

## 遠隔転移を来たした筋層非浸潤性膀胱癌の2例

木田 和貴, 清水 洋祐, 小河 孝輔

金丸 聡淳, 伊藤 哲之

神戸市立西神戸医療センター泌尿器科

DISTANT METASTASIS IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE  
INVASIVE BLADDER CANCER WITHOUT LOCAL  
RECURRENCE: REPORT OF TWO RARE CASES

Kazutaka KIDA, Yousuke SHIMIZU, Kosuke OGAWA,

Sojun KANAMARU and Noriyuki ITO

*The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center*

Distant metastasis is rare in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). We describe two cases of NMIBC with distant metastasis diagnosed in the follow-up period after transurethral resection (TUR), with neither intravesical recurrence nor progression to muscle-invasive disease. Case 1: A 77-year-old man was referred to our hospital for treatment of a bladder tumor with the complaint of asymptomatic gross hematuria. TUR of the bladder tumor was performed. Pathological examination revealed high grade urothelial carcinoma pT1. Second TUR was performed and pathological examination confirmed high grade urothelial carcinoma pT1 with lymphovascular invasion. The patient received standard BCG therapy and subsequently developed left leg pain and lumbago 10 months after initial diagnosis. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and bone scintigraphy demonstrated no local recurrence, but revealed multiple bone and liver metastases. The patient died 15 months after initial diagnosis. Case 2: A 70-year-old man was referred to our hospital for treatment of an incidental bladder tumor. TUR of the bladder tumor was performed and pathological examination confirmed high grade urothelial carcinoma pT1. Second TUR was performed and pathological examination revealed no residual tumor cells. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography confirmed increasing uptake of <sup>18</sup>F-FDG in the retroperitoneal lymph nodes, 18 months after initial diagnosis. The patient underwent laparoscopic lymphadenectomy. Pathological examination demonstrated metastasis of the bladder cancer. Combined chemotherapy was initiated with gemcitabine and cisplatin consecutively. To date the patient survives without progression or new distant metastases after four cycles of chemotherapy.

(Hinyokika Kyo 64 : 271-275, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_64\_6\_271)

**Key words :** Distant metastasis, Non-muscle invasive bladder cancer

## 緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) は未治療膀胱癌の約75%を占め<sup>1)</sup>, 標準治療として経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) と再発・進展リスクに準じて抗癌剤や BCG を用いた膀胱内注入療法が行われる。しかしこのような標準治療を行ってもハイリスクの NMIBC では稀に遠隔転移を認めることがあり<sup>2)</sup>, 初期治療後の follow-up を行ううえで注意を要する。今回われわれは膀胱内局所の癌制御は得られていたものの経過中に遠隔転移を認めた NMIBC の2例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者1 : 77歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

