

前立腺癌治療中に尿管転移を認めた1例

松川 敦紀^{1,3}, 清水 洋祐¹, 請田 翔子¹, 小河 孝輔¹
 宇都宮紀明¹, 勝畷 浩紀², 浅井 沙月², 石原 美佐²
 橋本 公夫², 金丸 聰淳¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²神戸市立西神戸医療センター病理診断科
³大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

A CASE OF URETERAL METASTASIS FROM PROSTATE CANCER

Atsuki MATSUKAWA^{1,3}, Yosuke SHIMIZU¹, Shoko UKETA¹, Kosuke OGAWA¹,
 Noriaki UTSUMONIYA¹, Hironori KATSUSHIMA², Satsuki ASAI², Misa ISHIHARA²,
 Kimio HASHIMOTO² and Sojun KANAMARU¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

³The Departments of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

Ureteral metastasis from prostate cancer is rare. The present case report describes an 83-year-old patient with distant metastasis of prostate cancer to the right ureter that caused hydronephrosis. Upon initial examination at our hospital, he presented with a high prostate-specific antigen (PSA) level of 10.0 ng/ml. He was diagnosed with prostate adenocarcinoma, with Gleason score of 10 (5 + 5) and clinical staging of cT2aN0M0. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) was performed after 1 year and 7 months of androgen deprivation therapy. At 1 year and 4 months after IMRT, PSA increased to 3.068 ng/ml. Computed tomography scan revealed right hydronephrosis and thickening of the right ureter. We could not identify obvious malignant cells on ureteroscopic biopsy, and right nephroureterectomy was performed. Pathological examination revealed ureteral metastasis of prostate cancer. Six months after nephroureterectomy, PSA increased to 3.037 ng/ml. He was diagnosed with castration-resistant prostate cancer and has been treated with enzalutamide.

(Hinyokika Kyo 67 : 171-176, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_4_171)

Key words : Ureteral metastasis, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌の尿管転移の報告は少ない。今回われわれは、前立腺癌の保存的治療中に右水腎症を契機に診断された尿管転移の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 83歳, 男性

現病歴 : 近医泌尿器科にてPSA上昇(10.0 ng/ml)を指摘され、2016年4月に当院泌尿器科を紹介受診した。前立腺生検の結果 adenocarcinoma, Gleason score 5+5 と診断された。CT, MRI, 骨シンチグラフィにて明らかな転移を認めず、前立腺癌 cT2aN0M0 の診断のもと、2016年5月よりホルモン療法(リユープロレリン酢酸塩+ビカルタミド)が開始された。PSAは2017年3月に0.635 ng/mlまで低下したが、その後再び上昇を認めた。当初、ホルモン療法のみを希望されていたが、2017年11月1.078 ng/mlまで上昇したと

ころで強度変調放射線治療(IMRT)を希望された。2017年11月より2018年1月までIMRT 78 Gyを施行された。2018年6月には、PSAは0.307 ng/mlまで低下したがその後再び上昇を認め、2019年5月には3.068 ng/mlまで上昇したため、ホルモン療法(リユープロレリン酢酸塩+ビカルタミド)を再開した。CTにて右下部尿管の壁肥厚および右水腎症を認めた(Fig. 1A)。その他明らかな転移部位は認めなかった。右下部尿管の壁肥厚は、尿路上皮癌・前立腺癌の尿管転移・その他良性疾患が鑑別にあがった。逆行性腎盂尿管造影では、右下部尿管に狭窄部位を認めた(Fig. 1B)。右尿管尿の細胞診は陰性であった。尿管鏡下生検を施行。生検検体には少数の上皮細胞を認め、免疫組織化学的にはGATA-3(+), PSA(-)で尿路上皮由来と考えられたが、良性悪性の鑑別は困難であった。確定診断には至らなかったため、さらなる精査加療目的に2019年8月入院となった。

入院時現症 : 血圧 128/66 mmHg, 脈拍57回/分, 体温 36.6°C, SpO2 98% (room air)

