膀胱腫瘍の臨床病理学的研究

第1編 mapping による腫瘍の浸潤増殖様式の定量化解析の試み

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

堀 夏樹* 木下 修隆 杉村 芳樹

田島 和洋 栃木 宏水 川村 寿一

福井医科大学病理学教室 (主任: 中久木和也教授)

白石 泰三

THE CLINOCOPATHOLOGICAL STUDY OF BLADDER TUMOR

1. The Study and Attempt to Clarify the Growing Mode of Tumor Quantitatively Evaluated by Mapping Histology

Natsuki Hori, Nobutaka Kinoshita, Yoshiki Sugimura,

Kazuhiro Tajima, Hiromi Tochigi and Juichi Kawamura

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

(Director: Prof. J. Kawamura)

Taizo Shiraishi

From the Department of Pathology, Fukui Medical University

(Director: Prof. K. Nakakugi)

Histological mapping of the bladder was performed in 42 surgical total cystectomy specimens. Removed bladders were opened by an anterior incision according to the general rule for clinical and pathological studies on bladder cancer of Japanese Urological Association. Fixed tissue was cut into 5×20mm sized blocks. The areas of blocks including the tumor tissue and comprising histologically identified cancer cells were measured.

There were no significant differences among groups pT1, 2, 3 and 4 in clinical tumor areas. In pT2, 3 and 4 groups the areas of blocks comprising cancer cells histologically were greater than that of the clinical tumor. Every specimen showed diffuse epithelial abnormalities such as proliferative cystitis, squamous cell metaplasia and other degenerative changes. The blocks had evidence of these changes were occupied to equal or surpass the blocks comprising the cancer cells. These areas in groups pT3 and 4 were significantly greater than that of pT1 and 2. The tumor invaded progressively to the deep muscle layer of bladder had marked tendency to spread diffusely.

要旨: 膀胱癌42例 (男女比 6:1) の全摘標本 mapping をおこない、腫瘍の浸潤増殖様式を観察した。深達度が高いほど異型度も高まり、非乳頭状、無茎性腫瘍が増加する傾向を確認した。平面上に展開した標本を5×20mmの小切片に分割し、腫瘍巣、尿管内浸潤、上皮の腫瘍様変化のみられる切片の面積を測定し、深達度との関連を検討した。pT1~4群間において、臨床的に認められた腫瘍を含む切片 (C) の面積和に有意差を認めず、内視鏡・肉眼所見と深達度の関連は認められなかった。しかし、(C) と組織学的にのみ癌細胞を認める切片 (P) の面積和は、pT1群のみ有意差なく、pT2, 3, 4 群では (P) が (C) に比し有意に大であった。ly (2)・v (+) を認めた切片は、pT3, 4 各群において他に比し有意に広範囲に認められた。上皮の腫瘍様変化、増殖性膀胱炎等は各群において (P) とほぼ同一の拡がりを見せたが、深達度との関連は示唆し得なかった。以上より、pT1 群は浸潤、進展する傾向の少ない表在型であり、pT3, 4 群は膀胱の広い範囲にわたる進展性をも持つと考えられた。pT2 群の増殖、浸潤様式には上記のような明白な所見が得られなかった。

* 現 関東通信病院泌尿器科

緒 言

膀胱腫瘍は転移や膀胱外浸潤がみられぬうちに原発巣を摘出すれば、比較的良好な予後が期待できるとされている。しかし、再発すれば対処が困難なため、現状では膀胱全摘が唯一の根治的療法である。その場合、患者は生命の代償として尿路変更を余儀なくされ、社会復帰が困難となる場合もあり、本法が現状では救命のためには最善であることに論を待たないが、理想であるとは考えにくい。化学療法の進歩しつつある今日、膀胱全摘の適応決定には、今後より慎重な態度が求められることになろう。その点を鑑み、われわれ自身の反省も含め、より社会に受け入れられやすい治療法の選択のために、現在までおこなわれた治療とその結果の分析は不可欠である。そこで、著者らは、その発端として、膀胱全摘患者における限られた臨床的情報と、予後を左右する病理学的変化の関連性を検討し、さらに、全摘標本の mapping から、腫瘍の浸潤増殖様式を定量化して解析しようと試みたので報告する。

