

腎, 膀胱, 前立腺の同時性三重複癌の1例

国立病院東京医療センター泌尿器科 (医長: 斉藤史郎)

佐藤 裕之, 門間 哲雄, 斉藤 史郎

国立病院東京医療センター病理検査科

廣 瀬 茂 道

A CASE OF SYNCHRONOUS TRIPLE PRIMARY CARCINOMAS
OF THE KIDNEY, BLADDER AND PROSTATE

Hiroyuki SATOH, Tetsuo MOMMA and Shiro SAITO

From the Department of Urology, National Tokyo Medical Center

Shigemichi HIROSE

From the Department of Pathology, National Tokyo Medical Center

A case of synchronous triple carcinomas arising in the kidney, bladder and prostate is reported. An 82-year-old man had gross hematuria. Urine cytology was positive and intravenous pyelography showed right hydronephrosis with a filling defect in the bladder. Computed tomography revealed a 4 cm mass in the bladder, enlarged prostate and 6 cm renal mass at the left kidney. Cystoscopy demonstrated a papillary broadbased tumor with some small satellite tumors in the bladder, and magnetic resonance imaging revealed muscle invasion of the bladder tumor. This patient underwent left radical nephrectomy and total cystoprostatectomy with ileal conduit urinary diversion as radical treatment. Histological diagnosis was renal cell carcinoma, transitional cell carcinoma of the bladder. Furthermore, well-differentiated adenocarcinoma was found incidentally in the prostate.

Immunohistochemical staining with anti-p53 antibody for the three tumors showed positive staining only for the bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 49: 261-264, 2003)

Key words : Synchronous triple carcinoma, Renal cell carcinoma, Bladder transitional cell carcinoma, Prostate adenocarcinoma

緒 言

最近の画像診断の技術向上により、腫瘍の診断はこれまで困難であったものまで可能としてきている。また、癌治療の治療成績は向上してきており、長期の生存に伴う二次癌の増加傾向も指摘されてきている。しかし、同時発生癌、もしくは三重複癌の症例は稀であり、さらに尿路生殖器系の三重複癌は報告例も少ない。重複癌の発生要因については現在の段階では不明であるが、共通の遺伝子的異常の存在の可能性が推測される。

今回われわれは、腎・膀胱・前立腺に発生した同時性三重複癌の1例を経験し、それぞれの癌組織に対し癌抑制遺伝子 p53 の免疫組織学的検索を行い、三重複癌に発生に関与しているかどうかの検討を行った。

症 例

患者: 82歳, 男性

現病歴: 2カ月前より続く肉眼的血尿を認め、当科

を受診した。尿細胞診で class V を認め、IVP 上、膀胱内陰影欠損および軽度の右水腎症を呈したため、膀胱腫瘍が疑われ精査加療目的に入院となった。

既往歴: 特記すべきことはなし。喫煙、飲酒の習慣はなし。

家族歴: 癌の家族歴は明らかでない

入院時身体所見: 身長 154.5 cm, 体重 45.6 kg. 貧血 黄疸はなく、表在リンパ節を触知せず。腹部は平坦軟、肝、脾、腎は触知せず。女性化乳房を認めず、直腸診上、前立腺の軽度腫大、腫瘍触知せず。末梢血液像、生化学的検査上、異常を認めず、検尿にて、尿潜血は陽性であった。

入院後経過: 膀胱鏡上、膀胱右側壁に径 4 cm の結節性非乳頭状腫瘍と周囲に多発する乳頭状腫瘍を認めた。CT スキャンを施行したところ、膀胱右側壁に径 35 mm の腫瘍があり (Fig. 1)、明らかな周囲組織への浸潤や骨盤内リンパ節の腫脹は認めなかったが、左腎下極腹側に径 6 cm の腫瘍が確認された (Fig. 2)。膀胱癌の転移か原発性腎癌の鑑別のため血管造影を施

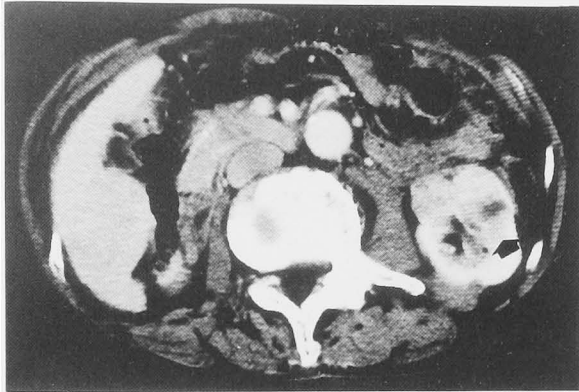


Fig. 1. CT revealed a 6 cm mass with contrast enhancement at the left kidney (arrow).

