

初診時に両側尿管転移を認めた前立腺癌の1例

赤羽 瑞穂, 坂元 宏匡, 中嶋 正和
今井 一登, 藤本 健尊, 青山 輝義
関西電力病院泌尿器科

A CASE OF PROSTATIC CANCER THAT HAD BILATERAL URETERAL METASTASES AT INITIAL DIAGNOSIS

Mizuho AKAHANE, Hiromasa SAKAMOTO, Masakazu NAKASHIMA,
Kazuto IMAI, Takeru FUJIMOTO and Teruyoshi AOYAMA
The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

Ureteral metastases from prostate cancer are uncommon. We report a case of prostate cancer with bilateral ureteral metastases. A 76-year-old man visited our hospital because of serum prostate specific antigen (PSA) level of 40.7 ng/ml. Contrast-enhanced computed tomography revealed bilateral ureteral tumors causing bilateral hydronephrosis. Magnetic resonance imaging and prostate biopsy showed prostate cancer involving the bladder neck with bone metastases. Voided urine cytology suggested urothelial carcinoma. Retrograde pyelography demonstrated left ureteral filling defect and right lower ureteral stenosis. Left ureteral tumor and concomitant prostate cancer were suspected; thus, combined androgen blockade therapy was initiated, and left nephroureterectomy was subsequently performed. Pathological and immunohistochemical examination of the left ureteral tumor revealed PSA-positive adenocarcinoma. The contralateral ureteral lesion was presumed to be metastasis from the same origin; hence, prostate cancer with bilateral ureteral metastases was diagnosed. Although the mechanism is unknown, ureteral metastasis should be considered in the differential diagnosis of prostate cancer patients with ureteral tumor.

(Hinyokika Kyo 67 : 67-71, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_2_67)

Key words : Prostate cancer, Ureteral metastasis

緒 言

前立腺癌の主な転移部位は骨, リンパ節, 肺などであり, 尿管転移は稀である¹⁾. また転移性尿管癌の原発病変は前立腺癌, 膀胱癌, 乳癌, 胃癌などが報告されているが, 初診時から尿管転移を有する報告は少ない^{2,3)}. 初診時に他の癌と尿管腫瘍を認めた場合, 原発性尿管癌と転移性尿管癌, その他良性病変との鑑別が重要となる. 初診時に前立腺癌と尿管腫瘍を認め, 診断に難渋した症例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 76歳, 男性

主 訴 : PSA 高値

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 頻尿を主訴に前医を受診し, PSA 高値を認めたため, 診断・治療の目的で当院に紹介された.

理学的所見 : 身長 161.0 cm, 体重 60.0 kg, BMI 23.0 kg/m², PS (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 体表リンパ節腫脹は認めなかった. 直腸診で前立腺は石様硬に触知し, 表面は不整であった.

検査所見 :

血液生化学 : WBC 3,800/ μ l, Hb 13.6 g/dl, Ht 38.8%, CRP 0.01 mg/dl, Cre 0.73 mg/dl. その他特記すべき異常所見を認めなかった.

腫瘍マーカー : PSA 40.7 ng/ml NSE 7.5 ng/ml

尿定性・沈渣 : 尿潜血, 尿 RBC や尿 WBC を認めなかった.

自然尿細胞診 : Class IV であった.

画像検査所見 :

腹部超音波 : 左水腎症と右腎盂の軽度拡張を認めた. 前立腺体積は 25 ml であった. 膀胱壁が全体的に肥厚していた.

骨盤造影 MRI : 前立腺右葉を中心に前立腺癌を示唆する所見であり, 一部膀胱頸部への浸潤が疑われた. しかし尿管口までの進展は認めなかった (Fig. 1).

胸部造影 CT : 両側水腎症と両側尿管壁肥厚, 左骨盤から傍大動脈リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2).

骨シンチグラフィ : 左肋骨, 胸椎に転移性骨腫瘍を疑う集積を認めた.

逆行性尿路造影 : 左尿管の全長に及ぶ飛び石状の造影欠損像と右下部尿管の狭窄像を認めた (Fig. 3).

