膀胱上皮内癌の進展様式

信州大学医学部泌尿器科 (主任: 小川秋實教授)

岡根谷利一 井門 慎介 小川 秋實

THE PROGRESS PATTERN OF CARCINOMA IN SITU OF THE URINARY BLADDER

Toshikazu Okaneya, Shinsuke Ikado and Akimi Ogawa

Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. A. Ogawa)

Forty patients with carcinoma in situ of the bladder were reviewed. They included 15 patients with primary carcinoma in situ, 8 with secondary carcinoma in situ and 17 with concurrent carcinoma in situ. Twenty-one (66%) of 32 patients with primary or concurrent carcinoma in situ complained of urinary frequency and pain on urination, whereas no patients with secondary carcinoma in situ complained of such symptoms. Nearly all patients with concurrent or secondary carcinoma in situ had gross hematuria, whereas only 7 (47%) of 15 patients with primary carcinoma in situ had gross hematuria. Two patients without any symptoms were diagnosed by incidental positive urinary cytology. Concurrent carcinoma in situ was always associated with multiple papillary tumor. Dominant grade of the papillary tumor was classified as grade 3 in 11 patients and as grade 2 in 6. The simultaneous presence of carcinoma in situ of the urethra was found in 13 (46%) patients and those of the ureter in 17 (74%). Fourteen patients (35%) with carcinoma in situ developed an invasive carcinoma. Of these, 4 (10%) died of cancer. Bacillus calmette-guerin instillation was effective in 13 of 15 patients (87%). These results indicate that carcinoma in situ of the bladder may develop an invasive cancer, may remain in the epithelia, or may be associated with multiple superficial tumor. It should be emphasized that patients with multiple superficial bladder tumor may be associated with carcinoma in situ even if the superficial tumors are of low grade and urine cytology is negative.

Key words: carcinoma in situ, superficial bladder tumor, invasive bladder tumor

要旨: 40例の膀胱上皮内癌症例の経過を解析した。内訳は原発性膀胱上皮内癌15例, 続発性膀胱上皮内癌8例, 随伴性膀胱上皮内癌17例であった。頻尿, 排尿時痛などの膀胱刺激症状は, 原発性と随伴性の上皮内癌32例中21例(66%)にみられたが, 続発性上皮内癌ではみられなかった。肉眼的血尿は随伴性と続発性の上皮内癌のはほぼ全例にみられたが, 原発性上皮内癌では15例中7例(47%)にのみみられた。全く無症状で尿細胞診によって偶然発見された上皮内癌が2例あった。随伴性膀胱上皮内癌を伴う乳頭状腫瘍は17例全例で複数個みられ, その最も優位な組織学的異型度は grade 3が11例, grade 2が6例であった。尿道および尿管にもそれぞれ46%, 74%で上皮内癌を合併していた。膀胱上皮内癌症例14例(35%)が経過中に浸潤性腫瘍へ進行し, 4例(10%)が癌死した。BCG膀胱内注入療法は15例中13例(87%)が有効であった。原発性膀胱上皮内癌のなかには, ある時急激に浸潤性に増殖を始めるものと, 上皮内に留まり増殖性変化を示さないもの以外に, 表在性乳頭状腫瘍を頻回にしかも多発性に再発を繰り返すが, 膀胱刺激症状や尿細胞診陽性という, いわゆる上皮内癌に特徴的な所見に比較的乏しく, 当面浸潤性増殖をしないものがあると思われる。短期間に多発性表在性乳頭状腫瘍の再発を繰り返す例については, たとえ尿細胞診が陰性であったり組織学的異型度の低い腫瘍であっても, 積極的に膀胱上皮内癌を疑って膀胱粘膜生検を行うべきである。

キーワード: 膀胱上皮内癌, 表在性膀胱腫瘍, 浸潤性膀胱腫瘍

緒 言

最近膀胱上皮内癌 (CIS) の症例が増加している。その理由はおそらく尿細胞診検査がより一般的な検査法として普及したために、それによって CIS の疑いをもたれることが多くなったこと、それに、泌尿器科医が CIS という疾患概念を念頭において診療するようになったことであろう。しかし、我々の経験では、乳頭状膀胱腫瘍が合併している例では膀胱無作為生検を行わないために見落されている例が意外に多い。また、この様な合併例が CIS の発育進展のどのような過程にあるのか、あるいは乳頭状腫瘍といわゆる上皮内癌とは全く別の発育様式を示す病変と考えるべきなのかといったことも明確にわかっていない。

