

特異な肉眼像および組織像を呈した 膀胱白板症 “verrucous leukoplakia” の1例

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

入谷 純光・前川 正信

市立豊中病院泌尿器科

杉 村 一 誠

市立豊中病院病理

花 田 正 人

中西クリニック

中 西 純 造

A CASE OF “VERRUCOUS HYPERPLASIA”; A VESICAL LEUKOPLAKIA SHOWING UNUSUAL MACROSCOPIC AND HISTOLOGICAL FINDINGS

Yoshiteru IRTANI and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University School of Medicine

Kazunobu SUGIMURA

From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

Masato HANADA

From the Department of Pathology, Toyonaka Municipal Hospital

Junzo NAKANISHI

From Nakanishi Clinic

A patient who had vesical leukoplakia with unusual macroscopic and histological findings was studied.

The mucous membrane of the urinary bladder in this patient showed a tumor-like proliferation similar to verrucous hyperplasia which is often found in the oral mucosa. We propose a new classification of vesical leukoplakia, dividing it into three groups, atrophic, hypertrophic and verrucous types.

The atrophic type has a heavily keratinized, flat and thin type of epithelium with features resembling lichen sclerosis et atrophius. Histologically, it shows a variable degree of hyperkeratosis but no parakeratosis.

The hypertrophic type has histological characteristics resembling features of leukoplakia in sites elsewhere in the body, which is marked by hyperkeratosis and irregular hyperplasia of the prickle cell layer with lengthening and abnormality in shape of rete pegs.

The verrucous type has very rare features of coral shape, white color and verrucous proliferation. Histologically, this type shows severe hyperkeratosis, parakeratosis and elongation of the rete pegs, but no irregular invasion can be observed.

Key words: Verrucous leukoplakia, Vesical leukoplakia, Squamous metaplasia, Squamous carcinoma

緒 言

膀胱白板症は比較のまれな病変であるとされていたが、昨今の研究によりかなりの頻度で存在することが指摘されている。しかし、組織分類はいまだ確立されておらず、混乱した状態にある。われわれは膀胱結石に合併し、肉眼的にサンゴ状を示し、特殊な組織像を呈した症例を経験したので、報告するとともに、白板症の組織分類に若干の検討を加えた。

症 例

患 者：66歳，男性

初 診：1982年5月29日

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：数年前より排尿困難があるのに気付いていたが、とくに治療は受けずに放置していた。1982年4月14日に39.8℃の発熱があり某病院内科を受診し、腎盂腎炎として治療を受け軽快した。その際に受けた諸検査にて、尿路結石を指摘され当科を紹介された。

入院時現症：体格、栄養ともに中等度。胸部理学所見に異常は認めない。腹部所見では肝、腎、脾は触知しないが、膀胱部に軽度の圧痛を認める。直腸指診にて、前立腺の大きさは正常、硬さは弾性硬であった。

入院時検査成績：一般検査所見；血圧 92/50 mmHg, 血沈1時間値 9 mm, 2時間値 26 mm, 血清梅毒反応陰性。血液所見；RBC 383 X 10⁴/mm³, WBC 6,800/mm³, Ht. 39.0%, Hb. 13.2 g/dl. 血液化学所見；TP 5.8 g/dl, ZTT 5.8 U, T.Bil. 0.37 mg/dl, GOT 12 U, GPT 12 U, ALP 5.5 KAU, LDH 257 U, γ -GTP 29 mU, Cho.E. 0.98 U/ml, S.Cre. 1.1 mg/dl, BUN 19 mg/dl, UA 6.6 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 4.5 mEq/l, P 2.5 mg/dl, Acid P. (total) 1.8 U, (prostate) 0.2 U, FBS 75 mg/dl, ASLO (－), CRP (－), RA (－), 尿所見；外観は黄色混濁, PH 5.5, 蛋白 (－), 潜血 (－). 沈渣では, RBC 2-3/hpf, WBC 多数, 上皮 5-10/hpf, cocci (＋), rods (－). 尿細胞診ではよく分化した扁平上皮細胞を多数認めた。

X線検査所見。KUB で左腎部に2個の石灰化陰影, 膀胱部に鶏卵大の石灰化像, および前立腺部に数個の小石灰化陰影を認める (Fig. 1). IVP にては, 上部尿路には著変は認めないが, 膀胱部に陰影欠損像を認める。UCG で膀胱内の陰影欠損, および膀胱頸部の軽度の狭小化を認める。なお, 膀胱鏡は結石が存在するため, 施行不能であった。

