

膀胱癌副腎転移の1例

山本 匠真, 山崎 健史, 松江 泰佑, 行松 直
大年 太陽, 加藤 実, 鞍作 克之, 内田 潤次
大阪公立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

THE CASE OF SOLITARY ADRENAL METASTASIS
OF UROTHELIAL CARCINOMA

Shoma YAMAMOTO, Takeshi YAMASAKI, Taisuke MATSUE, Nao YUKIMATSU,
Taiyo OTOSHI, Minoru KATO, Katsuyuki KURATSUKURI and Junji UCHIDA

The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

A 79-year-old woman underwent radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for urothelial carcinoma of bladder (high grade, pT3aN0M0). Six months later, a computed tomography scan revealed multiple lung metastases. Salvage treatment with chemotherapy and pembrolizumab was administered, and a complete response was achieved. Two years after surgery, however, a left adrenal mass appeared, and positron emission tomography/computed tomography showed significant solitary uptake in the left adrenal gland. She underwent left adrenalectomy and histological findings revealed that the adrenal tumor was a metastatic urothelial carcinoma. No new lesion was observed over one year after surgery. Surgical resection should be considered in cases with solitary metastasis who responded systemic treatment.

(Hinyokika Kiyo 71 : 5-8, 2025 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_71_1_5)

Key words : Bladder cancer, Urothelial carcinoma, Adrenal metastasis, Adrenalectomy

緒 言

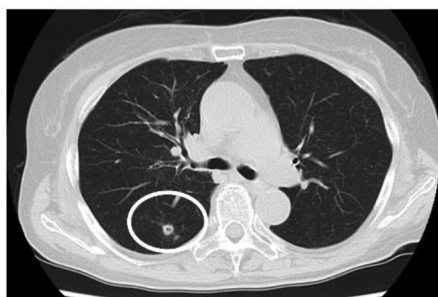
膀胱全摘後6カ月で多発肺転移を認め、化学療法、ペムブロリズマブで完全奏効を達成するも新たに出現した孤発副腎転移に対して、転移巣切除を施行し、良好な経過を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 79歳, 女性
主 訴 : 肉眼的血尿
既往歴 : 虫垂炎術後
家族歴 : 特記事項なし
現病歴 : X-1年11月より肉眼的血尿を主訴に当科受

診。膀胱鏡検査にて左側壁に広基性結節型腫瘍を認めた。胸腹部CT検査、膀胱MRI検査の結果から筋層浸潤性膀胱癌(cT2以上N0M0)の診断のもと、TUR-BTを施行、病理結果は尿路上皮癌 high grade, pT2以上であった。術前化学療法としてGCarb療法(gemcitabine : 1,000 mg/m², carboplatin : 4x [GFR (ml/分) + 25])を2コース施行し、治療効果は安定(SD)であった。X年2月にロボット支援下根治的膀胱全摘術、回腸導管造設術を施行し、病理組織学的診断は尿路上皮癌 high grade, pT3a, LVI陽性、リンパ節転移は認めなかった。術後は経過観察としたが、術後6カ月のCTで多発肺転移を認めた(Fig. 1A)。腎機能が回復しており、認めた転移は数個かつ小径であ

A



B

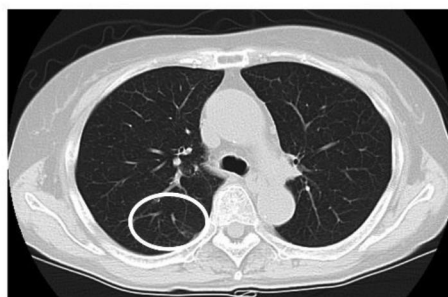


Fig. 1. CT scan showed lung metastasis six months after radical cystectomy (A). The lung metastasis was decreased in size after the treatment with immunotherapy (B).

