

内反性膀胱癌の1例

平林 直樹¹, 西澤 理¹, 小林 則康²
池山 環³, 的場 久典³, 中山 淳³

¹北アルプス医療センターあづみ病院泌尿器科

²北アルプス医療センターあづみ病院臨床検査部

³信州大学医学部分子病理学教室

INVERTED VARIANT OF UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER : A CASE REPORT

Naoki HIRABAYASHI¹, Osamu NISHIZAWA¹, Noriyasu KOBAYASHI²,
Meguru IKEYAMA³, Hisanori MATOBA³ and Jun NAKAYAMA³

¹The Department of Urology, North Alps Medical Center Azumi Hospital

²The Department of Laboratory, North Alps Medical Center Azumi Hospital

³The Department of Molecular Pathology, Shinshu University School of Medicine

A 69-year-old male complained of gross hematuria. Cystoscopy revealed a papillary pedunculated tumor. The tumor was approximately 4 cm in length, and mimicked an inverted papilloma with a small stalk and smooth surface, located on the bladder trigone. Transurethral resection of the bladder tumor was performed, and the tumor was resected en bloc. Histopathological examination revealed thick and irregular epithelial cords. Immunohistochemically, Ki-67 labeling index was 5%, p40 and CK7 were positive, and CK20 was negative. Then, this tumor was diagnosed as inverted variant of urothelial carcinoma. Even when gross appearance is compatible with inverted papilloma, pathological and immunohistochemical examinations are essential for accurate diagnosis of inverted bladder tumor. No recurrence was observed by cystoscopy 13 months after the resection.

(Hinyokika Kiyo 65 : 463-467, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_463)

Key words : Bladder cancer, Inverted tumor, Urothelial carcinoma

緒 言 症 例

内反性膀胱癌は、良性と思われた内反性膀胱乳頭腫の病理学的検討で発見されることがある。今回われわれは、内反性膀胱癌を経験したので、免疫組織化学的所見を加えて報告する。

患 者 : 69歳, 男性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 38歳胃潰瘍, 38歳尿管結石, 30歳まで喫煙10本/日
家族歴 : 特記することなし

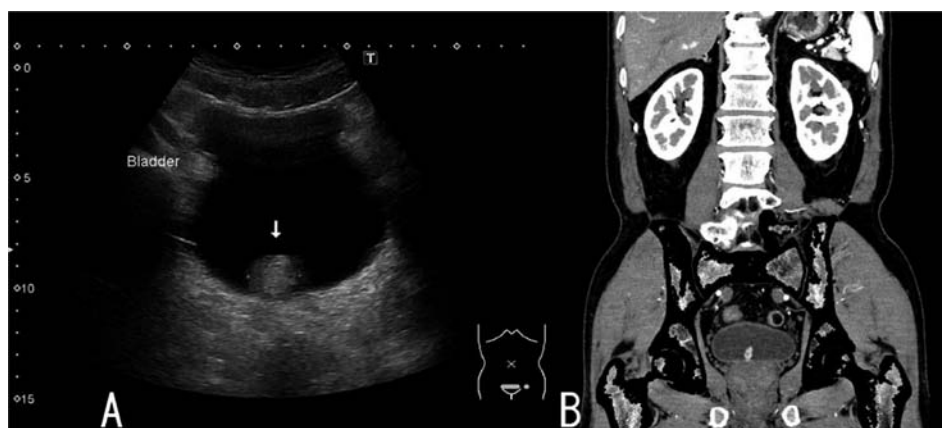


Fig. 1. (A) Ultrasonography showing a bladder tumor (arrow). (B) Contrast-enhanced CT.

