

脊髄髄膜瘤による神経因性膀胱患者に 発症した膀胱扁平上皮癌の1例

前阪 郁賢¹, 百瀬 均^{1,2}, 中濱 智則¹

山田 篤¹, 松本 吉弘¹

¹JCHO 星ヶ丘医療センター泌尿器科, ²医療法人桂会平尾病院泌尿器科

A CASE OF BLADDER SQUAMOUS CELL CARCINOMA WITH NEUROGENIC BLADDER CAUSED BY MYELOMENINGOCELE

Fumisato MAESAKA¹, Hitoshi MOMOSE^{1,2}, Tomonori NAKAHAMA¹,
Atsushi YAMADA¹ and Yoshihiro MATSUMOTO¹

¹The Department of Urology, Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

²The Department of Urology, Hirao Hospital

A 38-year-old woman with neurogenic bladder caused by myelomeningocele, who had been on clean intermittent self-catheterization for years, complained of gross hematuria. Computerized tomography, urinary cytology and cystoscopy failed to reveal causative lesions and the hematuria ceased spontaneously. Because gross hematuria recurred 2 years later, we examined the patient again and detected calcification of the urinary bladder. Mucosal lesions suspicious of bladder tumor were detected during the transurethral surgery for the calcified lesion, and we promptly performed biopsy. As a result, she was diagnosed with invasive bladder squamous cell carcinoma. Radical cystectomy and urinary diversion were performed and the histopathological diagnosis was pT3aN0. Adjuvant therapies were not performed. No recurrence has been observed for 36 months after the surgery.

(Hinyokika Kyo 67 : 103-107, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_3_103)

Key words : Neurogenic bladder, Bladder squamous cell carcinoma, Myelomeningocele, Clean intermittent self-catheterization

緒 言

脊髄損傷患者では一般人に比較して膀胱癌の罹患率が高く、長期間の膀胱カテーテル留置がその危険因子であると報告されている¹⁾。一方、脊髄損傷と同様に高率に神経因性膀胱を発症する二分脊椎患者については、膀胱癌の発症に関する研究報告が少ないのが現状である。

今回、二分脊椎による神経因性膀胱に対する間欠自己導尿での尿路管理中に膀胱癌を発症した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 38歳, 女性

主 訴 : 肉眼的血尿

併存症 :

脊髄髄膜瘤の修復術後

脳室—腹腔シャント留置中

神経因性膀胱

慢性便秘

既往歴 : 神経因性膀胱に対して、幼少時より間欠自己導尿(CIC)を継続しており、合併する高度の慢性

便秘に対して、21歳時から逆行性自己洗腸療法を継続中である。また、左膀胱尿管逆流に対して34歳時に内視鏡的 Deflux[®] 注入療法を受けている。膀胱拡大術の既往はない。

喫煙歴 : なし

現病歴 : 脊髄髄膜瘤による神経因性膀胱に対して、幼少時よりCICによる排尿管理を当科で行っていた。上部尿路拡張は見られなかったが膀胱は高度の変形を呈しており、定期検尿においては無症候性膿尿や無症候性細菌尿が頻回に認められた。2014年8月の定期受診時に、肉眼的血尿が1カ月間に数回見られたとの申告があった。

現 症 : 身長 152 cm, 体重 53 kg, 側弯あり。発熱なし。ADLは車椅子を自走。

血液生化学検査 : 異常を認めず。

尿沈渣 : RBC 10~19/HPF, WBC 100 以上/HPF。

尿一般細菌培養検査 : *E. coli* (ESBL 産生) 10⁸ CFU/ml。

尿細胞診検査 : class II。

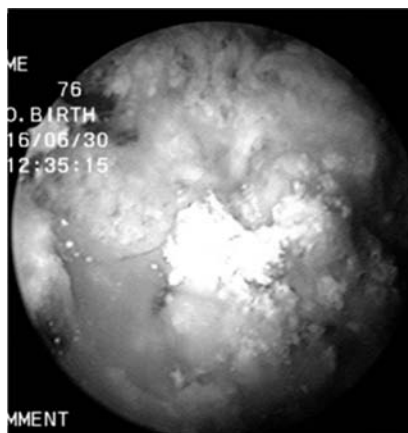
骨盤単純CT : 全周性に膀胱壁の肥厚を認めるも高度の肉柱形成と矛盾しない所見であり、明らかな腫瘍性病変は認められなかった。



