

長期間、頻回再発の膀胱癌の膀胱上皮に 関する病理学的検討

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛已教授）

中 津 博
北 野 太 路
仁 平 寛 已

国立呉病院泌尿器科（部長：平山多秋博士）

井 川 幹 夫

広島大学医学部病理学教室（主任：田原栄一教授）

山 本 正 美

A PATHOLOGICAL STUDY OF THE UROTHELIUM IN PATIENTS WHO UNDERWENT RADICAL CYSTECTOMY FOR FREQUENT RECURRENCES OF BLADDER CARCINOMA

Hiroshi NAKATSU, Taigi KITANO and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan

(Director: Prof. H. Nihira, M. D.)

Mikio IGAWA

From the Department of Urology, Kure National Hospital, Kure, Japan

(Director: M. Hirayama, M. D.)

Masami YAMAMOTO

From the Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine,

Hiroshima, Japan (Director: Prof. E. Tahara, M. D.)

Two cases of bladder carcinoma treated by partial cystectomy, frequent transurethral resections and fulgurations for over 10 years, and final radical cystectomy are presented. Complete mapping of epithelium has been performed in the 2 bladders. Cross-sections of the entire bladders show widespread neoplastic process ranging from simple hyperplasia to non-invasive papillary carcinoma. These lesions had not been identified clinically or on gross examination of the bladders. Histological sections of the entire bladders also show extensive fibrosis in the submucosa and the muscularis. Multiple treatments by transurethral resection or fulguration seem to be responsible for these fibrotic changes.

The clinical significance of diffuse abnormal urothelium that cannot be identified by cystoscopy is controversial. Yet the evidence to date implies that the chances of development of recurrent and infiltrating bladder cancer are much greater in patients with abnormal urothelium than in those patients in whom no abnormality of bladder epithelium is documented. Current approaches to the evaluation of patients with bladder carcinoma, considering only the grade and stage of the visible tumors, are inadequate. In order to improve long-term survival of the patients with bladder carcinoma, it seems important to consider aggressive treatments for patients with diffuse epithelial abnormalities.

結 言

1952年に Melicow¹⁾, Melicow and Hollowell²⁾らは膀胱癌のため膀胱全摘除術を施行した症例について膀胱粘膜を広範に病理学的に検討し、肉眼では確認することができない abnormal urothelium が粘膜に存在することを報告した。このことはその後の同様の病理学的検討によって確認されると同時に、これらの abnormal urothelium の存在が治療後の再発と密接な関連があるとの指摘がなされるようになった。

今回われわれは膀胱部分切除術および頻回の TUR ないし TUF によって膀胱萎縮をきたし、さらに再発したことにより膀胱尿道全摘除術を施行した2症例を経験した。これらの2症例の摘除膀胱を全割 step cut section によって病理学的に検討したところ、膀胱粘膜は広範に abnormal urothelium によって被われており、膀胱壁には線維化が認められた。これら2症例の経験を若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：52歳、男性。

初診：1966年4月。

家族歴：兄が肺結核で加療中である。

個人歴：職業は電力会社の事務職である。喫煙は青年時代より10本／日の紙巻タバコを続けている。

既往歴：1966年4月当科にて左尿管口付近に小指頭大、乳頭状、広基性の膀胱腫瘍を認めたため膀胱部分切除術および左側膀胱尿管新吻合術を施行した。病理組織学的には移行上皮癌、病期A、病理組織学的分化度G1であった。その後はしばらく経過良好であったが、1969年4月より1978年4月までの間に7回ほどピロイド状ないし小乳頭状の腫瘍の再発を認め、そのたびに TUR および TUF にて治療した。その後の経過で尿細胞診はほとんど class 1 であり、排尿時痛などの膀胱刺激症状はなかったが膀胱萎縮によると思われる頻尿が出現してきた。1978年7月にピロイド状ないし小乳頭状の再発腫瘍を膀胱後壁に認めたため同年8月当科に入院した。

