

# 尿路上皮癌の病理診断 — 特に平坦病変について —

柳井 広之

岡山大学病院 病理診断科

キーワード：尿路上皮癌，尿路上皮異形成，尿路上皮内癌

## Pathological diagnosis of urothelial carcinoma

Hiroyuki Yanai

Department of Pathology, Okayama University Hospital

### はじめに

膀胱癌は尿路系の悪性腫瘍の中で最も多くみられるものであり，本邦では2007年度の推定罹患数は約22,000人で男女比は3：1で男性に多く発生する．患者の多くは50歳以上である<sup>1)</sup>．

膀胱をはじめとする尿路に生じる癌の大部分が尿路上皮癌である．尿路を被覆する上皮は移行上皮細胞 transitional cell とよばれていたが，移行という用語が示すものが曖昧であること，同名の上皮は上気道や肛門部等に対しても用いられるが尿路系の上皮には固有の特徴がみられることから現在では尿路上皮 urothelium という用語が用いられるようになり，その性格を示す癌についても尿路上皮癌 urothelial carcinoma とよばれるようになった．

本稿では膀胱の尿路上皮癌の病理について，特に平坦病変を中心に解説する．

### 尿路上皮の組織学的特徴

尿路上皮（図1）は組織標本上，4～5層の重積性を示すように見えるが，上皮を構成する細胞はいずれも基底膜と接しており，重層扁平上皮のように積み重なっているのではない．最表層には大型細胞がみられ，表層細胞あるいは傘細胞 umbrella cell とよばれる．表層細胞の細胞膜は細胞の外側と内側が非対称である特殊な構造をしており，uroplakin が存在する．尿路上皮細胞は細胞質に cytokeratin (CK) をもち，核内には p63 を発現している．基底～中層の細胞は CK7+，CK20- であるのに対し，表層細胞は CK7 と CK20 ともに陽性となる．

### 尿路上皮癌の組織学的特徴

尿路上皮癌は尿路上皮の性格を示す上皮性悪性腫瘍である．上皮内に病変が局限している場合は上記の尿路上皮の性格が明瞭であるが，高異型度な腫瘍や間質浸潤をきたした成分では形態学特徴に乏しい．実際の診断では尿路上皮を持つ臓器に発生した癌のうち重層扁平上皮や腺等の性格が明らかではないものは除外診断的に尿路上皮癌として扱われる．

尿路上皮癌の初期の段階は間質浸潤のない，上皮内

平成25年5月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7754 FAX：086-235-7756

E-mail：yanaih@md.okayama-u.ac.jp

### ◆ プロフィール ◆



1991年3月 岡山大学医学部卒業  
 1996年3月 岡山大学大学院医学研究科修了  
 1996年4月 岡山大学医学部附属病院 病理部 医員  
 1997年8月 国立福山病院 研究検査科 第一研究検査科長  
 1999年4月 広島市民病院 病理部 医師  
 2004年1月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 病理部 助手  
 2004年7月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 病理部 副部長，助教授  
 2011年5月 岡山大学病院 病理診断科 教授

専門：病理診断学（特に婦人科，泌尿器科領域）．病理診断は全身のあらゆる臓器が対象となり，それぞれの領域に解決すべき問題がある．一人の病理医として専門分野を深める一方で，病理診断科全体で岡山大学病院の高度な診療を支える体制を築いていきたい．

腫瘍としてみられる。上皮内に限局する尿路上皮癌は外向性に乳頭状に増殖するものと、隆起を形成しないで平坦な病変として増殖するものの2種類に大別される。このような発育パターンの違いは遺伝子異常の違いとも関連しており、それぞれ別の疾患概念として捉える必要がある(図2)<sup>2)</sup>。

乳頭状増殖を示す尿路上皮癌は非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 non-invasive papillary urothelial carcinoma とよばれる(図3)。多くの場合、細胞の層が厚くなり、通常7層以上となる。細胞異型によって低異型度のものと高異型度のものと2段階に分類される。乳頭状増殖を示す良性腫瘍は尿路上皮乳頭腫 urothelial papilloma とよばれるが、癌に比して稀である。

