

異所性骨形成を伴った膀胱移行上皮癌の1例

宝塚市立病院泌尿器科 (部長 黒田治朗)

仲地 研吾*, 宮本 賀, 黒田 治朗

兵庫県立西宮病院病理 (部長・興梠 隆)

興 梠 隆

A CASE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF
THE BLADDER WITH HETEROTOPIC BONE FORMATION

Kengo NAKACHI, Iwai MIYAMOTO and Jiro KURODA

*From the Department of Urology, Takarazuka City Hospital**(Chief: Dr. J. Kuroda)*

Takashi KOHRO

*From the Department of Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital**(Chief: Dr. T. Kohro)*

A 85-year-old woman consulted our clinic due to asymptomatic macrohematuria on January 6, 1987. In the cystoscopic examination, solitary and pedunculated bladder tumor was revealed. This tumor was located on the retrotrigonal region near the right ureteral orifice. On January 20, transurethral resection of bladder tumor was planned but the base of the tumor was stony hard, so complete resection was not performed.

On February 10, transurethral resection of bladder was performed repeatedly. At that time, the cystoscopic finding showed that the tumor size had increased and transurethral bladder ultrasonography showed invasion into the deep muscular layer. On February 17, total cystectomy and ileal conduit was done. Histological examination revealed poorly differentiated TCC with osteoid, bone and cartilage.

This patient was discharged in good condition on March 27. Heterotopic bone formation in the bladder tumor is rare. Ten cases were collected from the literature. We report a case of heterotopic bone formation and discuss the mechanism of the etiology.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1651-1655, 1988)

Key words: Bladder tumor, Heterotopic bone and osteoid formation, Heterotopic cartilage formation

緒 言

異所性骨形成は稀な疾患であり、泌尿生殖系では腎、精管および膀胱での異所性骨形成が報告されている。膀胱での異所性骨形成では osteosarcoma との合併例も報告されているが、自験例のごとく骨に悪性変化を伴ない異所性骨形成は稀である。自験例は同時に異所性軟骨形成も認めており、それらの発現機序に関し興味をもたれたので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 85歳, 女性

* 現: 沖縄協同病院

初診: 1987年1月6日

主訴: 無症候性肉眼的血尿

既往歴: 1975年, 白内障および両手首骨折, 1984年, 変形性腰椎症

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 当院整形外科に入院中のところ, 1987年1月4日以来, 無症候性肉眼的血尿が続くため, 1月6日当科に紹介された。外来での膀胱鏡検査で膀胱腫瘍と診断し手術目的で1月16日当科に転科となった。

現症: 身長 137 cm, 体重 33 kg, 血圧 120/60 mmHg. 胸腹部理学的所見に異常を認めない。

検査成績: 末梢血液所見; RBC $322 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $6,300/\text{mm}^3$, Hb 9.9 g/dl, Ht 30.5%, 血小板 $16.9 \times 10^4/\text{mm}^3$. 血液生化学; TP 6.1 g/dl, A/G 1.5,

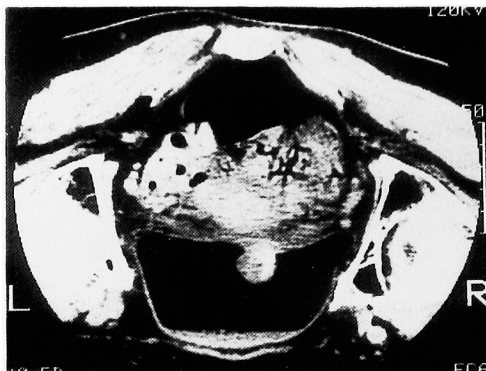


Fig. 1. Bladder CT showed a tumor with calcification.

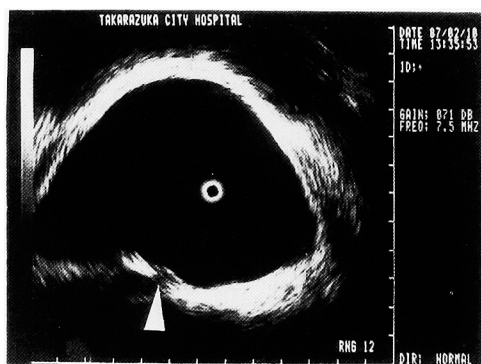


Fig. 2. Transurethral bladder ultrasonography after TUR-Bt revealed invasion of the tumor into the deep muscular layer. (arrow)

