

膀胱癌の病理学的研究

—癌病巣と増殖性膀胱炎について—

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

杉 本 正 行

PATHOLOGICAL STUDIES ON URINARY BLADDER CANCER

—CANCER AND PROLIFERATIVE CYSTITIS—

Masayuki SUGIMOTO

*From the Department of Urology, School of Medicine Kobe University**(Director: Prof. J. Ishigami, M. D.)*

Thirty-three cases of urinary bladder cancer treated by radical cystectomy were reviewed. All of these specimens of the bladder were histologically examined by step sections of the entire bladder.

According to the analysis of schematic illustration, downgrowth proliferation (DG) of the bladder epithelium was observed in whole bladder mucosa, particularly at the trigone and posterior dome, and it was seen in 94% of all examined cases. Following Yamada's classification, DG was divided into 4 histological types, 1) simple DG, 2) cystic DG, 3) clear cell DG and 4) intestinal-like cell DG. In general, the frequency of each DG has no significant relationship to cancer, age or inflammatory cell infiltration. Only clear cell DG, however, was frequently observed around carcinoma lesions.

Isolated DG lesions were seen in the submucosa. Although these lesions appeared to be separated from the epithelial layers, observation of serial sections showed clearly that they were a continuous lesion.

Carcinoma in situ of urinary bladder could be divided into flat type and DG-type according to their histological pattern. The latter had the tendency to extend intraductally to the prostate at an early stage. Microfocus of carcinoma in a part of DG-lesion was sometimes found. Therefore, the possibility of malignant change of DG was suggested.

Key words: Urinary bladder cancer, Proliferative cystitis, Carcinoma in situ

は じ め に

膀胱癌の治療成績はいまだ満足しうるものではない。この原因には多くの要因がからみ、一元的に説明することはきわめて困難である。しかし、諸家によりその病態、原因の究明、あるいは、治療面など多方面からの精力的な研究がなされており、その成果が期待されている。近年これらと平行して、膀胱癌をあらためて病理組織学的に検討する多くの報告がみられる。その1つは膀胱癌のため摘除された膀胱全割標本を用い膀胱

全体にわたる腫瘍分布図を作成し、おもに腫瘍の多中心性発生、上皮内癌、異形成、過形成などの検索をおこない、本腫瘍の多様性を再検討するものである¹⁻⁵⁾。いっぽう、膀胱移行上皮の特殊な増殖巣形成として粘膜層から深部へ向かう Brunn's nest, cystitis cystica および cystitis glandularis が知られており、最近この増殖巣と膀胱癌との関連性に興味を持たれている⁶⁻¹⁰⁾。増殖巣の発生頻度は、Morse¹¹⁾ は一般に考えられているより高頻度であるとし、Masina¹²⁾ は担癌膀胱で100%としているが、この組織形態学的定義¹³⁻¹⁵⁾ はかなり

ずしも明確ではなく、その生物学的意義も不明な点が多い。また、本病巣について検討された報告の多くは膀胱の一部を対象とした研究であって、膀胱全体にわたって腫瘍、異形成、扁平上皮化生およびこれらの増殖巣との関係について詳細に記載されたものは少ない。そこで、著者は以前より報告してきた膀胱癌患者の全摘除症例の全割標本を用い¹⁶⁻¹⁸⁾、これら増殖巣の意義、さらに腫瘍病変との関係をあきらかにするため癌病巣とこれら粘膜の下方増殖 (downgrowth: 以下 DG と略記) に関する研究をおこない、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1 対象

Table 1. 年代および性別 DG

$\left(\frac{DG}{total}\right)$			
Age	Male	Female	Total
40~	2/2		2/2
50~	5/5	2/3	7/8
60~	10/10	3/3	13/13
70~	8/8	1/2	9/10
Total	25/25	6/8	31/33

DG: downgrowth 下方増殖

Table 2. Downgrowth の組織型分類

- 1) Simple DG (Fig. 1)
通常 Brunn nest と呼ばれるもので、膀胱周囲粘膜にはまったく異常を認めず、増殖巣はこれとほぼ同じ形態の細胞よりなり、粘膜固有層に位置するもの。
- 2) Clear cell DG (Fig. 2)
Simple DG の形態で透明化した細胞よりなるもの。
- 3) Cystic DG (Fig. 3)
従来 cystitis cystica と呼ばれるもので、DG の内腔が抜けて、ときに内腔に PAS 染色陽性物質が充填されているもの。
- 4) Intestinal like cell DG (Fig. 4)
3. と同様に内腔を形成する DG であるが腸上皮を思わせるもの。

1979年2月～1982年9月までの期間に神戸大学および関連病院において膀胱癌のため膀胱全摘がおこなわれた全摘標本33例を用いた。

年齢は45～78歳であり、60歳台がもっとも多く40歳台は2例と少なく平均年齢は64歳であり、性別では男性25例、女性8例である (Table 1)。職業性膀胱癌はなかった。

2 方法

膀胱癌取扱い規約¹⁵⁾に準じ、摘除膀胱を切開し、10%リリー緩衝ホルマリン液固定後、両尿管口を結ぶ線に平行して5～7 mm 間隔の連続平行剖面切片を症例により40～110個作製した。切片はすべてヘマトキシリン・エオジン染色をおこない、必要に応じて PAS 染色、エラスティカ・ワンギーソン染色を追加した。これら作製された全標本を病理組織学的に検索し mapping をおこなった。増殖性膀胱炎は山田¹⁹⁾にしたがい、DGとして Table 2 のように4つに分類した。従来、cystitis glandularis と言われているものは Table 2 の3)と4)の中間のものと思われるが、その定義は必ずしも明確でなく、円柱上皮と立方上皮の区別ができないものがあるため、3)に一括して分類した。なお、DGの形態をとるものには Table 2 の分類とは異なった陥入形態を有し、表層上皮と連続性のあるものが認められる。これは研究者により epithelial sprout, bud あるいは crypt と分類されるが²⁰⁾、今回はこれらを構成細胞の形態・機能の特徴により Table 2 の1～4)に分類し、それぞれ追加集計した。

検討項目1: DG と主腫瘍および膀胱粘膜の異常上皮について

主腫瘍の発育様式、上皮内癌 (flat carcinoma in situ: 以下 flat CIS と略記)、DG類似の像を示す上皮内癌 (DG with malignancy: 以下 DG-m と略記) など膀胱癌とDGとの関係について観察した。また、膀胱粘膜上皮の過形成 (hyperplasia)、異形成 (dysplasia) および扁平上皮化生 (squamous metaplasia) などいわゆる異常上皮とDGとの関係を観察した。炎症細胞浸潤の程度を軽度(+), 中等度(++) および高度(+++)の3段階に分類し、DGと炎症細胞浸潤についても検討した。所見の記載は膀胱を三角部、左右側壁、前後壁の5部位に分けおこない、それら成績は Table 3～8 に示されている。なお、膀胱頸部は膀胱三角部に含め、腫瘍の発育様式は弱拡大で検索したため¹⁵⁾、実際の浸潤度とは一致しないのがみられた。

検討項目2: cystic DG の組織像について

Table 3. 症 例 一 覧 表

NO/ Age/ Sex ¹	Tumor			Downgrowth ⁴		Hyperplasia (h) Dysplasia (d) ⁵ squamous metaplasia (squ)	Cytology (class)	Past Operation and Others ⁶
	Grade ²	Stage (pT)	Growth Pattern ³	Bladder	Others			
1 45	2	1 a	PNT	s, cy		h, d		BPH
2 45	3	1 a	NIT	s, s-m	urethra	squ		ureter ⁺⁺
3 51	3	3 b	PIT	s		h, d, squ		
4 52	2 > 1	1 a	PNT	s, cl		h, d ⁺		
5 55	1 = 2	2	PIT, PNT	s, cy	urethra	h, d		
6 56	3 > 2	1 b	PNT, NNT	s, cy		d		BPH
7 58	1 > 2 = 3	1 a	PNT	s, cy		h, d	4	BPH
8 61	3	4	PIT, PNT	s, cy, s-m		h, d		2 カ月前 TUR-Bt
9 61	2	4	PIT	s, cl, cy		h		
10 63	1 = 2 = 3	4	PIT, PNT	s		d	5	
11 64	3	4	NIT	s, cy, i		d	5	
12 65	3	1 b	NNT	s	urethra	h, d	2	20 カ月前, 2 週前 TUR-Bt
13 66	3	2	PIT, NNT	s, cl		h, d ⁺	4	
14 68	3	3 a	PIT	s, cy	muscle urethra	h	3	BPH
15 68	1 > 2	a	PNT	s		d		BPH
16 68	1 > 2	1 b	PNT	s, cl, cy		h	5	
17 70	3	2	PIT	s, cy, s-m		h, d		
18 71	2	1 a	PNT	s, cl, cy		d ⁺	5	
19 72	3	4	PIT, NIT	s		h	2	12 カ月前 TUR-Bt
20 73	3	4	NIT, PNT, NNT	s, cy, s-m, cy-m		h, d, squ	5	
21 75	3	1 b	NNT	s, cy, s-m, cy-m	urethra		5	BPH
22 76	3	2	NIT, NNT	s, cy		d	3	2 カ月前 TUR-Bt
23 78	3 > 2	4	NIT, NNT	s, cl, cy, cl-m, cy-m	muscle urethra bil-ureter	h, d, squ		ureter ⁺⁺ , BPH
24 78	3	2	NIT	s, cy		h		
25 68	SCC	3 a	NIT	s, cy		h, squ		
26 52 F	3	2	NIT	s, cy		d		10 日前 TUR-Bt
27 57 F	3	1 a	NNT	s	urethra	d, squ	5	
28 59 F	3	3 a	NIT			d	5	
29 63 F	1	a	PNT	s	urethra	h, d		
30 69 F	3	3 b	NIT	s, cy		h, d, squ		
31 72 F	3	3 b	UIT		urethra	squ	2	
32 70 F	3	3 a	NIT	s		squ		
33 60 F	SCC	4	NIT	s		h, squ		