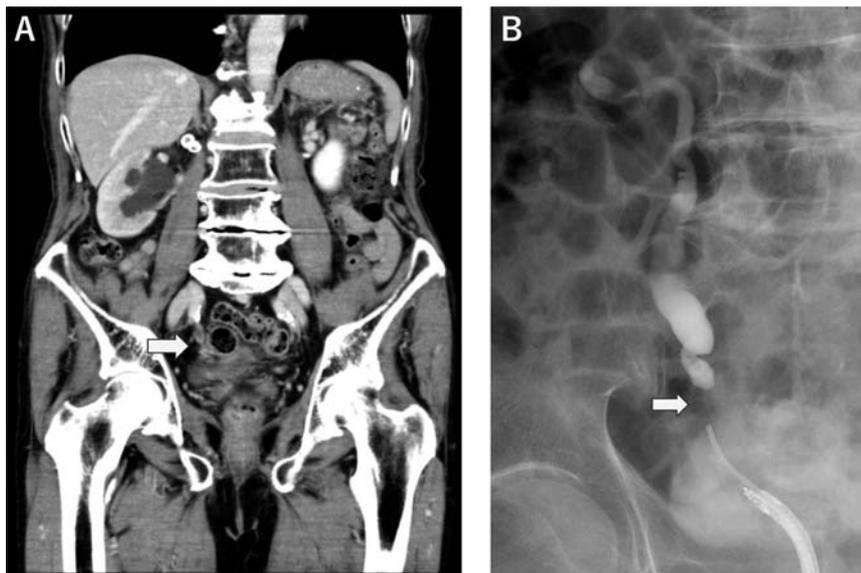


Fig. 1. A: CT scanning revealed the right hydronephrosis and thickening of the right distal ureter (arrow). B: Retrograde pyelonephrography revealed stenosis of the lower part of the right ureter (arrow).

血液検査：WBC 4,900/ μ l, Hb 10.7 g/dl, Plt 15.0 $\times 10^4$ / μ l, CRP 0.0 mg/dl, Cr 1.17 mg/dl

尿検査：赤血球 10~29/H, 白血球 10~29/H, 蛋白 \pm , 潜血 2+, ウロビリノーゲン \pm , ケトン体 -
尿細胞診：陰性

画像所見：造影 CT では膀胱近傍の右下部尿管の壁肥厚と周囲の軟部組織濃度の上昇および右水腎症を認めた (Fig. 1A)。逆行性腎盂尿管造影では、右下部尿管に狭窄部位を認めた (Fig. 1B)。

入院後経過：まず下腹部正中切開にて尿管壁肥厚部を含めた下部尿管を摘出し迅速病理に提出。悪性所見を認めた場合は腎尿管全摘術を、悪性所見を認めなかった場合は尿管膀胱新吻合術の方針とした。

術中所見：全身麻酔下仰臥位で、下腹部正中切開にて後腹膜腔を展開した。膀胱から 3 cm の下部尿管を中枢側および末梢側を結紮しその間を切断し、膀胱断端はケリーにてクランプし bladder cuff 法にて摘出した。下部尿管は広範囲に肥厚および癒着を認めた。迅速病理では尿路上皮癌と前立腺癌の尿管転移との鑑別はつかないものの悪性の上皮性腫瘍を認めた。下腹部正中切開創の皮膚のみを縫合し、左側臥位に体位変換し後腹膜鏡下に右腎動静脈を処理したのち、腎周囲および尿管周囲の剥離を行った。尿管周囲は癒着を認めたが、剥離可能であった。再度、仰臥位にて先ほど切断した尿管下端まで尿管周囲を剥離し、右腎尿管を下腹部正中切開創から摘出し手術を終了した。手術時間は 5 時間 21 分、出血量は 511 ml であった。

病理組織学的所見：中下部尿管の内腔は最大 20 mm まで拡張しており、壁の肥厚を認めた (Fig. 2)。病理組織学的には下部から中部尿管の周囲組織内に腫

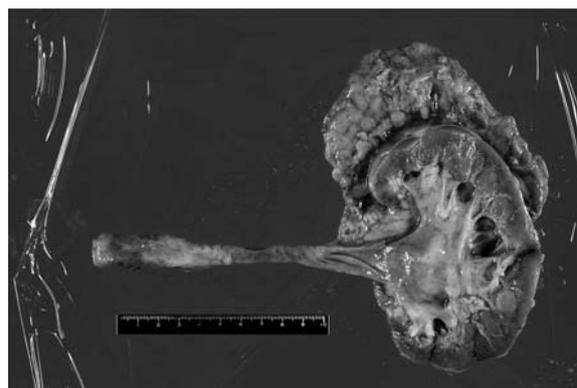


Fig. 2. Macroscopic appearance of the resected specimen.