膀胱鏡 : 膀胱頸部は固く内視鏡の可動性は悪かった

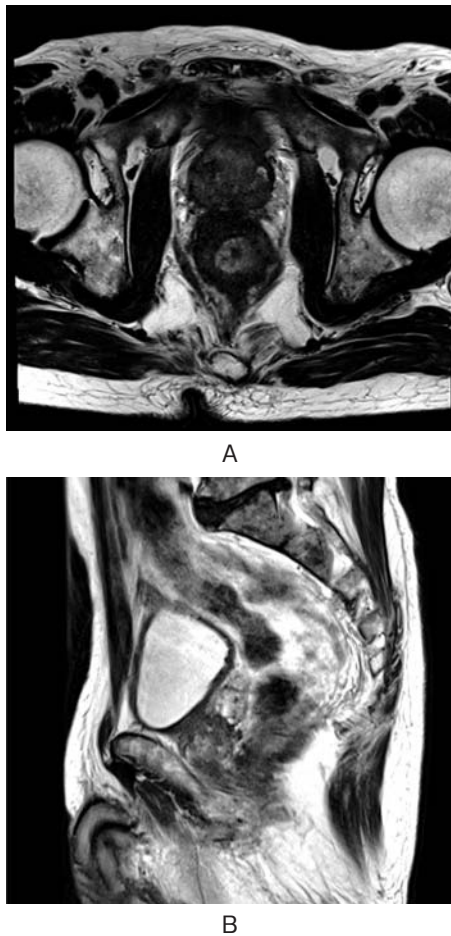


Fig. 1. Magnetic resonance images showing a prostate tumor invading the perirectal fat (A) and bladder (B) and multiple vertebral bone metastases (B).



Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography showing bilateral ureteral tumors (white arrows) and bilateral hydronephrosis (A), with enlarged left pelvic and paraaortic lymph nodes (white arrowhead) (B).

が、膀胱内に異常所見を認めなかった。

尿管鏡：両側尿管とも広範な不整粘膜と多発する小隆起性病変を認めた。左下部尿管の一部で全周性に内腔に突出する粘膜下腫瘍を形成していた。

尿細胞診：左尿管尿 class IV，右尿管尿 class III であった。

病理組織学的所見：

両側尿管生検：左尿管組織は判別不能であった。右尿管組織は異形成を伴う微小な上皮のみであり、良悪性の鑑別は困難であった。組織検体量が不十分であったため、PSA を含む免疫染色は不能であった。

前立腺生検：低分化腺癌，Gleason score 4+4=8 であった (Fig. 4)。

臨床経過：自然尿細胞診では、核が大きく、腺癌よりも尿路上皮癌を示唆する所見であった。また、全周性の粘膜下腫瘍の部分から採取した左尿管細胞診は異型性が明らかであった。尿管鏡で認めた両側尿管の多発する小隆起性病変は、膀胱に同様な所見や膿尿はないものの、感染や炎症の可能性が考えられた。以上から、鑑別として両側の尿管炎を併発した原発性左尿管

癌と前立腺癌，または両側原発性尿管癌と前立腺癌，あるいは両側尿管転移を伴う前立腺癌が挙げられた。

原発性左尿管癌であった場合，早期の手術治療が必要であると考えられたが，前立腺癌尿管転移の可能性を否定できず，前立腺に対しては複合アンドロゲン遮断療法 (CAB 療法，ビカルタミド，デガレリクス) を先行して開始した。1カ月後のCT検査で，両側水腎症と両側尿管壁肥厚には大きな変化はなかった。右尿管の多発小隆起性病変については確定診断に至っていないが，左尿管癌および前立腺癌の診断のもと後腹膜鏡補助下左腎尿管全摘を施行した。

手術所見：左腎尿管全摘と，CTで腫大を認めた傍大動脈から内外腸骨，閉鎖リンパ節領域の郭清を行った。リンパ節は腫大し尿管は全長に渡って周囲組織と癒着していた。摘出標本において肉眼的に尿管外膜は保たれ，周囲リンパ節からの直接浸潤は明らかではなかった。