1. F は female

その他は male

2. scc は squamous cell carcinoma
他は transitional cell carcinoma

3. PNT : papillary non-invasive type

PIT : papillary invasive type

NNT : non-papillary non invasive type

NIT : non-papillary invasive type

UIT : ulcerative invasive type

4. s : simple DG

cl : clear cell DG

cy : cystic DG

i : intestinal like cell DG

m : malignancy

5. d ⁺ : clear cell

dysplasia

6. ⁺⁺ : tumor invasion

cystic DG は粘膜上皮の下方伸展→分岐→島状分離→管腔形成の過程を経て形成されるとの考えがある²⁰⁻²²⁾。しかし、この組織パターンは一部位の平面的な組織像のみにより診断分類されている可能性がある。ところが実際の DG は立体的な組織構造を有しているはずであり、cystic DG のこのような島状のパターンは標本の作成部位の違いによるもので、実際には連続性があることが推察された。そこで 3 箇所の cystic

DG 部位について 4 μm 巾で 100 枚の連続標本を作り、その連続性を検討してみた。

結 果

1-1 主腫瘍の病理組織学的所見

組織型別では (Table 4), 移行上皮癌 31 例, 扁平上皮癌 2 例であり, 浸潤度は粘膜下層まで (pT1b) が 12 例, 筋層なかばまで (pT2) が 6 例, それ以上

Table 4. 膀胱癌組織型, 悪性度および浸潤度別 DG

Stage	TCC				SCC	Total
	G 1	G 2	G 3	Total		
~pT 1 b	1/1	5/5	6/6	12/12		12/12
pT 2		1/1	5/5	6/6		6/6
pT 3 a ~		1/1	10/12	11/13	2/2	13/15
Total	1/1	7/7	21/23	29/31	2/2	31/33

Table 5. 主腫瘍発育様式と粘膜の変化

Growth of main tumor	Pattern tumor	DG	Anomalies				CIS		
			Hyperplasia	Dysplasia	Squamous metaplasia	Nothing	flat	DG-m	flat + CIS DG-m
Papillary	16	16	12	13	1		2	1	1
non-Papillary	14	13	6	8	7	1	3	2	1
Papillary + non-Papillary	2	2	2	1	1				1
Ulcerative	1	0			1				
Total	33	31	20	22	10	1	5	3	3

Table 6. 腫瘍の部位別検出頻度

Cancer	Trigonom	Right Side	Left Side	Anterior Dome	Posterior Dome	Case Total
main Tumor	18	14	15	17	12	33
flat CIS	4	1	2	5	5	8
DG-m	2	2	2	6	6	6
Case Total	20	16	16	21	19	33

Table 7. 異常上皮の部位別検出頻度

Anomaly	Trigonom	Right Side	Left Side	Anterior Dome	Posterior Dome	Case Total
Hyperplasia	2	3	4	8	15	20
Dysplasia	3	10	9	12	16	22
Squamous metaplasia	8	2	3	1	4	10
Case Total	11	14	15	19	26	32

Table 8. 各種 DG の部位別検出頻度

DG	Trigunum	Right Side	Left Side	Anterior Dome	Posterior Dome	Case Total
simple DG	24	9	10	19	20	31
cystic DG	17	6	7	9	24	18
clear cell DG	6	1	1	2	2	6
intestinal like cell DG					1	1
Case Total	24	9	11	19	21	31

Table 9. DG 部と他の部の細胞浸潤

degree of cell infiltration	region of DG	region of Tumor	Other regions
+	21	14	14
++	9	10	17
+++	1	9	2
+ slight ++ moderate +++ excellent			

(pT3a～)が15例である。移行上皮癌では悪性と浸潤度との間には正の相関傾向がみられた。主腫瘍の発育様式は (Table 5), 乳頭状発育が16例, 非乳頭状発育が14例, 両者の合併が2例および潰瘍状が1例である。発生部位別では (Table 6), 後壁がやや少なかったが, 著明な差は認められなかった。

尿細胞診は (Table 3), 15例におこなわれており, 10例が class IV 以上であり, そのうち乳頭状発育腫瘍のみのものは5例中4例, 非乳頭状発育腫瘍が存在するか潰瘍状発育のものでは10例中6例であった。

1-2 異常上皮 (過形成, 異形成, 扁平上皮化生) の検出頻度

DG 以外の膀胱粘膜上皮の変化として過形成, 異形成, 扁平上皮化生をそれぞれ検索した (Table 5, 7). 異形成は33例中20例61%, 過形成は22例67%で, また, 扁平上皮化生は10例30%に認めた。2つ以上の異常上皮併発例は17例, 単発例は16例で, いずれの異常上皮も検出されなかったのは症例21の1例のみであった。

過形成は乳頭状発育腫瘍のものに多かったが, 主腫瘍との位置関係, DG との間には特別な関係は認めなかった。

主腫瘍の占める面積が大きい場合, 異形成は腫瘍周辺部に多発する傾向があったが, 主腫瘍が小さくなるにつれて, その位置関係は不明瞭となる傾向を認めた。

扁平上皮化生は, 主腫瘍が非乳頭状発育のものでは14例中7例に検出されたのに対し, 主腫瘍が乳頭状発

育の場合には15例中1例と少なかった。主腫瘍が扁平上皮癌のものでは2例ともに扁平上皮化生が認められた。

発生部位別 (Table 7) では, 過形成, 異形成は前後壁に多く, 扁平上皮化生は三角部に多くみられた。

1-3 DG の検出頻度

周辺尿路を除き膀胱粘膜にかぎってのDGは, 33例中31例94%に認められた (Table 4). 腫瘍の組織型や悪性とDGの発生頻度との間にはとくに一定の関係は見られなかった。DGの検出されなかった2例は主腫瘍が pT3 以上の浸潤度のものであった。

主腫瘍とDGとの位置関係および検出頻度には clear cell DG を除き, simple DG, cystic DG には特徴ある所見は認められなかった。

年齢別のDG検出頻度 (Table 1) では, どの年齢層もほぼ同じで, 性別では男性100%に対し, 女性75%と女性に若干少ない傾向が認められた。

DG各型の検出頻度は (Table 8), simple DG が33例中31例94%と最も多く, ついで cystic DG が19例58%, clear cell DG は6例18%と少なく, intestinal like cell DG は1例に認められただけである。DGが検出されたものにはすべて simple DG があり, 21例68%には2つ以上の型が混在していた。clear cell DG に cystic 変化がとくに多いということはない¹⁹⁾。

発生部位別では (Table 8), 膀胱三角部24例73%, 右壁9例27%, 左壁11例33%, 前壁19例58%, 後壁21例64%と両側壁が少なく三角部と後壁に多い傾向があった。

1-4 DG と炎症性細胞浸潤との関係

粘膜固有層および粘膜下層におけるリンパ球, 好中球, 形質細胞および好酸球などの炎症細胞の浸潤は (Table 9), 主腫瘍部, DG 部および非DG 部ともにみられ, とくにDG 部で多いということはない。