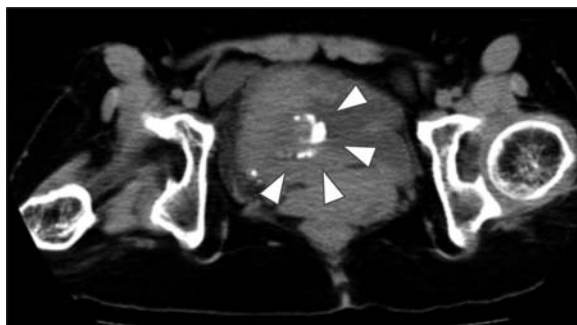
Fig. 1. Edematous thickening of the mucosa on the right bladder wall was observed at the initial cystoscopic examination.

尿道膀胱鏡検査：膀胱内の肉柱形成は高度であり、膀胱右壁に浮腫状変化を認めたが明らかな出血源は同定できなかった (Fig. 1).

経過：上記より肉眼的血尿の原因を出血性膀胱炎と診断し、抗菌薬による加療を行った。その後、肉眼的血尿はほとんど出現なく経過していたが、2016年6



A



B

Fig. 2. Cystoscopy 22 months after the initial examination revealed a thickened lesion covered by white material with partial calcification (A). Plain CT showed thickening of the right bladder wall, whose surface was covered by calcification (B).

月頃に肉眼的血尿が再発し、持続したため再度尿道膀胱鏡検査・CTを施行した。尿道膀胱鏡検査では右壁を中心に粘膜は白色に変化しており、CTでは肥厚した膀胱右壁の内腔面に石灰化を認めた (Fig. 2)。以上より繰り返す出血により凝血塊が石灰化し膀胱結石を形成したと判断し、経尿道的膀胱碎石術の方針となった。また同時に施行した尿細胞診検査の結果は class IIIであった。

全身麻酔下に、先ず経尿道的に膀胱右壁の石灰化を除去した。次いで膀胱内を観察したところ、右壁から頂部にかけて表面に厚い壊死様組織が付着した粘膜肥厚部が確認され、試験的に切除した結果、広基性非乳頭型腫瘍が疑われた。そこで病理組織診断をえることを目的として同部位を可及的に深部に至るまで切除し組織を採取したが、正常な筋層は確認できなかった。

生検標本の病理組織学的検査では、大半が壊死組織であるものの一部にクロマチン濃染・核腫大を呈する異型細胞のシート状配列を認め、角化を伴う異型扁平上皮片も確認された。免疫組織染色では CK7 と CK20 がともに陰性であり、また uroplakin III を用いた染色でも陰性であったため、最終的に膀胱扁平上皮癌と診断した (Fig. 3)。

生検組織からは腫瘍の筋層浸潤の有無については判定不能であったが、術中内視鏡所見から TUR あるいは膀胱部分切除術での腫瘍の完全摘除は不可能であると思われた。全身の画像検索の結果リンパ節腫大や遠隔転移は指摘されず、 $\geq cT2N0M0$ の診断にて2016年8月に膀胱全摘除術および尿路変向術を施行した。

手術所見：全身麻酔下、下腹部正中切開で膀胱前腔に到達。膀胱壁は著明に肥厚し鶯卵大に腫大しており、右側を中心に硬結を触知したが、明らかな膀胱外

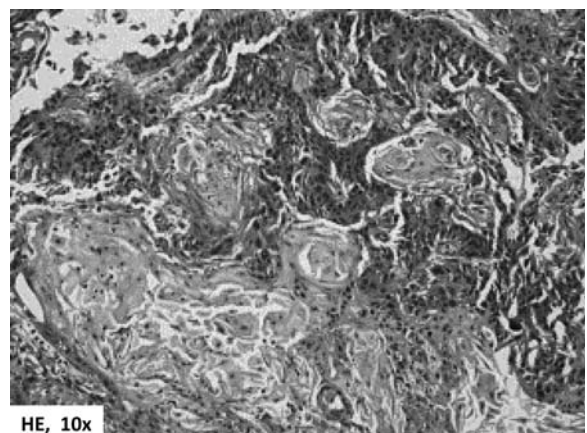


Fig. 3. Atypical cells with dark non-transparent chromatin, without prominent nucleoli are present in multilayered sheets. The remaining cells with small round nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm due to increased production of keratin are present in a singly, less-adhesive manner.