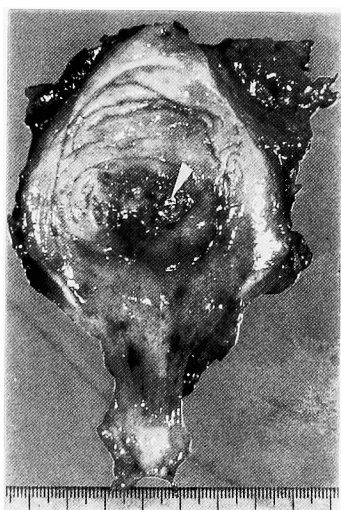


Fig. 3. Gross specimen of the bladder showed bone formation in the tumor (arrow).

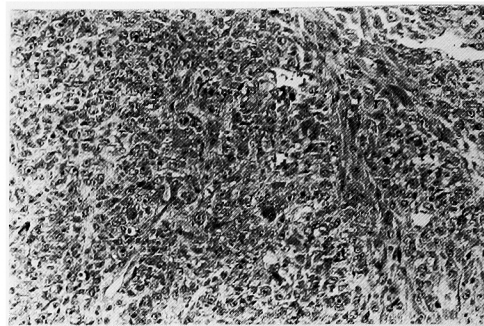


Fig. 4. Microscopic appearance of the tumor showed poorly differentiated transitional cell carcinoma.

T-Bil 0.5 mg/dl, GOT 19 U, GPT 10 U, AIP 198 U, LDH 387 U, γ -GTP 9 U, BUN 15.2 mg/dl, UA 4.0 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, Ca 9.3 mg/dl, P 3.5 mg/dl, CK 41 U, FBS 97 mg/dl, CRP ($\pm$), 赤沈 15 mm/1 h, 36 mm/2 h. 検尿; Ph 6.5, 蛋白 (-), 糖 (-). 沈渣; WBC 10~15/hpf, RBC 多数/hpf, 扁平上皮 2~3/hpf, 移行上皮 1~2/hpf. 尿細胞診; class II~III.

X線学的検査所見: IVP; 腎尿管に異常所見を認めない. 膀胱には balloon catheter が留置されているため異常陰影欠損ははっきりしない. 膀胱 CT; 膀胱後壁に突出した腫瘍内の基部から表層にかけて石灰化の所見を認める. 膀胱外への浸潤はみられない (Fig. 1).

膀胱鏡所見: 右尿管口側の膀胱三角部後方に拇指頭大の非乳頭状有茎性腫瘍を認める.

手術所見: 1987年1月20日, 腰麻下で TUR-Bt を施行したが腫瘍の基部は石様硬で完全なる切除はできなかった. 2月10日再度 TUR-Bt を試みたが, 腫瘍の頸部が堤防様に隆起し増大傾向が認められた. また経尿道的膀胱超音波像でも腫瘍は筋層深部まで浸潤していた (Fig. 2). 以上の所見より浸潤性の腫瘍と判断し, 1987年2月17日全麻下で膀胱全摘出術および回腸導管造設術を施行した.

病理所見: 摘出標本では膀胱三角部から三角部後方にかけて石灰化を呈している固い部分を中心に堤防状に腫瘍が増大していた (Fig. 3). 腫瘍は筋層深部まで浸潤しており, 異性性の強い低分化の移行上皮癌で腫瘍細胞は濃染する大きな核と核小体を有し, 核分裂像も頻繁に認めた (Fig. 4). 以上より病理組織学的に TCC, pT3, G3, Lx, Nx, Mo, INF β と診断した.

さらに腫瘍内には網目状に形成された類骨組織を認め, 類骨の間には腫瘍細胞から化生によってできた

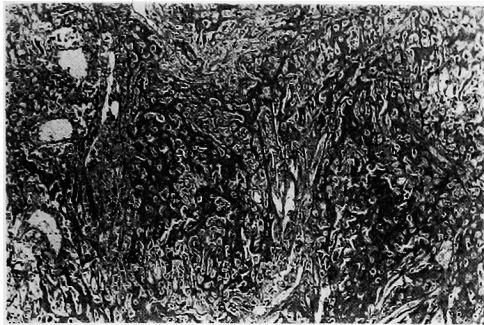


Fig. 5. Microscopic appearance showed osteoid.

