

BCG 膀胱内注入療法後, 特異な前立腺浸潤様式を 来たした膀胱上皮内癌の 1 例

射場 昭典, 柑本 康夫, 稲垣 武, 藤井令央奈
線崎 博哉, 鈴木 淳史, 上門 康成, 新家 俊明
和歌山県立医科大学泌尿器科学教室

CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER INVOLVING THE PROSTATE WITH AN UNUSUAL INVASIVE PATTERN FOLLOWING BCG THERAPY: A CASE REPORT

Akinori IBA, Yasuo KOHJIMOTO, Takeshi INAGAKI, Atsushi SUZUKI,
Reona FUJII, Hiroya SENZAKI, Yasunari UEKADO and Toshiaki SHINKA
The Department of Urology, Wakayama Medical University

We report a case of carcinoma in situ (CIS) of the bladder involving the prostate with an unusual invasive pattern following Bacillus Calmette Guerin (BCG) therapy. A 41-year-old man achieved complete response after a course of intravesical instillation of BCG for diffuse CIS of the bladder. Two years later, urine cytology became positive. We performed random biopsy of the bladder and urethra three times and examined the bilateral upper urinary tract with retrograde pyelography and split urine cytology. However, none of these examinations revealed any malignant features, leading to a suspicion that the prostate was the recurrent site. Transrectal needle biopsy of the prostate revealed urothelial carcinoma (UC) at the transition between bladder and prostate. Transurethral biopsy of the prostatic urethra also detected UC in a core of the bladder neck only. Under a diagnosis of UC involving the prostate, we performed total cystectomy with ileal conduit diversion. Histopathological findings of the surgical specimen showed prostatic stromal invasion of the tumor. In this case, CIS at the bladder neck might directly and silently invade the prostatic stroma, thus transurethral biopsy contributed little to the diagnosis. We recommend transrectal needle biopsy of the prostate as well as TUR biopsy in such rare cases.

(Hinyokika Kyo 51 : 681-684, 2005)

Key words : Bladder cancer, Carcinoma in situ, BCG, Prostatic involvement

緒 言

表在性膀胱癌に前立腺浸潤を合併する頻度は, Herrらによると39%と報告されており決して稀なものではない¹⁾ また, その浸潤様式については, 尿道経由と膀胱壁外経由の2通りが提唱されている^{2,3)} 今回, われわれはBCG膀胱内注入療法(以下, BCG膀胱療法)後に特異な前立腺浸潤様式を来たした膀胱上皮内癌(以下, CIS)の1例を経験したので, その診断および治療について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 41歳, 男性
主訴: 尿細胞診陽性
既往歴: 35歳時, 外傷性網膜剥離
家族歴: 特記すべきことなし
現病歴: 2000年5月, 頻尿および排尿時痛を主訴に他院受診. 膀胱頸部を含む膀胱内に広範なCISが認

められ, BCG膀胱療法が行われた. 尿細胞診は陰性化したものの, セカンドオピニオンを求め, 2000年8月, 当科を受診した. 膀胱尿道ランダム生検では悪性所見は認められず, 以後, 外来で経過観察されていた. 2002年11月, 定期膀胱鏡検査では異常はみられなかったものの, 尿細胞診class IVが検出されたため精査を行うこととなった.

診断 治療経過: 直腸診をはじめ, 全身の理学的所見に異常はみられなかった. また, 血液検査および尿沈渣にも異常は認められなかった. 2002年12月に1回目の膀胱尿道ランダム生検を行うも, 膀胱5カ所, 尿道2カ所のいずれにも悪性所見は認められなかった. また, 排泄性尿路造影, 腹部CTおよびMRIでも, 尿路に明らかな異常はみられず, 遠隔転移も認められなかった. 2003年1月になっても尿細胞診陽性が持続するため, 2回目の膀胱尿道ランダム生検, 左逆行性腎盂造影および左腎盂尿の細胞診を行ったが, 悪性所見は認められなかった. 同年2月には3回目の膀胱尿道ランダム生検および右上部尿路精査も行ったが, や