現症：体格、栄養ともに中等度。胸腹部、外性器および前立腺部の理学的所見は異常なかった。表在性リンパ節の腫脹も認めなかった。

検査成績：血液型A型。血圧160/100 mmHg、脈拍96/min、整。尿所見は蛋白(－)、糖(－)、沈渣では白血球2～3/HPF、赤血球5～7/HPF、尿中一般細菌培養陰性。末梢血検査、血清生化学および肝、腎機能検査は正常。血清梅毒反応陰性。CRP 陰性。血沈

3 mm/hr, 9 mm/2 hrs. ECG は正常。

膀胱鏡検査所見：膀胱容量は80 ml と著明に減少していた。膀胱後壁に米粒大の乳頭状腫瘍と膀胱頸部の1°～5°にピロイド状から乳頭状の腫瘍が認められた。その他の膀胱粘膜は軽度浮腫状を呈し、ところどころに発赤を見るのみで著変を認めなかった。

X線学的検査所見：KUB に異常なく、IVP で膀胱の萎縮と以前に膀胱尿管新吻合術を施行した左側の無機能腎とが認められた。骨盤動脈造影では low stage tumor の診断であり、リンパ系造影では両側性、多発性の領域リンパ節転移を認めた。肺、肝、骨への転移は認めなかった。

生検および膀胱双手診：1978年5月29日に経尿道的膀胱生検を施行したところ、病理学的には粘膜下組織への浸潤がない移行上皮癌で病理組織学的分化度G2であった(Fig. 1)。膀胱双手診では以前に膀胱部分切除術を施行した部位に硬結に触れるのみで、他の部位には異常所見を認めなかった。

膀胱鏡検査、生検および膀胱双手診では粘膜下までの浸潤、骨盤動脈造影では low stage tumor の所見であり、リンパ系造影で領域リンパ節に両側性、多発性の転移所見を認めたため TNM 分類は T1, N2, M0 とした。

手術および経過：1978年8月28日に膀胱尿道全摘除術、骨盤リンパ節郭清術、回腸導管造設術および左尿管全摘除術を施行した。摘除膀胱の断面はとくに異常なかった。膀胱粘膜は経尿道的生検を施行した部位の周囲が浮腫状に軽度隆起しており、その表面はピロイド状であった。その他の部位の粘膜は肉眼的に正常の所見であり、明らかな腫瘍性病変は認められなかった(Fig. 2)。この摘除膀胱は step cut section によって病理学的に検索された(Fig. 3)。膀胱後壁には粘膜下への浸潤を伴わない移行上皮癌、病理組織学的分化度G1～2(Fig. 4)が認められ、その周囲には広範に carcinoma in situ および atypical hyperplasia (Fig. 5)の所見が認められた。また右尿管口周囲は simple hyperplasia、左尿管口周囲は扁平上皮化生と simple hyperplasia (Fig. 6)の所見を呈していた。膀胱粘膜下組織および筋層には線維化巣が散在性に認められた。骨盤リンパ節には病理学的に転移を認めなかった。

術後1年10カ月の現在転移の所見はなく、定期的検査で経過観察中である。

症例2：61歳、男。

初診：1967年7月。

家族歴：特記事項なし。

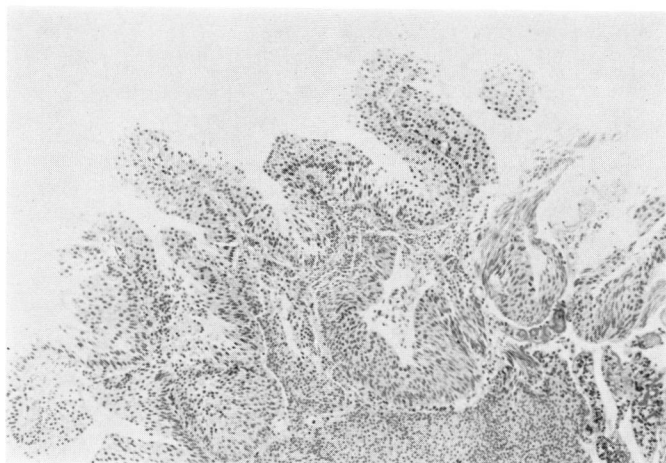


Fig. 1. Case 1. Transitional cell carcinoma, grade 2. There are slight nuclear abnormalities. Papillary carcinoma does not invade its own stalk.

