膀胱粘膜上皮の非腫瘍性組織変化に関する検討

第2報: バルーンカテーテル留置による影響

国立善通寺病院泌尿器科 (医長: 米田文男)	山 本 晶 弘 米 田 文 男
徳島大学医学部第2病理 (主任: 大塚 久教授)	赤 木 郷

HISTOLOGICAL STUDIES ON NON-NEOPLASTIC LESIONS OF THE URINARY BLADDER EPITHELIUM

Second Report: The Influence of Indwelling Catheterization

Akihiro Yamamoto and Fumio Yoneda

Department of Urology, Zentsuji National Hospital, Kagawa, Japan
(Chief: F. Yoneda)

Go Akagi

Second Department of Pathology, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan
(Director: Prof. H. Otsuka)

Histopathological changes of the bladder epithelium in 33 male and 2 female patients treated with indwelling catheterization was studied by mucosal biopsies. The duration of indwelling catheterization ranged from 1 month to 9 years, with an average of 2 years and 5 months. Dysplasia and hyperplasia were detected in 5 (14.3%) and 8 (22.9%) of 35 cases, respectively. Squamous metaplasia, columnar metaplasia, Brunn's nests and cystitis glandularis were seen in 5 (14.3%), 4 (11.4%), 13 (37.1%) and 3 (8.6%) of cases, respectively. Cuboidal metaplasia was found in only one case. Lymphocytic infiltration in the lamina propria was observed in all cases. Dysplasia and squamous metaplasia were not detected in patients with indwelling catheterization for less than 1 year. Compared with patients free from catheters, dysplasia, hyperplasia and columnar metaplasia were more frequent in patients with catheterization. In male patients with catheterization, the incidence of squamous metaplasia was also high. Since some of these lesions are considered to be premalignant conditions, patients with long-term indwelling catheterization should be examined periodically by cytology and cystoscopy.

要旨: バルーンカテーテル留置中の35例に対し膀胱生検を施行し、粘膜上皮の病理組織学的変化を検討した。35例中男性33例、女性2例で、留置期間は1カ月より9年まで、平均2年5カ月であった。

全例腫瘍変化はみられず、Brunn's nestsが13例(37.1%)に、以下hyperplasia 8例(22.9%), dysplasia, squamous metaplasia各5例(14.3%), columnar metaplasia 4例(11.4%), cystitis glandularis 3例(8.6%), cuboidal metaplasia 1例(2.9%)がみられた。また全例粘膜固有層のリンパ球浸潤がみられたが、留置期間が1年以下の症例に著明なものが多く、留置して1年までは著明な炎症が起きるが、それを過ぎると軽減するものと考えられた。またdysplasiaとsquamous metaplasiaは留置期間が1年以下の症例ではみられず、この2つの変化は短期間では発生しないことが推測された。

第1報で報告したカテーテル非留置症例の結果と比較すると、留置群においてdysplasia, hyperplasia, columnar metaplasiaが有意に高頻度でみられた。また男性のsquamous metaplasiaも留置群で高頻度でみられた。これらの変化はpre malignantと考えられているため、長時間のバルーンカテーテル留置症例に対しては定期的な尿細胞診、膀胱鏡等の検査が必要であり、そして、まず可能な限り長期間の留置を避ける努力をすることが肝要と思われる。

はじめに

泌尿器科疾患において時に長期間のバルーンカテーテル留置を余儀なくされる場合がある。その膀胱粘膜に及ぼす影響についての系統的な報告は少ないが、膀胱癌の発生頻度が高くなるという報告が散見される¹⁾²⁾。今回われわれはバルーンカテーテル留置患者35例の膀胱粘膜の病理組織学的変化を生検により検討したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