1-5 DG の肉眼的所見

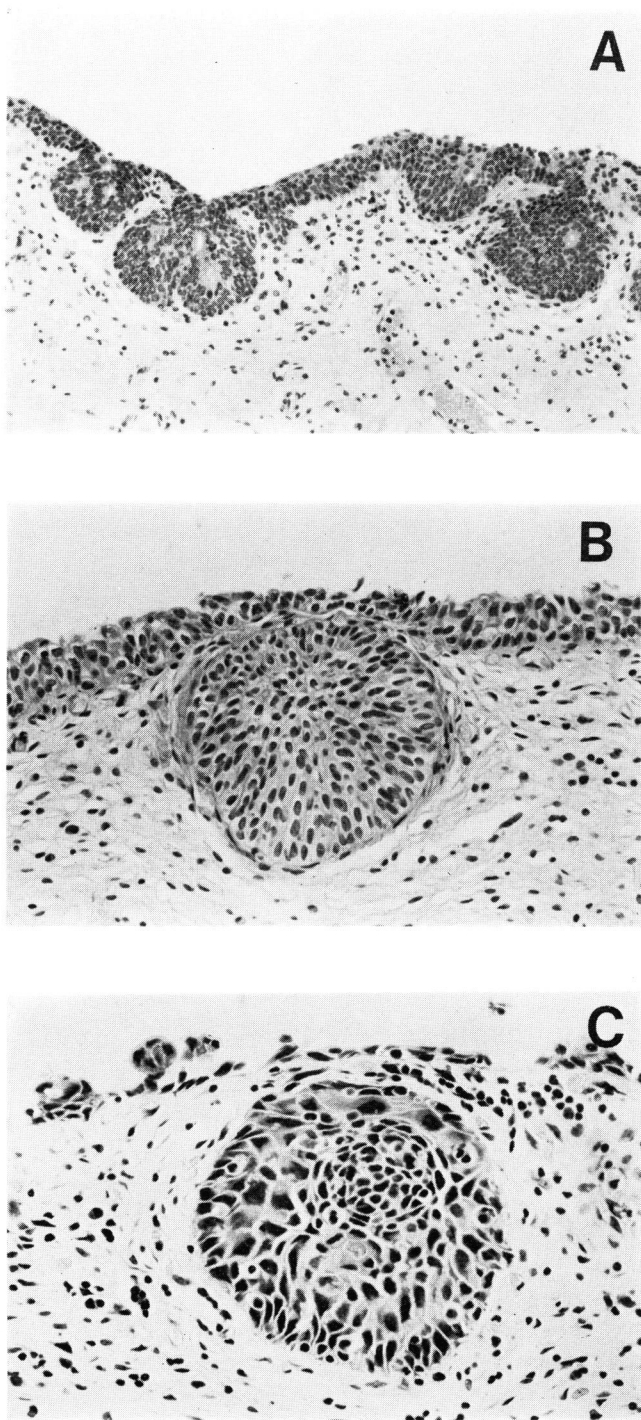


Fig. 1. simple DG

A は epithelial sprout を含む

B は典型例

C は扁平上皮よりなるもの



Fig. 2. clear cell DG
B は epithelial sprout を含む

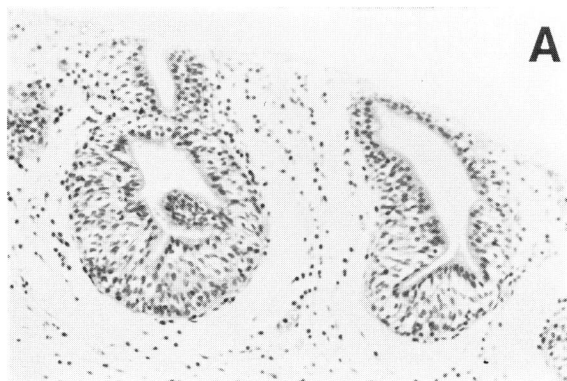
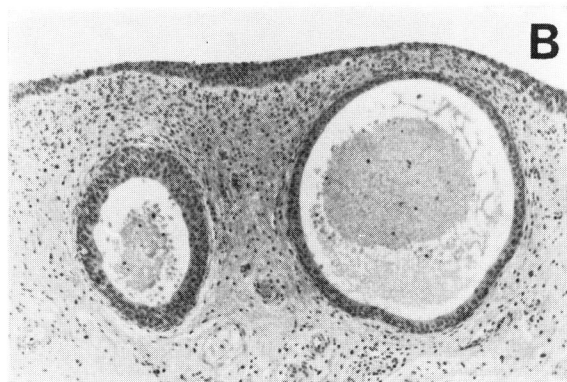
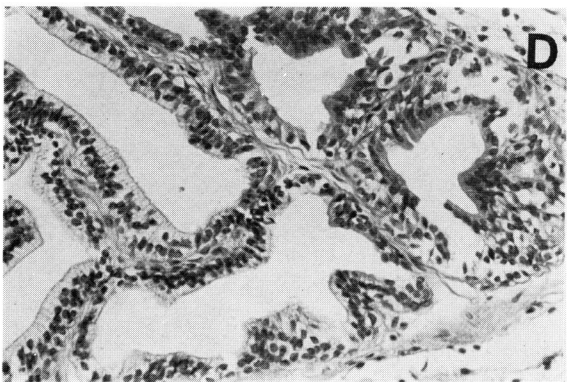
**A****B****C****D**

Fig. 3. cystic DG

A は crypt を含む

B は典型例

C は clear cell type のもの

D は glandular type のもの

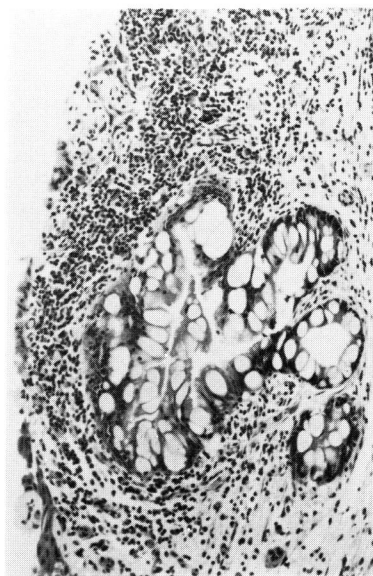


Fig. 4. intestinal like cell DG

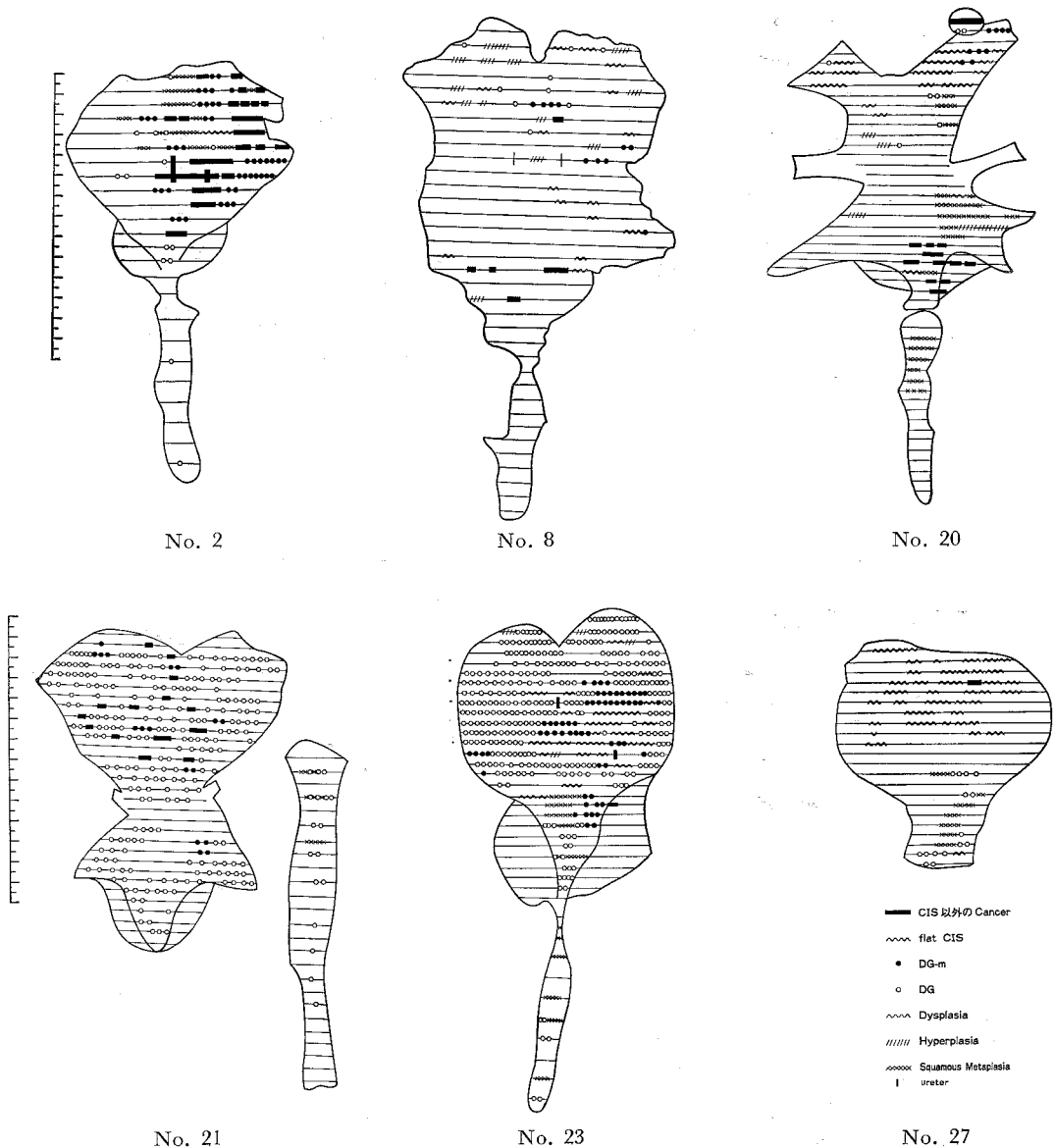


Fig. 5. mapping 所見

mapping の DG 部, 内視鏡所見そして摘除直後およびホルマリン固定後の標本写真を対比させてみた (Fig. 5, 6). 肉眼的に DG 部には一般に言われているような発赤や顆粒状変化などはほとんどなく, 識別できたものは水疱状変化のみで, これは cystic DG が表層にあり, しかも cyst が相当大きくなったものに限られた。

1-6 DG で特異な組織像を示すもの

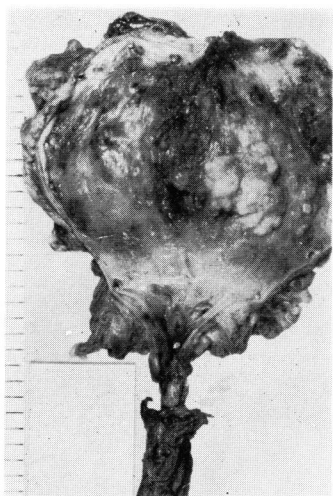
筋層内に simple DG あるいは cystic DG と同様の組織像を示す細胞集団が 2 例 (症例 14, 23) に

いて観察された (Fig. 7).

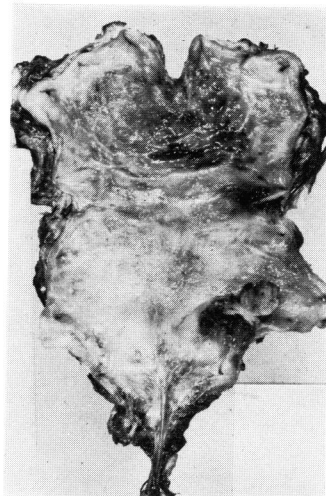
症例 15 においては simple DG 様のものが集合して inverted papilloma に相当する病巣が認められた (Fig. 8).