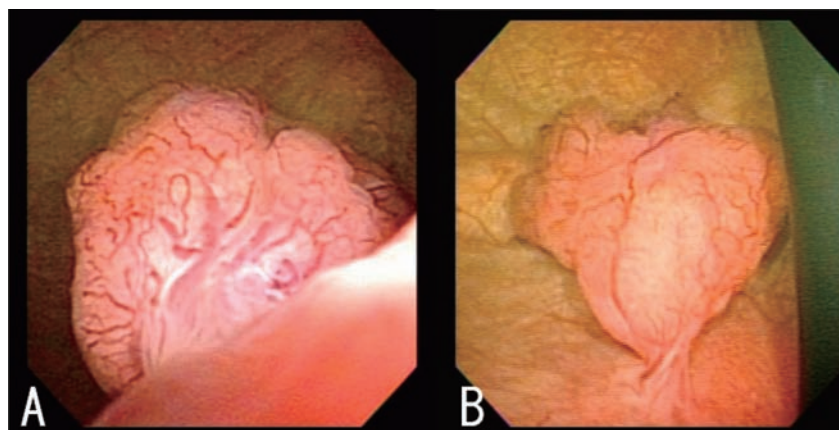


Fig. 2. Cystoscopic view. The tumor was pedunculated and had a smooth and partially papillary surface at the trigone.

現病歴：2017年肉眼的血尿を主訴に当科を初診した。腹部超音波検査、CTを行い膀胱腫瘍（Ta, N0, M0）と診断した（Fig. 1）。膀胱鏡検査では、膀胱三角部に長径約4cmの細長い有茎性腫瘍で、表面平滑、一部乳頭型の腫瘍を認めた（Fig. 2）。

検査結果：血液検査で異常はなかった。

尿検査：PH 6.0, 糖（-）、蛋白（-）、赤血球 20/HPF, 白血球 0/HPF

臨床経過：内反性膀胱乳頭腫の術前診断で、腰椎麻酔下に経尿道的腫瘍切除術を行った。切除は腫瘍周辺から一塊切除法を用いた（Fig. 3）。術後経過は順調で

第6病日に退院した。術後13カ月目の膀胱鏡検査では、再発を認めなかった。

病理所見：ポリープ状の腫瘍で、隆起部の一部は表面平滑で薄い正常膀胱上皮にて被覆されていた。しかし、隆起部の大部分では表層は乳頭状増殖を認め、上皮索の厚さは不均一であった。腫瘍細胞は内反性乳頭状構造や胞巣状構造を呈するが、内反性乳頭腫に特徴的な核の柵状配列は目立たなかった。細胞核には類円形で比較的明瞭な核小体のみられる核が目立ち、大型核や、不整形の核、細胞分裂像（grade 2）が散見された（Fig. 4）。以上より、内反性乳頭状膀胱癌と診断した。

免疫組織化学的検討：p53 ごく少数のみ染色され、Ki-67 標識率5%, CK20 陰性, p40 陽性, CK7 陽性であった（Fig. 5）。

考 案

Kunze ら¹⁾は、下部尿路腫瘍1,829例を集計し、うち40例（2.2%）に内反性乳頭腫を認めたとし、内反性乳頭腫には、悪性化ポテンシャルをもつものがあるとしている。Kawabe ら²⁾は、内反性膀胱癌の1例を報告し、その中で、内反性乳頭腫は100例以上報告されているが、中には細胞分裂像や異型、多形性から内反性膀胱癌とされる例があるとしている。田村ら³⁾

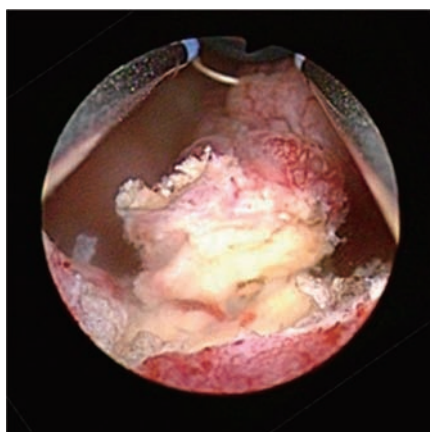


Fig. 3. En bloc TUR-BT was performed.