はり悪性所見は認められなかった。以上のごとく、膀胱、尿道および上部尿路に再発巣が認められなかったことから、前立腺への再発が疑われたため、同年3

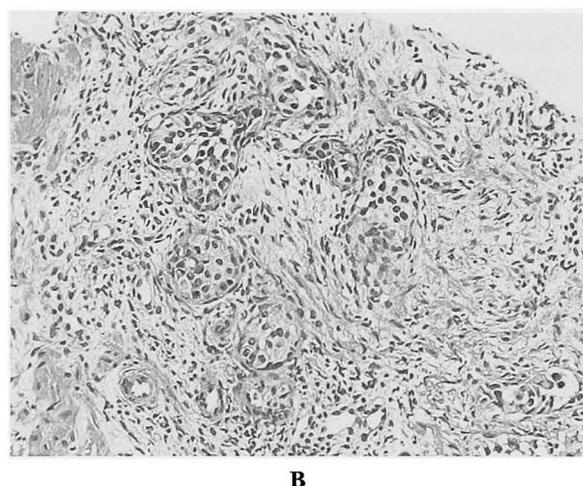
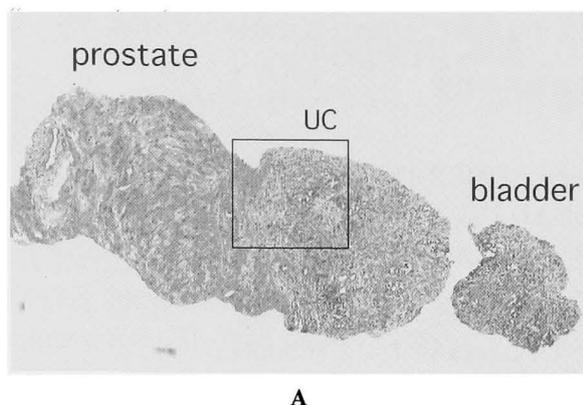


Fig. 1. Histopathological examination of transrectal biopsy specimen revealed UC, G3 at the tip of the core taken from the transition between bladder and prostate (A) (HE staining, $\times 10$). Inset demonstrates high power microphotograph (B) (HE staining, $\times 35$).

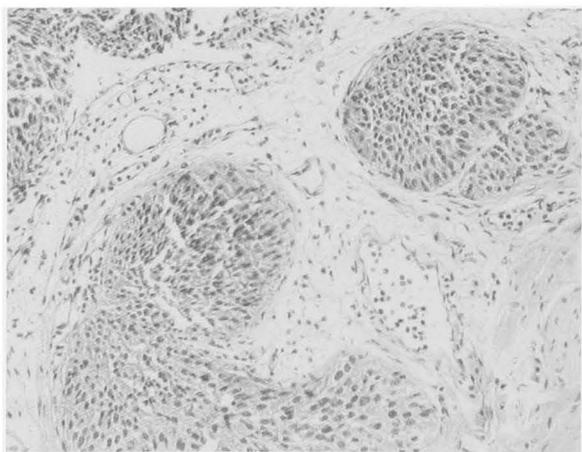


Fig. 2. Histopathological examination of TUR biopsy specimen revealed UC, G3 in a core of the bladder neck (HE staining, $\times 35$).

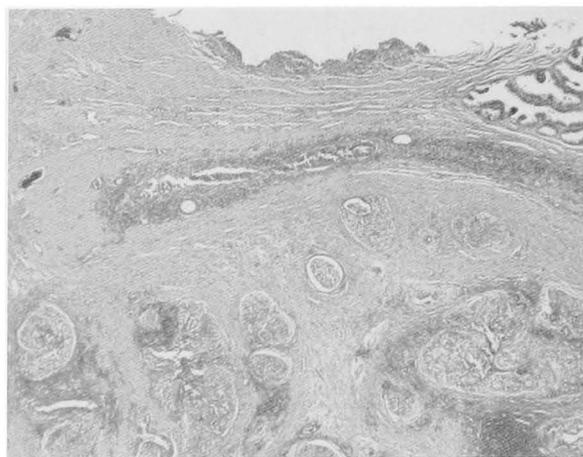


Fig. 3. Histopathological examination of surgical specimen showed prostatic stromal invasion (HE staining, $\times 5$).