入院後経過：以上より, 左腎結石, 膀胱結石, および前立腺結石と診断し, 1982年6月22日, 全麻下に膀胱結石に対する手術を施行した。下腹部正中切開にて膀胱前腔に達し, 外部より膀胱を観察すると, 頂部に異常に拡張発育した血管を認め, 更に膀胱を触診すると, 頂部より後壁に至る鳩卵大の腫瘤を触知した。膀胱を右側壁にて切開すると腫瘤はユウゼイ状を呈し, 内腔に突出する腫瘍であった。術前に施行した細胞診では悪性所見を認めなかったこと, 肉眼的に強く悪性を疑わせる所見のなかったことより, 結石を除去した後, 膀胱部分切除術を施行した。さらに, 尿道口の狭小化を認めたので, 示指にて拡張し, 型のごとく手術を終えた。

摘出標本：結石は鶏卵大で重量は80 g, 少し黄色味を帯び, 断面は層状を呈していた (Fig. 2). その成分は中心部ではリン酸カルシウム (57%), 尿酸ナトリウム (43%), 中間部分はシュウ酸カルシウム (87%), リン酸カルシウム (13%), 外層部分はリン酸カルシウム (47%), シュウ酸カルシウム (33%), リン酸マグネシウムアンモニウム (20%) と層ごとに違った組成を示していた。

摘出した腫瘤は表面が白色調を帯び, 比較的先の尖ったユウゼイ状の美しい外観を呈していた (Fig. 3). その断面は, 基底層は平坦で深部への発育傾向はみられない (Fig. 4).

組織学的所見はよく分化した扁平上皮の増殖より成り, 表面は乳頭状, 著明な角化, 錯角化をともなうが異型細胞はみられない。有棘層が突起状に真皮層に入り込んでいる所見もみられる。しかし, 基底層は同一レベルにあり深部への不規則な進展は認めない (Fig. 5, 6). さらに, 腫瘍部以外の周辺組織の粘膜も, 通常の扁平上皮化生の像を呈していた (Fig. 7).

術後経過：術後経過は順調で, 術後2週間目より, ペブレオマイシン 60 mg/day を1週間にわたって膀胱腔内に注入した後, 軽快退院した。なお, 左腎結石については保存療法にて経過観察中である。

術後5カ月目の膀胱鏡所見では, 正常の膀胱粘膜はほとんどみられず, 全体的にやや黄白色を呈し, 血管に乏しく, 膀胱粘膜全体の扁平上皮化生を思わせる所見である。

考 察

膀胱白板症は膀胱扁平上皮癌との関連がしばしば問題となる病変である。本症の発生は男性に多く, 男女比は3:1とされている¹⁾。年齢は10~90代にわたっており, 40~70代に多くみられる¹⁾。その組織学的特

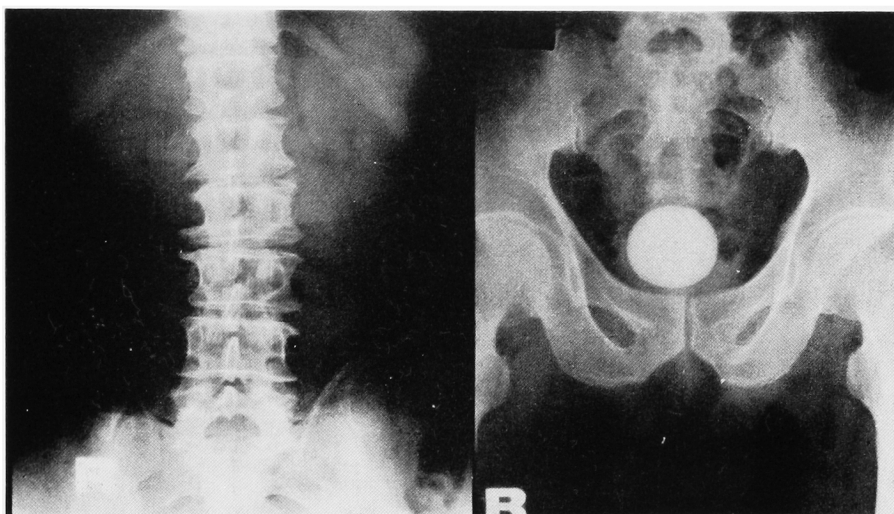


Fig. 1. A: 腎部単純レ線像, 左腎部に2個の石灰化像を認める
B: 骨盤部単純レ線像, 膀胱部に鶏卵大の石灰化像および前立腺部に数個の小石灰化陰影を認める

