

【CPC】

再発を繰り返す表在性膀胱癌に合併した浸潤性尿管癌の1例 (第700回CPC症例)

稲葉 裕之¹ 山本 順啓¹ 三木 淳¹
木村 高弘¹ 三木 健太¹ 鈴木 康之¹
古田 希¹ 颯川 晋¹ 小池 裕人²
鈴木 正章² 羽野 寛² 岩下 紗子³
岡部 究³ 高橋 昌寛³ 徳武 賢一³
溝口 順子³ 柳澤 孝文³

¹ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

² 東京慈恵会医科大学病理学講座

³ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座研修医

A CASE OF URETER CANCER WITH REFRACTORY NONINVASIVE BLADDER CANCER (CASE NO.700 OF CPC)

Hiroyuki INABA¹, Norihiro YAMAMOTO¹, Jun MIKI¹
Takahiro KIMURA¹, Kenta MIKI¹, Yasuyuki SUZUKI¹
Nozomu FURUTA¹, Shin EGAWA¹, Hiroto KOIKE²
Masaaki SUZUKI², Hiroshi HANO², Saeko IWASHITA³
Kiwamu OKABE³, Masahiro TAKAHASHI³, Kenichi TOKUTAKE³
Junko MIZOKUCHI³, Takafumi YANAGISAWA³

¹Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

²Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

³Department of Urology Resident, The Jikei University School of Medicine

A 60-year-old man who had been treated for recurrent superficial bladder cancer was received periodic follow-up examination in our urological clinic. Ten years after bladder cancer was discovered, he was admitted with a right ureteral tumor and hydronephrosis. Right nephroureterectomy was performed, and pathologic examination revealed the nested variant of urothelial carcinoma, which is an extremely rare subtype of urothelial carcinoma with a poor prognosis. In this case, the combined-modality treatment did not lead to long-term survival.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:71-7)

Key words: urothelial carcinoma, nested variant, bladder carcinoma, therapy

I. 症 例

1. 臨床経過

症例：60歳 男性

主訴：無症候性肉眼的血尿

現病歴：1994年10月，無症候性肉眼的血尿を認めた。その後も，月1回の頻度で血尿を認めていたため，翌年5月に検診センター受診となった。排尿時痛や残尿感は認めず，直腸診で前立腺に硬結も認めなかった。血液検査では異常所見を認めなかったが，尿検査では顕微鏡的血尿を認めた。無症候性肉眼的血尿の精査目的にて東京慈恵会医科大学附属病院紹介受診となった。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

嗜好品：飲酒-なし，喫煙-20本/日×25年間，16年前から禁煙

身体所見：特記すべき所見なし

血液検査所見：

WBC 5400/ μ l, RBC 462万/ μ l, Hb 12.5 g/dl, Ht 44.6%, Plt 23.4万, AST 22 IU/L, ALT 28 IU/L, LDH 179 IU/L, ChE 5980 mU/ml, T-Bi 10.9 mg/dl, γ -GT 48 IU/L, TP 7.2 g/dl, Alb 4.4 g/dl, UN 10 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, Na 140 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 105 mmol/L, CRP 0.04>mg/dl

尿検査所見：

比重1.022, pH6.0, 蛋白(±), 糖(+), ウロビリノーゲン(-), ケトン体(-), ビリルビン(-), 尿潜血(+3), 赤血球many/HPF, 白血球0-4/HPF
尿細胞診：Class II

点滴静注腎盂造影 (Drip Infusion Pyelography : DIP) 所見：異常所見なし

膀胱鏡所見：膀胱内に多発する有茎性乳頭状腫瘍を認めた。

入院後経過：1995年6月X日に1回目の経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下TUR-BT) を施行した。病理組織診断は尿路上皮癌：Urothelial carcinoma (以下UC), Grade 2, T1 (non-invasive) であった。遠隔転移も認めず，表在性膀胱癌 (病期T1N0M0) と診断した。