1-7 : flat CIS と癌細胞よりなる DG

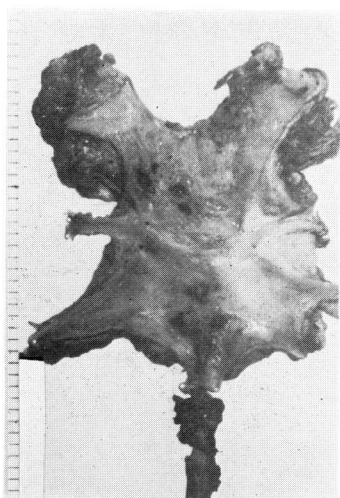
DG と同様の組織形態を示しながら構成細胞が明らかに癌細胞からなる上皮内癌 (CIS)^{23,24)} の組織像が観察された. これを DG with malignancy (DG-m)^{3,4)} とし, いわゆる flat CIS と区別し検討した (Table 5, 6).



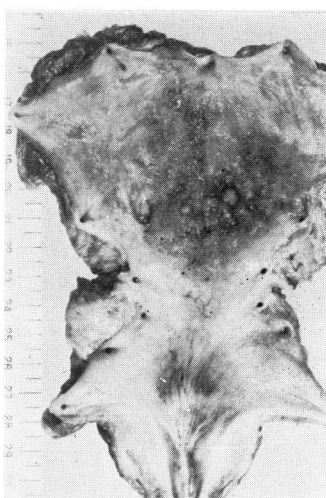
No. 2



No. 8



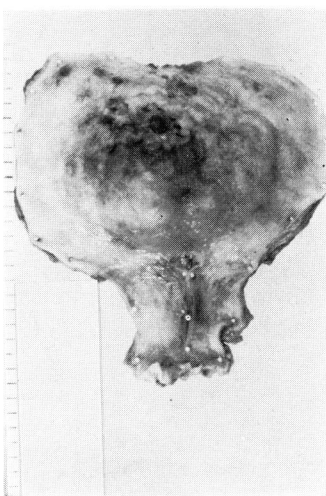
No. 20



No. 21



No. 23



No. 27

Fig. 6. 切開固定後の全摘膀胱標本

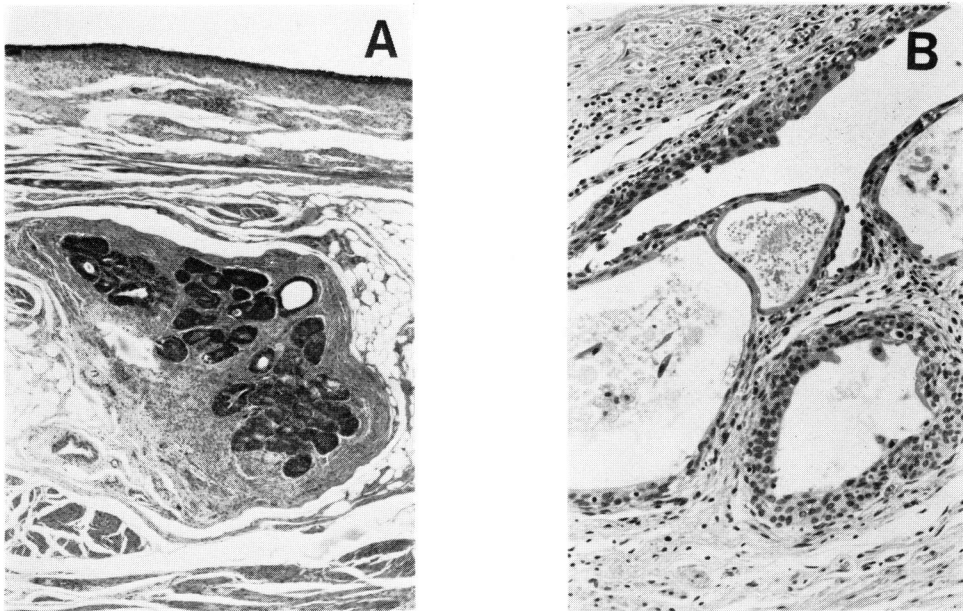


Fig. 7. 筋層内の DG
A は尿管管を思わせるもの

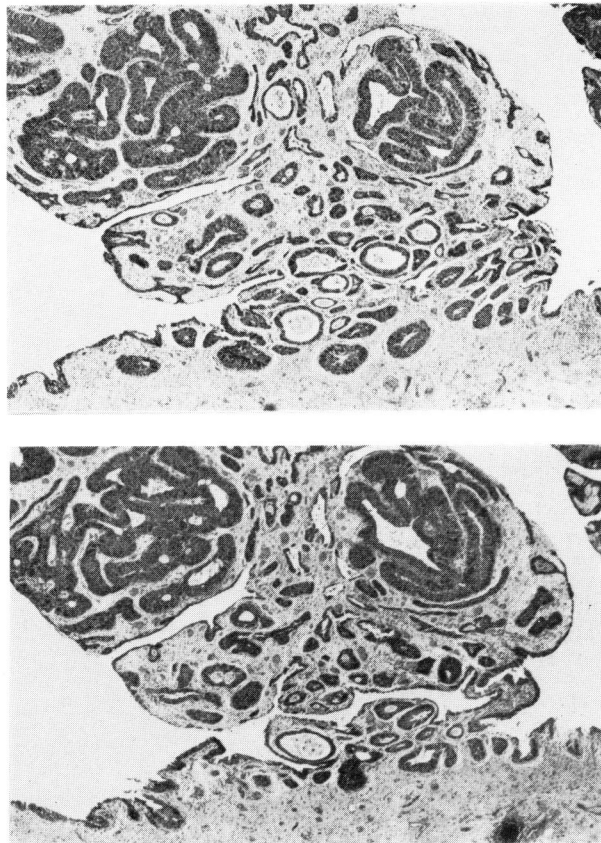


Fig. 8. inverted papilloma の連続標本

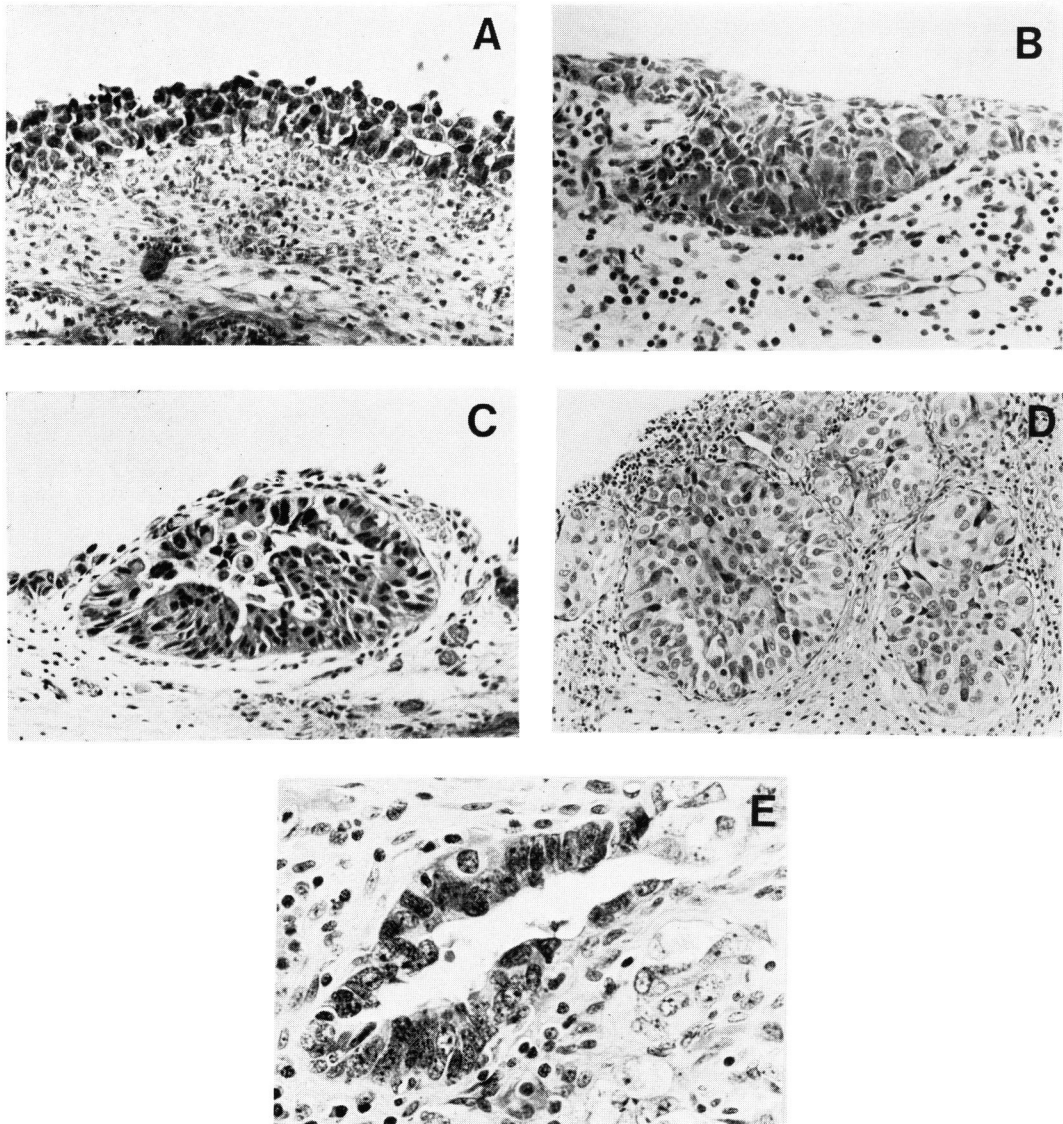


Fig. 9. carcinoma

A は flat CIS, B は epithelial sprout 型の CIS,
C は simple DG 型の CIS, D は clear cell
DG 型の CIS, E は cystic DG 型の cancer

