症 例

尿管回腸膀胱吻合術後に発生した Villous Tumor の 1 例

市立池田病院病理科¹⁾, 大阪大学大学院医学系研究科病理病態学²⁾岸川 直人¹⁾ 河合 賢¹⁾ 伊藤 敬^{1,2)} 足立 史朗¹⁾

背景: 尿路腫瘍や尿路結核に対して腸管による代用膀胱・尿管の形成や, 腸管による膀胱拡大術が行われる. そのような治療を受けた患者の代用膀胱や腸管・膀胱吻合部に腫瘍が発生することが知られている. 尿管狭窄により回腸・膀胱吻合術を受けた女性の膀胱に巨大な絨毛腫瘍 (villous tumor) を経験したので, その細胞像を文献的考察も含めて報告する.

症例: 61 歳, 女性. 46 年前に腎結核のため右腎摘出. 26 年前に尿管狭窄のため左腎盂尿管部回腸膀胱吻合術を受けた. 血尿と膣前庭に腫瘤を自覚して受診した. 尿道から粘液産生性の巨大な腫瘤が露出しており, 膀胱内は粘液と腫瘤で充満していた. 尿細胞診で軽度の異型を示す高円柱上皮からなる細胞集塊が認められた. 摘出膀胱には非浸潤性の巨大な腸型絨毛腫瘍 (villous tumor) が認められた.

結論: 尿路・腸管吻合術を受けた患者での特異な腫瘍発生を認識しておく必要がある.

Key words: Villous tumor — Ureteroileostomy

I. はじめに

尿路結核による尿路再建術後の膀胱に, まれながら悪性を含めた腫瘍が発生することが知られている¹⁾. 今回われわれは, 腎結核に端を発する一連の尿路病変に対して, 腎盂尿管部回腸膀胱吻合術を受けた患者に, 26 年後に見つけられた膀胱絨毛腫瘍 (villous tumor) を経験したので, その細胞像を若干の文献的考察を加えて報告する.

II. 症 例

患 者: 61 歳, 女性.

主 訴: 肉眼的血尿と尿中血餅様物質.

膣前庭に腫瘤の脱出を自覚した.

既往歴: 46 年前に腎結核のため右腎を摘出. 26 年前に左尿管狭窄のため, 尿管を回腸で代用する腎盂尿管部回腸膀胱吻合術を受けた.

家族歴: 特記すべきものなし.

現病歴: 受診の約半年前に肉眼的血尿と尿中に血餅様物質を認めていた. 受診 2 ヶ月前に膣前庭に腫瘤を自覚したため, 当院婦人科を受診した. 腫瘤は尿道より露出していることがわかり泌尿器科に紹介された. 膀胱鏡検査にて, 膀胱内には多量の粘液と巨大な腫瘤が充満していることがわかった. 尿細胞診・生検により絨毛腫瘍 (villous tumor) と診断され, 吻合されていた回腸・膀胱が摘出 (膀胱全摘出・回腸ループ合併切除・子宮全摘出術) された.

Villous tumor in the bladder reconstructed with ileal ureter replacement

Naoto KISHIKAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Masaru KAWAI¹⁾, C.T., I.A.C., Takashi Itoh^{1,2)}, M.D., and Shiro ADACHI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, City Hospital of Ikeda

²⁾Department of Pathology, Osaka University Medical School

論文刷請求先 〒 563-8510 大阪府池田市城南 3 丁目 1 の 18 市立池田病院病理科 岸川直人

平成 14 年 11 月 14 日受付

平成 15 年 5 月 9 日受理

III. 尿細胞診

好中球や変性壊死細胞を背景として、高円柱状の細胞が柵状配列を示す小集塊で散在性に認められた。核は類円形から楕円形で、均一に軽度のクロマチンの増量を認めた。一部に楕円形の核に複数の小型核小体を持つ細胞や軽度腫大した核小体を持つ細胞がみられたが、いずれも異型度は軽度であった (Photo. 1A, B)。腺癌を疑わせるような不規則な重積性、核の大小不同、核形不整、N/C 増大などの著明な異型は認められなかった。その形態はあたかも腸上皮細胞の出現を思わせるようであった。

IV. 摘出臓器の肉眼所見

尿道から露出していた腫瘍は有茎性で、その表面は

Photo. 1 Cytological findings. (A) Cells were tall and columnar with elongated and ovoid nuclei and a few conspicuous nucleoli (Papanicolaou stain, $\times 40$). (B) Some tumor cells contained slightly enlarged nuclei. Note inflammatory exudates including neutrophils in the background (Papanicolaou stain, $\times 40$).

