

膀胱 Nephrogenic adenoma の 2 例

平田泌尿器科 (院長: 平田輝夫)

敦川 浩之, 小村 秀樹

恵み野病院泌尿器科 (医長: 井内裕満)

佐々木 寛, 井内 裕満

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

徳光 正行, 佐賀 祐司, 山口 聡

橋本 博, 八竹 直

TWO CASES OF VESICAL NEPHROGENIC ADENOMA

Hiroyuki TSURUKAWA and Hideki KOMURA

From the Department of Urology, Hirata Urological Clinic

Hiroshi SASAKI and Hiromichi IUCHI

From the Department of Urology, Megumino Hospital

Masayuki TOKUMITSU, Yuji SAGA, Satoshi YAMAGUCHI,

Hiroshi HASHIMOTO and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Case 1 : A 52-year-old man receiving regular treatment for quadriplegia due to Friedreich disease visited our hospital with the chief complaint of macroscopic hematuria. He had undergone cystostomy 12 years ago due to neurogenic bladder. The computed tomography and cystoscopic examination revealed a bladder tumor with a few bladder stones. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was performed after bladder stone removal in May 2000. The pathological diagnosis showed nephrogenic adenoma.

Case 2 : A 54-year-old man had been treated with bladder tumor by TUR-Bt in Nov. 1995. The pathological diagnosis showed transitional cell carcinoma, G3, pT2 and intravesical instillation therapy using THP was performed. The bladder tumor had recurred twice and the instillation therapy had been exchanged to BCG since Nov. 1997. A small bladder tumor was observed in Jan. 2001, and from the biopsy specimen it was diagnosed as nephrogenic adenoma.

Forty-six cases of urothelial nephrogenic adenoma including our cases have been reported in Japan. Chronic stimulation such as bladder stone and infection is thought to induce nephrogenic adenoma. BCG instillation therapy is believed to be an initiation factors for nephrogenic adenoma.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 285-290, 2003)

Key words : Bladder tumor, Nephrogenic adenoma

緒 言 症 例

Nephrogenic adenoma は慢性的な感染や手術侵襲などにより, 尿路上皮に発生する比較的稀な良性腫瘍と考えられている. われわれが調べた範囲では, 現在まで本邦でも44例の報告があり, 自験例2例は, それぞれ45, 46例目にあたると思われる.

欧米では570例以上もの報告例があり, 本邦46例との比較をしながら, ①性差, ②発生要因, ③発生部位, ④悪性腫瘍との鑑別を中心に報告する.

患者1 : 52歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 右腎コングラ結石 (1995年), 膀胱瘻造設 (1988年)

現病歴 : Friedreich 病による四肢体幹麻痺と神経因性膀胱のため, 膀胱瘻にて外来的に尿路管理を行っていた. 2000年5月に肉眼的血尿を呈し, 経静脈的腎盂造影 (IVP) と膀胱鏡の結果, 膀胱結石と膀胱腫瘍の診断にて精査治療目的に入院した.

現症：身長 164 cm，体重 55 kg で栄養状態良好。体温 35.5°C，血圧 142/82 mmHg，脈拍86（整）。下腹部正中に膀胱瘻のカテーテルが挿入中。両下肢の著明な筋萎縮が認められた以外に異常所見は認められなかった。

入院時検査成績：末梢血一般 血液生化学検査上では異常値はなく，尿沈渣において赤血球 多数/視野，白血球 20～30/視野，尿細胞診は class II であった。

膀胱鏡所見：膀胱壁の三角部と膀胱瘻のカテーテル

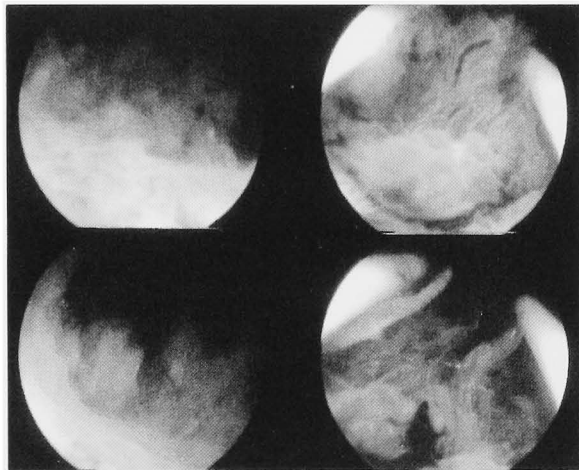


Fig. 1. Cystoscopic view of nephrogenic adenoma shows resemblance to papillary transitional cell carcinoma.

