

回腸導管内再発を来たした尿路上皮癌の1例

千菊 敦士*, 西山 博之, 清水 崇, 渡部 淳
 宗田 武, 神波 大己, 吉村 耕治, 兼松 明弘
 中村英二郎, 賀本 敏行, 小川 修
 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室

A CASE REPORT: RECURRENCE OF UROTHELIAL CANCER IN AN ILEAL CONDUIT

Atsushi SENGIKU, Hiroyuki NISHIYAMA, Takashi SHIMIZU, Jun WATANABE,
 Takeshi SODA, Tomomi KAMBA, Koji YOSHIMURA, Akihiro KANEMATSU,
 Eijiro NAKAMURA, Toshiyuki KAMOTO and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 48-year-old man presented complaining of lower abdominal pain, and was diagnosed with invasive bladder cancer. After neoadjuvant chemotherapy, cystoprostatectomy and ileal conduit diversion were performed. At 53 years of age, bladder cancer recurred in the upper urinary tract and he underwent complete urinary tract extirpation. Histological examination revealed a urothelial carcinoma in an ileal conduit. Three years later, a local recurrence led to combined modality therapy including chemotherapy and radiotherapy. He is receiving maintenance chemotherapy for metastatic tumors. Urothelial carcinoma arising in an ileal conduit after radical cystectomy for bladder cancer is infrequently reported. To our knowledge, only 12 cases, including ours, have been reported.

(Hinyokika Kyo 55 : 345-348, 2009)

Key words : Recurrence in an ileal conduit, Urothelial cancer

緒 言

尿管 S 状結腸吻合術後の後期合併症として、尿管腸管吻合部に腺癌が二次発生しやすいことは広く知られている。しかしながら、遊離腸管を利用した尿路変向術後に、利用した腸管内に腫瘍の発生をみることは稀である。今回、われわれは、尿路上皮癌に対して根治的膀胱全摘術および回腸導管造設術施行後に、上部尿路再発を繰り返し、最終的に回腸導管内再発を来たした1例を経験したので報告する。

症 例

患者：48歳，男性
 主訴：右下腹部痛
 職業：会社員（塗装業）
 嗜好：喫煙歴あり（15本/日，28年間）
 現病歴：1998年，浸潤性膀胱癌（UC，cT3bN0M0，G2）に対し，術前補助化学療法（MEC：methotrexate 30 mg/m² day 1, epirubicin 50 mg/m² day 2, 3, cisplatin 50 mg/m² day 2, 3）2コース施行後，膀胱全摘除術および回腸導管造設術施行。病理組織診断は pT1, G2 であった。2000年に左尿管に再発を認め、

左腎尿管摘出術を施行（UC，pT2，G1）。2001年右尿管中部に単発の腫瘍の再発を認め、患者の希望および単発であることより尿管部分切除術を施行した（UC，G2，pT1）。2003年に右上部尿管に再発を認めたため、右腎尿管摘出術および回腸導管摘出術目的で入院とな



Fig. 1. Loopography reveals a filling defect of the right ureter (black arrow) and the ileal conduit (white arrow).

