

多発骨転移をきたした筋層非浸潤性膀胱癌の1例

佐々木雄太郎, 小居 浩之, 大山 拓朗, 香川純一郎
 小森 政嗣, 仙崎 智一, 布川 朋也, 高橋 久弥
 武村 政彦, 山口 邦久, 山本 恭代, 井崎 博文
 高橋 正幸, 福森 知治, 金山 博臣
 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野

NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER WITH MULTIPLE BONE METASTASIS WITHOUT LOCAL INVASION : A CASE REPORT

Yutaro SASAKI, Hiroyuki OI, Takuro OYAMA, Junichiro KAGAWA,
 Masatsugu KOMORI, Tomokazu SENZAKI, Tomoya FUKAWA, Hisaya TAKAHASHI,
 Masahiko TAKEMURA, Kuniyoshi YAMAGUCHI, Yasuyo YAMAMOTO, Hirofumi IZAKI,
 Masayuki TAKAHASHI, Tomoharu FUKUMORI and Hiro-omi KANAYAMA
*The Department of Urology, Institute of Health Biosciences,
 the University of Tokushima Graduate School*

A 66-year-old man with superficial bladder cancer was treated with transurethral resection (TURBT) in October 2011. The pathological diagnosis was urothelial carcinoma (UC), grade 2, T1. A second TURBT was performed one month later. The pathological diagnosis was UC, grade 3, T1. He was treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) after TURBT. His progress was satisfactory, but a small superficial bladder cancer was found on cystoscopy in August 2012. He was going to be treated with TURBT, but the serum alkaline phosphatase level was abnormally high on preoperative evaluation. Bone scintigraphy showed multiple bone metastases from non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) without local invasion. He was started on combined chemotherapy with 1,000 mg/m² gemcitabine on days 1, 8 and 15 and 70 mg/m² cisplatin on day 2 every four weeks. He received denosumab for multiple bone metastases at the same time. Although he subsequently developed severe hypocalcemia, treatment was continued, and he completed four courses of chemotherapy. Bone scintigraphy and contrast-enhanced computed tomography showed reduction of the multiple bone metastases, and alkaline phosphatase decreased to the normal range. It is rare for NMIBC without local invasion to metastasize to other organs. Thus, it is necessary to consider distant metastases in patients with NMIBC.

(Hinyokika Kiyō 59 : 669-672, 2013)

Key words : Non-muscle invasive, Bladder cancer, Bone metastasis

緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer ; 以下, NMIBC) は膀胱癌全体の約70%を占め¹⁾, その予後は比較的良好であり遠隔転移を示す例は稀であるとされている²⁻⁴⁾. 今回われわれはNMIBCの治療経過中, 局所進展を認めずに多発骨転移を来した1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 66歳, 男性
 主 訴 : 肉眼的血尿
 既往歴 : 前立腺肥大症, 腰椎椎間板ヘルニア, 左内頸静脈血栓症
 現病歴 : 2011年10月に上記主訴で当科を紹介され受

診. 膀胱鏡検査で膀胱後壁, 頂部, 頸部に最大径 38 mm の多発性の乳頭型有茎性腫瘍を認めた. 尿細胞診は class V であった. 2011年11月に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor ; 以下, TURBT), 膀胱ランダム生検を施行. 病理組織結果は urothelial carcinoma (以下, UC), G2, pT1 であった. ランダム生検にて上皮内癌 (carcinoma in situ ; 以下, CIS) も認めた. 4週間後に second TURBT 施行したところ, UC, G3, pT1 であった. このときの尿細胞診は class II であった. なお, 初回 TURBT, second TURBT とともに micropapillary variant の所見は認められなかった. pT1G3 症例であることから膀胱摘除術も選択肢として提案したが, 患者は膀胱温存を希望したため, 2012年1月より BCG 膀胱内注入療法を初回導入として計8回行った. 2012年4月に膀胱内ランダム生検施行. 尿細胞診は class II, 病理組織結果