浸潤は認められなかったため、膀胱尿道摘除術および両側内・外腸骨領域のリンパ節郭清を施行した。尿路変向については、二分脊椎に合併する高度の慢性便秘のため腹腔内操作による術後イレウスのリスクが高いと考えられたことや、腸管操作による脳室-腹腔シャント感染および髄膜脳炎発症のリスクを勘案し、両側尿管皮膚瘻を選択した。手術時間は712分、出血量は2,230 mlであった。

病理組織診断: 生検標本と同様に扁平上皮癌が確認され、一部に膀胱周囲脂肪織への浸潤を認めた。摘出した10個のリンパ節について、転移は認められなかったため、pT3aN0と診断した。

術後経過: 術後は発熱やイレウスを発症することなく経過した。術後補助療法は行わずに定期的なCT・尿細胞診によるフォローアップを行っているが、術後42カ月経過した現在も再発や転移を示唆する所見は見られていない。

考 察

二分脊椎は胎生期における神経管の形成異常によって発生する先天性の神経疾患群の総称であり²⁾、代表的な病態である脊髄髄膜瘤の患児では下部尿路機能障害はほぼ必発であるとされている³⁾。本邦における二分脊椎の発生頻度は分娩1万件に対して2~6人程度であるといわれており、1980年代以降は増加傾向が示唆されている³⁾。

二分脊椎患者における膀胱癌の罹患に関して従来はほとんど報告がなかったが、脳神経外科的および泌尿器科的な管理法の進歩に伴い成人期以降にまで至る患者が増加していることを背景として、近年では2007年にAustinらが自験例8例と既報告例11例を併せて解析し⁴⁾、2013年にはMirkinらが4例の治療経験と文献的考察を報告している⁵⁾。また2017年にはRoveらがsystematic reviewを行い、52例の膀胱癌罹患症例の予後について主に消化管利用膀胱拡大術との関連を検討している⁶⁾。彼らはともに二分脊椎患者に発症した膀胱癌の特徴として、一般的に見られる膀胱癌と比較して、20~50歳代の若年層に発症することが多く、診断時には進行癌であることが多く、予後が不良であることを挙げている。腫瘍の組織型については尿路上皮癌が最も多いが、そのうち25~67%が扁平上皮分化を伴っており、扁平上皮癌の頻度も21~25%と明らかに高い。なお、膀胱癌罹患の危険因子についても考察を試みているが、症例数が少ないため、十分な解析には至っていない。

一方、二分脊椎と同様に高率に神経因性膀胱を来たす脊髄損傷患者については、以前から膀胱癌罹患に関する多くの研究報告がある。脊髄損傷患者に発生する膀胱癌は、発症が低年齢で、扁平上皮癌の割合が高

く、進行した病期で診断されることが多いため予後は不良であるとされており⁷⁾、前述した二分脊椎患者に発生した膀胱癌の特徴と類似している。

従来、長期間の膀胱カテーテル留置が脊髄損傷患者における膀胱発癌の危険因子であると考えられており、2002年にGroahらは670例を対象としたhistorical cohort studyで、カテーテル留置患者では非留置患者に比較して膀胱癌の罹患率は25.4倍になり、カテーテル留置が最大の危険因子(RR=4.9)であることを示している⁸⁾。またカテーテル留置による膀胱発癌の機序としては、カテーテルによる膀胱粘膜への慢性的な機械的刺激と慢性尿路感染が尿路上皮のmalignant transformationを惹起する可能性が考えられている⁹⁾。一方、膀胱癌に罹患した二分脊椎患者についてみると、自験例では膀胱カテーテル留置による尿路管理を受けた履歴はなく、Austinら⁴⁾が報告した8例中長期間の膀胱留置カテーテル症例は1例のみであり、Mirkinら⁵⁾が報告した4例は全例CICを施行していた。いずれも少数例であるため危険因子の解析は行われていないが、これらの事実は二分脊椎患者においてはカテーテル留置以外の危険因子が存在する可能性を示唆している。

