

35歳未満に発生した膀胱癌の臨床的特徴の検討

平野 修平, 松本 和将, 塩野 裕
 中村真利江, 勝又 洋樹, 小林 桃子
 池田 勝臣, 津村 秀康, 岩村 正嗣
 北里大学医学部泌尿器科学

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ADOLESCENT AND YOUNG-ADULT PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Shuhei HIRANO, Kazumasa MATSUMOTO, Yu SHIONO,
 Marie NAKAMURA, Hiroki KATSUMATA, Momoko KOBAYASHI,
 Masaomi IKEDA, Hideyasu TSUMURA and Masatsugu IWAMURA
The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

Bladder cancer is extremely rare in young patients. We reported the clinicopathological outcomes in adolescent and young adult patients with bladder cancer, using age 35 as the cut-off. From 1972 to 2011, 1349 patients were treated with transurethral resection of bladder tumor. Thirty patients were <35 years of age and were divided into two groups: <30 and ≥30 years. We reviewed the initial symptoms, cystoscopic and pathological findings, and prognosis. Thirteen patients (0.96%) were <30 years of age and seventeen (1.3%) were ≥30 of age, with mean follow-up periods of 88.2 and 77.6 months, respectively. The most common complaint was gross hematuria. Most tumors were solitary (26; 86.7%) and papillary (29; 96.7%). Pathological stages were pTa 15, pT1 10, and pT2 3. Patients with pT2 cancer were ≥30 years of age ($p = 0.019$). One patient died of bladder cancer. The majority of patients had low-grade, low pathological stage bladder cancer and a good prognosis. However, some pT2 cancers exhibited aggressive behavior.

(Hinyokika Kyo 67 : 221-224, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_6_221)

Key words : Bladder cancer, Adolescents, Young adults

緒 言

膀胱癌は、一般的に65歳以降に好発し、40歳以下の発生報告は稀である¹⁾。

若年性の明確な定義はなく、40歳を上限とした報告が多い¹⁻⁴⁾。既存の報告では、若年性膀胱癌は若年層に発生するものに比べ、low grade, low stage で再発が少ないとされている^{1,3,4)}。一方、30歳以上で high grade や high stage の割合が増加するとの報告も認められる^{5,6)}。Yossepowitch らは、40歳以下の症例は、65歳以上の症例と比較し、病理病期や膀胱外病変の割合に差はないとしているものの、30歳を境に腫瘍特性が異なる可能性を報告している⁷⁾。今回、若年者に発症した膀胱癌の臨床的特徴の遷移を確認するため、30歳未満と30歳以上35歳未満の2群に分け比較検討した。

対 象 と 方 法

1972年から2011年までに、北里大学病院で経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した1,349例のうち、35歳未満の膀胱癌30例 (2.2%) を対象とした。

膀胱腫瘍と診断後、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を全例に施行した。経過観察として、術後2年まで3カ月ごと、5年まで6カ月ごと、5年から10年までは12カ月ごとの膀胱鏡検査、尿細胞診検査を行い、術後10年以降は希望者のみ検査を施行した。

本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得て行った (B15-25)。

30歳未満と30歳以上35歳未満の2群に分け、臨床病理学的因子を比較検討した。統計学的解析は、Stata/IC version 15.0 を用いて Fisher's exact test を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

全期間中の発症頻度は1,349例中、30歳未満が0.96% (13例)、30歳以上35歳未満が1.3% (17例) であり、平均観察期間はおのおの88.2カ月 (0~306カ月)、76.6カ月 (0~237カ月) (Table 1) であった。男性23例、女性7例で、年齢は10歳以上19歳未満が1例 (3.3%)、20歳以上30歳未満が12例 (40.0%)、30歳以上35歳未満が17例 (56.7%) であった。

主訴は肉眼的血尿が最も多く27例 (90.0%)、顕微

Table 1. Clinicopathological characteristics

	No of patients (%)	Age (year)		p*
		15-29	30-35	
		13	17	
Gender (%)				
Male	23 (76.7)	10	13	0.66
Female	7 (23.3)	3	4	
Pathological stage (%)**				
pTa, pTis	15 (50.0)	10	5	0.019
pT1	10 (33.3)	2	8	
pT2	3 (10.0)	0	3	
pT3	0 (0)	0	0	
pT4	0 (0)	0	0	
PT4	0 (0)	0	0	
Pathological grade (%)***				
Grade 1	11 (36.7)	7	4	0.12
Grade 2	16 (53.3)	5	11	
Grade 3	1 (3.3)	0	1	
Pathological type (%)****				
Urothelial carcinoma	28 (93.3)	12	16	0.45
Adenocarcinoma	1 (3.3)	1	0	
Size (%)				
< 1 cm	4 (13.3)	2	2	0.76
1 cm ≤ < 3 cm	19 (63.3)	9	10	
3 cm ≤ < 5 cm	5 (16.7)	1	4	
≥ 5 cm	2 (6.7)	1	1	
No of bladder tumor (%)				
Solitary	26 (86.7)	11	15	0.59
Multiple	4 (13.3)	2	2	
Recurrence (%)				
No	26 (86.7)	11	15	0.59
Yes	4 (13.3)	2	2	
Clinical presentation (%)				
Macro hematuria	27 (90.0)	12	15	0.67
Micro hematuria	2 (6.7)	1	1	
Miction pain	1 (3.3)	0	1	
Mean follow up period (M) [range]		88.2 [0-306]	76.6 [0-237]	

* Fisher's exact test (two-sided). ** Pathological stage was unknown in two patients. *** Pathological grade was unknown in two patients. **** Pathological type was unknown in one patient. No: number.