方 法

1981年4月より1985年12月の間に、内視鏡下生検で癌腫と診断され、膀胱全摘および尿路変更をうけた初発症例で、臨床的に根治性があると考えられた42例を対象とした。

深達度の判定は経尿道的超音波、骨盤部 CT、血管造影等により総合的におこなった。

手術方式は38例において尿道合併切除を施行した。また、32例に総腸骨動脈分岐部以下のリンパ節摘除をおこなった。摘出膀胱は膀胱癌取扱規約¹⁾に則り切開し、台板上に伸展し、10%ホルマリンで固定した。リンパ節は、所属群ごとに脂肪織をとり除き固定した。

固定済標本は水洗後、臓器コピー機で平面投影図を作成し、膀胱および腫瘍部の面積を計測した。ついで、

5×20mm の連続小切片を60～90個切り出し、型のごとく処理後、HE 染色をおこなった。一部の標本は CEA 染色 (ABC 法：ヒト脾臓 perchloric acid 抽出物にて吸収後、抗 CEA 抗体を使用) に供した。また、尿道部は5×25～35mm の小切片を作成、同様に処理した。

なお、一部の症例についてはすでに日泌凍海腫瘍登録統計報告²⁾の中に含まれていることを申し添える。

結 果

(A) 対象の概略

男女比は6：1で男性が多く、平均年齢±標準偏差は65.02±8.87(43～90)歳であり、pT1～4各群間に年齢上の差は認められなかった。主訴は無症候性肉眼的血尿が95%を占めていた。発症から治療開始までの期間は平均13.9カ月で、pT1群が最長で、pT4群が最短であったが、各群間に有意差は認めなかった(表1)。

(B) 病理学的概略

pT1以下の表在性 (superficial) 腫瘍例 (以下 S 群と略す) は11例、pT2以上の浸潤性 (invasive) 腫瘍例 (以下 I 群と略す) は31例で、内訳は pT2—10例、pT3—16例、pT4—5例であった。S 群においても膀胱全摘がなされた理由としては、腫瘍径が大、多発性、深達度判定技術の稚拙等が考えられた。

また、最も異型度の高い部位によって分類すると、S 群は G3が9%にすぎないが、I 群では40%をしめる一方、G1は1例も認めなかった。また、扁平上皮癌が2例、腺癌が1例認められた(表1)。リンパ節転移は I 群のみ9例 (28.1%) にみられた。

(C) 内視鏡所見との関連

内視鏡的に腫瘍表面性状、また、根部の有茎性により分類すると、S 群では90%以上が乳頭状を示したが、I 群では約40%であった。また、S 群では、50%以上が有茎性であったが、I 群においては、20%以下であっ

表1 対象患者の概要

深達度	年齢 (M±SD) (男/女)	発症から治療 までの期間 (月)	移行上皮癌異型度			その他の 組織型
			G 1	G 2	G 3	
S 群 — pTa pT1	66.1± 7.8 (9/2)	18.9	3	7	1	0
I 群 — pT2 pT3 pT4	66.2± 5.6 (8/2)	16.3	0	8	2	0
	62.9±11.2 (14/2)	10.3	0	6	8	2 (SCC/AC)
	65.0± 8.9 (5/0)	9.6	0	2	2	1 (AC)

S 群：pT1, I 群：pT2～4, SCC：扁平上皮癌, AC：腺癌

表2 腫瘍の形態

	乳頭状/非乳頭状	有茎性/無茎性
S 群 (pTS/pT1)	10/ 1	7/ 4
(pT2)	7/ 3	2/ 8
I 群 (pT3)	5/11	1/15
(pT4)	1/ 4	1/ 4

