

当初の病理診断にて尿路悪性腫瘍と診断された膀胱穿孔を伴う

結腸憩室炎の2例

徳山医師会病院泌尿器科¹⁾ 徳山医師会病院外科²⁾ 治徳会湯野温泉病院泌尿器科³⁾

周防大島町病院事業局⁴⁾ 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座⁵⁾

山本 憲 男^{*1)}・赤尾 伸 二²⁾・小金丸 恒 夫³⁾・石原 得 博⁴⁾・松山 豪 泰⁵⁾

(受付日:2020年8月5日, 受理日:2020年10月8日)

抄録:

症例は55歳および56歳男性, 主訴は尿混濁と気尿, 2例とも初回の生検標本にて尿路上皮癌の診断であったが, 摘出標本では炎症による尿路上皮異型と診断され, 膀胱穿孔を伴う結腸憩室炎であった。膀胱瘻形成による強い局所性炎症反応により軽度の細胞異型を伴う7層以上の粘膜増生に対して, 4人の異なる病理専門医が低異型度尿路腫瘍と診断しており, 炎症性増生との鑑別が困難であった。1例目の症例はMIB-1 indexが初回生検標本40%, 2回目生検標本15%, 最終切除標本5%と経時的に低下するという興味ある知見を得た。2例目の症例も, 術前の2回の生検にて, 異なる病理専門医が低異型度尿路癌と診断したが, 摘出標本では粘膜の反応性病変であった。強い炎症を伴う粘膜増生がある場合には, 生検による小標本のみでは尿路上皮癌との鑑別病理診断が困難となる場合もあり, 泌尿器科医や放射線科診断医を交えたカンサーボードによる情報共有が大切であると思われた。

(西日泌尿. 82:533-537, 2020)

キーワード: 膀胱S状結腸瘻, 大腸憩室炎, MIB-1, 尿路上皮癌

緒 言

結腸憩室炎に伴う膀胱壁への癒着と穿孔により生じる結腸膀胱瘻は, 泌尿器科では稀に経験することがある。今回内視鏡による初回生検で尿路上皮癌との病理組織診断であったが, 手術摘出標本による最終病理診断では炎症に伴う尿路上皮異型として確定診断された2症例を報告する。

症 例

症例1 56歳, 男性

主訴 尿混濁と気尿

現病歴 198X年8月に難治性尿路感染と気尿を主訴に受診された。膀胱鏡検査にて膀胱後壁に浮腫状の隆起性病変を認め, 8月と9月に同部の異なる部位での生検を行っている。それぞれの標本に対して異なる病理専門医が診断を行い, とともに移行上皮癌(当時), Grade 1であった。

膀胱腫瘍の進展に伴うS状結腸穿孔と診断し, S状結腸の一部と膀胱穿孔部を一塊に完全切除術を施行した(Fig. 1)。しかし, 手術摘出標本による最終病理診断では, 反応性の尿路上皮細胞の増生のみで悪性所見は認められなかった。

病理組織学的所見 8月の生検の病理報告(病理専門医A)は, 膀胱粘膜の一部で尿路上皮細胞由来の腫瘍細胞が増生しており, 移行上皮癌(当時), Grade 1と

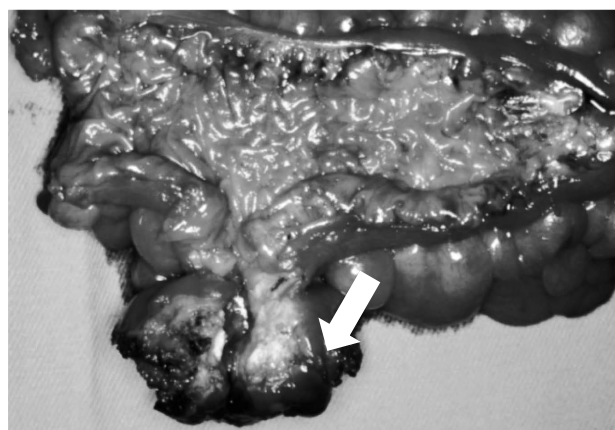


Fig. 1 Sigmoid-vesical fistula caused by colon diverticulitis

* 〒745-8510 周南市東山町6-28
TEL 0834-31-2350, FAX 0834-31-1623
E-mail: yamamoto@tokuyamaishikai.com