瘍細胞を認め、一部筋層内にも腫瘍細胞の浸潤を認めた。切除断端に腫瘍細胞を認めなかった。免疫組織学的には、CK7 (-), CK20 (-), PSA (+), PAP (+) であり前立腺癌の尿管転移と診断した (Fig. 3)。

術後経過：2019年9月には、PSA は 1.645 ng/ml まで低下したがその後再び上昇し、2020年2月には 3.037 ng/ml まで上昇した。CT および骨シンチグラフィでは明らかな転移を認めなかった。その時点で去勢抵抗性前立腺癌と診断し、ビカルタミドをエンザルタミドに変更した。2020年8月現在 1.424 ng/ml まで低下している (Fig. 4)。現在 CT および骨シンチグラフィでは明らかな転移を認めていない。

考 察

本症例は前立腺癌の治療中に尿管転移を認めた。尿管転移に関しては、1909年に Stow らが報告したリンパ肉腫の症例が最初である¹⁾。尿管に転移を認める悪

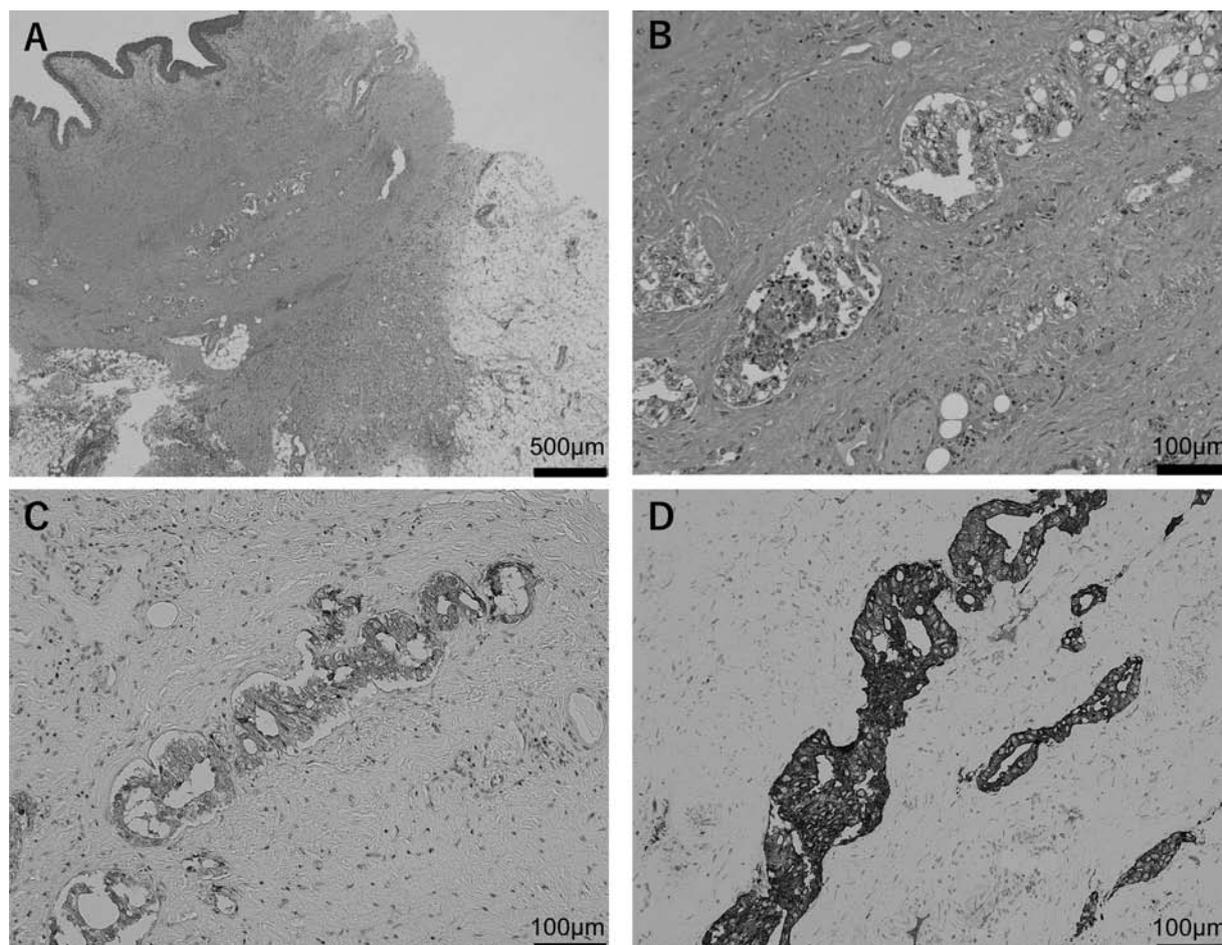


Fig. 3. Histopathological findings of the right ureteral tumor. A, B: The adventitia and muscular layer of the ureter was invaded by malignant cells. Ureteral epithelium was intact (Hematoxylin and Eosin Staining). C: Tumor cells stained positive for prostate specific antigen (PSA). D: Tumor cells stained positive for prostate acid phosphatase (PAP).

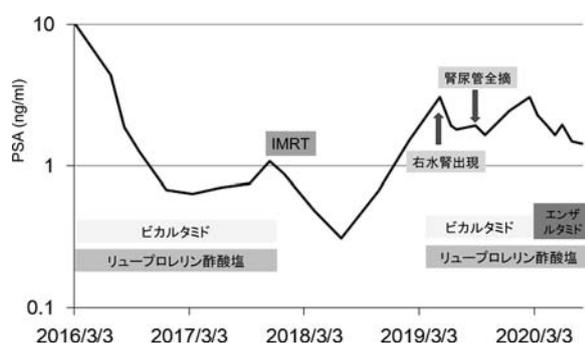