た(表2)。

(D) 臨床診断との関連

深達度における臨床診断との合致率はS群54.5%、I群64.5%であった。S群の非合致6例中5例が多発性で、1例が最大径6.5cmの大腫瘍であった。また、4例にly(1)、1例にly(2)・v(+)を認めた。合致例はすべてly(0)であった。I群の非合致率はpT2=50%、pT3=25%、pT4=40%であった。このうち、臨床深達度が病理深達度より低かったもの6例のうち3例は、ただひとつの切片においてのみ高深達度が認められ、2例は前立腺、精嚢への浸潤を臨床的に診断し得なかったものである。逆に、臨床深達度がより高かった5例には一定の傾向は認められなかった。なお、超音波機器が導入された当初の症例は特に合致率が低かったので、患者に関する情報をすべて伏せ、放射線科医をまじえ画像のみによる再評価を施行したところ、約80%の合致をみたため、当初の低合致率は単に技術的な問題であることが判明した³⁾。

(E) 腫瘍の投影面積の解析

男性36例中34例につき、前立腺尖部までの膀胱の投影面積を測定したところ96.3±15.6cm²(M±SD)であった。両群間には統計学的有意差は認めず、また、pT1-pT4の4群間にも有意差はなかった。ついで、術前の内視鏡所見および術後の摘出標本肉眼所見で確認された腫瘍本体の不整形の投影面積、その腫瘍を含む切片の総面積(C)を測定したが、同様に各群間に有意

な差はなかった。しかし、組織学的にのみ腫瘍巣を認めた切片(P)もあわせて面積を計測したところ、I群はS群に比し有意に面積が大であった(p<0.01)。I群の中では、pT2-pT3群間には差はなかったが、pT2、pT3各群とpT4間に有意差(p<0.05)を認め、pT4において組織学的に腫瘍巣の拡がりが大と考えられた。また、腫瘍巣がなくともly(1)、ly(2)、v(+)などの脈管内浸潤所見が認められる切片をふくめ、面積を測定したところ(D)、ほぼ同様の結果を得たが、前記で認められたpT3-pT4群間の差は認められなかった(表3、図1~4)。

(F) 上皮の腫瘍様病変ないし異常

各切片において、1) 上皮過形成(HP)、2) 上皮異

図1 72歳男性、pT1N0M0 TCC-G1>2の全摘標本の平面図。不定形部(◆)は臨床上の腫瘍の存在を示す。その他、●は臨床上の腫瘍を含む切片、▽は病理組織学的にのみ腫瘍を認めた切片、□は上皮の腫瘍様変化を認めた切片を示す。

表3 各切片の面積和(M±SD, 単位=cm²)

深達度(n)	膀胱面積	(C)	(C)+(P)	(C)+(P)+(D)	上皮変化のみ
pTa, 1 (9)	100.2±10.2	19.1±8.5	19.8± 7.3*	20.6± 5.2*	26.6±13.1*
pT2 (8)	92.6±16.2	16.3±9.6	32.7±11.2**/#	34.6±10.9**/#	31.6±16.0# #
pT3 (12)	94.3±14.0	18.7±8.4	36.3±10.5**/#	42.5±14.9**	52.8±20.5**/#
pT4 (5)	99.7±12.5	23.4±9.5	48.6± 9.8**/###	52.2±12.5**/##	46.7±24.5

(C): 臨床腫瘍が認められた切片, (P): 組織学的にのみ腫瘍巣が認められた切片,
(D): 脈管浸潤が認められた切片, ***: p<0.01, #*: p<0.05

図2 58歳男性, pT2N0M0 TCC—G1<2の全摘標本の平面図。各記号が示すところは図1と同様

図3 43歳男性, pT3bN0M0 TCC—G2<<3の全摘標本の平面図。各記号が示すところは図1と同様

図4 65歳男性, pT4N1M0 TCC—G2<<3の全摘標本の平面図。各記号が示すところは図1と同様

表4 CEA 染色の結果

	異型度 (N)	染色結果
S 群	I (1)	(-)
	II (1)	(±)
I 群	I (1)	(-)
	II (1)	(±)
	(2)	(+)
	(1)	(#)
	III (1)	(+)
	(2)	(#)

図5 CEA 染色, 陰性例. 75歳男性, pT1bN0M0, TCC—G1>2においては, CEA 活性はほとんど認められなかった。

形成 (DP), 3) 扁平上皮化生 (SM), 4) プルン細胞巣, 腺性膀胱炎, 嚢胞性膀胱炎などの増殖性膀胱炎 (PC)を観察した。これらの変化がみられた切片は, ほとんどが腫瘍をとり囲むように存在し, 一部 SM, HP が島状に散在している部位を認めた。投影面積は臨床的に腫瘍が存在する面積のほぼ1~2倍にあたり, 各