の診断であった (Fig. 2)。

9月の再生検の病理報告 (病理専門医 B) は、比較的良く分化した尿路上皮細胞由来の腫瘍細胞が多層になり乳頭状に増生しており、移行上皮癌 (当時) との診断であった (Fig. 3)。

病理専門医 C と D に Fig. 2, 3 の標本の再評価を依頼したところ、中等度のクロマチンを有する小型で類円形の核を持った淡明な胞体の尿路上皮細胞由来の細胞が、深部に向かって棍棒状を呈して増生し、10層以上に増生していることより、高分化な尿路上皮癌と診断された。

手術摘出標本の病理報告 瘻孔周囲は浮腫状の肉芽組織より形成され、好中球、円形細胞の浸潤、巨細胞、ヘモジデリンの出現および一部に好塩基性の物質 (骨) もみられる。粘膜面では、軽度に異型性のみられる尿路上皮細胞由来の細胞が巣状に10層以上に増生しているが、周囲には血管の増生・拡張、炎症性細胞の浸潤やリンパ濾胞の形成がみられ、反応性の尿路上皮細胞の増生と診断された (病理専門医 A, C, D) (Fig. 4)。

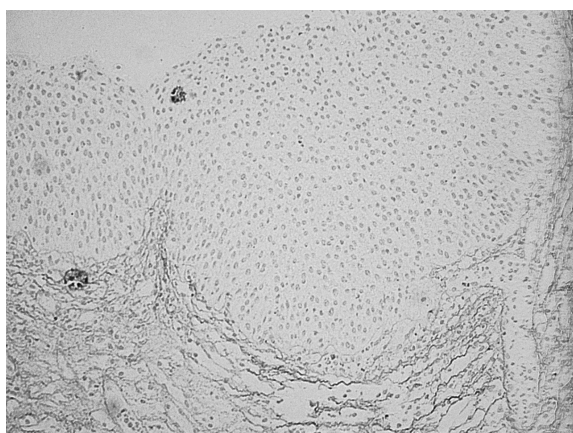


Fig. 2 Case 1: Histopathological specimen of bladder biopsy after admission

症例 2 55 歳, 男性

主訴 尿混濁と気尿

現病歴 201X 年 10 月に健康診断にて便鮮血反応が陽性と出たため、当院にて大腸ファイバー検査を施行し、複数のポリープと憩室炎を指摘されていた。同年 11 月に膀胱炎症状で近医を受診し造影 CT 検査を受けたところ、膀胱後壁と S 状結腸との瘻孔性病変が疑われ、当院泌尿器科に紹介受診となった。同年 12 月に精査目的で入院後、膀胱鏡検査にて左側壁に瘻孔とその周囲に粘膜浮腫を伴う隆起性病変を認め、同部の生検を行い移行上皮癌 (当時) の診断を受けた (Fig. 5)。しかし、臨床経過と内視鏡所見や画像検査結果も考え併せて、2週間後に再生検を行った結果、Reactive hyperplasia of urothelial cells (尿路上皮の反応性過形成) の診断であり、良性病変として手術を施行した。

201X 年 1 月に全身麻酔下で膀胱部分切除 + S 状結腸部分切除を施行した。手術時間は 4 時間 45 分、出血量は 560 mL であった。術後 7 日目で流動食を開始し、術後 16 日目に退院となった。

