

## “Dysplastic Inverted Papilloma”の1例

—その臨床的対処について—

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

永 井 信 夫

井 口 正 典

秋 山 隆 弘

堺市立病院臨床病理部（主任：花井 淳博士）

花 井 淳

CLINICAL COUNTERMEASURE FOR “DYSPLASTIC  
INVERTED PAPILLOMA”: REPORT OF A CASE

Nobuo NAGAI, Masanori IGUCHI and Takahiro AKIYAMA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita, M. D.)*

Jun HANAI

*From the Department of Clinical Pathology, Sakai Municipal Hospital, Osaka**(Chief: J. Hanai, M. D.)*

A case of inverted papilloma of the prostatic urethra was reported.

A 57-year-old man was admitted with chief complaints of hematuria and dysuria. Urethrocystogram, double contrast cystogram and endoscopic examination revealed a polypoid tumor on stalk arising from prostatic urethra. TUR was performed and histopathological examination showed that the tumor had the inverted configuration and partially there were nuclear abnormalities and a few mitotic figures. These findings corresponded to a transitional cell papillary carcinoma, grade I~II.

But, presently, inverted typed malignant tumor, which have been rarely reported, is not established as a pathological nor clinical entity. Consequently, we diagnosed this case as “dysplastic inverted papilloma”, and decided to follow up closely.

In future, the criteria for malignant and benign inverted papillary tumor based on abundant experience like this case should be established.

## 緒 言

inverted papilloma は、内翻性に乳頭状増殖を示す腫瘍で、膀胱内腔に向う増殖を示す通常の papilloma に比し、再発も少なく、臨床的には良性腫瘍として特別な意義が認められている。しかるに最近、inverted papilloma の悪性化の報告も出てきており、組織学的には良、悪性の判定が、exophytic な papillary tumor と同様に必要となってきたと考えられる。inverted papilloma が、exophytic papillary tumor と生物学

的活性など腫瘍の性質が異なるものであれば、鑑別点も当然異なってくる。

今回、われわれは内視鏡的にも、組織学的な弱拡大像においても、典型的な inverted papilloma でありながら、細胞増殖の強さから、多層性を帯び、核腫大核異型を部分的に示した問題症例を経験したので報告し、inverted papilloma の良、悪性の鑑別の考え方を文献的考察も加えて述べたい。

## 症 例

患者: T. T. 57歳, 男性, ミシン縫製業.

初診: 1978年11月28日.

主訴: 肉眼的血尿および排尿困難.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 1978年9月ごろより, 排尿困難が出現したが, 年齢のためと考え放置していた. 10月下旬に肉眼的血尿に気付いたが, 2日間で消失したため放置した. 11月24日に再度肉眼的血尿を認め, 某泌尿器科医院を受診し, 膀胱鏡検査の結果, 膀胱腫瘍を指摘され, 当科を紹介された.

入院時現症: 体格中等, 栄養良, 血圧 120/78 mmHg., 脈拍 78 min, 整. 直腸診にて軽度の前立腺肥大症所見を認めるほか, 理学的検査で異常を認めない.

入院時検査成績: 血沈 30'-2 mm, 1°-8 mm, 2°-22 mm, 血液一般: WBC 7,300/mm<sup>3</sup>, RBC 399×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 12.9 gm, Ht 38.5%, (St 3, Seg 39, Lym 52, Mo. 1, Eos 2, Bas 3). 血液化学: 血糖, 82 mg/dl, コレステロール 413 mg/dl, トリグリセライド 90 mg/dl, 総蛋白 6.2 g/dl, アルブミン 3.8 g/dl, A/G 1.58, 総ビリルビン 0.7 mg/dl, 直接ビリルビン 0.1 mg/dl, GOT 14 U/L, GPT 13 U/L, アルカリフォスファターゼ 82 U/L, LDH 140 U/L, CPK 26 U/L, BUN 14 mg/dl, クレアチニン 1.5 mg/dl, 尿酸 5.2 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 108 mEq/l, P 2.7 mg/dl, Ca 9.4 mg/dl, 酸フォスファターゼ 2.6 K-AU, 前立腺性酸フォスファターゼ 0.3 K-AU. 尿細胞診: Pap. III, 尿細菌: (-).

以上, 顕微鏡的血尿と尿細胞診Ⅲ度のほか, 異常所見を認めなかった.

