膀胱腫瘍の前立腺浸潤様式の検討

東京慈恵会医科大学病理学教室 (主任: 藍沢茂雄教授)

伊藤 貴章 和田 鉄郎 古里 征国 藍沢 茂雄

PROSTATIC INVOLVEMENT OF BLADDER CARCINOMA

Takaaki Ito, Tetsuro Wada, Masakuni Furusato and Shigeo Aizawa

Department of Pathology, Jikei University, School of Medicine

(Background) The histological pattern of prostatic involvement by transitional cell carcinoma is still unclear. The present study was carried out in bladder carcinoma with prostatic involvement to clarify the histological invasion pattern and its association with primary lesions.

(Methods) In the past 10 years, 83 cases of total cystectomy including prostatectomy underwent pathological diagnosis in our department. This study included 81 cases of transitional cell carcinoma (TCC), of which 11 showed prostatic involvement of bladder carcinoma. In these cases, the histological patterns of invasion were classified in relation to prostatic urethra, prostatic duct, stroma, lymphatic duct, capsule, vein and perineural invasion. Seventy cases without prostatic involvement were controls. The location, pathological grade, stage and lymphatic involvement of primary bladder carcinoma were compared in terms of prostatic involvement cases with control cases.

(Results) Among those 11 cases, there were 3 cases in which only the prostatic duct was involved, 2 cases with invasion to only lymphatic duct, and involvement of both in 6 cases. One case of the prostatic duct involvement showed non-continuous invasion in the prostatic duct without prostatic urethra invasion, suggesting the possibility that non-continuous invasion could occur as a type of multicentric growth of TCC.

(Conclusions) Suspected routes of invasion of bladder carcinoma into the prostate were; 1 continuous transductal, 2 trans-lymphatic ductal, 3 a combination of the two. It appears necessary to consider the possibility of TCC occurring in the prostate simultaneously with bladder carcinoma as a part of multicentric growth. There was a tendency of prostatic involvement cases include the bladder neck and trigone, and show lymphatic duct involvement more than non-prostatic involvement cases.

Key words: bladder carcinoma, prostatic involvement, metastatic carcinoma of the prostate

要旨: (目的) 膀胱腫瘍の前立腺浸潤例について検討し, その組織学的浸潤様式や原発巣との関連について明らかにすることを目的とした。

(方法) 最近10年間に当教室にて病理診断を行った前立腺を含む膀胱全摘例は83例あり, このうち移行上皮癌以外の2例を除いた, 前立腺浸潤11例と前立腺非浸潤例70例を対象とした。浸潤形態を前立腺部尿道, 導管, 間質, 腺房, リンパ管との関係から分類し, 原発の膀胱腫瘍の grade, 深達度, 腫瘍の部位との関連について検討した。

(結果) 導管への浸潤のみ認めた例が, 3例, リンパ管浸潤のみ認めた例が2例, その両方を認めた例が6例であった。導管浸潤例のうち1例は前立腺部尿道に侵襲なく導管に独立した移行上皮癌を認めた。前立腺浸潤例と非浸潤例の比較では, 前立腺浸潤を認めた例の方が原発巣が膀胱頸部及び三角部を含む例が有意に多く, リンパ管侵襲も有意に多かった。

(結論) 膀胱腫瘍の前立腺への浸潤経路としては1，経導管摘連続浸潤，2．経リンパ管浸潤，3．混合型が考えられた。移行上皮癌の多中心性発生の一型として前立腺移行上皮癌が同時発生する可能性が示唆された。原発巣が膀胱頸部及び三角部を含む場合，リンパ管侵襲を認める場合は，前立腺浸潤を充分検索する必要があると思われた。

キーワード：膀胱腫瘍，前立腺浸潤，転移性前立腺癌

緒 言

膀胱腫瘍の前立腺への浸潤は，Schell-hammer ら¹⁾は，膀胱腫瘍で膀胱全摘術を施行した350例中42例，12%に認めたと報告しており決して稀ではない。また原発性前立腺移行上皮癌も多数報告されているが，これは膀胱癌（多発性尿路上皮癌）の一特殊型とすべきとの意見²⁾もあり，膀胱腫瘍の前立腺進展様式はあまり明確ではない。今回我々は膀胱腫瘍の前立腺浸潤例について検討し，その組織学的浸潤形態を明らかにするとともに，非浸潤例との比較検討を行い，原発巣との関連性についても検討した。