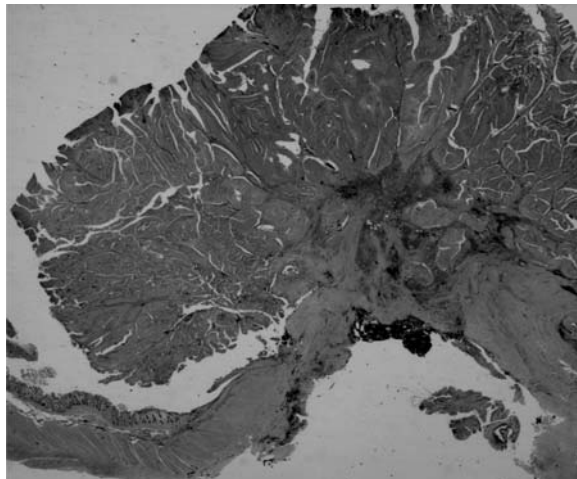
* 現：天理よろづ相談所病院泌尿器科

る。

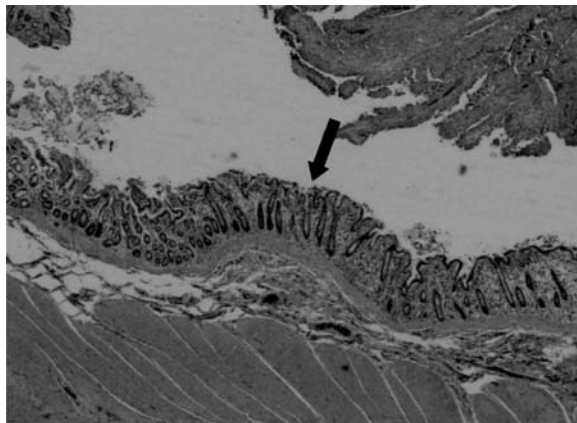
入院時所見：身長 180 cm, 体重 72 kg. 体温 37.4°C, 血圧 158/84 mmHg, 脈拍82回/分. 右肋骨脊柱角に叩打痛を認めた. 血液検査上, WBC 6,800/



a



b



c

Fig. 2. a : Macroscopically, a tumor is located in the middle of the ureter (black arrow) and at the blind end in an ileal conduit (white arrow). b : Microscopic view of the tumor shows transitional cell carcinoma and ileal muscle invasion. c : Carcinoma in situ is seen in an ileal conduit (arrow).

mm, Hb 11.81 mg/dl, BUN 26 mg/dl, Cr 2.8 mg/dl, CRP 19.0 mg/dl. 超音波断層法検査および CT にて右水腎症を認めた. また尿細胞診は class 4 であった.

入院後経過：右水腎症にともなう腎盂腎炎の診断のもと, 右腎瘻を造設した. 順行性腎盂尿管造影にて右中部尿管 L4 レベルに途絶を認め右尿管腫瘍の再発と診断した. また導管造影では導管の陰影欠損も認め, 導管内の腫瘍も疑われた (Fig. 1). 全身状態が安定した後, 2003年4月, 右腎尿管および回腸導管摘出術施行. 回腸導管は骨盤底に強固に癒着しており, 摘出時に一部に損傷を認めた. 手術時間は6時間15分, 出血量 800 ml であった. 摘出標本では, 右中部尿管および回腸導管内に腫瘍を認めた (Fig. 2a). 病理学的検査にて, 両者とも移行上皮癌であり, 回腸導管内腫瘍は筋層まで浸潤していた. 腫瘍周囲には上皮内癌の所見を認めた (Fig. 2b). また同時に摘出した右腎門リンパ節は陰性であった. 術後より透析導入となった. また, 術後6日目より熱発および右下腹部痛を認め, 試験開腹術を施行したところ, 虫垂損傷を認めた. 再手術後60日目にドレーン抜去となり, 68日目に退院となった.

退院後経過：2007年右下腹部に圧痛を伴う腫瘍を触知し, CT にて骨盤内右側に径約 6 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 3). 肝・肺を含め他臓器に転移は認めなかった. 尿路上皮癌の局所再発の診断のもと, 全身化学療法 (epirubicin: 50 mg/m² day 1, cisplatin: 50 mg/m² day 2, 3) を施行した. 抗がん剤投与後1時間目に透析を施行した. 2コース終了時点では PR を得たが, 3コース目では NC となったため, gemcitabine 単剤療法 (1,000 mg/body, 4週周期) に変更したが, 腫瘍径の変化は認めなかった. 新規病変も出現していないことより, 残存腫瘍を右外腸骨動脈とともに合併切除し, 右外腸骨動脈は人工血管にて再建した (手術時間10時間55分). 術後に腫瘍床に補助的に放射線治療 (40 Gy) を施行した. その後9カ月目に腹壁・肝臓転移再発を来し, GT 療法 (gemcitabine: 2,000



Fig. 3. Abdominal CT scan shows an intrapelvic mass 6 cm in diameter.