鏡的血尿 2 例 (6.7%), 排尿時痛 1 例 (3.3%) であった。膀胱鏡所見では 29 例が乳頭型, 1 例は非乳頭型であり, 26 例 (86.7%) が単発例であった。腫瘍径は 3 cm 未満が 23 例 (76.6%), 3 cm 以上が 7 例 (23.4%) であった。術前尿細胞診検査の結果を後ろ向きに確認しえた 18 例のうち, 陽性を認めたのは 1 例のみであった。

病理組織型は尿路上皮癌が最も多く, 30 歳未満で 12 例 (92.3%), 30 歳以上 35 歳未満で 16 例 (94.1%) であった。その他, 腺癌が 1 例, 病理組織型判定困難が 1 例であった。

筋層浸潤癌は 30 歳未満では認められず, 30 歳以上 35 歳未満で 3 例認められた (P=0.019)。そのうち 2 例は転居に伴う転院のため経過が不明であった。残り 1 例は, 30 歳の男性, 尿細胞診陽性 (class IV) で, 尿路上皮癌, pT2, grade 3, stage II であった。pT2 膀胱癌と診断後, 膀胱温存の希望があり, 再度 TURBT を行った。残存腫瘍は認めず, 挙児希望や妊孕性の問題もあり, 化学療法や放射線照射などの治療は拒否された。3 カ月後, 膀胱内に再発を認め, 根治的膀胱全摘除術を施行した。術後 2 カ月後に骨転移を来とし, 二次化学療法まで施行したが, 全身骨転移, 癌性腹膜炎により術後 1 年で癌死へ至った。

考 察

若年者に発生する膀胱癌は比較的稀である。Lara らは, California Cancer Registry に登録されている 104,974 名の膀胱癌患者のうち 40 歳未満は, 1,688 名 (1.6%) であったと報告している²⁾。また Palumbo らは, 2000~2016 年の Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database より, 20~39 歳膀胱癌の平均年齢調整罹患率は 0.3 (人口 10 万対) であったと報告している⁸⁾。

若年性膀胱癌患者の主訴は, 肉眼的血尿が最多であるが^{3,4)}, 若年者の罹患率の低さから膀胱癌を鑑別診断の第一候補として考えにくい。また, 膀胱鏡検査と比較し, 侵襲の少ない経腹的超音波検査や尿細胞診検査が好まれる傾向にある。Raitanen らは, 成人患者 652 名の検討で, 尿細胞診検査の特異度は 97.6% であったのに対し, 感度は 38.8% と低かったことを報告した⁹⁾。若年者での大規模な報告がないため比較はできないが, 本研究で術前尿細胞診検査の結果を後ろ向きに確認しえた 18 例中, 陽性だった症例は 1 例 (5.6%) のみであった。

若年者における超音波検査に関しては, 有用性を述べている報告が多い^{5,10-12)}。Caione らは, 小児では腹部脂肪が少なく, 筋層が成人と比較的薄いため, 感度が高い可能性を示唆している¹⁰⁾。Lerena らは, 17 歳以下の膀胱癌 6 例で, すべて超音波検査が陽性であったことを報告し, 経過観察においても有用な方法であると述べている¹¹⁾。Dennery らも, 超音波検査の感度が高く, 超音波検査陽性時に膀胱鏡を行うことで, 膀胱鏡の頻度を減らすことができると報告している¹²⁾。小児や若年者の場合は, 全身麻酔下での膀胱鏡を必要とすることがあり, 低侵襲な検査として, 腹部超音波検査と尿細胞診検査の両者を組み合わせることは, 有用なスクリーニング方法であると考えられる。一方で Ozden らは, 膀胱鏡で確定診断となった 214 例の膀胱腫瘍の検討で, 5 mm 以下もしくは前壁腫瘍は, 超音波や CT 検査での検出率が低下すること

を報告しており, 注意が必要である¹³⁾.

