

続発性不妊症の精査を契機に隆起性病変として 発見された増殖性膀胱炎の1例

岡本 圭太¹, 古城 公佑^{2,3}, 黒部 匡広^{1,2}, 中里 宜正⁴
稲井 広夢¹, 内田 克紀^{1,5}, 宮崎 淳⁵, 高山 達也^{1,2,5}

¹国際医療福祉大学病院腎泌尿器外科, ²国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

³筑波大学附属病院泌尿器科, ⁴国際医療福祉大学病院病理部

⁵国際医療福祉大学医学部腎泌尿器外科学

A CASE OF PROLIFERATIVE CYSTITIS DISCOVERED AS PROTRUDING LESION DURING INSPECTION OF SECONDARY INFERTILITY

Keita OKAMOTO¹, Kosuke KOJO^{2,3}, Masahiro KUROBE^{1,2}, Yoshimasa NAKAZATO⁴,
Hiromu INAI¹, Katsunori UCHIDA^{1,5}, Jun MIYAZAKI⁵ and Tatsuya TAKAYAMA^{1,2,5}

¹The Department of Urology, International University of Health and Welfare Hospital

²Reproduction Center, International University of Health and Welfare Hospital

³The Department of Urology, University of Tsukuba Hospital

⁴The Department of Pathology, International University of Health and Welfare Hospital

⁵The Department of Urology, International University of Health and Welfare

A 42-year-old man visited our hospital complaining of secondary infertility. An abdominal ultrasonography screening incidentally revealed a protruding lesion in the bladder. As the lesion extended from the prostatic urethra and bladder neck, there was a possibility of ejaculation dysfunction after resection of the lesion. Therefore, with the patient's informed consent, sperm cryopreservation was conducted for fertility preservation, and subsequently histological examination was performed by partial transurethral resection of bladder tumor. The pathological findings were proliferative cystitis including all three subtypes (glandularis, cystica, and papillary). Cyclooxygenase-2 immunostaining was positive in cytoplasm; weakly positive in cystic and papillary lesions, and strongly positive in glandular lesions. According to a literature review of massive proliferative cystitis, the patient was the 77th case in Japan. Novel postoperative immunological pharmacotherapies with cyclooxygenase-2 inhibitors have been introduced in recent years.

(Hinyokika Kiyo 70 : 167-171, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_6_167)

Key words : Proliferative cystitis, TURBT, Secondary infertility, Fertility preservation, COX-2

緒 言

増殖性膀胱炎は隆起性病変として観察されることは比較的稀である¹⁾。初期治療は経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) が最多で、薬物治療など侵襲の低い治療で改善した症例もある一方で、エビデンスのある有効な治療法はない。

今回われわれは続発性不妊症の精査を契機に発見され、Cyclooxygenase-2 (COX-2) 免疫染色が陽性を示した増殖性膀胱炎の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 : 42歳, 男性

主 訴 : 第二子希望

現病歴 : 27歳時に当時26歳の妻と結婚し, 30歳時に3年来の挙児希望のため夫婦で当院リプロダクション

センターを受診した。精液検査は基準範囲内であり, 原因不明の不妊症であったが, 妻に対する卵管造影後まもなく自然妊娠により第一子を得た。32歳頃から第二子を希望したが不妊のため, 42歳時に当院リプロダクションセンターを再診し, 原因不明の続発性不妊症と診断された。この際, 男性因子スクリーニング目的の腹部超音波検査で膀胱内に病変を偶然指摘されたため, 当院泌尿器科へ紹介され受診した。

既往歴 : 27歳時 膀胱腫瘍 (肉眼的血尿を契機に発見され TURBT を当院で施行。病理結果は増殖性膀胱炎であった。)

その他, 健康診断で異常指摘はなかった。

内服歴 : 特になし

生活歴 : 喫煙10本/日×7年 (20~26歳), 飲酒ビール1缶/日

尿沈渣 : RBC 1~5/HPF, WBC 1~5/HPF

排尿所見 : IPSS 3点, QOL index 1, 残尿量 0 ml

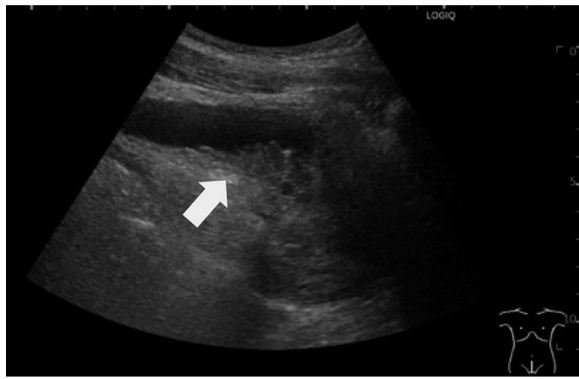


Fig. 1. Abdominal ultrasonography image (sagittal plane) showing thickened bladder neck mucosa with heterogeneous hypoechogenicity, as indicated by arrow.