臨床経過：初回の手術療法後も，下記のように，膀胱内再発を繰り返していた。

1995年10月X日 2回目のTUR-BT (病理：no malignancy)。

1996年6月X日 3回目のTUR-BT (病理：UC G1 T1)。

1996年8月～11月にEpirubicin (Farnorubicin[®]) 膀胱内注入療法を施行。

1998年6月X日 4回目のTUR-BT (病理：UC G2 pTa)。

2001年6月X日 5回目のTUR-BT (病理：UC G2 pTa)。

2003年10月X日 6回目のTUR-BT (病理：UC G2 pTa)。

2003年11月～2004年1月にDoxorubicin (Adriacin[®]) 膀胱内注入療法を施行。

2004年8月X日，9月X日の尿細胞診でclass Vを認め，膀胱鏡検査では膀胱粘膜の不整・乳頭状腫瘍を認めた。DIP・腹部単純CT (Fig. 1) では上部尿路に異常所見は認めなかったため，2004年10月X日に7回目のTUR-BTを施行した。病理組織診断はUC, G3, pTisであったため，術後にBCG膀胱内注入療法 (イムノブラダー[®]80 mg×8回) を施行した。BCG膀胱内注入療法施行後の膀胱鏡検査では異常所見なく，尿細胞診もClass Iであった。

しかし，2005年2月の腹部造影CT (Fig. 2) では右水腎症を認め，尿管腫瘍が疑われた。逆行性腎盂造影 (Retrograde Pyelography : RP) を施行したところ，CTと同一部位に尿管狭窄と欠損像を認め，右分腎尿細胞診においてもClass IVを認めた。以上の所見より，右尿管癌 (cT2or3N0M0) と診断した。

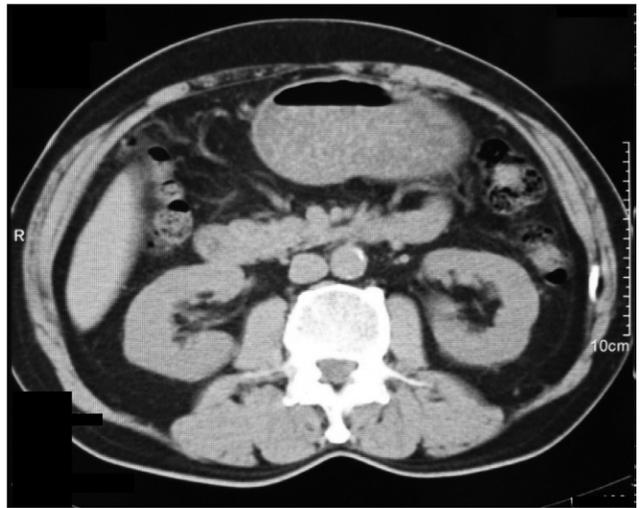
2005年5月X日に経腹式右腎尿管全摘+膀胱部分切除術を施行した。術中所見では，右尿管は十二指腸・下大静脈との癒着を認め，尿管壁外浸潤が示唆された。腫瘍の肉眼所見は，表面は平坦で10 mm径の原発巣 (nested variant) から高度の深部浸潤を認めた。病理組織診断はUC, G3, pT3N1M0, 断端陽性 (腎盂，尿管周囲脂肪にも浸潤)，stage IVであった¹⁾ (Fig. 3)。

リンパ節転移を有する浸潤性尿管癌であるため，術後追加治療として化学療法 (MEC療法：MTX 45 mg, CDDP 150 mg, Epi-ADM 75 mg) 2コースと放射線療法 (傍大動脈リンパ節領域45 Gy) を施行した。

2005年8月のCTでは再発・転移の所見は認め



A



B

Fig. 1. Drip infusion pyelography and computerized tomography were normal in upper tract.



A



B

Fig.2. Abdominal computerized tomography showed hydronephrosis and enhanced mass in upper tract.

