

術前検査で筋層浸潤が疑われたが TURBT により 完全切除し得た巨大筋層非浸潤性膀胱癌の 1 例

藤本 健尊¹, 坂元 宏匡¹, 中嶋 正和¹, 今井 一登¹

赤羽 瑞穂¹, 桜井 孝規², 青山 輝義¹

¹関西電力病院泌尿器科, ²関西電力病院病理診断科

COMPLETE TRANSURETHRAL RESECTION OF LARGE NON- MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER PREOPERATIVELY SUSPECTED TO BE MUSCLE-INVASIVE DISEASE : A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Takeru FUJIMOTO¹, Hiromasa SAKAMOTO¹, Masakazu NAKASHIMA¹, Kazuto IMAI¹,
Mizuho AKAHANE¹, Takaki SAKURAI² and Teruyoshi AOYAMA¹

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Diagnostic Pathology, Kansai Electric Power Hospital

A 69-year-old man presented with gross hematuria. Cystoscopy revealed a large papillary tumor occupying the bladder. Magnetic resonance imaging showed a large bladder tumor more than 8cm in maximum diameter, suspected to be muscle-invasive disease. We performed the 1st transurethral resection of bladder tumor (TURBT) for the main purpose of pathological confirmation. Histopathological findings of the resected specimens showed urothelial carcinoma, low grade pTa. We performed subsequent treatments with TURBT twice, resulting in complete resection. The histopathological findings showed the same results as those of the 1st TURBT conclusively, which was consistent with non-muscle-invasive bladder cancer. He received intravesical instillation of pirarubicin eight times in total and has remained free from recurrence for more than 26 months after the final TURBT.

(Hinyokika Kiyo 67 : 37-41, 2021 DOI: 10.14989/ActaUroJap_67_1_37)

Key words : Large bladder tumor, Non-muscle-invasive bladder cancer, TURBT

緒 言

膀胱癌に対する治療の第一選択は TURBT であり、病理学的に筋層浸潤が確認できない限りは完全切除を目指すことが基本である。しかし、巨大膀胱癌においては、出血量と手術時間の点で根治的な TURBT も侵襲性が高い¹⁾。実際に、最大径 8 cm を超える巨大膀胱癌を TURBT で完全切除した症例報告は少ない^{2,3)}。

今回、術前に筋層浸潤が疑われたが、複数回の TURBT とピラルビシン膀胱内注入にて長期無再発を得られた最大径 8 cm を超える巨大筋層非浸潤性膀胱癌の 1 例を経験したので、文献的考察も交えて報告する。

症 例

患 者 : 69歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 脳出血 (右半身麻痺), 手術歴なし

生活歴 : 喫煙歴あり (20~59歳, 40本/日)

職業歴 : 会社員, 染料や化学薬品などを取り扱ったことはない

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 7 日前より認める肉眼的血尿の精査目的に当科紹介となった。

入院時現症 : 身長 171 cm, 体重 72 kg

検査所見 :

血液生化学 : WBC 7,300/ μ l (好中球数 4,290/ μ l, リンパ球数 2,270/ μ l), RBC 559万/ μ l, Hb 16.1 g/dl, Plt 25.6万/ μ l, Cre 0.82 mg/dl, BUN 13.5 mg/dl

尿検査所見 : 潜血 3+, 白血球 +, RBC $\geq$ 100/HPF, WBC 10~19/HPF, 細菌 -

尿細胞診 : Class III

画像所見 :

膀胱鏡検査 : 膀胱内に充満する乳頭型腫瘍を認めた。

骨盤造影 MRI 検査 : 後壁から左側壁を中心に内腔へ突出するように大きく発育する最大径 8.8 cm の有茎性腫瘍を認めた。主腫瘍以外に右側壁に腫瘍性病変を認めた。腫瘍の主座と思われる左尿管口付近におい