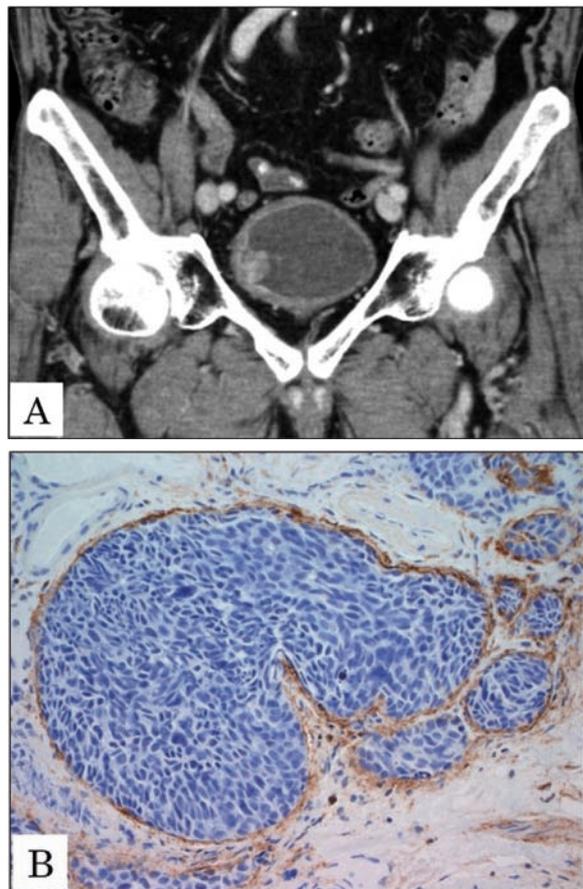
既往歴 : 高血圧症

生活歴 : 喫煙歴なし

現病歴 : 2014年, 無症候性肉眼的血尿にて近医泌尿器科を受診, 膀胱腫瘍を指摘されたため同年5月当院を紹介受診した。

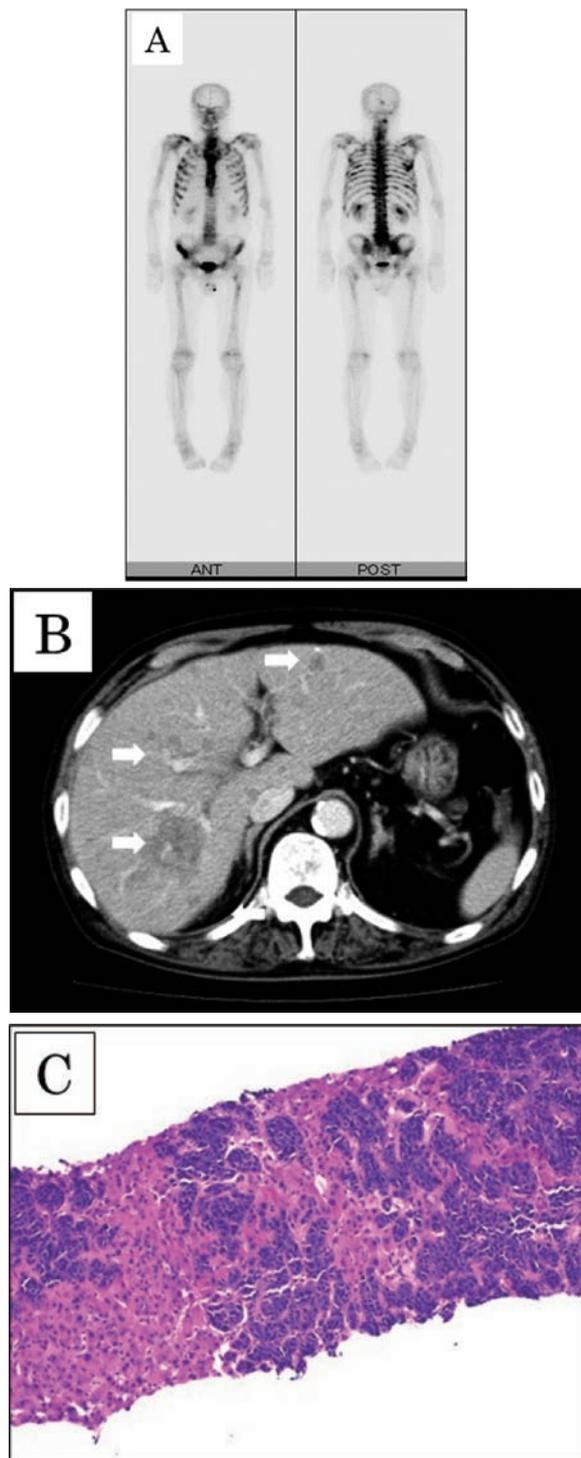
検査所見 : 膀胱鏡検査で右側壁に結節型腫瘍とその周囲に粘膜の発赤および小さな娘病変を認めた。腹部CTでは腫瘍とその周囲に膀胱壁の肥厚を認めたが (Fig. 1A), 壁外浸潤や遠隔転移は認めなかった (cT1N0M0)。骨シンチは施行されていなかった。尿細胞診は陽性であった。

臨床経過 : 2014年7月TURBTを施行, 病理診断は high grade urothelial carcinoma, pT1であった。翌月2ndTURを施行, 病理診断で残存する high grade urothelial carcinoma, pT1を認め, 上皮下への脈管侵襲を認めた (Fig. 1B)。なお病理標本において採取さ



**Fig. 1.** A: Computed tomography showed the bladder tumor on the right lateral wall of urinary bladder. B: Histopathological findings of the second transurethral resection specimens revealed high grade urothelial carcinoma, pT1 with lymphovascular invasion according to D2-40 immunostaining.