群間の統計学的な差は腫瘍細胞の拡がりと同じ傾向を示し, I 群に, より広範囲にわたる変化が認められた ($p<0.01$)。また, HP, DP, SM, PC の中で最も

図6 CEA染色, 陽性例, 69歳女性, pT3bN1M0, TCC—G2>3で認められた腫瘍細胞内CEA活性(→), (+)と判定した。

図7 CEA染色, 陽性例, 90歳男性, pT3aN0M0, TCC—G3では著明なCEA活性(→)を認め, (++)と判定した。

図8 尿道内浸潤像。上図は57歳男性, pT3bN1M0, TCC—G2>3の尿道粘膜下にみられた腫瘍細胞で, 基底膜構造の変化, 細胞配列の乱れ, 核の不揃い等が認められる。下図は68歳男性, pT2N0M0, TCC—G1<2にみられた尿道リンパ管内浸潤像。

高頻度に認められたのはPCであり、この変化を含む切片の面積総和は、上皮変化が認められる切片の総面積の90%以上であった(表3)。

(G) CEA 染色

S群2例(G1, G2各1例), I群8例(G1=1例, G2=4例, G3=3例)の10例に施行した。染色程度により陰性(−〜±), 陽性(+〜++)の2段階に分類した。I群は8例中6例が陽性で、異型性の高い腫瘍に陽性率が高かった(表4, 図5〜7)。

(H) 尿道の組織学的所見

尿道を合併切除した38例は臨床的に尿道腫瘍を認めなかったが、3例(8.8%)に腫瘍巣、1例にはリンパ管内浸潤を認めた(図8)。尿道内に腫瘍細胞を認めた症例における膀胱内変化に特異的なものは認められなかった。

考 察

全摘標本のmappingはKossら⁴⁾によって提唱され、爾来その意義について多くの研究がなされてきた。しかし、観察すべき要素が多様であり、どの点に焦点をしばるべきか、選択に難渋する。われわれは、膀胱における腫瘍の存在形態を、(1)肉眼および内視鏡所見による臨床的腫瘍および、(2)mappingによる光頭所見より得られた組織的腫瘍に二分し、それらを二次元に展開した投影面積として定量化した。(2)の組織的腫瘍については、実測値を計測することができないので、病理組織学的にのみ腫瘍細胞巣が認められる切片の面積の合計(P)、および尿管内浸潤のみが認められる切片の面積の合計(D)の値を採用した。しかるに、(1)は実際の腫瘍の投影面積の実測値であり、(2)は実測面積ではなく、腫瘍細胞の存在する切片の面積和であって、両者を直接比較検討することはできない。そこで(1)のかわりに、臨床的に腫瘍が存在する切片の総面積を求めた(C)。この値は(1)同様各群間に有意差なく、また、(1)の約1.9倍でよく相関したので($r=0.90$, $p<0.01$)、臨床的腫瘍を表わす値として用いることとした。この方法により腫瘍の横への拡がりを検討し、深達度との関連を求めることで三次元的解析を試みた。

(C)につき各群間の差を検定したが、pT1〜pT4間に有意差はなく、腫瘍の大きさは深達度と関連がないと思われた。

S群においては(C)、(P)、(D)の間に有意差なく、たとえ多発であっても、臨床所見から治療の範囲を決定し得ることが可能であると考えられた。すなわち、

増殖性の膀胱炎等上皮の腫瘍様変化は、腫瘍周囲に腫瘍投影面積の約4倍の範囲の拡がりをみせるので、これも含めると、腫瘍の中心から、腫瘍長径の約2倍の距離内にある粘膜を処置すればよいことになる。

