

膀胱癌舌・皮膚・脳転移に対し GT 療法 (Gemcitabine・Paclitaxel) が奏効した 1 例

植村 祐一^{1*}, 牛田 博¹, 石戸谷 哲¹

大西 裕之¹, 寺島 剛², 武内 英二²

¹滋賀県立成人病センター泌尿器科, ²滋賀県立成人病センター病理診断科

THE COMBINATION THERAPY OF GEMCITABINE PLUS PACLITAXEL INDUCED COMPLETE RESPONSE IN A TONGUE SKIN BRAIN METASTASIS OF BLADDER CARCINOMA: A CASE REPORT

Yuichi UEMURA¹, Hiroshi USHIDA¹, Satoshi ISHITOYA¹,
Hiroyuki ONISHI¹, Tsuyoshi TERASHIMA² and Eiji TAKEUCHI²

¹The Department of Urology, Shiga Medical Center for Adults

²The Department of Pathology, Shiga Medical Center for Adults

Tongue, skin and brain metastases of bladder cancer are very rare and few cases have been reported. We report a case of tongue, skin and brain metastases of bladder cancer. A 61-year-old woman was referred to our hospital with gross hematuria. Transurethral resection of the bladder (TURBT), tongue biopsy and skin biopsy were performed. Pathological findings showed urothelial carcinoma, G2, micropapillary variant, pT2> and tongue and skin metastases from urothelial carcinoma of bladder. After three cycles of chemotherapy (gemcitabine plus paclitaxel), tongue and skin metastases disappeared. Cystoscopy revealed no tumor of bladder. Eleven months later, she was admitted to our hospital because of disturbance of consciousness. Magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple brain metastases. Rechallenge of chemotherapy (gemcitabine plus paclitaxel) restored from disturbance of consciousness and MRI showed partial response of brain metastases. We performed six additional courses of chemotherapy. Skin, tongue and brain metastases from bladder cancer indicate poor risk. Chemotherapy (gemcitabine plus paclitaxel) could be effective against these metastases.

(Hinyokika Kyo 61 : 405-409, 2015)

Key words : Bladder cancer, Skin metastases, Tongue metastases, Brain metastases

緒 言

膀胱癌の転移は、肺、肝、骨、リンパ節に多く、その他の部位の転移は比較的稀とされている。今回、われわれは皮膚転移、舌転移を来した膀胱癌に対し化学療法にて CR となった後、脳転移を認め、再度化学療法を施行することで寛解を得られた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、女性

主訴：意識障害

既往歴：11歳時ファロー四徴症に対し B-T shunt 手術、感染性心内膜炎

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2010年1月頃より肉眼的血尿を自覚し、同年4月当科紹介受診となった。膀胱鏡にて左尿管口を

覆うように非乳頭状膀胱腫瘍を認めた。CT では膀胱背側左側寄りに腫瘍を認め、左水腎症を認めた。MRI では腫瘍外側の脂肪織に脂肪抑制 T2W1 にて高信号を認め、筋層浸潤性膀胱癌 (cT3b) が強く疑われた。2010年5月膀胱腫瘍に対し TURBT を施行した。病理組織診断は、膀胱腫瘍が UC, pT 2 以上, G2, micropapillary variant (Fig. 1 (a))。皮膚生検部は UC の転移所見であった (Fig. 1 (b))。口腔内違和感の訴えがあり、当院耳鼻科にて右舌根部に腫瘍性病変を認め、同部位を生検したところ、舌原発の squamous cell carcinoma とは異なり膀胱癌からの転移と診断した (Fig. 1 (c))。また、上半身に多発する結節性病変も認められ、右上腕病変部の生検を施行し、膀胱癌の転移と診断した。腫瘍の進展に伴い、右尿管口狭窄を来したため、右水腎症も出現した。Cre が 2.62 mg/dl まで上昇したため、右腎瘻を造設した。

遠隔転移を伴う筋層浸潤性膀胱癌と診断し、全身化学療法を施行した。腎機能障害を認めており、GT 療法を選択した。2010年6月 GT (gemcitabine : 3,000