カテーテル留置以外の危険因子については、脊髄損傷患者に関する研究でも報告が見られる。2002年にPannekは、40,000人以上の患者について解析した結果、膀胱留置カテーテル患者は19%のみであり32%がCICを施行していたと報告し、同時に膀胱癌に罹患した脊髄損傷患者の75%が再発性あるいは慢性尿路感染を有していたことから、膀胱カテーテル留置を受けていない患者においては、尿路感染が膀胱発癌の重要な因子であるとしている¹⁰⁾。2010年にKalisvaartらは膀胱癌に罹患した脊髄損傷患者32名中半数以上が留置カテーテル以外の排尿方法を行っていたことから、神経因性膀胱自体に何らかの発癌要因が存在する可能性に言及している¹¹⁾。2013年にWelkらは13編の論文を集積して解析した結果、脊髄損傷患者において慢性尿路感染が膀胱発癌の危険因子の1つであると結論づけているが、一方でこれらの患者では無症候性細菌尿が高頻度に存在するため、正確な評価が困難であるとも述べている⁷⁾。

CIC施行中の二分脊椎患者において無症候性の膿尿や細菌尿が見られることはきわめて一般的であり、自験例においても定期受診時の検尿では常に膿尿が見られ、数回の監視培養では大腸菌が検出されていた。細菌感染が膀胱発癌を促進する作用に関しては大腸菌やlipopolysaccharideを用いた動物実験の報告がみられるが^{12,13)}、その機序に関してDavisらは大腸菌を感染させたラットでは尿中のnitrosamine濃度が増加することを報告し¹⁴⁾、El-Mosalamyらは同じくラットに

において大腸菌感染と nitrosamine の前駆物質を膀胱内に投与する処置を加えることで、NF-kBp65 や Bcl-2 などの発現が有意に増加することを明らかにしている¹⁵⁾。一方で、前述したとおり CIC で尿路管理を行っている神経因性膀胱患者では無症候性膿尿・細菌尿は一般的に見られる現象であり、症候性尿路感染の発生に対する予防効果が明確でないことや薬剤耐性菌を増加させる危険性などの観点から抗菌薬投与は推奨されず^{1,3)}、通常はそのまま経過観察とされる。慢性尿路感染と膀胱発癌の関連を指摘した Pannek¹⁰⁾ や Welk^ら⁷⁾ の臨床研究では尿路感染の定義が明確に示されておらず、無症候性膿尿・細菌尿が除外されているのかどうか不明である。また、膀胱知覚が欠落する神経因性膀胱患者では、「無症候性」の意味が非神経因性膀胱患者とは異なる可能性があることにも留意しなくてはならない。今後、CIC 患者にみられる無症候性膿尿・細菌尿への対応については、膀胱発癌に及ぼす影響の観点からも研究が進められることが必要である。

自験例では膀胱癌発見の契機となった主訴は肉眼的血尿であったが、Austin^ら⁴⁾が報告した8例中5例、Mirkin^ら⁵⁾が報告した4例中3例で同様に肉眼的血尿が膀胱癌発見の契機となっている。膀胱癌の一般的な初発症状が無症候性肉眼的血尿であることは良く知られており、癌年齢患者に同症状が見られた場合は膀胱癌の可能性を念頭においた診療が進められるが、CIC 施行中の若年成人に肉眼的血尿が見られた場合にはカテーテルによる尿路損傷の可能性を第一に考えてしまい、膀胱癌の可能性にまで意識が及ばないのが現状かと思われる。

CIC 施行中の男性患者において尿道損傷による出血が見られることは珍しいことではないが¹⁶⁾、それらの多くはカテーテル先端への血液付着や尿道出血という形をとり、厳密には肉眼的血尿とは異なる。一方、Lindehall^らは10年間以上 CIC 継続している31例の女性患者について、4例で合計6回の肉眼的血尿が見られたと報告しており、その頻度は高いものではない¹⁷⁾。高齢者でなくても、CIC を施行中の神経因性膀胱患者に肉眼的血尿が見られた場合は、膀胱癌の可能性を除外せずに診療に臨むことが必要である。