X線学的検査: 胸部X線像では, 両側肺尖部に古い結核病巣を認めるほか, 特に異常所見はなかった. 排泄性腎盂造影では, 上部尿路に異常所見を認めず, 膀胱にも腫瘍陰影を認めない (Fig. 1). 尿道造影では, 膀胱頸部に陰影欠損を認め, 膀胱内に突出した腫瘍が摘出された. 造影剤の静脈内溢流も認められるが, 尿道造影に先立って施行された尿道鏡による粘膜損傷のためと考えられる (Fig. 2). ジャイロスコープによる膀胱二重造影では, 立位では腫瘍の描出はなかったが, 倒立位で膀胱頸部より突出する, 30×12×10 mm 大の腫瘍陰影を認めた. X線テレビ透視下では振子状の可動性があった (Fig. 3).

膀胱鏡検査: 膀胱内は軽度の肉柱形成を認めるほか, 異常所見を認めない. 膀胱頸部より約 1 cm 遠位の前

立腺部尿道 7 時の位置に, 径 1 cm, 長さ 3 cm の有茎性腫瘍が発生し, 膀胱内へ突出しているのを認めた. 茎部は太さ 2 mm, 長さ 3 mm 程度であった. 腫瘍表面はほぼ平滑であったが, 先端部が一部乳頭状であった. 色調は乳白色で, 表面を走行する細い血管を透視しえた.

以上の所見より, 後部尿道腫瘍の診断のもとに, 1978年12月6日, TUR を施行し, 腫瘍, 膀胱頸部および前立腺を切除した.

切除標本: 切除した腫瘍の肉眼的所見は, 内視鏡所見と同様であったが, 一部破損しており, 腫瘍と茎部の関係は不明瞭となった (Fig. 4).

病理組織所見: 弱拡大で観察すると, 腫瘍表面は数層の移行上皮がとりまき, 一般の乳頭状腫瘍とは逆に, 上皮索は複雑に屈曲して樹枝状に内部に陥入し, 上皮索周囲を細い間質結合組織がとりまいている. 上皮索内には, ところどころ microcyst を認め, 内腔に eosin に染まる Proteinous な液を入れる. 全体にわたり, ほぼ基底膜は保たれている. 組織構築所見上は典型的な inverted papilloma と診断しうる. しかし, 分的に増殖の強いところがあり, 基底膜より部 8~10 層を越える部分が見られ, 乳嘴の構造というよりもむしろ, 充実性の結節部分も認められる (Fig. 5). 強拡大で観察すると, 核は楕円型でやや腫大しており, 一部では細胞密度が高くなり, 核不整も認められる. ときに, 大型核の出現も見られる. 核分裂像は少数認められるが, 出現頻度は低い. 一部に扁平上皮化生も認める. 炎症細胞の浸潤は認められない (Fig. 6).

すなわち, 強拡大での観察では, 定型的な papilloma の像とは言いがたく, 外方増殖性の腫瘍であれば, 移行上皮癌の grade I~II に該当する. しかしながら, 後述のごとく, inverted papilloma の悪性化, ないし inverted type の移行上皮癌に関しては, 現在, 確立された概念がなく, 本症例を直ちに悪性腫瘍とは断じがたく, 悪性化傾向を疑わしめる症例として, 今後厳重な follow-up を続けることとした.

患者の術後経過は順調で, 排尿障害も改善し, 現在まで再発を思わせる症状を認めていない.

## 考 察

尿路の inverted papilloma は Pashkis (1927) が, adenoma-like lesion の名称で報告したものが嚆矢とされる<sup>1)</sup>が, Potts et al.<sup>2)</sup> (1963) が現在の名称で報告して以来注目を集め, 現在までに, 欧米では Caro et al. (1978) が膀胱および前立腺部尿道発症 104例を統計しており, ほかに腎盂発症 3例が報告されている

3,4~9). 一方、本邦では稲田ら以来、14例の症例報告があるにすぎないが<sup>7-15)</sup>、膀胱腫瘍の再検討から本腫瘍を多数例見出し出している報告もあり<sup>1,10,17)</sup>、関心をもって診断にあたる限り、必ずしも稀なものではないと考えられる。

本腫瘍の臨床症状および肉眼的、病理組織学的特徴に関しては、すでに数多く詳述されており、本症例は、

細胞異型を認める点を除きほぼ諸報告と一致する。

発生要因に関しては、subtrigonal gland の過形成とする説<sup>24,18)</sup>や、炎症性産物であるとする説<sup>1,2,19,26)</sup>など、議論の多いところであるが、膀胱のみならず、前立腺部尿道や、腎盂発症例のあること、また炎症所見が必ずしも見られないことから、通常の papilloma と同様に、移行上皮から発生した新生物と考える人が



Fig. 1. IVP shows no particular findings.