* 現：市立島田市民病院泌尿器科

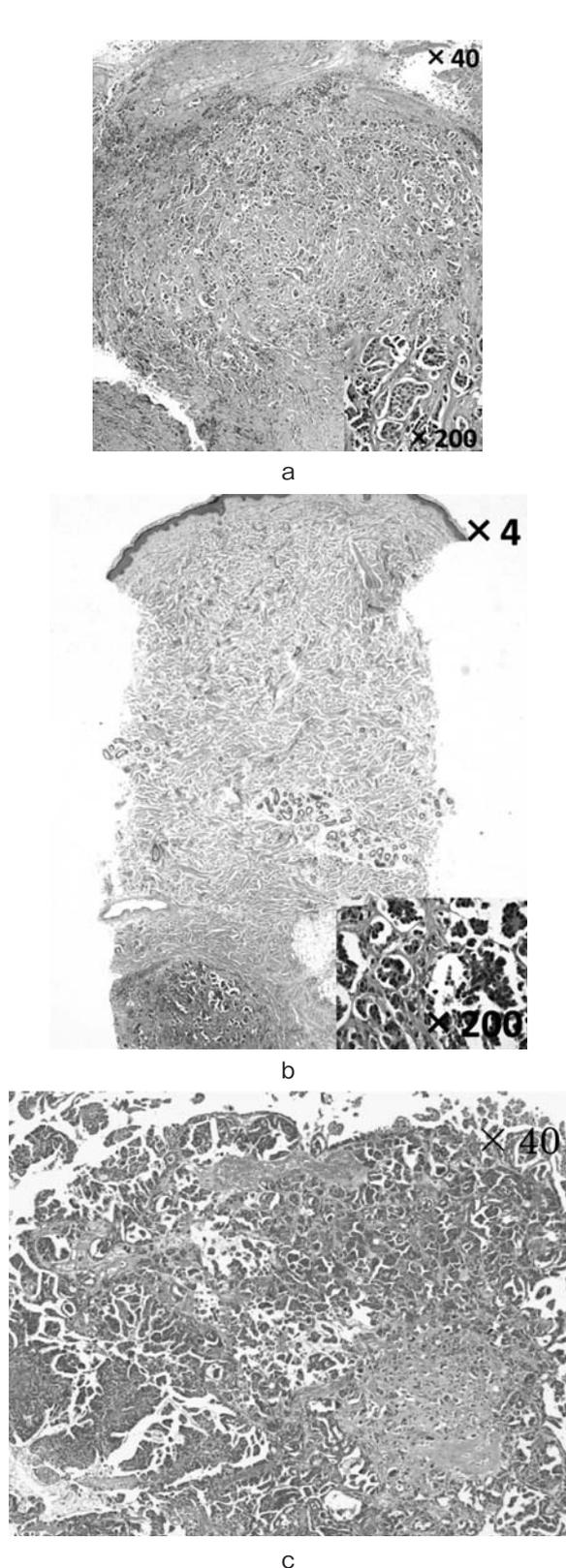


Fig. 1. (a): Pathological findings of the TURBT specimen: pathological findings was urothelial carcinoma, G2, pT2>, with micropapillary variant (HE stain). (b): Skin biopsy revealed metastases of urothelial carcinoma (HE stain). (c): Tongue biopsy revealed metastases of urothelial carcinoma (HE stain).

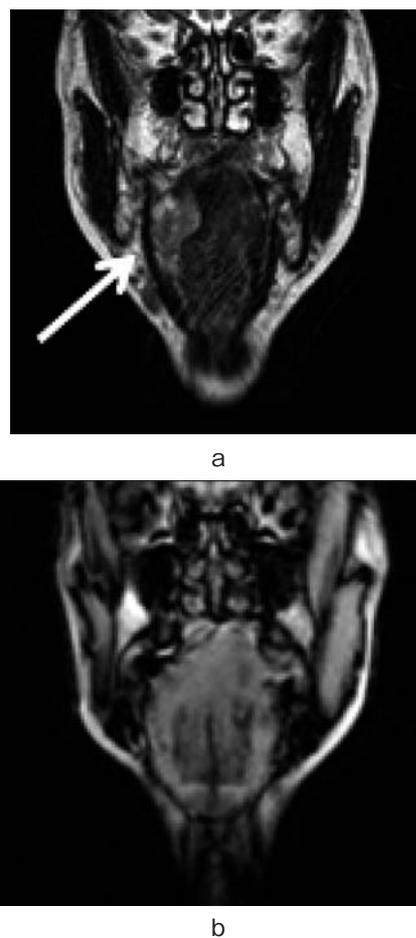


Fig. 2. (a) Pre-chemotherapy. MRI showed a solid mass in the tongue of right side. (b) Post-chemotherapy. MRI showed no evidence of solid mass.