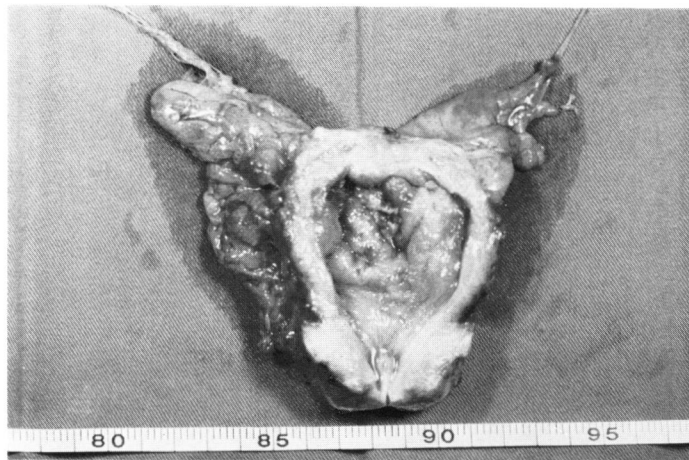


Fig. 2. Case 1. Gross appearance of the removed bladder, no evidence of tumors. Note velvety changes of epithelial surface on posterior wall.



Fig. 4. Case 1. Transitional cell carcinoma, grade 1-2. Papillary carcinoma does not have significant nuclear abnormalities. There is no invasion into submucosa.

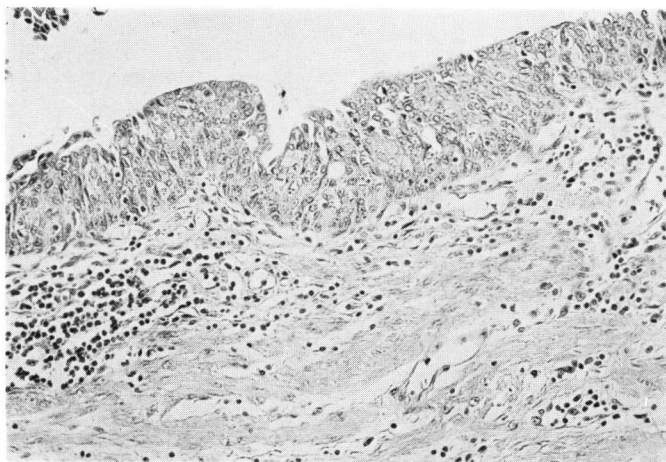


Fig. 5. Case 1. Atypical hyperplasia. There is an increase in the number of epithelial layers accompanied by nuclear abnormalities.

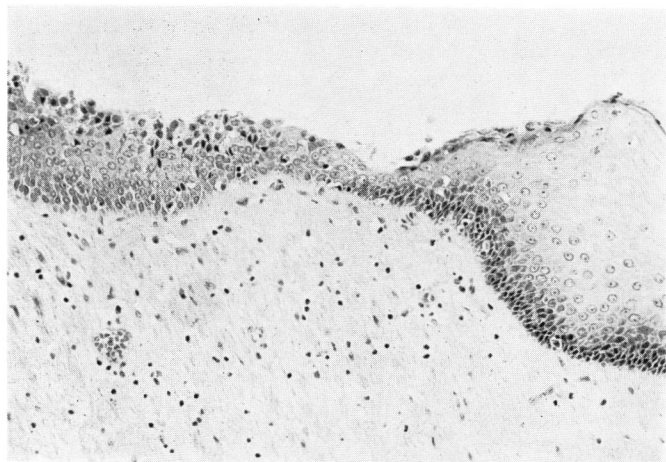


Fig. 6. Case 1. Squamous metaplasia (right) and simple hyperplasia (left). An increased number of cell layers is seen in simple hyperplasia.