病理組織学的所見：左尿管全長にわたり尿管壁内に異型細胞が小塊状，散在性に増殖・浸潤し，リンパ管

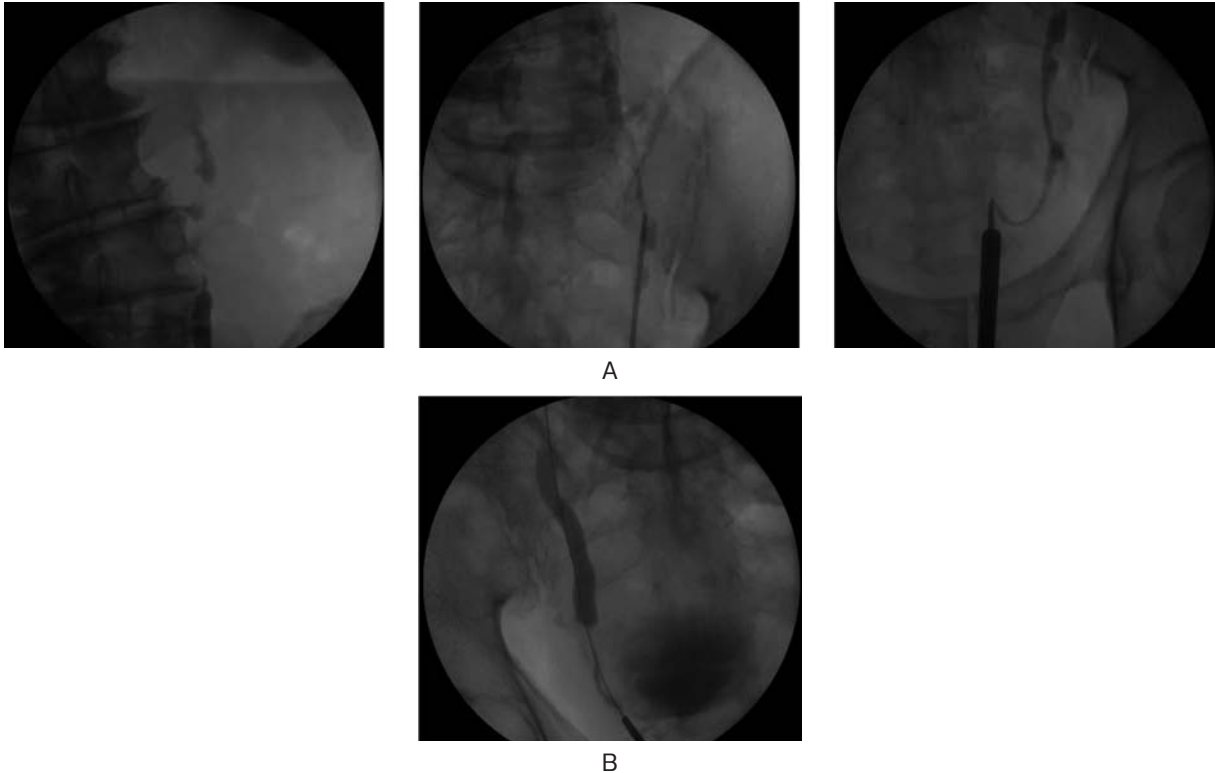


Fig. 3. Retrograde pyelography demonstrating left ureteral filling defect (A) and right lower ureteral stenosis (B).

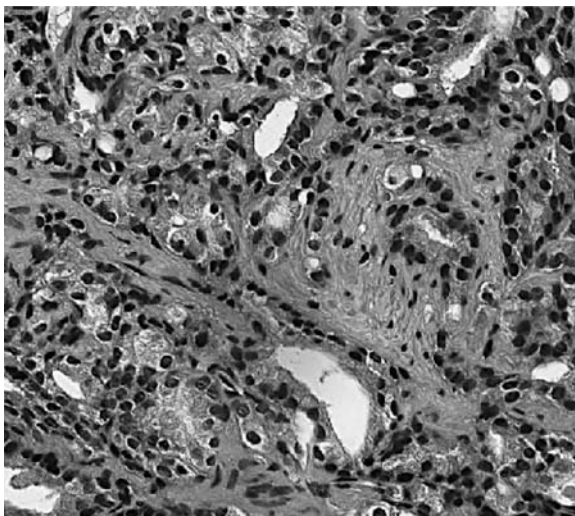


Fig. 4. Prostate biopsy microscopic findings showing poorly differentiated adenocarcinoma, Gleason score 4 + 4 = 8 (HE staining, ×100).