mg/m² (day 1), paclitaxel : 150 mg/m² (day 1, 15) 1 サイクル28日) 療法を開始した. 第1コース終了後皮膚転移巣は消失し, 舌転移部位も縮小が認められた (Fig. 2 (a, b)). 3コース施行後, 舌転移巣は画像所見では, 消失しており, CR と判断した. 以降, 定期的に経過観察を行っていたが, 2011年7月軽度意識障害が出現し, 頭部MRIを撮影したところ, 大脳, 小脳に多発転移を認めた (Fig. 3 (a)).

入院時現症: 身長 147 cm, 体重 35.7 kg. ばち指を認めた.

SpO₂: 72% (room air)

意識レベル: JCS3 GCS E4V3M6

血液検査では明らかな異常は認められなかった.

入院後経過: 転移性脳腫瘍に対し, 全脳照射も考慮したが, 腫瘍が多発しており, 照射中に脳ヘルニアを起こす可能性を考慮し, これまで効果のあった化学療法を施行することとし, GT 療法を再開した. Day 2 に意識レベルの低下 (JCS: 3桁) を認めたが, 徐々に意識レベルは改善し, day 10 には意識清明となり, MRI にて脳転移巣の縮小を認めた (Fig. 3 (b)). 以

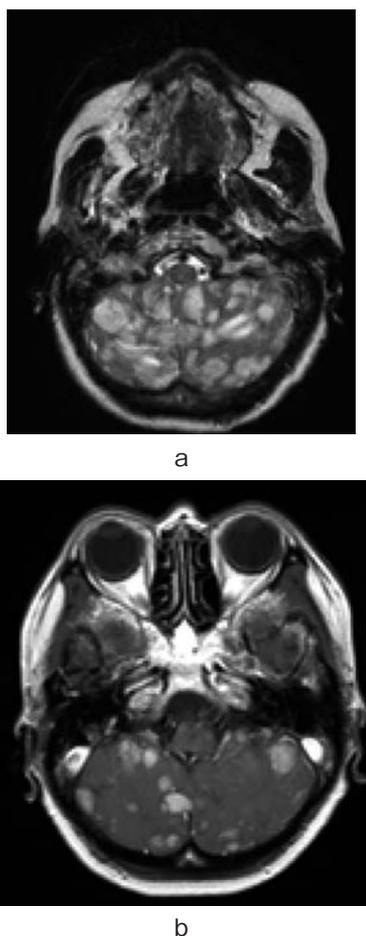


Fig. 3. (a) MRI showed multiple brain metastases. (b) After one course of chemotherapy, MRI showed reduction of metastases.

降, 6コース施行した。転移部位は, 舌・皮膚は再発を認めなかったが, 大脳, 小脳の転移巣が増大しPDと判断した。2013年1月転移巣に伴う全身状態悪化にて死亡退院となった。

考 察

膀胱癌の転移は肝38%, 肺36%, 骨27%, 副腎21%に多いとされる¹⁾。本症例で認められた皮膚, 脳転移は稀とされ, それぞれ2%²⁾, 0.3~8%¹⁾であり, 舌転移にいたっては検索しうる範囲で2例の報告にとどまっている^{3,4)}。

膀胱癌の口腔内転移は予後不良因子とされ, 発見から死亡までの期間は平均4.3カ月と非常に短い⁵⁾。口腔内への遠隔転移は血行性転移が多いと考えられている。その症状は腫脹, 疼痛が多く, 転移部位によっては知覚症状を生じることもある。口腔領域への治療は化学療法や放射線治療が行われることが多いとされるが, 外科治療はQOL, 生命予後, 口腔機能などを考慮すべきとされている³⁾。

膀胱癌の皮膚転移も口腔内転移同様, 予後不良因子とされ大部分は皮膚転移を来たしてから1年以内に死

亡転帰をたどるとされている²⁾。皮膚への転移経路として血行性・リンパ行性・直接浸潤が挙げられている⁶⁾。血行性転移では同時性・多発性が認められるが, リンパ行性では所属リンパ節を経て転移を来たすものと考えられている⁷⁾。本症例では皮膚, 舌に同時性が認められており, 血行性転移と考えられる。