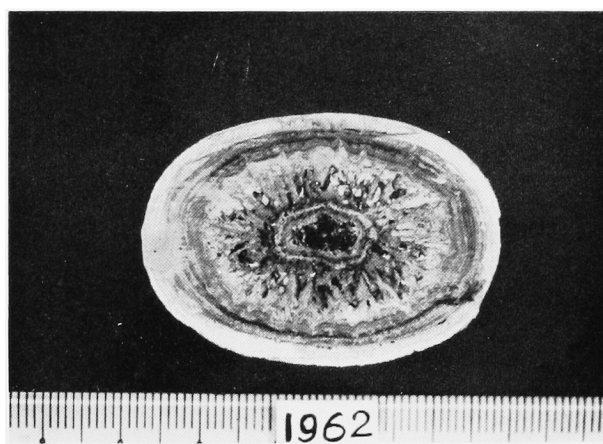


Fig. 2. 摘出結石の剖面 層状の構造を呈している

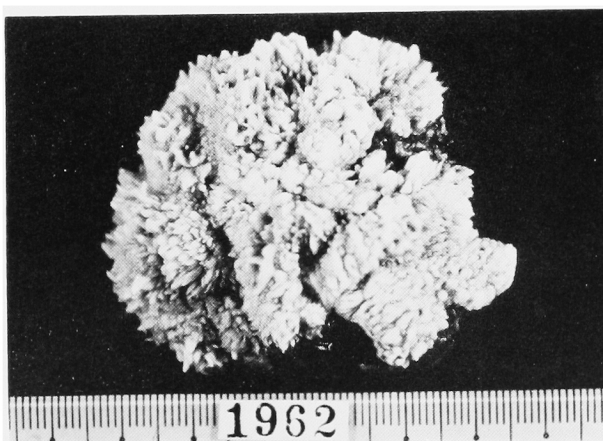


Fig. 3. 摘出した膀胱壁：白色調の比較的先の尖ったユウゼイ状の外観を呈している



Fig. 4. 摘出標本の断面：基底層は平坦で深部への発育傾向はみられず，外部へ向かっての増殖が著明に認められる



Fig. 5. 摘出標本の組織像（×100，HE 染色）著明な角化，錯角化を認めるが，基底層は同一レベルにあり，深部への不規則な進展はみられない

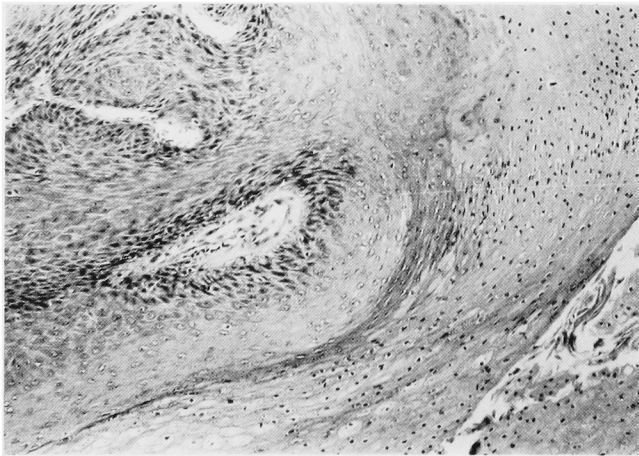


Fig. 6. 摘出標本の組織像（×400，HE 染色）著明な角化，錯角化を認めるが，異型細胞はみられない

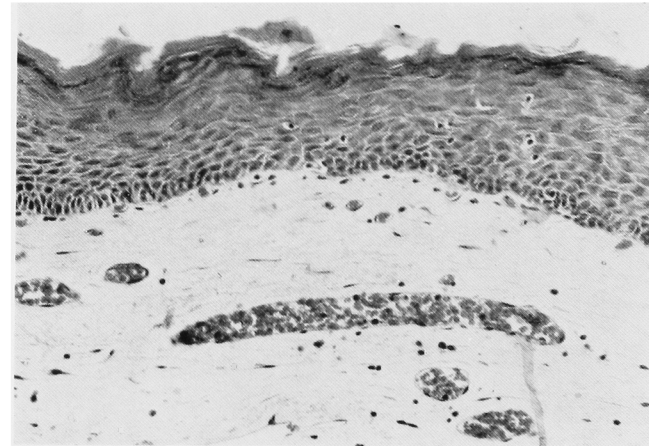


Fig. 7. 腫瘍状となった組織の周辺部（×400，HE 染色）通常の扁平上皮化生の像を呈している

徴としては以下のようなものが挙げられる²⁻⁴⁾。(1)膀胱粘膜上皮が扁平上皮化生をおこしており、(2)ケラチンの産生を認めるが、角化の著明なものとうでないものがある。(3)錯角化は認める例と認めない例とがある。(4)グリコゲンを含み、その量はさまざまであるが、少ないと表皮に類似し、多いと腔の上皮に似てくる。(5)細胞間橋が存在する。

発生原因は不明であるが、感染、結石などによる慢性刺激が大きな要因であることには異論がない²⁾。ちなみに、膀胱白板症に結石が合併する割合は Morgan⁵⁾によれば28%とされている。本症例においても、結石による刺激が大きな発生要因になったと考えられる。

組織学的分類については以前よりさまざま試みられているが O'Flynn & Mullaney の分類が簡潔でよく用いられている^{2,6)}。白板症を大きく2型に分ける方法で、第1型として、高度の角化をともない、羊皮紙様の平坦でうすい上皮よりなるもの。さまざまの程度の過角化を呈し、錯角化は認めない型(萎縮型)。第2型は他の部位でみかける白板症に類似したもので、過角化が著明で、刺細胞層の不規則な増殖があり、深部への延長と変型(rete peg の延長と変形)をとまなう。また、粘膜下層には硝子化をとまっている(過形成型)。