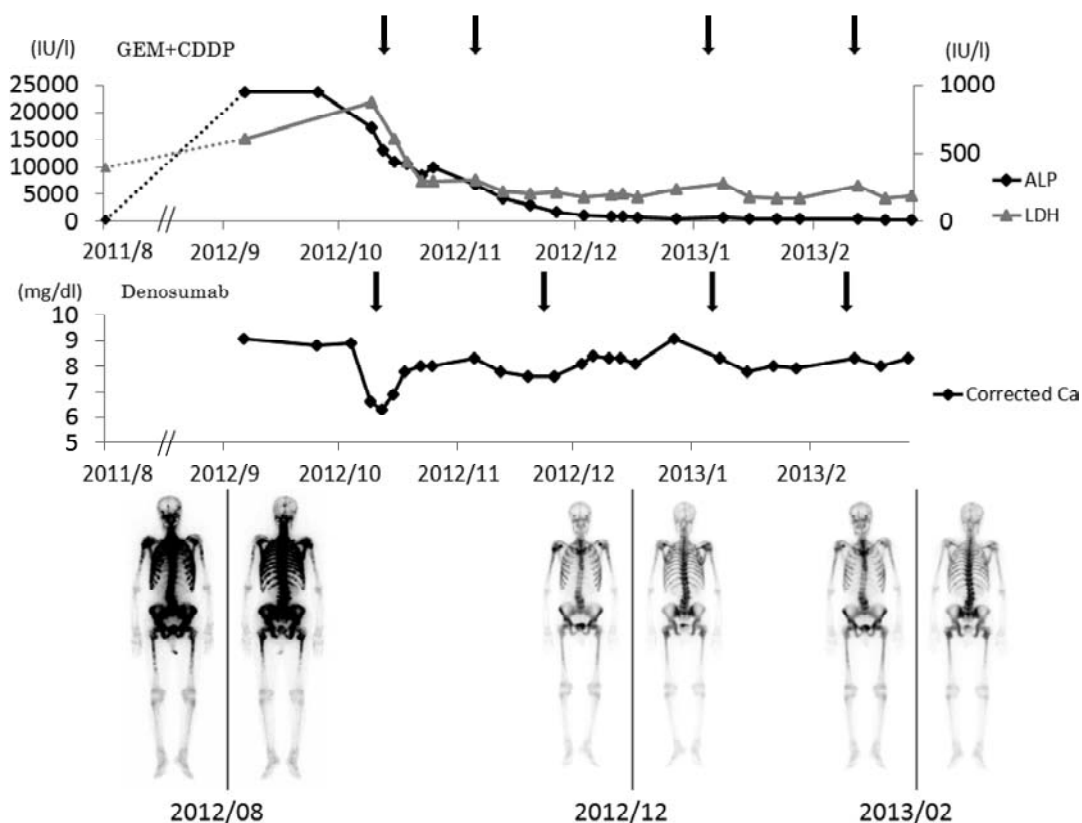


Fig. 1. Clinical course.

は no malignancy であった。引き続き、3カ月目の BCG 維持療法として計3回の注入を行った。2012年8月に施行した膀胱鏡検査で、膀胱左側壁に小さな非乳頭型広基性腫瘍を認めた。尿細胞診は class II であった。TURBT を施行する予定であったが、術前検査で ALP 21,353 IU/l と異常高値を認めたため、精査加療目的で2012年9月に入院した。

現 症：身長 166 cm, 体重 60 kg, 血圧 110/66 mmHg, 脈拍 98/min, 腹部平坦・軟・圧痛なし, 体幹や四肢に疼痛なし, 直腸診では、前立腺はクルミ大で明らかな硬結は触知せず

検査所見：検血では特に異常なし, 一般生化学では BUN 13 mg/dl, Cr 0.73 mg/dl, ALP 23,754 IU/l, LDH 606 IU/l, PSA 9.81 ng/ml, ALB 3.5 g/dl, Ca 8.0 mg/dl であった。尿細胞診は class II であった。

画像所見：造影 CT 検査では、脊椎、肋骨、骨盤骨、上腕骨や大腿骨、胸骨、肩甲骨などに造骨性骨転移を認めた。明らかなリンパ節転移やその他の遠隔転移は認めなかった。なお、上部尿路には明らかな異常は認めなかった。エコーにて前立腺容量は 29.5 ml だった。また、骨シンチグラフィで super bone scan を認めた。

臨床経過：入院時、左肩や両大腿の違和感を自覚していた。入院2日目に TURBT, 膀胱ランダム生検, 経会陰的前立腺生検を施行した。膀胱左側壁の非乳頭型広基性腫瘍に対し TUR を施行した。引き続き、