大腸の絨毛腫瘍を思わせる像を示していた。摘出された回腸・膀胱内腔には多量の粘液と、膀胱内腔完全に占拠するほどの巨大な腫瘍が存在した (Photo. 2A)。腫瘍の肉眼性状は、膣前庭に露出していたものと同様であった。腫瘍はその大半が膀胱に存在し、回腸・膀胱吻合部をわずかに越えた回腸側にも存在した (Photo. 2B)。なお肉眼的に腫瘍の膀胱壁への浸潤は認めなかった。

V. 組織所見

樹枝状に伸びた血管結合組織を軸として、丈の高い核を有する高円柱上皮の絨毛・乳頭状増殖を認めた (Photo. 3)。核はおおむね基底部に配列していた。核小体は明瞭であったが、核の腫大や核分裂像は認めなかった。腫瘍は大半が膀胱に存在し、吻合部を越えて一部 (回腸側に約 2 cm) が回腸に存在することが確認された。また膀胱には移行上皮は全く残されておらず、膀胱粘膜全体が腫瘍で置換されていた。回腸と膀胱のいずれにおいても、腫瘍は粘膜上皮層に局限されており、明らかな間質浸潤像や脈管侵襲像は認めなかった。

VI. 考察

尿路腫瘍や尿路結核に対して回腸を利用した尿路再建術が行われる²⁾。かつては S 状結腸を用いた尿路再建術が行われていたが、術後に正常人と比較して約 500 倍という高率で S 状結腸に腺癌が発生したこともあって、現在では回腸が再建に用いられている³⁾。実施される術式は回腸導管による代用膀胱の増設、萎縮膀胱に対して回腸を用いた膀胱拡大術、そして尿管を回腸で代用する回腸代用尿管である。こういった回腸を利用した尿路再建術後に腫瘍がまれながら発生することが報告されている^{4,5)}。これまでの報告例は 31 例であり、そのうち回腸利用膀胱拡大術後が 24 例、回腸導管での発生が 3 例、回腸代用尿管での発生が 4 例である。

尿管・回腸・膀胱吻合術後に発生する腫瘍にはいくつかの共通点が存在する⁶⁾。発生した腫瘍のすべてが回腸・膀胱吻合部を中心とした領域に存在したということ、腫瘍は原疾患に対する再建術後 5~38 年 (平均 25 年) という長い年月を経て発生していること、再建術後に尿路感染症を繰り返していたこと、そして再

Photo. 2 (A) Macroscopic findings for the resected tumor after removing mucin. Organs are opened on the anterior aspect. The villous tumor mainly occupied the bladder, with no nonneoplastic bladder mucosa found. The arrow shows the suture line. (B) Tumor cross section. The arrow shows the junction between the bladder and urethra, and the arrow head shows the suture line.

Photo. 3 Microscopic findings for the tumor. Tumor cells proliferated in a typical villous fashion without invading stroma (H&E stain, $\times 4$). Note the many mucin-producing columnar epithelial cells in the higher magnification at the inset (H&E stain, $\times 50$).

建術を行った原疾患のほとんどが尿路結核であったということである。これらの共通点はこの腫瘍発生を考えるうえできわめて興味深いものである。

腫瘍はいずれも回腸・膀胱吻合部付近を中心として発生しており、主座が膀胱にあるものと回腸にあるものはほぼ同数である。本症例でも腫瘍は吻合部を挟んで回腸と膀胱に存在していたが、腫瘍の圧倒的な部分は膀胱に存在していた。平らは膀胱を主座とする症例

での切除検体の詳細なマッピングを行い、腫瘍周囲の膀胱粘膜に広範な腸上皮化生がみられ、さらに腫瘍の近辺には異型上皮巣が散見されたことを報告している⁷⁾。Barrington らも同様の報告をしている⁶⁾。これらの報告は膀胱粘膜が腸上皮化生を経て腫瘍化しているという仮説を提示している。in vitro の実験やマウスを用いた in vivo の実験などを通してその腫瘍発生のメカニズムが以下のように考えられている⁸⁾。吻合術後に繰り返される尿路感染症は慢性的な刺激となって膀胱粘膜に腸上皮化生を誘導する。また尿中の尿素が腸内細菌により nitrosoamine に変換され、nitrosoamine は H-ras などの癌遺伝子に突然変異を起こす。吻合部付近の膀胱粘膜（腸上皮化生）では、突然変異を伴った粘膜の再生が活発であり、変異が修正されることなく腫瘍が発生する。回腸側での腫瘍発生でも nitrosoamine の産生と粘膜再生をベースにした同様のメカニズムが推測されている。また再建術の原疾患の大半が尿路結核であったことから、結核菌感染が腫瘍発生に関わっているのではないかと考えられてきた。しかし、結核が広く蔓延しており、回腸による膀胱拡大術が多く行われているアフリカ諸国での術後の腫瘍発生が、アメリカ合衆国での発生頻度より著しく低いことが知られている⁶⁾。したがって尿路結核は腫瘍発生の直接的な原因ではなく、その後の慢性的な炎症、癌遺伝子の変異、再生変化が腫瘍発生の原因と考えら