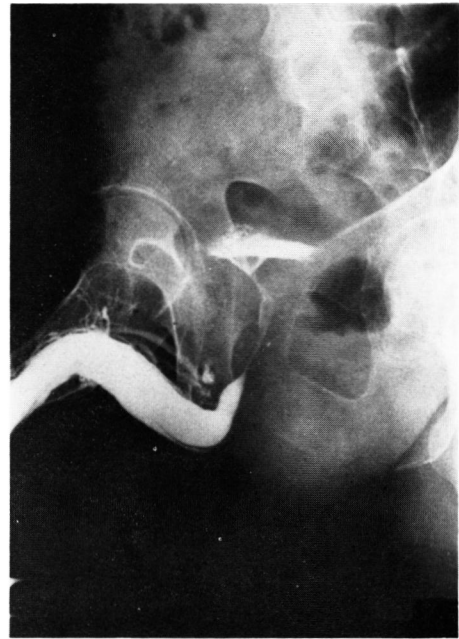


Fig. 2. UCG shows a urethral tumor as a negative shadow at the bladder neck and extravasation due to urethral injury by endoscopy.

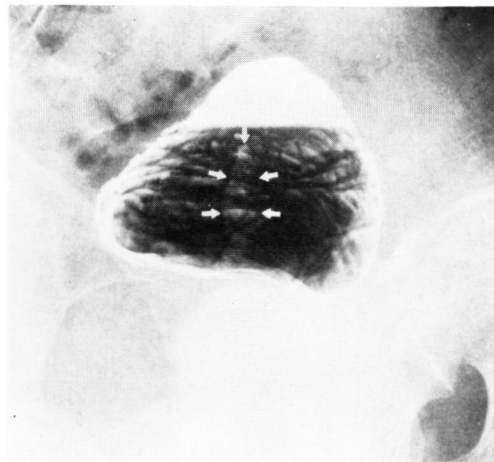


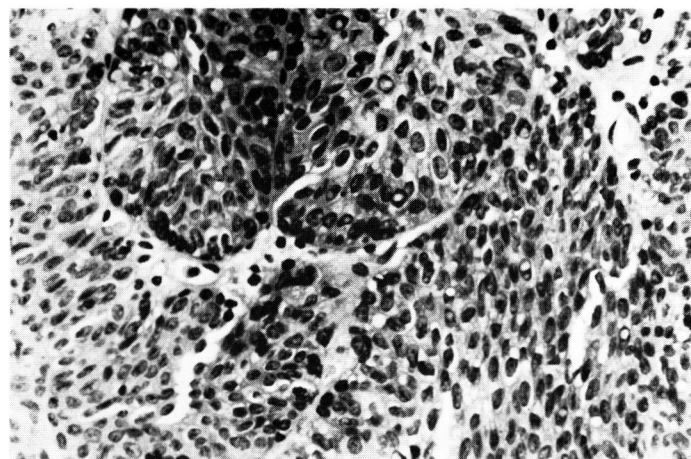
Fig. 3. Double contrast cystography at the inverse position shows a urethral tumor growing into the bladder (arrows) and moderately trabeculated bladder.



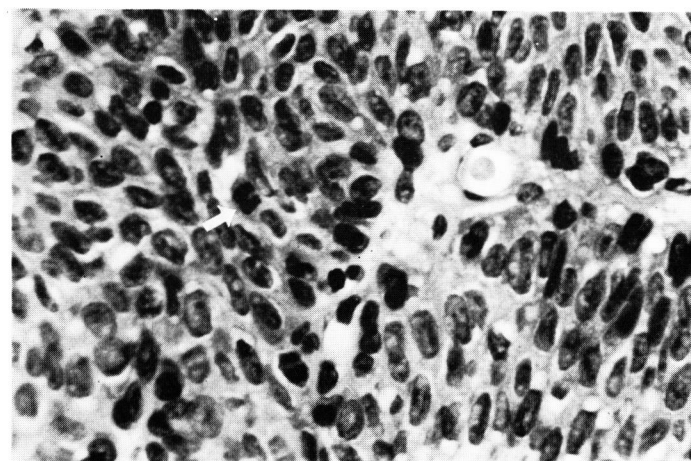
Fig. 4. Macroscopic appearance.