血液所見：WBC 5,280/ μ l, RBC 547万/ μ l, Hb 16.9 g/dl, 血小板数 23.8万/ μ l, Cre 0.83 mg/dl, HbA1c 5.2%, CRP 0.04 mg/dl, PSA 2.374 ng/ml, LH 2.99 mIU/ml, FSH 5.03 mIU/ml, テストステロン 6.01 ng/ml. その他特記すべき血液生化学所見なし.

精液所見：精液量 3.3 ml, 濃度2,200万/ml, 運動率49.2%, 白血球数 <100万/ml, 赤血球 検出せず.

尿細胞診：Class 1.

腹部超音波：膀胱頸部に隆起性病変 (Fig. 1)

膀胱鏡検査：膀胱頸部から前立腺部尿道にかけて非乳頭状病変 (Fig. 2), 前立腺体積 32 ml

MRI：膀胱頸部から前立腺部尿道にかけて隆起性病変があるが筋層浸潤や前立腺間質の所見はない (Fig. 3a, b), 撮像範囲内に明らかなリンパ節腫大なし

術前臨床病期：cTaN0M0, cStage 0a²⁻⁴⁾

臨床経過：血尿や排尿困難などの臨床症状を伴わず偶然発見された膀胱腫瘍である。膀胱鏡や画像検査では典型的な尿路上皮癌の所見はなく、尿細胞診も陰性

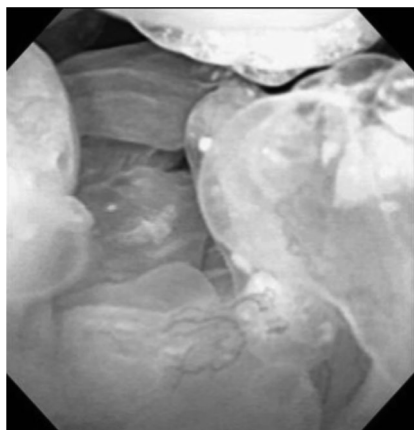
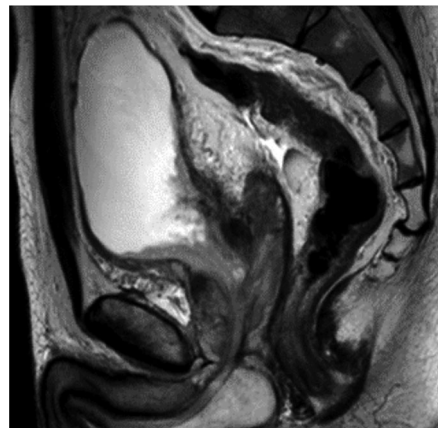


Fig. 2. Cystoscopy findings showing non-papillary, poorly vascularized edematous lesions, which extensively covered the prostatic urethra and bladder neck. Neither right nor left ureteric orifice could be found.



a



b

Fig. 3. a, b: MRI T2-weighted image showing entire circumferential isointense lesion around the bladder neck and prostatic urethra without any findings of muscle invasion or prostate stroma invasion.

であった。良性病変の可能性も考えられたが、病変が大きかったため TURBT による組織学的検討が必要と判断した。また、病変が前立腺部尿道にも及んでおり、切除範囲によっては逆行性射精に至る可能性が懸念されたため、患者と家族に十分なインフォームドコンセントを実施した上で、当院リプロダクションセンターと連携し精子凍結保存後、TURBT を施行した。

手術所見：前立腺部尿道から膀胱頸部の広範囲に病変が広がっていた。易出血性の病変を中心に切除生検と凝固止血、および膀胱粘膜多部位生検を施行した。精路損傷による射精機能への影響を考慮し前立腺部尿道の病変の完全切除は施行しなかった。

病理結果：嚢胞状拡張した腺管形成、一部に粘液産生上皮からなる腺上皮化生を含む嚢胞性膀胱炎および腺性膀胱炎、乳頭状またはポリープ状膀胱炎が混在した増殖性膀胱炎と診断した (Fig. 4)。多部位生検箇所を含め悪性所見はなかった。抗 COX-2 抗体による免疫染色は、嚢胞性膀胱炎組織と乳頭状膀胱炎組織それぞれの細胞質では弱陽性、腺性膀胱炎組織の細胞質で

