

膀胱結石に合併した膀胱扁平上皮癌の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

平田 直也，丸山 良夫，田中 宣道，平山 暁秀

三馬 省二，大園誠一郎，平尾 佳彦，岡島英五郎

日生病院泌尿器科（部長：平松 侃）

平 松 侃

平尾病院（主任：平尾和也院長）

平 尾 和 也

A CASE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER ASSOCIATED WITH A BLADDER STONE

Naoya Hirata, Yoshio Maruyama, Nobumichi Tanaka,
Akihide Hirayama, Shoji Samma, Seiichiro Ozono,
Yoshihiko Hirao and Eigoro Okajima

From the Department of Urology, Nara Medical University

Tadashi Hiramatsu

From the Department of Urology, Nissei Hospital

Kazuya Hirao

From the Hirao Hospital

A case of squamous cell carcinoma of the urinary bladder associated with a bladder stone in a 43-year-old man is reported. Because a 1 cm × 1 cm sized mass was found in the right lateral side of the dome at the time of vesicolithotomy, partial cystectomy was performed. The weight of the stone was 285 g and the tumor was histologically diagnosed as squamous cell carcinoma, grade 2, pT2. Radical cystectomy with ileal conduit was sandwiched by a total of 6 cycles of chemotherapy with PVB.

Twelve cases of squamous cell carcinoma of the urinary bladder associated with a bladder stone(s) from the Japanese literature are reviewed, and the relationship between bladder stone, leukoplakia and squamous cell carcinoma discussed.

(Acta Urol. Jpn. 37: 77-81, 1991)

Key words: Squamous cell carcinoma of the bladder, Bladder stone, Leukoplakia of the bladder

緒 言 症 例

膀胱結石と膀胱扁平上皮癌との因果関係については、従来より多くの議論がなされてきたが実際の報告例は意外に少ない。

今回われわれは、285 g の膀胱結石に合併した膀胱扁平上皮癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患者：43歳，男性，職業 左官業

主訴：頻尿，肉眼的血尿

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1955年，肺結核。1965年，膀胱結石。1983年，高血圧。

現病歴：1985年12月4日，頻尿と肉眼的血尿が出現したため，12月7日平尾病院泌尿器科を受診した。

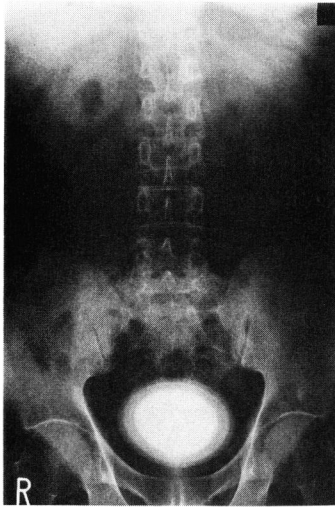


Fig. 1. KUB, showing a large calcification in the pelvic region.

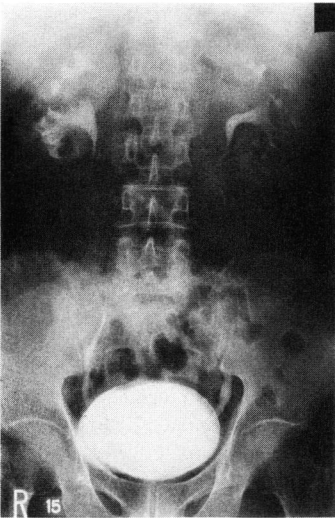


Fig. 2. DIP, showing the bladder filled with a large bladder stone.

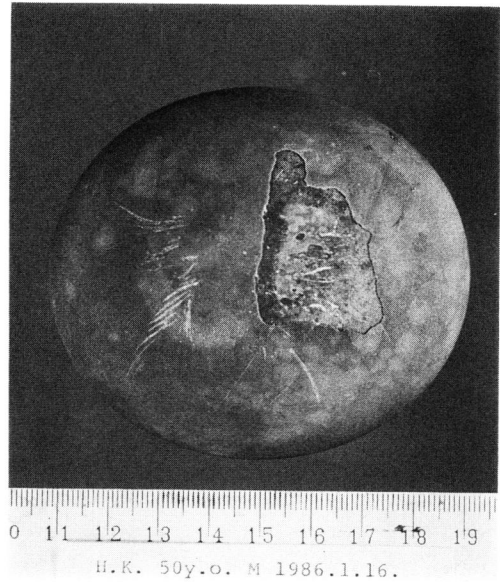


Fig. 3. Gross appearance of the bladder stone removed.