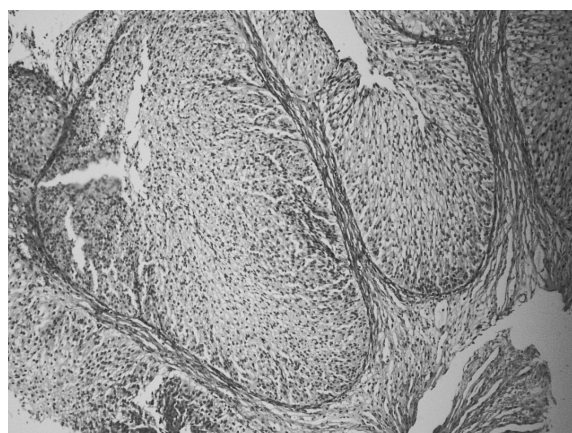


Fig. 3 Case 1: Histopathological specimen of second biopsy

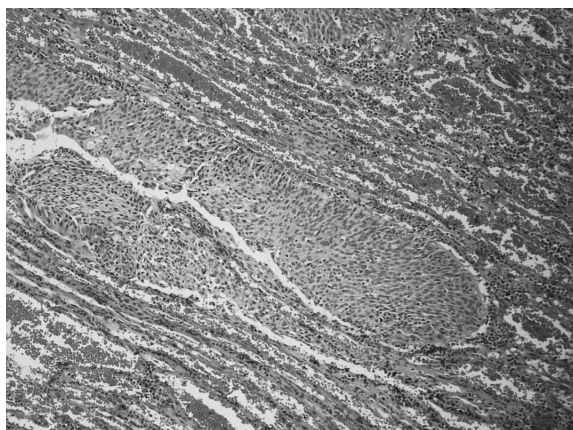


Fig. 4 Case 1: Histopathological specimen from surgical materials

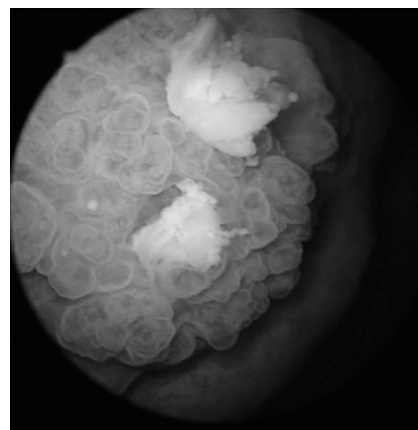


Fig. 5 Papillary epithelial hyperplasia around the fistula

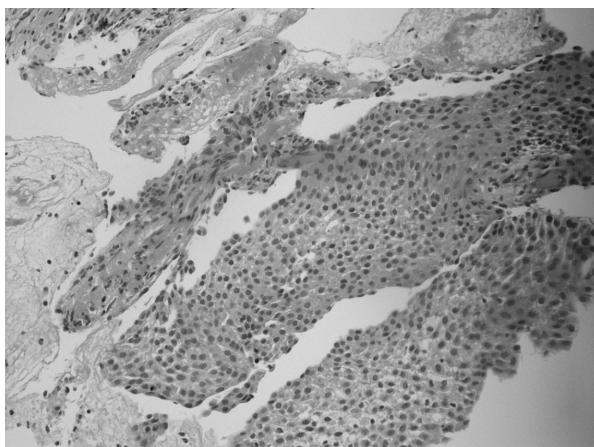


Fig. 6 Histopathological specimen of 1st bladder biopsy

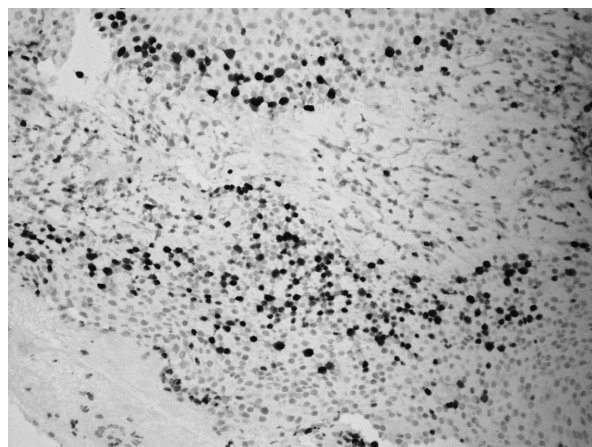


Fig. 7 MIB-1 staining of the first biopsy

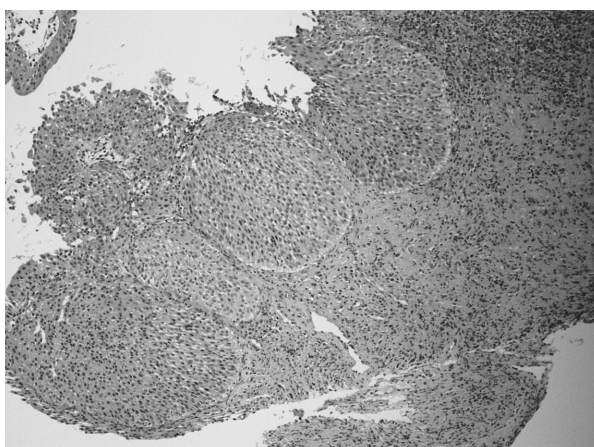


Fig. 8 Histopathological specimen of the second bladder biopsy

病理組織学的所見 入院後生検標本では、瘻孔周囲には肉芽組織がみられ、尿路上皮細胞由来の腫瘍細胞が巣状に増生するも (Fig. 6), 上皮下への浸潤は認められなかった。MIB-1 index は約 40% で (Fig. 7), 非浸潤性低異形度尿路上皮癌 pTa, Grade 1 と診断された。

再生検標本では、尿路上皮細胞が下方に向かって棍棒状を呈して増生している (Fig. 8)。これらの細胞には軽度の異型性がみられ、7 層以上に増生した部位も認められるが、悪性とは断定できず、尿路上皮の反応性過形成と診断された。MIB-1 index は約 15% であった。

