

筋層非浸潤性膀胱癌から Micropapillary variant へ 進展し再発・転移した 1 例

三條 博之¹, 伊藤 悠亮², 逢坂 公人², 小宮 敦²
小林 一樹², 酒井 直樹², 野口 純男², 岸 洋一²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器科, ²横須賀共済病院泌尿器科

METASTATIC MICROPAPILLARY VARIANT OF THE URINARY BLADDER: PROGRESSION FROM LOW GRADE NON- MUSCLE INVASIVE BLADDER CARCINOMA

Hiroyuki SANJO¹, Yusuke ITO², Kimito OSAKA², Atsushi KOMIYA²,
Kazuki KOBAYASHI², Naoki SAKAI², Sumio NOGUCHI² and Hiroichi KISHI²

¹The Department of Urology, Yokohama City University, Medical Center

²The Department of Urology, Yokosukakyosai Hospital

We report a case of metastatic micropapillary variant of the bladder that progressed from low grade non-muscle invasive bladder carcinoma. Lung, para-aortic and pelvic lymph nodes metastatic lesions were found in a 62-year-old woman, who had been followed due to non-muscle invasive bladder carcinoma. The bladder wall was found to be thick by computerized tomography (CT). She had had transurethral resection of bladder tumor (TURBT) at 60 and 61 years old, followed by intravesical theraurubicin and bacille Calmette-Guérin therapy, respectively. Both TURBT specimens showed low grade, non-muscle invasive urothelial carcinoma. The thickened bladder wall was resected transurethrally and the pathological examination revealed that the recurrent tumor was entirely composed of micropapillary variant component. There must have been tiny lesions of a micro papillary variant component after the second TURBT. Several reports suggest that intravesical BCG therapy was ineffective for micropapillary variant. So the UC component was substituted for micropapillary component.

(Hinyokika Kiyo 58 : 447-451, 2012)

Key words : Bladder carcinoma, Micropapillary variant

緒 言

膀胱の micropapillary variant は1994年に初めて Amin ら¹⁾により報告された膀胱腫瘍の組織型で、発生頻度は膀胱癌の0.7%程度と言われ比較的稀であり、WHO の膀胱腫瘍組織分類²⁾ではさわめて悪性度が高い腫瘍であるとされ、本邦の腎盂・尿管・膀胱癌取扱規約³⁾にも組織の特殊型として微小乳頭型 (micropapillary variant) の記載がある。Micropapillary pattern は糸状、微小乳頭状の腫瘍細胞の集塊を特徴とするもので、卵巣癌・乳癌・肺癌などにも同様の組織型が存在する¹⁾。

今回われわれは筋層非浸潤性 low grade の urothelial carcinoma (以下 UC) として経過観察していたが micropapillary variant へと進展し且つ遠隔転移を伴った稀な 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 62歳, 女性
主訴 : 肉眼的血尿

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2006年9月, 3カ月間続く血尿を主訴に近医受診し膀胱鏡で腫瘍を認めたため当院紹介受診となった。MRI 所見上筋層浸潤は否定的であり (Fig. 1a, b), 9月 TURBT 施行し, 病理所見は UC, grade 1, pTa であった (Fig. 2a, b)。2006年12月よりテラルビシン 40 mg 膀胱内注入療法を8回施行した。2007年3月, 膀胱鏡で再発を認めたため3月に TURBT 施行した。病理は UC, grade 2, pTa であった (Fig. 2c, d)。その後 BCG の膀胱内注入療法を5回行ったが, 副作用 (Reiter 症候群) のため中止となった。その後外来で膀胱鏡による経過観察を3カ月に1度の頻度で続けた。2009年6月, 膀胱鏡で徐々に膀胱左側壁の粘膜不整が顕著となったため表在性腫瘍の経過観察ではあるが BCG 療法後で且つ進展リスクも中等度あるため一度 CT 検査と膀胱鏡の再検査を予定した。CT で膀大動脈リンパ節および右肺に転移性病変を認め, 同時に左側膀胱壁肥厚を認めた。膀胱鏡では明らかな腫瘍性病変は認めないが, 左側壁に粘膜