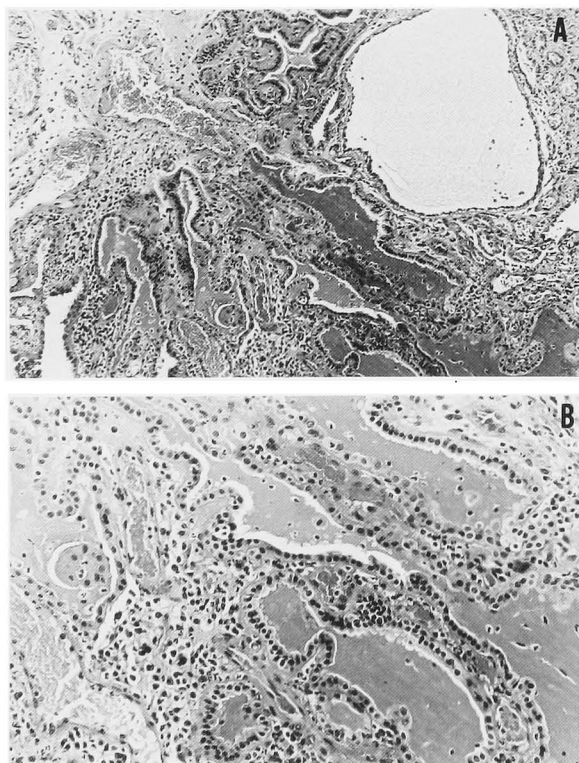


Fig. 2. Histological examination shows a papillary lesion with some tubular structures lined with a layer of cuboidal or hobnail epithelial cells. A: $\times 80$ (H & E), B: $\times 170$ (H & E).

刺入部（頂部）周辺に，易出血性の乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 1)。

治療経過：CT にて腫瘍の転移巣や膀胱筋層浸潤がないことを確認し，2000年5月18日，経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を行った。一方，膀胱結石は尿道狭窄と膀胱頸部硬化症にて内視鏡挿入困難であったため経尿道的碎石術は断念し，膀胱瘻からアプローチし内視鏡的碎石術を行った。結石成分はリン酸カルシウムであった。

病理組織検査：腎尿管に類似した単層立方上皮が乳頭状に配列し，一部に腺管様構造を呈していた。また核は円形で異型性を伴わず，間質の浮腫と炎症細胞の浸潤も認められ，nephrogenic adenoma と診断された (Fig. 2)。

臨床経過：2001年2月の膀胱鏡検査にて膀胱頂部に小隆起を認めたが，明らかな再発とは考えられず経過観察中である。

患者2：54歳，男性

主訴：肉眼的血尿

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：躁鬱病で精神科に入院中

現病歴：1995年11月肉眼的血尿にて初診となった。

表在性膀胱腫瘍の診断にて1995年12月 TUR-Bt を施行し，病理結果は移行上皮癌（以下 TCC と略す），(G3, pT2)であった。1996年3月表在性腫瘍が再発し TUR-Bt 施行した（病理結果 TCC, G2, pT1）。その後に塩酸ピラルピシン 1回 30 mg/週の合計20回の膀胱内注入療法を行い，効果判定のために施行した膀胱生検では，一部に上皮内癌を認めた。そのため1996年11月以降は，BCG 40 mg/週の合計9回の治療に変更した。

1998年2月の膀胱生検では，chronic cystitis，1999年2月の再生検では glandular cystitis との病理診断結果であった。

2001年1月に肉眼的血尿を呈し，膀胱鏡検査にて膀胱壁全体に浮腫状の腫瘍を認めたため入院となった。

現症：身長 173 cm，体重 64 kg で栄養状態良好。体温 36.5°C，血圧 124/70 mmHg，脈拍64（整）。向精神病薬内服の影響と思われる軽度の仮面様顔貌を認めた。

入院時検査成績：末梢血一般 血液生化学では異常値はなく，尿沈渣において赤血球多数/視野，白血球 2～3個/視野，尿細胞診は class IIIa であった。

膀胱鏡所見：膀胱壁全体に濾泡状膀胱炎様の所見を認め，所々に発赤を伴う小隆起を認めた (Fig. 3)。

治療経過：これまでと同様の膀胱炎所見とも思われたが，血尿と膀胱刺激症状が強く，尿細胞診が class III ということもあり2001年1月经尿道的膀胱生検を行った。

病理組織検査: 腫瘍は乳頭状に増殖し間質の著明な浮腫と小さな腺管形成を認めた. 核異形や核分裂は認められず nephrogenic adenoma と診断された (Fig. 4).

