

術前動注化学療法を施行した尿膜管癌の1例

国家公務員共済組合連合会呉共済病院泌尿器科 (部長: 光畑直喜)

渡邊 雄一, 伊藤 誠一, 光畑 直喜

URACHAL CARCINOMA TREATED WITH NEOADJUVANT
INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY: A CASE REPORT

Yuichi WATANABE, Seiichi ITOH and Naoki MITSUHATA

From the Department of Urology, Kure Kyousai Hospital

A 43-year-old man visited our clinic with gross hematuria. Ultrasonography and computed tomography demonstrated a tumor at the bladder dome. Cold punch biopsy revealed well-differentiated adenocarcinoma and stage III A urachal carcinoma was diagnosed. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy with cisplatin, adriamycin and angiotensin II was performed and 40% reduction of tumor size was noted 3 weeks after this therapy. En bloc segmental resection was performed. Augmentation ileal cystoplasty was subsequently performed to secure bladder capacity. Adjuvant chemotherapy (UFT) was given for 1 year. Cystolithotomy and closure of ventral hernia were required 10 years after radical surgery for postoperative complications. The patient has survived 12 years with no evidence of local recurrence or distant metastasis.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 713-716, 2004)

Key words: Urachal carcinoma, Intra-arterial chemotherapy

緒 言

尿膜管癌は一般に予後の不良な癌とされている¹⁾。今回われわれは術前動注化学療法後, en bloc segmental resection を施行し, 長期生存が得られた尿膜管癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 43歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

既往歴・家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 1992年4月上旬より頻尿傾向であったが, 4月22日に肉眼的血尿を初めて自覚し, 翌23日に当科外来を受診した。膀胱鏡検査にて膀胱頂部やや後壁寄りに辺縁明瞭な非乳頭状腫瘍を認め, 精査加療目的に1992年5月1日当科入院となった。

入院時現症: 身長 160 cm, 体重 76 kg。臍部に異常所見なく, 下腹部正中に腫瘤を触知しなかった。

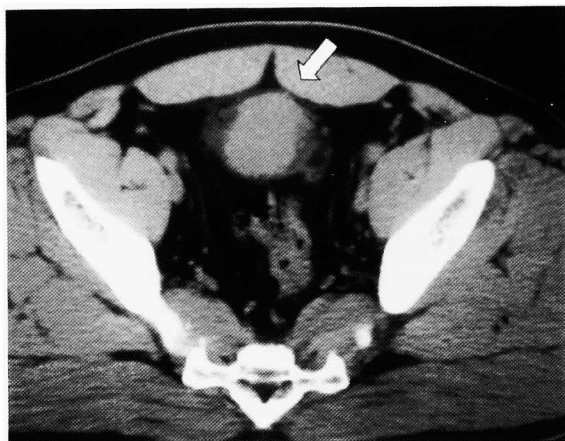
入院時検査成績: 末梢血液像, 血液生化学検査に異常所見を認めなかったが, CEA が 7.2 ng/ml (正常値 <2.5 ng/ml) と上昇していた。尿検査は RBC 20~30/每視野, WBC 30~50/每視野。尿細胞診は腫瘍細胞陽性だった。

