膀胱非乳頭状上皮内癌およびその境界 病変に関する臨床病理学的研究

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 福 井 巖
(主任: 横川正之教授)

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES OF NON-PAPILLARY CARCINOMA IN SITU AND ITS BORDERLINE LESIONS OF THE URINARY BLADDER

Iwao Fukui

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. M. Yokokawa)

Non-papillary carcinoma in situ and its borderline lesions of the urinary bladder were histologically defined and the clinical features of twenty five patients including 6 with carcinoma in situ, 3 with severe epithelial atypia and 16 with microinvasive cancer were presented.

The incidence of patients with these early lesions in all bladder tumor patients in this clinic was approximately six per cent. Clinical symptoms and endoscopic findings mimicked those of acute or chronic cystitis and they were not suggestive of these early lesions. Urinary cytology showed characteristic appearance, sparse exfoliation of malignant cells, and seemed to be most useful clinical tool for the diagnosis. All 19 patients who received this examination showed positive results. In addition, urinary cytology was also useful for the assessment of response in patients who were given conservative treatments such as irradiation or intravesical chemotherapy and for the detection of subsequent recurrence or malignant progression.

For the accurate histologic diagnosis multiple mucosal biopsies with methylene blue vital staining test was recommended. Four of 5 patients with carcinoma in situ and two of 3 with severe epithelial atypia who received conservative procedures developed microinvasive cancer within 6 to 72 months (mean: 30.5) following the diagnosis. Patients with microinvasive cancer who received surgical treatments, especially conservative methods, showed disastrous results, probably due to the high incidence of submucosal lymphatic permeation. It was, therefore, considered that microinvasive cancer should be histologically differentiated from carcinoma in situ or severe epithelial atypia and should be treated as a deeply invasive cancer, although it is classified into so-called superficial bladder cancer and shows almost similar clinical features as carcinoma in situ or severe epithelial atypia.

要旨: 膀胱癌の初期病変である上皮内癌およびその境界領域の病変について病理組織学的形態を整理して概説し、これをもとにして教室症例の臨床像および臨床経過の検討を行なった。対象とした教室症例は上皮内癌6例、高度異型上皮3例、微小浸潤癌16例の合計25例である。この例数は教室における同期間の膀胱腫瘍全体の6%に過ぎないが、例数の少ない理由の一つは、それらの臨床症状や内視鏡所見に特徴的なものが無いため、日常の臨床で単なる膀胱炎として見逃がされている可能性も考えられた。上皮内癌の診断における尿細胞診の有用性は広く認められているが、教室例においても同様の結果で、高度異型上皮や微小浸潤癌の症例を含め、検査を施行した19例全例に陽性所見を得た。さらに、尿細胞診はこれらの症例に対して膀胱腔内への制癌剤注入療法や放射線療法を施行した際の効果判定やその後の再発ないし悪性進展の判定にも有用であった。臨床経過は、膀胱保存的治療を施行した上皮内癌5例中4例、高度異型上皮3例中2例と高率にその後腫瘍の粘膜下浸潤が認められたが、これに要した期間は診断後6カ月から、長いものでは72カ月で、平均30.5カ月であった。一方、微小浸潤癌の予後は極めて悪く、特に姑息的な手術を施行したものが不良で、そのほとんどが短期間のうちに癌死した。これは微小浸潤癌では、組織学的にリンパ管侵入の頻度が高いことが一因と考えられ

た。膀胱の上皮内癌、高度異型上皮の非浸潤性粘膜病変と微小浸潤癌との差は病理組織像すなわち形態の上では紙一重ともいえることができるが、両者の進展のテンポには大きな差が認められた。

はじめに

どんな癌にもいわば「でき初め」の病変があるはずであり、この時点で発見されれば治療成績の飛躍的な向上が期待できるであろう。子宮頸癌の集団検診の普及は、この癌の治療成績を大きく改善したが、これはその「でき初め」の病変である上皮内癌およびその境界病変がよく分類整理されていたことに負うところが大きい。これはさらに、実地臨床の知見によつて修正され一般に合意を得た分類が完成するに至っている。膀胱癌の領域で同様の初期病変が指摘されたのは1952年、Melicow ら¹⁾によるものが最初であろう。この初期病変に関する研究は、歴史は比較的古い、膀胱癌の多様性と細胞診の普及の遅れのためか、病理学的にも臨床的にもなお未知の部分が多い。本邦においては比較的最近になつて2、3の症例報告をみるにいたつたが、初期病変の臨床像には自然史を初めとしてなお数多くの研究課題が残されている。筆者は、これまでに教室で経験された膀胱癌症例の中から膀胱癌の初期病変を有する症例を選び、臨床病理学的に詳細な検討を加えたのでここに報告する。

対象と方法

1. 非乳頭状初期病変の定義と分類

高度異型上皮 (severe epithelial atypia) : 膀胱粘膜を構成する上皮細胞は過クロマチン核を有し、一見癌細胞に類似した所見を示すが、細胞ならびに核の大小不同は著明ではなく、また、上皮細胞の配列にはなお極性が保たれ、表層へ向つての分化の傾向が認められる場合、これを高度異型上皮と定義した (写真1, 2)。

