膀胱内反性乳頭腫の臨床病理学的検討

—発生母地について—

自治医科大学泌尿器科学教室

小林 裕 橋本 紳一 石川 真也
石山 俊次 徳江 章彦

A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF INVERTED PAPILLOMA OF THE URINARY BLADDER Analysis of Histogenesis

Yutaka Kobayashi, Shinichi Hashimoto, Shinya Ishikawa, Shunji Ishiyama and Akihiko Tokue
Department of Urology, Jichi Medical School
(Director: Prof. A. Tokue)

A clinico-pathological study was conducted on 9 cases with inverted papilloma of the urinary bladder.

1. Clinical study

The incidence of inverted papillomas, when compared with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, was much higher in men than in women in our study and in the literlitured dealing with this subject as well.

Eight of 9 inverted papillomas were localized in the bladder neck. Cystoscopic examination revealed that all tumors were pedunculated and 8 of the 9 tumors had non-papillary surfaces.

These clinical findings suggest that inverted papillomas localized in the bladder neck are very similar to posterior urethral polyps with prostatic type epithelium.

Transurethral resection (TUR) was performed in all cases. Recurrence was not observed.

2. Pathological study

Inverted papillomas were classified into two types according to their histological patterns, determined by Hematoxylin-Eosin (H-E) staining. One pattern was glandular and the another was trabecular. Of the 9 cases, 2 were glandular, 5 were trabecular and the remaining 2 were a mixed type.

Immunohistochemical staining with anti-prostate specific antigen antibody revealed 3 of the 9 tumors were stained positively, and these tumors were classified a glandular type.

Inverted papilloma were classified into two patterns according to their histological patterns, determined by immunohistochemical staining with anti-keratin antibody, namely a bladder tumor pattern and a urethral tumor pattern. Inverted papillomas with a urethral tumor pattern were of the glandular type and included anti-PSA antibody positive staining tumors.

These findings suggest that a portion of inverted papillomas may have arisen from neoplastic transformation of prostatic tissue.

Key words: urinary bladder, inverted papilloma, histogenesis

要旨: 病理組織学的に下部尿路の内反性乳頭腫と診断された9症例について臨床的ならびに病理組織学的検討を行った。

1. 臨床的検討

性別では、膀胱移行上皮腫瘍と比較して本研究においても文献的にも男性の頻度が圧倒的に高かった。発生部位は、膀胱頸部6時付近からが7/9症例に認められた。内視鏡的所見では非乳頭状8/9症例、乳頭状が1/9症例に認められた。またすべての症例が有茎性であった。この中の大部分をしめた非乳頭状の腫

瘍の所見は前立腺上皮様尿道ポリープと類似していた。治療は経尿道的切除術を施行したが、不明の2例を除いて再発は認められなかった。

2. 病理組織学的検討

HE (hematoxylin-eosin) 染色上, glandular type trabecular type に分類され, それぞれ2/9症例, 5/9症例に認められ, また合併していたものは2/9症例であった。

抗 PSA (prostatic specific antigen) 抗体による免疫染色では3/9症例に陽性例が認められ, 陽性例はすべて glandular type を示していた。さらに抗ケラチン抗体による染色パターンでは bladder tumor pattern と urethral tumor pattern に分類され, urethral tumor pattern を示した症例は HE 染色上 glandular type であり, また抗 PSA 抗体陽性症例もこの中に含まれていた。

これらの結果は内反性乳頭腫の発生母地の1つとして前立腺組織が考えられることを強く示唆していた。

キーワード: 膀胱, 内反性乳頭腫, 発生母地

緒 言

尿路における内反性乳頭腫は比較的稀な腫瘍である。この組織学的特徴として

- 1) 内反性の増殖。
- 2) 表面を正常移行上皮がおおうこと。
- 3) 細胞異型が認められないこと。
- 4) 小嚢胞が認められることがあること。
- 5) 時に扁平上皮化生を示すこと。

