

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—

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

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*

大阪大学医学部第一病理学教室（主任：宮地 徹教授）

大 西 俊 造

INVERTED PAPILLOMA OF THE URINARY BLADDER

A CLINICOPATHOLOGICAL OBSERVATION CONCERNING THE
PATHOGENESIS AND ITS DEVELOPMENTAL PROCESSMasao OSAFUNE, Nobuo NAGAI, Masaaki ARIMA, Minoru MATSUDA,
Minato TAKAHA, Toshihiko KOTAKE and Masafumi TAKEUCHI*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director : Prof. T. Sonoda, M. D.)*

Shunzo ONISHI

*From the Department of Pathology, Osaka University Medical School**(Director : Prof. T. Miyaji, M. D.)*

Three cases of inverted papilloma of the urinary bladder, including one of the female patient, were reported.

Forty-two cases reported in literature were reviewed regarding sex, age, chief complaint, site of tumor, treatment and prognosis.

From the view point of the histopathological features, the developmental mechanism of inverted process was discussed.

膀胱の inverted papilloma は1963年 Potts ら¹⁾の報告以来、現在までに内外あわせて42例の症例が報告されているが、この inverted papilloma が炎症性産物であるか新生物であるかを含めて、その発生機序に関しても種々論議のあるところである。われわれは最近、本邦では第1例目と思われる女性例を経験したので報告するとともに、過去に経験した2例をあわせて報告し、臨床的および組織学的観点から、その発生機序について検討をおこなった。

症 例

患者：56歳，女性（BT-No458）

* 現愛媛大学医学部泌尿器科学教室
（主任：竹内正文教授）

主訴：尿線途絶，肉眼的血尿。

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1974年10月頃より尿線途絶があったが放置していたところ，1975年9月10日肉眼的血尿とともに排尿終末痛・残尿感があったため，同年9月16日当科受診した。

初診時尿所見：外観黄色清，反応酸性，沈渣赤血球（-），白血球（-），上皮細胞（-），円柱（-），結晶（-），細菌（-）。

一般検査所見：RBC $406 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 12.8g/dl, WBC $5500/\text{mm}^3$, Hct 36%, Na 143 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 10.6 mg/dl, P 3.4mg/

dl, creatinine 0.9 mg/dl, total protein 7.3 g/dl, alkaline phosphatase 6.5 unit.

腹部単純レ線および IVP：異常なし。

膀胱二重造影：膀胱底部に陰影欠損を認めるが、壁の伸展性には異常はみられない。

膀胱鏡所見：膀胱三角部はぼ中央に、長さ約 3 cm のほぼ棍棒状の腫瘍が認められた (Fig. 1)。腫瘍はほぼ表面平滑であり、表面を血管がとりまいているが、先端の一部にやや乳頭状の構造がみられる。他の膀胱粘膜には全く異常がみられない。この腫瘍は内視鏡時の水流により容易に向きがかわり、排水しつつ観察するとまもなく内視鏡先端をふさぐようになる。尿線途絶は、この腫瘍による内尿道口の閉塞によるものと判断された。

治療および経過：上記の特異な内視鏡所見より inverted papilloma を疑い、1975年9月26日腰椎麻酔下に TUR を施行した。術後経過は順調で、患者は術後9日目に退院し、5カ月を経過し再発はみられない。

組織学的所見：表面を数層までの移行上皮に覆われた粗な間質の中に、複雑に屈曲した上皮索がいろいろみられる (Fig. 2)。これらの上皮索は、一般の乳頭状腫瘍が間質を中にして外方に上皮細胞の配列がみられるのに対し、上皮索の周囲を間質がとりまいているという全く逆の形態をなしている。上皮索の辺縁にはよく保たれた基底膜がみられ、上皮索を構成する上皮細胞は楕円形の核を有し細長く、索にほぼ垂直に配列し、中央で扁平となりところどころに microcyst を形成している (Fig. 3)。細胞にはほとんど異型性がみられないが、ごく少数の核分裂像もみられる。間質は細胞成分に乏しいが、ところどころに炎症性細胞が散見され、乳頭腫状のところもみられる。