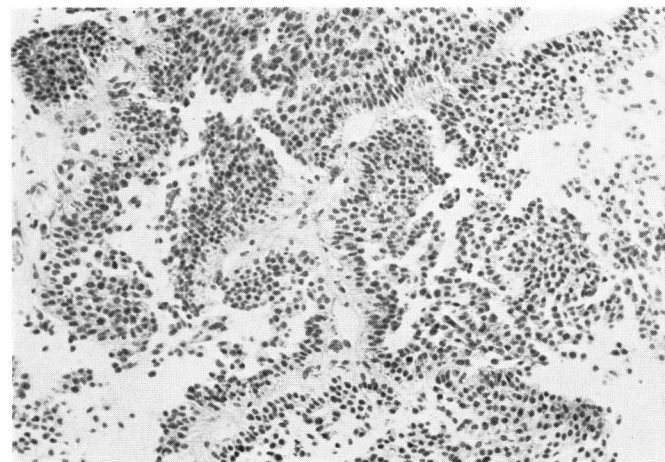


Fig. 7. Case 2. Transitional cell carcinoma, grade 2. Nuclear abnormalities are noted. Papillary carcinoma does not invade submucosa.

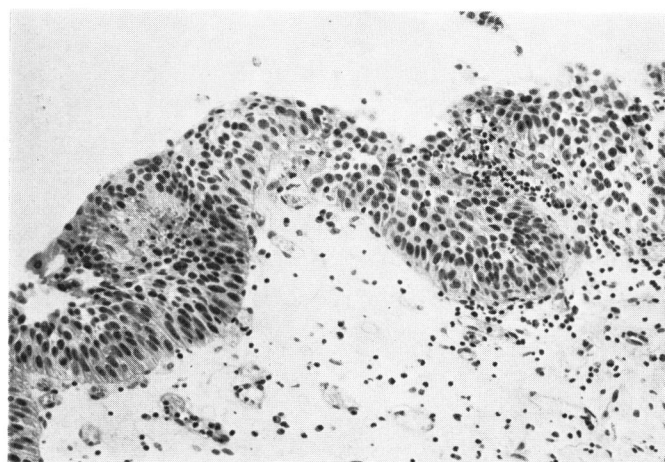


Fig. 8. Case 2. Non-papillary carcinoma in situ. The epithelium is composed of cells with obvious nuclear abnormalities, and there is a disorderly pattern of growth.

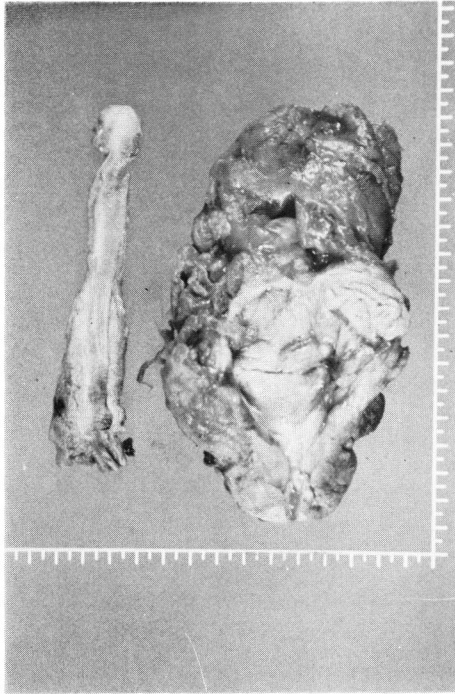


Fig. 9. Case 2. Gross appearance of the removed bladder and urethra. There is no gross visible tumor. Note velvety changes around resected areas.