などが上げられ¹⁾, 良性の腫瘍と考えられている。しかしながら近年, 内反性乳頭腫の悪性変化を認めたという症例報告も散見される²⁾³⁾, さらに著者らは, 本腫瘍が前立腺尿道に発生した前立腺上皮様尿道ポリープと内視鏡的に類似していることに着目している。そこで内反性乳頭腫と, 異型度の低い移行上皮癌との関連や, 発生母地について関心がもたれるところである。これらを明らかにするため, 内反性乳頭腫9例について臨床像を検討し, 同時に病理組織像について免疫組織学的検討を行った。

対象および方法

自治医科大学付属病院泌尿器科において病理組織学的に膀胱内反性乳頭腫と診断された9症例を対象とした。

臨床的検討は年齢, 性別, 主訴, 血尿の有無, 発生部位, 肉眼的形態, 大きさ, 治療法, 再発の有無について検討した。

病理組織学的に検討は, 前立腺組織のマーカーである抗 PSA (Prostatic specific antigen) 抗体および抗ケラチン抗体を用いて免疫染色を行いその染色性を検討した。

すなわち

- 1) HE (Hematoxylin-Eosin) 染色にて Kunze ら⁴⁾

の方法に従い glandular type, trabecular type に分類した。

2) 前立腺臓器特異抗原にたいする抗体である抗 PSA 抗体, の染色性について検討した。

3) 上皮細胞に広く分布するケラチンに対する抗ケラチン抗体の染色性パターンについて検討した。

なお, 抗 PSA 抗体染色は PAP (peroxidase-antiperoxidase) 法, 抗ケラチン抗体染色は ABC (Avidin-biotin peroxidase complex) 法で行った。

結 果

臨床的検討結果 (表1)

年齢は52歳から85歳で平均65歳であった。性別はすべて男性であった。主訴は肉眼的血尿5例, 排尿困難1例, 頻尿1例, 超音波検査で偶然に発見されたもの2例であった。

発生部位は膀胱頸部8例, 三角部1例であった。膀胱頸部に発生した8例中7例は6時方向より発生していた。

腫瘍の内視鏡的形態は, 乳頭状1例, 非乳頭状8例でこのうち2例は1部に乳頭状の形態を認めた。またこれらすべてが有茎性であった。大きさは2cm以下がほとんどであり2cm以上のものは1例のみであった。

治療はすべて経尿道的腫瘍切除術のみを施行した。

再発については2例がその後来院せず不明であるが, 他の7例では再発は認められなかった。

病理組織学的検討 (表2)

HE 染色上, glandular type (図1) 2例, trabecular type (図2) 6例, 両者を合併しているもの2例であった。

免疫組織学的には抗 PSA 抗体陽性例 (図3) が3例に認められた。抗ケラチン抗体の染色では染色パター

図1 Glandular Type (HE, ×40)

図2 Trabecular Type (HE, ×40)

ンが移行上皮全体が一様に淡く染色されるものと腺管様構造を示す上皮に強く染色されるものとに分類された。前者を urethral tumor pattern (図4), 後者を bladder tumor pattern (図5) としたが、それぞれ5例と4例であった。

これらの結果を総合すると、抗 PSA 抗体の染色性

と HE 染色でのタイプとの関係では、抗 PSA 抗体陽性例は HE 染色で glandular type を示す4例中3例に認められた。

抗ケラチン抗体の染色パターンと HE 染色のタイプとの関係では glandular type は主に urethral tumor pattern を示していた。さらに抗 PSA 抗体の染

図3 抗 PSA 抗体染色陽性所見 (×40)

図4 抗ケラチン抗体染色 urethral tumor pattern (×40)

色性と抗ケラチン抗体の染色パターンとの関係では抗 PSA 抗体陽性例は urethral tumor pattern を示していた。

すなわち、抗 PSA 抗体陽性例は、HE 染色上 glandular type のもののなかに認められ、また、これは抗ケラチン抗体染色で前立腺腺管と同様の染色パターン

図5 抗ケラチン抗体染色 bladder tumor pattern (×40)