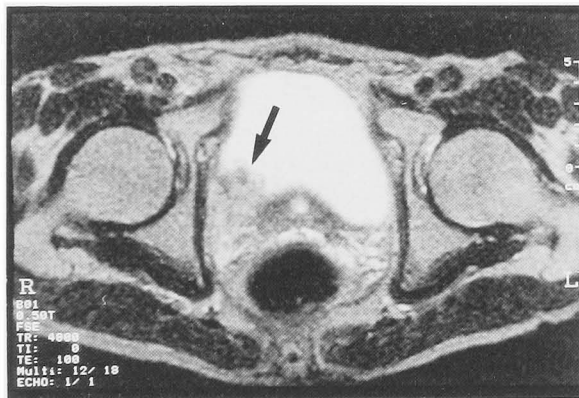


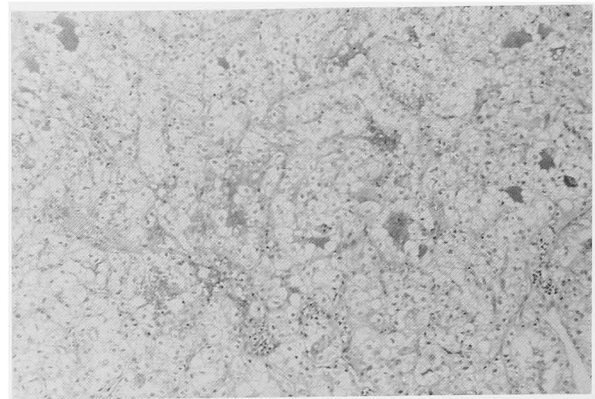
Fig. 2. MRI revealed 4 cm mass with bladder invasion on T2 weighted imaging (arrow).

行したところ、腫瘍は血管に富んだ腎細胞癌 (RCC) の診断であった。また、CT スキャン上、若干の前立腺の肥大を認め、前立腺癌のスクリーニングとして PSA を測定したところ 4.3 ng/ml (タンデム R), free PSA/total PSA 比は 0.15 であった。

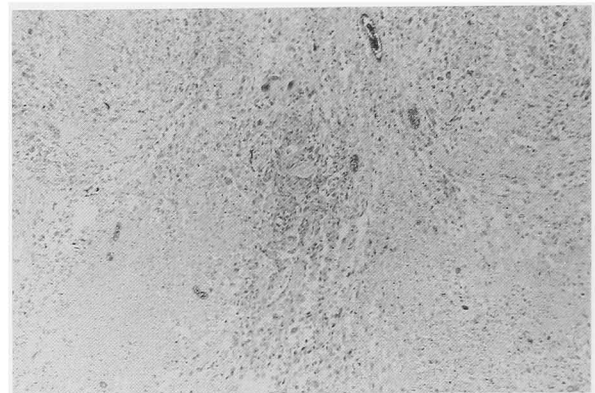
膀胱腫瘍に対して TUR-BT を施行した。病理学的検査にて結節状腫瘍部は移行上皮癌, G3>G2, 非乳頭状・浸潤型, pT2 であり、乳頭状腫瘍部は移行上皮癌, G2, pT1a であった。同時に施行した膀胱パンチ生検の検体は移行上皮癌, G3, 非乳頭状 非浸潤型であった。

術前に施行していた MRI 上も膀胱腫瘍は筋層浸潤が明らかであったため、根治的左腎全摘除術、根治的膀胱前立腺全摘除術および回腸導管造設術を施行した。

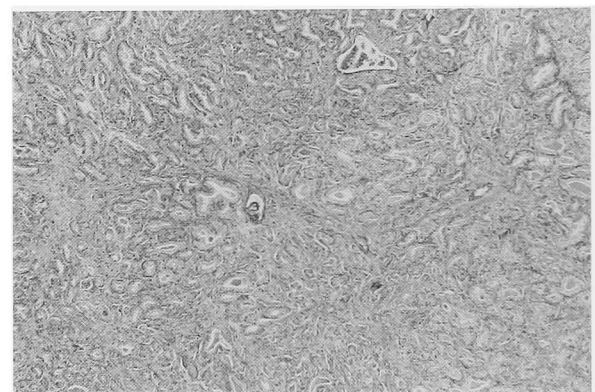
病理診断では、腎臓は RCC, clear cell+alveolar cell subtype, G2, INFβ, V (-), pT3a, 膀胱は TCC, sarcomatoid carcinoma, G3, 乳頭状 浸潤型, INFα, pT2, pR0, pL0, pV0, pN0 であったが、前立腺よりも well differentiated adenocarcinoma, Gleason's score 2+2=4, pT2a, Int 2, ly