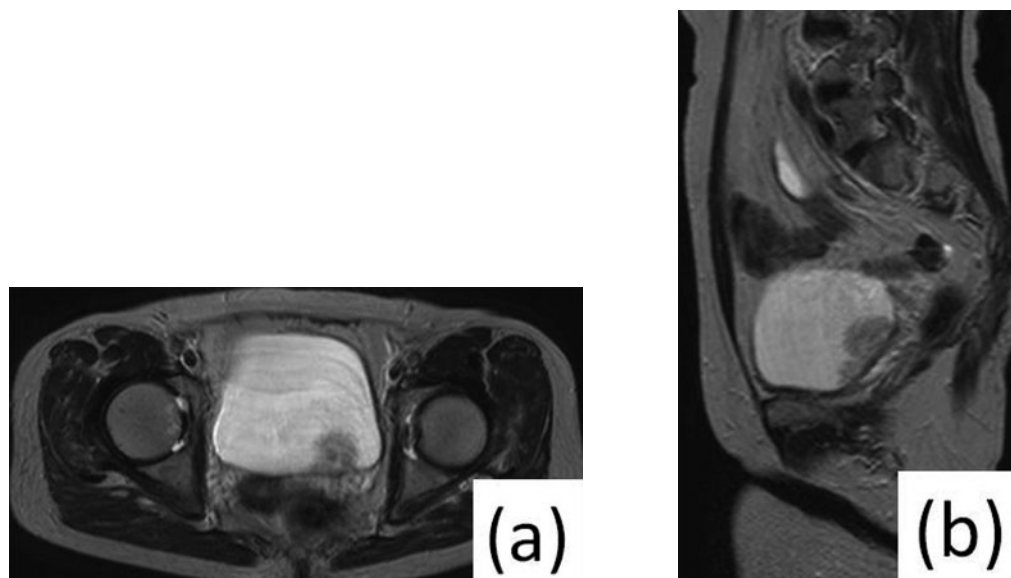


Fig. 1. MRI findings (T2 WI). (a) Axial image. (b) Sagittal image.