対象・方法

最近10年間に当教室にて病理診断を行った前立腺を含む膀胱全摘例は83例であった。これらの前立腺はすべて尿道後面に直角になるような水平断で4～5mmの連続切片を作製し HE 染色にて組織学的検討を行ったところ12例に前立腺浸潤を認めた。うち腺癌であった1例を除いた11例（移行上皮癌）について前立腺への浸潤様式を前立腺部尿道，導管，間質，腺房，リンパ管などとの関係から分類した。残りの前立腺非浸潤例71例中，扁平上皮癌であった1例を除いた70例（移行上皮癌）を対照に原発巣の膀胱腫瘍の grade，深達

度，膀胱内の腫瘍の占拠部位，リンパ管侵襲の有無について前立腺浸潤例と比較検討した。grade については grade 3を含むか否かで，深達度については表在性（腫瘍浸潤が粘膜下層まで）か否かで，占拠部位については膀胱頸部及び三角部を含むかで分類し，比較検討した。統計学的有意差検定には χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 前立腺への浸潤形態

前立腺浸潤例について，前立腺部尿道，導管，リンパ管などへの浸潤の有無を表1にまとめた。前立腺導管への浸潤のみの例が3例（表1，症例1～3），前立腺リンパ管侵襲のみ認めた例が2例（表1，症例4，5）その両方を認めた例が6例（表1，症例6～11）であった。前立腺導管への浸潤のみ認めた例では，全例前立腺部尿道直下の導管のみの浸潤であった。また，前立腺部尿道には浸潤は無く，前立腺導管に独立した移行上皮癌を認めた例（表1，症例9）があった。導管浸潤例の組織像を示す（図1）。腫瘍細胞は前立腺導管の basal cell の下方にもぐりこむような形で浸潤していた。図2，3に前立腺リンパ管侵襲例の組織像を示した。また，症例6，7では，前立腺導管に沿って小葉構造をとるかの如く浸潤していた（図4）。

表1 前立腺への浸潤形態。導管，リンパ管，間質の浸潤は前立腺部尿道直下と深部に分け，深部のものを間質内と記した

症例	導管浸潤		リンパ管浸潤		前立腺部尿道	間質浸潤		前立腺皮膜浸潤	静脈浸潤	神経線維周囲侵襲	精囊浸潤
	尿道下	間質内	尿道下	間質内		尿道下	間質内				
1	+	—	—	—	denuded	—	—	—	—	—	—
2	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
3	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+
5	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
6	+	+	+	+	denuded	+	+	+	—	+	—
7	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
8	+	+	+	+	denuded	+	+	+	+	—	+
9	+	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—
10	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—
11	+	+	+	—	denuded	—	—	—	—	—	—

図1 前立腺導管の基底細胞の下にもぐりこむように移行上皮癌の浸潤を認める．H & E 染色，200倍像．

図2 前立腺実質内のリンパ管に移行上皮癌の浸潤を認める．H & E 染色，40倍像．

図3 前立腺被膜の部分のリンパ管に移行上皮癌の浸潤を認める。H & E 染色，40倍像。

図4 腫瘍細胞が導管に沿って小葉構造をとるように浸潤している。H & E 染色，40倍像。

表 2 前立腺浸潤例と非浸潤例の原発巣の膀胱腫瘍の grade の比較

Grade	前立腺浸潤例	前立腺非浸潤例
TCC G3	8	25
G3>G2	0	8
G3=G2	1	7
G3<G2	0	3
G2>G3>G1	0	1
TCC G3>SCC	1	0
G2	1	16
G2>G1	0	5
G2<G1	0	1
G1	0	4
合 計	11	70

(N.S.)

表 3 前立腺浸潤例と非浸潤例の原発巣の膀胱腫瘍の深達度の比較

深達度*	前立腺浸潤例	前立腺非浸潤例
pTis	2	9
pTa	0	1
pT1a	0	3
pT1b	1	17
pT2	2	8
pT3a	2	14
pTsb	4	13
pT4	0	5
合 計	11	70

(N.S.)

*前立腺を除いた原発巣の膀胱腫瘍のみの深達度をしめす

2. 前立腺浸潤例と非浸潤例の比較

原発巣の膀胱腫瘍の grade においては grade 3の成分をふくんでいるか否かで分けて比較した(表2)。前立腺浸潤例、非浸潤例ともに grade 3を含んだ腫瘍が半数以上を占め有意な差は認めなかった。

原発巣の膀胱腫瘍の深達度(前立腺浸潤は本来 pT4であるが、ここでは前立腺を除いた膀胱局所での深達度を比較した)においては、表在性(浸潤は粘膜下層まで)か否かでわけて比較した(表3)が、有意差は認めなかった。膀胱全摘例を対象としているため、当然 high grade, high stage の割合は高くなり、有意差は認めなかった。