自験例を解析して臨床経過と病理組織所見について検討することにより、CIS の自然史を推論することを試みた。

対象および方法

信州大学医学部泌尿器科で1978年4月から1990年6月までの12年3カ月間に膀胱上皮内癌 (CIS) と診断された症例は40例であり、平均65.2歳であった。これは同期間の膀胱腫瘍新患388例、平均66.8歳の10.3%であった。内訳は男性31例 (78%)、女性9例 (22%) であった。これらの手術標本を日本泌尿器科学会の膀胱癌取扱規約を参考にして検討したが、本研究での上皮内癌の定義は、grade 3の非隆起性移行上皮癌とし、grade 2以下の細胞異型を呈する例は、dysplasia として対象から除外した。また、筋層に浸潤する膀胱腫瘍 (pT2以上) を合併している症例は除外したが、それらの内、病理組織の再検討により、それ以前の手術標本に CIS のあったことが判明した6例は対象に含めた。粘膜固有層に直径約5mm 以内の微小浸潤癌を合併している例は、CIS の自然史を考える上で重要と思われるので対象に含めた。

CIS の分類は、表在性乳頭状膀胱腫瘍の合併がなく、膀胱腫瘍の既往もない例を原発性 CIS、表在性乳頭状膀胱腫瘍の既往があり、その後に腫瘍の証明されない期間を経て CIS が出現した例を続発性 CIS、膀胱腫瘍の既往の有無に関わらず、乳頭状腫瘍に合併して CIS がみられる場合を随伴性 CIS と分類した。病理組織診断は2名の病理医により行った。

これらの症例について臨床経過、および病理組織学的に尿管 CIS および尿道 CIS の合併の有無、膀胱壁内の脈管侵襲の有無について検討した。

結 果

症例の内訳を表1に示す。原発性 CIS 15例のうち10例 (67%) は最近3年間に診断された症例であった。

症状の初発あるいは CIS が初めて疑われてから確定診断がなされるまでの期間は最短1カ月、最長102カ月、平均19.2カ月であった。この期間は原発性 CIS では1~72カ月 (平均20.5カ月)、続発性 CIS では10~102カ月 (平均35.1カ月)、随伴性 CIS では1~48カ月 (平均11.1カ月) であった。続発性 CIS の8例中、5例では過去に1年に3回以上の乳頭状膀胱腫瘍の再発がみられていた。

臨床症状として頻尿、排尿時痛などの膀胱刺激症状と血尿の発現率を表2に示す。膀胱刺激症状は原発性 CIS と随伴性 CIS の過半数にみられたが、続発性 CIS では膀胱刺激症状を示したものはなかった。肉眼的血尿は、随伴性と続発性 CIS のほぼ全例にみられたが、原発性 CIS では半数弱にみられたのみであった。全く無症状で尿細胞診によって偶然発見された CIS が2例あった¹⁾。各分類での発現率は表2に示す。

病理組織学的には、膀胱粘膜固有層の微小浸潤癌の病巣が8例 (20%) でみられた。膀胱刺激症状の有無と微小浸潤癌の有無とは、統計学的に相関はなかった (表3)。膀胱粘膜固有層のリンパ管侵襲は7例 (17.5%) にみられたが、これらはいずれも随伴性 CIS 症例であった。随伴性 CIS を伴う隆起性腫瘍は17例全例で複数個みられ、その最も優位な組織学的異型度は

表1 CIS 症例 (信州大学, 1978~1990)

	例数	平均年齢	診断までの期間 (月)
原発性	15	65.3	20.5
続発性	8	62.6	35.1
随伴性	17	66.4	11.1

表2 CIS の症状発現率

	原発性 (15例)	続発性 (8例)	随伴性 (17例)
膀胱刺激症状	73%	0%	59%
肉眼的血尿	47%	100%	94%

表3 微小浸潤癌の有無と膀胱刺激症状

	微小浸潤癌 (+)	微小浸潤癌 (-)
膀胱刺激症状 (+)	5	11
膀胱刺激症状 (-)	3	15

grade 3が11例, grade 2が6例であった。この内3例では筋層に浸潤している部分があり, それ以前の手術標本を再検討したところ CIS の存在を初めて確認したため, CIS が浸潤癌に進展したものと考えた。