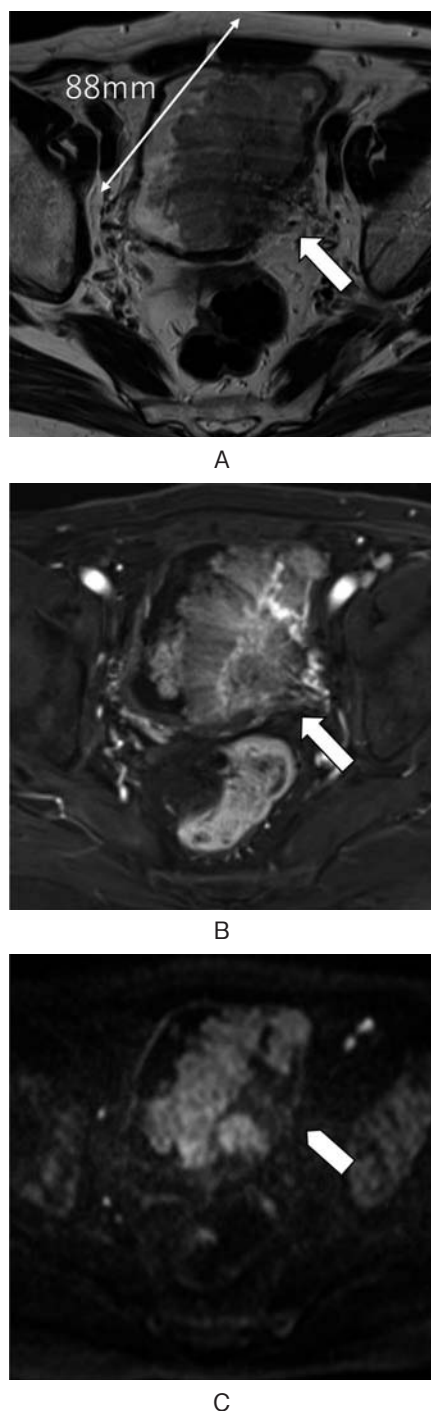


Fig. 1. MRI at diagnosis. (A) T2-weighted imaging, and (B) dynamic contrast-enhanced imaging. A large tumor is located by the left ureteral orifice, with suggested interruption of the low-signal-intensity line representing the integrity of the muscularis layer (white arrows). (C) Diffusion-weighted imaging shows a low-signal-intensity stalk in the hyperintense tumor (arrow head).

て、T2 強調画像およびダイナミック造影検査で筋層を示す低信号層に一部途絶を認めた (Fig. 1A, B). 一方、拡散強調画像では、筋層非浸潤の特徴である腫瘍茎の低信号域は残存していた (Fig. 1C).

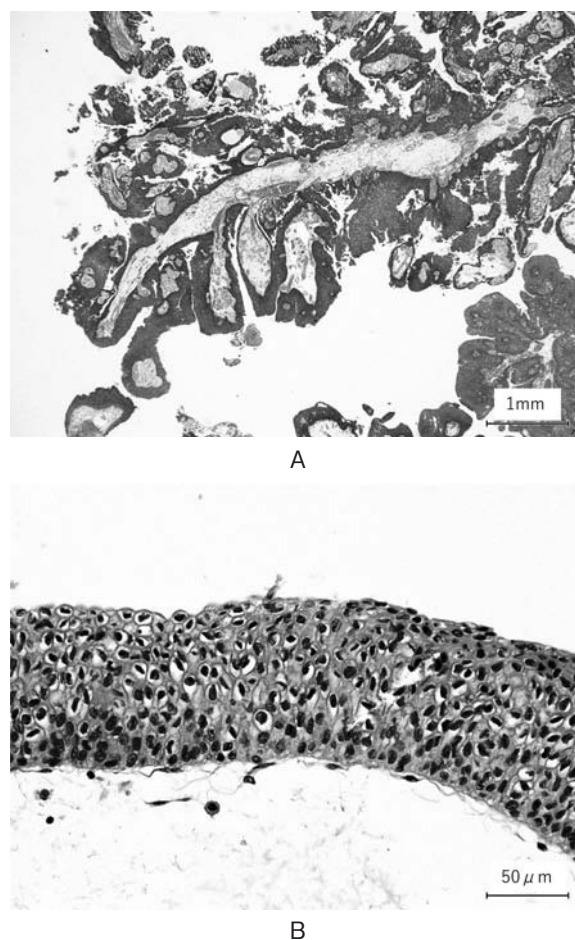


Fig. 2. Histopathological findings of the tumor specimens show low-grade papillary urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining, (A) $\times 20$ and (B) $\times 200$, respectively). (A) Papillary structures with relatively orderly appearance, and (B) mild nuclear irregularity and pleomorphism are identified.