同様の症例は、過去19年間に当教室で経験した原発性膀胱腫瘍461例中、他に2例みられた。Table 1 はこ

れら2症例についての概要を記したものである。いずれも男性で、無症候性肉眼的血尿を主訴として来院しており、既往歴にも特記すべきことはない。初診時尿所見でも軽度の顕微鏡的血尿をみる以外、とくに異常はみられない。内視鏡的に、腫瘍はいずれも三角部はぼ中央にあり、細長く先端のみやや乳頭状を呈しているが他は平滑という共通の性状を示している。治療はいずれも TUR が施行されており、5年6ヵ月および4年11ヵ月を経ているが再発はみられない。Fig. 4 は BT-No333 の症例、Fig. 5 は BT-No344 の症例の組織像である。

考 察

§ inverted papilloma の定義と特徴について

膀胱の inverted papilloma を最初に報告した Pott ら¹⁾は、その特徴として、肉眼的には有茎性であり、一部を除いて平滑なうすい上皮に覆われているとし、また組織学的には一般の乳頭状腫瘍と反対の構造、すなわち複雑な上皮索の周囲に結合繊がみられ、これが全体として正常の移行上皮に覆われていると述べている。その後、多くの報告がなされているが、inverted papilloma と診断される組織学的根拠は主として上皮索の周囲を間質がとりまいているような形態をとり、総じて正常の移行上皮に覆われているという点にある。そのほか、上皮索を構成する細胞の異型性および核分裂の有無、間質の多少、microcyst の有無、さらには炎症細胞の有無などについては報告者によって多少の差がみられる。

Henderson ら¹²⁾は、文献上13例を集計し、これに自験例5例を加えた18例について検討しているが、その中でかれらは inverted papilloma の組織学的特徴として

1. 逆転構成 (inverted configuration) がみられる。

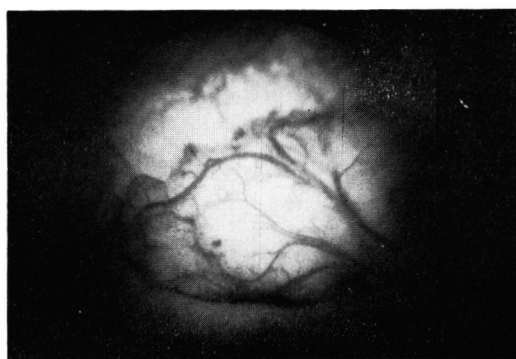


Fig. 1. 症例 BT-No 458 の膀胱鏡写真

症 例	高○悦○ (No 333)	川○敬 (No 344)
性	男性	男性
年 令	32才	48才
主 訴	肉眼的血尿	肉眼的血尿
初 診	昭和45年7月6日	昭和46年3月8日
既往歴	特になし	特になし
初診時尿所見		
外 観	黄色清、酸性	黄色清、酸性
	蛋白(-)、糖(-)	蛋白(-)、糖(-)
沈 渣	赤血球(+), 白血球(-)	赤血球(+), 白血球(+)
	上皮(+), 細菌(-)	上皮(+), 細菌(-)
膀胱鏡所見	三角部に有茎性で先端や、乳頭状の腫瘍あり	三角部中央に細長く、先端のみ乳頭状、白色微透明な寒天状腫瘍
IVP 所見	異常なし	異常なし
手 術	TUR (S. 45. 7. 13)	TUR (S. 46. 3. 17)
予 後	再発なし (5年6ヵ月)	再発なし (4年11ヵ月)

Table 1. 自験例中2例の概要

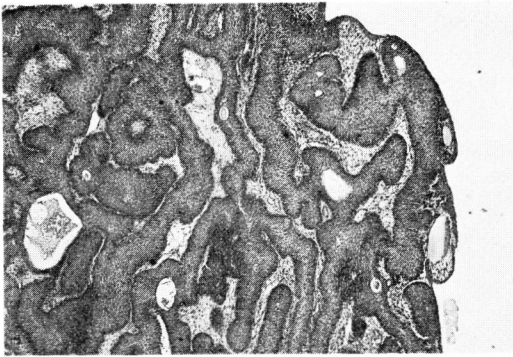


Fig. 2. BT-No 458 HE 染色 ($\times 40$)

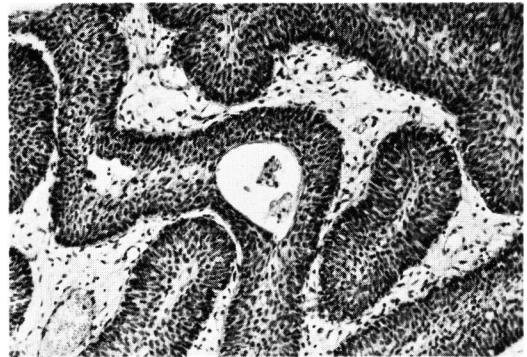


Fig. 3. BT-No 458 HE 染色 ($\times 100$)