表1 臨床所見

No	年齢	性	主 訴	血尿	発生部位	大きさ(cm)	肉眼的形態	治療	再 発
1	65	男	血尿	有り	膀胱頸部(6時~12時)	2-3	乳頭状 有茎性	TUR	不明
2	52	男	血尿	有り	膀胱頸部(6時~8時)	1以下	非乳頭状 有茎性	TUR	無し(3 年)
3	62	男	排尿困難	無し	膀胱頸部(8時)	1-2	一部乳頭状 有茎性	TUR	無し(2 年)
4	57	男	血尿	有り	膀胱頸部(6時)	1	一部乳頭状 有茎性	TUR	無し(2 年)
5	65	男	血尿	有り	膀胱頸部(6時)	1	非乳頭状 有茎性	TUR	無し(6 カ月)
6	71	男	頻尿	無し	膀胱頸部(6時)	1	非乳頭状 有茎性	TUR	無し(3 カ月)
7	85	男	偶発	無し	膀胱三角部	1-2	乳頭状 有茎性	TUR	無し(6 カ月)
8	56	男	偶発	無し	膀胱頸部(6時)	1	非乳頭状 有茎性	TUR	無し(3 カ月)
9	76	男	血尿	有り	膀胱頸部(6時~12時)	1.5	非乳頭状 有茎性	TUR	不明

を示す urethral tumor pattern を示すものの中に認められた。

考 察

臨床的特徴について

性別は9症例すべてが男性であり、その平均年齢は65歳であった。主訴は血尿が5例で約半数を占めていた。また超音波検査で偶然発見された症例が2例認められたが、これは最近のスクリーニング検査の進歩が伺える。さらに排尿障害に関係した症状を示した症例も2例認められたが、これは本症の発生部位が膀胱頸部や前立腺部尿道に多いためと考えられた。

自験例での発生部位はほとんどが膀胱頸部6時方向からであり、内視鏡的形態では有茎性で非乳頭状のものが90%を占めていた。kunze ら⁴⁾が文献的に集計した110症例の内反性乳頭腫の臨床的特徴でも、男女比は9:1で圧倒的に男性に多く、平均年齢は57.3歳であった。発生部位では頸部44.7%、三角部36.8%、膀胱前、後壁、側壁合わせて11.4%、前立腺部尿道3.5%であった。またこのうち女性に関しては、その発生部位は、頸部には少なく全体の16%のみであった。著者らの症例では頸部に発生した腫瘍が90%を占めていたが、これは著者らの経験した症例がすべて男性であっ

表2 組織学的所見

No	glandular (G)/trabecular (T)	抗 PSA 抗体染色	抗 keratin 抗体染色 pattern
1	G	+	urethral tumor
2	G&T	+	urethral tumor
3	T	—	bladder tumor
4	T	—	bladder tumor
5	T	—	bladder tumor
6	T	—	bladder tumor
7	G	—	urethral tumor
8	G&T	+	urethral tumor
9	T	—	bladder tumor

たためその頻度が高かったものと考えられる。

以上より本腫瘍は通常の膀胱移行上皮癌と比較して男性の発生頻度が高く、またその発生部位についても従来前立腺組織が存在している膀胱頸部や前立腺部尿道からの発生頻度が高い傾向にあると思われた。

病理組織学的特徴について

内反性乳頭腫の発生原因については現在も十分な説明は得られていない。Pott および Hirst⁵⁾はこの原因を膀胱三角部下の腺管組織が内反性、有茎性に増殖発生したものであると考察している。また、Caro と Tessler⁶⁾は炎症の二次的な反応であると主張している。さらに Kunze ら⁴⁾はこの組織発生を2つに分類し trabecular type は basal cell の増殖により発生し、glandular type は、Brunner's nest の形成が cystitis cystica となりさらに cystitis glandularis, ついには腫瘍性増殖を生じたものであると述べている。また一方 Renfer ら⁷⁾は膀胱内反性乳頭腫に対してわれわれと同様の免疫組織学的検討を行い前立腺腺管からの発生可能性を示している。

著者らは、以前数例の腺腫様尿道ポリープを経験し、このうちいくつかが内視鏡的に膀胱頸部に発生した内反性乳頭腫と酷似していることに着目した。一般に腺腫様尿道ポリープの組織学的特徴として、その表面は移行上皮ないし扁平な円柱上皮によりおおわれ、ポリープの頸部は乳頭状で前立腺由来上皮に酷似している。さらに特徴ある所見として、種々の大きさを呈する前立腺小葉を認めることである。すなわちこの前立腺由来の上皮は抗 PSA 抗体などの前立腺組織のマーカにより染色される。

