

BCG 膀胱内注入療法後に前立腺浸潤を 来たした膀胱上皮内癌の 1 例

松下 慎, 岡田 宜之, 洪 陽子, 王 聡
氏家 剛, 任 幹夫, 辻畑 正雄
大阪労災病院泌尿器科

A CASE REPORT OF CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER INVADING THE PROSTATE FOLLOWING BCG THERAPY

Makoto MATSUSHITA, Takayuki OKADA, Yoko KOH, Cong WANG,
Takeshi UJIKE, Mikio NIN and Masao TSUJIHATA
The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

A 85-year-old man achieved complete response after a course of intravesical instillation of Bacillus Calmette Guerin (BCG) therapy for carcinoma in situ (CIS) of the bladder. Two year later, urine cytology became class III. We performed random biopsy of the bladder and split urine cytology of the bilateral upper urinary tract, but none of these examinations revealed any malignant features. After a month, he consulted orthopedics for lumbago. He was indicated to have a metastatic bone tumor, and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed a hypermetabolic mass in the prostate. A transperineal needle biopsy of the prostate revealed the urothelial carcinoma (UC). Our diagnosis was invasion of CIS of the bladder into the prostate. In such cases, we recommend a needle biopsy of the prostate in addition to a transurethral biopsy of the bladder and prostate.

(Hinyokika Kyo 60 : 283-286, 2014)

Key words : Bladder cancer, Carcinoma in situ, Prostatic invasion

緒 言

今回われわれは BCG 膀胱内注入療法後に前立腺浸潤を来たした膀胱上皮内癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 85歳, 男性
主 訴 : 腰痛
既往歴 : 特記事項なし
家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2010年 5 月, 無症候性肉眼的血尿を主訴に当院泌尿器科を受診された。自然尿細胞診は class V であったが, 膀胱鏡検査で明らかな腫瘍は認めなかった。7 月, 経尿道的膀胱生検を施行し, 病理学的組織診断で膀胱上皮内癌 (urothelial carcinoma in situ, G3, pTis) と診断された (Fig. 1)。その後, BCG 膀胱内注入療法 (日本株 40 mg × 8 回) 施行した。2012年 4 月から自然尿細胞診 class III が持続したため, 同年 6 月に経尿道的膀胱生検と両側腎盂尿採取を施行したが, 病理学的組織診断で悪性所見を認めなかった。以後, 自然尿細胞診は陰性になったため, 当科で定期的に経過観察されていた。2012年 7 月, 腰痛を自覚し整形外

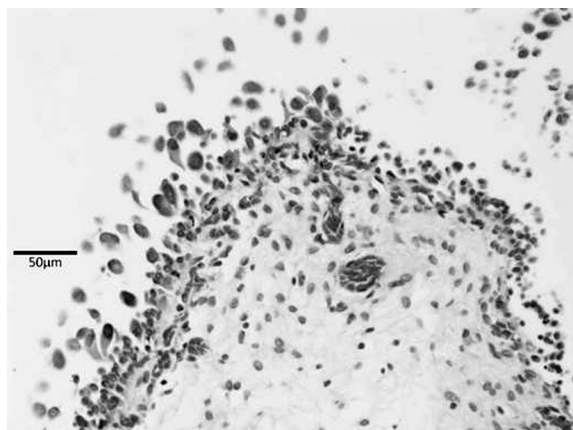


Fig. 1. Histological examination of the bladder shown urothelial carcinoma in situ (HE stain).

科を受診した。精査にて転移性骨腫瘍, 血清 CEA, CA 19-9 高値を指摘され, 消化器内科を紹介受診した。消化器内科で消化管内視鏡を施行されたが, 明らかな悪性所見は認められず, PET-CT 検査で前立腺に集積を認め, 前立腺癌疑いで12月に当科を紹介受診された。

入院時現症 : 身長 162 cm, 体重 61.5 kg, 表在リンパ節触知せず, 胸腹部理学的所見に異常を認めず,

ECOG performance status 2.