1-7-1 : flat CIS の検出頻度

主腫瘍に flat CIS の病巣を随伴していたものは8例 (24% : 症例 6, 8, 12, 13, 20, 22, 23, 27) であり, 主腫瘍の発育様式別にみると, 乳頭状腫瘍に随伴していたもの3例, 非乳頭状のものは5例であった。

1-7-2 : DG-m の検出頻度

主腫瘍以外に DG-m の存在したものが6例 (18% : 症例 2, 8, 17, 20, 21, 23) あり, すべて simple DG あるいは clear cell DG の型の DG-m であった。

このうち腺癌様の像を示す cystic-DG 型の DG-m が3例 (症例20, 21, 23) にみられた (Fig. 9)。主腫瘍の発育様式別に DG-m の検出頻度をみてみると乳頭状発育のものでは16例中2例13%に, 非乳頭状発育のものでは16例中4例25%に DG-m がみられた。

1-7-3 : flat CIS と DG-m との関係

主腫瘍病巣とともに flat CIS と DG-m の両者が併存したのは3例 (症例8, 20, 23) であり, flat CIS のみが併存したのは5例 (症例6, 12, 13, 22, 27) であ

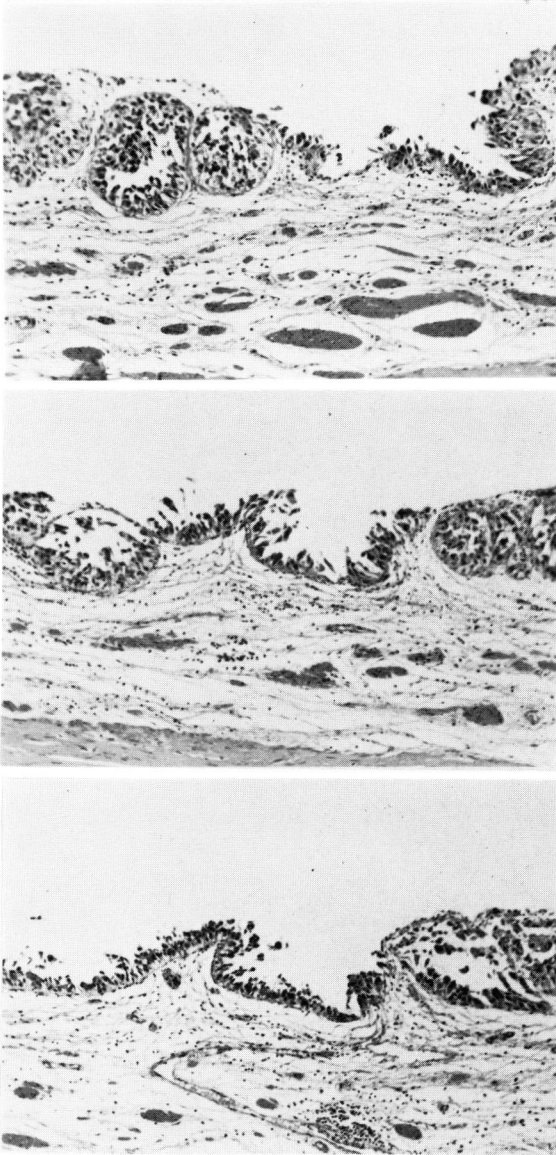


Fig. 10. CIS の連続標本
DG-m, 不全乳頭状の CIS, flat CIS の各型が観察される

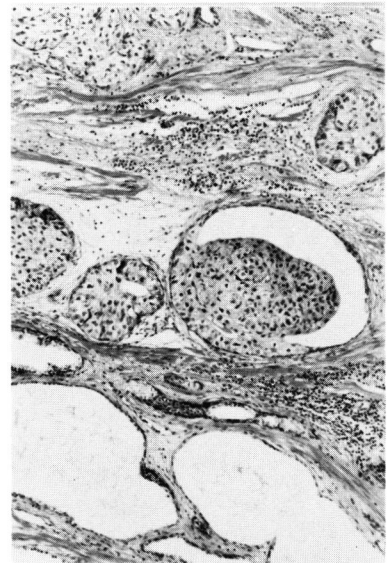


Fig. 11. 前立腺への癌の管内性浸潤

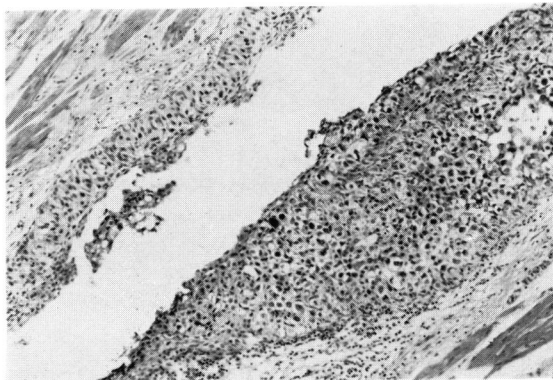


Fig. 12. 尿管への癌の浸潤

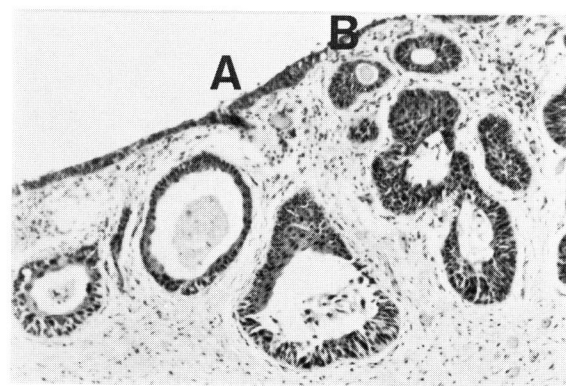
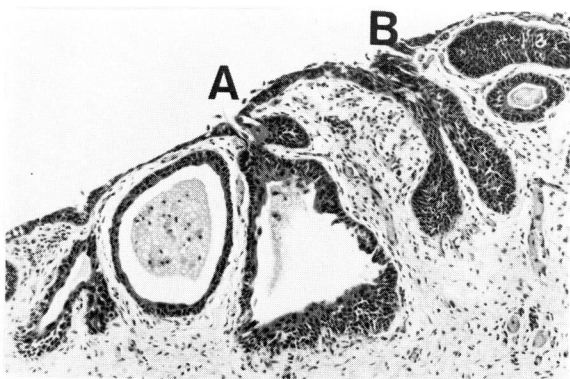
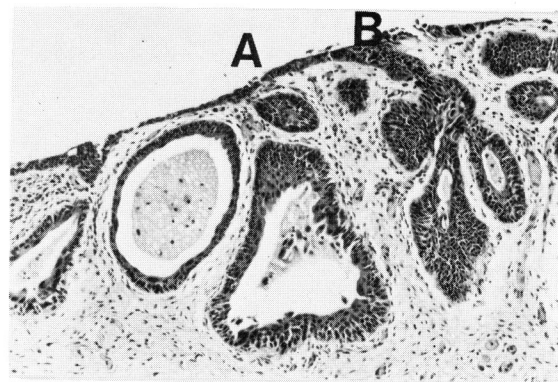
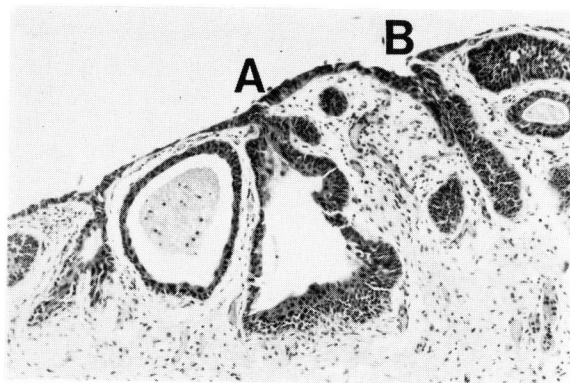


Fig. 13. DG 部の連続標本

Aの所では cystic DG 型のものが徐々に島状分離している。Bの所では epithelial sprout より徐々に島状の cystic DG となっている