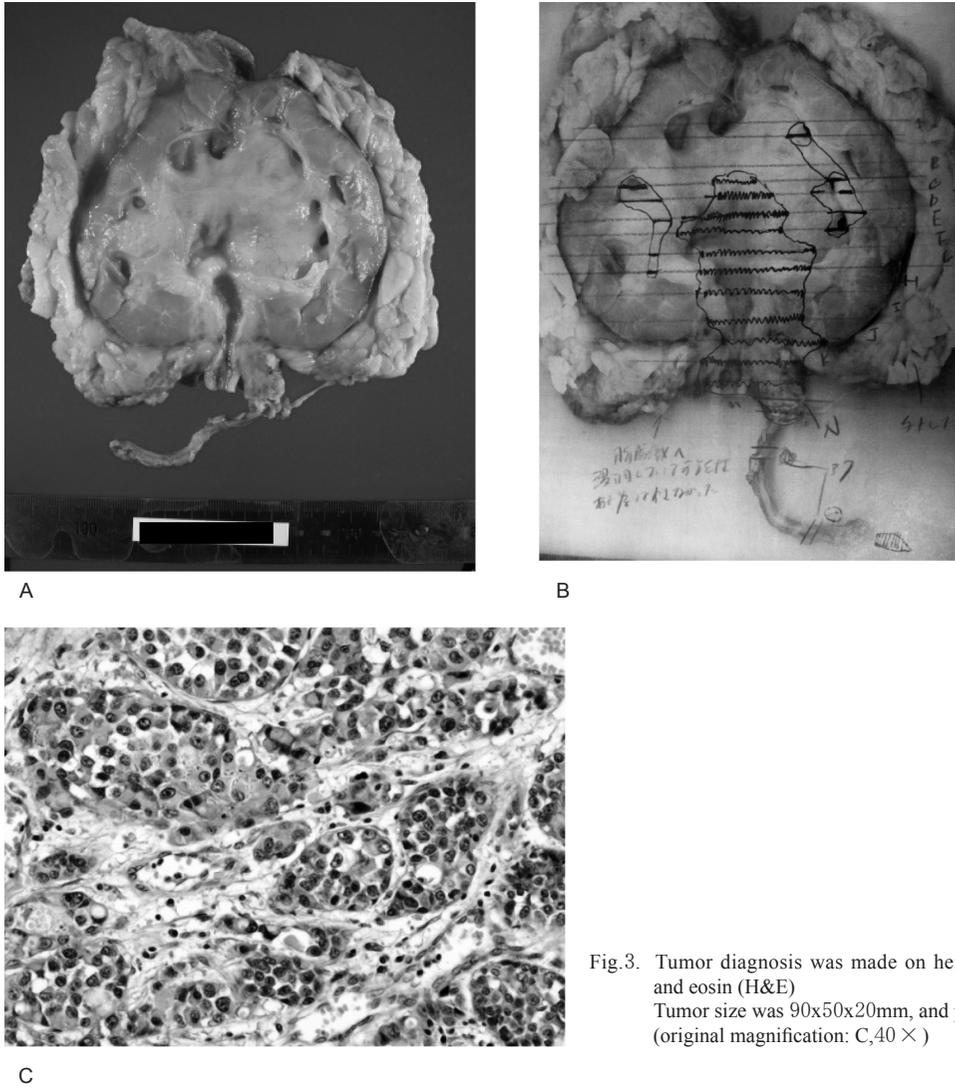


Fig.3. Tumor diagnosis was made on hematoxylin and eosin (H&E)
Tumor size was 90x50x20mm, and pathology (original magnification: C,40 ×)

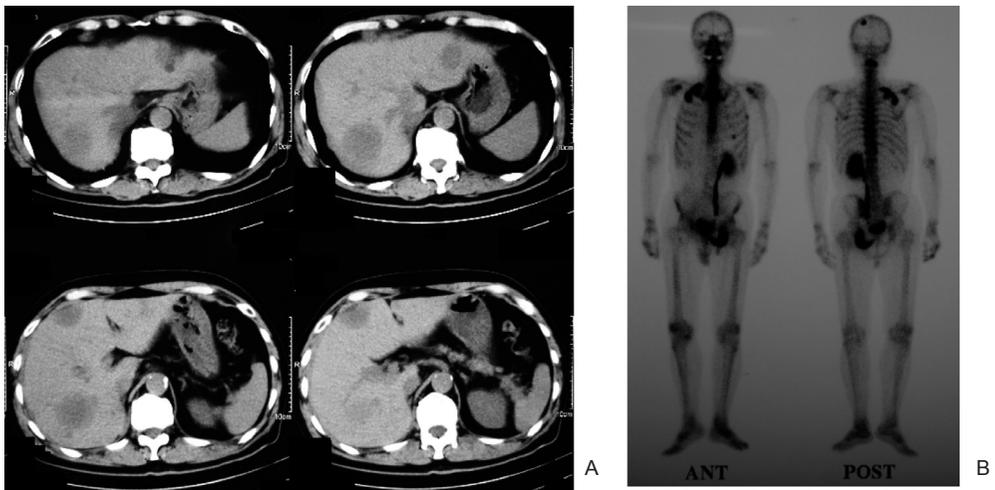


Fig.4. Computerized tomography and bone scintigraphy showed multiple liver and bone metastasis.