上皮内癌 (carcinoma in situ) : 核の腫大、核クロマチンの増量など核異型が著明となり、また細胞配列の極性ならびに表層細胞へ向つての分化の傾向の喪失など高度異型上皮に比べより強い上皮の変化を認めた場合、上皮内癌とした。細胞相互の接合も疎であり、一見して無秩序な印象が特徴的である。上皮内癌細胞は小型のことが多いが、大型の悪性細胞を主体とする症例も認められた (写真3, 4)。また、上皮内癌細胞は前述のように細胞間接合が疎であるため、尿中に剝離しやすく、生検標本ではいわゆる denuding cystitis²⁾ の所見をみることも少なくない。しかし、そのような時にも多数の組織切片を作製して、よくさがす上皮の下方増殖巣 (Brunn's nest) の中に浸潤した上皮内癌病変を認めることがある

ので注意を要する (写真5)。また、時には粘膜の基底層に非常に focal な癌細胞の存在を認めた症例もある (写真6)。Yamada ら³⁾, Farrow ら⁴⁾はこれを Paget 病型の上皮内癌と記載している。上皮内癌ならびに高度異型上皮の粘膜下組織には、充血、浮腫やリンパ球浸潤などの炎症所見が多少ともみられるが、その意味については今のところ不明である。

微小浸潤癌 (microinvasive carcinoma) : 上皮内の癌細胞が基底膜を破り、粘膜下への浸潤を示すものであるが、浸潤の深さが粘膜固有層までのものに限定した (写真7)。乳癌や子宮癌では病変の大きさが 5mm 以内のものとか、浸潤の深さが基底膜より 3mm 以内のものとか、厳密な定義が設けられているようであるが、膀胱は伸縮性の臓器であること、また膀胱の病変はしばしば多発性で、粘膜内を伝わつて横への拡がりが見られることから、あえて大きさなどは規定せず、単に筋層には達しない粘膜下の浸潤を示すものを微小浸潤癌と定義した。浸潤様式は、いわゆる tentacular invasion を示すものが少なくなく、粘膜下のリンパ管浸入もしばしば認められた (写真8)。膀胱内腔へ向つての増殖の程度は症例により多少異なるが、多くは明らかな腫瘤状増殖を示さない。ただし、粘膜下層ではリンパ球浸潤をはじめ、充血や浮腫などの炎症性反応は一般に高度で、時には粘膜の著しい凹凸を来すほどである。また、上皮内癌の場合と同様に粘膜上皮は剝脱し、denuding cystitis の状態を示すが、粘膜下のリンパ管内にのみ癌細胞を認めた症例もある (写真9, 10)。このように、リンパ管侵入の頻度が高いため、膀胱に限つてみれば微小浸潤癌のレベルであるにもかかわらず、この時点ですでに転移を起している可能性もある。教室でも1例、初診時に皮膚転移とリンパ節転移を認めた症例を経験している。

2. 対象症例

昭和35年1月より昭和53年12月までの19年間に教室を受診した膀胱腫瘍症例のうち、病理組織学的に高度異型上皮、上皮内癌もしくは微小浸潤癌と診断される病変を示した症例を対象とした。ただし、膀胱にこれらの初期病変を認めても、それが随伴病変であるものは除外した。すなわち、膀胱や腎盂・尿管に尿路上皮性腫瘍の mass を持ち、これらと無関係の膀胱内の部分に同時に初期病変を合併している症例はもちろんのこと、尿路上

皮性腫瘍の既往歴をもつ症例もすべて、今回の研究対象からは除外した。その理由はこれらの初期病変の臨床像、特に自然史が不明確となるのを避けるためであつて、いわば原発性ともいふべき症例のみに限定した。病理組織標本を再検した結果、この条件を満たす症例は、高度異型上皮3例、上皮内癌6例そして微小浸潤癌16例であつた。

結 果

1. 臨床的一般事項

1) 頻度：過去19年間に教室で経験した膀胱の上皮性腫瘍の総数は約400例である。上皮内癌とその境界病変は全例で25例であるから、これら初期病変は膀胱腫瘍全体の6.2%ということになる。年度別にみると1974年以降の最近5年間に発見例が増え、25例中16例(64%)が最近5年間の発見となつている (Fig. 1)。

Fig. 1 Annual Number of Cases with Carcinoma In Situ and its Borderline Lesions

Table 1 Age and Sex

age	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	total
male	1	4	4	7	3	19
female	0	0	1	4	1	6
total	1	4	5	11	4	25

2) 初診時年齢と男女比：初診時年齢は38歳より76歳で、平均55歳であつた。60歳代が11人と最も多かつた。男女比は男19例に対し女6例で、3.2対1であつた (Table 1)。

3) 職業歴と喫煙歴：明らかな化学発癌物質との接触を認めるものはなかつたが、膀胱発癌のリスクが高いと考えられている職業⁹⁾⁷⁾に従事するものが5例に認められた。印刷業が2例、ビニール製造、洋服仕立ておよび

Table 2 Clinical Symptoms

	SEA & CIS	MIC	total
frequency, dysuria	5	7	12 (48%)
frequency, dysuria, hematuria	4	6	10 (40%)
asymptomatic hematuria	0	3	3 (12%)
total	9	16	25 (100%)

SEA : severe epithelial atypia, CIS : carcinoma in situ, MIC : microinvasive carcinoma.

