

前立腺癌, 膀胱癌を同時に発見された血液透析患者の1例

阿部 豊文¹, 林 哲也¹, 中山 治郎¹岸川 英史¹, 関井謙一郎¹, 吉岡 俊昭¹板谷 宏彬¹, 児島 康行², 高原 史郎³¹住友病院泌尿器科, ²蒼龍会井上病院泌尿器科³大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学A CASE OF SYNCHRONOUS DOUBLE PRIMARY CANCERS OF PROSTATE,
AND BLADDER IN A HEMODIALYSIS PATIENT: A CASE REPORTToyofumi ABE¹, Tetsuya HAYASHI¹, Jiro NAKAYAMA¹,
Hidefumi KISHIKAWA¹, Ken-ichiro SEKII¹, Toshiaki YOSHIOKA¹,
Hiroaki ITATANI¹, Yasuyuki KOJIMA² and Shiro TAKAHARA³¹The Department of Urology, Sumitomo Hospital²The Department of Urology, Soryukai Inoue Hospital³The Department of Advanced Technology for Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine

A 60-year-old male, who had been maintained on hemodialysis for 4 years, visited our hospital to receive living renal transplantation. He complained of macrohematuria, and preoperative examination showed elevation of prostate specific antigen (PSA). Cystoscopy revealed papillary tumors on the right lateral bladder wall. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was performed and histopathological examination showed transitional cell carcinoma, G2, pTa. The histologic diagnosis of the transrectal needle prostate biopsy specimen was moderately differentiated adenocarcinoma. Combined androgen blockade as a neoadjuvant therapy and radical prostatectomy were performed.

A case of synchronous double primary cancers, comprised of adenocarcinoma of the prostate and transitional cell carcinoma of the urinary bladder in a hemodialysis patient has never been previously reported in the Japanese literature.

(Hinyokika Kiyō 51 : 689-693, 2005)

Key words : Prostate cancer, Bladder cancer, Double cancer, Hemodialysis

緒 言

近年, 医療技術の進歩により腫瘍性疾患は比較的早期の段階で診断されるようになり, また透析技術の進歩は透析患者の長期生存や高齢者の維持透析を可能にするようになった. 日本透析医学会統計調査委員会(1999)の報告¹⁾によると, わが国では透析患者の死因の14.9%が悪性腫瘍であり, なかでも腎・泌尿器系のものが15.4%と消化器系に次いで高いことが示されている. 今後も透析患者における悪性腫瘍の増加が予測される.

今回われわれは, 前立腺癌と膀胱癌を合併した血液透析患者の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 60歳, 男性

主訴: 生体腎移植希望

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 57歳時, 慢性腎不全にて血液透析導入(原

疾患不明, 透析歴4年)

嗜好: 喫煙, 飲酒の習慣なし

現病歴: 2003年1月, 生体腎移植希望のため, 他院で術前スクリーニング検査施行したところ, PSA 15.5 ng/ml (基準値 <4.0) と高値を指摘された. 経直腸的前立腺針生検施行, Adenocarcinoma of prostate, Gleason sum 4+3=7と診断(3/8カ所, 両側から検出). 同年2月6日, 前立腺癌(中分化型腺癌, stage B2)に対する加療目的で当科外来紹介受診, 手術目的で2月14日, 入院となった.

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 68 kg, 栄養状態は中等度で, 血圧 140/80 mmHg, 脈拍 70回/分, 表在リンパ節は触知せず, 左手に内シャントがあり, 1日尿量は 300 ml 前後であった.

入院時検査所見: 血液検査では RBC $347 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ($400 \sim 550 \times 10^4$), Hb 11.3 g/dl (13.0~16.8), Ht 34.1% (38.0~52.0), Cr 10.4 mg/dl (0.4~1.2), BUN 37 mg/dl (8.0~20.0), K 5.4 mEq/l (3.6~5.0) と, 軽度の貧血および一般的な慢性腎不全状態を認めた他は, 特に異常を認めなかった. 尿検査では

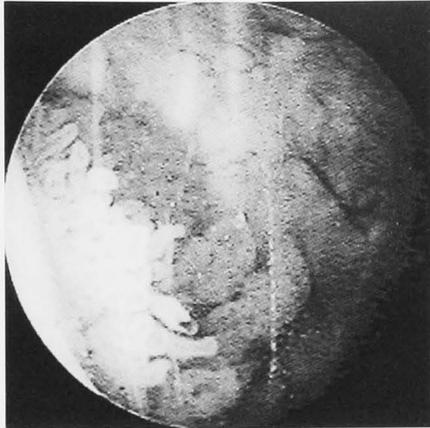


Fig. 1. Cystoscopy revealed papillary tumors on the right lateral bladder wall.