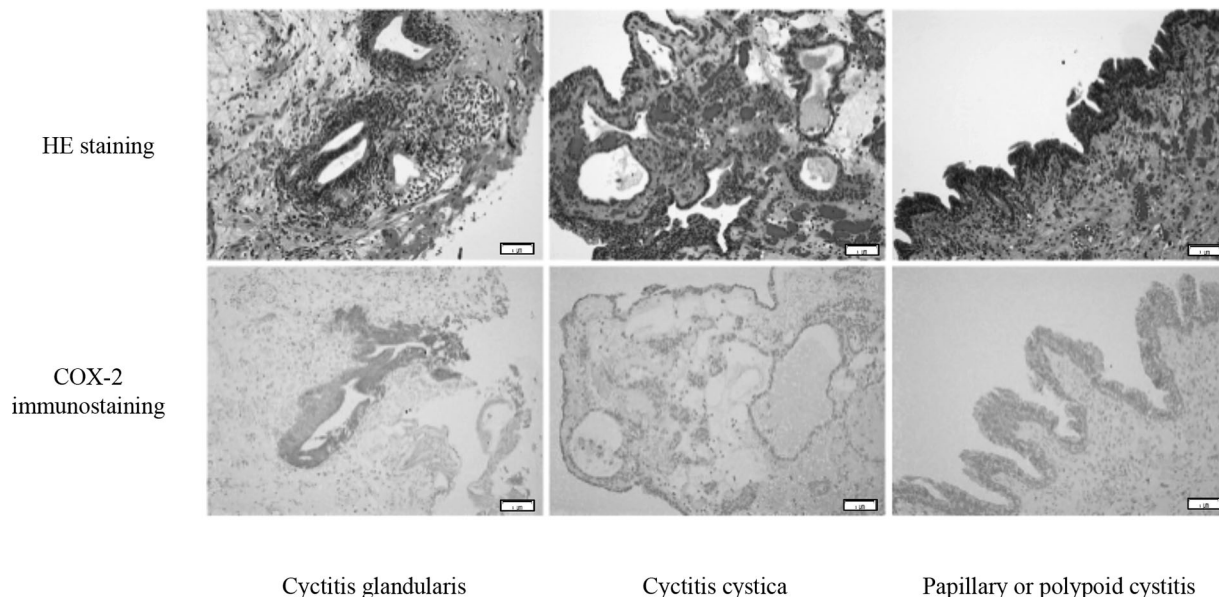


Fig. 4. Histopathology (hematoxylin-eosin; HE staining and Cyclooxygenase-2; COX-2 immunostaining) showing proliferative cystitis mixed with components of cystitis glandularis, cystitis cystica, and papillary or polypoid cystitis; which comprising glandular epithelialization with partially of mucus-producing epithelium, or forming cystic dilated glandular duct formation. Magnification is 100 times that of others.

は強陽性を示した (Fig. 4). その他の化生上皮では陰性であった。

術後経過: 術後射精障害を来すことなく, 射出精子による不妊治療を継続している. 術後5週間の精液検査は精液量 3.0 ml, 精子濃度1,900万/ml, 運動率64.7%と術前後で精液所見も不変であった. 術後の膀胱鏡検査で病変は残存しているが, 追跡期間内において再増大傾向はなく, 無症状で経過している。

考 察

増殖性膀胱炎は腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 (第2版) の組織分類では「異常上皮ないし腫瘍様病変」の項目に分類され, ブルン細胞巣, 腺性膀胱炎, 嚢胞性膀胱炎, 乳頭状またはポリープ状膀胱炎を総称したものである^{1,5)}. 増殖性膀胱炎そのものは比較的高頻度にみられるが, 隆起性病変を形成するものは稀であり, 鈴木らの48例の報告以降の症例を加えると本症例は本邦77例目であった⁶⁾. その内, 詳細が明確な65例⁷⁻⁹⁾を集計した (Table). 男女比は約3:1で男性に多い. 年齢は20歳から60歳までで74%を占めており若年発症の傾向がある. また, 一部では小児の症例報告も散見された. 主訴は血尿, 膀胱刺激症状, 排尿障害が多く本症例と同様, 不妊症の検査を契機に発見された症例も1例あったが, 増殖性膀胱炎と不妊症との間に直接の因果関係はないと考えられる¹⁾. 好発部位は膀胱三角部から頸部が最も多く全体の6割以上を占めている. 初期治療はTURBTが最多で, ステロイドや柴苓湯などの薬物治療で改善した症例がある一方, 再発のため再度TURBTを行う症例, 下部尿路通過