れた膀胱筋層を確認した。ハイリスクなNMIBCであり膀胱全摘除術の適応があることを説明したが膀胱温存を希望された。BCG (Tokyo strain) 80 mg 膀胱内注入療法を6回、さらに3カ月後に維持療法を行ったところで、その後の維持療法は希望されず外来での経過観察を継続した。2015年4月、左下肢と腰部の痛みを自覚し近医整形外科を受診、MRIで下位胸椎から腰椎、骨盤骨に多発する転移性骨腫瘍を指摘され当院を受診した。この受診1カ月前の膀胱鏡検査や受診時のCTでは膀胱に明らかな異常は認めておらず、受診時の尿細胞診は陰性であった。骨シンチでは肋骨を含めた多発骨転移 (Fig. 2A) と造影CTで多発肝腫瘍を認めた (Fig. 2B)。肝腫瘍に対しエコーガイド下に経皮的針生検を施行したところ病理組織学的に未分化な腫瘍細胞を認めた (Fig. 2C)。免疫染色ではCK7はびまん性に陽性、CK20は部分的に陽性であり2nd TURで得られた膀胱癌組織と類似していた。また画像検査では膀胱以外に原発巣と考えられるような病変を認めないことから膀胱癌の転移と診断した。ご本人



**Fig. 2.** A: Bone scintigraphy 10 months after initial diagnosis showed multiple bone metastases. B: Multiple liver metastases with contrast enhancement scan on computed tomography. C: Histopathological findings of liver biopsy revealed poorly differentiated carcinoma (hematoxylin and eosin staining), which confirmed metastases of bladder carcinoma.

は積極的な治療を希望されず、第5腰椎の転移巣に対する症状緩和目的の放射線治療 (39 Gy) を含めた緩和医療を行い、診断から15カ月後に永眠された。

患者 2 : 70歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

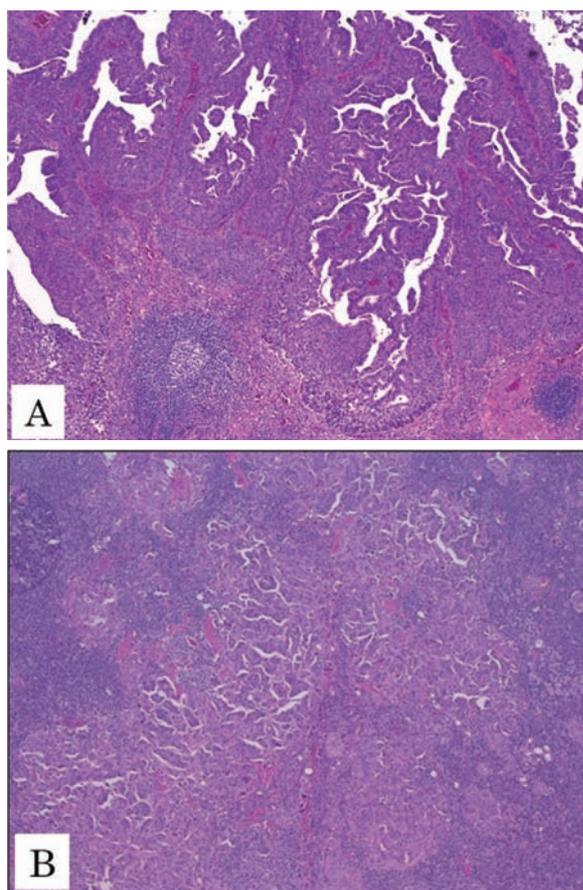
既往歴 : 56歳 肺炎, 大腸ポリープ

生活歴 : 喫煙52年間

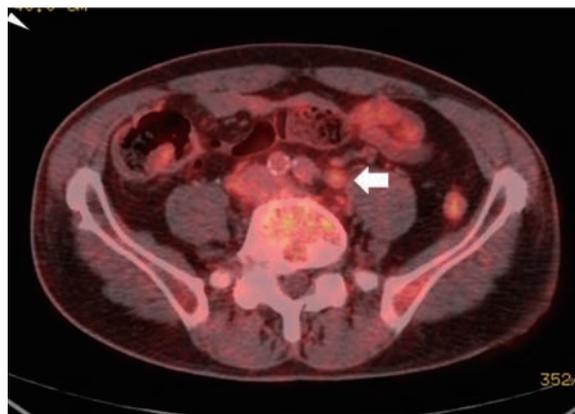
現病歴 : 2014年ころ間欠的な無症候性肉眼的血尿を自覚するも放置, 2015年6月人間ドッグの腹部超音波検査で膀胱左側壁に膀胱腫瘍を指摘され当院を受診した。

検査所見 : 腹部超音波検査で左側壁に 2 cm 大の腫瘍を認め, 膀胱鏡検査にて乳頭型腫瘍を認めた。尿細胞診は陽性であった。

臨床経過 : 2015年9月 TURBT を施行した。病理診断は high grade urothelial carcinoma, pT1 で (Fig. 3A), 術後の造影 CT では明らかな遠隔転移は認めなかった。同年11月 2nd TUR を施行した。病理標本において膀胱筋層は採取されており, 病理組織学的に悪性所見は認めず, 最終的に膀胱癌 cT1N0M0 と診断した。2016年9月尿細胞診検査で悪性疑いを指摘された。造影 CT では上部尿路を含め再発は認めなかった



**Fig. 3.** A: Histopathological findings of the transurethral resection specimens revealed high grade urothelial carcinoma, pT1 (hematoxylin and eosin staining). B: Histopathological findings of laparoscopic lymphadenectomy revealed high grade urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining).