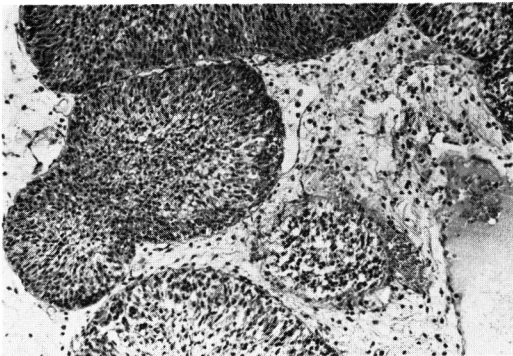


Fig. 4. BT-No 333 HE 染色 ($\times 100$)

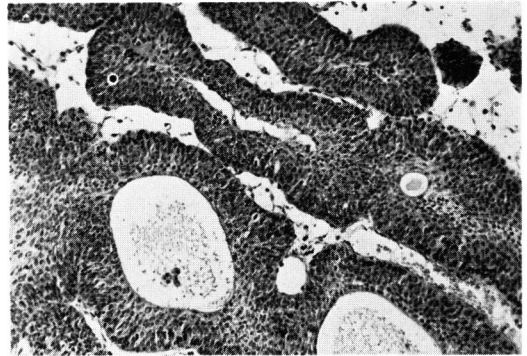


Fig. 5. BT-No 344 HE 染色 ($\times 100$)

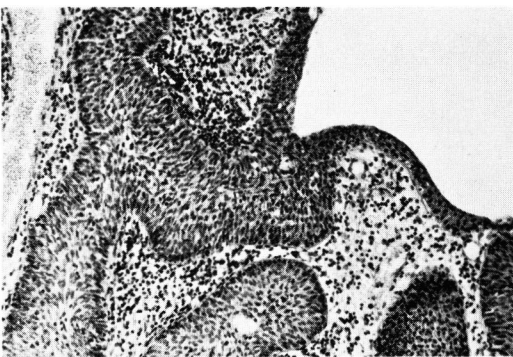


Fig. 6. BT-No 458 HE 染色 ($\times 100$)

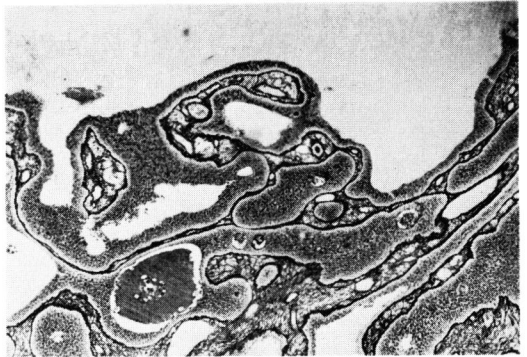


Fig. 7. BT-No 458 銀染色 ($\times 40$)

2. 表面を移行上皮層が覆っている。
3. 上皮細胞には異型性がなく、一様である。
4. 核分裂はきわめて少ないか、あるいはみられない。
5. microcyst の形成がみられる。
6. 扁平上皮化生が、ときにみられる。

の6点をあげており、われわれもこれらの諸点を診断の基準とした、inverted papilloma を定義することは重要であるが、その定義には細部にまでわたる厳密な規格は含まれるべきではなく、上記のような特徴を有するものを inverted papilloma として扱い、核分裂の有無、間質の多少、炎症細胞の有無などについては、個々の症例によって検討され集計されてこそ、inverted papilloma の発生病理を考えることが可能であると考える。

膀胱の inverted papilloma は、われわれの集計しえた範囲では、現在までに欧米において37例、本邦において5例が報告されている。これらを Table 2 に示したが、このうち Borski⁴⁾ の症例は hamartoma として報告されているが、のちにかれはこれを inverted papilloma とあらためている¹²⁾。これら42例に自験例3例を加えた45例についての臨床的統計は、Table 3 に示すごとく、男性に多く、ほとんどが40歳以上である。主訴は排尿障害がもっとも多く、血尿がこれに続いている。発生部位は膀胱頸部がもっとも多く、次いで三角部となっている。