さて、本例の病変についてであるが、まず肉眼的にきわめて特殊な形態を示している。すなわち、表面は白色を帯び、乳頭状を呈し、外部に向って著明な増殖を認め、あたかもサンゴを思わせるような美しい外観を呈している。類似病変は口腔内や上気道でよくみかけるもので、ユウゼイ状過形成(verrucous hyperplasia または、verrucous leukoplakia)と呼ばれている。

ユウゼイ状過形成に関しても、分類上の統一をみておらず、通常の白板症と合併して存在することから、白板症から発生する新病変であるとする解釈と、白板症の1型として、ユウゼイ増殖型と称する見解とがある⁷⁾。白板症と区別する根拠に乏しいことから、われわれは本症例を白板症の1型としてユウゼイ増殖型と分類するのがよいと考える。なお、ユウゼイ増殖型白板症と似た組織像を呈するものに、verrucous carcinoma という悪性の病変がある。ともに、細胞の異型成は認めないが、そのおもな鑑別点としては次の点がある。すなわち、前者においては棘細胞層が突起状に真皮に向かって延長しているが、基底層は同一のレベルにある。しかし、後者では深部への不規則な進展を認めることである⁷⁾。したがって、深部へ向かっての増殖傾向の有無が大きなポイントとなるわけである。

以上のように、われわれは膀胱白板症を萎縮型、過形成型およびユウゼイ増殖型の3型に分類するのがよいと考える。

さて、本症と扁平上皮癌との関係はよく問題にされている点であるが、扁平上皮癌との合併率は15.5~20%¹⁾とされている。本症が前癌病変であるか否かについては賛否両論あり意見の一致をみていない。前癌病変でないとする意見は以下のようなものである。すなわち、白板症と扁平上皮癌の発生要因とされているものには多くの共通点がある。そして、両者の合併例においては、白板症そのものが前癌状態としての役割をはたすのではなく、白板症の発生要因となっている慢性刺激がさらに扁平上皮癌をもひきおこしたとするのである⁸⁾。

いっぽう、前癌病変を支持する説は白板症であった部位に癌が出現してくる事実を挙げている^{9,10)}。また、電顕的にみても前癌状態に近い所見を呈するとしている¹¹⁾。つまり、核の腫大、ミトコンドリアの増加および大小不同という前癌状態に近い所見がみられる。なお、O'Flynn & Mullaney によれば、type 1 が type 2 より悪性化の可能性が大だとしている⁶⁾。