腫瘍底部の筋層組織をサンプリングし、膀胱より10カ所生検した。膀胱周囲脂肪の露出や膀胱穿孔などは起こさなかった。前立腺は右葉・左葉それぞれ5カ所ずつ、計10カ所より生検を行った。病理組織結果は、膀胱左側壁腫瘍が UC, G2, pT1 で、TUR 底部よりサンプリングした筋層組織には癌の浸潤は認められなかった。また、膀胱ランダム生検、前立腺生検はともに no malignancy であった。NMIBC の多発骨転移はきわめて稀であることから²⁻⁴⁾、原発巣の同定のため全身検索を行った。右腸骨より骨生検を施行したところ、免疫組織化学検査では AE1/AE3 (+), CK7 (+), CK20 (+), PSA (-) であり、膀胱癌の骨転移として矛盾しない結果であった。PET-CT では前立腺に SUV max 4.7 と高集積を認めたが、生検後変化と考えられた。その他に異常集積を認めなかった。以上のことから、NMIBC の多発骨転移と診断した。なお、初診時に施行した CT をレトロスペクティブに評価したが、骨病変は認められなかった。10月よりデノスマブを開始した。投与後に、著明な低カルシウム血症を認めた (Ca 補正值 6.6 mg/dl)。同月よりゲムシタビン・シスプラチン療法を開始し、計4コース施行した。2, 4コース終了時に施行した骨シンチグラフィでは集積の著明な減少を認めている (Fig. 1)。なお、化学療法中も定期的に膀胱鏡検査や尿細胞診を施行しているが、膀胱局所の再発は認めていない。

Table 1. Reported cases of metastasis of superficial bladder cancer in Japan

Case	Author	Year	Age (years)	Sex	Characteristics of the initial tumor					Number of recurrences	Site of metastasis	Treatment
					Grade	pT	Number	Size (cm)	Form			
1	Kakehi	1992	63	M	G2	Ta	Multiple	≥3	Papillary	5	Lung	—
2	Kakehi	1992	55	M	G2	T1	Multiple	≤1	Papillary	0	Lymph node	—
3	Kakehi	1992	48	M	G3	T1	Multiple	≥3	Not papillary	3	Lymph node	—
4	Kakehi	1992	51	M	G2	Ta	Multiple	1-3	Papillary	5	Lung	Partial resection
5	Kawashima	1993	67	M	G3	T1	Multiple	≥3	Papillary	2	Bone	None
6	Kawashima	1993	41	M	G3	T1	Multiple	1-3	Papillary	1	Lymph node	Radical cystectomy
7	Takei	1995	—	—	G3	T1	Simple	≥3	Not papillary	2	—	—
8	Murakami	2007	78	F	G3	T1	Simple	≥3	Papillary	0	Uterine	Radiation
9	Hirayama	2007	66	F	G1	T1	Multiple	≥3	Papillary	4	Lung	Partial resection
10	Haga	2008	95	M	G3	Ta	—	—	—	1	Lung	None
11	Sasaki	2013	66	M	G2	T1	Multiple	≥3	Papillary	1	Bone	GC* + denosumab

* GC: gemcitabine, cisplatin.

考 察

膀胱癌は泌尿器科領域では前立腺癌に次いで多く⁵⁾, そのうち NMIBC は約70%を占める¹⁾. 治療は経尿道的切除術が中心であり, 再発予防に種々の抗癌剤や BCG の膀胱内注入療法が選択されることがある⁶⁾. NMIBC の生命予後は比較的良好であるが, 経過中約半数が再発を来し, 一部は浸潤性癌や転移性癌などの進行癌へ進展する. 諸家の報告によると, 進展率は2.8~17%とされる^{2-4,7)}. 一方で, 局所進展を認めない NMIBC の遠隔転移症例の報告はきわめて稀であり, われわれが検索しえた限りでは本邦での報告は自験例を含め11例^{2-4,7-9)}で, 文献上の頻度は0.6~1.9%であった (Table 1)^{2-4,7)}. これらの報告のうち転移部位を確認できたのは10例で, 肺転移4例, リンパ節転移3例, 骨転移2例, 子宮転移1例であった.

局所浸潤を伴わない遠隔転移の発生機序として, 微小浸潤巣からの転移や TURBT 時の脈管内播種, 膀胱内注入療法剤による基底膜や粘膜下組織の変性・破壊などの可能性が報告されている²⁾.