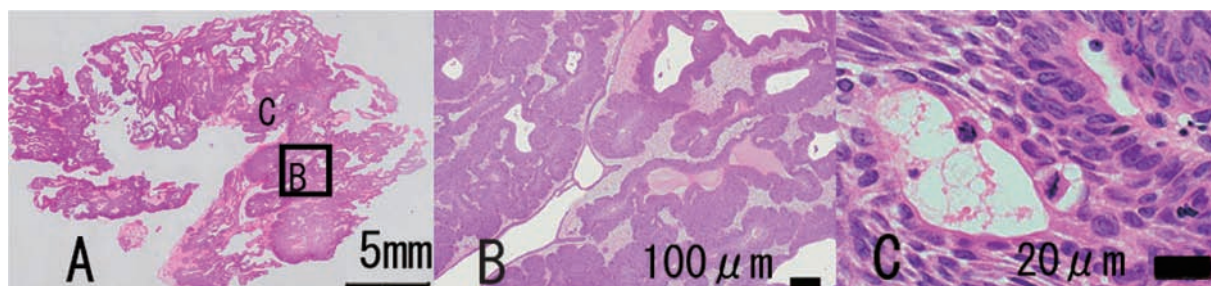


Fig. 4. HE stain. (A) Tumor view as a whole approximately 4 cm in length. (B) Low magnification. The tumor covered with normal epithelium showed a papillary structure. (C) High magnification. The tumor with a prominent nucleolus showed several mitoses.

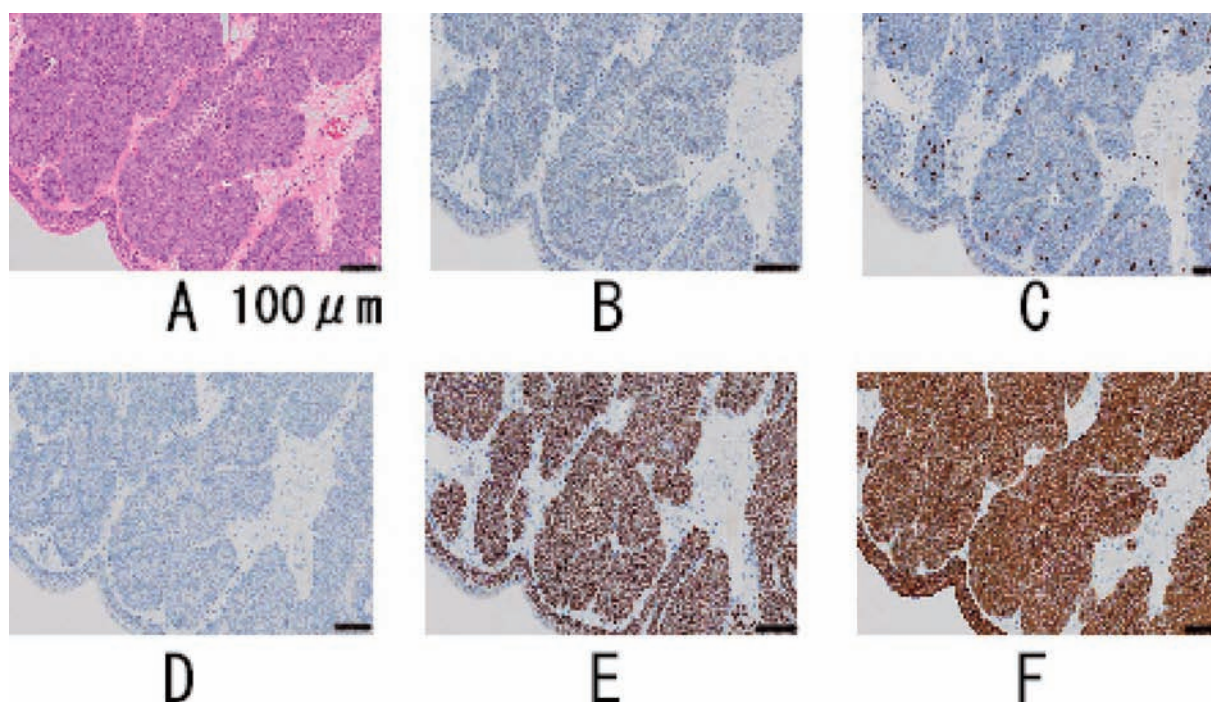


Fig. 5. Immunohistochemistry. (A) HE stain. (B) p53-positive cells were rarely seen. (C) Labeling index by Ki-67 immunostaining was 5%. (D) CK20 immunoreactivity, negative. (E) p40 immunoreactivity, positive. (F) CK7 immunoreactivity, positive.