なかったが、2006年7月のCTでは多発肝転移、また骨シンチにおいても多発骨転移を認めた (Fig. 4)。同年8月には腎後性腎不全のため尿管ステントを留置し、腎不全の改善はみられたが、その後、肝転移の増悪による全身倦怠感、食欲低下、黄疸が出現し、全身状態悪化のため同年9月X日午後4時10分に死亡した。

2. 剖検結果

剖検診断：剖検のまとめを Table 1 に示す。

本症例は尿路上皮癌（腎盂，膀胱），前立腺癌の重複悪性腫瘍例である。剖検時の局所再発として結合織（十二指腸周囲，総胆管周囲，肝門部，膵周囲），総胆管，十二指腸，膵頭部に腫瘍を認め、遠隔転移としては肝臓，虫垂，横隔膜，肺，左尿管周囲結合織，リンパ節（鼠蹊部，後腹膜，肺門部，膵周囲，胃周囲）に腫瘍を認めた。

膀胱はTUR術後（G2，pTa）であるが、剖検時には carcinoma in situ（以下CIS）を認めた²⁾。

前立腺にはラテン癌を認め、大きさは8 mm 径，pT1a，Stage2であった。³⁾

右腎盂・尿管癌が肝実質に転移し、総胆管浸潤

により高度の黄疸を認めた。

左腎は代償性肥大（209 g）を示し、末期の黄疸腎，尿細管の変性を認めた。

II. 考 察

膀胱癌の好発年齢は50～60歳代，性差は約3:1で男性に多く，危険因子としては喫煙，化学物質（Nitrosoamin, Benzidin等）がある。症状としては無症候性肉眼的血尿を主訴とすることが多いが，頻尿，排尿時痛，尿意切迫感を伴うことがある。尿検査にて顕微鏡的血尿を伴うことが多く，尿沈渣所見が診断にとって重要となる。また，膀胱鏡で腫瘍の形態・数・大きさ・存在部位，腫瘍周囲粘膜の変化を明らかにしておく必要がある。尿細胞診や尿中マーカー（尿中NMP22・BFT・BTA等）は補助診断として用いられる。転移や深達度評価はCT・MRIにて行う。

病理の組織型は尿路上皮癌（UC）が約90%ともっとも多い。異型度（Grade:1～3）・浸達度（表在性，浸潤性）を診断し，high riskとlow riskに

Table 1. 剖検のまとめ <重複悪性腫瘍>

身長156 cm, 体重46 kg. 剖検時の臓器重量：左肺341 g, 右肺281 g, 心臓221 g, 肝臓2014 g, 脾臓139 g, 左腎臓209 g, 左副腎14.5 g.
1. 尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma, nested variant) A. 右腎盂, 尿管：術後 (G3, pT3) ①原発巣 (CP2005-4734) 全体で100 mm大, 浸潤部位で90x50x20 mm大, ly1, v1, ew1, 腎盂, 尿管周囲脂肪にも浸潤 pN1 (1/2, 2 mm), Stage IV ②局所再発 結合織 (十二指腸周囲, 総胆管周囲, 肝門部, 膵周囲) 総胆管, 十二指腸, 膵頭部 ③転移 肝臓, 大腸 (虫垂), 横隔膜, 肺, 左尿管周囲結合織 リンパ節 鼠蹊部 (30 mm), 後腹膜 (30 mm) 肺門部 (20 mm), 膵周囲, 胃周囲 (2 mm) B. 膀胱：TUR術後 (G2, pTa) →剖検時CIS
2. 前立腺癌 (8 mm 径, pT1a, Stage2)
3. 黄疸：右腎盂・尿管癌が肝実質に転移し (2014 g), 総胆管浸潤により高度の黄疸をきたした。
4. 左腎の代償性肥大 (209 g), 尿細管の変性
5. 高度低形成骨髓 (特に脊椎骨)
6. 副所見 A. 骨粗鬆症 B. 陳旧性肺結核 (左肺炎5 mm大) C. 左副精巣の膿瘍 (10 mm大) D. 脳：大脳 (右側頭葉) 白質の一部に15 mm大の浮腫性病変