膀胱癌皮膚転移を認めた場合, 治療は化学療法が選択されるが, 治療成績は悪く, 瀬川²⁾らによると, 膀胱癌皮膚転移を来たした本邦14例の報告では, 皮膚転移を来たしてから死亡までの平均期間は3カ月と非常に予後が悪い。皮膚転移自体が臨床経過の末期に出現すると考えられており, 化学療法の効果も限定的であると思われる。

膀胱癌脳転移も舌転移, 皮膚転移同様予後不良因子とされている。基本的に転移形態は血行性とされ, 肺転移を介すものと介さないものに分類される。本症例では肺転移は認められなかったが, 肺を介さない経路として骨盤内静脈叢からBatson静脈叢を経て椎骨静脈脳へ転移するものと, 椎体静脈から髄膜浸潤を来し髄液から脳転移を来たすものが考えられている^{8,9)}。転移は大脳転移が多く, 本症例のような小脳転移は稀とされている。

本症例ではファロー四徴症が基礎疾患にあり, 右左シャントが存在していた。このため, 肺を介さずに各臓器に大動脈を經由して転移した可能性が高いのではないかと考える。

転移性脳腫瘍に対しては手術・放射線治療・化学療法が施行されるが, 手術・放射線治療に関しては脳神経外科学会のガイドラインより, 手術は単発, 後遺症を残さない, 原発巣のコントロールなどをもとに決定され, 放射線治療は腫瘍の大きさ(3cm以下), 個数, 生命予後をもとに判断される。予後はAshrafらの報告では, 放射線治療のみでは平均生存率は2カ月, 手術後に放射線を併用した例では平均7.75カ月であった¹⁰⁾。しかし, Fokasらの報告では, 放射線治療のみで平均生存率9カ月, 放射線と手術を併用した群では7カ月と差が認められなかった¹¹⁾。一方, 化学療法が有効であった症例も散見される^{12,13)}がこれまでまとまった報告はなされていない。

病理結果にてmicropapillary variantが認められており, 本症例に影響を及ぼした可能性がある。膀胱癌micropapillary variantは1994年Aminら¹⁴⁾によって報告された。悪性度はきわめて高く, 診断時には転移, 筋層が認められることが多いとされ, 本症例のような転移を有する場合, 集学的治療が選択されるが, 化学療法は無効とされていた^{15,16)}。しかし, gemcitabin+cisplatin(GC)療法が有効であったとの報告も散見される¹⁷⁻¹⁹⁾。本症例では腎機能障害が認められており, cisplatinが選択できなかった。腎機能障害でも投与可

能であり、当院にて尿路上皮膀胱癌に対して投与可能であった GT 療法を行った。

GT 療法にて皮膚、舌の転移巣が消失しており、有効であったと考えられる。尿路上皮膀胱癌 micropapillary variant に対して GT 療法が有効であったとの報告はなく、腎機能障害を有する症例には有効な場合があるのではないかと考えられる。

本症例では、小脳に腫瘍が多発しており、放射線治療の適応はないと判断し、皮膚・舌転移に対し効果の認められた GT 療法を再開し脳転移巣に対しても効果が認められた。脳転移に対する化学療法においては血液脳関門 (blood brain barrier) の存在が有効性の議論となる。腫瘍の影響で新生された血管は通常の血管と異なり血液脳関門が欠如しており化学療法が転移性脳腫瘍に対して有効である²⁰⁾との報告もあり、また gemcitabine に関してはサイズ、分子量が小さいことから血液脳関門を通過するため有効であるとする報告もある²¹⁾。さらに gemcitabine に放射線治療を併用することで腫瘍縮小効果が得られたとの報告もある^{22,23)}。

舌・皮膚・脳転移はいずれも予後不良因子として認識されるが、本症例のように化学療法が有効となる場合もあり、転移部位によっては化学療法と手術もしくは放射線治療を併用することで予後の改善が見込める可能性もある。

結 語

今回、われわれは皮膚、舌、脳と非常に稀な転移を認めた膀胱癌を経験した。これまで、脳転移に対しては M-VAC の有用性が示唆されてきたが、本症例のように腎機能悪化例ではシスプラチンの使用がためらわれる。このような症例に GT 療法が有用であると考えられる。