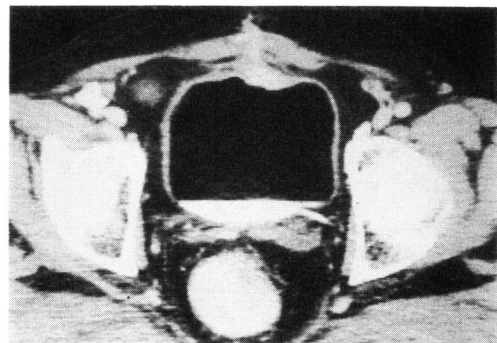


Fig. 4. CT-scan following 3 cycles of chemotherapy with PVB, showing thickening of the anterior wall of the bladder.

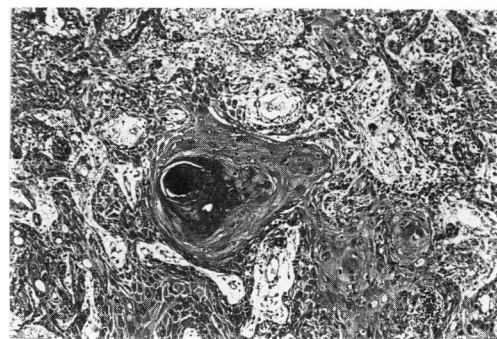


Fig. 5. Histological findings of the bladder tumor, squamous cell carcinoma, grade 2, pT2, with cancer pearl.

KUB において骨盤腔内にはほぼ膀胱の大きさに一致する巨大な石灰化像が認められ (Fig. 1), DIP では、右腎杯の圧排、変形が認められたが、これは腎 CT にて腎嚢胞によるものと判明した。結石様陰影が膀胱全体を占めていた (Fig. 2)。1986年1月3日、同病院に入院、1月16日膀胱切石術を施行したが、術中、膀胱頂部右側に直径約 1 cm 大の広基性の硬い腫瘤と周囲に白板様変化が認められたため、同時に膀胱部分切除術を施行した。摘出した結石は表面平滑、茶褐色で、大きさは 85×73×46 mm、重さ 285 g であった (Fig. 3)。結石の成分は蔞酸 Ca、磷酸 Ca、尿酸の混合結石であった。膀胱頂部の腫瘤の組織学的診断は筋

層内に浸潤を示す扁平上皮癌 (grade 2) であった。術後尿細胞診は class III であった。根治的治療を目的として、同年 2 月 5 日、奈良県立医科大学泌尿器科に紹介され、2 月 14 日入院した。

入院時現症: 体格は軽度肥満で栄養状態は良好であった。脈拍は整、眼瞼結膜に異常を認めなかった。胸部理学的所見に異常なく、下腹部正中に手術痕を認めた。

入院時検査成績: 血液および尿検査では、血清尿酸値および血清 Ca 値がそれぞれ 10.4 mg/dl, 11.9 mg/dl と若干上昇し、血清 PTH-c 値が 0.7 ng/ml とやや高値を示した以外とくに異常は認められなかった。膀胱鏡検査では膀胱頂部に部分切除術の瘢痕を認め、その周囲粘膜に軽度の発赤が認められた。その他の検査においても遠隔転移を示す所見は認められなかった。