浸潤と毛細血管侵襲像を認めた。傍大動脈リンパ節、外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節はいずれも腺管構造を示す異型細胞が増殖し、腺癌の像であった。異型細胞は PSA 染色陽性を示した (Fig. 5)。前立腺癌と左尿管口との連続性は認めなかった。

術後経過：左尿管の多発する小隆起性病変はいずれも前立腺癌尿管転移であり、尿管鏡で同様の所見を認めた右尿管も前立腺癌尿管転移と診断した。以上の結

果から、前立腺癌 (T4N1M1c, 両側尿管転移、骨転移) と診断した。CAB 療法を継続したところ、PSA 0.039 ng/ml を nadir に、初診後 9 カ月の時点で PSA 0.053 ng/ml と上昇傾向を認めた。原発巣や右尿管壁肥厚は画像上の増大を認めなかったが、去勢抵抗性前立腺癌と診断しドセタキセル投与を 5 コース施行した。右軽度水腎症については、CAB 療法中ドセタキセル開始までは変化は見られなかったが、ドセタキセル終了後、改善を認めた。しかし、ドセタキセルは倦怠感が強く、変更を希望され中止した。その後使用したアピラテロンは肝障害で中止となった。エンザルタミドを開始し、初診後 1 年 9 カ月で右水腎症の軽度悪化がみられたが、PSA は 0.05 ng/ml 前後で上昇傾向がなかったので、投与を継続した。しかし、間質性肺炎が出現し、有害事象のため中止となった。初診後 3 年 1 カ月の時点でカバジタキセル投与を開始し計 10 コース施行後、右水腎症は再度改善し、PSA は上昇傾向を認めず安定している。4 年を経過した現在もカバジタキセルを継続中である。

考 察

本症例では前立腺癌に加え両側尿管腫瘍、リンパ節腫大、多発骨転移を認め、転移性尿管癌と原発性尿管癌の鑑別が問題となった。自然尿細胞診と尿管尿細胞診の結果や CAB 療法で画像上の改善を認めなかったことから左尿管癌が疑われたが、尿管鏡所見では炎症

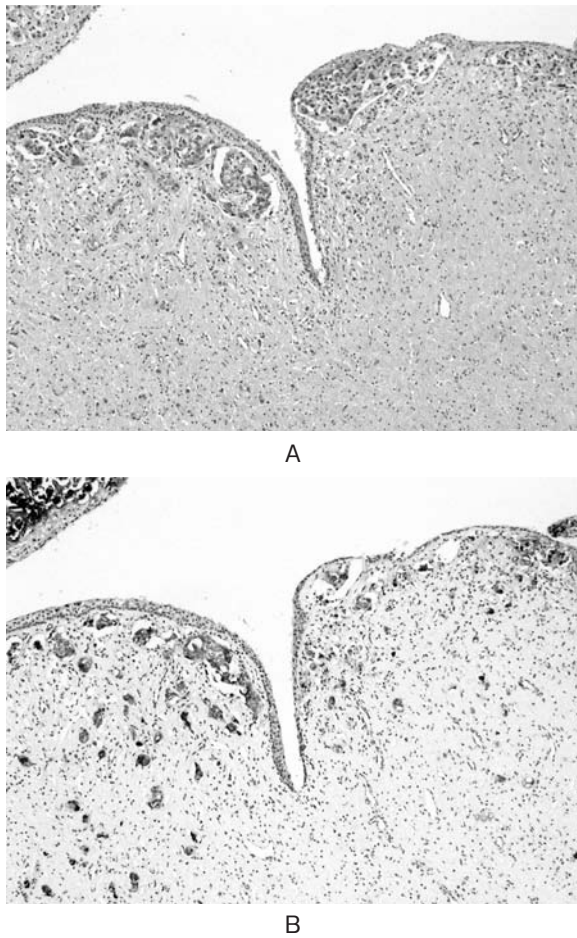


Fig. 5. Left ureteral tumor microscopic findings showing subepithelial adenocarcinoma (A, HE staining $\times 100$), PSA-positive on immunohistochemistry (B, $\times 100$).