分類される。表在性膀胱癌 (pTa-pT1) に対する治療としては、経尿道的腫瘍切除術 (TUR-BT)、膀胱内注入療法 (抗癌剤, BCG) がある。また、浸潤癌 (pT2-pT3) に対する治療としては、根治的膀胱全摘除術+尿路変向, 放射線療法, 全身化学療法 (CDDPを中心とした多剤併用療法) がある。

腎盂尿管癌の頻度は膀胱癌と比べ1/7程度であり, 70歳代に多く, 男女比は2.7:1で男性に多い^{4) 5)}。経過中, 半数近くは同時性・異時性に多発し, 症例の30-50%に膀胱癌の続発を認める⁶⁾。一方, 膀胱癌の経過中に腎盂尿管癌を合併する頻度は1.2-3.7%と報告されている^{7) 8)}。組織型は90%以上が尿路上皮癌 (UC) で, 手術の病理では異型度 (G1~3)・浸達度 (表在性, 浸潤性) を診断する。症状は膀胱腫瘍と同様に無症候性肉眼的血尿であり, 水腎症による側腹部痛を認めることもある。検査としては膀胱癌の検査に加え, 尿管鏡, RPがあるが, 腎盂尿管の解剖学的特徴により診断は困難なことが多い。標準治療としては腎尿管全摘除術+膀胱部分切除であり, 補助療法, 救済療法としては全身化学療法 (CDDPを中心とした多剤併用療法) と放射線療法がある。本邦における腎尿管癌の5年生存率は, 術後化学療法・放射線療法の有無を含めて背景因子は一定ではないが, おおむね60~80%と報告されている^{9) -13)}。

本症例は表在性膀胱癌として治療をしていたが, 進行性尿管癌が出現し, 術後16ヵ月で肝転移・骨転移にて死亡となった。

本症例において①尿路上皮癌の経過観察, ②尿管癌の治療が適正であったかどうかについて検討した。

尿路上皮癌の特徴として多発性があるため, 定期的な検査が必要である。表在性膀胱癌の標準的な経過観察の方法をTable 2に示す¹⁴⁾。本症例では3ヵ月毎に膀胱鏡・尿細胞診検査, 6ヵ月毎にCT検査を施行しており, 十分な経過観察がなされていたと考えられる。

2004年9月の尿細胞診にてclass Vを認め, 膀胱鏡にて膀胱内再発を認めた。過去に6回膀胱腫瘍の診断を受けているが, 尿細胞診class Vは認めていない。この時点で尿管癌の存在を疑い, 全尿路の検索は行う必要がある。本症例では膀胱病変に対してTUR-BTを施行し, 上皮内癌を認め, 上部尿路精査として施行されたDIPでは異常所見は認めなかった。隆起性に増殖する腫瘍であれば, 尿路閉塞を来し早期に発見する事も可能であるが, 本症例のように表面が平坦で尿管壁内へ浸潤するタイプの尿管癌では, 尿路の閉塞を認めた時にはすでに浸潤癌となっている場合があり, DIP所見だけで尿管癌を否定することは困難である。しかし, 尿管鏡を施行することにより, 浸潤癌となる以前に尿管癌を発見できた可能性は否定できない。

腎盂尿管癌の予後不良因子としては, 浸達度, 壁内リンパ管侵襲, 壁内静脈侵襲, 異型度 (grade), リンパ節転移の有無, 浸潤増殖様式がある¹⁵⁾。本症例においては, T3, L1, V1, Grade3, リンパ節転移, INF γ であり, 前出の予後不良因子が存

Table 2. 表在性膀胱癌の術後標準的フォローアップ (2009年NCCNガイドライン 一部改変)

	膀胱鏡・尿細胞診スケジュール	上部尿路精査
Papilloma Ta, G1orG2	1年目: 初回切除から3ヵ月後	規定なし
	再発がなければ, さらに6ヵ月後	
	2年目~5年目: 12ヵ月毎	
	6年目~: 規定なし	
上記以外の 表在性膀胱癌	1年目~2年目: 3ヵ月毎	1~2年に1回検査
	3年目~4年目: 6ヵ月毎	
	5年目~: 12ヵ月毎	