§ inverted papilloma の発生要因について

Potts ら¹⁾ は、inverted papilloma は Albarran's gland より発生したものとしており、Matz ら⁹⁾ も同様の見解をのべている。また Hefter ら¹³⁾ も Brunn's cell nest が cystitis cystica, cystitis glandularis になるように、尿路の上皮細胞にはほんらい腸管上皮に類似した形態への metaplasia をおこしやすい性質を有しており、ここに inverted papilloma の発生する原因があるとのべており、いずれも Brunn's cell nest と cystitis cystica および cystitis glandularis、さらに inverted papilloma との関連が強いことを強調している。しかし、組織学的には cystitis cystica にみられる crypt はほぼ円柱形の細胞によってかこまれ、それらの細胞の核は基底膜にほぼ接して配列しているが、この点 inverted papilloma にみられる microcyst は Fig. 3 に示すごとく、扁平の細胞によって囲まれており、明らかな相異が認められ、たんに cystitis cystica あるいは cystitis glandularis の hyperplasia と結論することはできないであろう。

報告者の多くは、inverted papilloma では組織学的には炎症細胞はほとんどみられないとしているが、DeMeester ら¹⁴⁾ はこれに反し、炎症が inverted papilloma の発生機序として重要な意味を有していると述べている。すなわち、かれらは Mayo Clinic の1942年から1974年までの膀胱腫瘍の記録を再検討し、20例の inverted papilloma がみられたとしているが、この20例中18例までに炎症性反応がみられるとしている。さらにこの inverted papilloma が膀胱頸部および三角部に多いことから、chronic proliferative cystitis の結果としておこったものであろうと結論しており、また Henderson ら¹²⁾ も同様に proliferative cystitis からおこったものであろうとしている。われわれも症例 BT-No458 にかんがりの炎症性反応を認めるが、これがはたして一次性のものか、あるいは二次性のものかは疑問のあるところである。また、Cummings¹⁰⁾ は40歳以上の男性に多く、組織学的に扁平上皮化生がみられるところから、尿路通過障害による炎症性刺激が尿路上皮に過形成をおこさしめ、これがさらに扁平上皮化生をきたし上皮の内方性増殖を招くために inverted papilloma が発生するのであろうと述べている。しかし、われわれの経験では若年者の男性にもみられており、尿路通過障害および感染の既往もなく、組織学的にも扁平上皮化生は認められていない。

このように、inverted papilloma が subtrigonal gland の過形成によるのか、あるいは炎症性産物であるのか論議のあるところであるが、われわれは組織形態学的にみて、きわめて少数ではあるが核分裂像がみられることから、自律増殖性を有する新生物と考える。しかもこの新生物は基底膜を保持したままであり、ある一定の枠を越えることのない新生物、すなわち良性腫瘍と考えるが、Assor ら³⁾、Cumming¹⁰⁾ および Henderson ら¹²⁾ も良性腫瘍と考えられるとのべている。臨床統計上も、自験例を含めた45例中、再発例は1年10カ月後に再発した Mayo Clinic の1例¹⁴⁾ のみであり、しかもこれにも悪性化はみられていない。

Treites²⁾ は、inverted papilloma は一般の乳頭状腫瘍の一変形と考えられるとのべており、Mostofi¹⁶⁾ もたんに“一般の乳頭腫はときとして invert することもある”と述べている。また、山田ら¹⁷⁾ も組織構築からみた腫瘍の発生病理を考えるうえで、表層性結節性増殖型のもっとも分化した形として inverted papilloma を位置づけているが、これら尿路上皮の翻転性（あるいは逆転性）の増殖によって inverted papilloma が発生すると考えることは Fig. 6 のごとき像について