の可能性を示唆する多発小隆起や、悪性腫瘍の転移の可能性を示唆する粘膜下腫瘍を認め、診断に難渋した。

転移性尿管癌の原発病変は前立腺癌、胃癌、乳癌、大腸癌などが報告されている^{2,3)}。今回尿管癌を疑う根拠となった尿管尿細胞診に関しては、class IV の症例の66%に高異型度尿路上皮癌が存在するという報告

がある⁴⁾。転移性尿管癌の組織診断は尿管部分切除術⁵⁾や内視鏡下生検⁶⁾、CT ガイド下生検⁷⁾の報告がある。しかし内視鏡下生検は組織採取量が十分でなく、免疫染色まで施行できないケースも多い。特に粘膜下に癌が存在する場合は診断に十分な深さまでの組織採取にいたらない可能性がある。実際、本症例でも病変の生検を試みたが、微小な異形成を認める尿管上皮を得たのみであり確定診断には至らなかった。ガイドラインでは、尿管癌の診断には、尿細胞診、組織診、画像診断を組み合わせて総合的に診断することを推奨している⁸⁾。本症例は CAB 療法を先行させたにもかかわらず、両側の尿管転移に画像上改善を認めなかった。これは尿管癌であれば早期治療が必要だと考えられたために、CAB 療法を1カ月行っただけで効果判定を施行したことが原因であったと考えられた。この時点で画像だけでなく再度尿管鏡検査と組織診を施行し分量の組織採取ができれば、ホルモン療法の修飾によりの影響が考えられるものの、前立腺癌の診断を得られた可能性はある。

前立腺癌尿管転移の経路にはいくつかの仮説がある。器具操作による前立腺癌の腔内播種、動脈腫瘍塞栓、壁内尿管への直接浸潤、逆行性の静脈性・リンパ行性播種が考えられている⁹⁾。前立腺から尿管へ直接のリンパ流の連続性は不明だが⁹⁾、本症例では腸骨リンパ節を介した転移の可能性が考えられた。

前立腺癌尿管転移は稀であり、初診時より尿管転移を認めた前立腺癌の症例報告は2000年以降で9例と少数である (Table 1)。尿管鏡および生検組織診で前立腺癌尿管転移と診断された症例では、外科的または内科的去勢術により水腎症が改善したとされている^{6,10,11)}。しかし本症例のように尿管鏡生検を行ったにもかかわらず、尿路上皮癌による水腎症が否定できず腎尿管摘除術を施行した例もある。それらの症例の尿管鏡所見では患側の尿管の可動性が悪く、狭窄部および狭窄部近位の十分な観察が困難であったと報告している^{9,12-14)}。Huang らは、尿管鏡細胞診、生検組

Table 1. Cases of prostate cancer with initial ureteral metastasis

Author, year	Age	Location	Urine cytology	Diagnosis	Outcome
Takezawa K, 2013 ⁵⁾	61	Left lower ureter	Negative	Partial ureterectomy	Alive at 1-year follow-up
Shin T, 2011 ⁶⁾	75	Left lower ureter	N/A	Ureteroscopic biopsy	Alive at 1-month follow-up
Liu P, 2017 ⁹⁾	61	Right lower ureter	N/A	Nephroureterectomy	Alive at 4-month follow-up
Singh G, 2009 ¹⁰⁾	70	Bilateral lower ureter	N/A	Ureteroscopic biopsy	Alive at 6-month follow-up
Schneider S, 2012 ¹¹⁾	74	Right lower ureter	N/A	Ureteroscopic biopsy	Alive at 20-month follow-up
Jallad S, 2012 ¹²⁾	76	Right lower ureter	Negative	Nephroureterectomy	Alive at 1-month follow-up
Zhang D, 2015 ¹³⁾	63	Right lower ureter	N/A	Nephroureterectomy	Alive at 6-month follow-up
Morales I, 2015 ¹⁴⁾	55	Right (no details)	N/A	Nephroureterectomy	Died 2 years after diagnosis
Huang TB, 2014 ¹⁵⁾	67	Right lower ureter	Positive	Nephroureterectomy	Alive at 4-month follow-up

N/A = Not available.