Fig. 4. The clinical course of the patient. The solid line shows the change in serum PSA level.

性腫瘍の報告は少ないが、その中では乳癌、胃癌、結腸癌などが比較的多く報告されている²⁾。前立腺癌の尿管転移の機序としては、機械的操作による癌細胞の implantation・血行性転移・リンパ行性転移が考えられる。そのなかではリンパ行性転移の頻度が高いが³⁾、前立腺から尿管領域のリンパ節への直接流入する経路がないため、前立腺癌の尿管転移は少ないと考えられている²⁾。

Presman らは、転移性尿管腫瘍を定義する基準として、(1)尿管壁の一部に原発巣と同じ腫瘍細胞を認め、(2)隣接組織からの直接浸潤がない、の2つを挙げている⁴⁾。本症例は尿管の周囲組織内に腫瘍細胞を認め、一部筋層内にも腫瘍細胞の浸潤を認めた。また、切除断端に腫瘍細胞を認めず、免疫組織学的に PSA (+), PAP (+) であり前立腺癌の尿管転移と診断した。

Disibio らの報告では、前立腺癌はリンパ節 (26.2%)、骨 (19.7%)、肺 (12.8%)、および肝臓 (7.8%) に転移することが多いとされている⁵⁾。今回の症例のように尿管への転移は稀なケースであり、現在までに報告された症例は少ない。20世紀に報告された前立腺癌の尿管転移は43例であり、剖検例での報告が多い⁵⁾。そこで、2001年以降に報告された尿管転移を伴う前立腺癌の15例⁶⁻¹⁹⁾と自験例を合わせた16例に関して Table 1 にまとめた。主訴に関しては血尿は1例と少なく、残りの15例は側腹部痛または水腎症のいずれかであった。これは、前立腺癌細胞が尿管の周囲組織や筋層に転移した時点で症状が出現し、粘膜まで

Table 1. Review of the literature of 16 cases with prostate cancer and ureteral metastasis