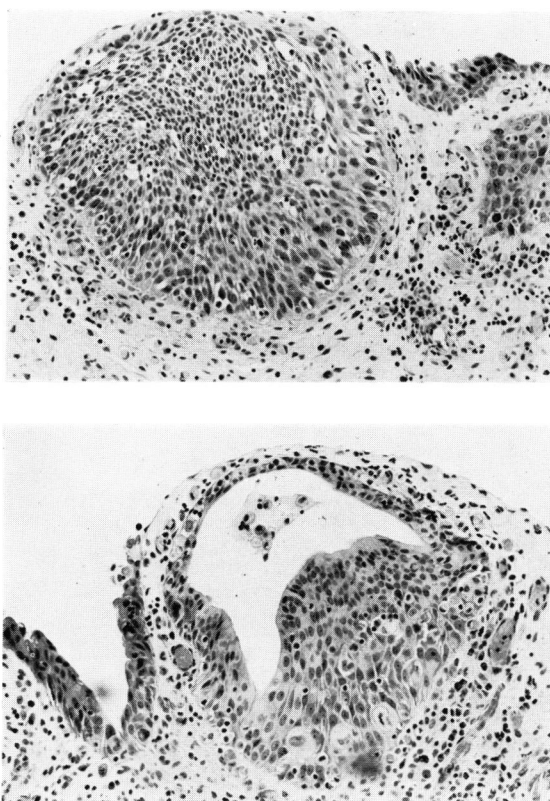


Fig. 14. 部分的悪性像を伴う DG

った。症例27は原発性 CIS²⁴⁾と思われる唯一の症例であるが、本例にも一部に epithelial sprout とみえるような部位があった。症例8の flat CIS と DG-m の両者が隣接してみられた部位を4 μ m ほどの連続標本75枚により観察した。その結果 (Fig. 10), flat CIS, 不全乳頭状発育の CIS および simple DG 型の CIS との間に相互の移行が認められた。

flat CIS と DG-m の併存例では3例全例において尿道前立腺部に (Fig. 11), 1例 (症例23) において両側尿管下端に (Fig. 12), 移行上皮癌の浸潤がみられた。なお, flat CIS のみを認めた症例では1例もこのような浸潤像はみられなかった。DG-m のみの1例 (症例2) では両側尿管下端に癌浸潤がみられた。

2 cystic DG の標本作成部位について

連続切片標本により cystic DG と呼ばれる粘膜上皮の島状分離像が、粘膜表層部と連続している所見を得 (Fig. 13), 島状分離した cystic DG は実際には表層と連続していることが示唆された。なお, 従来言われていたように simple DG, clear cell DG も表層と連続しているのが確認された。

考 察

尿路粘膜は、重層立方上皮と重層扁平上皮の中間の像を示し、上皮層の配列、厚さが変わりうるという特徴から移行上皮と言われている。また、この膀胱の移行上皮には扁平、円柱あるいは立方上皮への化生能および腺腔構造形成能があるとされている²⁵⁾。これらの特徴を有する膀胱上皮に発生する Brunn's nest, cystitis cystica, cystitis glandularis などの病変については、まだその意義、本体が充分にあきらかにされていないが、一般に増殖性膀胱炎、下方増殖 (DG)、あるいは cystosis⁹⁾とも呼ばれている。ここでは前述のごとく山田の分類¹⁹⁾にもとづいて検索したので、以下これら病変をDGと一括することにする。さて、古くよりDGと悪性腫瘍とのなんらかの関連性が示唆されてきた^{6,7,26,27)}。しかし、それらの関連性を否定する報告もみられる^{8,9,28-30)}。そこで、著者は33例の膀胱全摘除標本のおのおのにつき全割切片を作製し、腫瘍分布とDGとの関連の検索を主目的として本研究をおこなった。また、上皮内癌でありながら flat でなくDGの形態をとるもの (DG-m) が認められたので、

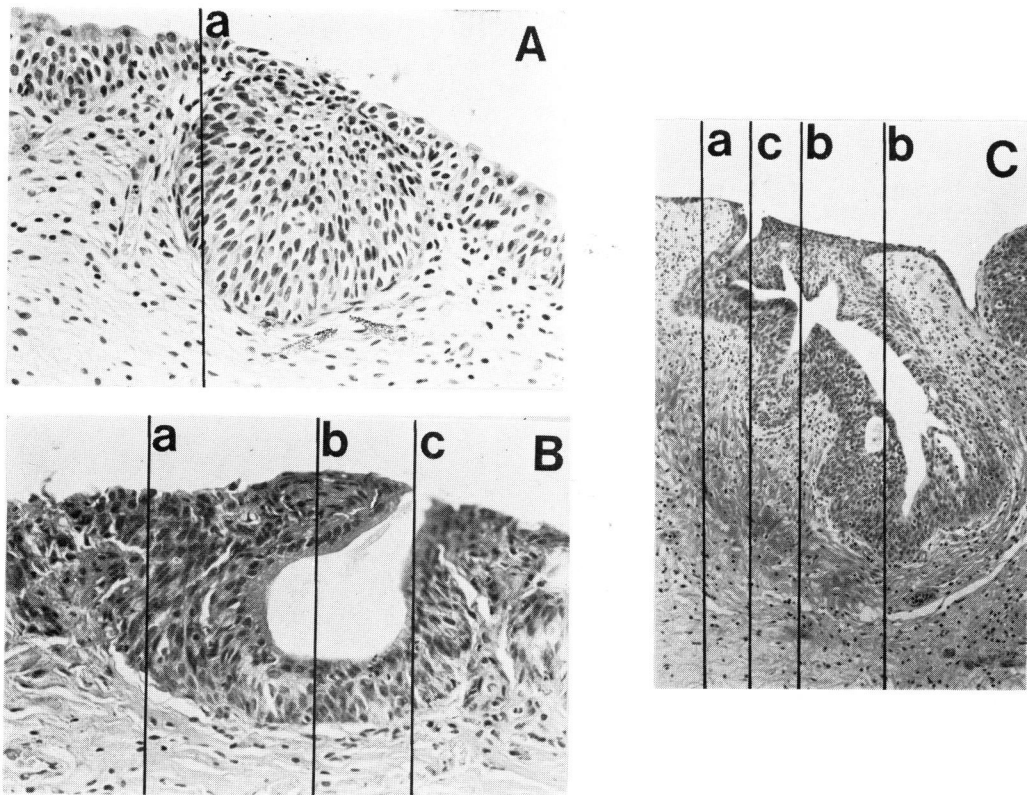


Fig. 15. DG の標本作成部位について

- A : 単房状, epithelial sproutの像であるが, a面標本では simple DG の像を示す. 構成細胞には移行上皮, 扁平上皮, 透明細胞がある
 B : 単管状, C : 単分岐管状, crypt の像であるが, a面標本では simple DG, b面標本では cystic DG, c面標本では crypt の像を示す. 構成細胞には移行上皮, 透明細胞, 立方上皮, 円柱上皮, 杯細胞(腸上皮型)がある.

この DG-m についても検討した. いっぽう, cystic DG についての組織形態学的な問題点について言及した.

膀胱癌患者における DG の検出頻度について, Simon ら³¹⁾は dysplasia を含めた成績として89%に, Eisenberg ら⁷⁾は乳頭状腫瘍の症例で13%, 浸潤癌で21%に, 山田¹⁹⁾は乳頭状腫瘍周辺で38%, 浸潤癌で85%に, 大嶋ら³²⁾は87%に, 今回の著者の成績では94%に DG が認められた. いっぽう, 非膀胱癌患者の膀胱における DG について, Andersen ら³⁰⁾はその報告のなかで Morse¹¹⁾や Maeda の報告と同程度に87%, 山田¹⁹⁾は47%に, 白井ら¹⁰⁾は全割標本で67~100%に認めたとしている. Ward⁸⁾や Sarma⁹⁾は膀胱癌患者の予後と DG の有無で比較し, 差がなかったとしている. 以上より DG と腫瘍との間には特別な関係はないものと考えられた. しかし, 今回の DG の組織型別発生頻度をみると, 後述のごとく, clear cell DG は主腫瘍近位

に多く出現する傾向があり, ほかの DG とは異なるようである. また, 前述のごとく pT3 以上の2例で DG が認められなかった. これは腫瘍の組織型, 悪性度あるいは浸潤度などと DG 発生との間に相関関係が認められないとする Simon³¹⁾の報告とは若干異なったものである. なお, 一部に DG 検出頻度の低い症例が認められたが, これらは扁平上皮化生あるいは乳頭状腫瘍が膀胱の大部分を占める症例であり, 女性および70歳以上の高齢者などでも少なかった. したがって, 扁平上皮化生は DG 発生を抑制するものと考えられ, 一般に女性膀胱には扁平上皮化生が生じやすいこととも関連して, 今回の検索成績を背じうものと考えられる. また, 乳頭状腫瘍が主体を占めたり, あるいは膀胱粘膜上皮に乳頭状過形成の傾向が強い場合にも, DG 発生頻度は少なく, DG 発生には粘膜上皮の細胞極性の要素も関与しているのかもしれない.

DG 発生の原因として, 感染, 尿路閉塞あるいは器

械的操作などの刺激があげられており、実験的にはパラフィンやアゾ色素などの刺激によりDGが発生することが報告されている²¹⁾。現在では、炎症や器械的刺激との関係は否定的であり^{8,9,30)}、DG部と他の部分の炎症細胞浸潤の程度を比較してみたが、DG部の方が強いということとはなかった。全症例に多かれ少なかれ炎症細胞浸潤があったが、浸潤細胞の種類などとも特別な関係はなく、炎症がDG発生の原因とは考えられない成績であった。前立腺肥大症が7例(症例1, 6, 7, 14, 15, 21, 23)に認められたが、それらにDGが多いということではなく、尿路閉塞もDG発生の原因とは思えなかった。山田は、DGの発生頻度は年齢に応じて増加し、40歳台から徐々に増加するとしているが¹⁹⁾、新生児でのDGの報告もあり³²⁾、Reeseら³⁴⁾はratの膀胱粘膜の組織培養14日でsimple DGの発生をみている。本研究では、DG検出率と年齢との間にとくに関係は認めず、かえって、上記のように70歳以上の高齢者で一部少ないとの成績が得られている。以上より炎症、刺激および加齢がDG発生頻度を増加させるとは考えられなかった。