Table 3 Duration of Symptoms from Onset to Diagnosis

	N	mean (range)*
SEA & CIS	9	10 (1-32)
MIC	16	16 (1-72)

*: months

Table 4 Urinalysis

urinary sediment	SEA & CIS	MIC	total
normal	2	0	2
RBC > 5/HPF	3	1	4
WBC > 5/HPF	0	1	1
both > 5/HPF	4	14	18
total	9	16	25

調理士がそれぞれ1例である。喫煙歴については、カルテの記載が明らかな15例中9例(60%)に長期間の喫煙習慣が認められた。

4) 臨床症状 (Table 2)：初発症状は頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状を呈するものが22例(88%)に認められ、無症候性血尿を呈するものはわずか3例のみであつた。上皮内癌と微小浸潤癌との間で症状に大きな違いはみられなかつたが、微小浸潤癌では膀胱炎症状の他に、貧血を呈するものと下腹部の皮膚転移を呈するものがそれぞれ1例認められた。

症状出現から診断までの期間は、上皮内癌と高度異型上皮では1~32カ月(平均10カ月)、微小浸潤癌では1~72カ月(平均16カ月)であつた (Table 3)。

5) 尿所見：30mg %以上の蛋白尿は15例に認められた。尿沈渣所見 (Table 4) は初診時2例が正常所見を示した他は、血尿もしくは膿尿が多少とも認められた。上皮内癌と高度異型上皮の症例では、沈渣に白血球をほとんど認めないものが9例中5例(56%)にみられた

Table 5 Bladder Capacity

	N	< 100	100~200	200~300	300<	mean (ml)
SEA & CIS	9	1	2	5	1	260
MIC	12	3	3	4	2	230
total	21	4	5	9	3	240

Table 6 Endoscopic Findings

	SEA & CIS	MIC	total
inflammatory changes	7	11	18
redening and slight edema	3	5	8
mucosal elevation	1	2	3
velvety or granular patches	3	3	6
small ulcer	0	1	1
tumorous proliferation	1	5	6
no abnormal changes	1	0	1
total	9	16	25

が、微小浸潤癌では16例中15例とほとんどの症例に1視野5個以上の白血球が認められた。

6) 膀胱容量 (Table 5): 初回の膀胱鏡検査の直前に測定した膀胱容量は 50~400ml で平均 240ml であった。高度異型上皮と上皮内癌症例の平均 260ml に対し、微小浸潤癌症例は230ml とやや低容量であった。

7) 内視鏡所見 (Table 6): 初回の検査結果についてみると、25例中18例では程度の差こそあれ、膀胱炎の所見が主体であった。すなわち、限局性もしくは瀰漫性の比較的軽い炎症所見を呈したものの(写真11) 8例、粘膜の凹凸を併なう高度の炎症所見を呈したものの3例、炎症所見に混じって限局性のビロード状ないし顆粒状の粘膜病変がみられたものの(写真12) 6例、および小潰瘍病変が1例であった。しかし、6例では明らかな腫瘍状隆起が認められ、初回の内視鏡検査で膀胱腫瘍と診断された。これら6例の腫瘍状隆起は、大豆大ないし拇指頭大の大きさで、結節状もしくは表面が苔で被われた柔らかい感じの腫瘍などとして認められ、腫瘍周辺部の炎症所見を加味するとおおむね浸潤癌の印象であった。実際、これら6例中5例は微小浸潤癌の症例で、1例が上皮内癌であった。ただし、このような腫瘍状隆起は病理組織所見のところで述べたように、粘膜下の高度の浮腫のために粘膜が著るしく押し上げられ、そのために隆起して見えるわけで、乳頭状癌とは明らかに異なる所見であ

る。内視鏡的に全く異常の認められなかつた症例が高度異型上皮の1例に認められたが、1カ月後の再検査では発赤と細顆粒状の粘膜変化が認められた。

2. 尿細胞診

教室では昭和38年以降、自然尿もしくは生食水による膀胱洗浄液を用いて細胞診検査を行なっている⁹⁾。昭和50年11月までは検体を遠沈し、その沈渣物について染色標本を作製していたが、それ以降は主としてミリポアもしくはニュクリポアフィルター⁹⁾に検体を吸引塗抹し、パパニコラウ染色を施し鏡検している。いずれの方法にしる、昭和38年以降に受診した高度異型上皮3例、上皮内癌5例と微小浸潤癌の11例に細胞診検査を行なつたところ、これら19例全例に陽性の結果 (Papanicolaou の分類で class IVとV) を得ている。しかも、ほとんどの症例では数回くり返し検査を行なっているが、すべて陽性であった。以下に剝離細胞像の特徴を述べるが、膀胱洗浄液による細胞診では多数の細胞が得られるとしても、自然尿による細胞診に比べ、細胞集団での出現頻度や viable な癌細胞が増加し、剝離細胞像の多様性が著明となるので、ここでは自然尿についての検索結果だけについて述べる。

1) 上皮内癌: このものから剝離細胞は孤立散在性に出現することが多い。細胞集団での剝離もみられないわけではないが、せいぜい数個の細胞からなる小さな集団で、細胞相互の接合も非常に疎であるため、弱拡大でみてもかなり特徴的な所見がみられた(写真13)。個々の細胞は類円形で、大きさは正常の移行上皮細胞と同じかやや大きい程度で異型性に乏しいが、核はクロマチンの増量が著明で核・細胞比も大きい。すなわち、細胞形の単調さに比して核異型が目立つのが特徴である(写真14)。しかし、病理組織学的背景から推察できるように、症例によつてはかなり大型で明らかに癌細胞と同定容易な細胞も認められた。

2) 高度異型上皮: 症例が3例と少ないが、このうち2例では hyperchromatic な核を有する小型細胞が主体で、上皮内癌と類似の所見であった(写真15)。しかし、