I群では(C)と(P, D)間に平均約3倍の差を認め($p<0.01$)、临床上認められる腫瘍の存在範囲よりはるかに広く進展しているものと考えられた。このことから、S群とI群の腫瘍細胞の進展のし方が異なっているように思われた。垣添⁵⁾は膀胱腫瘍はType 1, 2, 3に分類し、Type 1が表在性、Type 3が浸潤性、Type 2はその混在型としている。Type 2は別にして、Type 1, 3については、この分類が妥当と考えられた。ついで、I群中、pT2, pT3, pT4各小群間の差を検定したところ、(P)は、pT2, pT3〜pT4間、(D)および上皮変化はpT2〜pT4間に有意差を認めた。このことからのみpT2, 3, 4間の生物学的な差を論じることではできないが、pT3, 4群においてG3があきらかに多くみられることを加味すると、前記のType 3はpT3, 4群に相当すると考えられた。また、pT2の発症から治療までの期間は、有意差こそないが、pT3, 4より若干長い傾向にある。癌の発生と発症の関連は不明であるが、すくなくとも深達度の差は時間的なものによるだけではないようである。

尿管浸潤と腫瘍の浸潤増殖様式の深い関係については多くの報告があるが、一致した見解としてはly(2), v(+)の存在がとくに重要であるとされている⁶⁾。確かに、尿管浸潤の認められた切片(D)の内訳は、pT2ではほとんどがly(1)で、ly(2)はごくわずかであるが、pT3, 4では約93%がly(2)をふくんでいた。これより、尿管浸潤と深達度の関連が示唆され、病理組織学上の看過できない問題点であると考えられた。

腫瘍が存在しない部位における上皮の変化は、やはりpT3, 4において広範囲に認められた。しかし、この多くは増殖性膀胱炎であり、内視鏡、超音波、血管造影やCTにおける留置カテーテル等経尿道的操作の影響を無視することができない。Koss等⁴⁾は対象全例はCISまたはatypical hyperplasiaを認め、明白な科学的根拠はないものの、前癌病変としてのこの変化に着目している。確かに、pT3, 4においてこうした変化は著明であるが、腫瘍との関連は間接的に示唆されたにとどまった。

予後は検討するに十分な時間が得られず、今後の課題としたい。

結 語

膀胱癌42例の全摘標本 mapping をおこない臨床像と病理組織的变化の関連を検討した。さらに、二次元上に展開した膀胱を5×20mmの小切片に分割し、各切片の病理組織学的変化を観察し、腫瘍細胞の存在形式により分類し、各様式の切片面積和を求めた。この方法で定量化した腫瘍細胞の拡がりや深達度の関連から、腫瘍の浸潤増殖様式を検討したところ、深達度が高いほど、腫瘍細胞が占有する面積が広い傾向が確認された。すなわち、pT1では腫瘍細胞の拡がりや深達度に確認された腫瘍とほぼ同等であるが、pT3～4では、臨床的腫瘍の占める部位の約3倍以上の範囲で腫瘍細胞を認めた。pT2は中間的な様相を呈したが、必ずしもpT1とpT3～4の移行状態とは考えられなかった。

(本稿を恩師、故多田 茂名誉教授の霊前に捧げる。)

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱

- い規約. 第1版. 61—65, 金原出版, 東京, 1980.
- 2) 小幡浩司, 山崎義久, 村瀬達良, 上田公介, 栗山学, 鈴木和雄, 吉田和彦, 大島伸一, 藤田民夫, 浅野晴好, 鈴木茂章, 斉藤 薫, 磯貝和俊, 成瀬克邦: 東海地方会泌尿器腫瘍登録による4年間の膀胱腫瘍統計. 日泌尿会誌, 77, 988—994, 1986.
- 3) 山川謙輔, 保科 彰, 山本逸夫, 荒木富雄, 田島和洋, 栃木宏水, 山崎義久, 川村寿一: 膀胱画像診断法(経尿道的超音波断層法とCT)による膀胱腫瘍浸潤度判定の比較検討. 画像医学誌, 5, 1225, 1986.
- 4) Koss, L.G., Tiamson, E.M. and Robbins, M.A.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. J.A.M.A., 227, 280—286, 1974.
- 5) 垣添忠生: 膀胱がん. 多重がんの基礎と臨床. 第1版. 173—184, ライフサイエンスセンター, 東京, 1983.
- 6) 黒田昌男: 膀胱癌の臨床病理学的研究. 日泌尿会誌, 75, 379—390, 1984.

(1987年5月25日受理)