Author	Year	年齢	主訴	初診時 PSA	初診 時の 年齢	病期	Gleason score	尿管転移までの治療	尿管転 移時の PSA	他の転移部位	尿管転移の診断	尿管転移後の治療	尿管転移 後の転帰
This case	2020	83	Hydronephrosis	10	79	cT2aN0M0	5+5	ADT→RT	3.068	None	Ureterscopy→NU	ADT→ENZ	Alive 4M
van Roekel C	2018	73	Hydronephrosis	NR	70	cT2-3N0M0	4+4	RT→ADT	NR	Bone	Ureterscopy	DOC→ENZ	Dead 3Y
van Roekel C	2018	65	Flank pain	12	64	cT3bNxMx	4+4	RT→ADT	1.9	Bone	Ureterscopy	ADT→DOC	Dead 2Y
Tsutsumi S	2017	77	Hydronephrosis	14.66	75	cT2N0M0	4+5	RT→ADT	0.417	None	RP→NU	Therapy for CRPC	Alive 7M
Chung HS	2017	76	Flank pain	80.69	74	cT3bN0M0	4+5	ADT	6.75	None	RP→NU	ADT→ENZ→DOC	Dead 1Y3M
Zhang D	2016	63	Hydronephrosis	111.4	63	cT2N0M0	4+5	None	111.4	None	Ureterscopy→NU	ADT	Alive 6M
Morales I	2016	55	Flank pain and LUTS	11.3	55	cTxN1M1b	5+4	None	11.3	Lymph node, Bone	RP→NU	ADT→DOC	Dead 2Y
Otta RJ	2015	74	Hydronephrosis	6.79	65	pT3aN0M0	3+4	RP→RT→ADT→ DOC→CIBZ	10	Lymph node, Bone	Ureterscopy	ABI	Alive 1Y
Schallier D	2015	72	Flank pain	5.4	65	pT2N0M0	4+4	RP→RT→ADT→ ENZ→DOC→ABI	7.95	Lymph node, Bone	NU	ABI	NR
Zhang T	2014	76	Flank pain	>100	76	cTxN1M1b	3+4	None	>100	Lymph node, Bone	NU	ADT	Alive 4M
Huang TB	2014	67	Flank pain and LUTS	13.07	67	cTxN0M0	4+5	None	13.07	None	Ureterscopy→NU	ADT	Alive 8M
Hongo H	2014	61	Hydronephrosis	439	59	cT4N1M1b	4+5	ADT→DOC	59.56	Lymph node, Bone	RP→NU	DOC	Alive 3Y
Jallad S	2012	76	Flank pain	3.9	76	cTxNxMx	5+5	None	3.9	Lymph node, Bone	Ureterscopy→NU	ADT	NR
Schneider S	2012	74	Flank pain and LUTS	52	74	cT2bN0M1b	3+4	ADT	52	Bone	Ureterscopy	ADT→DOC	Dead 1Y8M
Chalasani V	2010	68	Hydronephrosis	96	68	cT3N0M0	4+3	None	96	None	Ureterscopy→NU	ADT	NR
Jung JY	2000	64	Hematuria	40.9	60	cT3cN1M1b	NR	ADT	14.2	Lymph node, Bone	AP→NU	NR	Alive 3M

ABI, abiraterone; ADT, androgen deprivation therapy; CBZ, cabazitaxel; CRPC, castration-resistant prostate cancer; DOC, docetaxel; ENZ, enzalutamide; LUTS, lower urinary tract symptoms; NR, not reported; NU, nephroureterectomy; RP, retrograde pyelography; RT, radiation therapy.

病変が及ぶことが稀であるためと考えられている¹³⁾。尿管転移の診断時期は、初診時が6例で保存的治療中が10例であった。前立腺癌の保存的治療中に水腎症を認めた場合、前立腺癌の尿管転移も念頭に置いておく必要があると考えられた。Gleason grade group 3以下が4例で group 4以上が11例と悪性度の高い症例が多かった。診断に関しては、最初から尿路上皮癌を疑い腎尿管全摘が施行された症例が7例。尿管鏡下生検にて前立腺癌の尿管転移と診断可能であったのは4例であった。尿管鏡下生検では診断に至らず、本症例のように腎尿管全摘術にて診断可能であった症例は5例であった。これは、尿管の狭窄が強かったり、粘膜面まで病変が及んでいないことにより尿管鏡下生検により診断に至ることが困難であったと推察される。予後に関しては、3年以上生存した症例は1例で予後不良と考えられた。