写真1 高度異型上皮 (B-7708) : hyperchromatic
な核が特徴的であるが、細胞配列には極性が保た
れている。 2.5×20

写真2 高度異型上皮 (B-7820) : 軽度異型から
高度異型への移行を示す部分。 5×20

写真3 上皮内癌 (B-7111) : 小型細胞からなる
上皮内癌。細胞相互の接合は疎で、表層へ向つて
の細胞分化は認められない。 2.5×20

写真4 上皮内癌 (B-7604) : 大型の悪性細胞を
多数混じえ、細胞配列の乱れも強い。 2.5×20

写真5 上皮内癌 (B-7404) : 粘膜の剥脱した
denuding cystitis であるが、上皮の下方増殖巣
(Brunn's nest) の一部に異型細胞が浸潤している。
2.5×10

写真6 上皮内癌 (B-7406) : 上皮の基底層に変
性の強い異型細胞が小集団を形成している。Paget
病型上皮内癌。 2.5×20

写真7 微小浸潤癌（B—7711）：上皮層は剥脱しているが、粘膜下に浅く浸潤した癌細胞が認められる。 2.5×4

写真8 微小浸潤癌（B—7625）：左方の部分ではいわゆる tentacular invasion の傾向がみられる。 2.5×4

写真9 微小浸潤癌（B—7814）：粘膜はすっかり剥脱しているが、粘膜固有層で数カ所リンパ管侵入が認められる。 2.5×10

写真10 同上症例：強拡大5×20

写真11 上皮内癌の内視鏡所見（B—7410）：限局性の発赤と細顆粒状の粘膜変化。

写真12 上皮内癌の内視鏡所見（B—7111）：瀰漫性の炎症所見の中に小丘疹状の隆起がみられる。

写真13 上皮内癌の尿細胞診（B-7410）：過クロマチン核をもつ円形細胞が散在性に出現している。5×10

写真14 同上症例：核クロマチンは増量し、N/C比も大きい。細胞異型はほとんどなく、核異型が目立つのが特徴。5×40

写真15 高度異型上皮の尿細胞診（B-7820）：上皮内癌と大差のない所見。5×40

写真16 高度異型上皮の尿細胞診（B-7605）：この例では細胞集団を形成して剥離し、乳頭状癌の剥離細胞像と類似している。5×40

写真17 微小浸潤癌の尿細胞診（B-7711）：大型の異型細胞が増加し、核異型の程度も上皮内癌より高度である。5×40

写真18 微小浸潤癌の尿細胞診（B-7617）：細胞質内空泡変性を示す大型異型細胞。背景には白血球が多数認められる。5×40

写真19, 20 上皮内癌における **adriamycin** 注入前後の尿細胞診 (B-7410) : 初回の注入前後であるが, わずか2時間で, 剥離細胞の一部は核, 細胞質共に著しい膨化を示す。また, 細胞集団での剥離が増える。19—注入前, 20—注入後。5×40

写真 19

写真 20

写真21, 22 上皮内癌における **mitomycin C** 注入前後の組織像 (B-7604) : 1コースの治療後上皮細胞は変性し, 広範な粘膜の剥脱が認められる。2.5×10

写真 21

写真 22

写真23, 24 微小浸潤癌におけるコバルト60照射前と照射中の尿細胞診 (B-7410) : わずか1500radの照射で核, 細胞質共に著明に膨化している。細胞質の融解像もみられる。23—照射前, 24—照射中。5×40

写真 23

写真 24

写真25, 26 上皮内癌の時と微小浸潤癌に進んだ時の剥離細胞像 (B-7111) : 左
 の上皮内癌の時にくらべ, 明らかに大型の剥離細胞が増加し, 白血球も増えてい
 る. 5×40

写真 25

写真 26

1例では20~30個の細胞からなる集塊も多数認められ、乳頭状癌の剥離細胞像と類似していた(写真16)。

3) 微小浸潤癌: 剥離細胞の出現様式はやはり上皮内癌同様であるが、全体的に上皮内癌よりやや大型の細胞の増加が目立つた(写真17)。また、時には深部浸潤癌を思わせる bizarre な細胞を認める症例もあり、このような場合、背景に白血球が多く汚らしく観察された(写真18)。しかし、稀には小型細胞主体の剥離細胞像を呈するものもみられた。

3. 診断

排泄性腎盂撮影で上部尿路に異常を認めない時は、内視鏡と尿細胞診の所見を併せて考えると膀胱の初期癌を疑うことになるが、生検を行ない確定診断を下さねばならない。しかし、このものでは前述のように内視鏡所見に特徴的なものが少なく、また発赤や顆粒状の変化を呈する粘膜に必ずしも病変が存在するとは限らないので³⁾¹⁸⁾、局在診断が難しく、一度の生検では正確に病変部を採取できない場合がある。教室では25例中4例(16%)が初回の生検では慢性膀胱炎の組織診断となつている。その後、生検を再度行ない、1例では上皮内癌が、3例では微小浸潤癌が発見されているが、このうちの1例は細胞診陽性・内視鏡と組織診陰性の期間が2年間続いたあとにやつと微小浸潤癌の診断が確定した。古い症例で当時は生検といつても疑わしい粘膜1カ所だけの生検であり、当初正確な生検が行なわれていれば上皮内癌の時に診断できていたかもしれない。そこで、内視鏡的生検による正診率を高めるために、1974年以降は蛍光膀胱鏡¹⁰⁾を、1976年以降はメチレンブルー生体染色検査¹¹⁾