手術摘出標本では、粘膜の一部で軽度に異型性のみられる尿路上皮細胞由来の細胞が巣状に増生していて、深部に向かって棍棒状を呈して 10 層以上に増生しており、軽度の細胞異型性も認められた。穿孔部の周囲には好中球、好酸球、形質細胞やリンパ球の浸潤、毛細血管の増生および結合織より形成される肉芽組織を認め、筋層間に線維化および散在性に炎症細胞浸潤やリンパ濾胞

の形成がみられ、MIB-1 index も約 5% なので最終病理診断は反応性病変であった。

考 察

結腸膀胱瘻の原因は、先天性、外傷性、炎症性、腫瘍性に大別されるが、欧米では炎症性が多くを占め、Ahmad ら¹⁾ は 27 例中 22 例が結腸憩室炎であったと報告している。本邦では浦川ら²⁾ が膀胱結腸瘻 119 例を集計し、S 状結腸膀胱瘻の 70% が憩室炎であったと報告している。腫瘍性の多くは S 状結腸に発生した大腸癌由来であるが、膀胱癌に起因する膀胱結腸瘻の報告も少数ながら存在する^{3) 4)}。

膀胱癌の大部分を占める尿路上皮癌は 2016 年度版 WHO 分類に準じて、非浸潤性乳頭型尿路上皮癌、尿路上皮内癌、浸潤性尿路上皮癌の 3 つに大別される⁵⁾。今回、鑑別に苦慮した非浸潤性乳頭型尿路上皮癌は、腫瘍の構造および細胞異型の程度により、低異型度と高異型度の 2 つに大別され、低悪性度乳頭型尿路上皮癌は、本邦では低異型度に包括される⁶⁾。一方、現在も本邦で併記されることが多い 1973 年度 WHO 分類の Grade 1 は、すべて低異型度に分類される⁷⁾。本症例では、2 例とも粘膜は 10 層以上の乳頭状増殖を呈して増生しており、軽度ながら核異型もみられたため、当初は移行上皮癌 (当時) Grade 1 と診断されている。しかし、生検のような小標本において、慢性刺激が加わっている状況下にあると、Grade 1 程度の軽度細胞異形を根拠として癌とは断定できない場合もある。一般的に、病理専門医にとって慢性の刺激による尿路上皮細胞の増生と異型性がみられる場合、膀胱内平坦病変の正確な診断は困難で、その評価が分かれることもある。Murata ら⁸⁾ は膀胱上皮内癌 (carcinoma in situ of the urinary bladder: CIS)