胸腹部単純 CT 検査：明らかなリンパ節腫大や遠隔転移は認められなかった。また、両腎とも水腎症は認められなかった。

臨床経過：上記検査所見から、膀胱癌 cT2N0M0 を疑い、組織型および最深達度の評価目的に2017年9月X日全身麻酔下に TURBT を施行した (手術時間：85分)。膀胱内に腫瘍が充満していたため、腫瘍の茎が確認できず、広基性腫瘍の可能性が否定できなかった。また、主腫瘍の周囲に小さな有茎性乳頭型腫瘍を認めた。完全切除は困難と考えられ、表層中心の腫瘍および深部の腫瘍に分けて腫瘍を可及的に切除し標本を回収した。右尿管口は確認できたが、左尿管口は確認できなかった。病理組織診結果は、低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (urothelial carcinoma (UC), low grade (LG), pTa) であった。術前画像検査では筋層浸潤癌の可能性を疑っていたが、筋層浸潤の有無を組織学的に確認できなかったため、筋層浸潤の確認または完全切除を達成できるまで TURBT を繰り返す方

針とした。

可及的な腫瘍切除と筋層浸潤の有無を再評価する目的で、2017年9月X+7日に2度目のTURBTを施行した(手術時間:254分)、大部分の腫瘍切除を行い、完全切除可能と判断したが、手術が長時間となり、終了とした。病理組織診結果は、UC, LG, pTaであった。2017年10月に3度目のTURBTを行い(手術時間:111分)、肉眼的に完全切除を達成した。病理組織診結果はUC, LG, pTaであった(Fig. 2)。以上の所見を踏まえ、膀胱癌 pTaN0M0の最終診断となった。

術後ピラルビシン 30 mg 膀胱注入療法を計8回施行した。2018年1月に膀胱鏡検査で左尿管口付近に発赤の強い不整粘膜を認め、尿細胞診も class III を示していた。再発の可能性を否定できなかったため同2月にTURBTを施行した、病理組織診検査では悪性所見を認めなかった。最終TURBT後26カ月、尿細胞診は陰性を維持しており、明らかな再発所見なく経過している。

考 察

今回、術前の画像検査で筋層浸潤が疑われたが、複数回のTURBTとピラルビシン膀胱内注入療法により完全切除でき、長期無再発を得られている巨大筋層非浸潤性膀胱癌の1例を経験した。

一般的に膀胱癌はサイズの増大に伴い筋層浸潤の可能性が高くなると報告されており⁴⁾、実際に本報告のように最大径8 cmを超える巨大筋層非浸潤性膀胱癌の報告は少ない^{2,3)}。

進藤ら⁵⁾は腫瘍径50 mm以上を基準の1つとし、TURBTによる完全切除を試みた巨大膀胱腫瘍の7症例を報告している。腫瘍径は50~95 mm(中央値67 mm)で、7例中5例が筋層非浸潤性膀胱癌であったと報告しているが、病理結果の多くはpT1またはhigh gradeであり、本症例のようなpTa, low gradeの巨大筋層非浸潤性膀胱癌は少なかった。

膀胱癌の筋層浸潤の評価にはMRI検査が有用とされている⁶⁾。さらに近年ではMRIのT2強調画像、拡散強調像、ダイナミック造影像の所見から5段階のカテゴリー分類で筋層浸潤の確率を評価するVesical Imaging-Reporting And Data System(以下VI-RADS)が報告され、MRI検査での局所診断の標準化が期待されている^{7,8)}。VI-RADSでは、腫瘍の信号・造影効果が筋層外へ及ぶ場合をカテゴリー5、筋層内へ及ぶ場合をカテゴリー4、筋層へ及んでいない場合はカテゴリー3以下に分類される。拡散強調像で低信号を呈する粘膜下層(stalkまたはinner layerと表現される)が保たれている場合はカテゴリー2以下に分類され、さらに腫瘍径が1 cm以下の場合はカテゴリー1とな