月、経直腸的前立腺針生検を行った。8カ所中1カ所、膀胱前立腺移行部の core において、前立腺組織の先端部に尿路上皮癌 (UC), G3 が検出された (Fig. 1A, 1B)。さらに、前立腺部尿道の全周にわたり TUR 生検を行ったところ、膀胱頸部6時方向の1切片にのみ UC, G3 が認められた (Fig. 2)。以上より、膀胱癌の前立腺浸潤と診断し、2003年4月、尿道摘除を含めた膀胱前立腺全摘除術、回腸導管造設術を施行した。術中、膀胱および前立腺の剥離は容易で周囲組織への浸潤は認められなかった。摘出標本は重量140gで、肉眼的には腫瘍の存在は明らかでなかった。病理組織像では、UC, G3 が前立腺内に胞巣状に広がっており、前立腺間質への浸潤が認められた (Fig. 3)。pT4aN0M0 との診断で、術後、ゲムシタビンおよびシスプラチンによる補助化学療法を3コース施行した。術後1年8カ月の現在、再発徴候はみられていない。

考 案

膀胱 CIS に対する BCG 膀胱療法は、70%という高い有効率から膀胱温存を目的とした標準的初期治療とされている。しかしながら、その長期成績をみると5年非再発率が60%、10年では40%と報告されているように、再発を来たす症例も少なくない^{4,5)}。その多くは膀胱腔内再発であるが、CIS をはじめとする、いわゆるハイリスク表在性膀胱癌においては、21%に上部尿路再発⁶⁾を、39%に前立腺への再発¹⁾をきたすとの報告もみられる。当科における原発性膀胱 CIS に対する BCG 膀胱療法の集計でも、男性19例中3例 (15.8%) は膀胱腔内再発であったが、1例 (5.3%) が上部尿路、4例 (21.1%) が前立腺への再発であった。したがって、BCG 膀胱療法後に尿細胞診が陽性化し、ランダム生検によっても膀胱内に明らかな病変

が認められない今回のような症例では, 上部尿路のみならず, 前立腺への再発についても積極的に検索すべきであろう。

膀胱癌の前立腺浸潤様式については, 従来, 精阜両側に開口する導管から前立腺腺管, 間質へと浸潤する尿道経由のものと, 膀胱壁外から前立腺間質に浸潤する膀胱壁外経由の2通りが提唱されてきた^{2,3)} これら2通りの浸潤様式に加え, 最近, Donatらは膀胱全摘標本を縦方向に切り出して病理組織学的に検討したところ, 膀胱頸部の腫瘍が前立腺間質に直接浸潤する第3の浸潤様式があり得ることを報告している⁷⁾ 今回われわれが経験した症例では, TURを含む再三の生検によっても前立腺部尿道に腫瘍が検出されていないことから尿道経由の浸潤様式は否定的であり, また, 全摘標本で膀胱壁外への浸潤もみられなかったことから, 膀胱頸部の腫瘍が直接前立腺に浸潤した可能性が示唆された。

前立腺浸潤の診断法としては, 尿道経由の場合には, Woodらの提唱する精阜両側のTUR生検が有効で, その正診率は90%とされている⁸⁾ また, 膀胱壁外経由の場合, CTなどの画像で容易に診断可能である。一方, 膀胱頸部から前立腺に直接浸潤したと考えられる今回の症例では, 尿道側からのcold cup生検や精阜両側のTUR生検では腫瘍が検出されず診断に難渋し, 経直腸的針生検によってはじめて病巣が検出されるに至った。経直腸的針生検による前立腺浸潤の正診率は, 経尿道的生検に比べて劣るとする報告もみられるが⁸⁾, Donatらも, 膀胱頸部から直接前立腺に浸潤する例では, 精阜両側のTUR生検では診断は困難であることを指摘し, TUR生検とともに経直腸的針生検の必要性を強調している⁷⁾

膀胱癌の前立腺浸潤に対する治療選択としては, 膀胱全摘除術と膀胱温存療法が考えられるが, まだ一定の見解は得られていないようである。Table 1に膀胱全摘除術による治療成績についての報告をまとめ