**Fig. 4.**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 18 months after initial treatment showed increased uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the left iliac lymph node swelling (white arrow).

が 14 mm 大の左総腸骨リンパ節を認めた。2017年3月経尿道的膀胱ランダム生検と両側分腎尿細胞診検査ではともに異常は認めなかったが, PET/CT では左総腸骨リンパ節に FDG の集積を認め (Fig. 4), さらに傍大動脈領域と左骨盤内に FDG の集積を伴う小さなリンパ節腫脹を複数認めた。同年6月組織診断のため腹腔鏡下に左総腸骨リンパ節摘除術を施行し, 病理組織学に尿路上皮癌の転移であることを確認した (Fig. 3B)。翌7月よりゲムシタピンとシスプラチンによる全身化学療法を開始, 4コース終了した現在尿細胞診は陰性であり, CT にて明らかな増悪は認めておらず今後も化学療法を継続予定である。

## 考 察

NMIBC は未治療膀胱癌の約75%を占め<sup>1)</sup>, 標準的治療として TURBT と再発・進展リスクに準じた抗癌剤や BCG 製剤を用いた膀胱内注入療法が行われるが, EAU ガイドラインのリスクテーブルでは最高リスクの場合5年膀胱内再発率は78%, MIBC への進展率は45%と高率である<sup>3)</sup>。また7つのRCTを解析したシステムティックレビューで MIBC への進展後の癌特異的生存率は中央値で32%と報告され<sup>4)</sup>, その予後は即時膀胱全摘を行った MIBC と比較すると不良であったとの指摘もあり<sup>5)</sup>, その follow-up と治療選択には注意を要する。

今回われわれは膀胱局所の癌制御は得られていたが病理組織学的に遠隔転移が確認された NMIBC の2例を経験した。前述の EAU リスクテーブルでは, その基盤となった研究で膀胱外進展に関する情報が収集されていないため, 遠隔転移のリスクを評価することは難しい<sup>3)</sup>。しかし中間と高リスクの NMIBC を対象に BCG 注入療法の長期成績をエピルピシンと比較検討した EORTC 30911 試験<sup>2)</sup>では, 観察期間中 (中央値 9.2年) に MIBC への進行と遠隔転移を6.2%で認め,

遠隔転移のみは2.9%であったと報告された。またBCG群ではエピルピシン群と比較して遠隔転移の頻度が有意に低下していることから(1.8%対5.4%; HR: 0.55; p=0.046), 筆者らはBCGによって惹起された微小転移に対する何らかの免疫反応の関与を指摘している。一方本邦のNMIBCの術後再発と進展に関する後方視的研究では遠隔転移の頻度は0.8~3.3%と報告されており<sup>6-8)</sup>, 低い頻度であるが遠隔転移が確認されている。

