

生体腎移植後，尿路上皮癌を発症した1例

中澤 成晃¹，今村 亮一¹，林 拓自¹
 山本 致之¹，谷川 剛¹，藤田 和利¹
 細見 昌弘¹，伏見 博彰²，山口 誓司¹

¹大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

²大阪府立急性期・総合医療センター病理科

UROTHELIAL CARCINOMA AFTER RENAL TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Shigeaki NAKAZAWA¹, Ryoichi IMAMURA¹, Takuji HAYASHI¹,
 Yoshiyuki YAMAMOTO¹, Go TANIGAWA¹, Kazutoshi FUJITA¹,
 Masahiro HOSOMI¹, Hiroaki FUSHIMI² and Seiji YAMAGUCHI¹

¹The Department of Urology, Osaka General Medical Center

²The Department of Pathology, Osaka General Medical Center

We report a case of urothelial carcinoma (UC) in a 69-year-old man that occurred after renal transplantation. He had started receiving hemodialysis therapy in 2004 due to diabetic nephropathy and underwent living related renal transplantation from his brother in 2005. He was referred to our hospital in May 2009 with asymptomatic microscopic hematuria. Cystoscopy findings revealed multiple bladder tumors, and transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) followed by intravesical instillation of pirarubicin was performed. Histopathological findings revealed UC (G1>G2, pTa). Cytology findings after the operation did not become negative; urine specimen from the native right ureter was positive, and abdominal computed tomography (CT) demonstrated a right pelvic tumor. In January 2010, a laparoscopic right nephroureterectomy was performed and pathological examination findings revealed UC in the right pelvis (G3>G2, INFβ, pT3). In March 2010, recurrence of the bladder tumor was demonstrated as carcinoma in situ (CIS) of the bladder and left native ureter. In June 2010, a radical cystectomy with left nephroureterectomy and ileal conduit diversion were performed. One week after that operation, laboratory results revealed abnormal hepatic function and CT showed multiple liver metastases. The patient died in August 2010, 2 months after surgery.

(Hinyokika Kiyo 59 : 117-120, 2013)

Key words : Renal transplantation, Urothelial carcinoma

緒 言

免疫抑制剤の進歩により移植腎の長期生着が見込まれるようになってきた。一方で腎移植患者の術後長期管理において，悪性腫瘍の早期発見が重要な課題となっている。今回われわれは生体腎移植後に尿路上皮癌を認めた1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：69歳，男性

主訴：無症候性肉眼的血尿

家族歴：特記事項なし

既往歴：高血圧症，2型糖尿病。

現病歴：2004年5月，糖尿病性腎不全により血液透析を導入。2005年2月，弟をドナーとしたABO適合生体腎移植術を施行。以後血清クレアチニン値は

1.4～1.7 mg/dl で経過していた。2009年5月，無症候性肉眼的血尿を自覚し，近医を受診。膀胱鏡検査で，右側壁を中心とした多発性膀胱腫瘍を認めたため，精査加療目的で当院紹介受診となる。

嗜好歴：喫煙は100本/日×40年で7年前から禁煙していた。機会飲酒程度。

入院時現症：174.8 cm，79.6 kg，129/62 mmHg，54 bpm，35.3°C，右下腹部に手術瘢痕を認めた。

血液検査：WBC 5,400/mm³，RBC 354×10⁴/mm³，Hb 11.3g/dl，PLT 13.7×10⁴/mm³，Cr 1.58 mg/dl，BUN 37 mg/dl，CRP 0.03 mg/dl。

尿検査：糖－，蛋白－，潜血2+，白血球1+

尿細胞診：Urothelial carcinoma class V を前医で認めた。

画像検査：MRI 検査では右側壁を中心とした多発性膀胱腫瘍を認めた (Fig. 1)。筋層断裂に関しては明らかではなかった。

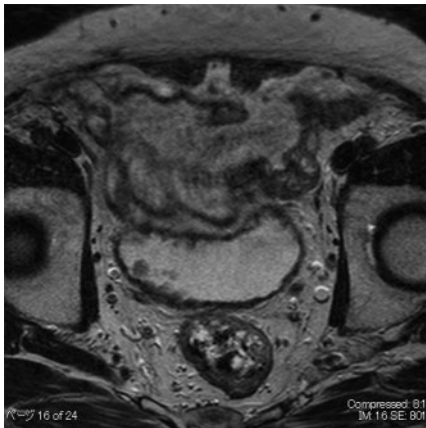


Fig. 1. MRI revealed multiple tumor of the bladder.