画像検査: 腹部 CT では, 膀胱頂部に辺縁不整な径約 5 cm の腫瘍を認めた (Fig. 1A)。明らかな周囲

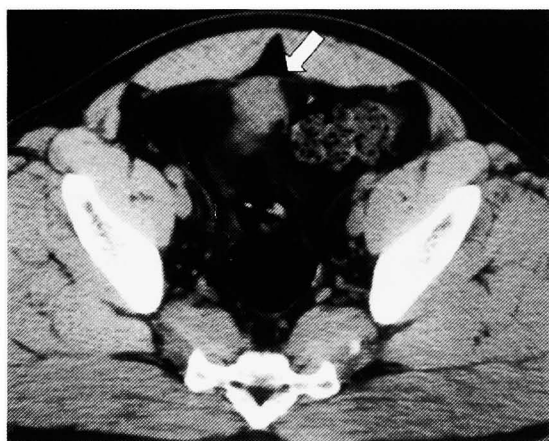
組織への浸潤やリンパ節転移の所見はなかった。

MRI では膀胱頂部から後壁にかけて壁内外にまたがる広基性の腫瘍を認めた (Fig. 2)。また, 消化管精査では特には異常所見を認めなかった。

治療経過: 1992年5月7日経尿道的膀胱腫瘍生検を行ったところ, 高分化腺癌との結果が得られ, 前記の画像所見と合わせ stage IIIA の尿膜管癌と診断した。まず, 腫瘍の縮小のため, 術前治療として1992年5月14日動注化学療法を施行した。血管造影では, 両側内腸骨動脈から分岐した両側上膀胱動脈が膀胱上部の腫瘍に一致して不整な血管増生を形成している所見を認めた (Fig. 3)。抗癌剤は cisplatin (CDDP) 150 mg および adriamycin (ADM) 50 mg (体表面積 1.76 m²) を用い, 抗腫瘍効果の増強のため, angiotensin II を併用した。動注3週間後の CT にて腫瘍の約 40% の縮小所見を認めた (Fig. 1B)。続いて, 1992年6月10日全身麻酔下に手術を施行した。手術では臍, 尿膜管 (正中臍索) を含む腹膜および腫瘍のある膀胱上部を一塊にして切除した (En bloc segmental resection)。しかし, 術中の迅速検査にて膀胱壁断端の一部に腫瘍細胞を認めたため, さらに幅約 2 cm の輪状の膀胱部分切除を追加した。今度は腫瘍細胞陰性の結果だった。以上の切除にて膀胱壁の大部分が切除されたものの, 腫瘍が切除でき, 三角部が保存できると判断されたため, 膀胱容量の確保のため, 膀胱拡大術を施行した。拡大術は Goodwin ら²⁾の方法に準



A



B

Fig. 1. (A) Abdominal CT reveals a tumor located in the supovesical and midline site (arrow). (B) Tumor reduction of 40% is seen 3 weeks after chemotherapy (arrow).

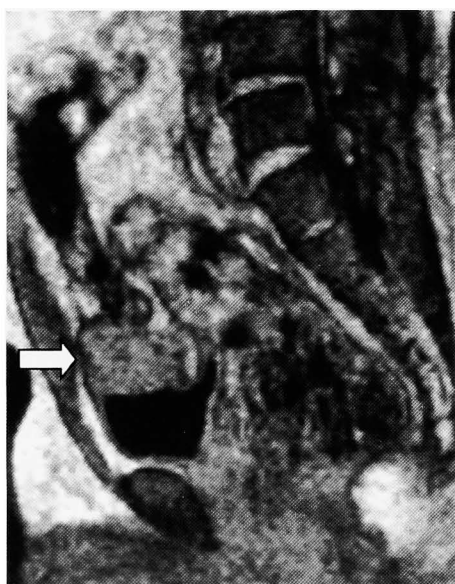


Fig. 2. MRI on T1 weighed (sagittal view) shows a tumor posterosuperior to vesical dome with predominantly muscular involvement (arrow).

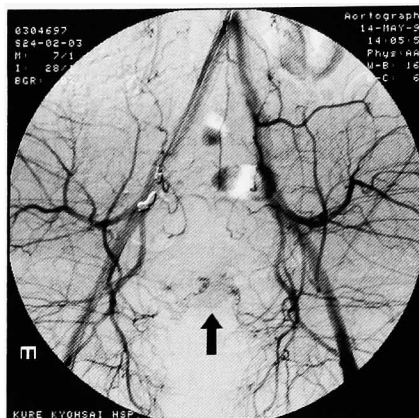


Fig. 3. Pelvic angiography demonstrates multiple feeding arteries to the tumor (arrow).

