

膀胱移行上皮内癌に対して BCG 膀胱内注入療法 施行後に発生した浸潤性膀胱扁平上皮癌の 1 例

大阪労災病院泌尿器科 (部長 : 三好 進)
植村 元秀, 西村 健作, 中川 勝弘
菅野 展史, 三好 進

大阪労災病院病理科 (部長 : 川野 潔)
川 野 潔

大阪大学医学部泌尿器科 (科長 : 奥山明彦)
井 上 均

SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER AFTER INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR CARCINOMA IN SITU: A CASE REPORT

Motohide UEMURA, Kensaku NISHIMURA, Masahiro NAKAGAWA,
Nobufumi KANNO and Susumu MIYOSHI

From the Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Kiyoshi KAWANO

From the Department of Pathology, Osaka Rosai Hospital

Hitoshi INOUE

From the Department of Urology, Osaka University

A 88-year-old woman presented with bladder tamponade caused by gross hematuria. She had received 2 courses of bacillus-Calmette-Guerin (BCG) intravesical instillation therapy 4 months previously because of the bladder tumor with carcinoma in situ (CIS). Imaging studies and cystoscopy showed a bladder tumor invading into perivesical fat. She underwent total cystectomy and bilateral ureterocutaneostomy on May 27, 2002. Histopathologically, the tumor consisted of squamous cell carcinoma and transitional cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 809-811, 2004)

Key words : Squamous cell carcinoma of the urinary bladder, Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy

緒 言

今回われわれは膀胱移行上皮内癌 (以下 CIS と略す) に対して BCG 膀胱内注入療法施行後に発生した浸潤性膀胱扁平上皮癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 88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 : うつ病, 高血圧に対して内服中

現病歴 : 1999年 9 月, 肉眼的血尿を自覚し当科紹介受診。尿細胞診は陽性 (クラス V) であった。膀胱鏡にて, 左側壁に結石の付着を伴う径 1 cm 大の隆起性

病変を認めたため, 同年10月13日, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (膀胱粘膜生検含む) を施行。病理組織学的診断は移行上皮癌 (以下, TCCと略す) pT1 G2>G3 であった。ランダム生検においては, 悪性所見を認めなかった。以後, 外来にて経過観察していたが, 尿細胞診は陰性化せず, 膀胱鏡検査にて発赤が散見されるようになったため, 2000年 2 月18日, 経尿道的膀胱生検術を施行した。病理組織学的に膀胱移行上皮内癌 (TCC, pTis G3) と診断された。BCG 膀胱内注入療法を勧めたが, 患者および家族が拒否した。経過観察を行っていたが, 左側壁の一部を除いてほぼ全面に発赤が広がったため, 2001年 2 月21日, 経尿道的膀胱生検術を施行した。病理組織学的に TCC, pTis G3 であることを再確認ののち, 患者を含め家族の了承を得たため, 同年 3 月 5 日よりイムノブラダー® 80 mg 膀

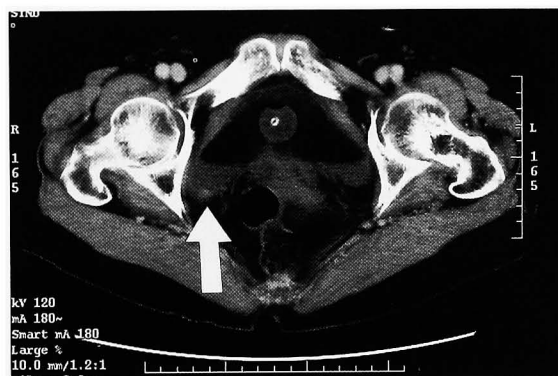


Fig. 1. A pelvic CT scan showed bladder wall thickness (arrow) after 1 course of bacillus-Calmette-Guerin (BCG) intravesical instillation therapy.