Fig. 2. CT showed right pelvic tumor (arrow).

入院後経過：2009年6月経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下 TURBT）を施行した。術後 pirarubicin 20 mg の膀胱内注入を行った。病理所見は UC, G1 > G1 (PUNLMP) > G2, pTa であった。多発性膀胱腫瘍であったため、2009年7月 2nd TURBT を施行した。後壁に乳頭型腫瘍を認め、術後 pirarubicin 20 mg の膀胱内注入を行った。病理所見は UC, G1, pTa であった。以後近医にて、pirarubicin の膀胱内注入を計8回行った。

しかし、その後も尿細胞診が陰性化せず、2009年11月経尿道的膀胱生検、逆行性腎盂造影を施行した。膀胱内に悪性所見は認めなかったが、右固有腎盂尿の尿細胞診が陽性となった。再度 CT 検査を施行したところ、右腎盂に腫瘍を認め、右腎盂癌と診断した (Fig. 2)。2010年1月右腎尿管全摘を施行した。手術はまず後腹膜鏡下に3ポートで腎摘出を行い、その後仰臥位に体位を変換し、下腹部正中切開で腹腔内に到達し、

後腹膜を切開して尿管を同定し膀胱側へと剥離を進めた。つぎに膀胱鏡で膀胱内から右尿管口周囲を膀胱外まで切除し、右尿管を引き抜き、創内から縫合閉鎖した。手術時間は7時間48分、出血量は190 ml であった。病理結果は、urothelial carcinoma of the right renal pelvis, UC > CIS, G3 > G2, INFβ, pT3 と urothelial carcinoma in situ of the right ureter, CIS, G2 > G3, pTis であった。免疫抑制剤の減量と化学療法を勧めるも、本人が強く拒否されたため、経過観察の方針となった。

2010年2月の尿細胞診が再び陽性となり、膀胱鏡検査で後壁に乳頭型腫瘍を認めたため、2010年4月再び経尿道的膀胱生検、逆行性腎盂造影を施行した。左固有腎盂尿が陽性となり、また膀胱内に carcinoma in situ (CIS) を認めた。よって左腎盂癌、膀胱上皮内癌と診断し、2010年6月左腎尿管膀胱全摘、移植腎尿管温存、回腸導管造設術を施行した。手術は前回と同様

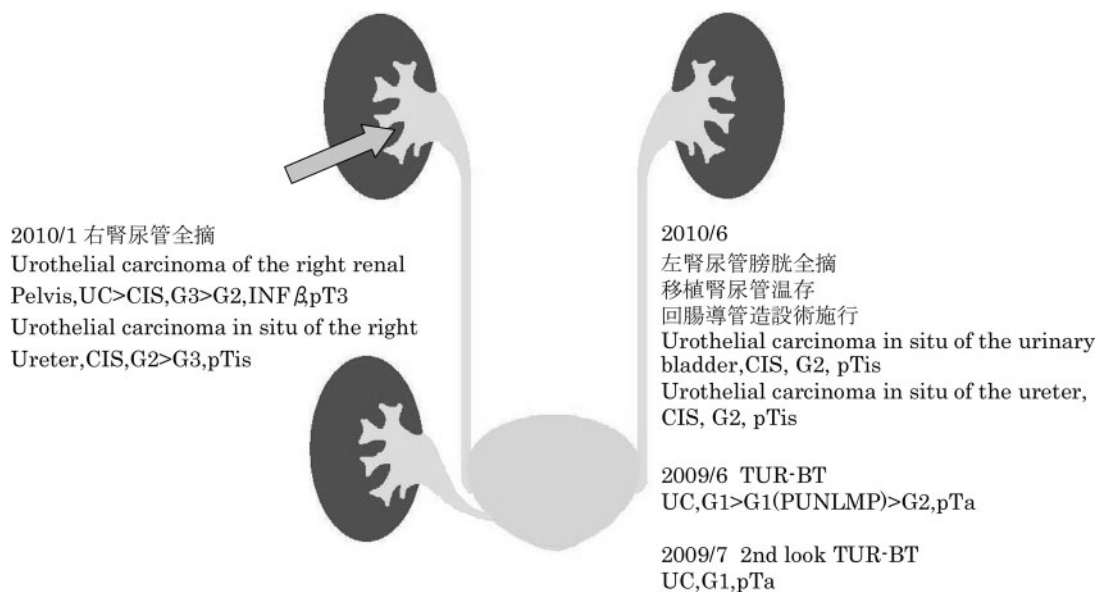


Fig. 3. Clinical course of this patient.

