

若年患者に発症した胞巣型尿路上皮癌の1例

佐野 貴紀, 村蒔 基次, 中山慎太郎, 田 寛之
今井 聡士, 松本 穰, 山田 裕二
兵庫県立尼崎総合医療センター

A CASE OF A YOUNG PATIENT WITH NESTED VARIANT OF UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER

Takanori SANO, Mototsugu MURAMAKI, Shintaro NAKAYAMA, Hiroyuki DEN,
Satoshi IMAI, Minoru MATSUMOTO and Yuji YAMADA
The Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

Abstract: A 26-year-old man visited our hospital with a complaint of macrohematuria. Cystoscopy revealed a nodular tumor around the right ureteral orifice. Transurethral resection of bladder tumor was performed, and the tumor was pathologically diagnosed as the nested variant of urothelial carcinoma (NVUC). Radical cystectomy and modified Studer orthotopic neobladder reconstruction were performed. The pathological stage was pT2a, pN2. The patient received 2 courses of adjuvant chemotherapy consisting of gemcitabine and cisplatin. The patient is currently free from disease at 31 months after the treatment. To our knowledge, this case report represents the youngest case of NVUC.

(Hinyokika Kyo 66 : 347-349, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_10_347)

Key words: Nested variant, Urothelial carcinoma of bladder, Radical cystectomy

緒 言

胞巣型尿路上皮癌 nested variant of urothelial carcinoma (NVUC) は1979年に初めて Stern らによって良性疾患として報告された¹⁾。しかしその後の報告では悪性度の高い腫瘍であるとの報告が多く、2004年に WHO 分類に尿路上皮癌の組織亜型として追加され、70%の患者が治療を行っても診断から4~70カ月以内に死亡する悪性の高い疾患とされている²⁾。今回われわれは若年の NVUC の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 26歳, 男性
主 訴: 肉眼的血尿
既往歴: 特記事項なし
家族歴: 特記事項なし
現病歴: 無症候性肉眼的血尿にて近医泌尿器科を受診した。IVP 検査にて右水腎症を指摘され2016年9月に当科を紹介受診となった。
現 症: 身長 171 cm, 体重 58 kg, 腹部平坦軟
尿沈渣: RBC 1~4/HPF, WBC 1~4/HPF
血液検査: WBC 4, 800/ μ l, Hb 15.1 g/dl, PLT 22.1×10^4 / μ l, Cre 0.85 mg/dl
自然尿細胞診: 悪性所見なし
膀胱鏡検査: 右尿管口直上に中央がクレーター状に陥凹した隆起病変を認めた (Fig. 1)。



Fig. 1. Cystoscopy revealed a nodular tumor adjacent to the right ureteral orifice.

画像所見: 造影 CT 検査では右膀胱尿管移行部に壁肥厚あり, 右水尿管を認めた。リンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった (Fig. 2)。

治療経過: 膀胱鏡所見にて非乳頭状変化を認めたため2017年3月に transurethral resection of bladder tumor (TURBT) を施行した。病理組織学的所見は間質に小胞巣状に浸潤増殖する尿路上皮癌を認め NVUC pT2 であった。膀胱癌 cT2N0M0 に対し2017年5月に開腹膀胱全摘, 新膀胱造設術 (Studer 変法), 骨盤内リンパ節郭清術を施行した。

病理組織学的所見: Infiltrating urothelial carcinoma, nested variant, high grade, G2, pT2a, INFb, ly0, v0, LVI0, u-rt0, u-lt0, ur0, RM0, pN2 であった

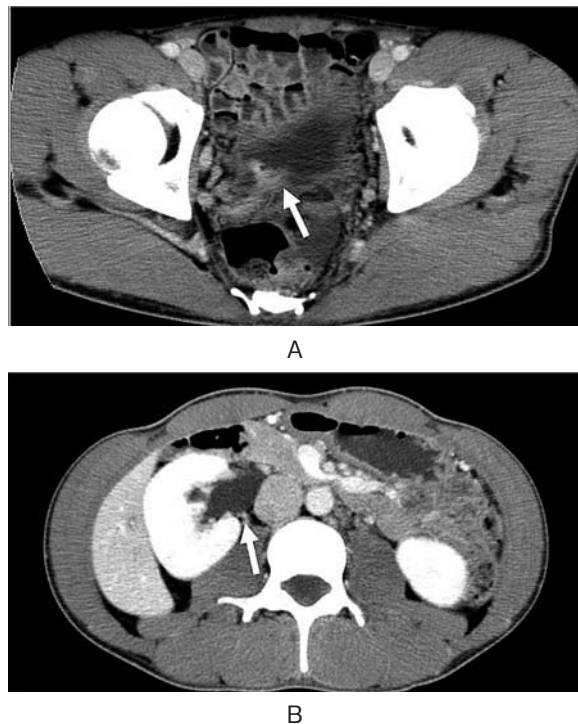


Fig. 2. CT scan showed (A) a urinary bladder tumor (arrow) having a contrasting effect around the right ureteral orifice and (B) right hydronephrosis (arrow).