さらに文献的にその発生部位は、多くが前立腺部尿

道6時方向である⁸⁾⁹⁾。

そこで、著者らは内反性乳頭腫の発生母地が前立腺上皮様尿道ポリープと同様に前立腺腺管である可能性を免疫組織学的に検討した、この結果、形態的には尿道腺腫様ポリープと内反性乳頭腫とは異なっていたものの一部の内反性乳頭腫が前立腺組織のマーカである抗 PSA 抗体で染色された。

またケラチンは、上皮組織に広く分布している。膀胱移行上皮腫瘍での抗ケラチン抗体染色では移行上皮が一樣に淡く染色され、一方前立腺組織では腺管上皮細胞に強く染色される⁷⁾、これらの染色パターンは内反性乳頭腫でも観察され、HE 染色上 glandular type のものは prostatic tumor pattern, trabecular type のものは bladder tumor pattern を示していた。

さらに前立腺組織のマーカで染色されたものは、prostatic tumor pattern を示し、またその発生部位はすべて前立腺組織の存在する膀胱頸部6時方向であった。

これらを総合して考えると、前立腺上皮が何かの原因で移行上皮様に内反し、増殖した場合前立腺組織のマーカにより染色される内反性乳頭腫が形成される可能性が示唆される。すなわち男性における内反性乳頭腫の場合 brunns's nest cell, や basal cell 由来以外の内反性乳頭腫の存在が示唆された。

結 語

9例の内反性乳頭腫の臨床的ならびに病理組織学的検討を行い、以下のような結果を得た。

- 1) 臨床的特徴として本症は男性に圧倒的に多く認められた。またその発生部位は膀胱頸部6時方向に頻度が高かった。これらの発生部位は、前立腺上皮様尿道ポリープの発生部位と類似していた。
- 2) 病理組織学的特徴として、前立腺組織固有のマーカである抗 PSA 抗体により染色された腫瘍が3/9に認められた。また、これらはすべて前立腺腺管が存在する膀胱頸部より発生した腫瘍であった。
- 3) 以上により、発生母地が前立腺組織である内反性乳頭腫の存在の可能性が強く示唆された。

なお本論文の要旨は第56回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

文 献

1) Henderson, D.W., Allen, P.W. and Bourne, A.J.: Inverted urianry papilloma. Report of five cases and review of the literature. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 336, 177—186, 1975.

- 2) 永井信夫, 井口正典, 秋山隆弘, 花井 淳:
Dysplastic inverted papilloma の 1 例. —その臨床的対処について—. 泌尿紀要, 25, 1055—1060, 1979.
- 3) Lazarevic, B. and Garret, R.: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Report of four cases of inverted papilloma, one showing papillary malignant transformation and review of the literature. *Cancer*, 42, 1904—1911, 1978.
- 4) Kunze, E., Shauer, A. and Schmitt, M.: Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer*, 51, 348—358, 1983.
- 5) Potts, I.F. and Hirst, E.: Inverted papilloma of the bladder. *J. Urol.*, 90, 175, 1963.
- 6) Caro, D.J. and Tessler, A.: Inverted papilloma of the bladder: A distinct urological lesion. *Cancer*, 42, 708, 1978.
- 7) Renfer, L.G., Kelley, J. and Belville, W.D.: Inverted papilloma of the urinary tract: Histogenesis, recurrence and associated malignancy. *J. Urol.*, 140, 832—834, 1988.
- 8) 小村隆洋, 吉田利彦, 森本鎮義, 新家俊明, 大川順正: 前立腺部尿道に発生した乳頭状腺腫 (adenomatous polyp with prostatic type epithelium) の 2 例. 泌尿紀要, 33, 1132—1137, 1987.
- 9) 恒本 滋, 久保田茂弘, 白石和孝, 近藤 厚, 岸川正大: 前立腺上皮からなる後部尿道ポリープの 1 例. 西日泌尿, 51, 951—954, 1989.

(1992年7月16日受理)