にまず後腹膜鏡下の3ポートで左腎摘を行い、碎石位に体位を変換して下腹部正中切開で膀胱全摘を施行した。移植腎尿管の剥離は予想していたよりも容易で、ある程度の長さが確保できたため、回腸導管を作成し尿管吻合を行った。手術時間は10時間53分、出血量は2,500 mlであった。病理結果は urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder, CIS, G2, pTis と urothelial carcinoma in situ of the left ureter, CIS, G2, pTis であった。術後1週間ほどで AST 54 IU/l, ALT 57 IU/l, ALP 357 IU/l と肝機能異常を認めたため、腹部造影CT検査を施行したところ、肝臓に多発転移性腫瘍を認めた。尿路上皮癌の肝転移と診断し、積極的加療は行わず2010年8月癌死となった (Fig. 3)。

考 察

免疫抑制剤の進歩に伴い、移植腎の長期生着が可能となっている一方、移植後の悪性腫瘍の発生が増加している¹⁾。腎移植後悪性腫瘍の多くは、皮膚癌やリンパ腫、消化器癌であり、尿路上皮癌の発生率は0.64~1.67%²⁾と稀である。また、腎移植後悪性腫瘍のうち尿路上皮癌の占める割合も欧米で3.3%³⁾、本邦では4.3%⁴⁾と高くはない。しかし非移植者と比べれば、腎移植患者の尿路上皮癌の相対危険度は約3.3倍と高く⁵⁾、その原因として免疫抑制剤による immune surveillance の低下があげられる。その他には、フェナセチンなどの消炎鎮痛剤の濫用により生じる腎障害である analgesic nephropathy⁶⁾ や、*Aristolochia fangchi* を成分として含む中国茶が原因である chinese herb nephropathy の患者に、腎移植が施行された場合、高率に尿路上皮癌が発生する⁷⁾。

腎移植後の尿路上皮癌の特徴として、一般的な尿路上皮癌と比べて、多発性で、上部尿路の占める割合が高く、診断時にすでに浸潤性でかつ急速に進行することが多い⁸⁾。そのため、膀胱腫瘍を発症した場合には、積極的に上部尿路精査が必要である。腎移植患者は腎機能が軽度低下していることが多く、造影CT検査やIVPが施行できないことが多い。逆行性腎盂尿管造影を行うことが肝要であると思われる。

治療法としては、一般的な尿路上皮癌の治療法に準じて行われる。表在性膀胱癌に対しては、TURBTが第一選択となり、浸潤性膀胱癌に対しては積極的に膀胱全摘+尿路変向術が施行されており、治療成績や合併症に関しては非移植者と比べて遜色ないとされている⁹⁾。上部尿路に発生した場合には、対側の上部尿路に再発することも多く、予防的に両側腎尿管全摘をすることを推奨している報告もある¹⁰⁾。

抗癌剤の膀胱内注入療法は安全に施行可能で再発予防に有効であったとする報告があり^{9,11,12)}、本症例でも8回施行したが、効果的ではなかった。BCG膀胱

内注入療法に関しては免疫抑制状態であり、結核感染のリスクから禁忌とする報告がほとんどである。抗結核薬との併用で安全に施行可能であったとする報告もある¹³⁾が、積極的に施行するべきではないと考える。

本症例では患者の希望により化学療法は施行しなかった。腎移植患者に対しての化学療法については、移植腎機能に応じて cisplatin の量を調節することで、再透析にならずに cisplatin-based chemotherapy が施行可能であるとする報告が散見される^{14,15)}。

検索しえた限り、詳細が確認できる腎移植後の尿路上皮癌は自験例を含めて20例であった (Table 1)¹⁶⁾。男性12例、女性8例で、透析歴は3カ月~14年、移植後経過は1年1カ月~33年であった。症状としては、肉眼的血尿が最も多かった。発生部位は膀胱に10例認めるが、上部尿路にも10例発生し、そのうち1例は両側で、2例は移植腎尿管に発生した。組織学的悪性度はG3が12例と、悪性度が高い傾向にある。治療法としては、TURBTの他に、片側腎尿管全摘が5例、両側腎尿管全摘が3例、膀胱全摘が3例、全尿路全摘が4例で施行されていた。化学療法に関しては、

Table 1. Summary of reported cases of urothelial carcinoma after renal transplantation in Japan