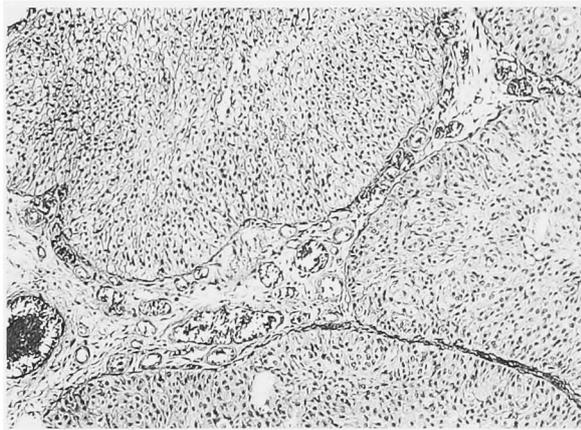


Fig. 2. Histopathological examination showed grade 2, stage pTa transitional cell carcinoma.

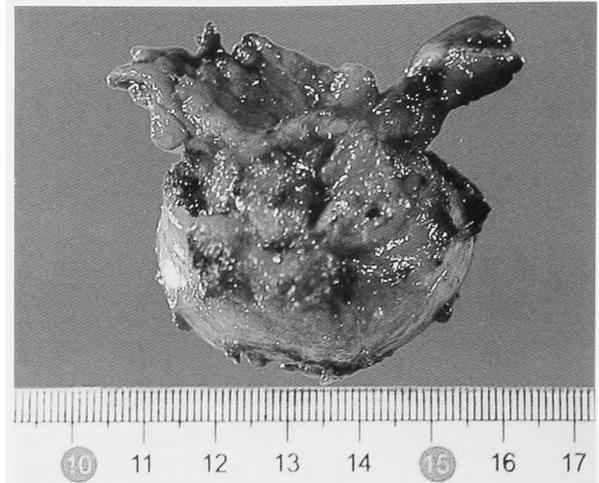


Fig. 3. Gross appearance of the prostate.

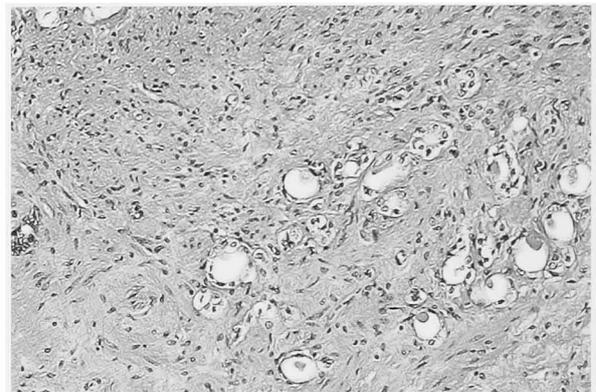


Fig. 4. Histopathological examination showed adenocarcinoma of the prostate.

RBC 21~50/HPF と、尿潜血を認めた。

画像診断：胸部 腹部 CT, 骨シンチでは明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

入院後経過：2003年2月15日、肉眼的血尿を訴えたため、膀胱鏡施行したところ、膀胱右側壁に広基性乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 1)。膀胱洗浄液による細胞診は class V であった。予定していた前立腺全摘術を中止し、2月20日、膀胱腫瘍に対して TUR-Bt 施行、病理診断は TCC, G2, pTa であった (Fig. 2)。同時に逆行性腎盂造影を施行、上部尿路に著変は認めなかった。

前立腺癌については、膀胱癌の再発がない時期に手術することとなり、ネオアジュバント療法として CAB 療法 (bicalutamide 80 mg/day, leuprorelin acetate 3.75 mg/4 weeks) を開始し、3月4日、一旦退院となった。

その後、2004年9月に施行した膀胱鏡では膀胱腫瘍の再発認めず、膀胱洗浄液による細胞診も class II であった。そこで同年10月27日、前立腺癌に対する手術目的にて当科再入院となった。Hb 9.5 g/dl, Ht