個人歴：職業は農業。喫煙は青年時代より15本／日の紙巻タバコを続けている。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1967年3月某病院にて膀胱腫瘍の診断で膀胱部分切除術を施行され、術後の放射線療法として膀胱部に4000 rads 照射を受けた。その後に肉眼的血尿を主訴として同年7月当科を受診した。初診時の膀胱鏡検査で右側壁に米粒大の乳頭状腫瘍を4コ認めたため当科にてTURを施行し、移行上皮癌、病期B、病理組織学的分化度G2の病理学的診断を得た。その後は当科にて経過観察をしていたが、1969年12月より1974年6月までに4回ほどビロード状から小乳頭状の再発腫瘍を認め、そのたびにTUFに治療した。1975年3月に乳頭状腫瘍が多発性にて再発し6カ月間のMMCの膀胱内注入療法を試み、多発性腫瘍の完全消失を認めた。しかしながら1976年3月には組織学的に移行上皮癌、病理組織学的分化度G2の再発腫瘍を認め (Fig. 7)、1978年11月までに4回のビロード状から小乳頭状の再発腫瘍を認めた。これらの再発腫瘍に対してはTURおよびTUFが施行されたが、移行上皮癌が主体の切除標本の一部に carcinoma in situ (Fig. 8) の所見も認められた。その後の経過観察では膀胱鏡的に明らかな隆起性病変は認められず、膀胱粘膜は慢性膀胱炎様の所見を示すのみであった。しかしながら頻回の尿細胞診はほとんど class 5 の所見であった。患者の自覚症状としては時折出現する肉眼

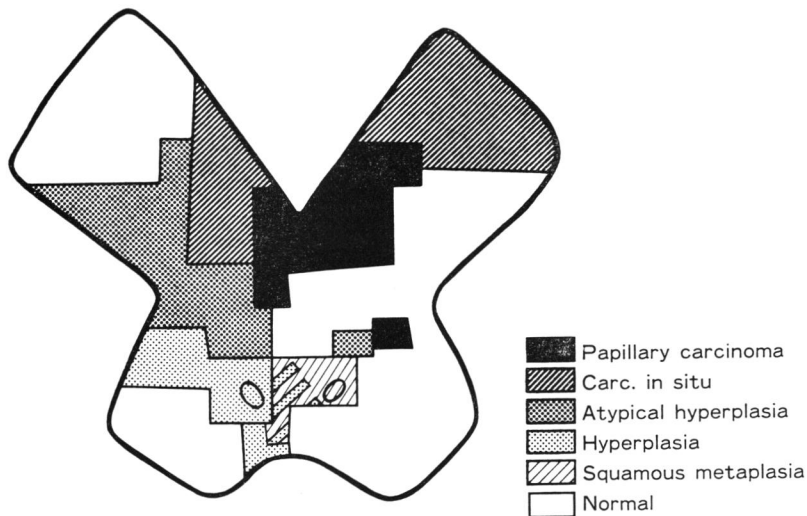


Fig. 3. Distribution of lesions in the removed bladder of case 1. Multiple non-invasive papillary tumors are corresponding to areas of velvety change. Note diffuse precancerous epithelial changes throughout the bladder.

的血尿および膀胱萎縮によると考えられる14~15回/日程度の頻尿があるのみで、排尿痛などの膀胱刺激症状は全く認められなかった。1979年11月に膀胱後壁に2カ所の軽度隆起性、表面ビロード状の病変を認めたため同部位を生検し、病理学的に移行上皮癌の診断を受けた。患者は1980年1月に当科に入院した。

現症：体格、栄養とも中等度。胸腹部、外性器および前立腺部の理学的所見には異常を認めなかった。表在性リンパ節の腫脹も認めなかった。

検査成績：血液型A型、血圧 116/64 mmHg、脈拍 72/min、整。尿所見は蛋白(+)、糖、(-)、沈渣では白血球 2~3/HPF、赤血球 多数/HPF、尿中一般細菌培養陰性。末梢血検査、血清生化学および肝、腎機能検査は正常。血清梅毒反応陰性。CRP 陰性。血沈は 42 mm/hr、72 mm/2 hrs と軽度亢進していた。ECG は正常。