を行ない、少なくとも4~6カ所の粘膜生検を行なっている。特にメチレンブルー染色は方法も簡単で、異型上皮の細胞層が厚いほど、また細胞の異型度が高いほど濃染する傾向があるので、denuding cystitis を起しやすいこれら初期病変の生検には非常に有用性が高いことを認めている。方法などについてはすでに報告済みなので詳細は省略する。

4. 治療と臨床経過

1) 上皮内癌 (Fig. 2): 6例に対する治療法はいろいろであるが、膀胱保存的治療で経過をみた5例中4例に診断後平均38カ月で悪性進展が認められた。すなわち、症例1は膀胱内の再発に対しくり返しTURを行なっていたところ、21カ月後単径リンパ節転移が出現し、放射線治療の効無く死亡した。症例2では初回TURの24カ月後、単径リンパ節転移を併なう尿道癌の発生が認められたが、膀胱尿道全摘と術後放射線治療が有効で、10年経過後の現在も再発なく元気に暮している。摘除膀胱には上皮内癌が広範囲に認められた。症例3と5では上皮内癌の診断後、それぞれ72カ月と36カ月で膀胱の微小浸潤癌への進展が認められた。両症例共に放射線治療を行ない、症例5には膀胱全摘を追加した。どちらも放射線治療により、尿細胞診と組織診共に非癌の状態を得たが、症例3はその8カ月後胃癌のため、症例5は手術合併症のため死亡した。症例4は蛍光膀胱鏡により上皮内癌の分布が広範囲に亘ると考えられたため、診断確定後直ちに膀胱全摘術を施行した。摘除膀胱には写真3に示すような上皮内癌が膀胱三角部を中心に広く認められた。症例6には制癌剤 mitomycin C による膀胱腔

Table 7 Clinical Courses of Microinvasive Carcinoma

	alive		died of		total
	well	recurrence	cancer	others	
Surgery					
conservative	0	1*	3	0	4
radical	1	1 [#]	2	2	6
Irradiation					
alone	4	1**	2	2	9
+ total cystectomy	2	0	0	1	3
total	7	3	7	5	22§

*: lung metastases, showing complete remission with chemotherapy.

#: urethral cancer. **: carcinoma in situ of the bladder.

§: including 6 cases with CIS or SEA later developed submucosal invasion.

転移のあつた症例で、他の1例は他因死である。高度異型上皮と上皮内癌から粘膜下浸潤を来した6例を含め、22例について治療法と予後をまとめると Table 7 のようになり、放射線治療群の方が手術療法単独群にくらべ予後良好といえる成績であつた。なお、放射線治療は全例にコバルト60を使用し、術前照射の場合は全骨盤の照射野で 4,000rad/4 週とし、根治照射の場合はこれに膀胱部照射を 2,000rad 追加した。微小浸潤癌の放射線に対する高感受性は放射線治療に併なう尿中剝離細胞の変化をみても明らかであり、大部分の症例はわずか1,000ないし 1,500rad の照射線量の頃より、高度の細胞変性像が認められた。次いで剝離細胞数は減少し、やがて陰性化するという経過を示した(写真23, 24)。また、放射線療法施行後に膀胱全摘を行なつた2症例の摘除膀胱には病理学的に明らかな癌組織は全く認められなかつた。

考 察

膀胱の上皮内癌についての最初の臨床病理学的報告は1952年、Melicow ら²⁾によつて行なわれた。尿路上皮の Bowen 病とも記され、17例が報告されているが、このものは前癌というより癌そのものであり、不十分な治療では悲惨な結果を招くことになるので、根治的な治療が必要と説かれている。その後はしばらく膀胱上皮内癌についての記載はみられなかつたが、1964年、Melamed ら¹²⁾によつて25例の報告がなされて以降、欧米においては徐々に報告例も増えてきており、上皮内癌は浸潤癌の初期像であるという見解は定着したように思われる^{13)~17)}。しかし、他臓器癌とくに子宮頸癌などにくらべれば、全体の症例数ははるかに少なく、また、境界病変を含めての検討もあまり行なわれているとはいえない。

本邦においては未だ2, 3の症例報告をみるのみで^{18) 19)}、しかも上皮内癌として報告されているものの中には、すでに粘膜下浸潤を示す症例も少なからず含まれており、病理学的定義にあいまいな点があるためその自然史は不明となり、結果として治療方針も定まらないというのが現状である。

そこで、上皮内癌とその境界領域の病変について病理学的定義を明確にし、聊かでもその臨床像を明らかにすべく、症例数は十分とはいえないが過去19年間に教室で経験した原発性の上皮内癌およびその境界領域の病変を認めた症例についての検討を行なつたわけである。以下、一般的臨床事項、尿細胞診ならびに臨床経過について考察を加える。

なお、このような原発性上皮内癌とは別に、いわばすでに出来あがつた膀胱癌に随伴しても初期病変はしばしば認められる。いわゆる multiple random biopsy や膀胱全摘標本についての詳細な病理学的研究によれば、上皮内癌や異型上皮が膀胱に随伴して認められる頻度は57~100%と非常に高いものとなつている^{20)~22)}。これらの結果からも上皮内癌や異型上皮は膀胱癌の初期病変であろうと考えられているわけであるが、本論文では先に述べたように、原発性ともいうべき症例の臨床像ならびに自然史を明らかにするのが目的であるから、このような随伴所見としての初期病変については触れなかつた。