入院経過: 当科入院後、cis-platinum (18 mg/day, D1-5), vincristine (1 mg/day, D1-2), peplomycin (10 mg, D2) よりなる化学療法 (PVB 療法) を 3 コース施行した。同時に、免疫療法として picibanil を 0.5 KE より導入し、3.0 KE 週 3 回皮下投与を併用した。PVB 療法 3 コース後の膀胱部 CT では、膀胱前壁に約 2 cm にわたって壁の肥厚が認められたが、骨盤内リンパ節および前立腺などには異常所見は認められなかった (Fig. 4)。しかし、尿細胞診において class III, IV が持続し、癌病変の残存が疑われたため、1986年 5 月 22 日、膀胱部分切除術の瘢痕肥厚部の TUR および膀胱粘膜の無作為生検を施行した。その結果、病理組織学的に多発性の扁平上皮癌の残存を認めたため、膀胱全摘術の適応と判断し、同年 6 月 17 日、全麻下に根治的膀胱摘出術および回腸導管造設術を施行した。

摘出標本所見: 膀胱頂部の TUR 施行部に表面が灰白色の肥厚を認め、20×20×30 mm の硬結を触知した。他の部位では、一部にびらんを認めるのみで肉眼的にはとくに異常を認めなかった。

病理組織所見: 摘出標本の病理組織学的所見では、中等度の異型性を示す腫瘍細胞が筋層内に浸潤、増生しており、癌真珠の形成、細胞架橋が明瞭であることより扁平上皮癌 (grade 2, pT2) と診断した (Fig. 5)。また、郭清したリンパ節には転移は認められなかった。したがって、病理組織学的深達度は pT2, N0, M0 であった。

術後経過: 術後補助化学療法として PVB 療法を 3 コース施行した。一時、胃潰瘍による消化管出血を認めたが保存的治療にて軽快し、1987年 10 月 12 日退院

した。

退院後、UFT (4 カプセル; tegafur として 400 mg/day) および picibanil (3.0 KE 週 2 回皮下注) を 2 年間継続後無投薬にて外来経過観察中であるが、術後 3 年 8 カ月を経過した現在も局所再発、遠隔転移は認めていない。

なお、本症例は術後も血清 Ca 値が 11.5~11.9 mg/dl, 血清 PTH-c 値が 0.7~0.9 ng/dl と高値を示しているが、尿路結石の再発は認めておらず、また、上皮小体の画像診断では腫瘤形成は発見できておらず、現在も上皮小体機能亢進症について慎重に観察を続けている。

考 察

膀胱は移行上皮により被われているため原発性膀胱癌の大多数は移行上皮癌であり、扁平上皮癌の頻度は比較的稀で本邦においては 2~6% とされている¹⁾。一方、膀胱結石を合併した膀胱癌においては扁平上皮癌の頻度は 20~27% と報告されており^{2,3)}、一般の膀胱癌における頻度より高いようである。しかし、膀胱結石に合併した扁平上皮癌は本邦では 1938 年に楠⁴⁾が第 1 例目を報告して以来われわれが調べた限りでは自験例を含めて 12 例²⁻¹²⁾とときわめて稀である (Table 1)。

本症例における腫瘍発生部位は膀胱頂部周囲であったが、結石の大きさより考え、この部位は絶えず結石と接触していたものと考えられる。また本症例は膀胱白板症を伴っていたが、報告例のうち記載のある 8 例

Table 1. Reported cases of squamous cell carcinoma of the bladder associated with bladder stone in Japan

報告者	年齢	性別	結石成分	白板症
1. 楠	46	M	P	—
2. 井上	67	M	不明	+
3. 佐藤	57	M	P.O	+
4. 六車	72	F	不明	+
5. 辻	41	F	不明	+
6. 加藤	60	F	不明	不明
7. 伊藤	68	M	P.O.U	不明
8. 亀田	46	M	P.O.U	—
9. 松浦	68	F	MAP	+
10. 荒井	75	M	不明	不明
11. 津川	70	M	不明	不明
12. 自験例	43	M	P.O.U	+