る。本症例はカテゴリー4に相当する筋層浸潤が疑われたが、stalk所見も認められた。奥村ら³⁾は本症例と同様にMRI T2強調像で筋層浸潤が疑われた最大径83 mmの巨大膀胱腫瘍を報告しているが、MRI拡散強調像でのstalk所見が筋層非浸潤の判断に有用であったと論じている。膀胱癌におけるMRI診断では、撮影時の十分な膀胱拡張が正確な診断に重要で、拡張が不十分な場合はoverstagingにつながりえる⁷⁾。腫瘍が巨大な場合、腫瘍体積の影響で十分な膀胱拡張を得られない可能性がある。本症例では膀胱拡張が得られた状態でMRIを再検することでoverstagingを回避できた可能性がある。また、尿管口付近や膀胱頸部付近の腫瘍では解剖学的特徴からスコアリングの不一致が診断医間で生じやすいとも述べる報告もある⁹⁾。本症例は腫瘍の主座が左尿管口付近であり影響を受けた可能性がある。

膀胱癌においては、前立腺癌におけるPSAのような病勢を反映する明確な腫瘍マーカーが存在しない。一方、近年では好中球・リンパ球比(NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio)は抗腫瘍免疫の観点で予後に関連するバイオマーカーとして注目されており、膀胱癌においてもNLRと予後に関する報告が散見される^{10,11)}。Celikら¹²⁾は3 cmを超える膀胱癌症例を解析し、筋層非浸潤性膀胱癌では筋層浸潤性膀胱癌と比べて有意にNLR値が低かったと報告しており、NLRが術前の筋層浸潤の予測にも使用できる可能性を示している。本症例では、術前の採血検査ではNLR 1.89と低値であり筋層非浸潤性膀胱癌の特徴を示していた。

本症例では、初回TURBTの病理組織診断が低異型度であった。一般的に筋層浸潤癌が低異型度を示すことは稀であり¹³⁾、低異型度膀胱癌では病期進展の可能性が低いとされているため¹⁴⁾、筋層非浸潤性の可能性を考慮し、TURBTによる完全切除をすすめる方針とした。TURBT時に止血困難となる出血は認めなかったが、完全切除に長時間かつ複数回のTURBTが必要となった。Kanoら²⁾は術前の動脈塞栓術による腫瘍縮小により安全にTURBTで完全切除できた巨大膀胱癌の症例を報告しており、本症例においても有用であった可能性がある。

巨大筋層非浸潤性膀胱癌に対するTURBT後の治療およびフォローアップに関する明確な基準はない。本邦のガイドライン¹⁵⁾に従うと、本症例は3 cm以上、多発という点で中リスク群に分類される。一方、Luらが報告するノモグラム¹⁶⁾では、腫瘍径が再発率に与える影響は大きく、同じ3 cm以上の腫瘍でも、3 cmの腫瘍と8 cm以上の腫瘍では2年再発率が約30~40%異なる。よって、本症例では高リスクに準じてBCG膀胱内注入療法を考慮すべきであった可能性

Table 1. Clinical features between non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer

	Non-muscle invasive	Muscle invasive	Present case
The rate of gross hematuria (%) ¹⁹⁾	high (84.2%) (P=0.03)	very high (89.8%)	gross hematuria (+)
The rate of tumor size ≥ 3 cm (%) ²⁰⁾	low (15.8%) (P<0.001)	high (70%)	8.8 cm
The rate of hydronephrosis (%) ²⁰⁾	low (7.9%) (P<0.001)	high (44%)	hydronephrosis (-)
NLR (mean $\pm$ SD) ¹²⁾	low (3.44 $\pm$ 2.0) (P<0.001)	high (4.65 $\pm$ 2.8)	1.89
MRI findings ⁷⁾			
low SI line	uninterrupted	interrupted	interrupted
stalk or inner layer	present	absent	present
Histological grading ¹³⁾	LG/HG	HG	LG

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, SI: signal intensity, LG: low grade, HG: high grade.