臨床経過: 膀胱生検の影響と BCG の副作用による血尿や膀胱刺激症状の改善なく, 1 日の尿回数20回以上となり精神状態にも悪影響を及ぼし始めた. さらに種々の保存的治療にも抵抗し, 精神科担当医と本人および家族と長時間にわたり相談した結果, やむなく

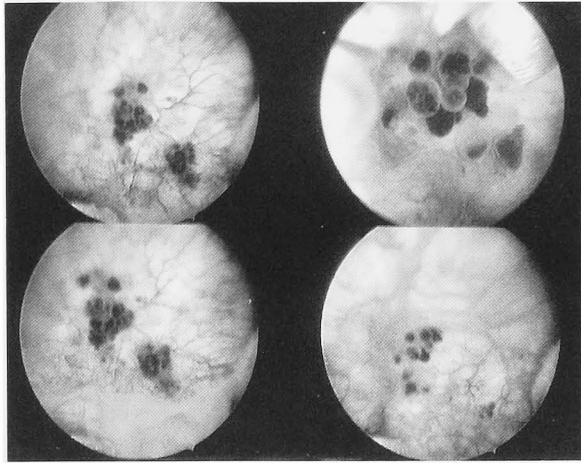


Fig. 3. Cystoscopic view of nephrogenic adenoma shows resemblance to follicular cystitis.

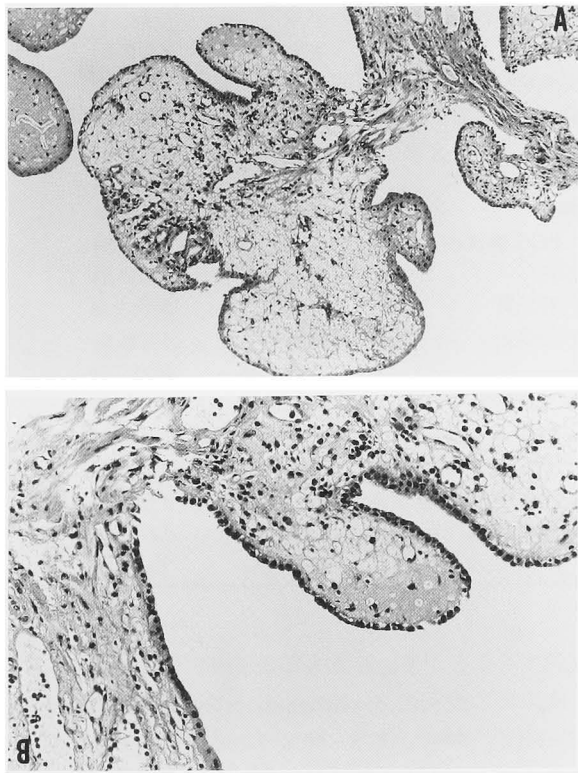


Fig. 4. Histological examination revealed simple tubular structures located in the lamina propria characterizing nephrogenic adenoma. A: $\times 70$ (H & E), B: $\times 140$ (H & E).

2001年2月20日に膀胱全摘術を施行, 病理組織は生検結果と同じく膀胱壁全体に及ぶ nephrogenic adenoma であった.

考 察

Nephrogenic adenoma は, 1949年 Davis ら¹⁾により膀胱過誤腫として初めて報告され, 1950年に Friedman ら²⁾が, その組織像が腎尿管類似構造を示す所から命名された病変である.

臨床症状は肉眼的血尿のほか, 頻尿などの膀胱刺激症状を呈し, 腫瘍の大きさは3~70 mm で多発性病変が多い.

本邦46例の報告例の内訳を Table 1 に, 欧米570例との比較を Table 2 に示す. 成人の男女比は本邦では2:1, 欧米では3:1と男性に多い. 小児に関しては, 本邦では男児2例, 女児1例しかないが, 欧米の報告では35例あり1:4と女児に多い. 発症年齢は本邦では平均56.3歳で, 欧米では平均50.4歳であった. 発生要因として最も多いのは, 本邦, 欧米ともに手術や外傷による機械的な組織損傷であった. ついで多い要因は本邦では尿路感染症だが, 欧米では腎移植後の免疫抑制状態が特徴的である. 発生部位は本邦, 欧米ともに膀胱壁が最も多く, 腎盂, 尿管や尿道に発生した例も散見された.