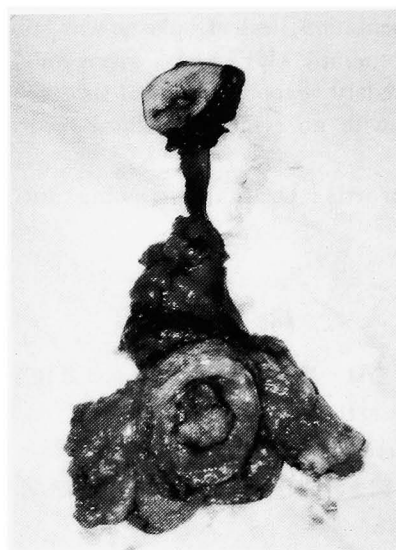


Fig. 4. The resected tissues are part of urinary bladder containing a tumor, umbilicus and adipose tissue intervening between these two organs. The additional resected bladder specimen is not photographed.

じ、回腸末端約 20 cm を遊離、脱管腔化し、膀胱に cup patch した。

摘出標本の肉眼的所見：膀胱頂部に径 4.5×2.7 cm の腫瘍を認め、一部に出血と壊死を伴っていた (Fig. 4)。

病理組織学的所見 (Fig. 5)：腫瘍は高分化型乳頭状管状腺癌で、粘液産生所見はなかった。標本内に尿管組織を認め、癌と連続していた。尿管組織の中央部や切除断端に癌浸潤はなかった。ew0, ly1, v1. また、癌組織の一部に細胞の変性、壊死、組織球の浸潤を認め、組織学的治療効果判定基準分類³⁾では Ef 1a に相当した。

術後、CEA は 0.6 ng/ml と正常範囲内に下降し

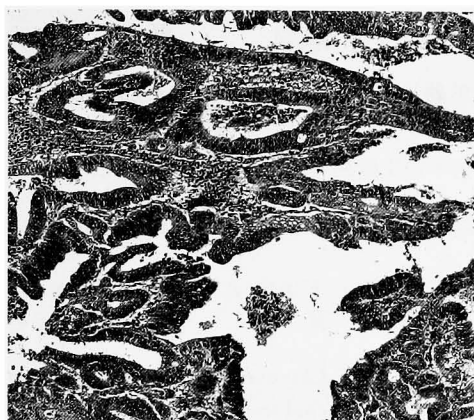


Fig. 5. Histopathological examination discloses a papillotubular adenocarcinoma. No mucin-producing tumor cells are found (Hematoxylin-eosin stain, $\times 100$).

た。排尿状態も残尿を認めず、順調と考えられた。術後補助療法として UFT 600 mg を 1 年間投与した。その後 1999 年 3 月 2 日まで定期的に外来受診していた。この頃までは、排尿に問題なく、超音波でも残尿を認めなかった。2002 年 5 月末ごろから血尿を認め、6 月 4 日、血尿を主訴に当科を再診。KUB および DIP (Fig. 6) にて膀胱内に 6.8 $\times$ 6.5 cm 大の結石を認め、また 11 $\times$ 6 cm 大の腹壁癒痕ヘルニアも認めた。2002 年 7 月 12 日膀胱切石術および腹壁癒痕ヘルニア根治術を施行した。結石の成分分析ではリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムおよび炭酸カルシウムが混在していた (成分比率は算出できなかった)。術後 11 日目に尿道留置カテーテルを抜去したが、600 ml 前後の残尿があり、眠前自己導尿を開始、以後も継続している。



Fig. 6. DIP shows a round shadow defect of the bladder due to the calculus.