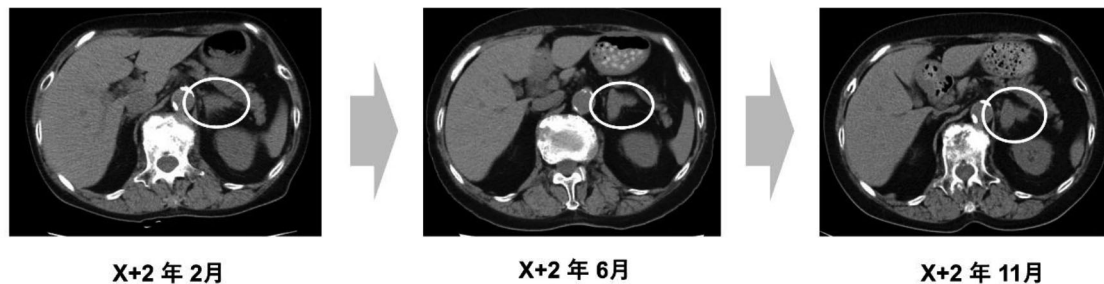
ること、当時ペムブロリズマブ以降の後方治療がなかったことを考慮し、初期治療として GC 療法 (gemcitabine : 1,000 mg/m², cisplatin : 70 mg/m²) による反応をみる意義はあると考え GC 療法を施行した。しかし、骨髄抑制・倦怠感の有害事象のため 2 コースで中止し、ペムブロリズマブ療法に移行した。肺野病変は縮小を認め、完全寛解 (CR) を維持できていた (Fig. 1B)。しかし、術後 2 年時の CT 検査で左副腎腫大を認めた。明らかな腫瘍形成は認めず、免疫療法による反応性腫大も考慮し厳重経過観察とした。術後 2 年 9 カ月の CT で左副腎のさらなる腫大および腫瘍形成も認めたため (Fig. 2A), 精査加療目的に X + 2 年 12 月に入院となった。

現 症 : 身長 155.8 cm, 体重 52.1 kg, ECOG-PS 0, 血圧は 141/98 mmHg, 脈拍 78/分で整, 表皮に異常所見なし, 胸腹部理学的所見も特記すべき所見を認めなかった。経過中倦怠感の訴えはなかった。

検査結果 : 血液検査は WBC 6,100/ μ l, RBC 418万/ μ l, Plt 19.1万/ μ l, BUN 20 mg/dl, Cr 0.97 mg/dl, UA 5.2 mg/dl, TP 8.4 g/dl, Alb 4.8 g/dl, Na 137 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 100 mEq/l, CRP 0.03 mg/dl, HbA1c 5.7%, F-T4 1.19 ng/dl, TSH 3.910 μ IU/ml と異常所見は認めなかった。CT で指摘された副腎腫瘍の精査および他臓器の転移検索目的に FDG-PET 検査を施行, 左副腎腫瘍に一致して SUV Max 9.74 の集積を認めるも対側副腎や他臓器に明らかな取り込みは認めなかった (Fig. 2B)。

経 過 : 免疫関連有害事象としての副腎不全を疑う所見を認めなかったため, ペムブロリズマブ療法は続行のもと経過観察とした。しかし副腎病変は片側かつ緩徐ながらも増大傾向であったため, 免疫療法の副反応の可能性は低く, 転移性副腎腫瘍を疑った。副腎病変以外は CR を維持できており弧発転移巣を摘除の方針とした。

A



B

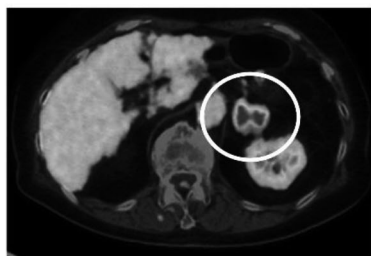


Fig. 2. CT scan showed the left adrenal gland slowly enlarged and formed a tumor (A), and FDG-PET/CT showed abnormal solitary uptake of FDG in the left adrenal gland (B).

A

B

C

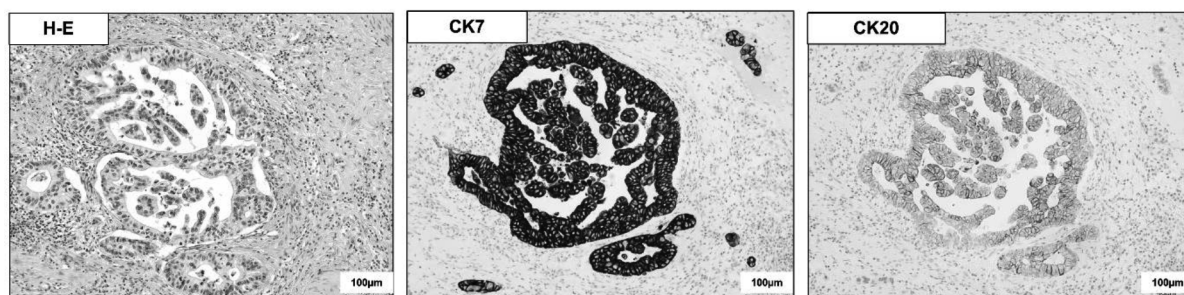


Fig. 3. Histopathology of resected left adrenal gland (A) H-E, (B) CD7, and (C) CD20.