考えられる骨芽細胞が認められた (Fig. 5). 次に腫瘍の比較的表層部にあった石灰化の部分の組織像を示した. 成熟骨とほぼ同じ骨梁が形成されている骨の部分 (Fig. 6) と, ほぼ成熟した軟骨組織を認めた (Fig. 7). いずれにおいても細胞の核の異型は弱く病理学的には肉腫や癌肉腫とは考えられない.

術後経過は良好で3月27日退院し外来で経過観察中である.

考 察

尿路系の異所性骨形成では郷司¹⁾が腎に発生した本邦36例を報告しているが, 膀胱への異所性骨形成は非常に稀である. 膀胱での異所性骨発生に関し Pang²⁾ は形態的に次の3型に分類している.



Fig. 6. Microscopic appearance showed bone. It was composed of matured trabeculae. (H.E. ×100)

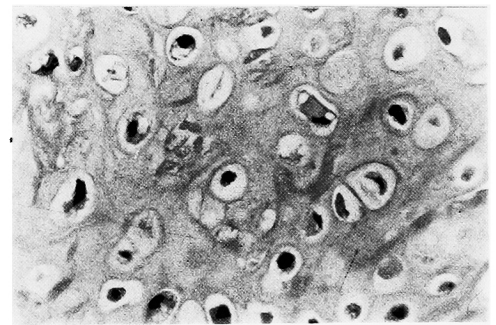


Fig. 7. Microscopic appearance showed matured cartilage. (H.E. ×100)

Table 1. 11 cases of the heterotopic bone formation of the bladder.

症例	報告者	報告年	性別	年齢	上皮組織	Osteoid	Bone	Cartilage
1	Pang ²⁾	1958	F	60y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
2	Pang ²⁾	1958	M	50y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
3	Collins and Curran ⁴⁾	1959	M	68y	Papilloma	+	+	-
4	Friedman and Ash ⁵⁾	1959	M	68y	carcinoma	+	+	-
5	Theodossiou and Davillas ⁶⁾	1970	M	60y	Anaplastic carcinoma	+	+	-
6)	Delides ⁷⁾	1972	M	65y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
7)	Delides ⁷⁾	1972	M	56y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
8)	Delides ⁷⁾	1972	M	65y	Adenocarcinoma	+	+	+
9)	湯下, ほか ³⁾	1982	M	64y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
10)	Toma et al ⁸⁾	1986	M	66y	Transitional cell carcinoma	+	+	-
11)	仲地, ほか	1987	F	85y	Transitional cell carcinoma	+	+	+

(A) Mixed mesenchymal and epithelial tumor, ie., primary osteosarcoma or chondrosarcoma of the bladder co-existing with epithelial growth. (B) Primary osteosarcoma and chondrosarcoma of the bladder. (C) Epithelial tumor of the bladder with stromal osseous metaplasia. 特に (C) のような間質組織からの悪性変化のない骨発生は非常に

稀で Pang²⁾ の2例報告以来外国文献を含めても11例にすぎない. 本邦では湯下ら³⁾が報告して以来自験例は3例目に相当する. Table 1 に11例を供覧した. 移行上皮癌に伴う異所性骨発生が7例と最も多い. そのうち湯下らの1例は移行上皮癌から未分化癌に移行した症例である³⁾. 分化度は低分化型から高分化型まで認めており, 異所性骨形成には分化度はあまり関係

なさそうである。自験例は異所性軟骨も伴っており、軟骨を同時に伴う例は2例にすぎない。

湯下³⁾は膀胱での異所性骨形成の発現機序を、骨形成後に膀胱腫瘍が続発した可能性と、膀胱腫瘍の発生に関連して異所性骨形成が生じた可能性の二者に分け、前者には原因不明の骨形成、teratomatousあるいはhamartomatousな骨組織の迷入、後者には膀胱の慢性炎症や変性、周辺結合組織での組織誘導、腫瘍組織での出血壊死による骨形成およびosteosarcomatous changeによるなどの可能性を述べている。自験例では腫瘍からの出血は認めるが特に慢性炎症の所見はみられない。また胎芽組織の迷入も認めず異所性骨および異所性軟骨に悪性変化も認めていない。したがって自験例では膀胱腫瘍という異常な環境下で周辺結合組織から何らかの作用により骨が形成されたか、あるいは腫瘍自身に潜在性の骨形成能があり骨に変化したものと考えられる。