また続発性 CIS に先行した表在性乳頭状腫瘍の grade は G3が2例, G2が5例, G1が1例であった。

自験40例全例で膀胱生検を行っており, うち20例では最終的に膀胱全摘除術を行ったが, これら40例のうち, 生検および擦過細胞診により病理学的に尿道および尿管の検索を行ったのはそれぞれ28例, 23例であり, このうち尿道 CIS および尿管 CIS がそれぞれ13例 (46%), 17例 (74%) に合併していた (表4)。尿道 dysplasia, 尿管 dysplasia がそれぞれ4例, 1例にみられた。尿管 CIS の病変の多くは壁内尿管にとどまっていた。隆起性の尿管腫瘍の合併も4例 (10%) にみられ, この4例はいずれも CIS と同時に診断されており, 3例は下部尿管腫瘍であったが, 1例は尿管全長にわたる多発腫瘍であった。前立腺導管の検索を行なえた25例中5例 (20%) で CIS がみられた。

最終治療を行う直前の膀胱上皮内癌の状態は表5に示す。14例 (35%) で浸潤性腫瘍への進展が確認された。

治療法として初期は thiotepa などの膀胱内注入療法を行ったが, 最終的に膀胱全摘手術を行ったのは20例, 尿管腫瘍の合併に対して腎尿管全摘を施行したのは4例であった。最近の17例では BCG 膀胱内注入療法を行った。BCG 膀胱内注入療法の終了した15例の内

表4 尿管, 尿道, 前立腺導管上皮内癌の合併

	尿道 (%)	尿管 (%)	前立腺導管 (%)
原発性	8/10	7/8	2/8
続発性	2/6	3/6	1/6
随伴性	3/12	7/9	2/11
合計	13/28(46%)	17/23(74%)	5/25(20%)

表5 膀胱上皮内癌症例の経過

	原発性 (15例)	続発性 (8例)	随伴性 (17例)
浸潤性腫瘍へ進展 (14例)	3	2	9
表在性腫瘍を合併 (16例)	4	4	6
膀胱上皮内癌のみ (9例)	8	1	0
その他 (3例)*	0	1	2

*不明1例, 温熱療法および BCG 膀胱内注入療法による萎縮膀胱2例

13例 (87%) で有効であった。そのうち最終的に全摘したものが4例あった²⁾。

転帰の明らかな38例のうち, 上皮内癌の浸潤による癌死は4例 (11%) であった。そのうち原発性あるいは続発性 CIS 症例は2例であり, この2例の症状の初発から診断確定までは102カ月および72カ月がかかっていた。

CIS が急激に浸潤をきたした1例, および一見表在性乳頭状腫瘍の形態を示した1例を示す。

症例1: 51歳男性。1981年11月頃から頻尿, 排尿時痛が出現, 1982年6月から時々肉眼的血尿がみられ, 尿細胞診では class IV, class V であったが, 膀胱鏡検査では異常がなかった。その後5回の膀胱生検では粘膜の剥離が著明であったが悪性細胞は証明されなかった。1983年12月に G2および G3の多発性乳頭状腫瘍が出現, 急激に増大し, 粘膜の発赤も著明となり, 水腎が出現した。膀胱全摘除術を行ったが病理組織は移行上皮癌 G3 pTis および移行上皮癌 G3, pT1b, INFβ, ly1であった。

症例2: 21歳男性。1983年 (16歳時) 秋から時々肉眼的血尿が出現した。1985年2月以後, 表在性乳頭状膀胱腫瘍の診断で経尿道的腫瘍切除術を7回, テスバミン膀胱内注入療法, 膀胱部ライナック照射を行った。病理組織は全て移行上皮癌 G1であった。その後萎縮膀胱となっていたが, 1988年突然肺転移が出現, 肺切除術にて移行上皮癌 G1の診断であった。膀胱無作為生検で G1腫瘍の再発が認められたため膀胱全摘除術を行った。摘出標本の検索により G3上皮内癌が発見された。

考 察

CIS の自然史を考える上で重要と思われる事実は次のことである。自験例のうち, 臨床的に原発性 CIS と診断された15例中5例に病理組織学的には既に微小浸潤癌が認められたこと, 原発性 CIS の状態からある時期に多発性乳頭状腫瘍が急激に増殖し, 同時に微小浸潤癌と壁内リンパ管侵襲も見られるようになった1例があること, 66カ月の経過中に G1の表在性乳頭状腫瘍の再発が何回もみられ, 経過中に肺転移をきたした1例で CIS が証明されたこと, および続発性 CIS 症例8例中5例で過去に頻回に表在性腫瘍の再発を繰り返したことである。