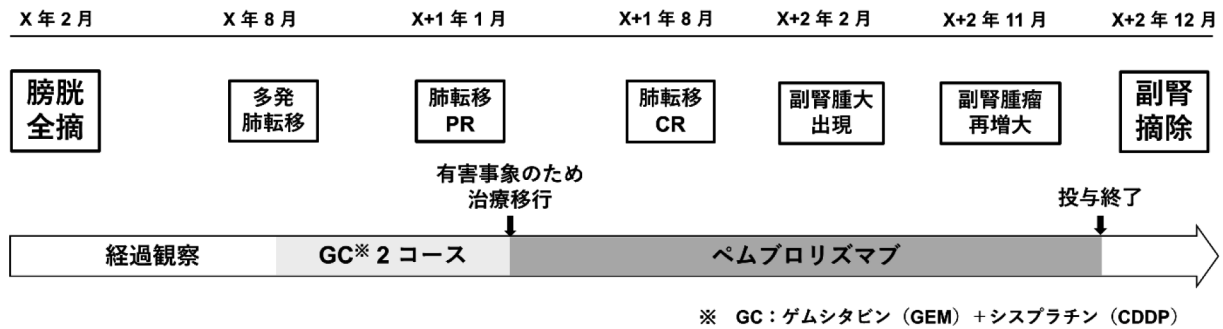


Fig. 4. Treatment course after radical cystectomy.

腹腔鏡下左副腎摘除術を施行，手術時間2時間4分，気腹時間1時間7分，出血は少量，明らかな周囲脂肪組織との癒着は認めなかった．摘出された左副腎の標本は，正常副腎とは別に白色調の楕円形腫瘍を認めた．病理組織学的診断はH-E染色で膀胱全摘の病理組織に類似した腫瘍細胞を認め，免疫組織化学染色でCK7，CK20ともに陽性であった．以上から尿路上皮癌副腎転移と診断した（Fig. 4）．外科的CRが得られたためペムプロリズマブの再投与は行わず経過観察としたが，術後1年以上転移再発は認めていない．

考 察

近年，転移性尿路上皮癌の逐次治療は進歩したが，全生存期間の中央値は20カ月前後と依然として不良である¹⁻³⁾．特に，内臓転移は予後不良因子として認識されている^{1,4)}．転移性尿路上皮癌において副腎転移は14%程度に認めるとされているが，中でも孤発副腎転移は極めて稀である⁵⁾．一般的に転移性尿路上皮癌の治療は薬剤による全身治療が選択される．孤発転移の場合は転移巣切除術も考慮される．本邦の尿路上皮癌診療ガイドラインでも「緩徐な進行かつ孤発転移で全身状態の良い症例では摘除術も検討」と記されている⁶⁾．転移性膀胱癌の，孤発副腎転移に対し外科的摘除を行い経過が良好であった報告も散見される．中には転移巣切除後3年以上の長期にわたる無再発生存症例もみられる（Table）⁷⁻¹²⁾．本症例も，①肺転移は病

理的な評価は行っていないが画像上長期間縮小を維持している，②全身状態良好であり，転移巣である副腎は孤発転移のため完全切除が可能である，③副腎腫瘍の増大経過が緩徐であったことから転移巣摘除術の適応と考えられた．ただし，転移性副腎腫瘍に対する副腎摘除術では腫瘍との境界を十分に確保することが重要であることに留意する必要がある¹³⁾．

一方で，本症例のように免疫療法施行中の副腎腫大は副反応の可能性も考慮する必要がある．免疫療法の副反応として副腎腫大は副腎機能不全に随伴し，その頻度は1%程度といわれる．画像上，両側性の腫大であることが多いとされており，副反応の場合でもPETでの核種の集積が見られることがあり，副腎腫瘍との鑑別にPETはあまり有用ではないといわれている¹⁴⁾．また，本症例は経過中に倦怠感などの症状や電解質異常がなかったため，ACTHやcortisolなどの計測は施行しなかった．さらに副腎腫大が片側性であったこともあわせると，本症例は免疫療法の副反応の可能性は低いと考えた．

転移性副腎腫瘍の原発巣として最も多い肺癌の報告では，一般に副腎転移は免疫療法が奏効しにくいとされている肝転移と同様に治療効果が乏しく，免疫療法抵抗性の臓器と考えられている¹⁵⁾．実際に本症例においても肺転移には免疫療法が奏効していたが，副腎転移に対しては効果を認めなかった．また，本症例の治療において手術加療ではなく薬物療法の逐次治療と