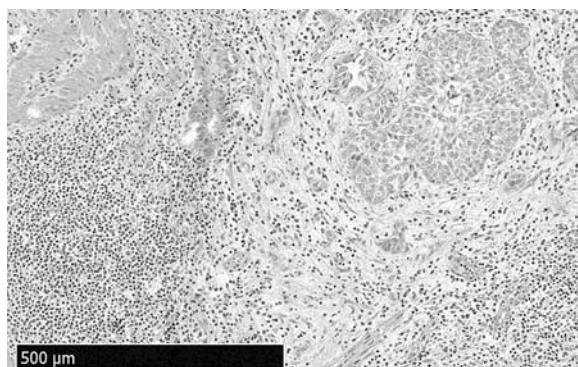


Fig. 3. Pathological images showed neoplastic cells arranged in small and confluent nests infiltrating the muscularis propria.

(Fig. 3).

術後経過：術後補助化学療法としてゲムシタビン、シスプラチン（GC）療法2コース施行し術後31カ月

再発なく経過している。

考 察

NVUC は尿路上皮癌の組織亜型で、浸潤性膀胱癌の約0.3%と稀な疾患であり、これまで39歳から90歳まで約200例報告されている³⁾。国内においてはわれわれが調べた限り5例の報告しかない（Table 1）。今回の症例は26歳と過去の報告で最も若年の症例であった。

膀胱癌の好発年齢は60歳以上であり、McCarthy らは30歳以下の若年に発症は0.8%と報告した⁴⁾。また本邦において湯本らは30歳未満の症例76例のうちT2以上の浸潤性癌は1例（1.3%）のみであり若年性膀胱癌は異型度の低い表在性膀胱癌が多いと報告した⁵⁾。

初発症状は高齢者層と同様に肉眼的血尿や膀胱炎症状が多いが⁵⁾、膀胱鏡検査は若年者から敬遠されることがあり、検索不十分のまま腎炎や特発性腎出血として処置され診断が遅れることもある。若年患者が肉眼的血尿を主訴に受診した場合には、NVUC のような進行が早い膀胱癌が若年層に発症する可能性もあるため早期の精査を常に念頭におくべきである。

また若年における浸潤性膀胱癌の治療に際して妊孕性、性機能、排尿機能などのQOLに対する配慮も重要である。本症例では妊孕性に関しては精子凍結保存を行い、性機能に関しては神経温存術式を施行した。尿路変向に関しては、本人の禁制型尿路変向術への希望が強く、術後のQOLに大きな影響を及ぼすと判断し、新膀胱造設術を計画した。術中には主病巣の周囲への浸潤初見がないことと術中迅速病理検査で断端陰性を確認した。NVUC は予後不良な膀胱癌亜型ではあるが、上記項目を吟味し、尿路変向として新膀胱造設術を選択した。

NVUC の組織学的特徴として以下の項目が挙げられる。1) 腫瘍細胞がブルン巣に類似した胞巣を形成し浸潤性増生を示す。2) 細胞胞巣の形態は、癒合を示すものや管腔様構造や索状構造を示すものなど多様である。3) 核形態には均一性がみられるが、N/C 比の軽度上昇と核小体が認められ、腫大した異型核が不

Table 1. Summary of reported cases with nested variant urothelial carcinoma in Japan

報告者	年齢	性別	主訴	細胞診	病期	治療	転帰
田貫ら（2001）	70	男	尿閉	陰性	T3bNxM0	MEC	12M 癌有り生存
筒井ら（2005）	60	男	血尿	IIIa	T2aN0M0	動注+RT 後、膀胱全摘	不明
田口ら（2006）	74	男	排尿困難	I	T4NxM0	腎尿管、膀胱部切後 MVAC	13M 癌なし生存
中村ら（2011）	58	男	血尿	II	T3aN0M0	膀胱全摘後 GC	5M 癌なし生存
小堺ら（2015）	80	男	排尿痛	なし	T2NxM1	GC, MVAC	9M 癌死
自験例（2020）	26	男	血尿	陰性	T2aN2M0	膀胱全摘後 GC	31M 癌なし生存

MEC: methotrexate, epirubicin, cisplatin. MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin.