Table. Summary of 65 cases of massive proliferative cystitis in Japan

	N = 65	Number	%
Sex			
Men		50	77
Women		15	23
Age			
0-20		5	8
21-40		20	31
41-60		28	43
61-80		12	18
Symptom [†]			
Hematuria		35	54
Bladder irritation		23	35
Dysuria		20	31
Lower abdominal pain		6	9
Others		16	25
Topography [†]			
Trigone or Neck		56	86
Anterior, Posterior, or lateral wall, Dome		18	28
Ureteric orifice		9	14
Unknown		3	5
Initial treatment			
TUR		48	74
Biopsy		6	9
Pharmacotherapy		5	8
Partial cystectomy		2	3
Total cystectomy		1	2
Surveillance		2	3
Unknown		1	2

[†] Including duplicates.

障害による水腎症を呈する場合、中には高度水腎症によって膀胱全摘・尿路変向をするに至った症例もあった¹⁰⁾。

本症例は、性別、年齢、局在部位、初期治療は典型的であった。既往歴にある15年前のTURBTの病理も増殖性膀胱炎であったが、術前の腫瘍の大きさや切除範囲の記録はなく、術後も終診となっていたことから、今回の病変が前回と同一の病変の再増大か完全切除後の再発なのか不明であった。現在は、妊孕性温存の目的で切除しなかった部位が再増大する可能性を考慮し経過観察を継続している。

本症例は患者と患者家族が膀胱腫瘍の治療が妊孕性に悪影響を及ぼす可能性を強く懸念したため、十分なインフォームドコンセントを行った上で、事前の精子凍結保存と射精機能温存手術という二段階の妊孕性温存療法を試みた。

悪性腫瘍などの治療前に実施する「医学的適応」の精子凍結保存については、「受領者本人の意思に基づき、治療開始前に精子を凍結し保存することは、これを実施可能とする」との見解が、日本産婦人科学会(2007年4月)¹¹⁾と日本泌尿器科学会(2021年11月)¹²⁾のそれぞれから示されている。われわれが検索しえた限り、TURBT前に精子凍結保存を実施した症例はなかったが、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)(2013年)¹³⁾や日本癌治療学会(2017年)¹⁴⁾のガイドラインには、不妊のリスクとなる治療として、膀胱や前立腺の外科的切除による射精障害についての言及があり、今回術前に精子凍結を行った。

射精障害を来たす経尿道的手術として代表的なものに前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術(TURP)と膀胱頸部硬化症に対する経尿道的膀胱頸部切開術(Transurethral incisions of bladder neck; TUIBN)が挙げられる¹⁵⁾。逆行性射精の発生率は、TURPにおいて27.7~100%と幅があるが高率である¹⁶⁾。TUIBNにおける逆行性射精の発生率も27~100%とTURPとほぼ同様であるが、片側切開や部分切開などの工夫により順行性射精を維持できるという報告もある¹⁷⁾。射精障害を来たした場合は膀胱内精子回収法による不妊治療を試みることもあるが、この方法は侵襲が大きい割に妊娠に至る確率が低く、また逆行性射精に対する薬物治療もエビデンスが乏しいため治療の第一選択とはなりがたく、現実的には射精障害に対してはいっそう侵襲の大きな精巣内精子採取術が選択されることが多い¹⁸⁾。本症例においては、前立腺部尿道から膀胱頸部の広範囲に病変部が及んでいたが、病変部の切除を一部に留め、前立腺を含めた精路の損傷を最小限にすることで射精機能を温存できたと考えられる。

近年、免疫学的解析により増殖性膀胱炎組織細胞質にCOX-2陽性細胞が多数発現していることが判明した¹⁹⁾。実際に、TURBT後のCOX-2阻害薬の投与が有効であった症例が本邦で報告されている^{7,20)}。このため、本症例のように外科的根治切除が躊躇される状況下ではCOX-2阻害薬の投与も検討に値する。実際、本症例でもCOX-2陽性細胞が病変部の多くを占めていた。本症例は、外科的治療により射精機能を温存したまま組織学的検討を行うという目的が達せられたこと、術前から一貫して無症状であったことから、現時点において追加で薬物治療を行う予定はないが、今後病変の再増大に伴う血尿や排尿障害を来した際には積極的に薬物療法を考慮したい。なお本症例において嚢胞性と乳頭状部位は弱陽性、腺性の部位は強陽性と、それぞれの組織重系で染色性に違いを認めた点は非常に興味深い。これについて考察した先行研究は調べた限りでは確認できなかったが、病変の優勢な重系によってCOX-2阻害薬の治療効果に違いが出る可能性があるかもしれない。今後、COX-2と細胞増殖との関連の分子細胞生物学的検証が期待される。