国立善通寺病院において昭和56年に膀胱内バルーンカテーテル留置中の35例を対象とした。男性33例、女性2例で、年齢は57歳より93歳、平均年齢75.3歳であった。バルーンカテーテル留置が必要となった疾患は、前立腺肥大症26例、神経因性膀胱7例、前立腺癌2例であった。留置方法は経尿道的留置33例、膀胱瘻2例であった。留置期間は最短1ヵ月より最長9年間までで、35例の平均期間は2年5ヵ月であった。膀胱生検法は膀胱鏡検査を施行し膀胱三角部または側壁の粘膜を生検鉗子にて1～2カ所採取し、H.E.染色を行った。病理組織学的変化として第1報³⁾と同様に Koss, L.G.: Tumors of the Urinary bladder. Atlas of Tumor Pathology. Second series, AFIP.⁴⁾に従い Brunn's nests, cystitis glandularis, squamous metaplasia, columnar metaplasia, cuboidal metaplasia, hyperplasia, dysplasia を観察し、さらにリンパ球浸潤の程度を Ito⁵⁾らの分類に従い grade 1～3に分けた。また統計学的有意差は χ^2 検定によった。

結 果

膀胱鏡的にも病理組織学的にも腫瘍性病変は認められなかった。35例中最も頻度が高った変化は Brunn's nests で13例 (37.1%) にみられた。以下 hyperplasia

8例 (22.9%) , dysplasia, squamous metaplasia 各5例 (14.3%) , columnar metaplasia 4例 (11.4%) cystitis glandularis 3例 (8.6%) , cuboidal metaplasia 1例 (2.9%) がみられた。結局35例中23例 (65.7%) に以上述べた変化のいずれかがみられた。リンパ球浸潤は全例にみられ、grade 1, 16例 (45.7%) , grade 2, 15例 (42.9%) , grade 3, 4例 (11.4%) であった。

次にこれらの変化とバルーンカテーテル留置期間との関係を Table 1 に示す。Brunn's nests は1ヵ月より4年8ヵ月まで、hyperplasia は1ヵ月より9年までと広い範囲にみられ、明らかな留置期間との関係は認められなかった。それに対し、dysplasia, squamous metaplasia は各5例ずつみられたが、いずれも1年以下の症例は認められず、これらの変化が短期間では発生しないことが推測された。その他 columnar metaplasia, は7ヵ月2例、1年3ヵ月、4年8ヵ月各1例に、cystitis glandularis は7ヵ月に1例、4年8ヵ月に2例、cuboidal metaplasia は1年3ヵ月に1例みられた。なお前立腺癌のため抗男性ホルモン療法を施行した2例ともに squamous metaplasia がみられた。

リンパ球浸潤と留置期間との関係をみると1年以下の13例では grade 1 は4例と少なく、grade 2, grade 3 が多かったが、1年を越える22例の中では grade 1 12例、grade 2 10例であり grade 3 はみられなかった。以上の結果よりバルーンカテーテルを留置して1年までは著明な炎症が起きるが、それを過ぎると炎症が軽減するものと考えられる。

次にわれわれが第1報³⁾で報告したバルーンカテーテル非留置132例の膀胱生検の結果とこれらの病理組織学的変化につき比較検討を行った (Table 2)。dysplasia, hyperplasia は非留置群では132例中それぞれ

Table 1 Summary of 35 patients treated with indwelling catheterization

Histologic finding in bladder	No. of Pts. / Duration		
	<1 y. (M:12, F:1)	1-3 y. (M:14, F:0)	4 y. < (M:7, F:1)
Brunn's nests	6 (46.2%)	5 (35.7%)	2 (25.0%)
Hyperplasia	3 (23.1%)	3 (21.4%)	2 (25.0%)
Dysplasia	0	2 (14.3%)	3 (37.5%)
Squamous metaplasia	0	2 (14.3%)	3 (37.5%)
Columnar metaplasia	2 (15.4%)	1 (7.1%)	1 (12.5%)
Cystitis glandularis	1 (7.7%)	0	2 (25.0%)
Cuboidal metaplasia	0	1 (7.1%)	0
Grade of lymphocytic infiltration			
Grade 1	4	8	4
Grade 2	5	6	4
Grade 3	4	0	0

Table 2 Comparison of various epithelial lesions between patients with and without indwelling catheterization