28.6%と貧血の進行を認め、自己血は採取しなかった。術前高感度 PSA は 0.005 ng/ml であった。11月2日、全身麻酔下に恥骨後式根治的前立腺全摘術施行。将来の腎移植の可能性を考慮し、リンパ節郭清は施行しなかった。手術時間は202分、術中出血 459 ml に対し MAP 2 単位輸血した。摘出標本は 30 g であった (Fig. 3)。病理組織検査は Adenocarcinoma of prostate, pT2c, surgical margin は negative であった (Fig. 4)。術後9日目、膀胱造影にて吻合部に問題のないことを確認し、バルンカテーテルを抜去、術後19日目、経過良好にて退院となった。退院時、高感度 PSA は 0.003 > ng/ml と感度以下まで低下し、1日尿量 100 ml 前後に対し、尿漏れは 20~30 ml であった。2005年3月現在、再発の徴候なく、尿禁制は保たれており、経過は良好である。

考 察

透析患者の癌発生は一般人口に比較して多いと報告されている。血液透析患者で悪性腫瘍の発生率が高い原因として、尿毒症物質の蓄積による細胞性免疫の低下が直接細胞に作用して癌化を起こしたり、血液透析

Table 1. Cases of bladder cancer in hemodialysis patient reported in Japan

平均年齢 (計83例)	62.0歳 (20-81)				
性差 (計83例)	男性56例		女性27例		
初発までの透析期間 (平均: 58.2カ月)	1年未満 11/81 (13.6%)	1-5年未満 41/81 (50.6%)	5-10年未満 18/81 (22.2%)	10年以上 11/81 (13.6%)	
主訴	肉眼的血尿 69/81 (85.2%)	その他 12/81 (14.8%)			
組織型	TCC 62/74 (83.8%)	TCC+その他 7/74 (9.5%)	その他 5/74 (6.8%)		
組織学的異型度 (TCC)	G1 7/61 (11.5%)	G2 19/61 (31.1%)	G3 35/61 (57.4%)		
深達度	pTa 8/64 (12.5%)	pT1 17/64 (26.6%)	pT2 8/64 (12.5%)	pT3 21/64 (32.8%)	pT4 10/64 (15.6%)
原発巣に対する手術	TUR-Btのみ 36/83 (43.4%)	膀胱部分切除 4/83 (4.8%)	膀胱全摘 40/83 (48.2%)	なし 2/83 (2.4%)	その他 1/83 (1.2%)

がフリーラジカルを亢進させ DNA 損傷を起こし, サイトカインの産生を亢進させて細胞を癌化させたりするなどといった報告がある²⁾ 米 欧 豪・NZ の 831, 804 例の透析患者 (2045, 053 患者 年/平均 2.5 年追跡) における悪性腫瘍の発生率を分析した Maisonneuve ら (1999) の報告³⁾ によれば, 透析患者全体の 3.0% に悪性腫瘍が発生し, 好発部位は腎臓 (一般人口と比較して相対危険度は 3.6 倍), 膀胱 (1.5 倍), 甲状腺 その他の内分泌腺 (2.28 倍) であった。一方, 肺, 消化器, 前立腺, 乳腺などでは透析患者と一般人で発癌のリスクは変わらなかったと報告している。

透析患者に発生した膀胱癌について, 龍治らの報告した 53 例⁴⁾ に加え, 自験例を含むわれわれが調べた 30 例を加えた本邦報告 83 例について検討した (Table 1)。男女比は約 2:1, 発症年齢は平均 62.0 歳であった。以下, 記載のあるものについて集計した。初発までの透析年数は 1~5 年が最も多く, 平均 58.2 カ月。主訴はやはり肉眼的血尿が 85.2% と多数を占めた。病理組織は TCC が 83.8% と多かった。組織学的異型度は G3 が 57.4%, また深達度は pT2 以上の浸潤癌が 60.9% と, いずれも 6 割前後を占めていたのが特徴的である。透析患者に発生した膀胱癌と, 平成 10 年度泌尿器科学会による膀胱癌登録調査報告⁵⁾ (最も高い組織学的異型度: G1; 14.3%, G2; 45.5%, G3; 36.4%, Gx; 3.8% / 組織学的深達度: pT0; 0.4%,

