2は有棘層の増殖と不整な乳頭状化を示すものとした。われわれの症例にみる扁平上皮化生の病理組織像ではい

Table 2. Classification of squamous epithelial change in bladder (O'Flynn, 1967)

type 1.	hyperkeratosis. no parakeratosis. prominent st. granulosum. edema of basal cell.
type 2.	hyperkeratosis irregular hyperplasia of prickle cell layer. hyalinization of subepithelial zone abnormal shape of rete pegs.

Table 3. Frequency of vesical squamous cell carcinoma in association with vesical leukoplakia

		SCC/Leukoplakia
Rabson	(1936)	18/124 (14.5%)
Kusunoki	(1952)	26/135 (11.4%)
Connery	(1953)	7/45 (15.5%)
O'Flynn	(1974)	5/20 (25.0%)
Reece	(1975)	9/300 (3.0%)
Johnson	(1976)	15/90 (16.7%)
Morgan	(1980)	8/32 (25.0%)
Benson	(1984)	6/17 (35.3%)
Total		94/763 (12.3%)

づれのタイプの化生性変化も認められており、今までに報告された膀胱白板症に伴う扁平上皮癌の病理組織像をみてもいづれのタイプの扁平上皮化生が前癌状態として優勢を占めるか結論は見い出せなかった。Table 3 は膀胱白板症に扁平上皮癌の共存をみたしたおもな報告例³⁻¹⁰⁾を示した。その頻度は平均12.3%を認めるにすぎない。

また、膀胱扁平上皮癌の臨床的および病理組織学的統計をみても、膀胱白板症との共存について論じた文献や統計はきわめて少く、その関連については尚不明といわざるをえない。例えば Benson³⁾ らは78例の白板症を追跡調査し、その11例に悪性化を認めたが、それら症例の癌化までの平均期間は11年としている。Fig. 6. は O'Flynn⁴⁾ らの説⁴⁾による扁平上皮化生の分類を参考に、われわれの症例からみた扁平上皮化生と癌化の課程をシェーマに表わした。すなわち、われわれの症例ではいづれのタイプの扁平上皮化生も観察されているが、Benson³⁾ ら、市川¹¹⁾ らが指摘した基底細胞層の不規則な鋸歯状増殖と細胞異型を観察できた (Fig. a~c, 4a, b)。この中でも、有棘層の down growth, すなわち acanthosis と基底膜・基底細胞の変化に注目し、前癌状態あるいは癌化への指摘となるべきことを強調したい。

最後に、膀胱の扁平上皮癌は原発性膀胱腫瘍の大勢

を占める移行上皮腫瘍に比べ明らかに予後不良である。しかし、現在でも膀胱白板症が扁平上皮癌へ進展する前癌状態としてとり扱う傾向は臨床的に少いようである。これは膀胱の白板 (white plaque) を臨床的には慢性炎症の1型として単純視する傾向があるように思われる。生検にて、扁平上皮化生と病理診断され、はじめて膀胱白板症とみるべきであり、病理学的に異型性 (dysplasia) や表皮肥厚 (acanthosis) の程度を知ることはきわめて重要な診療のポイントである。したがって膀胱白板 (white plaque) をみた際には、生検を試み、扁平上皮化生の状態を知り、必要により定期的な内視鏡検査、生検を routine 化する必要がある。

結 語

膀胱白板症より発生したと考えられる扁平上皮癌症例を報告した。扁平上皮癌の発生病理として、扁平上皮化生に伴う基底細胞膜の消失と基底細胞の異型性が重要な診療ポイントと考える。この点について文献的考察を加えて検討した。

(本論文の要旨は第441回日本泌尿器科学会東京地方会で報告した。)

文 献

- 1) Melicow MM: Tumors of the bladder. A multifaceted problem. J Urol 112: 467-478, 1974
- 2) Widran J, Sanchez R and Gruhn J: Squamous metaplasia of the bladder. A study of 450 patients. J Urol 112: 479-482, 1974
- 3) Benson RC, Swanson SK and Farrow GM: Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy. J Urol 131: 507-511, 1984
- 4) O'Flynn JD and Mullaney J: Vesical leukoplakia progressing to carcinoma. Br J Urol 463: 31-37, 1974
- 5) Rabson SM: Leukoplakia and carcinoma of the urinary bladder. Report of a case with review of the literature. J Urol 35: 321-341, 1936
- 6) 楠 隆光: 尿路白板症, 南江堂, 東京, 1952
- 7) Connery DB: Leukoplakia in the urinary bladder and its association with carcinoma. J Urol 69: 121-127, 1953
- 8) Reece RW and Koontz WW Jr: Leukoplakia of the urinary tract: a review. J Urol 114: 165-171, 1975
- 9) Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG and Miller LS: Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 115: 542-544, 1976
- 10) Morgan RJ and Cameron KM: Vesical

leukoplakia. Br J Urol **52**: 96-100, 1980

究，第一報）日泌尿会誌 **42**: 190-196, 1951

- 11) 市川篤二，辻 一郎，斉藤豊一，新島端夫：膀胱
白板症と扁平上皮癌との関係（尿路上皮化生の研

（1988年12月22日迅速掲載受付）