	With catheterization (35cases)	Without catheterization (132cases)
	No. cases (%)	No. cases (%)
Brunn's nests	13 (37.1)	52 (39.4)
Hyperplasia	8 (22.9)	13 (9.8)
Dysplasia	5 (14.3)	5 (3.8)
Squamous metaplasia	5 (14.3)	16 (12.1)
Columnar metaplasia	4 (11.4)	2 (1.5)
Cystitis glandularis	3 (8.6)	21 (15.9)
Cuboidal metaplasia	1 (2.9)	1 (0.8)

	With catheterization (33cases)	Without catheterization (55cases)
	No. cases (%)	No. cases (%)
Squamous metaplasia in men	5 (15.2)	2 (3.6)

Fig. 1 Hyperplasia. An increased of cell layers without cellular atypia ×200

Fig. 2 Columnar metaplasia. Transitional epithelium is replaced by columnar cells ×400

れ5例(3.8%), 13例(9.8%)であるのに対し、留置群では35例中5例(14.3%)と8例(22.9%)で、有意に留置群で高い頻度に認められた(それぞれ $p<0.01$, $p<0.02$)。さらに columnar metaplasia も、非留置群では2例(1.5%)に対し留置群4例(11.4%)と後者で有意に高頻度に認められた($p<0.01$)。

hyperplasia, columnar metaplasiaをFig. 1, 2に示す。squamous metaplasiaは非留置群においても女性では比較的良好にみられるため、男女合わせると両群間に明らかな差は認められないが、男性のみを比較すると非留置群では55例中2例(3.6%)であるのに対し、留置群では33例中5例(15.2%)と留置群で有意に高かった($p<0.05$)。そのうち2例は抗男性ホルモン療法を施行していた。またいわゆる leukoplakia⁹⁾はみられなかった。Brunn's nestsは両群間に明らかな頻度の差はなく、cystitis glandularisは逆に非留置群でやや

高かった。
cuboidal metaplasiaは両群とも1例ずつでまれな変化であった。

考 察

脊髄損傷患者で長期間カテーテルを留置していた症例に膀胱癌、特に squamous cell carcinomaが多いという報告がみられる¹⁾²⁾。さらに Kaufman¹⁾らは squamous metaplasia について、カテーテル非留置患者では20%にみられたのに対し、10年以内留置例では42%に、10年以上留置ではその80%にみられたと報告している。また、Broecker ら²⁾は脊損患者1,052例のうち膀胱癌を10例に認め、一般の頻度よりかなり高かった事より同様の検討を行っている。それによると10年以上カテーテルを留置している50例のうち carcinomaは全くみられなかったが、squamous metaplasiaが11例(22%)に認められ、cystitis glandularis

が4例(8%), leukoplakiaが1例, さらに hyperplasia が15例(30%)に認められたと報告している。一般に squamous metaplasia は女性では比較的良好にみられるも, 男性ではまれであるといわれているが³⁾⁵⁾⁶⁾, 今回のバルーンカテーテル留置症例では33例中5例(15.2%)にみられた。5例中2例は前立腺癌のため抗男性ホルモン療法を施行している。女性ホルモンによりこの変化が起り易くなるという報告もあり⁴⁾, バルーンカテーテルによる機械的刺激に加えて, 抗男性ホルモン療法の影響も否定できない。また留置期間が1年以下の症例にはこの変化はみられず squamous metaplasia の発生にはかなりの期間が必要と思われる。

dysplasia, hyperplasia は非留置群に比較し明らかに留置群で高頻度にみられた。dysplasia は premalignant と考えられ膀胱癌患者では非腫瘍部粘膜にもしばしばみられる⁴⁾⁷⁾。われわれの経験した dysplasia の5例をみると比較的長期間留置例が多く, 1年以下の症例にはみられなかった。5例とも mild-moderate dysplasia であったため特に処置は行っていないが, 尿細胞診等による十分な follow up が必要と思われる。hyperplasia は一般には可逆性変化で, 多くは原因が除去されれば, 正常粘膜に戻り, 一部のものが腫瘍性変化に移行すると考えられている⁸⁾。バルーンカテーテル留置症例においてはたえず刺激が加わっており, 後者の経過をたどる可能性も考えられる。