症例	20例 (男性12例, 女性8例)
年齢	25~71歳 (中央値51歳)
透析歴	3カ月~14年 (中央値72.8カ月)
移植後経過	1年1カ月~33年 (中央値82.2カ月)
症状	
肉眼的血尿	8例
顕微鏡的血尿	3例
水腎症	3例
発生部位 (重複含む)	
膀胱癌	11例
右腎盂尿管	4例
左腎盂尿管	3例
両側腎盂尿管	1例
移植腎盂尿管	2例
悪性度	
G3	12例
G2	3例
G1	1例
手術方法 (重複含む)	
TURBT	10例
片側腎尿管全摘	5例
両側腎尿管全摘	3例
膀胱全摘	3例
全尿路全摘	4例
化学療法	
MVAC	3例
Pirarubicin 膀胱内注入	3例

MVAC が3例, pirarubicin の膀胱内注入が3例で施行されていた。今回の集計結果を見ても, 腎移植後の尿路上皮癌は悪性度が高く, また上部尿路に発生する割合が多いことが伺える。

本症例の治療経過を Fig. 3 にまとめた。2009年5月より全尿路に相次いで悪性腫瘍が発生し, わずか1年3カ月で癌死に至っている。腎移植患者は移植術前に悪性腫瘍のスクリーニングを行い, また術後も毎月尿検査でフォローしている。実際この患者も移植前の尿細胞診は陰性であり PSA も 3.440 ng/ml であり, また移植後も4月までの尿検査では血尿は認めなかった。本症例で反省すべきは, 膀胱腫瘍を発症した際に積極的に逆行性腎盂尿管造影検査を行うべきだったということである。また腎機能が低下していたために単純CT検査でフォローをしており, 術前に肝転移を診断できなかった。腹部精査においては単純CT検査に加えて腹部MRI検査を併用することも重要であると思われる。本症例を教訓に腎移植患者に尿路上皮癌が発生した場合には, 迅速に対処しなければならないことを痛感した。

結 語

生体腎移植後, 尿路上皮癌を発症した1例を経験した。今後腎移植患者における尿路上皮癌のスクリーニングが重要と思われる1例であった。

文 献

- 1) Einollahi B, Rostami Z, Nourbala MH, et al.: Incidence of malignancy after living kidney transplantation: a multicenter study from Iran. *J Cancer* **3**: 246-256, 2012
- 2) Penn I: Cancers in renal transplant recipients. *Adv Renal Replace Ther* **7**: 147-156, 2000
- 3) Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, et al.: Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* **66**: 383-389, 2004
- 4) Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al.: Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* **71**: 517-520, 1997
- 5) Buzzee BD, Heisey DM and Messing EM: Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* **50**: 525-528, 1997
- 6) Bokemeyer C, Thon WF, Brunkhorst T, et al.: High frequency of urothelial cancers in patients with kidney transplantations for end-stage analgesic nephropathy. *Eur J Cancer* **32A**: 175-176, 1996
- 7) Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al.: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* **342**: 1686-1692, 2000
- 8) Gifford RR, Wofford JE and Edwards WG Jr: Carcinoma of the bladder in renal transplant patients: a case report and collective review of cases. *Clin Transplant* **12**: 65-69, 1998
- 9) Master VA, Meng MV, Grossfeld GD, et al.: Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. *J Urol* **171**: 1085-1088, 2004
- 10) Kao YL, Ou YC, Yang CR, et al.: Transitional cell carcinoma in renal transplant recipients. *World J Surg* **27**: 912-916, 2003
- 11) Diller R, Gruber A, Wolters H, et al.: Therapy and prognosis of tumors of the genitourinary tract after kidney transplantation. *Transplant Proc* **37**: 2089-2092, 2005
- 12) Wang HB, Hsieh HH, Chen YT, et al.: The outcome of post-transplant transitional cell carcinoma in 10 renal transplant recipients. *Clin Transplant* **16**: 410-413, 2002
- 13) Palou J, Angerri O, Segarra J, et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* **76**: 1514-1516, 2003
- 14) Benisovich VI, Silverman L, Slifkin R, et al.: Cisplatin-based chemotherapy in renal transplant recipients: a case report and a review of the literature. *Cancer* **77**: 160-163, 1996
- 15) Matzkies FK, Tombach B, Dietrich M, et al.: MVAC-therapy for advanced urothelial carcinoma in an anuric renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 110-112, 2000
- 16) 石村武志, 兵頭洋二, 石田敏郎, ほか: 腎移植後発生した多発性再発性尿路上皮癌の1例. 腎移植・血管外 **18**: 33-36, 2006

(Received on April 20, 2012)

(Accepted on September 10, 2012)