入院時検査所見：血液生化学検査では、軽度の貧血、高LDH血症を認めた。腫瘍マーカーを精査したところ、CEA 10.8 ng/ml, CA 19-9 1,740 U/ml と高値を示し、一方でPSAは0.819 ng/ml と正常範囲内であった。尿沈渣では赤血球数1~4/HPF, 白血球数<1/HPFであった。自然尿細胞診検査はclass IIであった。直腸内触診で、前立腺は辺縁明瞭、表面平滑、弾力性硬、可動性ありで、圧痛は認められなかった。

画像検査所見：経直腸超音波検査では、前立腺に腫瘍を疑う低エコー領域は認められなかった。胸腹部造影CT検査では傍大動脈リンパ節の腫脹と仙骨、腸骨に骨転移を疑う所見を認めた。両肺上葉に浸潤影を認め、器質化肺炎が疑われたが、肺腫瘍を示唆する腫瘍は認められなかった。膀胱、前立腺に腫瘍を疑う所見は認められなかった。PET-CT検査では腹部大動脈周囲リンパ節、総腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節、鼠径リンパ節、右肺上葉 (Fig. 2a), 仙骨、腸骨、脊椎、前立腺右葉 (Fig. 2b) に結節状集積を認めた。膀胱には異常所見は認めなかった。PET-CT検査の所見から骨転移、およびリンパ節転移を伴う肺癌、もしくは前立腺癌と診断された。

経過：2012年12月に経会陰的前立腺針生検を施行した。

病理学的所見：採取された14個の検体の内11個で

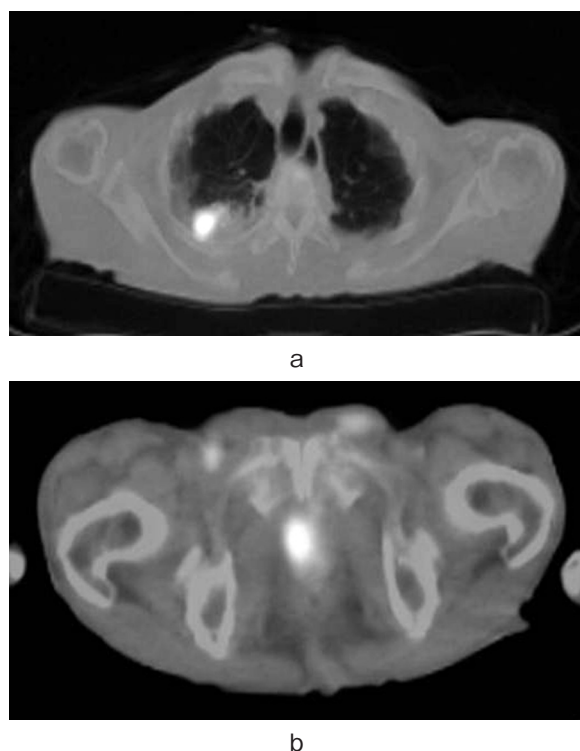


Fig. 2. PET-CT showed hypermetabolic masses (a: prostate, b: lung).

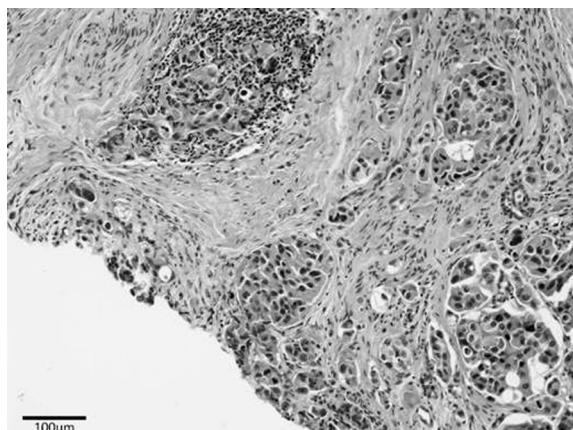


Fig. 3. Histological examination of the prostate showed high grade urothelial carcinoma (HE stain).