膀胱鏡検査所見：膀胱容量は 80 ml と著明に減少。膀胱粘膜は広範に浮腫状で発赤しており、膀胱後壁の2カ所に 3×3 cm 程度の広がりをもつ軽度隆起性、表面がビロード状の病変を認めると同時に、膀胱頸部の 9° から 12° にかけて同様の病変が見られた。尿道には異常所見を認めなかった。

X線学的検査所見：KUB に異常なく、IVP では膀胱の萎縮以外には異常所見を認めなかった。骨盤動脈造影では膀胱壁の肥厚と動脈の拡張、屈曲、蛇行とをほぼ全局的に認め、high stage tumor と判定された。リンパ系造影でも領域リンパ節の両側性、多発性転移

の所見を示していた。肺、肝、骨への転移は認めなかった。

生検および双手診：1980年3月に経尿道的膀胱生検を施行したところ、病理学的に上皮内に限局する移行上皮癌の診断を得た。同時に施行した膀胱双手診では以前に膀胱部分切除術を施行した部位に一致した硬結を触れたが、他の部位には異常所見を認めなかった。

骨盤動脈造影では high stage tumor、またリンパ系造影でも領域リンパ節に両側性、多発性の転移像を認めていたが、膀胱鏡、生検および膀胱双手診の所見は low stage tumor と考え TNM 分類は T1, N2, MO とした。

手術および経過：1980年3月26日に膀胱尿道全摘除術、骨盤リンパ節郭清術および回腸導管造設術を施行した。摘除膀胱の断面ではとくに腫瘍性変化は認めず、粘膜はび慢性に浮腫状であり、TUR による瘢痕とその周囲の粘膜下出血を認めるのみで明らかな腫瘍は認められなかった (Fig. 9)。症例1と同様に摘除膀胱について abnormal urothelium の分布が step cut section によって検索された (Fig. 10)。膀胱後壁の一部に小乳頭状に増殖した移行上皮癌、病理組織学的分化度 G1 が認められ、その周囲粘膜は広範に carcinoma in situ, atypical hyperplasia の所見を呈していた。左尿管口の周囲より膀胱頸部にかけては simple hyperplasia の所見を認めた。またこの症例では前立腺導管および一部の前立腺上皮にも同様の simple hyperplasia の像が認められた。膀胱粘膜下組織は線

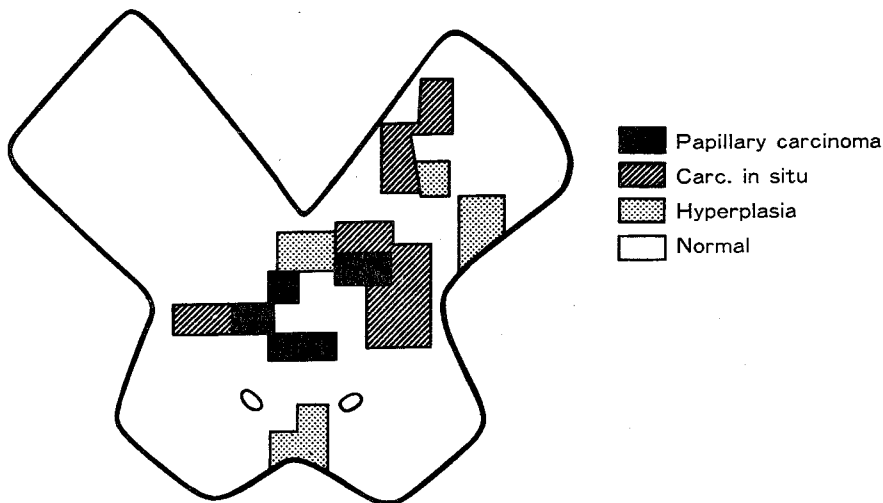


Fig. 10. Distribution of lesions in the removed bladder of case 2. In addition to diffuse cancerous and precancerous epithelial changes throughout the bladder, prostatic ducts contained extensive area of simple hyperplasia.