P: 磷酸塩 O: 尿酸塩 U: 尿酸
MAP: 磷酸マグネシウムアンモニウム

中6例に膀胱白板症がみられている。膀胱白板症は、局所素因のある場合に慢性炎症性刺激、結石などの機械的刺激が加わって発生する膀胱粘膜の扁平上皮化生と考えられている¹³⁾が、白板症から扁平上皮癌が発生するかどうかは若干の議論のあるところである。Witherington ら¹⁴⁾、市川ら¹⁵⁾は膀胱白板症患者の長期間にわたる観察より白板症から扁平上皮癌が発生することを証明し、白板症が前癌状態であることを示唆しているが、Widran ら¹⁶⁾は慢性反復性女子膀胱炎における扁平上皮化生はそのまま癌化することはないとしている。動物実験において、Shirai ら^{17,18)}はラットに uracil を経口投与し膀胱結石を発生させるモデルを作成したがこれによると、膀胱結石によりまず可逆性の膀胱乳頭腫症が発生し、結石の存在が長期にわたるとこの変化は不可逆性となり、さらに癌化へと進み、ここに発癌物質の作用が加わると扁平上皮化生を合併するようになる。このことより、結石に伴う膀胱粘膜の変化は、まず炎症性増殖に始まり、感染、慢性炎症性刺激、機械的刺激や尿中の発癌物質、発癌促進物質などの作用により扁平上皮化生が発生し、さらに扁平上皮癌へと進行するものと考えられる。また、まれではあるが、腎盂、尿管においても感染や炎症、結石に扁平上皮癌が合併することが知られており^{19,20)}、これも膀胱と同様の機序により発生するものと考えられる。いずれにしてもこれらの変化は長期に慢性的に進行するものと考えられ、早期に結石を発見しそれを除去することが最も重要であろう。

また、エジプトなどの地域的疾患であるビルハツ吸虫症 (*Schistosoma haematobium*) において膀胱扁平上皮癌が高頻度に発生することがよく知られている。本症の場合、膀胱においては *S. haematobium* の虫卵の存在部位が粘膜下および筋層浅層で約85%を占めるため、この虫卵の刺激によりおもに膀胱粘膜に肉芽腫様増殖性変化がおこり、さらに、慢性炎症やその他の要因により扁平上皮化生が発生しそれが癌化すると考えられている²¹⁾。結石と同様に、膀胱粘膜の慢性刺激が扁平上皮癌の発生機序と考えられ興味深い。

一般的に膀胱扁平上皮癌は予後不良といわれているが、これは膀胱扁平上皮癌が単発性、非乳頭状、広基性で早期より浸潤性増殖傾向にあり、発見時にすでに深部浸潤性のことが多い²²⁾ことによると考えられる。動物発癌実験においても Hicks と Wakefield²³⁾は、扁平上皮化生の発生した扁平上皮癌はすべて筋層全層にわたる浸潤性癌であったと述べている。

膀胱扁平上皮癌に対する治療としては、bleomycin が有効であったとする報告²⁴⁾や放射線療法と

peplomycin の併用が有効とする報告²⁵⁾もみられる。本症例では、根治的膀胱全摘術前に化学療法として peplomycin を含む PVB 療法を行ったが、効果はみられなかった。しかし、頭頸部扁平上皮癌において、methotrexate と PVB の効果を比較し、PVB の有用性を示唆する報告²⁶⁾もあり、膀胱扁平上皮癌に対する化学療法については今後症例を重ね検討する必要があると思われる。

結 語

43歳、男性にみられた膀胱結石に膀胱白板症、扁平上皮癌を合併した1例を報告した。あわせて、本邦報告例12例を集計し、結石と扁平上皮癌、および膀胱白板症と扁平上皮癌の関連について考察した。