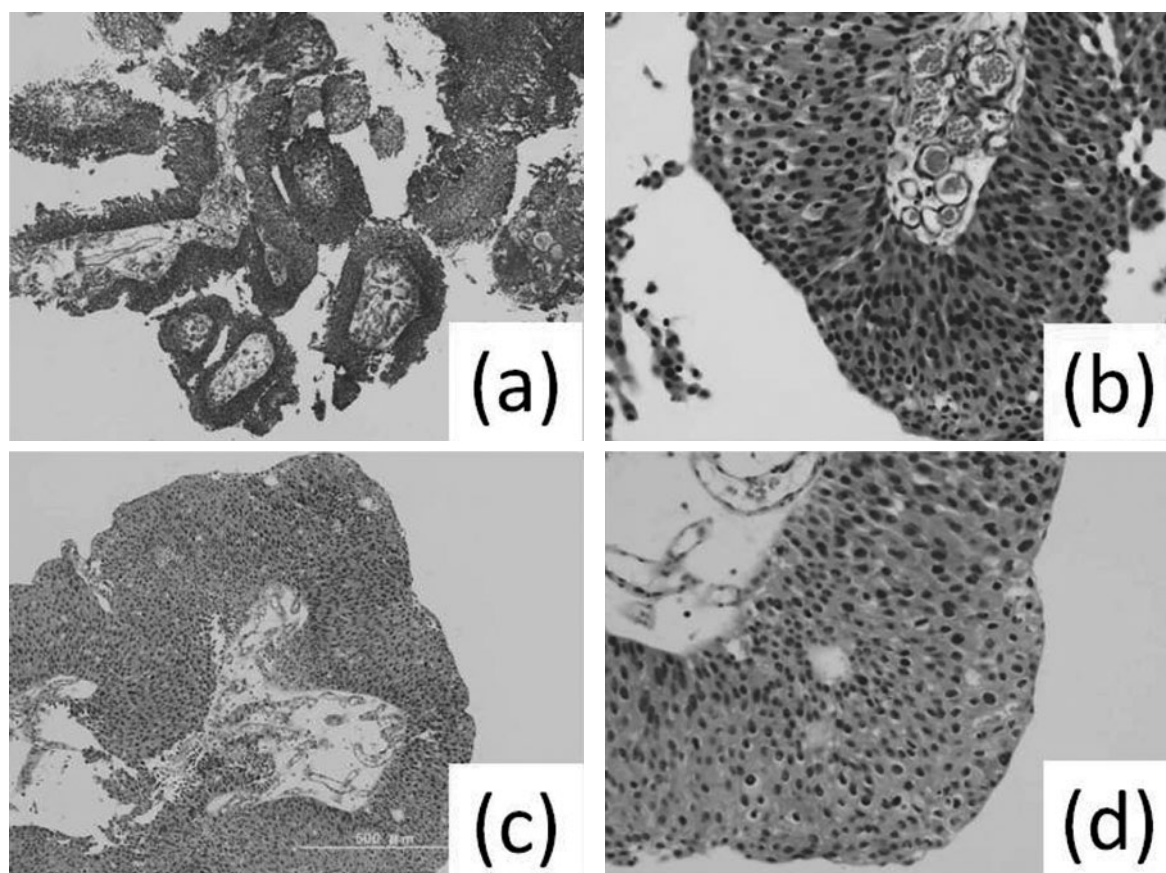


Fig. 2. (a) UC G1 pTa (low power field : 以下 LPF). HE stain. (b) There is no micropapillary variant component (High power field : 以下 HPF). (c) UC G2 pTa (LPF). HE stain. (d) There is no micropapillary variant component (HPF).

不整を認め、7月にTURBTの方針となった。

入院時現症：身長 159.5 cm, 体重 54.7 kg.