従来, 膀胱上皮内癌は浸潤性膀胱癌の初期病変と考えて浸潤性膀胱癌と同様の治療方針をとることが多かったが, 上皮内癌のまま長期間経過するもののある

図1 膀胱上皮内癌は、①浸潤性腫瘍への進展、②上皮内に留まる、以外に、③多発性乳頭状（表在性）腫瘍の形態に進展するものがある。

図2 随伴性 CIS 症例の病理組織。表在性乳頭状腫瘍と CIS が接している。図1の③に該当する (H.E. 染色×100)。

ことが知られてきた。また、膀胱上皮内癌の特徴として膀胱刺激症状の強いことが強調されてきた。自験例の結果からは、原発性 CIS のなかに、ある時点から急激に浸潤性に増殖を始めるものと、上皮内に留まり増殖性変化を示さないもの以外に、表在性乳頭状腫瘍を頻回にしかも多発性に再発を繰り返すが、膀胱刺激症状の発現が少なく、当面浸潤性増殖をしないものがあると思われる(図1～3)。従来 CIS は、その進展速度が速いものと比較的緩徐なものがあることが強調されてきたが、その過程で乳頭状膀胱腫瘍の形態をとる場合があることはほとんど論じられていない。

Kakizoe らは多発性表在性腫瘍の膀胱全摘例に対し step-section によるマッピングを行い、乳頭状腫瘍が CIS から発生する場合のあることを示している³⁾。

図3 図2の上皮内癌の部分の拡大 (H.E. 染色×400)。

Melicow⁴⁾や赤座ら⁵⁾の言うように、CIS と乳頭状腫瘍が全く別々に共存する可能性も可定できないが、CIS に合併する乳頭状腫瘍が、通常多発性であること、組織学的異型度が高いものが多い点が CIS を合併しない乳頭状腫瘍と異なることなど、単なる偶然での共存説ではやや不自然な点がある。

自験例の経過を分析すると、CIS に合併する表在性乳頭状膀胱腫瘍の多くは、上皮内癌の発育進展の一つの様式と説明するのが適切と思われる。この考え方に従って、多発性乳頭状腫瘍の頻回再発例に対しては積極的に無作為粘膜生検を行った結果、CIS 40例のうち19例が最近3年間に診断された症例であった。

CIS は尿細胞診が陽性に出やすいことが強調されているが、比較的緩徐に表在性乳頭状腫瘍の再発を繰り返すタイプでは、経過中の細胞診の陽性率は比較的低く、その症例の膀胱全摘標本でも CIS の占める範囲は比較的狭い印象であった。このことから、Kakizoe³⁾、Farrow ら⁶⁾の言うように、CIS と称するものの中には、CIS の占める範囲と癌細胞の剝離傾向に様々な程度のものがあると思われる。従来、CIS では膀胱刺激症状の出現しやすいことが強調されているが、自験例の結果からは膀胱刺激症状、肉眼的血尿とも呈さない症例があることに留意すべきである。

続発性 CIS 症例は、おそらく最初の時点で膀胱生検を入念に行っていれば CIS がみつかったと思われる。CIS の占める範囲が比較的狭く、しかも細胞剝離傾向が弱いために細胞診が陰性化し、腫瘍が一旦消失したようにみえたのであろう。すなわち、続発性 CIS と称されるものには、表在性乳頭状腫瘍を合併する CIS

の一過程にあるものが少なからず含まれていると思われる。

しかし、上皮内癌を合併していない表在性あるいは浸潤性腫瘍の方がむしろ多く⁷⁾、その起源は CIS 以外に求めるべきである。また、浸潤性腫瘍に合併している上皮内癌には、“上皮内進展”と解釈すべき症例もある⁸⁾。

随伴性 CIS の特徴として、臨床的には短期間に多発性乳頭状腫瘍の再発を繰り返す、その間尿細胞診が陽性にしやすいこと、また病理組織学的には合併表在性腫瘍は G3、G2 の他に G1 もみられることがあげられる。自験例では随伴性 CIS の全てが G3 または G2 の表在性腫瘍との合併であり、Prout ら⁹⁾の報告でも組織異型の軽度な腫瘍との合併は 84 例中 2 例と少なく、関根ら¹⁰⁾も同様の結果を示している。一方、Vincente-Rodriguez ら¹¹⁾は全ての膀胱腫瘍患者に無作為膀胱生検を施行し、21.88% の症例で CIS が合併しており、G1 腫瘍でも 5.26% で CIS が合併していたと報告しているが、自験例でも続発性 CIS の 1 例 (症例 2) に G1 腫瘍の合併がみられたのと同じである。このことから、たとえ G1 腫瘍で細胞診陰性であっても CIS の存在を疑って積極的に膀胱粘膜生検を施行すべきであろう。