平坦な病変を形成して、間質浸潤のみられない腫瘍は尿路上皮内癌 urothelial carcinoma in situ (CIS) とよばれる(図4)。CISは高度な核異型を示す腫瘍であり、非浸潤性乳頭状尿路上皮癌よりも浸潤癌に移行して予後不良となる傾向が強い。尿路上皮にみられるCIS以外の平坦病変については後述する。

間質浸潤をきたした尿路上皮癌は浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma とよばれる。浸潤性尿路上皮癌の組織像は多彩であり、中には形態学的には尿路上皮の特徴がうかがいしれないものもある。また、一部に扁平上皮や腺上皮、栄養膜細胞への分化を伴うことがある。

## 尿路上皮の平坦病変

尿路上皮にみられる平坦病変には表1のようなものがある。このうち、意義不明な異型 atypia of unknown significance は腫瘍性病変か反応性病変かの鑑別が困難な病変に対して用いられる診断上のカテゴリーであり、生物学的な裏付けのある疾患概念ではない。

平坦過形成は尿路上皮の肥厚を示し、取扱い規約では異型のない尿路上皮が7層以上に多層化して増殖するものとされている。低異型度の乳頭状尿路上皮癌に伴ってみられる平坦状尿路上皮過形成には癌と同じ遺

伝子異常がみられることがあることから、癌の発生との関連が示唆されている。

炎症や手術操作、薬剤の影響などによる異常細胞の出現は反応性(炎症性)異型 reactive (inflammatory) atypia とよばれる。尿路上皮細胞には核の腫大、核/細胞質比(N/C比)の上昇、核小体の腫大等の異型がみられる。上皮内には炎症細胞が浸潤していることが多い。

異形成 dysplasia (図5)は尿路上皮細胞に腫瘍性病変と考えられる異型を示すが、後述するCIS程の高度な異型がみられないものをさす。すなわち、低異型度の腫瘍と考えられる平坦病変が異形成であり、単に診断に苦慮するような異型に対して安易に異形成の診断を付けるべきではない。診断に際しては核の腫大や円形化、核濃染などを参考とするが、CISとの鑑別は主観的な判断による所も大きく、診断の再現性に問題を残している。

CISは高度な異型を示す尿路上皮細胞が上皮内に限局して増殖する平坦病変である。CISでは核の腫大、形状不整、大小不同、濃染が顕著であり、核小体の腫大や尿路上皮の中～表層にも核分裂像がみられる。CISには形態学的に特徴的なくつかの組織パターンがみられ、大細胞多形型、大細胞非形性、小細胞性、匍匐性、Paget様、潜在型などが挙げられる<sup>3)</sup>。匍匐型のCISは腫瘍細胞の剥離が顕著であるために腫瘍細胞を確認するために注意深い観察が必要である。これらの組織形態と予後には相関がないとする報告があるが<sup>4)</sup>、CISの診断をする上でこれらのパターンを認識することは見落としを防ぐ上で重要である。

## CISの免疫組織化学的特徴と遺伝子異常

CISは細胞形態のみならず、免疫組織化学的にも特徴的な所見を示す。正常な尿路上皮では前述したようにCK20の発現は表層細胞に限局しているのに対し、CISでは全層性にCK20陽性細胞が増殖する(図6)。同様の所見は異形成でもみられる。

表1 尿路上皮の平坦病変 (WHO/ISUP consensus classification 1998)

平坦過形成	Flat hyperplasia
反応性(炎症性)異型	Reactive (inflammatory) atypia
意義不明な異型	Atypia of unknown significance
異形成(低異型度尿路上皮内腫瘍)	Dysplasia (low-grade intraurothelial neoplasia)
上皮内癌	Carcinoma in situ (high-grade intraurothelial neoplasia)