膀胱内注入療法を週1回、計8回施行した。尿細胞診は完全には陰性化せず、膀胱内の発赤は残存した。また、明らかな腫瘤性病変を認めなかった。骨盤CT上は若干の膀胱壁の肥厚が疑われた (Fig. 1) が、膀胱鏡所見と同様に腫瘤性病変を認めなかった。尿細胞診が持続的に陽性を示したため、2001年10月18日より、イムノブラダー® 80 mg 膀胱内注入療法の2コース目 (週1回、計8回) を施行した。尿細胞診は一時クラスⅢとなった。注入終了後より3カ月間、腰部痛のため、来院することができなかった。2002年4月27日、強度の肉眼的血尿および膀胱タンポナーデとなり、緊急入院した。

入院時検査所見：検血 血液生化学・検尿においては、ALPの軽度上昇、血膿尿を認めた。尿細胞診はクラスⅣであり、扁平上皮癌の存在も疑われた。

排泄性腎盂造影：膀胱部右側に陰影欠損を認めた。上部尿路に異常所見を認めなかった。

胸腹部骨盤CT：膀胱右側壁に径4 cm大の膀胱腫瘍を認め、周囲脂肪組織への浸潤が疑われた (Fig. 2)。そのほか、リンパ節を含め転移を疑う異常所見を



Fig. 2. A pelvic CT scan showed bladder tumor invading perivesical fat tissue with bladder tamponade caused by gross hematuria.

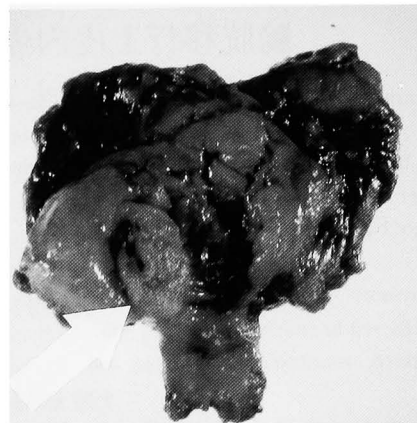
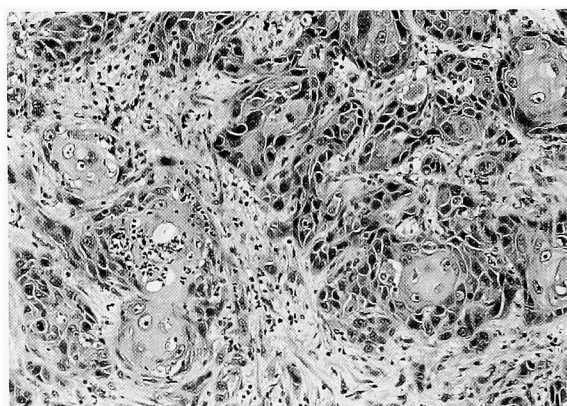


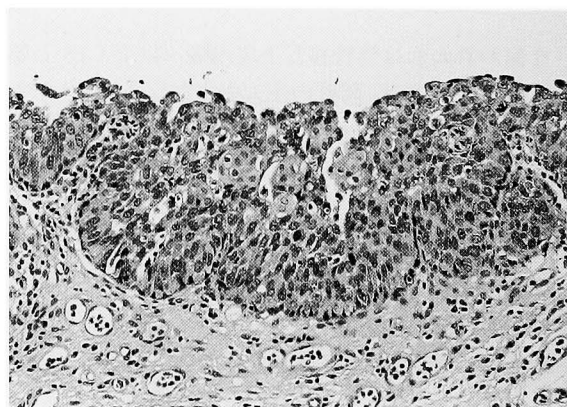
Fig. 3. Macroscopic appearance of bladder tumor (arrow).

認めなかった。骨盤MRI；CTと同様に膀胱腫瘍の周囲脂肪組織浸潤が疑われた。骨シンチグラム；第12胸椎より第5腰椎左側に異常集積を認めたが、同部のMRIと合わせて骨粗鬆症によるものと考えられ、骨転移は否定的であった。

以上より、浸潤性膀胱腫瘍 (T3bN0M0) と診断し、2002年5月27日、膀胱全摘除術、両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。



a



b

Fig. 4. Microscopic appearance of squamous cell carcinoma (4a) and CIS (4b) (HE $\times 100$).