れる。

発生した腫瘍の組織型はさまざまで、頻度順に分化型腺管形成性腺癌、低分化腺癌、絨毛・乳頭状腫瘍 (villous tumor)、小細胞癌、移行上皮癌、そして扁平上皮癌の報告がある⁴⁾。本症例では間質浸潤を示さない絨毛・乳頭状腫瘍が認められた。尿細胞診では、炎症細胞を含んだ多量の粘液を背景として、低異型度の高円柱上皮細胞からなる小集塊が多数認められた。回腸を用いた尿路再建術を受けた患者の尿中には、通常でも回腸腺上皮細胞と膀胱移行上皮・化生腸上皮細胞が出現する¹⁰⁾。回腸上皮細胞ならびに化生腸上皮細胞は通常、核濃縮・核崩壊・細胞質内好酸性封入物を伴い高度に変性した組織球様細胞として出現することが成書にも記載されよく知られている¹⁰⁾。しかし回腸利用尿路再建術を受け、腫瘍の発生を伴わない通常の患者の尿で、異型度が低く変性を伴っていない高円柱上皮が出現するとの記載は見当たらない。われわれの経験した症例では腺細胞には変性はほとんど認められなかったため、回腸上皮や化生腸上皮よりも腫瘍に由来するものと解釈するのが妥当と考えられた。しかし高度の炎症など変性をきたしやすい状況下で採取された検体では、腫瘍細胞にもある程度の変性がみられる可能性もある。そういった状況では、低異型度の腺系腫瘍細胞と非腫瘍性腺細胞との鑑別は困難になることが予想される。

今回、われわれは回腸を用いた尿路再建術後の患者に発生した膀胱絨毛腫瘍 (villous tumor) を経験した。回腸を用いた尿路再建術を受けた患者においては平均して25年という長い時間を経て腫瘍が発生するため、長期間に及ぶ経過観察が必要である。また低異型度の腺系腫瘍が発生することも考慮した注意深い細胞観察が必要と考えられる。

謝辞 本症例の臨床経過に関してご教示いただきました市立池田病院泌尿器科 原 恒男先生、山口誓司先生に深謝いたします。また標本作製などで協力していただいた同 中央検査科 向井英代氏、梶本幸彦氏に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第41回日本臨床細胞学会秋期大会 (平成14年11月2日、下関) で発表した。

Abstract

Background : Development of late urointestinal neoplasms after bowel incorporation into the urinary tract is an ongoing

hazard.

Case : A 61-year-old woman, who had right nephrectomy 46 years earlier and ileal replacement of the left ureter due to tuberculosis 26 years earlier reported macroscopic hematuria and a mass prolapsed through the urethra. Urine cytology showed clusters of tall columnar cells. Nuclei were slightly enlarged, oval to elongated, and slightly irregular with a few prominent nucleoli. Mitotic figures were not found. Cystoscopy showed a villous tumor with much mucin in the bladder, necessitating ileocystectomy. Most of the tumor was in the bladder, with some in the ileum. The tumor showed villous proliferation of atypical mucin-producing cells. Atypicality was mild to moderate, and no stromal invasion was found.

Conclusion : Long-term follow-up and precise examination of urinary cytology are mandatory for patients with bladders reconstructed using the ileum.

文 献

- 1) Golomb, J., Klutke, C.G., Lewin, K.J. Bladder neoplasms associated with augmentation cystoplasty ; report of 2 cases and literature review. J Urol 1989 ; 142 : 377~380.
- 2) Tasker, J.H. Ileocystoplasty-a new technique. BJU Int 1953 ; 25 : 349~352.
- 3) Stewart, M. Urinary diversion and bowel cancer. Ann Roy Coll Surg 1986 ; 68 : 98~102.
- 4) Ali-El-Dein, B., El-Tabey, N., Abdel-Rahim, M., El-Bahna-sawy, M.S. Late uro-ileal cancer after incorporation of ileum into the urinary tract. J Urol 2002 ; 167 : 84~88.
- 5) 佐藤仁彦, 福井勝一, 藤田一郎, 川喜田睦司, 松田公志, 坂井田紀子・ほか. 膀胱拡大術後, 利用回腸に原発性腺癌と残存膀胱に移行上皮癌を合併した一例. 泌尿紀要 2000 ; 46 : 33~36.
- 6) Barrington, J.W., Fulford, S., Griffiths, D., Stephenson, T.P. Tumor in bladder remnant after augmentation enterocystoplasty. J Urol 1997 ; 157 : 482~486.
- 7) 平 紀代美, 井手ありさ, 岩本和彦, 山城勝重, 藤田昌宏, 前野七門・ほか. 回腸膀胱形成術後30年で発生した膀胱腺癌の1例. J Jpn Soc Clin Cytol 1993 ; 32 : 1046~1051.
- 8) Grissy, M.M., Gittes, R.F., Steele, G.D. Rat model of carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. Science 1980 ; 207 : 1079~1080.
- 9) Nurse, D.E., Mundy, A.R. Assessment of the malignant potential of cystoplasty. Br J Urol 1989 ; 64 : 489~492.
- 10) DeMay, R.M. Practical principles of cytopathology. Chicago : ASCP Press, 1999.