それでは、ユウゼイ増殖型はどうかというと、本病変は膀胱においてはきわめてまれでありなとも議論のしようがない。われわれが文献的に調べた類似病変はわずかに Witherington^{12,13)} の1例にすぎなかった。この症例は約8年の経過を経て、扁平上皮癌が発生している。また、成書⁴⁾にもこの種の病変の記載はなく、現時点ではなともいえない。

治療法については、現在のところ、膀胱全摘を除いて確実なものはない。しかし、長期的にみて悪性化の可能性があるからといって白板症すべてに膀胱全摘を適応することは不可能である。したがって、現在のところ可能な治療法としては、頻回に尿細胞診や生検を実施するしかない。そして、悪性化が少しでも疑われたなら、躊躇なく膀胱全摘に踏みきるのがよい。しかし、悪性化を初期の段階でとらえるのは非常に困難である。というのも白板症では基底層が活発な増殖を示し、上層部は剝離していくのである。そして、もし悪性化が起これば基底層からで、しかも深部への浸潤傾向を示すのである¹⁴⁾。つまり、細胞診で悪性所見が得られるのは、かなり病変が進行した後のことが多いのである。

さて、本例のようなユウゼイ増殖型に対しての治療法は、ユウゼイ状の部分に膀胱部分切除術を適応し、以後、通常の白板症として経過観察していく以外はないと思われる。

膀胱白板症があれば上部尿路にも白板症が存在する可能性が大きいという報告^{2,15)}がある。したがって、膀胱全摘後の上部尿路の悪性化が出現する可能性も否定できず、今後の検討が待たれる。

いずれにしろ、長い年月を経て悪性化する可能性が否定できないので、本症例に関しても厳重な経過観察が必要であると考ええる。

結 語

特殊な肉眼的所見および組織像を呈した膀胱白板症の1例を報告した。本症例の膀胱粘膜は内腔に向って腫瘍状の増殖を示し、口腔内などでときどきみかけるユウゼイ状過形成に非常に類似した外観および組織像を呈していた。そこで、膀胱白板症を萎縮型、過形成型およびユウゼイ増殖型の3型にわたる新しい分類法を試みた。

本論文の要旨は第101回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Connery DB : Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* **69** : 121~127, 1953
- 2) O'Flynn JD and Mullaney J: Leukoplakia of the bladder. *Brit J Urol* **39** : 461~471, 1967
- 3) Tannenbaum M: Inflammatory proliferative lesion of urinary bladder. *Urology* **7** : 428~429, 1976
- 4) Koss LG : Tumors of the urinary bladder. Second Series Fascicle 11 Atlas of Tumor Pathology. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, P.103, 1975
- 5) Morgan RJ and Cameron KM : Vesical leukoplakia. *Brit J Urol* **52** : 96~100, 1980
- 6) O'Flynn JD and Mullaney J: Vesical leukoplakia progressing to carcinoma. *Brit J Urol* **46** : 31~37, 1974
- 7) Shear M and Pinberg JJ: Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* **46** : 1855~1862, 1980
- 8) Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG and Miller LS: Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **115** : 542~544, 1976
- 9) Holley PS and Mellinger GT : Leukoplakia of the bladder and carcinoma. *J Urol* **86** : 235~241, 1961
- 10) Kelalis PP, Emmett JL and DeWeerd JH : Leukoplakia of the urinary bladder : report of a case with unusual features. *Proc. of the Mayo Clinic* **38** : 514~518, 1963
- 11) 上田公介・和志田裕人・渡 仲三: 膀胱ロイコプラキアの電子顕微鏡的観察 とくに virus-like particles について. *泌尿紀要* **22** : 497~503, 1976
- 12) Witherington R. Leukoplastic keratinizing tumor of the bladder. *J Urol* **98** : 206~208, 1967
- 13) Witherington R : Leukoplakia of the bladder: an 8-year followup. *J Urol* **112** : 600~602, 1974
- 14) 市川篤二・辻 一郎・斉藤豊一・新島端夫: 膀胱白板症と扁平上皮癌との関係. *日泌尿会誌* **42** : 190~195. 1951
- 15) 笥 鎮郎・加藤 薫 : 尿管膀胱白板症の1例. *臨皮泌* **17** : 403~406, 1963

(1984年1月5日受付)