本症例では, 脊椎や骨盤, 肋骨を中心に多発性の造骨性転移を認めた. 造骨性転移は前立腺癌に特徴的な所見であることは広く知られている. その他, 乳癌や気管支カルチノイドなどでも認める¹⁰⁾. 本症例では, 多発性の造骨性転移の判明後, 前立腺癌や乳癌などの可能性を考え全身検索を行った. PSA 9.81 ng/ml と高値であったが, 前立腺生検では悪性所見を認めなかった. PET-CT や骨生検の結果を吟味して, NMIBC の多発骨転移と診断するに至った.

前立腺静脈叢 (prostatic venous plexus) は下大静脈を

介さずに脊椎静脈叢と直接交通している¹¹⁾. 骨盤や脊椎の静脈叢は Batson 静脈叢 (Batson's venous plexus)¹²⁾ とも呼ばれ, 弁構造を持たずいわゆる venous lake のように静脈血を貯留しており, 血流は遅く鬱滞し, その方向は腹腔や胸腔内圧の変化により容易に逆転する. Batson 静脈叢を介することで, 癌細胞は静脈系のフィルタとなる肝や肺を通らずに直接骨組織に到達することができ, 癌細胞が着床しやすい環境にある¹¹⁾. そのため, 前立腺癌は主として脊椎や骨盤に骨転移を来しやすい. 膀胱静脈叢 (vesical venous plexus) は前立腺静脈叢と交通している¹³⁾ため, 本症例では膀胱の CIS あるいは TURBT やランダム生検といった度重なる手術操作により脈管内播種し, 本来前立腺癌に特徴的な骨転移を来した可能性が示唆される.

局所進展を認めない NMIBC の遠隔転移はきわめて稀である. しかし, 本症例のような high grade 症例では, 膀胱内に再発を認めなくとも遠隔転移の可能性を考慮し, 定期的な画像検査を行う必要がある.

結 語

NMIBC に対し TURBT, BCG 膀胱内注入療法を施行後, 経過観察中に局所進展を認めず多発骨転移を来した症例を経験したので報告した.

文 献

- 1) Malkowics SB: Management of superficial bladder cancer. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, et al. 8th ed, pp 2785-2802, Saunders, Philadelphia, 2002

- 2) 笈 善行, 西尾恭規, 橋村孝幸, ほか: 表在性膀胱癌の浸潤・転移に関する臨床病理学的解析. 泌尿紀要 **38**: 783-788, 1992
- 3) 川島清隆, 今井強一: 表在性膀胱癌における再発危険因子, 進展危険因子の検討. 日泌尿会誌 **84**: 1103-1109, 1993
- 4) 武井一城, 浜野公明, 伊藤晴夫, ほか: 表在性膀胱癌の再発と進展に関する因子の検討. 日泌尿会誌 **86**: 1416-1423, 1995
- 5) 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子, ほか: がん・統計白書2012. 篠原出版新社, 東京, 101-116, 2012
- 6) Soloway MS, Sofer M and Vaidya A: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **167**: 1573-1583, 2002
- 7) 平山貴博, 松本和将, 入江 啓, ほか: 肺転移をきたした表在性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **53**: 179-182, 2007
- 8) 村上貴之, 星野耕二, 蓮見壽史, ほか: 原発巣再発は認めず子宮転移のみを来たした表在性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **53**: 75-77, 2007
- 9) 芳賀高浩, 星加義人, 堀江美正, ほか: 急速に進行した表在性膀胱癌肺転移の1剖検例. 日呼吸会誌 **46**: 501-504, 2008
- 10) 高橋康二, 沖崎貴琢: 【“転移”の画像診断】骨. 画像診断 **30**: 198-207, 2010
- 11) del Regato JA: Pathways of metastatic spread of malignant tumors. Semin Oncol **4**: 33-38, 1977
- 12) Oscar VB: The function of vertebral veins and role in the spread of metastases. Ann Surg **112**: 138-149, 1940
- 13) Henry G: Gray's Anatomy. Edited by Standring S, Borley NR, Collins P, et al. 40th ed, pp 1258, 1276, Elsevier, Spain, 2008

(Received on March 15 2013)
(Accepted on May 16, 2013)