(A)



(B)



(C)

Fig. 3. The H-E staining. (A) renal cell carcinoma, (B) transitional cell carcinoma of urinary bladder and (C) prostate well-differentiated adenocarcinoma (×100).

(-), v (-), pn (+), dw (+), INFα, cap (-), sv (-), ur (-), b (-), n (0/20) が認められ、腎細胞癌 膀胱癌と併せて三重複癌と診断された。

病理診断の際、癌抑制遺伝子である p53 に対する免疫化学染色を行い、三重癌の発生に関与するかどうかを確認した。膀胱癌は p53 に対して核の約 70% が陽性を示したが、ほかの 2 つの癌はともに陰性であった。

術後の経過は良好であり、後療法を行わずに外来にて経過観察中であるが、術後 8 カ月を経過して、再発

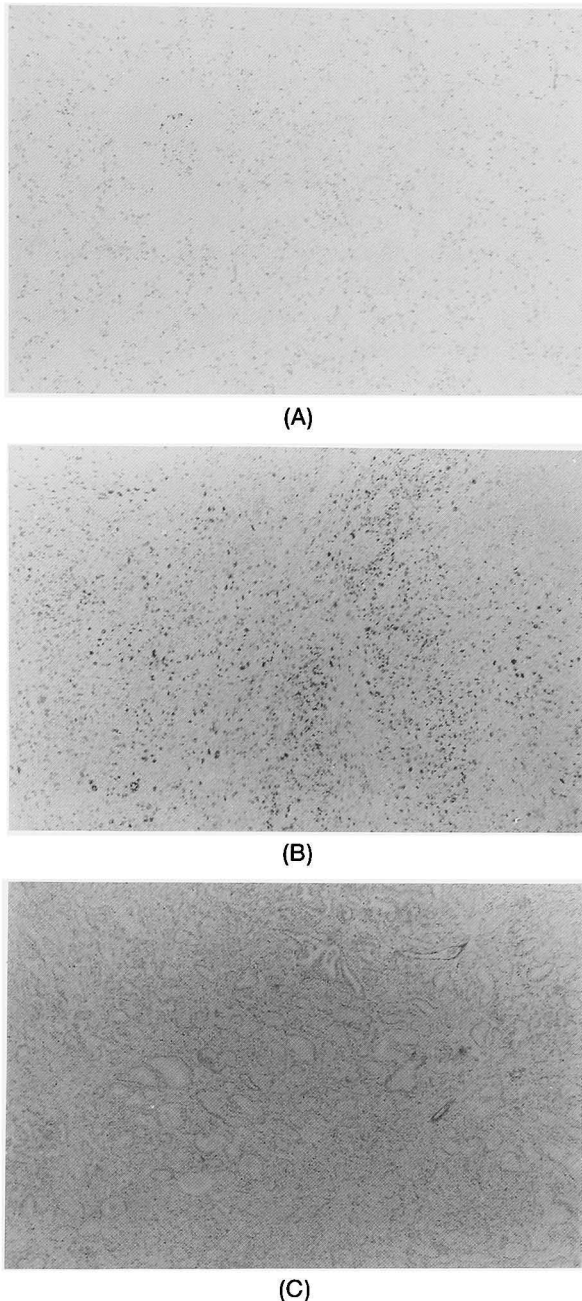


Fig. 4. The p53 immunohistochemical staining. (A) renal cell carcinoma, (B) transitional cell carcinoma of urinary bladder and (C) prostate well-differentiated adenocarcinoma. Bladder carcinoma demonstrated positive staining ($\times 100$).