Table 2. Inverted papilloma の報告例の詳細

報 告 者	年齢	性	主 訴	発生部位	治 療	追 跡 観 察	備 考
Potts ら (1963) ¹⁾	63	男	排 尿 障 害	膀胱頸部	膀胱高位切開	11年 再発なし (Hendersonら ¹²⁾ より引用)	前立腺肥大症
Treites (1969) ²⁾	56 79 59	男 男 男	血 尿 排 尿 障 害	前立腺部尿道 膀胱頸部 前立腺部尿道	TUR TUR 不詳	3年 再発なし 1年7ヵ月再発なし 不詳	前立腺癌
Assor ら (1970) ³⁾	26	男	血 尿	三 角 部	TUR	10ヵ月 再発なし	
Borski (1970) ⁴⁾	45	男	排 尿 障 害	膀胱頸部	TUR	6ヵ月 再発なし	過 誤 腫
Sullivan ら (1971) ⁵⁾	71 45	男 男	排 尿 障 害 血 尿	膀胱頸部 三角部(?)	膀胱高位切開 TUR	3年 再発なし 3年 再発なし	
稲田ら (1971) ⁶⁾	27	男	血 尿	三 角 部	TUR	約4年 再発なし	
Pienkos ら (1973) ⁷⁾	46	男	血 尿	三 角 部	TUR	不 詳	
中村ら (1973) ⁸⁾	48	男	血尿・尿線途絶	膀胱頸部	TUR	2年6ヵ月 再発なし	
Matz ら (1974) ⁹⁾	75	男	排 尿 障 害	膀胱頸部	TUR	2年6ヵ月 再発なし	前立腺肥大症
Cummings (1974) ¹⁰⁾	68	男	排 尿 障 害	膀胱頸部	TUR	不 詳	前立腺肥大症
鈴木ら (1975) ¹¹⁾	50 55	男 男	血 尿 血尿・排尿障害	三 角 部 膀胱頸部	TUR TUR	5年 再発なし 不 詳	
Henderson ら (1975) ¹²⁾	49 79 72 54 52	男 男 男 男 男	排 尿 障 害 排 尿 障 害 排 尿 障 害 排 尿 障 害 血 尿	膀胱頸部 膀胱頸部 膀胱頸部 膀胱頸部 膀胱左側壁	膀胱高位切開 TUR TUR TUR TUR	追 跡 不 能 9ヵ月 再発なし 10ヵ月 心疾患にて死亡 1年8ヵ月再発なし 7ヵ月 再発なし	前立腺肥大症 前立腺癌
Hefter ら (1975) ¹³⁾	65	男	血尿・排尿障害	膀胱頸部	TUR	10ヵ月 再発なし	
DeMeester ら (1975) ¹⁴⁾	53 58 60 69 67 67 61 46 73 65 66 67 49 44 78 71 47 49 62 63	女 男 女 男 男 男 男 女 男 男 男 男 女 男 男 男 男 男 女 男	血 尿 排 尿 障 害 尿失禁・尿閉 排 尿 障 害 排尿障害・血尿 排尿障害・血尿 排 尿 障 害 尿路感染・血尿 排 尿 障 害 血 尿 排 尿 障 害 尿閉 再発性尿路感染 血 尿 排 尿 障 害 血 尿 血 尿 尿 路 感 染 排 尿 障 害	左 側 壁 三 角 部 三 角 部 三 角 部 三 角 部 膀胱頸部 膀胱頸部 三 角 部 膀胱頸部(?) 三 角 部 三 角 部 膀胱頸部 膀胱頸部 膀胱頸部 後 壁 不 詳 前立腺部尿道 膀胱頸部 三 角 部	TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR TUR	6年 再発なし 1年後 高血圧にて死亡 13年 再発なし 不 詳 1年後 追跡不能 17年 再発なし 17年 再発なし 8年後 追跡不能 5年 再発なし 6年 再発なし 15年 再発なし 不 詳 6年 再発なし 3年 再発なし 3年 再発なし 3年 再発なし 4ヵ月 再発なし 1年10ヵ月後 同所再発 2年 再発なし 不 詳	前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺肥大症 前立腺癌
矢嶋ら (1975) ¹⁵⁾	57	男	血 尿	左 側 壁	TUR	不 詳	

Table 3. Inverted papilloma 45例の臨床的統計

性	男：39例		女：6例	
年 齡	40歳未満	40≤~<60	60歳以上	
	3 例	22例	20例	
	男 3	18	18	
	女 0	4	2	
主 訴	排 尿 障 害		19例	
	血 尿		17例	
	血尿+排尿障害		6 例	
	尿 路 感 染		3 例	
発 生 部 位	膀 胱 頸 部		21例	
	膀 胱 三 角 部		16例	
	膀 胱 側 壁		3 例	
	膀 胱 後 壁		1 例	
	前立腺部尿道		3 例	
	不 明		1 例	
再 発 例	1 例			