は、本邦で膀胱に発生した内反性膀胱癌12例を集計しており、また、杉田ら⁴⁾は、内外の文献から19例をまとめている。本邦の、腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約⁵⁾では、内反性乳頭腫 (Inverted urothelial papilloma) は記載されているが、内反性膀胱癌は記載されていない。Urologic surgical pathology⁶⁾ には inverted variant として記載されている。良性腫瘍である内反性乳頭腫も膀胱鏡での肉眼的所見は有茎性で表面は平滑であるので、内反性膀胱癌との鑑別は膀胱鏡の肉眼的所見だけでは難しい。内反性膀胱癌は、病理組織学的検索では、腫瘍表面は乳頭状で、細胞に大型核や不整形の核、細胞分裂像など異型がみられ、腫瘍細胞は太くて不均一な索状・巣状構造を示し、核の柵状配列を欠いているとされる。また免疫組織化学的検索を組み合わせると、内反性乳頭腫と内反性膀胱癌との鑑別に有用とされている。

Jones ら⁷⁾は、内反性乳頭腫15例と内反性膀胱癌29

例の検討を行っている。このなかで、内反性乳頭腫では、CK20, Ki-67 はすべて陰性、p53 も1例以外すべて陰性 (93% 14/15) であるが、内反性膀胱癌ではCK20, p53 は59% (17/29) で陽性、Ki-67 は66% (19/29) で陽性であったとしている (Table 1. なお彼らは、CK20 は 0, 1+, 2+, 3+ で判定し、Ki-67 と p53 は染色される腫瘍細胞の率で評価し、その染色率 0% か 1% 以下を陰性としている)。Terada⁸⁾ は、内反性乳頭腫と乳頭状部を持たない内反性膀胱癌とを比較しているが、この中で、内反性乳頭腫では p53 陰性に対し、内反性膀胱癌では p53 陽性とし、Ki-67 に関しては、乳頭腫で少なく内反性膀胱癌で高いとしている。

Sun ら⁹⁾は、UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) では、内反性乳頭腫ではすべて FISH 陰性であったが、内反性膀胱癌では63% (24/38) が FISH 陽性であり、その鑑別に Ki-67, CK20 と FISH

Table 1. Comparison of urothelial carcinoma with inverted variant and inverted papilloma

	表面	腫瘍細胞	CK20	Ki67	p53	p40	CK7	FISH	再発
内反性乳頭腫	平滑	異型乏しい索辺縁で核の柵状配列 (+)	陰性	陰性	93% 陰性			陰性	なし
内反性膀胱癌	乳頭状	核異型, 分裂像 (+) 構造異型 (+) 不均一な索状巣状	59% 陽性	66% 陽性	59% 陽性			63% 陽性	44% 再発
自験例	乳頭状	核異型, 分裂像 (+) 太く不規則な上皮索	陰性	標識率 5 %	ごく少数	陽性	陽性		なし

Table 2. Analogy in nomenclature for inverted lesions

異型度	外方性乳頭状病変	平坦状病変	内反性乳頭状病変
異型なし	尿路上皮乳頭腫	正常	内反性乳頭腫
正常に近い	PUNLMP	尿路上皮過形成	inverted PUNLMP
低-中異型度	LG-PUC	尿路上皮異形成	inverted LG-PUC
中-高異型度	HG-PUC Non-invasive	尿路上皮内癌	Inverted HG-PUC Non-invasive
高異型度	HG-PUC Invasive	浸潤性尿路上皮癌	Inverted HG-PUC Invasive

PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. LG: low grade, HG: high grade. PUC: papillary urothelial carcinoma.