本論文の要旨は第217回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した。

文 献

- Zennami K, Yamada Y, Nakamura K, et al.: Solitary brain metastasis from pT1, G3 bladder cancer. *Int J Urol* **15**:96-98, 2008
- 瀬川 直, 古武 彌, 濱田 修: 皮膚転移を来した膀胱癌の1例. *泌尿紀要* **52**: 711-714, 2006
- 大鶴 洋, 神尾 崇, 郡司 明, ほか: 舌に転移を認めた膀胱癌の1例. *歯科学報* **106**: 43-47, 2006
- Koper A, Skinner DG and Calcaterra TC: Carcinoma of the bladder metastatic to the tongue. *Br J Urol* **47**: 644, 1975
- 武内保敏, 遊佐 浩, 生井友農, ほか: 下顎骨に転移した膀胱癌の1例. *日口外誌* **50**: 491-494, 2004
- Willis RA: Secondary tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: *The Spread of Tumors in the Human Body*. Edited by Willis RA, 2nd ed, pp 276-281, Butterworth, London, 1952
- 堀 真, 山城一純, 鳥山 史, ほか: 転移性皮膚癌の統計的観察. *西日皮* **49**: 304-310, 1987
- 石倉 彰, 池田正人, 石瀬 淳, ほか: 膀胱癌脳転移の1例. *癌の臨* **42**: 1153-1156, 1996
- 坂本直孝, 長野正史, 中村元信, ほか: 膀胱癌転移による髄膜癌腫症の1例. *臨泌* **48**: 679-682, 1994
- Mahmoud-ahmed AS, Suh JH, Kopelian PA, et al.: Brain metastasis from bladder carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* **167**: 2419-2422, 2002
- Fokas E, Henzel M and Engenhart-Cabillic R: A comparison of radiotherapy with radiotherapy plus surgery for brain metastases from urinary bladder cancer: analysis of 62 patients. *Strahlenther Onkol* **186**: 565-571, 2010
- 中川 修, 中尾 昌, 豊田 和, ほか: M-VAC 療法にて完全寛解を得た膀胱癌脳転移の1例. *泌尿紀要* **35**: 333-335, 1989
- 保田賢吾, 中村昌司, 高本大路, ほか: 脳転移後, 集学的治療により長期生存を得ている膀胱尿路上皮癌の1例. *泌尿紀要* **58**: 553-556, 2012
- Amin MB, Ro JY, Sharkawy Y, et al.: Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* **18**: 1224-1232, 1994
- Johansson SL, Borghede G and Holmang S: Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* **161**: 1798-1802, 1999
- Kamat AM, Dinney CPN, Gee JR, et al.: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* **110**: 62-67, 2007
- 鳥山清二郎, 井上裕太, 阿部弘一, ほか: 化学療法 (GC 療法) が奏効した膀胱尿路上皮癌 Micropapillary variant の1例. *泌尿器外科* **24**: 1825-1829, 2011
- 森山浩之, 吉野干城, 米原修治: 尿管尿路上皮癌・微小乳頭癌の1例. *泌尿紀要* **59**: 23-26, 2013
- 石井 龍, 松原 匠, 平 浩志, ほか: Gemcitabine・Cisplatin 併用療法が奏効した転移性微小乳頭型膀胱癌. *日泌尿会誌* **104**: 540-544, 2013
- Larson DA, Rubenstein JL and McDermott MW: Treatment of metastatic cancer. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Edited by DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. 7th ed, pp 2323-2336, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005
- Thomas FC, Rudraraju V, Taskar K, et al.: Brain uptake of gemcitabine across the blood brain barrier.

- AAPS Annual Meeting & Exposition : 2008
- 22) Chris Protzel, Uwe Zimmermann, Elke Asse, et al. : Gemcitabine and radiotherapy in the treatment of brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder : a case report. J Neurooncol **57** : 141-145, 2002
- 23) 大竹慎二, 中村麻美, 山中弘行, ほか : 膀胱癌脳転移に対し Gemcitabine・放射線治療が効果を示した1例. 泌尿器外科 **26** : 1011-1014, 2013
(Received on November 28, 2014)
(Accepted on June 29, 2015)