腹部平坦軟で表在リンパ節触知せず。

検査所見：

採血検査：特記すべき異常所見なし

尿沈渣：RBC 20~29/hpf, WBC 5~9/hpf

尿細胞診断：Class I

画像所見：膀胱左側壁の肥厚 (Fig. 3a) および傍大動脈リンパ節腫脹 (Fig. 3b), 右肺転移 (Fig. 3c) の所見を認めた。

経過：2009年7月, 3回目のTURBT施行した。病理検査の結果 micropapillary variant, pT2 以上と診

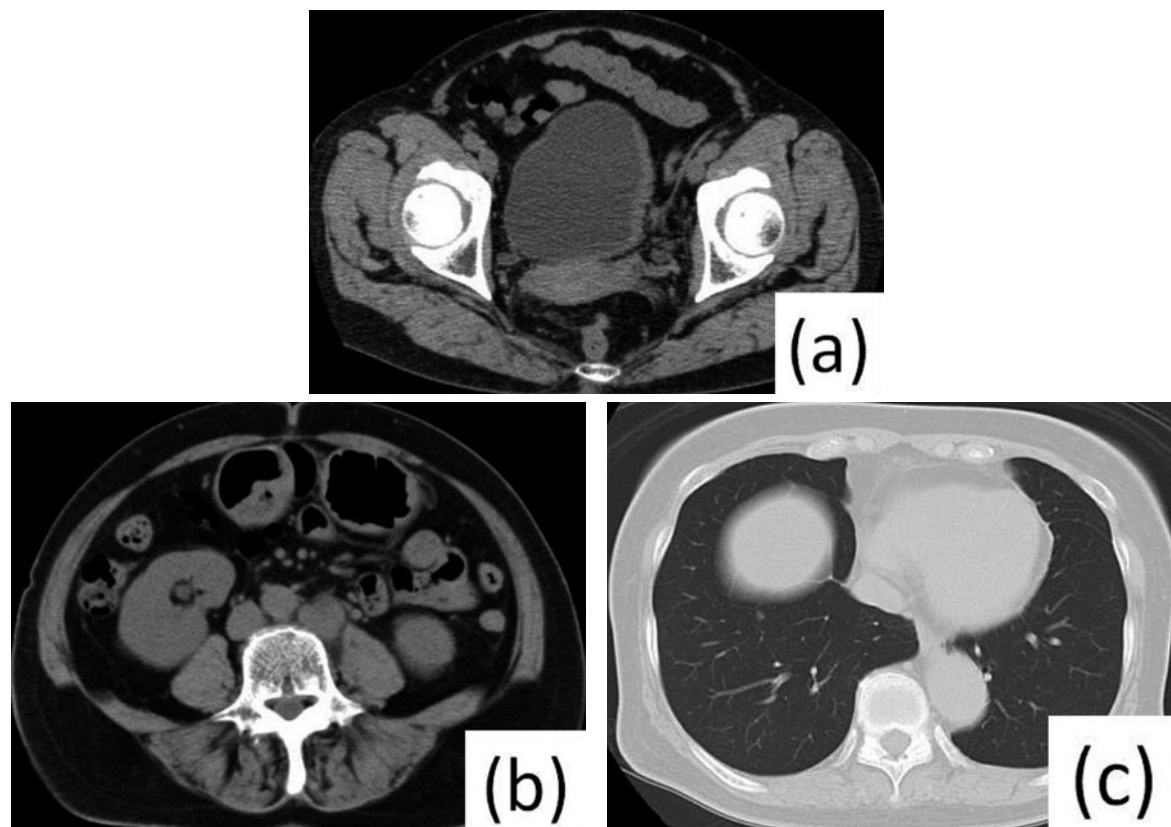


Fig. 3. Computed tomography findings. (a) The bladder wall seemed to be thickening. (b) The paraaortic lymph node was swelling. (c) The solitary small metastasis was suspected in the right lung.