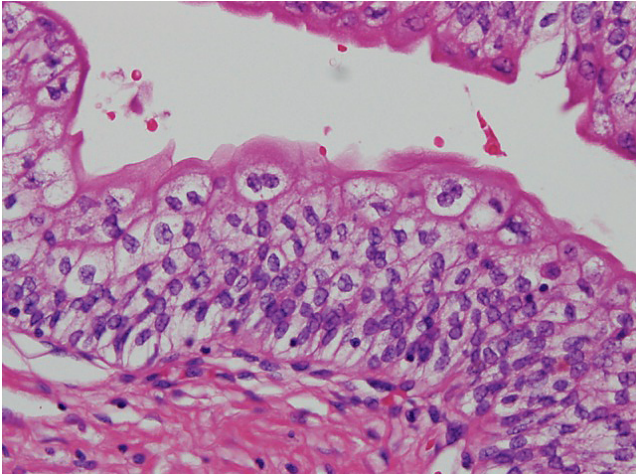


図1 正常尿路上皮  
最表層に大型の表層細胞（傘細胞）があり，その下に4～5層の細胞がみられる。

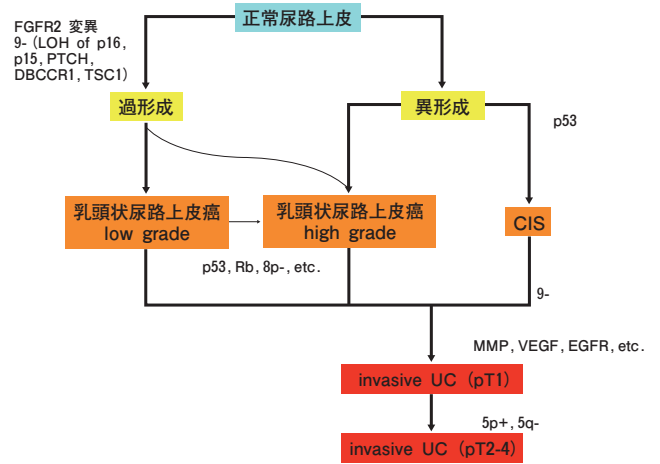


図2 尿路上皮癌の発生経路  
過形成から低異型度の乳頭状尿路上皮癌が発生する経路ではFGFR2の変異などが初期にみられるのに対し，CISでは初期からp53の変異がみられる。