Table 1. Reported five-year overall survival rate based on the extent of prostate involvement by transitional cell carcinoma

報告者 (年)	尿道経由			壁外経由 間質
	粘膜	導管	間質	
Esrig (1996) ³⁾				
症例数	37	29	58	19
5年生存率	74%	67%	36%	21%
Pagano (1996) ⁴⁾				
症例数	6	14	8	44
5年生存率	100%	50%	40%	7%
Ngninkeu (2003) ⁵⁾				
症例数	26	10	22	18
5年生存率	46%	64%	29%	22%

た^{2,3,9)} 尿道経由の浸潤様式をとり, 病変が粘膜や導管に留まっているものの予後は比較的良好であるのに対し, 前立腺間質にまで及ぶものでは5年生存率が29~40%と, 壁外経由の浸潤様式をとるもの同様に, 予後はきわめて不良である。一方, 膀胱温存療法としては, 膀胱の病変が表在性であり, 前立腺浸潤が表層の粘膜や導管に留まるものに対しては, BCG膀胱内注入療法が単独¹⁰⁾あるいは経尿道的切除術との併用¹¹⁾で有効であるとの報告もみられる。しかしながら, TUR生検では前立腺浸潤の有無を知ることができても, 予後不良因子である間質浸潤の存在が見過ごされることが多いため¹²⁾, 膀胱温存療法は局所の進行や遠隔転移を招いてしまう危険性を有している。したがって, 前立腺浸潤の程度を正確に診断する方法が確立されていない現状では, 根治的治療としては, 膀胱前立腺全摘除術が望ましいと考えられる^{7,4,13)} 今回の症例でも, 41歳という年齢から根治を最優先し膀胱全摘除術を選択した。また, 摘出標本の病理診断において予後不良因子である間質浸潤が認められたことから, 補助化学療法を追加したが, 今後とも注意深い経過観察が必要であると考えている。

結 語

膀胱 CIS に対する BCG 膀胱療法後, 経尿道的あるいは膀胱壁外経由の浸潤様式ではなく, 膀胱頸部から直接前立腺に浸潤したと考えられる症例を経験した。このような特異な浸潤様式をとる例では, 精阜両側のTUR生検では診断は困難であり, TUR生検とともに経直腸的前立腺針生検が必要であると考えられた。

本論文の要旨は, 第184回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- Herr HW and Donat SM: Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* **161**: 1854-1857, 1999
- Esring D, Freeman JA, Elmajian DA, et al.: Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* **156**: 1071-1076, 1996
- Pagano F, Bassi P, Ferrante GLD, et al.: Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? a necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol* **155**: 244-247, 1996
- Kin JC and Steinberg GD: The limits of Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **165**: 745-756, 2001
- Hudson MA and Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **153**: 564-572, 1995

- 6) Herr HW, Cookson MS and Soloway SM : Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* **156** : 1286-1287, 1996
- 7) Donat SM, Genega EM, Herr HW, et al. : Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer : clinical significance. *J Urol* **165** : 1117-1120, 2001
- 8) Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, et al. : Identification of transitional carcinoma of the prostate in bladder cancer patients : a prospective study. *J Urol* **142** : 83-85, 1989
- 9) Ngninkeu BN, Lorge F, Moulin P, et al. : Transitional cell carcinoma involving the prostate : a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol* **169** : 149-152, 2003
- 10) Palou J, Xavier B, Laguna P, et al. : In situ transitional cell carcinoma involvement of prostatic urethra : Bacillus Calmette-Guerin therapy without previous transurethral resection of the prostate. *Urology* **47** : 482-484, 1996
- 11) Bretton PR, Herr HW, Whitmore WF Jr, et al. : Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol* **141** : 853-856, 1989
- 12) Donat SM, Wei DC, McGuire MS, et al. : The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol* **165** : 1580-1584, 2001
- 13) Matzkin H, Soloway MS and Hardeman S : Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* **146** : 1207-1212, 1991

(Received on February 17, 2005)
(Accepted on April 23, 2005)