high grade urothelial carcinoma に類似した異型細胞からなる腫瘍を認めた (Fig. 3)。さらに、腫瘍は前立腺間質、腺外組織にも認められた。2010年に診断された膀胱上皮内癌と本腫瘍を免疫組織化学染色で比較したところ、CA19-9, CEA, CK20 (Fig. 4) は両腫瘍共、すべて陽性であった。HE染色、および免疫組織化学染色の所見から、本腫瘍は膀胱上皮内癌の前立腺浸潤と考えられ、invasive urothelial carcinoma, pT4aN3M1, stage IV と診断した。本症例は本人と家族が積極的な治療を希望されなかったため、best supportive care の方針となった。その後、誤嚥性肺炎により2012年12月に永眠された。

考 察

膀胱 CIS に対する BCG 膀胱注入療法は70%以上の高い奏功率があり、標準的初期治療として広く行われている。しかし、長期成績では10年非再発率は40%と報告されており、経過観察中に再発を来たす症例は少なくない¹⁾。さらに、多くは膀胱内再発であるが上部尿路や前立腺に再発する症例も認められる。1999年のHerrらの報告によると、CISをはじめとするハイリスク表在性膀胱癌に対して、BCG膀胱内注入療法を受けた患者の39%が前立腺部への再発を来たとされており、さらに15%においては前立腺間質浸潤を認めた²⁾。また、膀胱全摘症例の16%に前立腺部浸潤を認め、この内膀胱CISを合併する症例では31%で前立腺部浸潤を認めたとの報告もある³⁾。また、最近の本邦における報告では、前立腺間質浸潤を認めた症例は5年生存率が25.7%と間質浸潤を認めない症例の5年生存率89.5%と比較し予後がきわめて不良であった⁴⁾。よって、膀胱CISの治療の際には前立腺部再発の可能性を常に念頭におく必要があり、BCG膀胱内注入療法後、尿細胞診の陽性化などをきっかけに再発が疑われる場合には、膀胱内再発と上部尿路再発の検