膀胱粘膜のDGという現象は組織像でかなり多彩な像を示すが、山田は前記のごとく4つに分類し、本研究においても山田の分類¹⁹⁾を採用してさまざまな検討した。しかし、実際面では各型を明確に判別するのが困難な場合がしばしばあり²⁰⁾、相互の移行型がかなり存在していた。山田のintestinal like cell DGには規約¹⁵⁾でいうcystitis glandularisも含めるべきと思われるが、本研究ではこれをcystic DGに含め、かつ、cystitis cysticaもcystic DGに入れた。そして、intestinal like cell DGはKoss¹⁴⁾のいうepithelial variantの1つのmucus-producing intestinal type epithelium with goblet cellsのみとした。DGの構成細胞の一部に分泌像がある場合には形態的に優位を占める像にしたがって分類した。以上のごとく山田の分類に著者の考えを入れ、DGの組織学的分類をおこなった。その結果、simple DGが94%と多く、clear cell DGは18%と少なかった。しかし、clear cell DGは腫瘍部周辺(症例9, 13, 16, 23)やclear cell dysplasia周辺(症例4, 13, 18)に多くみられることから悪性異型像判定の1つの指標となりうる所見と考えられる^{19,35)}。

DGは膀胱三角部に多発するとされており^{20,22)}、本検索でも三角部のDGが73%と多かったが、後壁、前壁も64%, 58%とかなり認められた。右側壁、左側壁は33%, 27%と少なく、Andersenら³⁰⁾のDGの検出頻度は三角部、側壁、前後壁の順としているのとは違

っている。mapping作製の際に、三角部(膀胱頸部を含んでいる)以外の部位は明確に区別されない場合もあり、部位別発生頻度に関しては技術的な問題を考慮しなければならない。DGは他のすべての尿路(腎盂、尿管、尿道)にも発生すると言われており^{20-22,30)}、本研究でも尿道、尿管の一部にDGが認められた。

DGは粘膜固有層にのみ存在するとの定義に反し、2例において筋層内にDG像が認められた。このうち1例は膀胱頂部に近く、周囲を厚い線維成分で囲まれており尿管の遺残物と考えられた。他の1例は尿管の位置とも離れており、三角部下腺(Albarran腺)または異所性分泌腺(とくに前立腺)あるいは潰瘍治癒後のDGなどの可能性も考えられるが、その本体は不明である。Shaw³⁶⁾も筋層内DGを報告しているが、その詳細については言及していない。いっぽう、症例15でsimpleおよびcystic DGが集まってinverted papillomaの所見を呈している所があった。膀胱癌とinverted papillomaの合併例の報告は少ない³⁷⁾。inverted papillomaはPotts³⁸⁾が最初に報告し、表面平滑、有茎で、組織学的にふつうの乳頭状腫瘍と異なり正常の移行上皮が表面を被い間質へ索状内翻性の上皮増殖を呈するものとしている。その発生原因としてはDGとの関連性が諸家により報告されており³⁷⁻⁴⁰⁾、その発生場所もDGと同様に尿路系すべてに報告されている⁴¹⁾。inverted papillomaは良性の過形成とも考えられているが、組織像からDGの過形成とは結論されておらず、有茎性発育の腫瘍がまず形成され、ついで内翻性発育がおこったものか、内翻性発育につれて有茎性腫瘍になったものかも結論されていない。本症の4μmごとの連続標本100枚での観察では(Fig. 8)、DGが樹枝状に複雑に過剰分枝成長して、ついに有茎性となったものとも考えられ、inverted papillomaはDGの一種である可能性を否定できない。

前述のごとく、DGは膀胱癌症例で高率に発生するが、腫瘍の間には直接的な関係を認めず、他のhyperplasiaなどの粘膜異常とはあきらかに形態が違うものである。ところで、膀胱のCISはDGと同様の組織構造を示すことが多く、これまでflat CISとDGの形をとったCIS(DG-m)とは区別されていなかった。今回の検索では両者を区別して検討したが、flat CISとDG-mが隣接した部位の連続標本観察結果から、flat CISがsimple DG型に発育した可能性と、simple DGが悪性化した可能性の両者が考えられた(Fig. 10)。今回の検索でflat CISは8例に、simple DG-m, clear cell DG-mは6例に認められた(Fig. 9)。このうちflat CISとDG-mの

併存したものは3例であったが、両者の間に位置的相関関係はみられなかった。また、simple DG のみが存在して、慢性膀胱炎との鑑別が困難であったという症例報告があり^{3,42,43}、癌細胞の denudation の可能性を考慮しても、flat CIS のみが存在する症例や DG-m の像が主体を占める症例の存在もあることより、DG-m と flat CIS とが必ず併発しなければならぬとは考えられず、DG-m の単独発生の可能性も充分考えうる。これは移行上皮癌の発生場所として、a) directly from the surface epithelium, b) through polypoid cystitis, c) through the formation of Brun's nest, d) from a combination of all three と Mostofi²⁵が述べていることとも一致する。いっぽう、膀胱癌には DG と同様の発育形態を示す腺癌がときにみられる。膀胱の腺癌は尿管より発生するものが知られているが、cystitis cystica や cystitis glandularis を基盤として発生するという説^{44,46}もある。今回の検索では、DG と同様の組織形態を示し、かつ、その構成細胞が悪性腺上皮様の像を示すものを cystic DG-m として分類してみたが、そのような例が3症例において存在した (Fig. 9)。これら症例の観察結果からは腺腔構造の一部の悪性化像もみられ、尿路上皮が glandular metaplasia と悪性変化とを同時にあるいは経時的にともなう、かつ粘膜下方へ DG と同様の形態を示して腺癌様像をとるに至った可能性があるが、むしろ、cystic DG を構成する細胞自体に悪性変化が発生したものとする方が妥当である (Fig. 14)。したがって、これらは移行上皮癌の一亜型とすべきと考えられる。

また、flat CIS と DG-m とが併存した3例で尿道前立腺部に移行上皮癌が認められた。このような症例では尿道前立腺部の原発性移行上皮癌との鑑別が必要であるが^{47,48}、すでに著者が報告したように¹⁸、膀胱癌の前立腺への連続性管内浸潤の可能性の方が強い^{3,4,42,49-51}。いっぽう、flat CIS や DG-m の存在しない場合は前立腺への癌浸潤は少なく、その浸潤様式は進行癌による直接および脈管性のものではあった。そして flat CIS と DG-m の併発例で2例、DG-m の存在した1例で尿管下端に癌浸潤が認められた⁵² (Fig. 12)。したがって、生検標本などで DG-m が多く検出される場合には、隣接臓器への管内性浸潤の早期発生が示唆され^{3,4,42}、慎重な治療方針の選択が必要と考えられる。しかしながら、これらの点については、いまだ残された問題が多く、flat CIS と DG-m とを病理組織学的に区別した詳細な研究がなお必要であろう。

主腫瘍の発育様式別に flat CIS や DG-m の発生率をみてみると、非乳頭状発育のものには16例中7例、乳頭状発育のものには16例中4例であり、乳頭状のものでも25%あり、その発生場所は前壁と後壁に多かった。したがって、乳頭状腫瘍が主腫瘍として存在する場合にも flat CIS や DG-m が相当併存している可能性があり、かつそれらは肉眼的所見に乏しく、しかも比較的早期の浸潤性転移の可能性も考えられる。乳頭状発育の腫瘍であっても腫瘍周辺や側壁のみならず前後壁の random biopsy⁴⁹をおこなって、DG-m の存否に留意すべきと考えられる。そして、DG-m の存在する場合には TUR による前立腺生検も必要と考えられる^{49,50}。さらに、今回の検索では、15例中10例67%に尿細胞診が陽性であった。このうち flat CIS か DG-m のあるものでは6例中4例67%で、そのうち DG-m のみの2例では2例ともに陽性で、これらに対する尿細胞診の有用性が確認された^{3,4,53}。したがって、TUR-Bt 後は尿細胞診などで厳重に経過観察し、膀胱全摘時には、肉眼的に腫瘍がなくても、術中の尿管の迅速病理診をおこない、前立腺を含めた膀胱全摘除術が理にかなっていると考えられる。

ここであらためて DG の組織形態像について検討してみると、DG の島状分離像は Stirling ら³⁹の報告と同じように粘膜表層部と連続しているものであり、DG の標本作製部位の違いにより多様な DG があらわれてくるものと考えられ、Fig. 15 のごとき推定が可能であった。

ま と め

膀胱癌患者の膀胱全摘除標本33例を対象として、連続平行剖面法による病理組織の mapping をおこない、癌病巣と増殖性膀胱炎との関係を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 増殖性膀胱炎つまり粘膜の下方増殖 (DG) の検出頻度は94%と高く、検出場所では三角部73%と後壁64%に多かったが、膀胱粘膜全般に認められた。腫瘍年齢、炎症反応と DG 検出頻度との間には相関関係を認めなかった。
- 2) 組織型別 DG 検出頻度は simple DG が94%、cystic DG が58%、clear cell DG が18%、intestinal like cell DG が3%の検出頻度であった。clear cell DG は腫瘍近縁に認められることが多く悪性異型像判定の1つの指標となると思われた。
- 3) flat CIS と DG の型をとった CIS を区別してみると、一部症例で DG 部より発生した CIS の存在が考えられた。DG 型の CIS がある場合には管内性

浸潤をおこしやすいと考えられ、flat CIS と DG 型の CIS とは病理組織学的に区別されるべきと思われた。CIS は乳頭状と非乳頭状発育腫瘍に大差なく随伴しているので乳頭状腫瘍患者でも厳重に管理されねばならない。

4) DG の島状分離像は、実際には粘膜表層部と連続しており、標本作製部位の違いにより島状分離したように観察されるものと考えられた。

5) 下方増殖の特殊例として、筋層内に DG 像が認められた 2 例を経験した。また、inverted papilloma が DG の過形成である可能性を示唆する所見を得た。