小林⁹⁾はモルモット、ラットの腹筋膜下に膀胱粘膜片を自家移植あるいは同種移植を行い、上皮で覆われた嚢胞形成を伴う結節を形成、嚢胞の上皮直下に層状の骨組織が新生することを証明している。そのような膀胱上皮の影響によって幼若結合組織から骨組織への分化を誘導現象と見做すことができると述べている。また外国でもHuggins¹⁰⁾により同様なことが証明されており、移行上皮が異所性骨形成に大きくかかわっていることは先ず間違いないと考えられる。

自験例は異所性軟骨も伴っているが、小林⁹⁾は各種の粘膜移植実験では通常は軟骨はまったく出現しないがaminoacetonitrile投与動物で胆嚢移植片にわずかに認めただけと述べている。しかし中沢¹¹⁾は腎血管を結紮し腎盂粘膜下に骨形成と同時に軟骨形成も伴っていることより、軟骨形成も上皮による組織誘導と述べている。Delides⁷⁾の報告で膀胱腺癌での異所性軟骨形成例があるが、それによると退化した上皮性ムチンが結合組織性ムチンへ結合したか、あるいは変性したかしてこの物質がコンドロムチンへ近接し、結合組織を軟骨へと誘発したのではないかと述べている。

以上、膀胱での異所性骨および異所性軟骨発生に関し上皮組織の誘導についての可能性を述べたが、他に腫瘍そのものの間葉系組織への移行ということも考えられる。自験例では異所性骨、異所性軟骨形成部位が比較的血流状態が悪いと考えられる腫瘍の表層部にみられている。そのような循環動態の悪い状況下で壊死、出血をくりかえし、腫瘍自身の骨形成能あるいは軟骨形成能が惹起され間葉系組織へ移行したとも推測される。しかし他臓器においても異所性骨形成を伴う腫瘍

は多々認めるが、腫瘍が間葉系組織へ移行したという実験的裏付けがないために推測の域を出ない。

異所性骨発生に関し種々の物質の関与も示唆されているが、特に尿路においては、たえず尿にさらされているため、尿中物質の関与も否定できない。

自験例の異所性骨形成および異所性軟骨形成の発現機序を種々の可能性の中から、前述した二者の可能性について言及したが、実際にはもっとも複雑な機序で発現するのかもしれない。

結 語

1. 85歳女性の膀胱に発生した異所性骨形成の1例を報告した。
2. 自験例は異所性骨形成と同時に異所性軟骨形成も伴っており、それらの発現機序に関し若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) 郷司和男, 柯 昭仁, 杉野雅志, 田寺成範, 斉藤 博, 末光 浩: 腎における異所性骨形成の2例および本邦報告36例の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 **33**: 651-657, 1987
- 2) Pang SC: Bony and cartilaginous tumours of the urinary bladder. J Path Bact **76**: 357-377, 1958
- 3) 湯下芳明, 鈴 博司, 今村厚志, 城代明仁, 下前英司, 清原龍夫, 南 祐三, 由良守司, 森下直由, 草場泰之, 金武 洋, 松尾栄之進, 近藤和彦, 斉藤 泰: 異所性骨形成を伴った膀胱原発未分化癌の1例. 泌尿紀要 **28**: 1419-1426, 1982
- 4) Collins DH and Curran RC: Pathological ossification and osseous metaplasia in man. Modern Trends in Pathology, London, Butterworths.: 300-334, 1959. Ed. D.H. Colling.
- 5) Friedman NB and Ash JE: In "Tumors of the urinary bladder" Armed Forces Institute of Pathology Atlas, Sect. 8, Fasc 31a, Washington D.C., 33, 1959
- 6) Theodossiou A and Davillas N: A case of carcinoma of the bladder with ossification. Demonstration in the Athenian Society of Urology. Feb, 1970. Cited by Delides, G.S. Br J Urol
- 7) Delides GS: Bone and cartilage in malignant tumors of the urinary bladder. Br J Urol **44**: 571-581, 1972
- 8) Toma H, Yamashita N, Nakazawa H and Yamaguchi Y: Transitional cell carcinoma with osteoid metaplasia. Urol **27**: 174-176, 1986
- 9) 小林忠義: 病理学領域における組織誘導の問題. 日病会誌 **50**: 91-120, 1961

- 10) Huggins CB: The formation of bone under the influence of epithelium of the urinary tract. Arch Surg 22: 377-408, 1931
- 11) 中沢 弘: 腎血管結紮による異所的骨形成について, 特に醋酸鉛生体染色による観察. 慶応医学 37: 2355-2367, 1960
- (1987年9月3日受付)