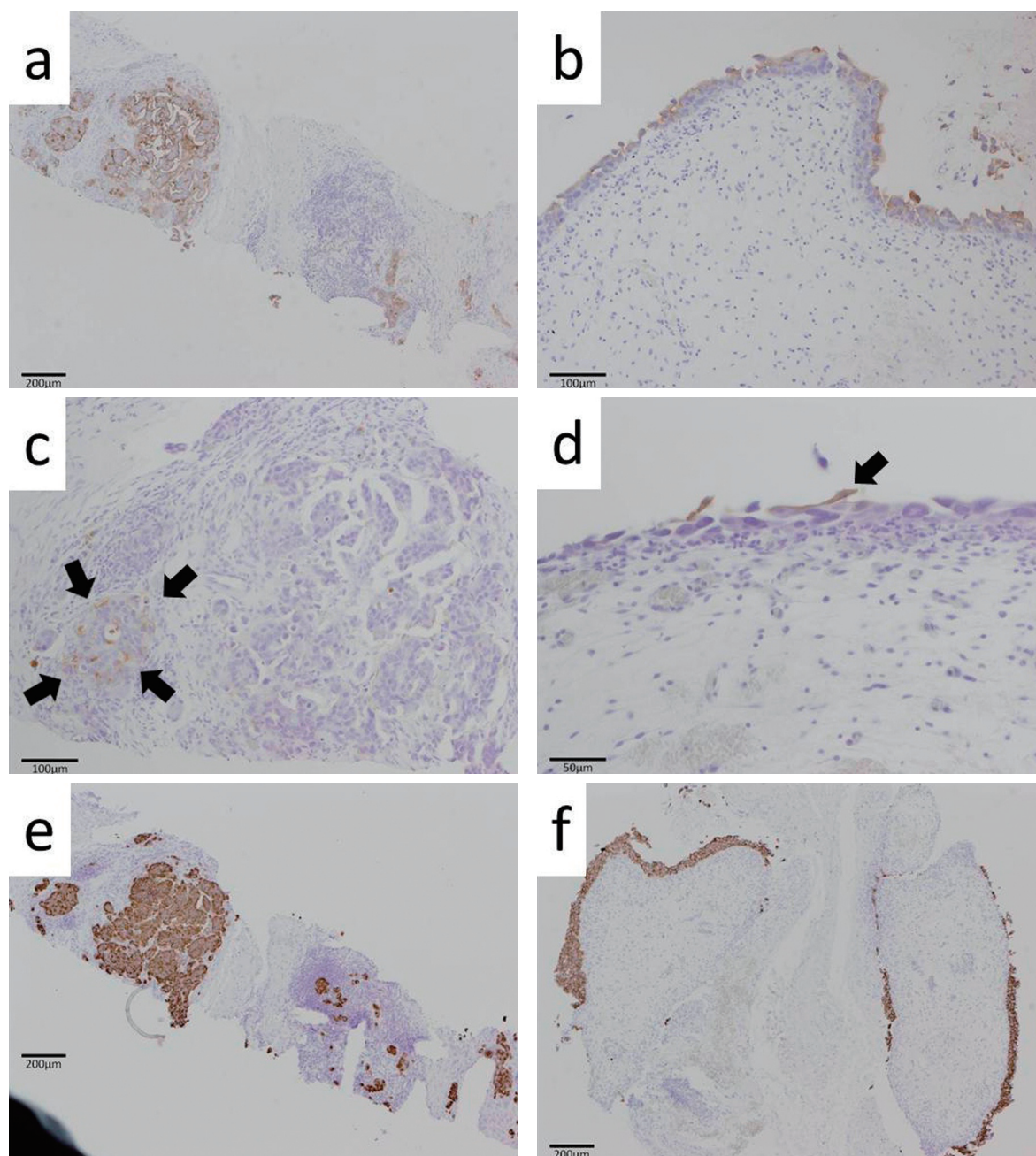


Fig. 4. Immunohistochemically, tumors in the prostate and bladder stained positively for CA 19-9 (a: prostate, b: bladder), CEA (c: prostate, d: bladder), CK 20 (e: prostate, f: bladder).

索のみならず前立腺部への再発に関しても積極的に検索するべきであると考えられる。

前立腺浸潤の診断法として精阜脇の TUR 生検が有効とされており, その正診率は約90%と報告されている⁵⁾。一方, 前立腺針生検は経尿道的生検に比べて正診率は劣るとされている⁵⁾。膀胱癌の前立腺浸潤経路は, 精阜脇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以外に, 膀胱壁外から前立腺間質に浸潤する膀胱壁外経由, 膀胱頸部の腫瘍が前立腺間質に直接浸潤する膀胱頸部経由の3経路が提唱されており, Donat らは膀胱頸部から前立腺に浸潤する症例では経尿道的生検では診断が困難であることを指摘し,

前立腺針生検が必要であると主張している⁶⁾。本症例では2012年6月の経尿道的膀胱生検の際に前立腺部尿道の生検を施行しておらず, 6カ月後に前立腺針生検により膀胱癌前立腺浸潤と診断された。浸潤経路に関しては特定できなかったが, 経尿道的手術の際に同時に前立腺部の TUR 生検を施行していれば早期に診断できていた可能性があり, 前立腺部精査の重要性を認識した。

一般に FDG-PET 検査は尿の集積の影響で尿路上皮癌にあまり有用とされていない。膀胱癌の検出に関して FDG-PET 検査は感度28%と報告されており, 他部位の癌と比較しても低値であり, MRI 検査の感度

63%と比較すると有用な検査とは言い難い⁷⁾。しかし、尿の集積に影響を受けないリンパ節転移、遠隔転移は比較的高い感度で検出できる有用な検査であるとされている⁸⁾。本症例において、PET-CT検査で検出された前立腺浸潤に関しても、尿の集積に影響を受けない部位であるため、転移巣と同様に高い感度で検出できると推察される。