の所見は認めていない。

考 察

重複癌は近年報告例の増加があり¹⁾, それらは一般的には Warren と Gates ら²⁾が報告した際の, ①各腫瘍は一定の悪性像を呈している, ②お互いに離れた部位を占めている, ③一方が他方の転移ではない, という定義に基づいて報告されている。また同時性か一時成果に関しては, 本症例では一度の手術で同時に摘出

術を行ったため同時性と判断したが, これまでの本邦報告例は西土井ら³⁾や北畠ら⁴⁾の1年以内に発見されるものを同時性とし, それ以上を異時性とする定義している。自験例は組織学的診断にても腎細胞癌, 膀胱移行上皮癌, 前立腺腺癌と診断され腫瘍に連続性はなく同時性三重複癌の定義に当てはまる。

三重複癌は発生頻度は, 報告によりばらつきがあり, 臨床例からの調査の報告では北畠ら⁴⁾は0.59%, 平田ら⁵⁾0.48%, 深貝ら⁶⁾0.7%, 吉野ら⁷⁾2.0%, 杉山ら⁸⁾6.6%, 柿崎ら⁹⁾10.3%としているが, 概して近年増加傾向にあり, 尿路生殖器系の報告例も多くみられるようになってきている¹⁰⁾

性別では深貝ら⁶⁾は男性83%, 女性17%と報告しており, 概して男性の方が発生頻度が多く報告されている。

尿路生殖器系癌では前立腺癌の合併が近年の腫瘍マーカーの進歩や膀胱癌の膀胱全摘除術時の偶発癌などで発見されることが多くなり, 垣添ら¹¹⁾はその発見頻度が10%であったと報告している。また, 三方ら¹²⁾は全泌尿器科癌の6.4%が重複癌であると報告しており, 泌尿器系の癌患者では多臓器に癌を合併する頻度が高いことを示している。

三重複癌に占める泌尿器系癌の臓器別頻度は梁間ら¹³⁾の報告では前立腺が59.9%と最も高く, ついで腎盂尿管膀胱 (20.9%), 腎 (18.1%) とされており, 前立腺癌の合併頻度がかなり高いことを示している。泌尿器系三重複癌に関して本邦において調べた限りではこれまでに4例が報告されている。腎盂尿管・前立腺の合併例が1例, 腎尿管・前立腺の合併例が1例, 腎・膀胱・前立腺の合併例が本症例を含めて3例であった¹³⁾。Campbell ら¹⁴⁾によると単癌から二重複癌になる頻度より二重複癌から三重複癌になる確率が高く, 単純な確率的な発生よりそれぞれの患者の持つ発癌の要因が関与していることが示唆される。

発癌要因は明らかとなっているものは少ないが, 遺伝的素因¹⁵⁾, 環境因子¹⁶⁾, 喫煙¹⁷⁾などが報告されている。また, 第一癌の放射線治療¹⁸⁾, 化学療法¹⁹⁾後の発癌の報告もあり, 特に膀胱癌の治療中の重複癌の出現^{8, 20, 21)}がいくつか報告されている。

本症例では, 発癌要因の一つである遺伝的な異常の検索として p53 の変異に関して免疫組織化学的な検索を行った。p53 は癌抑制遺伝子であり, 大腸癌を始め, 多くの癌に関してこの遺伝子の変異が癌の発生に関連していることが知られている。泌尿器科領域でも多くの検索が行われており, 腎・膀胱・前立腺に関しても報告が見られる。それぞれの癌の p53 の遺伝子変異の発現率は腎癌では6~60%²²⁾, 膀胱癌では30~60%^{23~25)}, 前立腺癌では6~21%^{26~28)}と報告されており, p53 の変異の臨床的意義については次のよ

うな考察がなされている。すなわち p53 遺伝子の変異がある場合腎癌では一年生存率が低下し、膀胱癌では癌細胞の悪性度、血管侵襲度、癌細胞の壊死の程度、再発率の上昇と関連しているとされて、前立腺癌では Gleason's score, 進展度、生存率に関連していると考えられている²²⁻²⁹⁾ 今回のわれわれの検索では膀胱癌のみ陽性となり、ほかは陰性であった。このことはそれぞれの癌の陽性率を考えると納得できる結果であり、本症例の三重癌の発生に p53 遺伝子の変異が関与していなかったものと考えられた。