1. 一般的臨床事項

1) 頻度：上皮内癌型の腫瘍については、その報告例が少ないほどに稀なものではないだろうという意見もあるが²³⁾、Utz ら¹³⁾は2,300例の原発性膀胱癌の2.7%に上皮内癌を認めたに過ぎない。教室でも上皮内癌は膀胱の上皮性腫瘍全体の1.5%、高度異型上皮と微小浸潤癌を加えても6.2%を占める程度に過ぎなかつた。ただし、最近5年間に於いて発見例の増加が著しいが、これは患者の発生数が増加したと考えるより、これまでは往々にして見逃がされていた患者の早期発見率が上つたためと考えた方が良さそうである。というのは、最近の症例の中には、細胞診陽性・内視鏡陰性ということで市中病院から紹介されて受診するものが少なくないからで、今後も尿細胞診の普及が開業医のレベルにまで進めば、さらに早期発見例は増加しよう。欧米の報告もそのほとんどが尿細胞診により発見されている。

2) 年齢：上皮内癌の発生年齢は通常の膀胱腫瘍とくらべ大きな違いはない。Utz ら¹³⁾の報告した62例の上皮内癌のうち76%は60~70歳代が占めており、最近同じ

Mayo Clinic から Farrow ら¹⁷⁾の報告した69例でもその平均年齢は63.1歳となつている。教室の上皮内癌症例と境界病変症例を含めた25例でも60～70歳代が60%を占めていた。

3) 男女比: 文献的には上皮内癌では男における発生頻度が著しく高く、男女比は Melamed ら¹²⁾や Utz ら¹³⁾によると5対1, Farrow ら¹⁷⁾によると10対1となつている。Riddle ら¹⁶⁾の36例では女はわずか2例に過ぎない。その理由は明らかではないが、教室例では3.2対1と通常の膀胱癌における男女比と大差なかつた。

4) 臨床症状: 上皮内癌では頻尿、排尿痛、下腹痛などの膀胱刺激症状を呈する症例がほとんどで、いわゆる乳頭状腫瘍のように無症候性血尿を主訴とするものは極めて少ない。Farrow ら¹⁷⁾の69例中54例(78%)は膀胱炎症状を訴え、無症候性血尿は6例にみられたに過ぎない。しかも、8例は全く無症状で、これらは顕微鏡的血尿に対して尿細胞診が行なわれて発見された症例である。教室例でも88%は膀胱炎症状が主体であつた。難治性の膀胱炎はうに及ばず、男における膀胱炎症状では常に癌の潜伏を疑い、積極的に尿細胞診を行なう必要がある。初発症状から診断までの有症状期間は、Farrow ら¹⁷⁾は平均32カ月と報告しているが、教室例では上皮内癌が10カ月、微小浸潤癌が16カ月とやや短かつた。

5) 尿所見: 顕微鏡的血尿もしくは血膿尿は多少ともほとんどすべての症例にみられる¹²⁾¹³⁾²³⁾²⁴⁾。しかし、細菌感染はさほど多いものではなく、無菌性膿尿を呈する場合は尿路結核も疑われている²³⁾²⁴⁾。もちろん、尿の結核菌培養は行なわれても陰性である。自験例で興味あることは、尿沈渣に白血球を認めなかつた6例のうち5例は非浸潤性の上皮内癌か高度異型上皮の症例であり、微小浸潤癌では94%に膿尿が認められたことである。尿沈渣に白血球を認めない時は腫瘍の粘膜下浸潤もない可能性が高いといえよう。

6) 膀胱鏡所見: 上皮内癌では境界不明瞭の斑状の炎症所見、すなわち充血や浮腫を伴う顆粒状もしくはcobble stone 状の粘膜などと表現されている¹²⁾¹³⁾。時には全く異常所見の認められない症例もあり¹⁰⁾¹⁷⁾、普通は膀胱腫瘍の診断に最も有用な内視鏡も、上皮内癌の診断にはそれほど威力を発揮するとはいえない。しかし、症例によつては浸潤癌と紛らわしい著明な粘膜の凹凸を示す場合も報告されており、Kulatilake ら¹⁴⁾は5例の上皮内癌のうち3例にそのような所見を認めたという。教室例でも、高度異型上皮と微小浸潤癌を含め大部分は炎症

所見を呈したが、明らかな腫瘍隆起を認めたものが、上皮内癌に1例、微小浸潤癌には5例にみられた。ただし、これは前述したように粘膜下の浮腫が嵩じて腫瘍状にみえるわけで、浸潤の有無によつて粘膜下の炎症性反応は多少異なるものと思われた。このように、上皮内癌型の腫瘍の内視鏡所見は一樣とはいえないが、Kulatilake ら¹⁴⁾、Yates-Bell ら¹⁵⁾は症例ごとに異なるのみならず、同一症例でも時間の経過によつてしばしば違った様相を呈すると述べている。