本論文の要旨は、第72回日本病理学会総会において発表した。

稿を終わるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った恩師石神襄次教授に感謝の意を捧げ、また直接御指導をいただいた守殿貞夫助教授ならびに病院病理部岡田 聰助教授、吉田憲一先生、明松智俊先生に深謝するとともに、御協力をいただいた教室の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- Melamed MR, Grabstald H and Whitmore WF: Carcinoma in situ of bladder: Clinico-pathologic study of case with a suggested approach to detection. *J Urol* **96**: 466~471, 1966
- Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. *JAMA* **227**: 281~286, 1974
- Farrow GM, Utz DC and Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* **36**: 2495~2501, 1976
- Kano M and Iwasaki H: Non-papillary carcinoma in situ of the bladder: A clinico-pathologic study of 2 cases treated with radical cystoprostatectomy. *J Urol* **122**: 116~120, 1979
- 村瀬達良・藤田 潤・垣添忠生・松本恵一・岸紀代三・下里幸雄: Mapping による膀胱癌の発育進展形式に関する病理学的研究. *日泌尿会誌* **71**: 829~839, 1980
- Schade RO and Swinney J: Pre-cancerous changes in bladder epithelium. *Lancet* **2**: 943~946, 1968
- Eisenberg RB, Roth RB and Schweinsberg MH: Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesion. *J Urol* **84**: 544~550, 1960
- Ward AM: Glandular metaplasia and mucin production in transitional cell carcinomas of bladder. *J Clin Pathol* **24**: 481, 1971
- Sarma KP: Cystitis cystica (cystosis) with bladder cancer. *J Urol* **120**: 169~171, 1978
- 白井智之・今井田克己・大谷幹伸・福島昭治・伊東信行: 高齢者膀胱粘膜病変の病理組織学的検討—特に上皮異形成について. *日病会誌* **71**: 354, 1982
- Morse HD: Etiology and pathology of pyelitis cystica, ureteritis cystica, and cystitis cystica. *Amer J Pathol* **4**: 33, 1928
- Masina F and Chir B: Mucosal changes in relation to bladder tumors. *Brit J Urol* **24**: 344~351, 1952
- WHO: International histological classification of tumor histological typing of urinary bladder tumors, Mostofi FK ed, Geneva, WHO, 1973
- Koss LG: Tumors of the urinary bladder Atlas of tumor pathology, 2nd series,, Fascicle II, A.F.I.P., Washington, D. C., 1975
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科病理膀胱癌取扱い規約, 第1版 金原出版 1980
- 守殿貞夫: 進行膀胱癌の臨床—浸潤性腫瘍に対する治療の試み—. *日泌尿会誌* **71**: 1152~1156, 1980
- 杉本正行: 腫瘍分布図による膀胱腫瘍の臨床的研究. *日泌尿会誌* **73**: 382, 1982
- 守殿貞夫・杉本正行・浜見 学・藤井昭男・石神襄次・岡田 聰: 膀胱癌の隣接臓器進展に関する病理組織学的研究. *日泌尿会誌* **73**: 113~114, 1982
- 山田 喬: 膀胱腫瘍の病理, 泌尿器疾患—主に腫瘍の臨床と病理—, 横川正之・山田 喬編 第1版, 34~68, 文光堂, 東京 1980
- Pugh RCB: Lower urinary tract, Pathology, Anderson, W.A.D., Kissane J M seventh edition, vol 1, 977~998, Mosby, Saint Louis, 1977
- Ashley DJB: Tumours of the urinary tract, Evans' histological appearances of tumours, third edition, 817~842, Churchill Living-

- stone, London, 1978
- 22) 石川栄世: 膀胱の病変, 臨床組織病理学, 宮地徹編, 第4版, 551~563, 東京, 杏林書院, 1976
 - 23) Riddle PR, Chisholm GD, Trott PA and Pugh CB: Flat carcinoma in situ of bladder. *Brit J Urol* **47**: 829~833, 1976
 - 24) 瀬戸輝一・松本恵一: 膀胱上皮内癌 (Carcinoma in situ) の病理. *臨泌* **31**: 195~206, 1977
 - 25) Mostofi FK: Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* **71**: 705~714, 1954
 - 26) Nesbit RM: Is cystitis cystica an innocent or a malefic lesion? *J Urol* **75**: 443~447, 1956
 - 27) Salm BR: Neoplasia of the bladder and cystitis cystica. *Brit J Urol* **39**: 67~72, 1967
 - 28) Emmet JL and McDonald JR: Proliferation of glands of the urinary bladder simulating malignant neoplasm. *J Urol* **48**: 257~265, 1942
 - 29) Kittredge WE and Brannan W: Cystitis glandularis. *J Urol* **81**: 419~430, 1959
 - 30) Andersen JA and Hansen BF: The incidence of cell nest, cystitis cystica and cystitis glandularis in the lower urinary tract revealed by autopsies. *J Urol* **108**: 421~424, 1972
 - 31) Simon W, Cordonnier JJ and Snodgrass WT: The pathogenesis of bladder carcinoma. *J Urol* **88**: 797~802, 1962
 - 32) 大嶋正人・福島昭治・坂田孝雄・白井智之・伊東信行・大田黒和生・小幡浩司: 全摘膀胱癌31例の病理組織学的検索. *日病会誌* **71**: 343, 1982
 - 33) Stirling C and Ash JE: Chronic proliferative lesions of the urinary tract. *J Urol* **45**: 342~367, 1941
 - 34) Reese DH, Friendman RD, Smith JM and Sporn MB: Organ culture of normal and carcinogen-treated rat bladder. *Cancer Res* **36**: 2525~2527, 1976
 - 35) 山田 喬: 「講座」泌尿器科領域の細胞診(3)—膀胱正常移行上皮細胞の形態とその非腫瘍性変化—. *臨泌* **33**: 865~871, 1979
 - 36) Shaw JL, Gislason GJ and Imbriglia JE: Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* **79**: 815~822, 1958
 - 37) Lazarevic B and Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* **42**: 1904~1911, 1978
 - 38) Potts IF and Hirst E: Inverted papilloma of the bladder. *J Urol* **90**: 175~179, 1963
 - 39) 長船 匡男・永井 信夫・有馬 正明・松田 稔・高羽津・古武 敏彦・竹内 正文・大西 俊造: 膀胱の inverted papilloma —その発生機序に関する臨床的および病理組織学的考察—. *泌尿紀要* **22**: 635~641, 1976
 - 40) 岡本 司・梶尾克彦・安田英己: 膀胱 Inverted Papilloma の2例—組織形態と文献の考察. 癌の臨床 **25**: 1443~1447, 1979
 - 41) 藍沢茂雄・鈴木良二・山口 裕・古里征国・近藤真弥・南 孝明・町田豊平: 上部尿路の Inverted Papilloma. *臨泌* **35**: 893~896, 1981
 - 42) Elliott GB, Moloney PJ and Anderson GH: "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* **96**: 91~94, 1973
 - 43) 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* **24**: 417~427, 1978
 - 44) Patch FS and Rhea LJ: The genesis and development of Brunn's nest and their relation to cystitis cystica, cystitis glandularis, and primary adenocarcinoma of the bladder. *Canad Med Ass J* **33**: 597~606, 1935
 - 45) Wheeler JD and Hill WT: Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer* **7**: 119~135, 1954
 - 46) Kittredge WE, Collet AJ and Morgan CJ: Adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis glandularis: A case report. *J Urol* **91**: 145~150, 1964
 - 47) Ortega LG, Whitmore WF and Murphy AI: In situ carcinoma of the prostate with intra-epithelial extension into the urethra and bladder. A paget's disease of the urethra and bladder. *Cancer* **6**: 898~923, 1953
 - 48) Kirk D, Hinton CE and Shaldon C: Transitional cell carcinoma of the prostate. *Brit J Urol* **51**: 575~578, 1979
 - 49) Thelmo WL, Seemayer TA, Madarnas P, Mount BMM and Mackinnon KJ: Carcinoma in situ of the bladder with associated prostatic involvement. *J Urol* **111**: 491~494,

1974

- 50) 長船匡男・伊藤 博・有馬正明・松田 稔・水谷 修太郎：前立腺におよぶ原発性膀胱上皮内癌。日泌尿会誌 17：257～263, 1980
- 51) 岩田英信・岡本正紀・横山雅好・若月 晶・森田 勝・松本充司・別宮 徹・越知憲治・竹内正文・高羽 津・吉田浩己：膀胱移行上皮癌の前立腺進展様式に関する病理組織学的検討。西日泌尿 42：

955～960, 1980

- 52) Schade ROK and Hanssen AS: Morphological changes in the ureter in cases of bladder carcinoma. Cancer 27: 1267～1272, 1971
- 53) 松田 実・成瀬靖悦・清原久和・森 義則：膀胱上皮内癌の診断における尿細胞診の意義。臨泌 31：241～245, 1977

(1983年3月18日迅速掲載受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用，抗炎症作用，解毒作用，インターフェロン誘起作用，および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回，1管（2ml，5ml，または20ml）を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。

慢性肝疾患には，1日1回，40mlを静脈内に注射。年齢，症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患（喘息，蕁麻疹，湿疹，ストロフルス，アレルギー性鼻炎など）。食中毒。薬物中毒，薬物過敏症，口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管，5ml 5管・50管，2ml 10管・100管

※使用上の注意は，製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン 錠二号

包装 1000錠，5000錠

健保適用

ウチ

金沢
会社

ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7