維性に肥厚し、一部筋層に線維化が認められ、これらの変化は頻回の TUR によるものと考えられた。骨盤リンパ節には病理学的に転移を認めなかった。

術後3カ月の現在転移の所見はなく、定期的検査で経過観察中である。

考 察

low grade, low stage の膀胱癌を TUR で治療した場合に、40～70%の膀胱内再発があることはよく知られている³⁻⁸⁾。治療した部位に再発してくる残存腫瘍は別として、他の部位に発生する再発腫瘍の病因に関しては2つの異なった考え方がなされてきた。1つは TUR に際して腫瘍細胞の implantation が起こるとし、他は膀胱鏡検査では確認できない上皮内癌および異型上皮の病巣がすでに多発性に存在しているという考え方である。

腫瘍より離れて外見上は正常と思われた膀胱粘膜を無作為に生検することによって、80%以上の症例に前癌状態と考えられる abnormal urothelium の存在が認められた⁹⁾。また腫瘍が頻回に再発した患者の全摘除膀胱の step cut section により、肉眼的には確認できない abnormal urothelium がほとんどの症例で膀胱全体に広がっていることが示された¹⁰⁾。同様のことは他の検索者^{11,12)}によっても報告されており、膀胱癌は発生の時点で多中心的 multifocal な要素を多分にもっているといえる。治療後の膀胱内再発という現象のほとんどは膀胱癌の多中心的な発生様式がその原因であり、implantation が再発の原因となる可能性はきわめて少ないものと考えられるようになった。

すべての膀胱癌は abnormal urothelium より発生するのであるが、AFIP では前癌状態と考えられる abnormal urothelium を病理学的に simple hyperplasia, atypical hyperplasia および carcinoma in situ に分類している¹⁰⁾。このうちで carcinoma in situ は狭義に上皮内癌と呼ばれるもので、可視的腫瘍の随伴の有無によって、さらに原発性と随伴性へと分類される。可視的腫瘍を随伴しない原発性上皮内癌は難治性の膀胱刺激症状で発症し、膀胱粘膜はせいぜい発赤およびビロード状の変化しか認められないためにしばしば慢性膀胱炎と誤診される。原発性上皮内癌の natural history に関する研究は現在まで多数の報告があって、欧米^{11,13,14)}、あるいは本邦では原発性上皮内癌より発症したと考えられる20例を集計した報告¹⁵⁾にもあるように、原発性上皮内癌は発生当初より浸潤傾向が著しいものと一般に理解されている。しかしながら可視的腫瘍に随伴して認められる上皮内癌、および simple

hyperplasia, atypical hyperplasia と分類される異型上皮の natural history についてはまだ不明の部分が多い。この点に関してはまず乳頭状腫瘍の26%はその近接部に abnormal urothelium が存在し、この内の60%は浸潤癌として再発していたという報告¹⁶⁾がある。また low stage, low grade の腫瘍に近接した部位の生検を行なった78例についての retrospective な調査において、carcinoma in situ は12例中10例、atypia は25例中9例、正常例では41例中3例がそれぞれ浸潤癌として再発したことが述べられている¹⁷⁾。これらの retrospective な検討に対して、TUR に際しての存在を確認するために多部位の生検 multiple site biopsies を同時に行ない、その後の follow-up を通して prospective な再発に関する検討が行なわれている^{18,19)}。これらの検討は症例数ならびに観察期間ともに充分ではないが、abnormal urothelium の存在が治療後の再発と密接な関連があることが強く示唆されている。

われわれの2症例は10年余にわたって頻回に再発した膀胱癌に対して膀胱保存的治療を行ない、最終的には膀胱尿道全摘除を施行したもので、その全摘除膀胱の step cut section によりはじめて上皮内に限局する carcinoma in situ, atypical hyperplasia, simple hyperplasia などが膀胱粘膜を広範に占めていることを明らかにすることができた。これらの abnormal urothelium が頻回再発腫瘍の初期像であることは容易に想像できるが、その natural history を明らかにするためには膀胱保存的治療をした多数の症例の prospective な検討が必要である。