2. 尿細胞診

上皮内癌における細胞診の陽性率は著しく高い。Voutsas ら²⁵⁾は20例の上皮内癌全例に陽性で、診断の助けとなつたという。しかも、このうち8例ではその剝離細胞学的特徴から、ただ陽性という所見にとどまらず、上皮内癌の診断までもが可能だつたと述べている。Farrow ら¹⁷⁾は6年間に35,000人の外来患者に尿細胞診を行ない、内視鏡的には腫瘍を認めない106人に細胞診陽性で、そのうち69人に生検で上皮内癌の診断を得たという。このように、上皮内癌では内視鏡よりはるかに細胞診の方に診断的価値が高い。これは、上皮内癌では癌細胞相互の接合が疎であるため、尿中への細胞剝離が容易に起るからで、従つて病変は小さくとも陽性率は高くなるわけである。上皮内癌から進んだタイプの腫瘍として報告されている Smith ら²³⁾の“bladder cancer simulating chronic cystitis”や長山ら²⁴⁾の“silent bladder cancer”においても同様に細胞診が診断の助けとなつている。教室例でも細胞診検査を施行した上皮内癌5例、高度異型上皮3例、微小浸潤癌11例の全例に細胞診陽性であり、上皮内癌型の腫瘍においては尿細胞診は最良の診断法といふことができよう。また、その孤立散在性の細胞剝離という特徴は、細胞集団を形成して剝離する傾向の強い乳頭状腫瘍と異なり、両者の識別の一助となり得る²⁵⁾²⁶⁾。一方、剝離細胞学的に上皮内癌と微小浸潤癌を鑑別できないか興味のもたれるところであるが、微小浸潤癌では背景に白血球が多く、剝離細胞にもより大型の悪性細胞が増加してくるという傾向はあるものの、逆の場合もあるので一概に可能とはいえない。ただし、教室の上皮内癌症例中2例(症例3と5)はそれぞれ6年間と3年間、尿細胞診で経過を追つたところ、両者共に微小浸潤癌の組織所見を得る2, 3カ月前から剝離細胞の大型化や核異型の増強が認められ、細胞診上、悪性進展が強く疑われた(写真25, 26)。このように、個々の症例について経時的に細胞像の変化をみることは、経過観察中の

悪性進展を知る上で役に立つものと思われた。また、注入療法や放射線療法による治療効果をみる上でも、細胞診が非常に有用な武器となるのも前述した通りである。

3. 治療と臨床経過

1) 高度異型上皮と上皮内癌：これらは内視鏡的に局在診断が難しいことおよび多中心性発生の傾向が強いことの2点から、膀胱保存手術は多くの場合無効である。事実、Utz ら¹³⁾のTURを主体として治療した62例の上皮内癌では、再発率は82%でしかも37例は5年以内に浸潤癌に進展し、24例が死亡したというし、Melamed ら¹²⁾も25例中9例が8~67カ月後に浸潤癌に進んだと述べている。教室例でも保存的手術を施行した上皮内癌と高度異型上皮の8例中6例に6~72カ月後、平均30.5カ月で粘膜下への浸潤が認められた。従つて、手術療法ならば膀胱全摘術のみが有効な方法と思われる。しかし、一方で上皮内癌のすべてが浸潤癌になるとは限らないし、また浸潤癌に進むものもそれに要する期間は長いものでは5年以上を要するわけであるから¹²⁾、患者の不便さをも考えると上皮内癌と診断後、即膀胱全摘という治療方針には中々踏み切り難いというジレンマもある。そこで、放射線治療や制癌剤の膀胱腔内注入療法などが行なわれているわけであろうが、上皮内癌にとつて放射線の立場はどうも悲観的といえる。Kulatilake ら¹⁴⁾は5例に放射線治療を行ない、1例が癌死、2例が他因死、2例では上皮内癌が再発したと述べ、Riddle ら¹⁵⁾も11例のうち7例が平均3.5年で癌死し、3例が他因死、1例のみが再発なく生存という不良な成績を報告している。Farrow ら¹⁷⁾も術前照射に膀胱全摘を併用した3例全例に上皮内癌の残存を認めたという。一方、制癌剤の膀胱腔内注入療法についてみると、まだ報告は少ないがかなり期待が持てそうである。Farrow ら¹⁷⁾は thio-tepa を用いて本療法を行ない、follow up のできた14例を報告している。注入回数は3~21回と少なく、経過観察の期間も平均28カ月と短いが、1例を除いて浸潤癌への進展はみられなかつたという。Jakse ら²⁷⁾は6例の上皮内癌に adriamycin を用いて治療を行ない、3例に細胞診と組織診共に寛解をみたという。森ら¹⁸⁾も thio-tepa もしくは mitomycin C を用いて有効な所見を得ている。教室における結果も良好であり、高度異型上皮や上皮内癌に対しては今後さらに症例を重ねて検討すべき治療法と思われる。ただし、治療を中止すると2、3カ月で再発すると思われるので、細胞診や組織診の陰性化がみられても、その後も再発予防を目的としての維持療法

が必要と思われた。

2) 微小浸潤癌：これまで微小浸潤癌という名前ではまとまつた報告はみられないが、Smith ら²³⁾や長山ら²⁴⁾が膀胱炎類似の膀胱癌として報告した症例のうち、浸潤が粘膜下までの浅いものが微小浸潤癌といえる。その予後を見ると、膀胱保存手術では極めて不良な結果であり、膀胱全摘術がすすめられている。しかし、膀胱全摘を行なつても、Smith らの8例中3例が死亡し、長山らの3例全例に骨盤内リンパ節への転移が認められており、膀胱全摘を行なつたからといって安心はできない。教室例における手術成績もほぼ同様であり、微小浸潤癌はその名の示すように病理学的には表在癌であるものの、その malignant potential は著るしく高い。その一因としてはリンパ管侵入の頻度が高いことが原因と思われる。従つて、微小浸潤癌は臨床的にはむしろ深部浸潤癌なみに扱い、治療としては手術に加え放射線や化学療法などとの合併療法が必要と思われた。