Table. Reports of a solitary adrenal metastasis of bladder urothelial carcinoma

著者	年齢・性別	原発巣の術式	原発巣の病理	周期化学療法	副腎転移までの期間	副腎摘除後無再発期間
井上ら ⁷⁾	70歳，男性	膀胱全摘	High-grade UC, pT2	術前，術後	1年6カ月	3年以上
瀬野ら ⁸⁾	84歳，男性	TUR-BT	High-grade UC, pT1	不明	11年	不明
瀬野ら ⁸⁾	80歳，男性	TUR-BT	High-grade UC, pTa with CIS	不明	1年	不明
Wylerら ⁹⁾	63歳，男性	膀胱全摘	High-grade UC, pT1N0	不明	不明	2年以上
本田ら ¹⁰⁾	64歳，男性	膀胱全摘	High-grade UC, pT3N1	術後	3年	6年
鷺野ら ¹¹⁾	69歳，男性	膀胱全摘	High-grade UC, pT2bN0	なし	8カ月	3年
Dimitriosら ¹²⁾	76歳，男性	膀胱全摘	High-grade UC, pT0M3 (TUR 後)	術後	1年	未再発
本症例	78歳，女性	膀胱全摘	High-grade UC, pT3aN0	術前	2年	未再発

してエンホルツマブドチンを使用する選択肢もあった³⁾。摘出標本の免疫組織化学染色で nectin4 の発現は陽性でありエンホルツマブドチンの治療効果は期待できると考えられた。しかし完全切除可能な孤発転移であれば、病理組織を確認できる点や3次治療を温存できるという点でも手術加療を選択する意義は高いと考えられた。

尿路上皮癌の再発に対する加療は化学療法や免疫チェックポイント阻害薬による逐次治療が基本であるが、本症例のように進行の緩徐な孤発転移症例であれば手術療法も一定の治療効果が期待できると考えられた。

結 語

膀胱全摘後6カ月で多発肺転移を認め、化学療法、ペムブロリズマブで一定期間CRを達成したが、新たに孤発副腎転移を認め、転移巣切除を施行した症例を経験した。外科的完全切除が期待できる症例では手術療法は治療の選択肢として考慮すべきである。

なお、本論文の要旨は第254回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 2) Powles T, Park SH, Voog E, et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **383**: 1218-1230, 2020
- 3) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **384**: 1125-1135, 2021
- 4) Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* **17**: 3173-3181, 1999
- 5) Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al.: Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. *Urol Int* **62**: 69-75, 1999
- 6) 日本泌尿器科学会: 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. pp 102-103, 医学図書出版, 東京, 2019
- 7) 井上 雅, 高松正武, 林 俊英, ほか: 膀胱全摘術後の孤立性副腎転移に対し, 外科的治療が奏功した1例. *西日泌尿* **65**: 73-76, 2003
- 8) 瀬野祐子, 新 良治, 津島知靖, ほか: 手術により摘出しえた膀胱癌副腎転移の2例. *西日泌尿* **72**: 210-211, 2010
- 9) Wyler SF, Bachmann A, Casella R, et al.: Curative surgery for solitary adrenal metastasis of pT1 G3 transitional cell carcinomas of bladder. *Urology* **65**: 388-389, 2005
- 10) 本田真理子, 鈴木 鑑, 菅谷真吾, ほか: 孤立性副腎転移を来した膀胱癌の1例. *泌尿紀要* **58**: 495-497, 2012
- 11) Washino S, Hirai M, Matsuzaki A, et al. Long-term survival after adrenalectomy for asynchronous metastasis of bladder cancer to the bilateral adrenal glands. *Case Rep Urol* 2012 Nov 20. doi: 10.1155/2012/425230
- 12) Politis D, Konstantakou P, Bramis K, et al.: Surgical treatment of solitary metachronous adrenal metastasis from urothelial carcinoma of the urinary bladder. *touchREVIEWS in Endocrinology* **19**: 94-97, 2023
- 13) Goto T, Inoue T, Kobayashi T, et al.: Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for metastatic adrenal tumors in selected patients: a retrospective multicenter study of Japanese populations. *Int J Clin Oncol* **25**: 126-134, 2020
- 14) Girish SS, Chad DS, Jitesh A, et al.: Imaging of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for non-small cell lung cancer. *RadioGraphics* **42**: 1956-1974, 2022
- 15) Wang Q, Fang Y, Li C, et al.: Differential organ-specific tumor response to first-line immune checkpoint inhibitor therapy in non-small cell lung cancer-a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res* **12**: 312-321, 2023

(Received on June 4, 2024)
(Accepted on August 6, 2024)