規則に分布する場合や、著明な異型性を示す細胞成分が認められる場合がある。4) 通常の尿路上皮癌および、CISの成分を伴う場合がありその頻度はおのおの、63, 40%と報告されている⁶⁾。

NVUCは進行した状態で診断されることが多く、適切な治療を行っても予後不良な腫瘍とされている^{7,8)}。Wascoらは、NVUCに対し手術を行った30症例において粘膜固有層に9%, 固有筋層に4%, 周囲脂肪に65%, 隣接臓器に17%浸潤しており、非浸潤癌は1例のみであったこと、12カ月の観察期間において19例(60%)で癌死や再発を認めたことを報告した⁷⁾。またHolmångらは診断から4~10カ月で10例中7例が死亡したと報告した⁸⁾。

しかし、通常の尿路上皮癌と背景因子を調整した場合の予後に関して有意差はないという報告もある。Linderらは根治的膀胱全摘術後の腫瘍学的転帰を評価し、通常の尿路上皮癌とNVUCを比較して背景因子を調整した場合10年局所無再発生存率(83%対80%)や10年癌特異的生存率(41%対46%)に有意差は認められないと報告した⁹⁾。

これらの結果より、NVUCは通常の尿路上皮癌と比べて進行が早い可能性があるものの、早期に診断され、根治的な治療介入が可能であれば通常の尿路上皮癌の予後と変わらない可能性がある。

筋層浸潤膀胱癌において、シスプラチンベースのneoadjuvant chemotherapy (NAC)は膀胱全摘術後の生存期間を延長することが証明されている¹⁰⁾。しかし、尿路上皮亜型および特殊型MIBCにおけるNACの有用性は十分に証明されていない。わが国のガイドラインによると、NACは小細胞癌を有する症例で考慮すべきであり、扁平上皮または腸上皮への分化を示す症例において考慮して良いとされている¹¹⁾。NVUCに対するNACに関しては現時点では有用との報告がない。WascoらはNACに対する反応は15人の患者のうち1人がcomplete responseで1人がpartial responseであったと報告した⁷⁾。本症例においては術前にはリンパ節転移を認めず、NAC中に病期が進行するリスクもあると判断しNACを施行しなかった。

NVUCにおいて術後補助化学療法に関するデータはなく、リンパ節転移を認めたことから、EORTC 30994試験に基づきGC療法を2コース施行した¹²⁾。現在治療終了後31カ月で無再発生存中である。しかしながらNVUCに対し根治切除を計画する際にNACを実施すべきか否かについては今後さらなる症例の蓄積が必要と考える。

結 語

若年発症の nested variant of urothelial carcinoma の 1 例を経験した。

文 献

- 1) Stern JB: Unusual benign bladder tumor of Brunns' nest origin. *Urology* **14**: 288-289, 1979
- 2) Epstein JI, Eble JN, Sesterhenn I, et al.: World Health Organization Classification of Tumors, Infiltrating urothelial carcinoma, in *Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*, IARC press, Lyon, France: 93-110, 2004
- 3) Venyo AK: Nested variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*, Article ID 192720, 2014
- 4) 小堺智文, 飯塚啓二, 西澤和世, ほか: 膀胱胞巣型尿路上皮癌 (Nested variant of urothelial carcinoma) の 1 例. *日臨細胞会誌* **54**: 377-382, 2015
- 5) McCarthy JP, Gavrell GJ and LeBlanc GA: Transitional cell carcinoma of bladder cancer in patients under thirty years of age. *Urology* **13**: 487-489, 1979
- 6) 湯本隆文, 池本 庸, 大石幸彦, ほか: 若年者 (30歳未満) に認められた膀胱腫瘍12例の臨床的検討. *臨泌* **54**: 1021-1024, 2000
- 7) Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, et al.: Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* **41**: 163-171, 2010
- 8) Holmång S and Johansson SL: The nested variant of transitional cell carcinoma—a rare neoplasm with poor prognosis—. *Scand J Urol Nephrol* **35**: 102-105, 2001
- 9) Linder BJ, Frank I, Chevillat JC, et al.: Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* **189**: 1670-1675, 2012
- 10) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* **349**: 859-866, 2003
- 11) Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al.: Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer* **123**: 4346-4355, 2017
- 12) Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al.: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N + M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**: 76-86, 2015

(Received on February 10, 2020)
(Accepted on June 15, 2020)