摘除標本: 膀胱右側壁に剖面は白色の径 5 cm 大の浸潤性腫瘍を認めた (Fig. 3). 摘出重量は 140 g であった.

病理組織学的所見: 膀胱壁を全層性に浸潤し周囲脂肪組織へ達する扁平上皮癌 (pT3b G3>G2) を認めた (Fig. 4). また膀胱内には TCC, pTis G3 も一部認めた. 骨盤内リンパ節には, 転移を認めなかった.

術後15カ月経過した現在, SCC は0.8と正常範囲内で, 再発の兆候なく外来通院中である.

考 察

膀胱上皮内癌に対する bacillus Calmette-Guerin (以下 BCG と略す) 膀胱内注入療法の有効性は広く認められている¹⁾が, 副作用の頻度は高く, 軽微なものも含めると90%にまで至るとされている.

尿路上皮癌に対して BCG 注入療法を行った後に扁平上皮癌が発生した症例については, われわれの調べた限り欧米においての膀胱での報告²⁾が1例, 本邦においての上部尿路での報告³⁾が1例あるのみであった.

扁平上皮癌の発生原因としては, 結石の存在, およびそれによる尿流の停滞, 感染, 留置カテーテルなどの慢性炎症刺激が加わると, 防御能力の高い角化扁平上皮への化生が起り, 扁平上皮化生から扁平上皮癌が発生すると考えられている. 自験例において, BCG 注入療法後の経過中に, 尿細胞診にて扁平上皮化生や扁平上皮癌の混在が疑われたことがあった. 慢性炎症刺激が原因と考えられる膀胱扁平上皮癌は一般には10年から20年以上の経過を伴うことが多いとされるが, 欧米での報告例²⁾では, BCG の膀胱内注入療法後, 約18カ月後に発生しており, 自験例は, BCG 注入後, 約4カ月後に発生しており, 慢性炎症刺激のみが原因とは断定しがたい. そうなると, やはり初発時に存在した可能性が考えられたため, 初発時の膀胱腫瘍を病理医とともに再確認したが, 扁平上皮の成分は認められなかった. Retrospective に BCG 注入療法施行中の CT を検討してみると若干の壁肥厚が存在していたが, 膀胱鏡検査上は発赤が散見される程度で, ほかに異常所見がなかった. 以上のことから, 深

部に存在した扁平上皮癌が壁に浸潤していったと考えるのが妥当であろう. BCG の作用様式は, fibronectin を介した腫瘍細胞との直接接触によるといわれており⁴⁾, 表面は治癒させても深部病変には BCG の効果がおよびにくい. 膀胱内には腫瘍性病変が存在しなかったことを考慮すると, 粘膜下腫瘍の形で扁平上皮癌が発生した可能性⁵⁾もあろうと考えられる.

BCG 注入療法は深部には効果が及ばないため, このような腫瘍が存在することを念頭におく必要がある.

結 語

膀胱移行上皮内癌に対して BCG 膀胱内注入療法施行後に発生した浸潤性膀胱扁平上皮癌の1例を経験した.

本論文の要旨は第184回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した.

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intra-activity bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180-183, 1976
- 2) Brenner DW, Yore LM and Schellhammer PF: Squamous cell carcinoma of bladder after successful intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *Urology* **34**: 93-95, 1989
- 3) 植村元秀, 向井雅俊, 福原慎一郎, ほか: 両側上部尿路膀胱上皮内癌に対して BCG 注入療法施行後に発生した腎盂扁平上皮癌の1例. *泌尿紀要* **48**: 355-357, 2002
- 4) Garden RJ, Liu BC, Redwood SM, et al.: Bacillus Calmette-Guerin abrogates in vitro invasion and motility of human bladder tumor cells via fibronectin interaction. *J Urol* **148**: 900-905, 1992
- 5) 斉川茂樹, 西淵繁夫, 秋野裕信, ほか: BCG 膀胱療法後急速に病勢が進行した膀胱癌3症例の検討. *西日泌尿* **57**: 260-263, 1995

(Received on September 17, 2003)

(Accepted on June 22, 2004)