Table 1. Cases of recurrent urothelial carcinoma in an ileal conduit

	Age (yr)/sex	Upper tract recurrence (yes/no)	Recurrence in an ileal conduit			Pathology		Prognosis
			Recurrence site	Period after cystectomy (yr)	Period after upper tract recurrence (yr)	Bladder	Conduit	
Soloway, et al.	71/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	1.5	0	TCC	TCC	4 yr DOD
Soloway, et al.	53/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	1	0	TCC	TCC	4 yr DOD
Grabstald, et al.	52/M	No	Stoma	4	—	Carcinoma	Carcinoma	4 yr NED
Banigo, et al.	69/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	3	1	TCC	TCC	4 yr NED
Allan, et al.	56/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	1	0	TCC	TCC	Unexplained
Wajzman, et al.	57/M	Yes	Ileal loop	6	3	TCC	TCC	7 yr NED
Rubin, et al.	68/F	No	Ileal loop	6.5	—	TCC	TCC	7 yr DOD
Curran, et al.	66/F	Yes	Ileal loop	4	0	TCC	TCC	Unexplained
Roberts, et al.	69/F	No	Ileal loop	0.3	—	TCC	TCC	8 mo NED
Rosvanis, et al.	73/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	5	0	TCC	TCC	6 yr NED
Shioji, et al.	67/M	Yes	Ureteroileal anastomosis	0.9	0.5	TCC	TCC	1.5 yr DOD
Present case	48/M	Yes	Ileal loop	5	3	TCC	TCC	9 yr AWD

mg/body day 1, paclitaxel: 175 mg/m² day 2) を施行した。副作用としては、骨髄抑制 (grade 2), 末梢神経障害 (grade 2), 肝機能障害 (grade 1) を認めたが, 効果として PR を得ており, 現在 GT 療法を継続中である。

考 察

尿管 S 状結腸吻合術後の合併症として尿管腸管吻合部に腺癌が高頻度に発生することは広く知られており, 1929年に Hammer が最初に報告して以来200例以上の報告がある¹⁾。一方, 遊離回腸を用いた尿路変向術後の回腸導管内に腫瘍が発生することは稀である。尿路上皮癌 (移行上皮癌) に対する根治的膀胱全摘術および回腸導管造設術後に回腸導管内に移行上皮癌の発生を認めた報告について今回われわれが集計したところ, 本邦, 海外あわせて自験例は12例目であった (Table 1)³⁾。年齢は中央値67.5歳 (48~73)。男: 女=9:3であった。膀胱全摘後から回腸導管内腫瘍の発生までの期間としては, 平均3.2年 (0.3~6.5) であった。膀胱全摘後の上部尿路再発を認めた症例は12例中9例であり, 9例中5例は同時発症であり, 残り4例でも上部尿路再発から回腸導管内再発までは平均1.8年であった。自験例以外の11例の再発部位は尿管導管吻合部が6例, 導管内が4例, ストマ部が1例であった。導管内再発した症例のうち, 本症例のように尿管吻合部より盲端側に再発した症例は1例のみであった。導管内再発4例の治療としては, 導管全摘除が3例, 導管部分切除が7例 (うち2例は化学療法を追加) であり, 残りの1例は剖検例であった。回腸導管内再発後の予後としては, 記載のある11例中3例に再発をみとめている。再発部位は肺転移1例, 尿管再発1例, 局所再発を来した症例は自験例のみであった。

尿路変向術に利用した腸管内に腫瘍が発生する機序としては, 播種と二次発癌とが考えられている。二次発癌として最も有名であるのは, 上述の尿管 S 状結腸吻合術後尿管腸管吻合部に発生する腺癌である。この機序としては, 糞便と尿が混じることで生成されるニトロサミンによる発癌説や, 異なる種類の粘膜同士が吻合されることで炎症性変化が起こり癌化につながる説などが提言されている^{1,8-10)}。また, 遊離腸管内に腫瘍が発生する例としては, 良性疾患にて尿路変向術を施行した後に遊離回腸に腫瘍が発生する場合や, 尿路変向術の契機となった時の腫瘍と異なる組織型の腫瘍を遊離回腸内に認める症例も報告されている。Austin ら²⁾は2004年にこのような症例81例を集計しており, 組織型は腺癌 (48例, 59%) が最も多く, ついで移行上皮癌 (7例, 9%), 扁平上皮癌 (6例, 7%), その他カルチノイドなどの神経内分泌腫瘍や腺腫など (20例, 25%) が含まれると報告した。興味深い点は, 発症時期は尿路変向術後中央値で17年 (0.25~40年) と, 長期間経過した後に発生する傾向があり, Austin らは二次発癌による可能性を指摘している。今回われわれが集計したような移行上皮癌に対する根治的膀胱全摘・回腸導管術後の移行上皮癌の再発では, 術後短期間での再発であり, 二次発癌よりは播種が考えやすいと思われる。今後分子マーカーを利用し, 回腸導管内の腫瘍が尿路上皮腫瘍と起源が同じであるかどうかを検討することは興味深い点である。いずれにせよ, 遊離腸管を利用した場合でも, 頻度は低いながら, 播種および二次発癌により遊離腸管内に腫瘍の発生を認める可能性があることは十分に認識し, 長期間の経過観察は必要であろう。