結 語

膀胱癌の初期病変である上皮内癌およびその境界領域の病変について病理組織学的定義を述べ、かつ臨床像についての検討を行なつた。このものは臨床症状や内視鏡所見に特徴的なものがなく、尿細胞診なくしては診断が難しいこと、および初期病変とはいうもののその後の臨床経過が悪性であるという点で重要な疾患である。その臨床病理所見をより明確にし、より良い治療法を確立するためにはさらに多数の症例についての検討が必要であるが、そのためには尿細胞診を積極的に行ない、日常の臨床で見逃がさないように心がけることが肝腎である。

稿を終るにあたり終始御指導、御校閲を戴いた恩師横川正之教授、ならびに病理学的、細胞学的所見に関して種々御懇篤なる御指導を戴いた独協医科大学第一病理学教室山田喬教授に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第43回日本泌尿器科学会東部連合総会ならびに第38回日本癌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Melicow, M.M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasm in total cystectomy. *J. Urol.*, **68**, 261—279, 1952.
- 2) Melicow, M.M. and Hollowell, J.W.: Intra-urothelial cancer: Carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: Discussion of thirty cases. *J. Urol.*, **68**, 763—772, 1952.

- 3) Elliott, G.B., Moloney, P.J., and Anderson, G.H.: "Denuding cystitis" and in situ carcinoma. *Arch. Pathol.*, **96**, 91—94, 1973.
- 4) Yamada, T., Yokokawa, M., Mitani, G., Inada, T., Ohwada, F. and Fukui, I.: Two different types of cancer development of the human urinary bladder with different prognosis. *Jap. J. Clin. Oncol.*, **5**, 77—90, 1975.
- 5) Farrow, G.M., Utz, D.C. and Rife, C.C.: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res.*, **36**, 2495—2501, 1976.
- 6) Case, R.A.M.: Tumors of the urinary tract as an occupational disease in several industries. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.*, **39**, 213—235, 1966.
- 7) Cole, P., Hoover, R. and Friedell, G.H.: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer*, **29**, 1250—1260, 1972.
- 8) 稲田俊雄: 膀胱腫瘍の剥離細胞診. *日泌尿会誌*, **58**, 156—175, 1967.
- 9) Barrett, D.L. and King, E.B.: Comparison of cellular recovery rates and morphologic detail obtained using membrane filter and cytocentrifuge techniques. *Acta Cytol.*, **20**, 174—180, 1976.
- 10) Whitmore, W.F. Jr. and Bush, I.M.: Ultra-violet cystoscopy. *J.A.M.A.*, **203**, 1057—1059, 1968.
- 11) 福井 巖, 大和田文雄, 牛山武久, 和久井守, 当真嗣裕, 三谷玄悟, 横川正之, 山田 喬: 膀胱腫瘍に対するメチレンブルー生体染色検査, 特に早期癌局在診断への有用性について. *臨泌*, **31**, 607—614, 1977.
- 12) Melamed, M.R., Voutsas, N.G. and Grabstald, H.: Natural history and clinical behaviour of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer*, **17**, 1533—1545, 1964.
- 13) Utz, D.C., Hanash, K.A. and Farrow, G.M.: The plight of the patients with carcinoma in situ of the bladder. *J. Urol.*, **103**, 160—164, 1970.
- 14) Kulatilake, A.E., Chisholm, G.D. and Olsen, E.G.J.: In situ carcinoma of the urinary bladder. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **63**, 95—97, 1970.
- 15) Yates-Bell, A.J.: Carcinoma in situ of the bladder. *Brit. J. Surg.*, **58**, 359—364, 1971.
- 16) Riddle, P.R. and Pugh, R.C.B., et al.: Flat carcinoma in situ. *Brit. J. Urol.*, **47**, 829—833, 1976.
- 17) Farrow, G.M., Utz, D.C., et al.: Clinical observations on sixty nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res.*, **37**, 2794—2798, 1977.
- 18) 森 義則, 清原和久, 伊藤泰二, 建石竜平, 松田 実: 膀胱上皮内癌, 膀胱炎との鑑別が困難であった症例. *日泌尿会誌*, **65**, 808—815, 1974.
- 19) 中野 博, 藤井元広, 石野外志勝, 松浦博夫: 慢性膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱上皮内癌の3例. *泌尿紀要*, **24**, 417—427, 1978.
- 20) Koss, L.G., Nakanishi, I. and Freed, S.Z.: Nonpapillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders. *Urology*, **9**, 442—455, 1977.
- 21) Schade, R.O.K. and Swinney, J.: Precancerous changes in bladder epithelium. *Lancet*, **2**, 943—946, 1968.
- 22) Cooper, P.H., Waisman, J., Johnston, W.H. and Skinner, D.G.: Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, **31**, 1055—1060, 1973.
- 23) Smith, J.C. and Badenoch, A.W.: Carcinoma of the bladder simulating chronic cystitis. *Brit. J. Urol.*, **37**, 93—99, 1965.
- 24) 長山忠雄, 片海七郎: いわゆる silent bladder cancer について. *日泌尿会誌*, **63**, 427—437, 1972.
- 25) Voutsas, N.G. and Melamed, M.R.: Cytology of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer*, **16**, 1307—1316, 1963.
- 26) 山田 喬, 横川正之, 福井 巖他: 膀胱上皮内および早期浸潤癌の剥離細胞診とその病理組織学的背景. *日臨細会誌*, **16**, 32—42, 1977.
- 27) Jakse, G. and Hofstädter, F.: Intravesical doxorubicin hydrochloride in the management of carcinoma in situ of the bladder. A preliminary report. *Eur. Urol.*, **6**, 103—106, 1980.

(1981年3月10日受付)