columnar metaplasia も留置群において明らかに高頻度にみられた。

以上の結果より dysplasia, hyperplasia, columnar metaplasia はバルーンカテーテル留置による機械的刺激と炎症により発生しやすくなると考えられ, さらに男性の squamous metaplasia もその可能性が考えられる。一方 Brunn's nests, cystitis glandularis の出現頻度は非留置群と比較すればむしろ低値をしめしていた。しかし辻ら⁹⁾は家兎膀胱内結石挿入実験を行い, 結石挿入後, 9日後にはすでに炎症が慢性化に傾くと共に上皮の陰窩増殖がはじまっているとのべており異物による早期の陰窩形成を示唆している。

cuboidal metaplasia は非留置群と同様, 留置群も1例みられたのみでまれな変化であった。

今回, われわれの得た結果は膀胱の1, 2カ所のための生検によるものであり, 多くの結論を出す事は困難である。しかし premalignant lesions と考えられてい

る dysplasia, hyperplasia および男性の squamous metaplasia の頻度が非留置群に比較して高かったことより, バルーンカテーテル長期留置症例では, その点を考慮した follow up が必要であると考えられる。従ってこのような症例では定期的な尿細胞診を行い, 適宜, 膀胱鏡, 生検等を施行することが必要であり, 可能なかぎり長期間バルーンカテーテルの留置をさける努力をすることが肝要と思われる。

まとめ

バルーンカテーテル留置中の35例に膀胱生検を施行し, その病理組織学的変化を検討した。

1) 癌の発生は認められず, 最も多い変化は Brunn's nests で13例(37.1%)にみられた。以下 hyperplasia 8例(22.9%), dysplasia, squamous metaplasia 各5例(14.3%), columnar metaplasia 4例(11.4%), cystitis glandularis 3例(8.6%)がみられ, cuboidal metaplasia は1例(2.9%)にみられたのみであった。リンパ球浸潤は全例にみとめられた。

2) dysplasia, squamous metaplasia は留置期間が1年以下の症例にはみられなかった。

3) 非留置群の変化と比較すると, dysplasia, hyperplasia, columnar metaplasia は留置群で明らかに高頻度にみられ, 男性の squamous metaplasia もその可能性が考えられた。

(本論文の要旨は第70回日本泌尿器科学会総会において発表した。稿を終えるにあたり, 御校閲をたまわった徳島大学第二病理学教室大塚久教授に深謝します。)

文 献

- 1) Kaufman, J.M., et al.: Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J. Urol.*, 118, 967—971, 1977.
- 2) Broecker, B.H., et al.: Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J. Urol.*, 125, 196—197, 1981.
- 3) 山本晶弘, 他: 膀胱粘膜上皮の非腫瘍性組織変化に関する検討。第1報: 132生検例について。日泌尿会誌, 000, 000—000, 0000.
- 4) Koss, L.G.: Tumors of the urinary bladder. *Atlas of Tumor Pathology. Second series, Armed Forces Institute of Pathology, Washington*, 1975.
- 5) Ito, N., et al.: Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. *Acta Pathol. Jpn.*, 31, 545—557, 1981.
- 6) Wiener, D.P., et al.: The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J.*

Urol., 122, 317—321, 1979.

- 7) Heney, N.M., et al.: Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. J. Urol., 120, 559—560, 1978.
- 8) 村崎元五：膀胱癌発生過程の経時的変化とくにその前癌変化に関する実験的研究。名市大医誌, 29,

112—127, 1978.

- 9) 辻 一郎, 黒田恭一, 高瀬吉雄：尿路上皮化生の研究。(第2報). 家兔膀胱内結石挿入実験。日泌尿会誌, 42, 306—312, 1951.

(1983年8月10日受付)