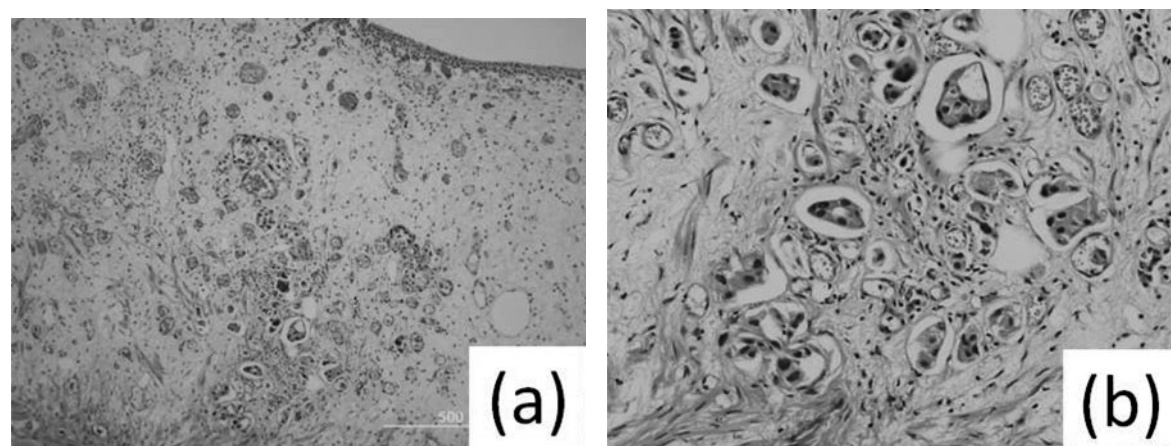


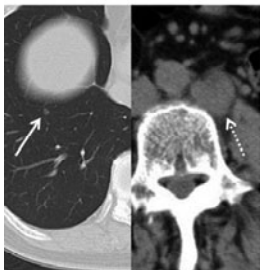
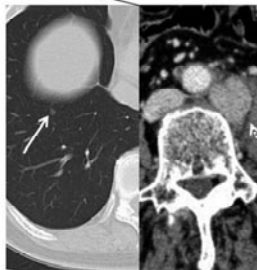
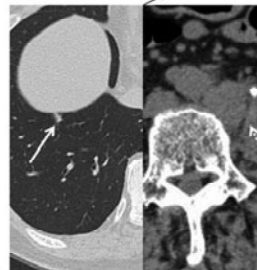
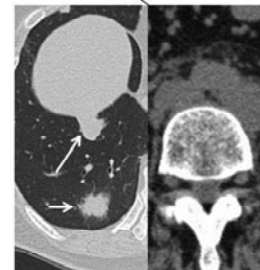
Fig. 4. (a) Clusters of high grade cells nesting within lacunar spaces of normal bladder stroma. (b) High grade cells were forming small tight nests or balls.

断され (Fig. 4a, b), CT 上肺転移と傍大動脈リンパ節転移を認めているため全身化学療法の方針となった。

全身化学療法として, 当時当院での膀胱癌に対する第1選択のMEN療法を2コース施行し, 評価判定のCTにおいてRecistで評価し, PD (評価病変長径和28 mm→35 mm) であり, 第2選択のGC療法へ変更した。GC療法4コースの間中はSDで経過したが5コース施行後徐々に骨髄抑制の遷延と腎機能障害が

生じたため一時化学療法を中断した。その後評価のCTでPD (35 mm→42 mm) のため, 全身状態を考慮し, 腎機能に影響の少ないとされるTIN療法を施行した。TIN療法2コース終了時でのRecistの評価でPD (42 mm→51 mm) であり, 外来経過観察としたが2011年6月 micropapillary variant の診断から23カ月で永眠された (Table 1)。

Table 1. The schedule and response of systemic chemotherapy

		MEN1		MEN2		GC1		GC2		GC3		GC4		GC5		TIN1		TIN2					
年 2009										2010												2011	
月 7		8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9					6			
RECIST		PD			SD		SD		SD		PD		PD						死亡				
																							
化学療法開始前		MEN2コース後		GC5コース後		TIN1コース後																	

考 察

Micropapillary variant は1994年に Amin らにより初めて定義、報告された¹⁾。Amin らの18例の報告や、Johansson らの20症例の報告⁴⁾が文献上最も症例数が多く、予後不良な経過を辿る一群として認識されてきた。

BCG や neoadjuvant chemotherapy の有効性、膀胱全摘を考慮する時期など不明な点が多く、治療法の選択に苦慮する疾患であった。

2007年に Kamat ら⁵⁾による100例の報告は今後の診療方針に1つの指針を示したと考えられる。

Kamat らによれば、男女比10:1で男性に著明に多く、発症時の平均年齢は64.7歳であった。5年生存率は51%、10年生存率は24%であり、TURBT や生検の後に組織学的に micropapillary variant が認められた際の治療方針として、局所限局の症例では筋層非浸潤性および筋層浸潤性のいずれも即時膀胱全摘が最も予後が良いとされている。TUR 後 BCG を使用した29例は progression 18例 (67%)、metastasis 6例 (22%) と BCG は有効ではないことが示唆されている。また、neoadjuvant chemotherapy後膀胱全摘術を施行した23例 (膀胱全摘55例中の23例) は手術単独の32例と比較し5年生存率63% vs 71%と差を認めず、筋層非浸潤性の症例では neoadjuvant chemotherapy 施行例は即時膀胱全摘症例より5年生存率が低下する傾向 (49% vs 87%, $P=0.06$) が認められたため、病理所見で micropapillary component が検出された場合は筋層浸潤の有無を問わず即時膀胱全摘術が標準治療と考えられる。