本症例では, 全尿路を摘出した後, 維持透析中に局所再発を来した。透析患者に対する化学療法の薬物動態についてはいまだ不明な点が多く, メニューや投

与量の決定に苦慮する。本症例で透析導入後に用いた抗癌剤は epirubicin, cisplatin, gemcitabine, paclitaxel の4剤であるが, methotrexate はその透析性は良好なものの, 治療域と中毒域が近接しており投与に際しその血中濃度は十分注意する必要がある⁴⁾ 使用しなかった。epirubicin は腎排泄型でないため, 減量は行わず 50 mg/m² で使用した。cisplatin は投与後速やかに血漿蛋白と結合し透析で除去されにくくなるため, cisplatin 投与の際には投与後早期の透析が推奨されている⁵⁾。投与量についても報告は様々で, 減量を勧める報告は多く, 本症例でも通常量の半量である 50 mg/m² で投与し, 投与後1時間以内に透析を開始した。また透析患者への新規抗癌剤の使用例としては, gemcitabine について報告が散見され^{6,7)}, 代謝産物のほぼすべてが腎排泄であり透析性も良好とされている。一方 paclitaxel は胆汁排泄であり, 透析患者にも投与可能と思われる。しかし, 透析患者に対して gemcitabine, paclitaxel 併用 (GT 療法) 例の報告は会議録レベルで1例報告されるのみであった。われわれは, gemcitabine 単剤にて重篤な副作用がなかったこと, paclitaxel が胆汁排泄であること, すでに既存の抗がん剤は投与し再発していること, 透析患者への GT 療法の報告がないことなどを十分に患者に情報提供を行い, 患者および家人の強い要望のもと GT 療法を行っている。なお透析は gemcitabine 投与後4時間以内としている。今後, 透析患者に対しても慎重に適応を検討しながら症例の蓄積が待たれるところと思われる。

結 語

膀胱癌に対する根治的膀胱全摘術後に両側上部尿路再発を繰り返した後に, 回腸導管内再発を来した1例を経験した。回腸導管内に発生する腫瘍は, 二次性癌と播種の可能性があるが, 本症例は臨床経過から播種である可能性が強く示唆された。また, 透析患者に対する化学療法の薬物動態についてはいまだ不明な点が多いが, 患者の全身状態をみながら慎重に適応を検

討し, 治療方針を決定するべきと思われた。

引 用 文 献

- 1) Kälble T, Tricker AR, Friedl P, et al.: Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol* **144**: 1110-1114, 1990
- 2) Austen M and Kälble T: Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. *J Urol* **172**: 831-838, 2004
- 3) Ide H, Kikuchi E, Shinoda K, et al.: Carcinoma *in situ* developing in an ileal neobladder. *Urology* **69**: 576.e9-11, 2007
- 4) 徳永 仁, 菊川浩明, 西 一彦, ほか: 慢性腎不全を伴った尿路上皮腫瘍に対する血液透析併用 M-VAC 療法時の薬物体内動態. *癌と治療* **27**: 2079-2085, 2000
- 5) 平田純生, 加藤禎一, 金昌男雄, ほか: 抗がん剤. *月刊薬事* **41**: 721-734, 1999
- 6) Masumori N, Kunishima Y, Hirobe M, et al.: Measurement of plasma concentration of gemcitabine and its metabolite dFdU in hemodialysis patients with advanced urothelial cancer. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 182-185, 2008
- 7) Kiani A, Kohne CH, Franz T, et al.: Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* **51**: 266-270, 2003
- 8) Stewart M, Hill MJ, Pugh RC, et al.: The role of N-nitrosamine in carcinogenesis at the ureterocolic anastomosis. *Br J Urol* **53**: 115-118, 1981
- 9) Filmer RB and Spencer JR: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. *J Urol* **143**: 671, 1990
- 10) Gregoire M, Kantoff P and DeWolf WC: Synchronous adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder associated with augmentation: case report and review of the literature. *J Urol* **149**: 115-118, 1993

(Received on November 12, 2008)

(Accepted on January 26, 2009)