pTis; 4.5%, pTa; 19.5%, pT1; 39.6%, pT2; 8.4%, pT3; 8.3%, pT4; 2.6%, pTx; 9.6%) と比較すると, 透析患者の膀胱癌は非透析患者よりも high grade, high stage で発見されていると言える。透析患者は尿量が少なく, 自覚症状が出現するのが遅れること, 超音波・尿細胞診検査が困難であることなどが影響しているものと考えられる。治療ではその特徴から膀胱全摘術が 48.2% と, 半数近くに膀胱全摘が行われていた。また TUR 後の膀胱内注入療法は, 膀胱容量の減少や, 膀胱刺激症状の出現を来たしやすく, 注入中止後も炎症が長期化しやすい点が問題である。また免疫力低下のある透析患者への BCG 注入の可否も問題となる。吉弘ら⁶⁾ は, 膀胱注後の膀胱洗浄と抗結核薬の予防投与を行い, 安全に BCG 膀胱注を施行しえた症例を報告している。

透析患者に発生した前立腺癌について, 松田らの報告した 12 例⁷⁾ に加え, 自験例を含むわれわれが調べた 41 例を加えた本邦報告 54 例について検討した (Table 2)。発症年齢は平均 70.9 歳であった。以下, 記載のあるものについて集計した。初発までの透析年数は 1~5 年が最も多く, 平均 70.6 カ月。初診時の PSA 値は 10~99 が 60.0% と最も多かった。かつて初診時 PSA はほとんどの症例で 10 以上であったが, 近年透析患者にも PSA スクリーニングが行われるようになり, 10 未満で診断される症例が増えている。治療は, 内分泌療法のみが 81.5% と最も多く, 内分泌療法

Table 2. Cases of prostate cancer in hemodialysis patient reported in Japan

平均年齢 (計43例)	70.9歳 (53-86)			
初発までの透析期間 (平均: 70.6カ月)	1年未満 4/46 (8.7%)	1-5年未満 23/46 (50.0%)	5-10年未満 11/46 (23.9%)	10年以上 8/46 (17.4%)
初診時 PSA (ng/ml)	10未満 10/50 (20.0%)	10~100未満 30/50 (60.0%)	100~1,000未満 7/50 (14.0%)	1,000以上 3/50 (6.0%)
組織学的分化度	高分化 12/46 (26.1%)	中分化 18/46 (39.1%)	低分化 16/46 (34.8%)	
病期	B 22/51 (43.1%)	C 14/51 (27.5%)	D 15/51 (29.4%)	
治療法	内分泌療法のみ 44/54 (81.5%)	内分泌療法+放射線療法 3/54 (5.6%)	根治的前立腺全摘術 7/54 (13.0%)	

Table 3. Cases of double urogenital cancers in hemodialysis patient reported in Japan

No.	報告者	報告年	第1癌	第2癌	第3癌	第4癌
1	飛田	1986	腎盂尿管膀胱癌	腎癌		
2	諏訪多	1988	腎盂尿管膀胱癌	腎癌		
3	小野	1992	腎癌	膀胱癌	膵頭部癌	小腸癌
4	玉井	1994	膀胱癌	腎癌		
5	川合	1997	腎癌	尿管癌		
6	土田	1997	腎癌	膀胱癌		
7	岩崎	2000	精巣腫瘍	前立腺癌	腎盂癌	
8	原野	2002	前立腺癌	腎癌	(副腎褐色細胞腫)	
9	自験例	2004	前立腺癌	膀胱癌		