Nephrogenic adenoma の内視鏡所見は, 表在性の transitional cell carcinoma に類似し, 1) flat type, 2) polypoid type, 3) follicular type の3タイプに分類可能である. 1997年 Peecker ら³⁾は, 血尿は polypoid type に多く, 膀胱刺激症状は flat type に多いのが特徴と報告している.

病理組織所見では, Lugo ら⁴⁾は, 1) 粘膜固有層に扁平あるいは立方, 円柱上皮よりなる小さな腺管形成があること, 2) 腺管の基底膜が肥厚していること, 3) 慢性炎症細胞の浸潤がみられることの3点を特徴として挙げている.

本症の発生源については, Kaswick ら⁵⁾により, 1) 慢性炎症や尿路結石, 尿路の手術 外傷による慢性的刺激の粘膜修復過程での尿路上皮化生. 2) 膀胱三角部の中腎由来であることに基づく胎生期の腎細胞迷入. 3) 免疫抑制状態に基づく T-cell を介した免疫機構障害, によるものが考えられている.

Nephrogenic adenoma は肉眼上では表在性膀胱腫瘍に, 病理組織上では clear cell adenocarcinoma に類似しており悪性腫瘍との鑑別が重要である.

Gilcrease ら⁶⁾は clear cell adenocarcinoma との相違点として, clear cell が存在しても組織全体の10%以下の範囲であり, 細胞異型が軽微で核分裂像がみられず, 壊死像がないことを報告している.

一方, Schultz ら⁷⁾は clear cell adenocarcinoma は

Table 1. Reports of urinary nephrogenic adenoma in Japan

No.	報告	報告者	年齢	性別	主訴	発生誘因	発生部位	治療
1	1976	原	42	F	不明	神経因性膀胱, カテーテル留置	頂部～三角部	TUR-Bt
2	1980	Kubota	59	M	血尿	尿路結石	尿管	腎尿管全摘
3	1982	田中	26	M	血尿	膀胱瘻	右側壁	膀胱部分切除
4	1982	Furusato	66	F	血尿	不明	尿道	TUR-Bt
5	1984	北村	64	F	頻尿	慢性膀胱炎	後壁	TUR-Bt
6	1985	Koike	32	M	腰痛	尿路結石	尿管	腎尿管全摘
7	1985	Koike	56	M	血尿	尿路結石	腎盂, 尿管	腎尿管全摘
8	1986	熊本	72	M	頻尿	前立腺肥大術後 (開腹)	頂部	TUR-Bt
9	1986	Akimoto	71	M	なし	尿路結石	尿管	腎尿管全摘
10	1987	秋元	51	M	排尿時痛	膀胱生検後	不明	TUR-Bt
11	1987	Ishito	57	M	血尿	尿路結石	尿管	腎尿管全摘
12	1988	中条	44	F	血尿	不明	頸部	TUR-Bt
13	1990	橋本	65	F	血尿	尿管腫瘍手術後	後壁, 三角部	TUR-Bt
14	1990	Miyake	39	F	会陰部痛	不明	尿道憩室	憩室切除
15	1991	戸澤	64	M	尿細胞診異常	TUR-Bt, BCG 膀胱注後	頂部	TUR-Bt
16	1991	清水	13	M	膿尿	急性肉芽腫性腎盂腎炎, 膀胱炎	後壁	膀胱切開, 焼却
17	1991	清水	72	F	排尿困難	不明	三角部	膀胱切開, 焼却
18	1991	前田	67	M	なし	膀胱部分切除後	後壁	TUR-Bt
19	1993	矢島	26	M	血尿	膀胱瘻	左側壁	TUR-Bt
20	1993	矢島	61	F	排尿時痛	慢性膀胱炎	前壁	TUR-Bt
21	1993	矢島	54	F	頻尿	慢性膀胱炎	三角部	TUR-Bt
22	1993	Nishitani	27	M	なし	尿路結石	尿管	腫瘍切除術
23	1994	岩岡	80	M	血尿	膀胱憩室	憩室内	憩室切除
24	1994	泉谷	65	F	頻尿	間質性膀胱炎	後壁, 三角部	TUR-Bt
25	1995	石浦	73	M	頻尿	前立腺肥大術後 (開腹)	頸部	TUR-Bt
26	1995	黒田	76	M	頻尿	TUR-P 後	膀胱全体	膀胱全摘
27	1996	藤田	43	M	血尿	透析, 慢性膀胱炎	膀胱全体	経過観察
28	1995	桐山	54	M	不明	不明	右尿管口部	TUR-Bt
29	1996	秋山	15	M	蛋白尿, 膿尿	急性肉芽腫性腎盂腎炎, 膀胱炎	後壁	生検, 腫瘍焼却
30	1997	荒木	66	M	微熱	不明	左側壁	TUR-Bt
31	1998	梶田	29	M	なし	膀胱尿管逆流症	右側壁	TUR-Bt
32	1998	梶田	72	F	血尿	慢性膀胱炎	後壁, 三角部	TUR-Bt
33	1998	梶田	75	M	なし	腎盂尿管腫瘍術後	三角部	TUR-Bt
34	1998	Oyama	76	M	なし	TUR-Bt, BCG 膀胱注後	左側壁	TUR-Bt
35	1998	堀田	64	M	血尿	膀胱切石術後	後壁, 三角部	TUR-Bt
36	1998	池田	48	M	膀胱鏡異常	TUR-Bt, BCG 膀胱注後	頂部	TUR-Bt
37	1998	川端	48	F	頻尿	膀胱腫瘍術後	後壁～前壁	TUR-Bt
38	1999	Ashida	65	F	血尿	透析, 慢性膀胱炎	不明	膀胱全摘
39	2000	坂本	80	F	血尿	透析, 慢性膀胱炎	左側壁	TUR-Bt
40	2000	棚瀬	81	M	血尿	膀胱憩室	膀胱憩室	憩室切除
41	2000	棚瀬	50	M	血尿	膀胱憩室	膀胱憩室	憩室内焼却
42	2000	松本	70	M	血尿	TUR-Bt, THP 膀胱注後	膀胱全体	TUR-Bt
43	2001	富岡	74	F	血尿	TUR-Bt, BCG 膀胱注後	左尿管口	TUR-Bt
44	2002	安住	3	F	なし	膀胱尿管逆流症	膀胱全体	TUR-Bt
45	2002	自験例	52	M	血尿	膀胱瘻, 膀胱結石	頂部	TUR-Bt
46	2002	自験例	54	M	血尿	TUR-Bt, BCG 膀胱注後	膀胱全体	TUR-Bt