本症例においては家族歴、喫煙、癌の治療歴を持たない症例であり、環境因子に関しても特記すべきことはなかった。

結 語

腎、膀胱・前立腺の同時性三重複癌の1例を経験した。癌抑制遺伝子 p53 に関して免疫組織学的に検索したが、膀胱癌のみが陽性であった。

文 献

- 1) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報。第42輯，日本病理学会編，杏林書院，東京，2000
- 2) Warren S and Gates O: Multiple primary malignant tumors: survey of literature and statical study. *Am J Cancer* **16**: 1358-1414, 1932
- 3) 西土井英昭，岡本恒之，木村 修，ほか：重複癌60例の臨床的検討。癌の臨 **27**: 693-697, 1981
- 4) 北畠 隆，金子昌生，木戸長一郎，ほか：症例報告並びに統計的観察，重複悪性腫瘍の発生頻度に関して。癌の臨 **6**: 337-345, 1960
- 5) 平田弘昭，伊藤慈秀，妹尾 巖，ほか：原発性重複癌について—当院における重複癌27例の報告と文献の考察—。Med Postgrad **13**: 50-60, 1975
- 6) 深貝隆史，石原理裕，舟橋健二郎，ほか：尿路性器癌を含む重複癌症例。泌尿紀要 **42**: 181-185, 1996
- 7) 吉野肇一，浅野史樹，花谷勇治，ほか：胃と多臓器の重複癌—その頻度，治療成績など—。癌の臨 **30**: 1514-1523, 1984
- 8) 杉山高秀，朴 英哲，井口正典，ほか：泌尿器系の重複癌。泌尿紀要 **30**: 1427-1431, 1984
- 9) 柿崎 弘，阿部優子，菅野 理，ほか：尿路性器癌を含む多重癌100例の検討。日泌尿会誌 **83**: 1841-1846, 1992
- 10) 田代和也，岩室紳也，波多野孝史，ほか：膀胱癌からみた重複癌の検討。日泌尿会誌 **90**: 509-513, 1999
- 11) 垣添忠生，松本恵一，西尾恭視，ほか：膀胱癌からみた重複癌。臨泌 **37**: 805-809, 1983
- 12) 三方律治，鈴木 誠，石井 創，ほか：同時に発見治療した直腸 尿管 前立腺癌（三重複癌）の1例。癌の臨 **32**: 837-842, 1986
- 13) 梁間 真，成田敬介，小早川等，ほか：前立腺・腎・膀胱の同時性三重複癌の1症例。泌尿紀要 **44**: 675-678, 1998
- 14) Campbell LV and Watne AL: Multiple primary malignant neoplasms. *Arch Surg* **99**: 401-405, 1969
- 15) Malkin D, Li FP and Strong LC: Germline p53 mutation in familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* **25**: 1233-1238, 1990
- 16) 宅山 健，山本 洋，森脇昭介，ほか：膀胱癌を第一癌とする重複癌の6例。西日泌尿 **38**: 842-850, 1976
- 17) 箕輪真澄：禁煙と肺ガン以外の癌。癌の臨 **44**: 7-11, 1998
- 18) Ari T: Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer* **67**: 398-405, 1991
- 19) Marselos M and Vanino H: Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC monographs programme. *Carcinogenesis* **12**: 1751-1766, 1991
- 20) Kennedy DRH: Radiation induced bladder tumors. *Br J Urol* **53**: 74, 1981
- 21) Fokkens W and Hop WCJ: Radiation-induced bladder tumors. *J Urol* **121**: 69, 1979
- 22) Brooks JD, Bova GS, Marshall FF, et al.: Tumor suppressor gene allelic loss in human renal cancers. *J Urol* **150**: 1278-1283, 1993
- 23) Lipponen PK: Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer* **53**: 365-370, 1993
- 24) Gradiner RA, Walsh MD, Allen V, et al.: Ummunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder cancer in relation to tumor progression. *Br J Urol* **73**: 526-532, 1994
- 25) Thomas DJ, Robinson MC, Charlton R, et al.: p53 expression, ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* **73**: 533-537, 1994
- 26) Thompson SJ, Mellon K, Charlton RG, et al.: p53 and Ki-67 immunoreactivity in human prostate cancer and benign hyperplasia. *Br J Urol* **69**: 609-613, 1992
- 27) Thompson DJ, Robinson M, King P, et al.: p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. *Br J Urol* **72**: 778-781, 1993
- 28) Kubota Y, Shuin T, Uemura H, et al.: Tumor suppressor gene p53 mutations in human prostate cancer. *Prostate* **27**: 18-24, 1992
- 29) Zafer S, Turgut A, Hasan B, et al.: Nuclear p53 overexpression in bladder, prostate and renal carcinomas. *Int J Urol* **4**: 546-551, 1997

(Received on September 26, 2002)
(Accepted on January 6, 2003)