織診, 腎尿管摘除術の術中迅速診断でいずれも尿路上皮癌疑いであったが, 最終組織診断が前立腺癌尿管転移であったとして術前診断の難しさを述べている¹⁵⁾.

前立腺癌尿管転移の症例の予後は不良で, 一部の長期生存例を除き, 尿管転移診断後数カ月から20カ月以内にほとんどの症例が死亡したとする報告がある²⁾. 本症例も予後不良が予測され, ドセタキセルとカバジタキセルの化学療法を早期に導入した. 右水腎症の経過をみると, これらタキサン系抗癌剤投与時に改善がみられ, 他のホルモン剤使用時には変化が少なかった. このことは, CAB療法開始後1カ月で画像上的変化を認めなかった原因の1つの可能性がある.

結 語

初診時に両側尿管転移を認めた前立腺癌の症例を経験した. 両側尿管病変があり, 転移性腫瘍が疑われたが, 尿管鏡で組織採取に至らず, 診断が困難であった.

この論文の要旨は第234回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した.

文 献

- 1) Disibio G and French SW: Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* **132**:931-939, 2008
- 2) Jieping H, Jun D, Ju G, et al.: Ureteral involvement by metastatic malignant disease. *Clin Exp Metastasis* **36**:499-509, 2019
- 3) Otta RJ, Gordillo C and Fernández I: Ureteral metastasis of a prostatic adenocarcinoma. *Can Urol Assoc J* **9**: 153-155, 2015
- 4) 川崎 隆: 泌尿器尿細胞診新報告様式による尿細胞診の再評価—各カテゴリーにおける高異型度尿路上皮癌のリスクについて—. *新潟がんセンター病院医誌* **56**: 32-38, 2017
- 5) 竹澤健太郎, 奥見雅由, 高尾徹也, ほか: 前立腺癌尿管転移の1例. *泌尿器外科* **26**: 55-58, 2013
- 6) 慎 武, 弓狩 晃, 大日方大亮, ほか: 尿管転移により診断がついた前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **24**: 65-68, 2011
- 7) Arvind NK, Singh O, Gupta S, et al.: Ureteral metastasis as the presenting manifestation of pancreatic carcinoma. *Rev Urol* **15**: 124-130, 2013
- 8) 腎盂・尿管癌診療ガイドライン2014年版. 日本泌尿器科学会編. 第1版. 18-23. 株式会社メジカルレビュー社. 東京, 2014
- 9) Liu P, Xu Y, Zu X, et al.: A hidden ureteral metastasis that originated from prostate cancer: a case report and literature review. *Transl Cancer Res* **6**: 650-655, 2017
- 10) Singh G, Tiong HY, Kalbit T, et al.: Urothelial metastasis in prostate adenocarcinoma. *Ann Acad Med Singapore* **38**: 170-171, 2009
- 11) Schneider S, Popp D, Denzinger S, et al.: A rare location of metastasis from prostate cancer: hydronephrosis associated with ureteral metastasis. *Adv Urol*: 656023, 2012
- 12) Jallad S, Turo R, Kimuli M, et al.: Ureteric stricture: an unusual presentation of metastatic prostate adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* **94**: e213-e214, 2012
- 13) Zhang D, Li H, and Gan W: Hydronephrosis associated with ureteral metastasis of prostate cancer: a rare case report. *Mol Clin Oncol* **4**: 597-598, 2016
- 14) Morales I, Bassa C, Pavlovic A, et al.: Ureteral metastasis secondary to prostate cancer: a case report. *Urol Case Rep* **29**: 4-5, 2015
- 15) Huang TB, Yan Y, Liu H, et al.: Metastatic prostate adenocarcinoma posing as urothelial carcinoma of the right ureter: a case report and literature review. *Case Rep Urol*: 230852, 2014

(Received on June 1, 2020)

(Accepted on October 1, 2020)