原発巣の膀胱腫瘍の膀胱内での占拠部位では膀胱頸部及び三角部を含んでいるか否かで比較した(表4)。

表 4 前立腺浸潤例と非浸潤例の原発巣の膀胱腫瘍の膀胱内占拠部位の比較

膀胱腫瘍の位置 (占拠部位)	前立腺浸潤例	前立腺非浸潤例
膀胱頸部及び三角部を含む例	10	15
その他	1	55
合 計	11	70

(p<0.01)

表 5 前立腺浸潤例と非浸潤例の原発巣のリンパ管侵襲の有無の比較

リンパ管(Ly)	前立腺浸潤例	前立腺非浸潤例
Ly(+)	7	15
Ly(-)	4	55
合 計	11	70

(p<0.01)

前立腺浸潤例の方が膀胱頸部及び三角部を含んでいた割合が高い傾向にあり、統計学的に有意差を認めた(p<0.01)。

リンパ管侵襲の有無の比較では(表5)、前立腺浸潤例でリンパ管侵襲を認めた割合がたかく統計学的に有意差を認めた(p<0.01)。

前立腺浸潤例で pTis であった 2 例はすべて grade 3で、膀胱頸部及び三角部を含む腫瘍であったのに対して、前立腺非浸潤例で pTis であった例は 9 例で、うち grade 3で膀胱頸部及び三角部を含む腫瘍は 1 例のみであった。症例数が少ないため有意差は認めなかったが、pTis では、前立腺浸潤例において grade 3で膀胱頸部及び三角部を含む例の割合が高かった。

考 察

Chibber ら³⁾は膀胱腫瘍の前立腺浸潤を、1. Carcinoma in situ, involving prostatic urethra and ducts with or without similar bladder involvement. 2. Noninvasive papillary tumor of prostatic urothelium and major ducts together with similar bladder tumors. 3. Invasive tumors of bladder base and neck with extension into the prostate. の三つに分類しているが、詳細な浸潤経路についての報告は無い。膀胱腫瘍の前立腺への浸潤経路には何通りかが考えられる。今回の検討で、前立腺導管への浸潤のみを認めた 3 例では、浸潤は前立腺部尿道直下の導管にとど

まっており(表1), 導管を中心に腺葉に沿って小葉構造をとっているかの如く見える例もあることから, 前立腺部尿道より導管, 腺房の順に連続的に浸潤していく可能性が浸潤経路の一つとして考えられた。実際今回の検討で導管浸潤を認めた症例のうち, 前立腺部尿道の粘膜が denudation を起こしていた4例を除く5例中4例で前立腺部尿道にも浸潤を認めた。また膀胱部のリンパ液の流れは, 前立腺, 精囊などよりの流れと合流しつつ内腸骨リンパ節に注いでいる。我々の検討では8例に前立腺リンパ管侵襲を認め, うち2例はリンパ管侵襲のみであった。加えて精囊浸潤を認めた2例とも前立腺リンパ管侵襲を認め, うち1例は前立腺への浸潤はリンパ管侵襲のみであったことより, 経リンパ管的浸潤経路も充分考えられた。導管浸潤, リンパ管侵襲とも認めた例は6例と最も多く, 導管, リンパ管の両者を介して浸潤したと考えられた。以上のことより膀胱腫瘍の前立腺への浸潤経路として, 前立腺部尿道, 導管と連続的に浸潤する場合とリンパ管より浸潤する場合が考えられ, いずれか一方あるいは両者を介して浸潤するものと考えられた。

今回の検討で, 前立腺部尿道には浸潤は無く前立腺導管に独立した移行上皮癌を認めた例があった。原発性前立腺移行上皮癌の頻度は諸家報告^{1)3)~5)}によると前立腺悪性腫瘍の5%以下と少なく, 前立腺に移行上皮癌を認めた場合, 異時性あるいは同時性に膀胱や他の尿路上皮に移行上皮癌を認めるか, 既往があることが多い。また他の尿路上皮に carcinoma in situ (CIS) が認められることもあり⁶⁾。多発性尿路上皮腫瘍の一種として考えられることが多い¹⁾⁵⁾⁷⁾。したがって前立腺移行上皮癌を認めた場合, 前立腺が原発なのか他の尿路上皮が原発なのか病理学的に判断するのは困難である。前立腺移行上皮癌の発生母地について Kirk ら⁸⁾は33例の前立腺移行上皮癌の検索結果より導管より発生すると報告している。古里⁹⁾は前立腺導管内発育を示す癌について免疫染色を施行しその結果 PSA, PAP とも陽性の腺癌, とともに陰性の移行上皮癌, PSA 弱陽性で PAP が陰性の腺癌と移行上皮癌の中間型と思われるような例の3型に分けられると報告している。このことは導管の基底細胞は腫瘍化の過程において腺上皮と移行上皮の2方向, あるいはその中間型の分化をしていく可能性があることを示唆しており, Kirk ら⁸⁾の報告をうらずけている。これらのことより考えて, 移行上皮癌の多中心性発生の一型として膀胱腫瘍と同時に前立腺にも移行上皮癌が発生することも