がある。また、筋層非浸潤性膀胱癌では遠隔転移を来すリスクはきわめて少なく、本邦のガイドライン¹⁵⁾でも遠隔転移の検索に関しては言及されていない。しかし、本症例のような pTa, low grade の膀胱癌でも遠隔転移を来した例は報告されている¹⁷⁾。TUR 時の腫瘍細胞の血管内播種が遠隔転移の要因として推察されており^{17,18)}、特に腫瘍が巨大な場合は長時間の TURBT となるため、そのリスクは高くなる可能性がある。よって、巨大筋層非浸潤性膀胱癌では、膀胱および上部尿路再発のみならず遠隔転移の可能性も考慮したフォローアップが望ましいと思われる。

筋層非浸潤性膀胱癌と筋層浸潤性膀胱癌の特徴を Table 1 にまとめた^{7,12,13,19,20)}。本症例のように画像診断のみでは筋層浸潤の判断が困難な巨大膀胱癌においては、NLR や組織異型度なども考慮し、より多面的に診断および治療を行うことが望ましい。

結 語

術前検査で筋層浸潤が疑われたが複数回の TURBT にて完全切除できた巨大筋層非浸潤性膀胱癌の 1 例を経験した。MRI 所見から筋層浸潤と断定せず、初回の TURBT によって得た病理組織情報も加味し筋層非浸潤性である可能性を考慮することで、適切な診断および治療に至った。

文 献

- 1) Hamasaki T, Suzuki Y, Tomita Y, et al.: Efficacy of transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) for huge bladder cancer. *J Nippon Med Sch* **77**: 190-194, 2010
- 2) Kano H, Miwa S, Koshida K, et al.: Successful treatment of a large superficial bladder cancer with neoadjuvant arterial infusion chemotherapy: a case report. *Case Rep Oncol* **11**: 383-387, 2018
- 3) 奥村みず穂, 永草大輔, 赤坂正明, ほか: MRI の Inchworm sign が筋層非浸潤膀胱癌の診断に有用であった巨大膀胱腫瘍の 1 例. *恵寿総合病院医学雑誌* **7**: 40-43, 2019
- 4) Xie HY, Zhu Y, Yao XD, et al.: Development of a nomogram to predict non-organ-confined bladder urothelial cancer before radical cystectomy. *Int Urol Nephrol* **44**: 1711-1719, 2012
- 5) 進藤哲哉, 橋本浩平, 酒井 茂, ほか: 巨大膀胱腫瘍に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術の意義に関する検討. *泌尿器外科* **26**: 1411-1414, 2013
- 6) Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al.: Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics* **32**: 371-387, 2012
- 7) Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al.: Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* **74**: 294-306, 2018
- 8) Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al.: Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* **3**: 306-315, 2020
- 9) Wang H, Luo C, Zhang F, et al.: Multiparametric MRI for bladder cancer: validation of VI-RADS for the detection of detrusor muscle invasion. *Radiology* **291**: 668-674, 2019
- 10) Vartolomei MD, Porav-Hodade D, Ferro M, et al.: Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* **36**: 389-399, 2018
- 11) Viers BR, Boorjian SA, Frank I, et al.: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol* **66**: 1157-1164, 2014

- 12) Celik O, Akand M, Keskin MZ, et al. : Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20** : 652-656, 2016
- 13) Jones JS : Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). In : Campbell-Walsh Urology. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. 11th ed, pp 2205-2208, Elsevier, Philadelphia, 2015
- 14) Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. : Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer : a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* **72** : 801-813, 2017
- 15) 日本泌尿器科学会編 : 膀胱癌診療ガイドライン (2019年版). 医学図書出版株式会社, 東京, 2019
- 16) Lu M, Cheng S, Zhou Q, et al. : Predicting recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer (Ta-T1) : a study based on 477 patients. *Medicine* doi:10.1097/MD.00000000000016426, 2019
- 17) Sano T, Hamada S, Haitani T, et al. : Lung metastasis of Ta bladder cancer : a case report and literature review. *Korean J Urol* **54** : 271-273, 2013
- 18) 笥 善行, 西尾恭規, 橋村孝幸, ほか : 表在性膀胱癌の浸潤・転移に関する臨床病理学的解析. *泌尿紀要* **38** : 783-788, 1992
- 19) Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. : Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* **117** : 783-786, 2016
- 20) Liu S, Xu F, Xu T, et al. : Evaluation of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) scoring system in predicting muscle invasion of bladder cancer. *Trans Androl Urol* **9** : 445-451, 2020

(Received on July 15, 2020)

(Accepted on September 14, 2020)