CIS は 4～6 年以内に 50% が、また 10 年以内に 80% が浸潤性腫瘍に進展する¹²⁾という意見、あるいは 26～33 カ月の間¹³⁾、また 18～77 カ月の間¹⁴⁾に浸潤するとする意見があるが、自験例でも 1～102 カ月の間に 35% の症例で浸潤が生じていた。従って、抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法などで保存的に経過をみる場合でも腫瘍が完全に消失しない限り 2～3 年を限度と考えるべきであり、浸潤の始まる時を見逃さないようにしなければならない。自験例の結果から、膀胱刺激症状の有無はその指標にならないと思われる。

膀胱上皮内癌がいずれの進展様式をとるかはその初期段階では予測し難い。

尿道および尿管の上皮内癌合併は、自験例ではそれぞれ 46%、74% にみられたが、これまでも Farrow ら¹⁵⁾のそれぞれ 62%、57% あるいは田中ら¹⁶⁾の 33%、50% といった報告がある。前立腺導管にも 20% の例で上皮内癌がみられたことから、治療法を決定する際に病変のひろがりやを正確に把握しておくことが肝要であろう。また、CIS 周囲には少なからず dysplasia がみられるが⁶⁾、治療の観点からは CIS と同様に扱うべきであろう。

本論文の要旨は、第 55 回日本泌尿器科学会東部総会にお

いて発表した。

文 献

- 1) 小川秋實, 岡根谷利一: 老年者の膀胱腫瘍。老化と疾患, 3, 757—761, 1990.
- 2) 岡根谷利一, 井門慎介, 村田 靖, 庭川 要, 水沢弘哉, 山口建二, 山下俊郎, 小川秋實: 膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法: 40mg10 回注入の成績。臨泌, 2, 129—132, 1991.
- 3) Kakizoe, T., Matsumoto, K., Nishio, Y. and Kishi, K.: Analysis of 90 stepsectioned cystectomized specimens of bladder cancer. J. Urol., 131, 467—472, 1984.
- 4) Melicow, M.M.: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J. Urol., 68, 261—279, 1952.
- 5) 赤座英之, 新島端夫: 原発性膀胱上皮内癌の臨床的観察。日泌尿会誌, 77, 1296—1299, 1986.
- 6) Farrow, G.M., Utz, D.C., Rife, C.C. and Greene, L.F.: Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. Cancer Res., 37, 2794—2798, 1977.
- 7) Soto, E.A., Friedell, G.H. and Tiltman, A.J.: Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer, 39, 447—455, 1977.
- 8) 瀬戸輝一, 松本恵一: 膀胱上皮内癌 (Carcinoma in situ) の病理。臨泌, 31, 195—206, 1977.
- 9) Prout, G.R., Uriffrin, P.P., Daly, J.J. and Heney, N.M.: Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. Cancer, 52, 524—532, 1983.
- 10) 関根英明: 膀胱癌に伴う dysplasia 病変の研究。—Giant section における病理組織所見とそれに対応する尿細胞診所見—。日泌尿会誌, 80, 545—554, 1989.
- 11) Vincete-Rodriguez, J., Chechile, G., Algaba, F. and Amaral, J. Jr.: Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. Eur. Urol., 13, 150—152, 1987.
- 12) Tannenbaum, M. and Romas, N.A.: The pathobiology of early urothelial cancer. in Genitourinary Cancer. Edited by Skinner, D.G. and deKernion, J.B., p. 55, Saunders Co., Philadelphia, 1978.
- 13) Melamed, M.R., Vousta, N.G. and Grabstald, H.: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. Cancer, 17, 1533—1545, 1964.
- 14) Koss, L.G., Melamed, M.R. and Kelly, R.E.: Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl. Progress report. J. Natl. Cancer

Inst., 43, 233—243, 1969.

- 15) 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.
-

- 16) 田中正敏, 藤本 博, 小川秋實, 石井善一郎: 原発性膀胱上皮内癌の病理学的検討. *臨泌*, 41, 35—38, 1987.

(1991年5月2日受理)