ただ単に可視的腫瘍のみをその病期と病理組織学的分化度という尺度で治療するという従来の方法は、膀胱癌の治療としてはなほ不十分である。膀胱鏡検査では確認できない abnormal urothelium の広がりを十分に検討し、これを根治する治療が施行されなければ膀胱癌治療の今後の向上はないものと思われる。

結 語

10年余にわたる頻回の膀胱癌再発に対して繰り返し施行された膀胱保存的治療に起因したと考えられる萎縮膀胱と、多発性再発のために膀胱尿道全摘除術を施行した2症例を経験した。これら2症例の全摘除膀胱について abnormal urothelium の分布を病理学的に検討するとともに、その natural history に関して若干の文献的考察を行なった。

文 献

- 1) Melicow, M. M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J. Urol.*, **68**: 261~278, 1952.
- 2) Melicow, M. M. and Hollowell, J. W.: Intra-urothelial cancer: Carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: Discussion of thirty cases. *J. Urol.*, **68**: 763~772, 1952.
- 3) Pyrah, L. N., Raper, F. P. and Thomas, G. M.: Report of a follow-up of papillary tumors of the bladder. *Brit. J. Urol.*, **36**: 14~25, 1964.
- 4) Greene, L. F., Hanash, K. A. and Farrow, G. M.: Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? *J. Urol.*, **110**: 205~207, 1973.
- 5) Nichols, J. A. and Marshall, V. F.: Treatment of histologically benign papilloma of the urinary bladder by local excision and fulguration. *Cancer*, **9**: 566~567, 1956.
- 6) Williams, J. L., Hammonds, J. C. and Saunders, N.: T1 bladder tumors. *Brit. J. Urol.*, **49**: 663~668, 1977.
- 7) Deming, C. L.: The biological behavior of transitional cell papilloma of the bladder. *J. Urol.*, **63**: 815~820, 1950.
- 8) Lerman, R. I., Hutter, R. V. and Whitmore, W. F., Jr.: Papilloma of the urinary bladder. *Cancer*, **25**: 333~342, 1970.
- 9) Schade, R. O. K. and Swinney, J.: Precancerous changes in bladder epithelium. *Lancet*, **2**: 943~946, 1968.
- 10) Koss, L. G., Tiamson, E. M. and Robbins, M. A.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *J.A.M.A.*, **227**: 281~286, 1974.
- 11) Melamed, M. R., Voutsas, N. G. and Grabstald, H.: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer*, **17**: 1533~1545, 1964.
- 12) Simon, W., Cordonnier, J. J. and Shodgrass, W. T.: The pathogenesis of bladder carcinoma. *J. Urol.*, **88**: 797~802, 1962.
- 13) Utz, D. C., Hanash, K. A. and Farrow, G. M.: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, **103**: 160~164, 1970.
- 14) Whitmore, W. F., Jr. and Bush, I. M.: Ultra-violet Cystoscopy in patients with bladder cancer. *J. Urol.*, **95**: 201~207, 1966.
- 15) 中野 博・藤井元広・石野外志勝・松浦博夫: 慢性膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱上皮内癌の3例. *泌尿紀要*, **25**: 417~427, 1978.
- 16) Eisenberg, R. B., Roth, R. B. and Schweinsberg, M. H.: Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesions. *J. Urol.*, **84**: 544~550, 1960.
- 17) Althausen, A. F., Prout, G. P., Jr. and Daly, J. J.: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J. Urol.*, **116**: 575~580, 1976.
- 18) Cooper, T. P., Wheelis, R. F., Correa, R. J., Jr., Gibbons, R. P., Tatemason, J. and Cummings, K. B.: Random mucosal biopsies in the evaluation of patients with carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, **117**: 46~48, 1977.
- 19) Murphy, W. M., Nagy, G. K., Rao, M. K., Soloway, M. S., Parija, G. C., Cox, C. E. and Friedell, G. H.: "Normal" urothelium in patients with bladder cancer. *Cancer*, **44**: 1050~1058, 1979.

(1980年8月22日受付)