粘膜下や筋層に存在する病変もあり, 浅層の生検だけでは確定診断は困難であることを報告している. したがって組織生検や TUR では, 理想的には膀胱深層まで確認することが必要かもしれない. また Honda ら⁸⁾の報告によると, clear cell adenocarcinoma は国内外では19例しか報告がなく非常に稀な疾患であり, 2つの特徴的細胞構成をとっていること, 膀胱筋層に

浸潤することが多いことも報告されている.

欧米では成人の nephrogenic adenoma の再発率は 37～88%, 小児では75～80%であるが, 転移症例の報告は1例もなく良性腫瘍で矛盾しないと報告されている^{9,10)} しかし実際には細胞分裂像や核異型を認め, 悪性腫瘍に準じて治療している症例がある¹⁶⁻¹⁸⁾ 悪性腫瘍との合併例¹¹⁻¹⁵⁾や免疫組織染色, 染色体分析

Table 2. Cases reported in the literature

		本 邦	欧 米
症例数		46例	570例
成人の比率 (男・女)		2:1	3:1
小児の比率 (男:女) (症例数)		2:1 (3例)	1:4 (35例)
発症年齢 (平均)		3~81歳 (56.3歳)	3カ月~85歳 (50.4歳)
発生要因	尿路結石	7例 (15.2%)	28例 (4.9%)
	炎症	10例 (21.7%)	70例 (12.3%)
	外傷, 手術	10例 (21.7%)	215例 (37.7%)
	腫瘍, 膀胱注 (THP, BCG)	6例 (13.0%)	45例 (7.9%)
	憩室	3例 (6.5%)	14例 (2.5%)
	腎移植, 免疫抑制	0例 (0%)	119例 (20.9%)
	長期カテーテル留置	4例 (8.7%)	37例 (6.5%)
	その他 (不明も含む)	6例 (13.0%)	42例 (7.4%)
発生部位	腎盂, 尿管	6例	38例
	膀胱 (膀胱憩室)	39例 (3)	478例 (14)
	尿道 (尿道憩室)	1例 (1)	30例 (11)
	尿路再建 (腸管壁)	0例	4例
	その他 (不明も含む)	0例	20例