在する。術後化学療法・放射線療法を施行したが、術後16ヵ月で死亡となった。予後不良因子のある腎盂尿管癌の症例で術後化学療法を行い、予後を改善したという報告もあるが^{7) 16)}、予後に有意差がないという報告もあり^{11) 13) 17) 18)}、術後化学療法の有効性に関してはまだ一定の見解を得られていない。その一方、膀胱癌に関しては術前化学療法の有効性が証明されており¹⁹⁾、また術後化学療法の有効性を支持する報告もある^{20) 21)}。術前後の化学療法が、膀胱癌と同じ病理組織型である腎盂尿管癌に対しても有効であることが予想されるが、症例数が少ないため、その有効性の証明は非常に難しいのが現状である。

Ⅲ. 結 論

今回、再発を繰り返す表在性膀胱癌に合併した浸潤性尿管癌の1例を経験した。膀胱癌の経過観察中に悪性度の高い膀胱病変を認めた場合は、より慎重に上部尿路の検索も行うべきである。また、腎盂尿管癌について、術前化学療法を含めた集学的な周術期補助療法を検討する必要がある。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 泌尿器科・病理腎盂・尿管癌取扱い規約 第2版. 東京: 金原出版; 2002.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 泌尿器科・膀胱癌取扱い規約 第3版. 東京: 金原出版; 2001.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 泌尿器科・前立腺癌取扱い規約 第3版. 東京: 金原出版; 2001.
- 4) 石戸谷滋人, 鈴木康義, 加藤正和. 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討. 西日泌 1993;55:799-803.
- 5) 山下拓郎, 松岡啓, 末金茂高. 腎盂尿管腫瘍の治療上の問題点-西日本551症例の腎盂尿管腫瘍の統計学的全体像-. 西日泌 1994;56:610-5.
- 6) Kang CH, Yue TJ, Hesieh HH. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer 2003;98:1620-6.
- 7) 宮川康, 岡聖次, 世古宗仁, 鄭則秀, 佐藤英一, 高野右

- 嗣 ほか. 腎盂尿管癌の臨床的検討-特に予後因子と化学療法の意義について-. 日泌会誌 1998;89:766-73.
- 8) 富樫正樹, 豊田健一, 柏木明. 腎盂尿管腫瘍に併発する膀胱腫瘍の臨床的検討. 泌紀 1990;36:1141-7.
- 9) 松下靖, 大内淳, 尾張幸久, 工藤茂高, 野澤立, 尾形昌哉 ほか. 多変量解析による腎盂尿管癌の予後因子の検討. 泌紀 2001;47:543-6.
- 10) 佐藤英一, 石井垂矢乃, 國富公人, 石戸則孝, 高本均, 荒木徹. 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌紀 2002;48:735-9.
- 11) 池本庸, 下村達也, 山田裕紀, 木村高弘, 長谷川太郎, 阿部和弘 ほか. 近年の腎盂・尿管癌臨床像の検討-単一施設の最近10年間99例の検討から-. 泌紀 2003;49:451-6.
- 12) 渡部昌実, 林俊秀, 高松正武, 紙谷章弘, 井上雅, 森末浩一 ほか. 腎盂尿管癌術後の予後および膀胱癌発生に影響する因子の検討. 日泌会誌 2003;94:428-33.
- 13) 吉川慎一, 野田賢治郎, 細田悟, 大鶴礼彦, 松本太郎, 山本豊 ほか. 腎盂尿管癌の臨床的検討. 泌紀 2006;52:829-34.
- 14) Natinal Comprehensive Cancer Network (NCCN) [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [accessed 2011-12-15]
- 15) 松木尚, 大園誠一郎, 谷善啓. 膀胱腫瘍の併発がみられた腎盂・尿管腫瘍症例の検討. 泌紀 1989;35:239-46.
- 16) 篠原充, 岡沢敦彦, 鈴木誠. 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討-とくに補助化学療法の意義について-. 日泌会誌 1995;86:1375-82.
- 17) 魚住二郎, 井川幹夫, 岡村知彦. 腎盂尿管腫瘍における化学療法の意義. 西日泌 2003;56:616-21.
- 18) 斉藤純, 金光俊行, 佐藤元孝, 森直樹, 中塚伸一, 関井謙一郎 ほか. 腎盂尿管癌の臨床的検討. 日泌会誌 2009;100:609-14.
- 19) Grossman HB, Nastale RB, Tangen CM. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859-66.
- 20) Studer U, Bacci M, Biederman C. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: result of a prospective randomized trial. J Urol 1994; 152:81-4.
- 21) Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastin and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996; 155:495-9.