本論文の要旨は、第116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) 新島端夫、小磯謙吉：膀胱腫瘍。新臨床泌尿器科全書，7A，尿路性器の腫瘍。市川篤二，落合京一郎，高安久雄編。第1版，pp. 299-368，金原出版，東京，1983
- 2) 佐藤昭太郎：膀胱腫瘍と膀胱結石。臨床皮泌 9：141-144，1955
- 3) 伊東本男，狩野健一：扁平上皮癌を合併した膀胱結石の1例。日泌尿会誌 61：743，1970
- 4) Kusunoki T: Der einen Fall von Blasen-stein, begleitet von Blasenkrebs, bei Klinisch nachgewiesenem Hyperparathyreoidismus. Z Urol 32: 545-552, 1938
- 5) 井上芳之：結石及周囲膿瘍ヲ伴ヘル膀胱癌腫剖検例。十全会雑誌 46：4031-4043，1941
- 6) 六車勇二：結石を伴える膀胱白板症とその悪性化例について。皮と泌 18：111，1956
- 7) 辻 一郎，斯波光生，勝目三千人：膀胱白板症に基く扁平上皮癌。日泌尿会誌 47：200，1956
- 8) 加藤篤二，石部知行，金原文夫：症例，イ) 巨大な尿管ポリープ ロ) 皮様囊腫を伴う膀胱扁平上皮癌 ハ) 組織学的に異型を呈する腎盂，膀胱癌。日泌尿会誌 51：542，1960
- 9) 亀田健一，宮崎公臣：膀胱結石に合併せる扁平上皮癌。日泌尿会誌 62：93，1960
- 10) 松浦 健，門脇照雄，秋山隆弘，ほか：膀胱扁平上皮癌症例。日泌尿会誌 68：319，1977
- 11) 荒井由和，町田豊平，増田富士男，ほか：巨大膀胱結石に続発した膀胱腫瘍の1例。日泌尿会誌 70：445，1979
- 12) 津川昌也，佐々木宏起，入江 伸，ほか：膀胱結石に合併した膀胱癌の2例。香川中病院医師 3：90-93，1984
- 13) 黒川一男：下部尿路非特異性感染症，1) 膀胱の非特異性炎症。新臨床泌尿器科全書，5B，尿路性

- 器の非特異感染症(その2). 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編. 第1版, pp. 1-88, 金原出版, 東京, 1986
- 14) Witherington R: Leukoplakia of the bladder: an 8-year followup. *J Urol* **112**: 600-602, 1974
 - 15) 市川篤二, 辻 一郎, 斎藤豊一, ほか: 膀胱白板症と扁平上皮癌との関係(尿路上皮化生の研究, 第1報)(膀胱腫瘍の研究, 第4報). *日泌尿会誌* **42**: 190-196, 1951
 - 16) Widran J, Sanchez R and Gruhn J: Squamous metaplasia of the bladder: a study of 450 patients. *J Urol* **112**: 479-482, 1974
 - 17) Shirai T, Ikawa E, Fukushima S, et al.: Uracil-induced urolithiasis and the development of reversible papillomatosis in the urinary bladder of F344 rats. *Cancer Res* **46**: 2062-2067, 1986
 - 18) Shirai T, Tagawa Y, Fukushima S, et al.: Strong promoting activity of reversible uracil-induced urolithiasis on urinary bladder carcinogenesis in rats initiated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Res* **47**: 6726-6730, 1987
 - 19) 平松 侃, 吉田宏二郎, 井本 卓, ほか: 腎盂扁平上皮癌についての観察. *泌尿紀要* **14**: 807-818, 1968
 - 20) 米瀬泰行: 腎盂, 尿管腫瘍. 新臨床泌尿器科全書, 7A, 尿路性器の腫瘍. 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編. 第1版, pp. 245-272, 金口出版, 東京, 1983
 - 21) Halim A and Hussain I: Bilharzial bladder and carcinoma. In: *International Perspectives in Urology. Vol. 12, Bladder Cancer.* Edited by Javadpour N. pp. 203-220, Williams & Wilkins, Baltimore, 1984
 - 22) Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, et al.: Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **115**: 542-544, 1976
 - 23) Hicks RM and Wakefield JStJ: Rapid induction of bladder cancer in rats with *N*-methyl-nitrosourea: I. Histology. *Chem Biol Interact* **5**: 139-152, 1972
 - 24) 里見佳昭, 公平昭夫, 中尾日出男, ほか: 膀胱扁平上皮癌20例の臨床的観察. *臨泌* **27**: 67-72, 1973
 - 25) 滝川 浩, 香川 征, 中村章一郎, ほか: Pepsleomycin と radiation の併用が有効であった原発性膀胱扁平上皮癌の1例. *西日泌尿* **45**: 123-126, 1983
 - 26) Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, et al.: Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of cis-platin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer* **57**: 18-23, 1986

(Received on February 19, 1990)

(Accepted on April 19, 1990)