根治術後 12 年目の現在のところ、尿膜管癌の再発転移なく、元気に仕事である。

考 察

尿膜管癌は尿膜管上皮が癌化したもので、その発生頻度は全膀胱腫瘍の 0.17~0.34% という稀な癌である。また組織型は腺癌が最も多く、原発性膀胱腺癌の 22~35% を占めている。予後については、5 年生存率 6~16% と不良と報告されている⁴⁾

予後不良の原因として、鈴木ら⁵⁾は、一つ目として、発生部位が膀胱筋層内あるいは膀胱壁外のため、症状が少なく発見が遅れること、また被膜がなく膀胱筋層内に樹枝状に浸潤する一方、尿膜管に沿って膀胱前腔、腹膜、前腹壁に進展しやすい点、二つ目として、尿膜管癌の主な組織型が 8 割以上を占める腺癌であり、化学療法や放射線療法が有効でない症例が多く、手術療法以外の有効な治療方法がない点などを挙げている。

尿膜管癌の診断基準としては、1) 腫瘍が膀胱頂部または膀胱前壁に局限していること、2) 腫瘍は正常な膀胱粘膜に隣接しているか、たとえ潰瘍を生じた粘膜に被われていても明瞭な境界があること、3) 他の部位に原発性腺癌が存在しないこと、4) 腫瘍は Retzius 腔への浸潤を伴いつつ、膀胱内で増殖すること、5) 腫瘍周囲に腺性膀胱炎、嚢胞性膀胱炎などの組織像がないこと、などが挙げられている^{1,6,7)} 本症例もこの 5 項目に合致するものと考えられた。

腫瘍マーカーの CEA については、飯塚ら⁸⁾は、術前上昇していた 3 症例全例がいずれも術後正常範囲に下降したと報告し、梶田ら⁹⁾は CEA が癌組織の免疫組織学染色にて全 5 例中 5 例ともに陽性所見を認め、CEA が尿膜管癌のマーカーとなる可能性がある、と述べている。本症例でも初診時に上昇していた CEA は術後には正常範囲内に下降し、その後上昇所見なく、腫瘍の病勢を反映している印象を受けた。

治療法の第一は手術療法になる。Sheldon ら¹⁾は初回手術が不完全であることが予後不良の原因との見解から、組織型によらず、臍、尿膜管、その周囲の腹直筋筋膜、腹膜の摘除、膀胱全摘除、骨盤リンパ節郭清術を推奨している。一方、最近では、生存率に最も影響を与えるのは、切除断端の癌陽性の有無である、といった報告^{7,10)}があり、実際、膀胱については、部分切除でも癌を切除しきれたため、長期生存が得られたという報告^{4,8,9)}も散見される。

本症例は画像検査上、明らかな転移所見がなく、Sheldon らの分類では stage IIIA (膀胱内への局所浸潤) に相当するが、MRI などの画像検査上、腫瘍は膀胱頂部から後壁にかけて広範囲に存在する massive なものであり、膀胱部分切除では根治は困難で

膀胱全摘が必要になると思われた。当科では1980年代より局所浸潤性膀胱癌に対し、angiotensin II を併用した昇圧動注化学療法を行い局所での高い response rate を認めている¹¹⁾が、局所浸潤性が強い尿膜管癌に対しても、この方法が応用可能と考えられたため、腫瘍の根治と膀胱保存、QOL の維持を視野に入れ、まず動注療法を施行した。その結果、腫瘍の40%近い縮小が得られ、膀胱全摘を避けることができたものと考えた。なお、本症例では、仕事の都合にて、長期の入院が難しく、1コースの動注療法にてCT上、腫瘍の縮小が認められたため、2コース目の動注療法は行わず、手術治療を施行した。

術前化学療法については、Siefker-Radtke ら⁷⁾が、癌が腹壁浸潤症例や腸管を巻き込んだ症例に対し、全身化学療法後に手術を行ったところ、癌なし生存を得た、との報告をしている。明らかな進行例でも、術前治療による腫瘍縮小効果にて、根治手術が可能となる症例があるものと考えられた。また、その場合、今回の血管造影にて、腫瘍に複数の栄養血管が流入している所見があったことより、動注は全身化療よりも有効ではないか、と思われた。