はきわめて説明がつきやすい。

しかし、内方へ翻転性に増殖したものが、なにゆえに細長く突出するかは、たんに筋層の存在だけでは説明は不じゅうぶんである。

われわれは自験例について詳細に検討した結果、inverted papilloma も本質的には一般の乳頭状腫瘍と同じく外方増殖性であろうと考える。Fig. 7 は、症例 BT-No 458 の銀染色の一部であるが、組織の部分によっては microcyst を有しながらも本質的には外方増殖性であることを示しているように思われる。

腫瘍の増殖形態を考える場合には、上皮細胞と間質との関連性において考えられねばならない。われわれは、一般の乳頭状腫瘍と inverted papilloma では、間質の反応の形態が異なっているものと考え、すなわち、一般の乳頭状の形態をなす腫瘍では、それがほぼ良性と考えられる乳頭腫においても、上皮細胞の vital activity は各細胞単位でことなり、しかも血行要求度が他の細胞に比しかなりの差があるため、血行要求の強い細胞に向かって直線的に間質が増殖することによりシダの葉様の形態が形成されるのに対し、inverted papilloma では、ある程度の細胞群としてはほぼ一様に間質を要求し、間質はこれら細胞群の基底膜に対しほぼ垂直に増殖するが、その血行要求度が他の細胞群とは大きな差がないため、その反応過程において、また別の細胞群が間質を要求するところに、上皮索の屈曲がおこり、複雑に癒合した形態が生ずるものと推論する。また inverted papilloma における間質がきわめて粗である事実は、一般の乳頭状腫瘍に比し、

vital activity が低いことをものがたっており、乳頭腫よりも良性の範疇にいれられるべきであると考え、

膀胱腫瘍は、つねに low grade から high grade への連続的な観点より考えられねばならない。inverted papilloma は乳頭腫よりもやや良性と考えられるが、はたして悪性化はないか、また cystitis cystica あるいは cystitis glandularis からの連続的な移行はみられないか、といったことなどは今後の問題であり、さらに症例を経験したうえで検討されねばならないと考える。

結 語

1. 大阪大学泌尿器科学教室において経験した膀胱の inverted papilloma の3例を報告するとともに、文献上42例を集計し、臨床統計の検討をおこなった。

2. 膀胱の inverted papilloma の発生病理について組織学的に検討を加え、文献的考察をおこなった。

3. inverted papilloma は良性新生物であり、上記の組織学的観点からも、乳頭腫よりもやや良性の範疇にいれられるべきものとする。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った園田孝夫教授に感謝いたします。本論文の要旨は、第74回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Potts, I. F. and Hirst, E. : J. Urol., **90** : 175, 1963.
- 2) Treites, A. E. W. : J. Urol., **101** : 216, 1969.
- 3) Assor, D. and Taylor, J. N. : J. Urol., **104** : 715, 1970.
- 4) Borski, A. A. : J. Urol., **104** : 718, 1970.
- 5) Sullivan, J. J., Watson, J. G., Kingston, C. W. and Yaxley, R. P. : Aust. New Zeal. J. Surg., **41** : 60, 1971.
- 6) 稲田俊雄・落合京一郎：癌の臨床, **17** : 774, 1971.
- 7) Pienkos, E. J., Iglesias, F. and Jablokow, V. R. : Urology, **2** : 178, 1973.
- 8) 中村隆幸・林 知厚・矢野久雄・森 浩志：泌尿紀要, **19** : 757, 1973.
- 9) Matz, L. R., Wishart, V. A. and Goodman, M. A. : Pathology, **6** : 37, 1974.
- 10) Cummings, R. : J. Path., **112** : 225, 1974.
- 11) 鈴木茂章・辻村俊策：日泌尿会誌, **66** : 50, 1975.
- 12) Henderson, D. W., Allen, P. W. and Bourne, A. J. : Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.,

- 366** : 177, 1975.
- 13) Hefter, L. G. and Young, I. S. : Urology, **5** : 688, 1975.
- 14) DeMeester, L. J., Farrow, G. M. and Utz, D. C. : Cancer, **36** : 505, 1975.
- 15) 矢嶋息吹・久保泰徳：臨泌, **29** : 812, 1975.
- 16) Mostofi, F. K. : The Biology and Clinical Management of Bladder Cancer, edit. by Cooper, E. H. and Williams, R. E. 1st ed., p. 92, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 17) 山田 喬・横川正之・稲田俊男・三谷玄悟・大和田文雄：癌の臨床, **21** : 184, 1975.

(1976年3月12日受付)