の併用を勧めている。

Hodges ら¹⁰⁾は、内反性乳頭腫と内反性癌とは、Ki-67, p53, CK20 の免疫組織化学的所見と、UroVysion FISH での 3, 7, 17, 9p21 の所見から、両者の発症機序は異なり、内反性乳頭腫が内反性膀胱癌の素地にはならないとしている。また膀胱癌が内反していることが、必ずしも外方増殖癌よりも予後が良いとは言えないとしている。そして、内反性乳頭腫では、膀胱癌の既往や同時発生膀胱癌がなければ、経尿道的切除で完全に切除できれば厳密な経過観察は不要であろうとしている。

内反性膀胱癌の再発については、Sun ら⁹⁾は、経過観察55カ月（中央値）で、内反性乳頭腫22例では再発しなかったが、内反性膀胱癌44%（11/25 Table 1）が再発したとしている。Terada ら⁸⁾は、3例の内反性膀胱癌のうち、78歳の症例で、腫瘍サイズが3cmで浸潤のあった1例に再発を認めたとしている。田村³⁾杉田ら⁴⁾は、内反性膀胱癌で経過のわかったもの全員に再発はなかったとしている。

組織学的には、大江¹¹⁾は、内反性増殖を示す尿路上皮性腫瘍に対し、WHO/ISUP 分類の核異型度に対応した分類を提案している（Table 2. International Consultation on Urological Diseases でのコンセンサス会議）。この分類に従えば、自験例は inverted HG-PUC (high grade papillary urothelial carcinoma) に相当する。

自験例では、p53 はごく少数染色され、Ki-67 の標識率5%と少なく、CK20 陰性、p40 陽性、CK7 陽性であった（Table 1）。自験例は、免疫組織化学的には乳頭腫に近い傾向であるが、組織学的に明らかな尿路上皮癌を呈している。そのため良性腫瘍の扱いではなく、通常の膀胱癌のごとく経過観察が必要であろう。術後13カ月間までの3回の膀胱鏡検査で再発の兆候はないが、今後年2回の膀胱鏡検査で経過観察の予定である。

内反性腫瘍を認めたときは、内反性癌の有無において、詳しい組織学的および免疫組織化学的検索と、経過観察が必要である。

結 語

内反性増殖を呈する膀胱悪性腫瘍の1例を報告し、病理学的所見と免疫組織化学的検索について述べた。

文 献

- 1) Kunze E, Schauer A and Schmitt M: Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* **15**; 51: 348-358, 1983
- 2) Kawabe K, Fukutani K, Mikata N, et al.: Inverted papillary carcinoma of the urinary bladder. *Jpn J Clin Oncol* **17**: 353-355, 1987
- 3) 田村芳美, 関原哲夫, 牧野武雄, ほか: 膀胱癌にもなった内反型移行上皮癌の1例. 泌尿紀要 **36**: 945-948, 1990
- 4) 杉田佳子, 石川 弥, 平井祥司, ほか: 内反型膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **59**: 243-246, 2013
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編: 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約. 第1版, pp 79-113, 金原出版, 東京, 2011
- 6) Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, et al.: Neoplasms of the urinary bladder. In: *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG and Cheng L, 2nd ed, pp 259-351, Elsevier, 2008
- 7) Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al.: Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* **31**: 1861-1867, 2007
- 8) Terada T: Inverted variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a report of three cases and a proposal for a new clinicopathologic entity. *Int J Clin Exp Pathol* **6**: 766-770, 2013
- 9) Sun J-J, Wu Y, Lu Y-M, et al.: Immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization can inform the differential diagnosis of low-grade noninvasive urethral carcinoma with an inverted growth pattern and inverted urethral papilloma. *PLoS ONE* **10**: e0133530 July 24, 2015
- 10) Hodges KB, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, et al.: Urothelial lesions with inverted growth patterns: histogenesis, molecular genetic findings, differential

- diagnosis and clinical management. BJU Int **107** : 532-537, 2011
- 11) 大江知里 : 内反性増殖を示す尿路上皮性腫瘍. 病
理と臨 **35** : 817-823, 2017
- (Received on March 8, 2019)
(Accepted on July 1, 2019)