尿膜管癌に対する抗癌剤の種類については、症例が少なく、確立されたものはないが、組織像が結腸癌に類似していることより、一般の結腸癌に準じた5-Fu および CDDP が有効とする報告がある⁷⁾。さらに最近では新規抗癌剤の gemcitabine や docetaxel が有効だったとの報告もある¹²⁾。本症例では、1992年頃の浸潤性膀胱癌治療に準じ、CDDP と ADM を使用している。

後期合併症として、腹壁癒痕ヘルニアと膀胱結石を経験したが、ヘルニアの発生のため、排尿時に腹圧を膀胱にかけられなくなったために、残尿が増え、尿路感染および結石形成を来したものと考えられた¹³⁾。さらに、腸管利用膀胱拡大術の場合には、腸粘液の存在も重要な原因因子となっており、Khoury らは粘液の成分である mucin とカルシウムは結合しやすく、残尿が多い場合には腸粘液の増加と感染による尿のアルカリ化が結石形成を促進する、と述べている¹⁴⁾。

尿膜管癌の根治切除術を行う場合、腹壁の欠損が生じることがあり、上村ら¹⁵⁾は Marlex mesh や大腿筋筋膜を用いてその修復を行った経験を報告している。本症例では閉創時に明らかに腹壁が欠損している印象はなかったが、ヘルニアに対する配慮も必要と考えられた。

本症例については、今後も厳重に経過観察を行う予定である。

結 語

術前動注化学療法後、en bloc segmental resection にて長期生存が得られた尿膜管癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第214回日本泌尿器科学会岡山地方会にて報告した。

文 献

- 1) Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al.: Malignant urachal lesions. *J Urol* **131**: 1-8, 1984
- 2) Goodwin WE, Turner RD and Winter CC.: Results of ileocystoplasty. *J Urol* **80**: 528-531, 1958
- 3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 膀胱癌取り扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 4) Henly DR, Farrow GM and Zincke U: Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* **42**: 635-639, 1993
- 5) 鈴木謙一, 渡部隆二: MRI が診断に有用であった早期尿膜管癌の1例. 泌尿紀要 **43**: 57-59, 1997
- 6) Mostofi FK, Thomson RV and Peal AL Jr: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **8**: 741-758, 1955
- 7) Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al.: Multimodality management of urachal carcinoma: the MD Anderson cancer center experience. *J Urol* **169**: 1295-1298, 2003
- 8) 飯塚典男, 小野寺昭一, 近藤直弥, ほか: 尿膜管腫瘍9例の治療経験. 泌尿紀要 **37**: 17-20, 1991
- 9) 梶田洋一郎, 羽瀧友則, 賀本敏行, ほか: 長期経過観察しえた尿膜管癌5例の臨床的検討. 泌尿紀要 **46**: 711-714, 2000
- 10) Herr HW: Urachal carcinoma: the case for extended partial cystectomy. *J Urol* **151**: 365-366, 1994
- 11) Mitsuhashi N, Seki M, Matsumura Y, et al.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II in for advanced bladder cancer. *J Urol* **136**: 580-585, 1986
- 12) 石井智彦, 安部優子, 相澤正孝, ほか: Gemcitabine, CDDP が有効であった尿膜管癌腹膜転移の1例. 泌尿器外科 **15**: 1156, 2002
- 13) Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, et al.: Lithogenic properties of enterocystoplasty. *J Urol* **148**: 575-577, 1992
- 14) Khoury AE, Salomon M, Doche R, et al.: Stone formation after augmentation cystoplasty: the role of intestinal mucus. *J Urol* **158**: 1133-1137, 1997
- 15) 上村博司, 森山正敏, 執印太郎, ほか: 進行尿膜管癌の手術—腹壁欠損の修復について—. 泌尿器外科 **1**: 553-556, 1988

(Received on March 11, 2004)

(Accepted on June 8, 2004)