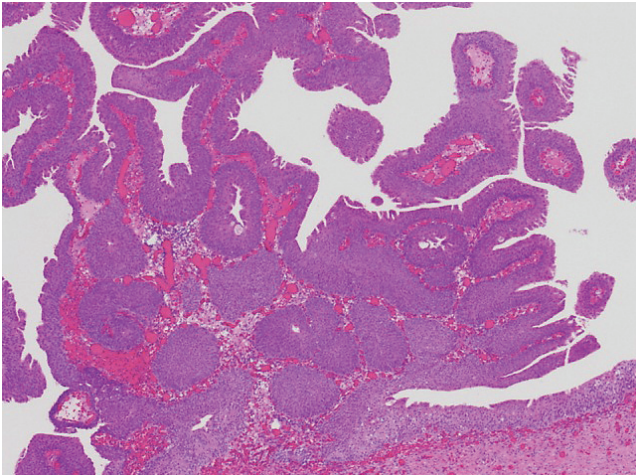


図3 非浸潤性乳頭状尿路上皮癌  
血管を含む間質を芯として尿路上皮細胞が乳頭状に増殖する。

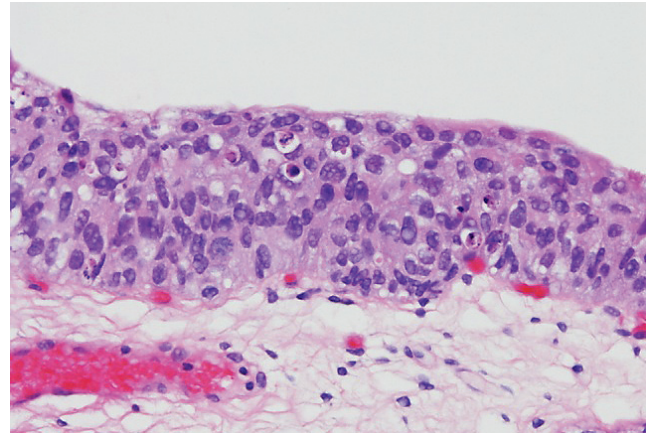


図4 尿路上皮内癌（CIS）  
核の円形化，極性の乱れが顕著である。間質浸潤はみられない。

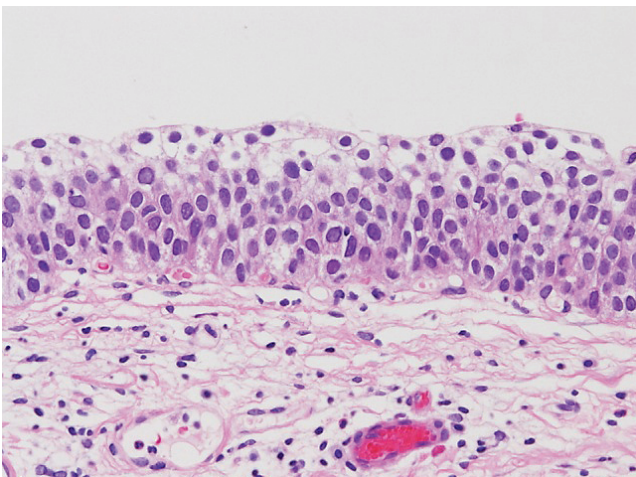


図5 尿路上皮異形成  
核の軽度腫大がみられる。極性の乱れは上皮内癌ほどではない。

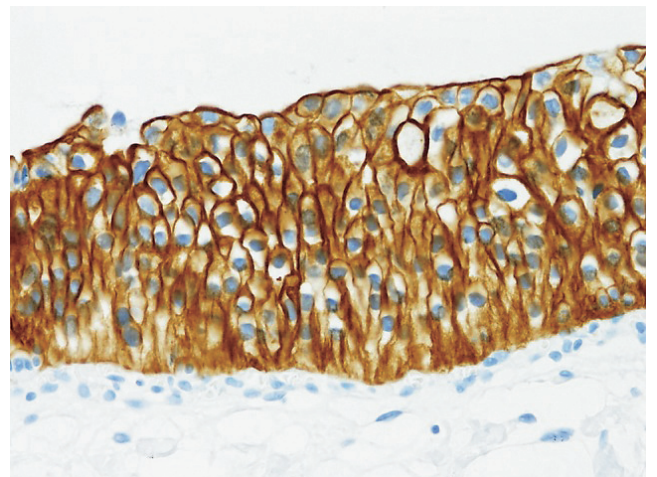


図6 上皮内癌のサイトケラチン20染色  
全層性に陽性細胞がみられる異常パターン。

CISの発生には初期の段階からp53遺伝子の変異が関与していると考えられている。p53遺伝子に変異が生じると多くの場合変異型p53蛋白が核内に過剰蓄積されるようになる。すなわち免疫染色でp53陽性となる症例では同遺伝子の変異があると推定されるが、免疫染色の評価は陽性細胞が何%みられたら陽性と評価するのかというcut off値の設定に左右される。諸家の報告ではCIS症例の40~90%がp53陽性とされており、我々の行った研究ではcut off値を30%とするとCISの48%が、10%とすると60%がp53陽性と判定された<sup>5)</sup>。

また、p53の免疫染色の解釈には若干の注意を要する点がある。それは遺伝子変異のパターンによっては免疫染色に用いられる抗体が認識する抗原決定基の構造変化が生じたり、過剰蓄積をきたさない変異であったりすることもあり、ときにp53免疫染色の完全な陰性化がみられる。これは正常な尿路上皮では見られない所見である。我々の検討でもCISの30%弱の症例でp53陽性細胞が全くみられなかった。以上の結果を総合すると我々が検討した膀胱CISの9割近い症例でp53遺伝子の変異が起きている可能性が示唆された。

p16はcyclin dependent kinase 4のinhibitorであり、細胞周期のG1-S期の進行を阻止する働きがある。p16遺伝子の欠失や変異はCISの12~90%にみられる。一見逆説的に思われるが、一部の腫瘍ではp16の過剰発現がみられる。そのメカニズムは明らかになっていないものが多いが、少なくとも一部にはpRbとのフィードバック機構の異常が関与しているものと思われる。CISの全例でp16の過剰発現がみられ、診断に有効であるとする論文が発表されたが<sup>6)</sup>、我々の検討ではCISのうちp16の過剰発現がみられたのは40%弱であり、およそ1/4の症例ではむしろp16の発現の消失や減弱がみられた<sup>5)</sup>。