Fig. 5. Microscopic section shows inverted configuration. The epithelial cords is partially nodular. (H&E,  $\times 40$ )



(A)



(B)

Fig. 6. High power views show nuclear enlargement, nuclear abnormalities and a few mitotic figures (arrow). (H&E, A:  $\times 200$ , B:  $\times 400$ )

多いようである<sup>6,16,21,22</sup>。われわれも、本症例に少数ながら核分裂像を認めること、および悪性腫瘍を思わせる細胞異型を認めることから、本腫瘍を移行上皮より発生した新生物と考えるものである。

しかし、新生物と考える立場に立つ報告者間でも、本腫瘍は papilloma の名称が用いられていることが示すように、一般に臨床的には良性腫瘍と考えられており、実際、通常の papilloma よりも再発率が低く、通常の papilloma より、いっそう良性であるとも考えられている<sup>11</sup>。したがって当然ながら、inverted papilloma の悪性化、ないし inverted type の悪性腫瘍について言及した文献はきわめて少ない。

最も詳細かつ体系的に、inverted type の悪性腫瘍について記載した文献としては、山田らの膀胱腫瘍新分類がある<sup>16,23</sup>。彼らは、膀胱腫瘍の病理組織学的再検討から、組織構築パターンより独自の分類を行なっているが、そのなかで、隆起性腫瘍を乳頭型と逆行型の2型に大別している。前者は、間質の協調的増生を伴う上皮の増殖であり、従来の乳頭腫と乳頭状癌を含め、後者は上皮の増生を主体とし、間質の増生を伴わないもので、inverted papilloma と表層結節性増殖癌なる一群の腫瘍を含めている。乳頭腫と乳頭状癌、および inverted papilloma と表層結節性増殖癌は、それぞれ、良性と悪性の対照をなすものとしており、表層結節性増殖癌は、逆行性乳頭状癌と称しても差支えないようであるが、層状構造が明瞭でないものも含んでいるため、この名称をさけたものと思われる。彼らは196例の膀胱腫瘍中にこの表層結節性増殖癌を14例見出し、さらに層状型と非層状型にわけ、臨床経過を検討し、後者は著しく悪性の経過をとると述べている。しかしながら、層状型に関しては、(本症例が悪性腫瘍であればこれに該当すると思われるが)臨床像の詳細な記載がなく、これと inverted papilloma との病理組織学的分類の criteria が必ずしも明確ではない。

別に、Cameron et al. は病理組織学的に悪性像を認めた inverted type の腫瘍を2例報告し、1例は切除後の再発をみていないが、他の1例は後に通常の乳頭状癌と“inverted typeの移行上皮癌”の両者を多発したという<sup>6</sup>。また、鈴木は、inverted papilloma 類似腫瘍の名称で、最も早くより inverted type の悪性腫瘍の存在を指摘している<sup>17</sup>。

以上の報告から、inverted type の悪性腫瘍の存在することは疑えないが、正確な臨床経過の判明した症例についての記載に乏しく、臨床像と病理組織像との対

応関係が確立されているとはいいがたい。また、良性腫瘍である inverted papilloma と inverted type の悪性腫瘍との鑑別点、さらに inverted type の腫瘍における悪性度分類の問題が現時点では解決していないように思われる。したがって、本症例程度の病理組織学的な異型像をもって、これを直ちに悪性腫瘍とみなすべきか否か、悪性腫瘍であるとすれば、その悪性度は如何なる程度のものであるのかの判断を保留せざるをえない。

inverted type の悪性腫瘍とは別に、inverted papilloma 表面から、通常の乳頭状癌の発生をみた症例の報告もあり<sup>24</sup>、さらに、鈴木という inverted papilloma 類似腫瘍には、通常の乳頭状腫瘍との混合型ないし移行型が含まれていること、山田のいう非層状型の表層結節性増殖癌では、通常の乳頭状腫瘍との判別が必ずしも容易ではないこと、および Cameron の報告例における乳頭状癌の併発などから、乳頭状腫瘍と inverted type の腫瘍との複雑な相互関係が想像される。かつて、inverted papilloma が移行上皮癌あるいは特異な type の papilloma と診断され、看過されていたのと同様に、inverted type の悪性腫瘍が存在しても、特に悪性度の高い場合内翻性と外翻性増殖形態の判別は困難であるともいわれており<sup>16</sup>、単に移行上皮癌とのみ診断されていた可能性も推察される。