少なからずあると考えられる。すなわち, 膀胱と前立腺(特に導管内)に同時に移行上皮癌を認めた場合, 膀胱原発の移行上皮癌の前立腺浸潤か, 移行上皮癌の多中心性発生の一型か鑑別することは困難で, 両者の可能性があることは否定できないと考えられる。

膀胱腫瘍の前立腺への浸潤経路は前述の如く主に, 経導管的連続浸潤, 経リンパ管浸潤, 混合型の3型である。したがって原発巣が膀胱頸部や三角部を含んでいたリンパ管侵襲がある場合, 前立腺への浸潤が存在する可能性が高くなると予想される。前立腺浸潤例と非浸潤例の比較においては, 原発巣の grade, 深達度では両者に差は無かったが, 膀胱頸部及び三角部を含む例, リンパ管侵襲を認めた例の割合は有意に前立腺浸潤例に高かった。したがってこのような症例においては, 前立腺への浸潤の可能性を充分念頭において診断, 治療をする必要があろう。また pTis 症例においては有意差こそが無かったものの grade 3で膀胱頸部及び三角部を含んでいる割合が前立腺浸潤例に高い傾向にあり, また前立腺浸潤例は CIS の natural history とも言われており¹⁰⁾このような症例も同様に前立腺浸潤に注意する必要があると考えられる。

結 語

膀胱腫瘍の前立腺への浸潤経路としては, 1. 経導管的連続浸潤, 2. 経リンパ管浸潤, 3. 混合型, の3型が考えられた。また, 膀胱移行上皮癌症例において前立腺にも移行上皮癌(特に導管内)を認めた場合, 膀胱原発癌の前立腺浸潤と移行上皮癌の多中心性発生の一型の両者の可能性があると考えられた。

前立腺浸潤例において, 原発巣が膀胱頸部及び三角部を含む腫瘍の割合とリンパ管侵襲を認めた割合が有意に高く, このような例では前立腺浸潤を充分念頭において診断, 治療が必要と考えられた。

文 献

- 1) Schellhammer, P.F., Bean, M.A. and Whitmore, W.F., Jr.: Prostatic involvement by transitional cell carcinoma.: Pathogenesis, patterns and prognosis. *J. Urol.*, **118**, 399—403, 1977.
- 2) 高井計弘, 垣添忠生, 鷹巣賢一, 松本恵一, 岸紀代三: 前立腺移行上皮癌症例および膀胱移行上皮癌の前立腺浸潤例の検討. II) 膀胱移行上皮癌の前立腺浸潤例との対比. *日泌尿会誌*, **78**, 1372—1378, 1987.
- 3) Chibber, P.J., McIntyre, M.A., Hindmarsh, J.R., Hargreave, T.B., Newsam, J.E. and Chisholm, G.D.: Transitional cell carcinoma involving the prostate. *Brit. J. Urol.*, **53**, 605—609, 1981.

- 4) Kopelson, G., Harisiadis, L., Romas, N.A., Veenema, R.J. and Tannenbaum, M. : Periurethral prostatic duct carcinoma. *Cancer*, **42**, 2894—2902, 1978.
- 5) Wolfe, J.H.N. and Lloyd-davis, R.W. : The management of transitional cell carcinoma in the prostate. *Brit. J. Urol.*, **53**, 253—257, 1981.
- 6) Schujman, E., Mukamel, E., Siutzker, D., Mor, C. and Seruvadio, C. : Prostatic transitional cell carcinoma : Concept of its pathogenesis and classification. *Israel J. Med. Sciences*, **19**, 794—800, 1983.
- 7) Karpas, C.M. and Moumgins, B : Primary transitional cell carcinoma of prostate gland : Possible Pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethral ducts. *J. Urol.*, **101**, 201—205, 1969.
- 8) Krik, D., Christine, E.H. and Shaldon, C. : Transitional cell carcinoma of the prostate. *Brit. J. Urol.*, **51**, 575—578, 1979.
- 9) 古里征国 : 前立腺末分化癌の組織化学的検討. *東京慈恵会誌*, **98**, 69—70, 1984.
- 10) 長船匡男, 伊藤 博, 有馬正明, 松田 稔, 水谷修太郎 : 前立腺におよぶ原発性膀胱上皮内癌. *日泌尿会誌*, **71**, 257—263, 1980.

(1996年5月21日受付, 1997年1月22日受理)