では限局病変で合併症などで膀胱全摘術が難しい症例に対する治療はどのような方針が適切であろうか。

Johansson らは20例中転移のない9例で TURBT 後

に放射線治療を施行しているが、平均生存期間17.5カ月 (4~48カ月) と治療成績は満足のいくものではなかったと報告している⁴⁾。しかし放射線治療により CR を得たという症例も報告され⁶⁾、今後の症例の蓄積が必要であろう。

本症例は診断時に遠隔転移が存在したため全身化学療法の方針となった。化学療法は MEN 療法⁷⁾・GC療法・TIN 療法⁸⁾を行っているが、第1選択として有効とされる化学療法は現時点でも存在しないため、当時当院で膀胱癌に対して施行可能な化学療法を組み合わせ使用した。特に GC 療法については評価病変における判定が4コースの間腫瘍径の増大を抑制し有効と考えられた。今後症例の蓄積とともに化学療法の有効性について検討していくことが望まれる。

本症例のように、low grade の UC の経過観察中に micropapillary variant へ変化し進展・転移という経過を辿った症例は検索した限り本邦では認めなかったが、おそらく2度目の TURBT の際に micropapillary variant は存在し、その後の BCG 膀胱注入療法により UC 成分のみ選択的に治療したことで尿路上皮表面が正常化し発見されなかったものと推測された。Edgerton ら⁹⁾は micropapillary variant の24症例の病理を検討し、24例中18例は通常の UC の成分を含んでいたと報告している。また、micropapillary variant の割合で予後は変化しないが、割合が50%以上の症例では筋層浸潤が有意に増加し ($P=0.01$) 且つリンパ節転移のリスクが増加する ($P=0.03$) と報告している。

また森山ら¹⁰⁾は腺癌に性質の近い micropapillary variant は術前診断および病勢把握に CEA や CA19-9 といった腫瘍マーカーが有効と報告し、今後症例の蓄積が必要と考えられる。

結 語

本症例は low grade の尿路上皮癌から micropapillary variant へ変化し進展・転移を来たという特異な経過を辿った点と, 化学療法により遠隔転移を有する micropapillary variant の診断時から23カ月と長期生存したという点で非常に稀な症例と考えられ報告した。

文 献

- 1) Amin MB, Ro JY, Sharkawy Y, et al.: Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* **18**: 1224-1232, 1994
- 2) Mostofi FK, Davis CJ and Sesterhenn IA: Histological typing of urinary bladder tumours: international histological classification of tumours. 2nd Edited by World Health Organization, Springer, 1999
- 3) 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約2011年4月第1版
- 4) Johansson SL, Borghede G and Holmang S: Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* **161**: 1798-1802, 1999
- 5) Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al.: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M D Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* **110**: 62-67, 2007
- 6) 鈴木賢次郎, 島田哲也, 海老根 崇, ほか: 膀胱癌 Micropapillary variant に対する膀胱全摘出後の局所再発に対して, 放射線治療が奏功した1例. *泌尿紀要* **57**: 577-579, 2011
- 7) 小宮 敦, 野口純男, 岸 洋一, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する Methotrexate/Epirubicin/Nedaplatin 併用化学療法 (MEN 療法) の治療成績. *日泌尿会誌* **101**: 423, 2010
- 8) 鈴木 信, 篠原信雄, 原林 透, ほか: 尿路上皮癌に対する TIN 療法. *Urol View* **2**: 33-41, 2004
- 9) Edgerton N, Sirintrapun SJ, Munoz M, et al.: Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 24 cases. *Int J Urol* **18**: 49-54, 2011
- 10) 森山浩之, 梶原 充, 沖 真実, ほか: Micropapillary bladder carcinoma 6 症例の臨床的および病理学的検討 CA19-9 の有用性の示唆. *泌尿器外科* **23**: 343-348, 2010

(Received on July 27, 2011)
(Accepted on April 5, 2012)