自験例では肉眼的血尿が出現し始めた時期に施行した尿細胞診検査は class II であり、膀胱鏡検査でも粘膜の浮腫状変化しか見られなかった。その約2年後に肉眼的血尿が再発した際に施行した膀胱鏡検査では、前回浮腫状変化を呈していた部位で広範囲に石灰化が見られ、同時期の尿細胞診は class III であった。結局、経尿道的手術の術中に膀胱癌の臨床診断を得たが、その際にも腫瘍は厚い壊死状組織で覆われており、これを切除することで初めて腫瘍が確認された。

Wang^ら¹⁸⁾は61歳の女性二分脊椎患者に発生した膀胱癌症例を報告しているが、この症例での術前診断は necrotic mass であり、自験例と同じく経尿道的に壊死組織を切除した際に初めて腫瘍の存在が確認されている。また術前の尿細胞診は陰性であった。その他の報告では術前細胞診や詳細な内視鏡所見に触れたものは見られないが、慢性膀胱炎を背景とする膀胱癌症例では、内視鏡所見や尿細胞診において一般的な膀胱癌とは異なる様相を呈する場合があることを認識しておく必要がある。正しい診断を得るためには積極的に内視鏡切除による組織採取を行うことが重要である。

結 語

二分脊椎による下部尿路機能障害に対して CIC を行っていた38歳女性患者に発生した膀胱扁平上皮癌の1例を経験した。神経因性膀胱患者に発生する膀胱癌は若年齢で発症し予後不良であることが多く、早期に診断することが非常に重要である。若年者であっても、肉眼的血尿の出現時には積極的な精査を行うべきである。

文 献

- 1) 日本排尿機能学会, 日本脊髄障害医学会, 日本泌尿器科学会, 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会: 編 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2019年版
- 2) 小児脳神経外科学 改訂2版 pp 248-249 山崎麻美・坂本博昭: 編 金芳堂 京都 2015年
- 3) 日本排尿機能学会, 日本泌尿器科学会: 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2017年版
- 4) Austin JC, Elliott S and Cooper CS: Patients with spina bifida and bladder cancer: atypical presentation, advanced stage and poor survival. *J Urol* **178**: 798-801, 2007
- 5) Mirkin K, Casey JT, Mukherjee S, et al.: Risk of bladder cancer in patients with spina bifida: case reports and review of the literature. *J Pediatr Rehabil Med* **6**: 155-162, 2013
- 6) Rove KO, Husmann DA, Wilcox DT, et al.: Systematic review of bladder cancer outcomes in patients with spina bifida. *J Pediatr Urol* **13**: 456.e1-456.e9, 2017
- 7) Welk B, McIntyre A, Teasell R, et al.: Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord* **51**: 516-521, 2013
- 8) Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, et al.: Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil* **83**: 346-351, 2002
- 9) West DA, Cummings JM, Longo WE, et al.: Role of chronic catheterization in the development of bladder

- cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* **53**: 292-297, 1999
- 10) Pennek J: Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy? *Urology* **59**: 240-244, 2002
 - 11) Kalisvaart JF, Katsumi HK, Ronningen LD, et al.: Bladder cancer in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* **48**: 257-261, 2010
 - 12) Yamamoto M, Wu H, Momose H, et al.: Marked enhancement of rat urinary bladder carcinogenesis by heat-killed *Escherichia coli*. *Cancer Res* **52**: 5329-5333, 1992
 - 13) Kawai K, Yamamoto M, Kameyama S, et al.: Enhancement of rat urinary bladder tumorigenesis by lipopolysaccharide-induced inflammation. *Cancer Res* **53**: 5172-5175, 1993
 - 14) Davis CP, Cohen MS, Gruber MB, et al.: Urothelial hyperplasia and neoplasia: a response to chronic urinary tract infection in rats. *J Urol* **132**: 1025-1031, 1984
 - 15) El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, et al.: Role of chronic *E. coli* infection in the process of bladder cancer—an experimental study—. *Infect Agent Cancer* **7**: 19, 2012
 - 16) Wyndaele JJ: Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* **40**: 536-541, 2002
 - 17) Lindehall B, Abrahamsson K, Jodal U, et al.: Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol* **178**: 1053-1055, 2007
 - 18) Wang L, Zhou Z, Gong M, et al.: A large bladder tumor covered with a thick “shell” of necrotic material, misdiagnosis of a patient with spina bifida. *Medicine* **95**: e3443, 2016
- (Received on September 17, 2020)
(Accepted on November 5, 2020)