放射線治療が5.6%，根治的前立腺全摘除術が13.0%であった。血液透析患者における前立腺癌の報告例が近年、著しく増加している。その原因として、血液透析患者の増加、高齢化、PSAスクリーニングの普及および腎性貧血に対するエリスロポエチン製剤の使用（エリスロポエチン製剤の直接作用で血中テストステロンの上昇作用がある）などが考えられている。Total PSAの透析性はないと考えて良く、基準値も非透析患者と同等で良いと報告されている⁸⁾ LH-RHアナログ製剤についてであるが、三方ら⁹⁾は、血液透析中の前立腺癌患者に酢酸ゴセレリンを使用し、血中テストステロン値や腫瘍マーカーの推移が非透析例の場合とよく一致していたと報告している。中田ら¹⁰⁾は、酢酸リユプロレリンは血液透析で血中濃度が10~20%低下するが、徐放製剤であり、投与量は非透析患者と同等で良いと報告している。主な排泄経路は腎で、蓄積による副作用の詳細は不明だが、今のところ重篤な副作用は報告されていない。抗アンドロゲン剤は肝代謝で、透析性はほとんどなく、投与量は非透析患者と同等で良いと報告されている^{11,12)}。ただし、男性ホルモンには赤芽球系細胞のエリスロポエチンに対する感受性を高める作用があり、血中エリスロポエチン値が低下していることが多い透析患者では、抗アンドロゲン剤の貧血に対する影響は非透析患者よりも大きく、CAB療法を行った3例中3例で貧血が増悪したとする報告¹³⁾もあり、注意を要する。自験例でも、前立腺癌に対し、非透析患者と同等量でCAB療法をネオアジュバント療法として施行した。軽度の貧血を認めたが、重篤な副作用は認めず、PSAはすみやかに低下した。

泌尿器系癌に併発する重複癌の頻度は高く、4.4~13.3%と報告されている¹⁴⁾。泌尿器系癌患者の診断治療の際には、常に重複癌の可能性を考慮する必要があると思われる。透析患者に発生した泌尿器系重複癌は、われわれが調べた限り、自験例が本邦9例目にあたり、前立腺癌と膀胱癌の合併としては、本邦1例目である (Table 3)。

結 語

前立腺癌と膀胱癌を合併した血液透析患者の1例を報告した。透析患者においてもPSAスクリーニング検査および肉眼的血尿を訴える患者には尿、あるいは膀胱洗浄液による細胞診、膀胱鏡検査が重要であると思われた。また、透析技術の向上により長期生存が可能になりつつある現在、透析患者の限局性前立腺癌に対して、根治的前立腺全摘術も治療法の1つとして考慮すべきであると考えられた。

この論文の要旨は第186回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析患者の現況 (1998年12月31日現在)。日透析医学会誌 **32** : 167-171, 1999
- 2) 高山文夫, 丹波利充：腎不全状態と発癌。臨透析 **17** : 655-658, 2002
- 3) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert T, et al.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborate study. Lancet **354** : 93-99, 1999
- 4) 龍治 修, 東間 紘：膀胱 前立腺・尿路。臨透析 **13** : 203-215, 1997
- 5) 日本泌尿器科学会編：全国膀胱癌患者登録調査報告, 第17号, 平成10年症例, 2002
- 6) 吉弘 悟, 渡辺悦也, 大見千英高, ほか：血液透析患者にBCG膀胱内注入療法を施行した膀胱腫瘍の1例。日透析医学会誌 **35** : 1295-1298, 2002
- 7) 松田 淳, 別所偉光, 大山 哲, ほか：透析患者に発生した前立腺癌の2例。泌尿器外科 **14** : 751-753, 2001
- 8) Sasagawa I, Nakada I, Hashimoto T, et al.: Serum prostatic acid phosphatase, gamma-seminoprotein and prostatic specific antigen in hemodialysis patients. Urol Int **48** : 181-183, 1992
- 9) 三方律治, 今尾貞夫, 中村 陽, ほか：透析患者に発生した前立腺癌の1例。腎と透析 **39** : 951-953, 1995
- 10) 中田誠司, 井上雅晴, 竹澤 豊, ほか：慢性腎不

- 全患者にみられた前立腺癌—酢酸リユープロレリンの血液透析による除去性を検討した1例—。日透析医学会誌 **31**: 1217-1219, 1998
- 11) Anjum S, Swan SK, Lambrecht LJ, et al.: Pharmacokinetics of flutamide in patients with renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* **47**: 43-47, 1999
- 12) 高橋 聡, 加藤隆一, 久末伸一, ほか: 透析施行者の前立腺癌に対する内分泌 (Total Androgen Blockade) 療法時の薬物血中濃度に関する検討。腎と透析 **48**: 713-716, 2000
- 13) Teruel JL, Cano T, Marcen R, et al.: Decrease in the haemoglobin level in haemodialysis patients undergoing antiandrogen therapy. *Nephrol Dial Transplant* **12**: 1262-1263, 1997
- 14) 三方律治: 尿路性器領域からみた重複癌の検討。日臨外会誌 **62**: 1383-1388, 2001

(Received on February 15, 2005)
(Accepted on April 28, 2005)