遠隔転移の起点は微小循環系への腫瘍細胞の浸潤(lymphovascular invasion: LVI)であり, 腫瘍側の様々な状況を反映するものと考えられている<sup>9)</sup>。NMIBCでは膀胱の粘膜固有層においてLVIが起こることが報告されている<sup>10)</sup>。3,900例以上のNMIBCを対象にTUR組織中のLVIとその予後について検討したメタ解析では, LVIはMIBCへの進展や癌特異的生存に関する危険因子であると指摘され<sup>11)</sup>, 現在では有用な予後予測因子の1つと考えられている<sup>10)</sup>。さらにNMIBCの予後と播種した末梢血循環腫瘍細胞(circulating tumor cells: CTCs)に関する報告もある。Gazzaniga<sup>12)</sup>らは進行性膀胱癌<sup>13)</sup>と同様にT1G3の膀胱癌においてもCTCsを検出することが可能であり, このCTCsの存在はTURBT後の膀胱内再発とMIBCへの進展までの期間に関する予後予測因子で遠隔転移とも相関することを報告した。また彼らは今後の課題としてこれらを標的とした治療の検討が必要であることも指摘している<sup>12)</sup>。症例1は2nd TURの組織において高度のLVIを認め, 診断10カ月後に多発性の骨転移と肝転移を来し病状は急速に悪化した。遠隔転移を確認した時点で膀胱内再発やMIBCへの進展を認めていなかったことから, より早い段階ですでにLVIによって腫瘍細胞の播種が起こり転移巣の形成に至ったものと考えられた。症例2も症例1と同様の機序でリンパ節転移を来した可能性が考えられるが, HE染色にCD34とD2-40による免疫組織染色を追加してもTUR組織中にLVIを検出できなかった。LVIの病理診断ではCD31やCD34, D2-40などの脈管系マーカーを用いて免疫組織染色が行われる<sup>10)</sup>。しかしながらそれぞれのマーカーの感度, 特異度に相違があり完璧な診断が難しいことから, LVIの正確な診断を行うためにこれら免疫組織染色を用いた病理診断法の標準化を求める意見もある<sup>11)</sup>。その他遠隔転移の機序として, TURや注入療法剤によって起こる基底膜や粘膜下組織の変性や破壊に伴う腫瘍細胞の脈管系への拡散<sup>3)</sup>や骨盤や脊椎でみられる弁構造を持たないBatson静脈叢を経由した腫瘍細胞の骨組織への生着を示唆する見解もある<sup>14,15)</sup>。

今回経過中に遠隔転移を来した2例のNMIBCを経験したが, TUR組織中に明らかなLVIを認めてい

た症例1では遠隔転移のリスクについて十分注意すべきであったと反省している。現時点ではNMIBCの初期治療後の適切なfollow-upプロトコールについて結論は得られておらず<sup>16)</sup>, 主治医の判断によるところが大きいのでないだろうか。また遠隔転移の検出にはCTによる画像検査が必要であるが, 適切な症例の選別やタイミングなどについても明確なエビデンスがない。しかし前述したようにTUR組織中のLVIはNMIBCにおける遠隔転移の重要な予測因子であり<sup>10,11)</sup>, LVI positiveの症例ではfollow-up中の画像検査を積極的に考慮し早期発見に努めるべきであると考えられた。

## 結 語

今回われわれは経過中に遠隔転移を認めたNMIBC2例を経験した。転移を確認した時点で膀胱局所の癌制御が得られていたことから, より早い段階ですでにLVIなどを介して遠隔転移を形成していたものと考えられた。進展リスクの高いNMIBCにおいても遠隔転移は稀であるが, 膀胱内再発の有無に関わらず遠隔転移の可能性があることについて十分念頭においておくべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al.: Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* **66**: 4-34, 2005
- 2) Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al.: Long-term efficacy result of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30,911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette-Guerin, Bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* **57**: 766-773, 2010
- 3) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2,596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* **49**: 466-477, 2006
- 4) van den Bosch S and Alfred Witjes J: Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* **60**: 493-500, 2011
- 5) Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BWG, et al.: Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* **45**: 292-296, 2004
- 6) 笥 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
- 7) 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. 泌尿紀要 **39**: 1103-1109, 1993
  - 8) 武井一城, 浜野公明, 伊藤晴夫, ほか: 教材性膀胱癌の再発と進展に関する因子の検討. 泌尿紀要 **41**: 1416-1423, 1995
  - 9) Sundar SS and Ganesan TS: Role of lymphangiogenesis in cancer. *J Clin Oncol* **25**: 4298-4307, 2007
  - 10) Mathieu R, Lucca I, Roupert M, et al.: The Prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol* **13**: 471-479, 2015
  - 11) Kim HS, Kim M, Jeong CW, et al.: Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resection correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* **32**: 1191-1199, 2014
  - 12) Gazzaniga P, Berardinis E, Raimondi C, et al.: Circulating tumor cells detection has independent prognostic impact in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer* **135**: 1978-1982, 2014
  - 13) Flaig WT, Wilson S, van Bokhoven A, et al.: Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. *Urology* **78**: 863-867, 2011
  - 14) Oscar VB: The function of vertebral veins and role in the spread of metastasis. *Ann Surg* **112**: 138-149, 1940
  - 15) 佐々木雄太郎, 小居浩之, 大山拓朗, ほか: 多発骨転移を来した筋層非浸潤性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **59**: 669-672, 2013
  - 16) 膀胱癌診療ガイドライン2015年版, II. 筋層非浸潤性膀胱癌の治療編. 日本泌尿器科学会編. Pp 36-37, 医学図書出版株式会社, 2015

(Received on January 10, 2018)  
(Accepted on February 21, 2018)