## 異形成・CIS診断の問題点

異形成とCISでは推奨される臨床的な対応が異なり、異形成に対してはただちに治療が開始されないが、CISに対してはBCG膀胱内注入などの治療が行われる。

異形成の診断に際して、異型度が低い症例では平坦状尿路上皮過形成、反応性異型との鑑別が、異型が高度な症例ではCISとの鑑別が問題となる。平坦状尿路上皮過形成や反応性異型は基本的に非腫瘍性病変と考えられており、前述したCK20やp53の異常発現は見ら

れない。

異形成とCISはいずれも腫瘍細胞の上皮内増殖を示す病変で、両者の鑑別は細胞異型の程度によると定義されるが、実際の診断に際しては診断者間での差がみられることがある。そのような症例ではCK20, p53, p16, Ki-67, CD44の免疫染色およびFISHを用いた染色体異常の解析を行っても診断を決定する補助にはならないという報告がある<sup>7)</sup>。このことから異形成と上皮内癌は連続的な病変であると考えられる。

## CISにおけるマーカーの発現とBCG療法

CISに対する一般的な治療はBCG膀胱内注入である。本治療は免疫反応を惹起することで抗腫瘍効果をもたらすものであり、CISの7割以上がBCG療法に反応するが、無効例や再発例もある。治療前のCISにおけるp53の発現とBCGの効果には相関がないことが知られていたが、我々はさらにp16, pRbの発現とBCG初回治療の効果の関係を検討し、pRbの過剰発現がみられる症例ではBCG無効例が多いことが明らかとなった<sup>5)</sup>。pT1, Grade3の膀胱癌でもpRbの過剰発現を示す症例はBCG治療に対する反応が不良であることも報告されており<sup>8)</sup>、pRbの異常がBCG治療の効果にどのように影響するのかは今後の検討課題である。

## おわりに

尿路に生じる癌について、組織形態についての記載や分子生物学的な解析が進んだ結果、病態についての理解が深まってきている。それに伴って病理診断に使われる診断名も変化し、診断に有効なマーカーも増えてきている。本稿では触れなかったが、尿中に剥離する腫瘍細胞に対してFISH法による染色体異常の解析を行うことで診断することも日常業務の中には組み込まれていないものの可能になっている。

上皮内癌に対しては膀胱内BCG注入が一般的な治療であるが、無効例や再発例もある。今後は他の臓器と同様に新しい治療法が行われるのに伴い病理診断に求められるものが変化することも予想される。単に癌であるというだけの診断ではなく診療の方針決定に有用な情報を提供できる病理診断を目指していきたい。

## 文 献

- 1) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H: The Japan Cancer Surveillance Research

- Group : Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007 : A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* (2013) 43, 328-336.
- 2) Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C : Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* (2010) 28, 401-408.
  - 3) McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB : Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ : a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* (2001) 25, 356-362.
  - 4) Compérat E, Jacquet SF, Varinot J, Conort P, Roupret M, Chartier-Kastler E, Bitker MO, Witjes JA, Cussenot O : Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. *Virchows Arch* (2013) 462, 343-348.
  - 5) Sato M, Yanai H, Morito T, Oda W, Shin-no Y, Yamadori I, Tshushima T, Yoshino T : Association between the expression pattern of p16, pRb and p53 and the response to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder. *Pathol Int* (2011) 61, 456-460.
  - 6) Yin M, Bastacky S, Parwani AV, McHale T, Dhir R : p16 ink4 immunoreactivity is a reliable marker for urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol* (2008) 39, 527-535.
  - 7) Murata S, Iseki M, Kinjo M, Matsuzaki O, Moriuchi A, Ohtani H, Sakurai T, Satake T, Tsuzuki T : Molecular and immunohistologic analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* (2010) 134, 862-872.
  - 8) Cormio L, Tolve I, Annese P, Saracino A, Zamparese R, Sanguedolce F, Bufo P, Battaglia M, Selvaggi FP, Carrieri G : Retinoblastoma protein expression predicts response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with T1G3 bladder cancer. *Urol Oncol* (2010) 28, 285-289.