による悪性腫瘍との比較検討^{6,16~20)}では, nephrogenic adenoma は良性の範疇に入るが腎移植患者に発生した adenoma は染色体異常や核異型率が高く, 悪性化の注意が必要であると指摘されている。

本邦では BCG 膀胱内注入療法が始まってから当疾患が増加しているはずだが, 良性の疾患であり臨床的報告価値が少ないと判断されているためなのか, 報告例が46例と少ないのが現状である。また, 本邦では腎移植患者の nephrogenic adenoma の報告例はないが, 欧米の報告例の頻度から推測して今後発生しうる病態として念頭に置く必要があると考えられる。

結 語

1. 膀胱 nephrogenic adenoma の2例を報告した。
2. 尿路の手術後や慢性膀胱炎罹患中に発生する膀胱腫瘍の1つとして膀胱 nephrogenic adenoma は考慮しなければならない。
3. Transitional cell carcinoma, clear cell adenocarcinoma との鑑別や合併症例に注意が必要であり, 確定診断には膀胱壁深部までの生検が必要である。
4. 再発率の高い疾患のため術後も注意深い経過観察が必要である。

文 献

- 1) Davis TA: Hamartoma of the urinary bladder. Northwest Med **48**: 182-185, 1949
- 2) Friedman NB and Kuhlenbeck H: Adenomatoid tumors of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas). J Urol **64**: 657-670, 1950

- 3) Pecker R, Aldenborg F and Fall M: Nephrogenic adenoma—a study with special reference to clinical presentation. Br J Urol **80**: 539-542, 1997
- 4) Lugo M, Petersen RO, Elfenbein IB, et al.: Nephrogenic metaplasia of the ureter. Am J Clin Pathol **80**: 92-97, 1983
- 5) Kaswick JA, Waisman J and Goodwin WE: Nephrogenic metaplasia (adenomatoid tumors) of bladder. Urology **8**: 92-97, 1976
- 6) Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F, et al.: Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. Human Pathology **29**: 1451-1456, 1998
- 7) Schults RE, Bloch MJ, Tomaszewski JE, et al.: Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. J Urol **132**: 263-265, 1984
- 8) Jequier S, Bugmann P and Brundler MA: Nephrogenic adenoma of the bladder: ultrasound demonstration. a case report. Pediatr Radiol **29**: 185-187, 1999
- 10) Hung SY, Tseng HH and Chung HM: Nephrogenic adenoma associated with cytomegalovirus infection of the ureter in a renal transplant patient: presentation as ureteral obstruction. Transpl Int **14**: 111-114, 2001
- 11) Christoffersen J and Moller JE: Adenomatoid tumors of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol **6**: 295-298, 1972
- 12) Molland EA, Trott PA, Paris AMI, et al.: Nephrogenic adenoma: a form of adenomatous metaplasia of the bladder, a clinical and electron microscopical study. Br J Urol **48**: 453-462, 1976

- 13) Igram EA and DePauw P: Adenocarcinoma of the male urethra associated with nephrogenic metaplasia. *Cancer* **55**: 160-164, 1985
- 14) Berger BW, Bhagavan SB, Reiner W, et al.: Nephrogenic adenoma: clinical features and therapeutic considerations. *J Urol* **126**: 824, 1981
- 15) Navarre RJ, Loening SA, Platz C, et al.: Nephrogenic adenoma: a report of 9 cases and review of the literature. *J Urol* **127**: 775, 1982
- 16) Alsanjari N, Lynch MJ, Fisher C, et al.: Vesical clear cell adenocarcinoma versus nephrogenic adenoma: a diagnostic problem. *Histopathology* **27**: 43-49, 1995
- 17) Malpica A, Ro JY, Troncoso P, et al.: Nephrogenic adenoma of the prostatic urethra involving the prostate gland: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Hum Pathol* **25**: 390-395, 1994
- 18) Pycha A, Mian C, Haitel A, et al.: Nephrogenic adenoma in renal transplant recipients: a truly benign lesion? *Urology* **52**: 756-761, 1998
- 19) Porcaro AB, D'Amico A, Ficarra V, et al.: Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: our experience and review of the literature. *Urol Int* **66**: 152-155, 2001
- 20) Gaylis FD, Keer HN, Bauer KD, et al.: DNA profile of nephrogenic adenoma assessed by flow cytometry. *Urology* **41**: 160-161, 1993

(Received on October 18, 2002)

(Accepted on February 13, 2003)