以上、各方面から inverted papilloma の悪性化に関する文献的考察を行なったが、結局、inverted papilloma は移行上皮の腫瘍であって、その悪性化の可能性を伺い知ることができた。一方、本症例のごとく、元来、inverted papilloma であることが、内視鏡的にも、組織学的にも明らかな症例の中に、細胞増殖が盛んで、多層性領域の出現、核腫大、核異型、少数ながら分裂像も見られる腫瘍がある。仮に、この組織像を通常の乳頭状腫瘍にあてはめれば、当然移行上皮癌 grade I ないし II に該当するものである。われわれは、かかる腫瘍に遭遇し、病理組織学的診断に苦慮したが、基底膜を破らず非浸潤性の場合には、従来より経験的に認められている inverted papilloma の良性の性質を尊重し、仮に“dysplastic inverted papilloma”と良性側の診断をし、厳重に follow up をすることとした。良悪性の判断は、現時点では保留し、今後、このような“dysplastic inverted papilloma”の症例の追跡調査が積重ねられ、腫瘍の生物学的活性および良、悪性の態度などが明確になることを期待したい。

## 結 語

膀胱の inverted papilloma の中で、細胞増殖が比

軟的強く、多層性、核腫大 核異型を部分的に認めた症例を経験し、仮に“dysplastic inverted papilloma”と診断し、悪性転化の可能性を有する腫瘍として嚴重に経過追跡を行なうことにした。

論文の要旨は第86回日本泌尿器科学会関西地方会（1979年2月24日）において発表した。

恩師栗田 孝教授の御校閲に深謝致します。

## 文 献

- 1) De Meester, L. J. et al.: Inverted papilloma of the urinary bladder. *Cancer*, **36**: 505, 1975.
- 2) Potts, I. F. and Hirst, E.: Inverted papilloma of the bladder. *J. Urol.*, **90**: 175, 1963.
- 3) Caro, D. J. and Tessler, A.: Inverted papilloma of the bladder—a distinct urological lesion. *Cancer*, **42**: 708, 1978.
- 4) Matz, L. R. et al.: Inverted urothelial papilloma. *Pathology*, **6**: 37, 1974.
- 5) Assor, D.: Inverted papilloma of the renal pelvis. *J. Urol.*, **116**: 654, 1976.
- 6) Cameron, K. M. and Lupton, C. H.: Inverted papilloma of the lower urinary tract. *Br. J. Urol.*, **48**: 567, 1976.
- 7) 稲田俊雄・落合京一郎：膀胱の Inverted papilloma. 癌の臨床, **17**: 774, 1971.
- 8) 中村隆幸・ほか：膀胱の Inverted papilloma. 泌尿紀要, **19**: 757, 1973.
- 9) 矢嶋息吹・久保泰徳：Inverted papilloma 例. 臨泌, **29**: 812, 1975.
- 10) 鈴木茂章・辻村俊策：膀胱に発生した Inverted papilloma の2例. 日泌尿会誌, **66**: 50, 1975.
- 11) 長船匡男・ほか：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, 1976.
- 12) 川口正一・小坂哲志：Inverted vesical papilloma の1例. 日泌尿会誌, **69**: 1373, 1978.
- 13) 井口正典・ほか：男子後部尿道腫瘍の3例. 泌尿紀要, **23**: 173, 1977.
- 14) 斯波光生・ほか：Inverted papilloma の3例. 泌尿紀要, **23**: 8, 1977.
- 15) 森山信男・ほか：Inverted papilloma の1例. 臨泌, **32**: 275, 1978.
- 16) 山田 喬・ほか：膀胱腫瘍の臨床病理—その分類と、進展のテンポー. 癌の臨床, **21**: 184, 1975.
- 17) 鈴木茂章：膀胱に発生した inverted papilloma の臨床病理学的研究. 日泌尿会誌 **66**: 585, 1975. および第63回日本泌尿器科学総会予稿集.
- 18) Hefter, L. G. and Young, I. S.: Inverted papilloma of bladder. *Urology*, **5**: 688, 1975.
- 19) Cummings, R.: Inverted papilloma of the bladder. *J. Path.*, **112**: 225, 1974.
- 20) Henderson, D. W. et al.: Inverted urinary papilloma: Report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.*, **366**: 177, 1975.
- 21) Trites, A.E. W.: Inverted urothelial papilloma: report of two cases. *J. Urol.*, **101**: 216, 1969.
- 22) Tannenbaum, M.: Inverted papilloma: Urothelial tumor of benign biologic potential. *Urology*, **7**: 76, 1976.
- 23) 山田 喬, ほか：膀胱腫瘍の新分類—特に従来の分類との比較—. 臨床, **31**: 705, 1977.
- 24) Lazarevic, B.: Inverted papilloma and papillary Transitional cell carcinoma of urinary bladder: report of four cases of Inverted papilloma. One showing papillary malignant transformation and review of the literature. *Cancer*, **42**: 1904, 1978.

(1979年5月24日受付)