若年性膀胱癌の臨床的特徴として単発性, low grade, 筋層非浸潤癌が多く, 予後良好とされている^{3,14)}. 青木らは, 本邦で報告された30歳未満の若年性膀胱癌患者89例の検討で, 単発例87%, grade 2以下81.7%, pT2以上2.2%と報告している¹⁵⁾. またPanerらの総説では, pT2以上の割合が20歳未満で1.8%であったのに対し, 20歳以上30歳未満で3.7%, 30歳以上40歳未満で9.6%と30歳以上での増加を報告している⁶⁾. 本検討では, 単発例86.7%, grade 2以下90.0%, pT2 10.0%であり, 筋層非浸潤性でlow gradeの膀胱癌が大部分を占める結果となったが, 30歳以上でpT2症例が3例認められた. 2例は転居のため追跡困難となり, 1例は根治的膀胱全摘除術を施行したが, 転移を来し癌死を経験した. さらにpT1症例は, 30歳未満で13例中2例(15.4%)であったのに対し, 30歳以上35歳未満で17例中8例(47.1%)と多くみられた. 一方で, pT1全例において再発は認められなかった. PanerらはpT1症例について, 20歳未満で4.3%, 20歳以上30歳未満で0.4%であったのに対し, 30歳以上40歳未満で8.7%と多かったと報告している⁶⁾.

再発は4例(13.3%)に認められ, 1例は前述した膀胱全摘除術後に癌死へ至ったpT2の症例であった. ほかに3例は複数回のTURBT施行後再発なく経過している. そのうちの1例は, 33歳の女性, pTa, grade 2, 単発の膀胱癌症例で, 術後4年に再発を認めた. 諸家の報告や本検討も含め, 若年者の膀胱癌ではlow stage, low gradeの症例が多いが, 非若年者の膀胱癌症例と同様に5年の経過観察は必要と考えられる.

本検討は後ろ向き症例集積研究であり, 喫煙や職業性発癌物質の暴露などのリスクファクターに関しては十分な検討が行えなかった. Comperatらは若年者の喫煙期間が非若年者に比べて短いことがlow gradeの発症率に関連している可能性を示唆しており⁵⁾, 喫煙歴に加え受動喫煙の有無, 家族歴の関与も考えられる. また, 若年性膀胱癌の症例数が少なく, 非若年者の膀胱癌と直接比較して特徴を述べることができなかった. Yosseowitchらは40歳以下(若年群)と65歳以上(非若年群)の膀胱癌を比較し, 筋層非浸潤性癌の無増悪生存期間や無再発生存期間に差が見られなかったと報告している⁷⁾. また, 若年群で最終的に膀胱全摘除術を施行された症例は非若年群と比較し, 有意に少なかったとしている. 一方, 若年群で全摘除術を受けた症例の無病生存期間は, 非若年群と比較し有意に短く, 警戒を促している.

若年者にとってのリスク因子の同定, 膀胱鏡検査や尿細胞診検査に関する対費用効果や, 侵襲度軽減のための腹部超音波検査などの代用検査, 必要経過観察期

間について解明するためにも, 今後の症例の蓄積が望まれる.

結 語

35歳未満に発症する膀胱癌は予後良好の腫瘍特性を持っていたが, 30歳以上の症例では進行癌も存在し, 注意を要すると考えられた.

文 献

- 1) Javadpour N and Mostofi FK: Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. *J Urol* **101**: 706-710, 1969
- 2) Lara J, Brunson A, Keegan TH, et al.: Determinants of survival for adolescents and young adults with urothelial bladder cancer: results from the California cancer registry. *J Urol* **196**: 1378-1382, 2016
- 3) Telli O, Sarici H, Ozgur BC, et al.: Urothelial cancer of bladder in young versus older adults: clinical and pathological characteristics and outcomes. *Kaohsiung J Med Sci* **30**: 466-470, 2014
- 4) Stanton ML, Xiao L, Czerniak BA, et al.: Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases. *Arch Pathol Lab Med* **137**: 1337-1341, 2013
- 5) Comperat E, Larre S, Roupert M, et al.: Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* **466**: 589-594, 2015
- 6) Paner GP, Zehnder P, Amin AM, et al.: Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature and implications for patient management. *Adv Anat Pathol* **18**: 79-89, 2011
- 7) Yosseowitch O and Dalbagni G: Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. *J Urol* **168**: 61-66, 2002
- 8) Palumbo C, Pecoraro A, Rosiello G, et al.: Bladder cancer incidence rates and trends in young adults aged 20-39 years. *Urol Oncol* doi: 10.1016/j.urolonc.2020.06.009. 2020
- 9) Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al.: Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer: an interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* **41**: 284-289, 2002
- 10) Caione P, Patruno G, Pagliarulo V, et al.: Nonmuscular invasive urothelial carcinoma of the bladder in pediatric and young adult patients: age-related outcomes. *Urology* **99**: 215-220, 2017
- 11) Lerena J, Krauel L, Garcia-Aparicio L, et al.: Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents: six-case series and review of the literature. *J Pediatr Urol* **6**: 481-485, 2010
- 12) Dennery MP, Rushton HG and Belmn AB: Sonography for the detection and follow-up of the primary

- non sarcomatous bladder tumors in children. *Urology* **59**: 119-121, 2002
- 13) Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, et al.: Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. *Urology* **69**: 889-892, 2007
- 14) Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, et al.: Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* **94**: 311-316, 2004
- 15) 青木悠介, 平松一平, 下山博史, ほか: 若年性膀胱尿路上皮癌の3例. *泌尿器外科* **30**: 1045-1048, 2017

(Received on October 7, 2020)
(Accepted on February 23, 2021)