尿路上皮癌には現在までで有効な腫瘍マーカーが見出されているとは言い難く、これまでCEA, CA19-9, SCC, TPA, TATIなどの腫瘍マーカーについて論じられている。本症例では血清CA 19-9とCEAが高値を示し、さらに免疫組織学的染色にて陽性を示した。鹿子木らは報告のなかで血清CEAは尿路上皮癌全体では31%の陽性率であり、スクリーニングとしては不十分であるが、有転移症例に限ると65%の症例で陽性を示すことから、転移の有無を示す腫瘍マーカーとなる可能性について述べている⁹⁾。また、血清CA 19-9の陽性率は膀胱癌で13.8~50.0%と報告されているが、水腎症により上昇することも報告されており¹⁰⁾、上部尿路閉塞を合併するような症例では偽陽性の可能性も考慮しなければならない。一方、尿路上皮癌の免疫組織化学染色ではCEAの陽性率が約50%^{10,11)}、CA 19-9の陽性率が約90%^{11,12)}と比較的高い陽性率が報告されている。しかし、dysplasiaでも陽性になることが知られており、良悪性間で陽性率に有意差がないとの報告¹¹⁾もある。そのため、HE染色で鑑別が困難なCISとdysplasiaの鑑別に、CEA, CA 19-9の免疫組織学的染色を用いることが多いが、必ずしも有用であるとは言い難い。今後さらなる診断法の開発が待たれるところである。

結 語

BCG膀胱内注入療法後に前立腺浸潤を来たした膀胱上皮内癌の1例を経験したので文献的考察を加え報告した。膀胱上皮内癌の再発が疑われる際には、膀胱内や上部尿路の精査に加えて前立腺浸潤に関しても積極的に精査するべきである。また、PET-CT検査や血清CEA値測定が膀胱癌有転移症例の診断に有用となる可能性がある。

文 献

- 1) 射場昭典, 柑本康夫, 稲垣 武, ほか: 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. 泌尿紀要 **51**: 681-684, 2005
- 2) Herr HW and Donat SM: Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. J Urol **161**: 1854-1857, 1999
- 3) Randy GN, Sam SC, Bonnie JL, et al.: Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **167**: 502-505, 2002
- 4) Kiyoshima K, Kuroiwa K, Uchino H, et al.: Depth and origin of prostatic significance and staging interpretation. Jpn J Clin Oncol **41**: 642-646, 2011
- 5) Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, et al.: Identification of transitional carcinoma of the prostate in bladder cancer patient: a prospective study. J Urol **142**: 83-85, 1989
- 6) 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
- 7) Minamimoto R, Senda M, Terauchi T, et al.: Analysis of various malignant neoplasms detected by FDG-PET cancer screening program: based on a Japanese Nationwide Survey. Ann Nucl Med **25**: 45-54, 2011
- 8) 戸矢和仁, 金子英樹, 鈴木和代, ほか: 尿路上皮癌におけるFDG-PET/CT所見. 臨放線 **57**: 1697-1702, 2011
- 9) 鹿子木基二: 尿路系腫瘍における腫瘍組織, 血清および尿中のCarcinoembryonic antigen (CEA)について. 日泌尿会誌 **75**: 1558-1571, 1984
- 10) 山本義明, 赤尾淳平, 荒巻和伸, ほか: CEA, CA 19-9, CA125, SCC 産生膀胱癌の1例. 西日泌尿 **65**: 179-182, 2003
- 11) 八十嶋仁, 櫻井一成, 山田章彦, ほか: 膀胱上皮内癌の免疫組織学的検討. 癌の臨 **42**: 525-529, 1996
- 12) 黒川公平, 栗原 潤, 中田誠司, ほか: 尿路移行上皮癌におけるCA19-9の検討—血清値, 組織内濃度および免疫組織学的検討—. 日泌尿会誌 **84**: 1074-1081, 1993

(Received on November 25, 2013)

(Accepted on February 25, 2014)