結 語

続発性不妊症の精査を契機に発見された増殖性膀胱炎の1例を経験した。COX-2陽性細胞が病変部から認められており、文献的考察を加えて報告した。

なお、本症例は第98回日本泌尿器科学会栃木地方会で発表した。

文 献

- 1) 五十嵐 敦, 坂本英雄, 菅原 草, ほか: 男性不妊症を契機に発見された増殖性膀胱炎の1例. 日泌尿会誌 97: 660-663, 2006
- 2) 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約作成委員会(委員長 西山博之): 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会, ほか編. 第2版. 金原出版, 東京, 2021
- 3) がん対策研究所 がん登録センター: がん診療連携拠点病院等院内がん登録標準登録様式2016年版(2022-10-31更新, 2023-10-27閲覧). https://ganjoho.jp/med_pro/cancer_control/can_reg/hospital/pdf/2016manual.pdf
- 4) 国際対がん連合(UICC): TNM悪性腫瘍の分類 第8版. 金原出版, 東京, 2017
- 5) 杉本幹史, 渋谷信介, 羽場礼次: その他紛らわしい病態について. 実践的泌尿器腫瘍病理診断. 寛善行, 賀本敏之編. pp 86-108, 中山書店, 東京, 2013
- 6) 鈴木孝尚, 古瀬 洋, 松本力哉, ほか: 尿管膀胱移行部通過障害を来した増殖性膀胱炎の1例. 泌尿紀要 57: 573-576, 2011
- 7) 小山淳太郎, 並木俊一, 工藤貴志, ほか: 若年男

- 性に尿閉を発症した腺性膀胱炎の1例 COX-2 阻害薬内服による術後補助療法. 日泌尿会誌 **110**: 148-151, 2019
- 8) 松村直紀, 橋本 潔, 加藤良成, ほか: 水腎症を呈した増殖性膀胱炎の3例. 泌尿紀要 **60**: 323-328, 2014
- 9) 湊 のり子, 林 哲也, 蔦原宏一, ほか: 経過中に尿路上皮癌の併存を認めた腫瘍形成性増殖性膀胱炎の1例. 泌外 **25**: 1867-1870, 2012
- 10) 高井計弘, 垣添忠生, 蔦巢賢一, ほか: 進行性閉塞性腎症を来した膀胱全摘除術および正常排尿可能な膀胱形成術を施行した増殖性膀胱炎の1例. 日泌尿会誌 **80**: 1059-1062, 1989
- 11) 日本産科婦人科学会: 精子の凍結保存に関する見解. 日産婦会誌 **66**: 25, 2014
- 12) 日本泌尿器科学会: 妊孕性温存を目的とした精子凍結に関する見解 (2021-4-27公開, 2023-6-16閲覧). https://www.urol.or.jp/lib/files/society/cryo-preservation/20210701_opinion.pdf
- 13) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al.: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol **31**: 2500-2510, 2013
- 14) 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版作成ワーキンググループ (委員長 青木大輔): 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 日本癌治療学会編. 2017年版. 金原出版, 東京, 2017
- 15) Otani T: Clinical review of ejaculatory dysfunction. Reprod Med Biol **18**: 331-343, 2019
- 16) Manfredi C, Garcia-Gomez B, Arcaniolo D, et al.: Impact of surgery for benign prostatic hyperplasia on Sexual function: a systematic review and Meta-analysis of erectile function and ejaculatory function. Eur Urol Focus **8**: 1711-1732, 2022
- 17) Sussman RD, Drain A and Brucker BM: Primary bladder neck obstruction. Rev Urol **21**: 53-62, 2019
- 18) 末富崇弘: 【これ一冊でパーフェクト!!泌尿器科薬物療法】勃起障害 逆行性射精の治療薬. 泌外 **32**特別号: 332-334, 2019
- 19) Mo LC, Piao SZ, Zheng HH, et al.: Pelvic lipomatosis with cystitis glandularis managed with cyclooxygenase-2 inhibitor: a case report. World J Clin Cases **9**: 4373-4380, 2021
- 20) Takizawa N, Matsuzaki T, Yamamoto T, et al.: Novel strategy for cystitis glandularis: oral treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor. Int J Urol **23**: 706-708, 2016

(Received on August 17, 2023)
(Accepted on February 15, 2024)