本症例の治療方針に関して反省すべき点がいくつか存在する。尿管鏡下生検にて前立腺癌の尿管転移と診断することが可能であった報告も散見されることより、尿管鏡下生検をもう少し intensive に施行すべきであったと反省している。従来、転移性前立腺癌に対してはホルモン療法が中心に行われていたが、近年少数転移のみを有するオリゴ転移前立腺癌に対して局所や転移巣に対する手術や放射線治療の有用性が示唆され注目が集まっている²⁰⁾。しかしながら現時点では、オリゴ転移前立腺癌に関する統一した定義やガイドラインは存在せず、本症例のように尿管転移に対して腎尿管全摘を施行することは過剰治療であると思われた。また本症例もそうであったように、術中迅速にて尿路上皮癌と前立腺癌の尿管転移を鑑別することは困難であり、前立腺癌に強い集積を示す PSMA (prostate-specific membrane antigen)-PET などの前立腺癌特異的な画像診断の進歩が必要であると考えられた。仮に本症例において PSMA-PET にて尿管に集積が認められた場合は、腎尿管全摘を施行せずホルモン療法のみを選択したものと思われた。

結 語

前立腺癌の保存的治療中、右水腎症を契機に診断された尿管転移の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。前立腺癌治療中に水腎症を認めた場合は、前立腺癌の尿管転移の可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

文 献

- 1) Stow B: Fibrolymphosarcoma of both ureters metastatic to a primary lymphosarcomata of the anterior mediastinum of thymus origin. *Ann Surg* **50**: 901-906, 1909
- 2) Hulse CA and O'Neill TK: Adenocarcinoma of the prostate metastatic to the ureter with an associated ureteral stone. *J Urol* **142**: 1312-1313, 1989
- 3) Singh G, Tiong HY, Kalbit T, et al.: Urothelial metastasis in prostate adenocarcinoma. *Ann Acad Med Singapore* **38**: 170-171, 2009
- 4) Presman D and Ehrlich L: Metastatic tumors of the ureter. *J Urol* **59**: 312-325, 1948
- 5) Disibio G and French SW: Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* **132**: 931-939, 2008
- 6) Otta RJ, Gordillo C and Fernández I: Ureteral metastasis of a prostatic adenocarcinoma. *Can Urol Assoc J* **9**: 153-155, 2015
- 7) van Roekel C, Jonges TGN and Lock TMTW: What are the odds?: Prostate metastases to ureter and peritoneum. *BMJ Case Rep* bcr-2018-225730, 2018
- 8) Tsutsumi S, Kawahara T, Hattori Y, et al.: Ureter metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *J Med Case Rep* **11**: 10-12, 2017
- 9) Chung HS, Kim MS, Cho YH, et al.: A rare presentation of metastatic prostate cancer, initially a suspect for urothelial cell carcinoma of the ureter: a case report. *BMC Urol* **17**: 1-4, 2017
- 10) 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
- 11) Morales I, Bassab C, Pavlovic A, et al.: Ureteral metastasis secondary to prostate cancer: a case report. *Urol Case Rep* **5**: 4-5, 2016
- 12) Schallier D, Rappe B, Carpriaux M, et al.: Ureteral metastasis: uncommon manifestation in prostate cancer. *Anticancer Res* **35**: 6317-6320, 2015
- 13) Zhang T, Wang Q, Min J, et al.: Metastasis to the proximal ureter from prostatic adenocarcinoma: a rare metastatic pattern. *Can Urol Assoc J* **8**: 859-861, 2014
- 14) 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*: Article ID 230852, 2014
- 15) Hongo H, Kosaka T, Yoshimine S, et al.: Ureteral metastasis from prostate cancer. *BMJ Case Rep*: bcr-2014-206736, 2014
- 16) Jallad S, Turo R, Kimuli M, et al.: Ureteric stricture: an unusual presentation of metastatic prostate adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* **94**: e213-214, 2012
- 17) Schneider S, Popp D, Denzinger S, et al.: A rare location of metastasis from prostate cancer: hydronephrosis associated with ureteral metastasis. *Adv Urol*: Article ID 656023, 2012
- 18) Chalasani V, Macek P, O'Neill GF, et al.: Ureteric stricture secondary to unusual extension of prostatic adenocarcinoma. *Can J Urol* **17**: 5031-5034, 2010
- 19) Jung JY, Kim HK, Roh YT, et al.: Long-standing ureteral metastasis secondary to adenocarcinoma of

- the prostate after bilateral orchiectomy. *J Urol* **164**: 1298-1299, 2000
- 20) Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, et al.: A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills? *World J Urol* **37**: 2343-2353, 2019
(Received on September 4, 2020)
(Accepted on December 5, 2020)