を含む23例の膀胱粘膜平坦病変を9名の病理専門医が診断した結果、全員の所見が一致した病変はわずか2例(CIS)であったこと、正確な診断を得るのにKi-67(MIB-1)、p53などの分子マーカー抗体を用いた免疫染色やUroVysion[®]を用いたmulticolor FISH(fluorescence in situ hybridization)法が有用であったことを報告している。症例2では当初、S状結腸への進展した高異形度の浸潤性尿路上皮癌を疑い、補助診断法としてMIB-1免疫組織染色を行った。MIB-1とは、病理組織切片の免疫染色において、Ki-67と呼ばれる増殖動態タンパクに対し作製されたモノクローナル抗体(DAKO社)であり、陽性細胞を数値化したMIB-1 indexが高いほど細胞増殖能が高く、悪性度が高いということになる。弓削ら⁹⁾は膀胱癌組織のMIB-1 indexはGrade 1症例で平均15%、Grade 3症例で21%であり、組織学的異形度と相関していたと報告している。症例2の初回生検標本は約40%と高いものの、その後標本では15%、5%と経時的に低下しており、このような偽陽性結果は誤った治療方針に繋がる危険性が高く、解釈に十分な注意を払う必要がある。本症例においても、臨床医と病理専門医が臨床情報を十分に共有していれば、最初から正確な病理診断が得られた可能性もある。

本邦では、食生活の欧米化により憩室炎に合併する結腸膀胱瘻は増加傾向にあり、今後も病理専門医が診断に苦慮する症例も増加してくることが予想される。このような症例については、放射線診断医を含めたカンサーボードを開催し、臨床医と病理専門医とが情報共有することが極めて重要であると思われる。

結 語

当初の生検標本にて尿路上皮癌と診断された結腸膀胱瘻の2症例において、摘出標本では炎症による尿路上皮異形と診断された。

炎症を伴う尿路上皮の病理診断には小さな生検標本だけでなく、内視鏡所見や画像所見も含め、泌尿器科医や放射線科診断医を交えたカンサーボードによる情報交換が大切であると思われる。

文 献

- 1) Ahmad, H. S. and Norman, B. A.: Diagnosis and management of colovesical fistula. *Surg Gyne & Obst.* **143**: 71-74, 1976.
- 2) 浦川雅巳・他: 憩室炎に伴うS状結腸膀胱瘻の1例——本邦報告例119例の文献的検討. 消外. **30**: 249-256, 2007.
- 3) Di Girolamo, M. et al.: Vesicosigmoid fistula associated with bladder carcinoma: report of a case. *Radiol. Med.* **92**: 812-815, 1996.
- 4) Kang, Y. J. et al.: Vesicoenteric fistula due to bladder squamous cell carcinoma. *Korean J. Urol.* **55**: 496-498, 2014.
- 5) Moch, H. et al.: The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Eur. Urol.* **70**: 93-105, 2016.
- 6) 日本泌尿器科学会編: 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版, 東京, 2019.
- 7) Mostofi, F. K. et al.: Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. World Health Organization, Geneva, 1973.
- 8) Murata, S. et al.: Molecular and immunohistologic analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Am. J. Clin. Pathol.* **134**: 862-872, 2010.
- 9) 弓削文一・他: 膀胱癌組織におけるp53, Ki-67抗原の免疫組織学的検討. 泌尿紀要. **45**: 453-456, 1999.

SIGMOID-VESICAL FISTULA CAUSED BY COLON DIVERTICULITIS : A REPORT OF TWO CASES

NORIO YAMAMOTO

Department of Urology, Tokuyama Medical Association Hospital, Yamaguchi, Japan

SHINJI AKAO

Department of Surgery, Tokuyama Medical Association Hospital, Yamaguchi, Japan

TSUNEO KOGANEMARU

Department of Urology, Chitokukai Yuno Hot Spring Hospital, Yamaguchi, Japan

TOKUHIRO ISHIHARA

Suo Oshima Town Hospital Business Bureau, Yamaguchi, Japan

HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan

Abstract:

We herein report two cases (55- and 56-year-old males) of sigmoid-vesical fistula caused by colon diverticulitis. Two patients were surgically cured by partial resection of the sigmoid colon with partial cystectomy. Both cases were initially diagnosed as urothelial carcinoma by biopsy specimens, while the final diagnosis was urothelial inflammatory atypia by surgical specimens. Interestingly, one of these cases had a higher MIB-1 index (40%) according to initial biopsy, followed by 15% at second biopsy, and 5% based on final surgical specimens. Since pathological diagnosis of urothelial change with inflammation is difficult to make, a cancer board comprising pathologists, urologists, and radiologists is strongly recommended to enable a precise diagnosis. (Nishinohon J. Urol. **82** : 533-537, 2020)

key words : vesico-sigmoid fistula, colon diverticulitis, MIB-1, urothelial cancer
