

術後化学療法として TS-1/CDDP 併用療法を 施行した尿膜管癌の 2 例

小澤 迪喜, 黒本 暁人, 諸角 謙人
佐藤 真彦, 星 宣次, 沼畑 健司
山形県立中央病院泌尿器科

TWO CASES OF URACHAL CARCINOMA TREATED BY TS-1/CDDP AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Michinobu OZAWA, Akito KUROMOTO, Kento MOROZUMI,
Masahiko SATOU, Senji HOSHI and Kenji NUMAHATA
The Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital

Case 1 : A 48-year-old man presenting with gross hematuria was suspected to have a tumor located in the bladder dome. He was referred to our department for further examination and treatment. Cystoscopy showed a dome-shaped mass in the supravescical region. Computed tomography and magnetic resonance imaging indicated the possibility of urachal carcinoma and peritoneal dissemination. Therefore, partial cystectomy with urachal resection was performed. The intraoperative findings were disseminated peritoneal nodules and mucus entering the peritoneal cavity from the tumor. On pathological examination, the tumor was classified as a mucinous-type adenocarcinoma, and 6 courses of TS-1/cisplatin (CDDP) therapy were administered to the patient as adjuvant chemotherapy. To date (10 months since the surgery), there has been no disease progression. Case 2 : A 76-year-old woman was referred to our department with a finding of a tumor in the bladder dome during her detailed examination for lung tumors. Cystoscopy showed nodular tumors, indicating lung metastases of the urachal carcinoma. Therefore, partial cystectomy with urachal resection was performed. On pathological examination, the tumor was classified as an enteric-type adenocarcinoma, and 2 courses of TS-1/CDDP therapy were administered to the patient as adjuvant chemotherapy. However, due to the development of marked bone marrow depression, the drugs had to be discontinued. Nonetheless, the lung metastases markedly diminished in size. To date (9 months since the discontinuation of chemotherapy), there has been no disease progression.

(Hinyokika Kiyo 63 : 413-419, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_10_413)

Key words : Urachal adenocarcinoma, Adjuvant chemotherapy, CDDP/TS-1

緒 言

尿膜管癌は胎生期の尿膜管の遺残から発生する膀胱頂部の稀な腫瘍で膀胱癌の0.17~0.34%を占める¹⁾。初期には症状に乏しいことが多く進行癌として発見されることが多いが、有用な化学療法が確立しておらず、予後不良である^{2,3)}。今回腹膜播種を伴う症例と肺転移を伴う症例にそれぞれ手術および術後補助化学療法を施行し、奏功した2例を経験したので報告する。

症 例

患者1 : 48歳, 男性
主 訴 : 肉眼的血尿
家族歴 : 祖父 肺癌
既往歴 : 特記すべきことなし
生活歴 : 喫煙30本/day×28年

現病歴 : 無症候性肉眼的血尿で近医受診し、超音波検査で膀胱腫瘍を疑われ当科紹介受診。膀胱鏡検査で膀胱頂部に粘膜附着を伴うドーム型の腫瘍を認めた。経尿道的切除 (TURBT) を施行し、腺癌の診断であった。

入院時現症 : 体格、栄養中等度胸部、腹部に異常所見なし、腫瘍を触知せず。表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見 : 血液生化学検査異常なし。CEA 64.2 ng/ml, CA19-9 6.8 U/ml, 尿蛋白 -, 尿糖 -, 尿沈渣 : RBC <1/HPF, WBC <1/HPF, 尿細胞診 indeterminate

胸部~骨盤部 CT : 膀胱頂部に粘液成分主体の腫瘍。小腸やS状結腸に接しており浸潤の可能性あるも遠隔臓器への転移は認めなかった (Fig. 1)。

骨盤部 MRI : 膀胱頂部から膀胱外に病変の主体を置く腫瘍性病変がみられ、S状結腸もしくは小腸に広範に接しており浸潤が疑われた。また腹膜の肥厚・造



Fig. 1. Computed tomography images showing a tumor in the bladder dome (closed arrow heads), indicating possible infiltration into the peritoneal cavity, small intestine, and sigmoid colon (open arrow heads).

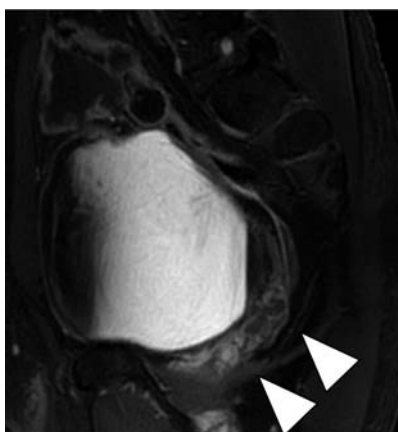


Fig. 2. Magnetic resonance imaging showing thickening of the peritoneum, indicating possible peritoneal dissemination (closed arrow heads).

影効果もあり腹膜播種が疑われた。(Fig. 2).

以上より尿膜管癌 Sheldon 分類 IIIC-IIID の診断で尿膜管摘除術, 膀胱部分切除術を施行した。

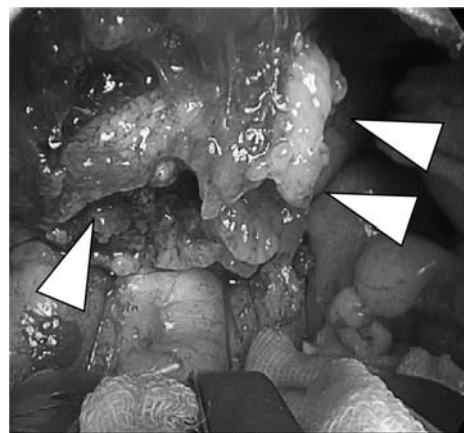
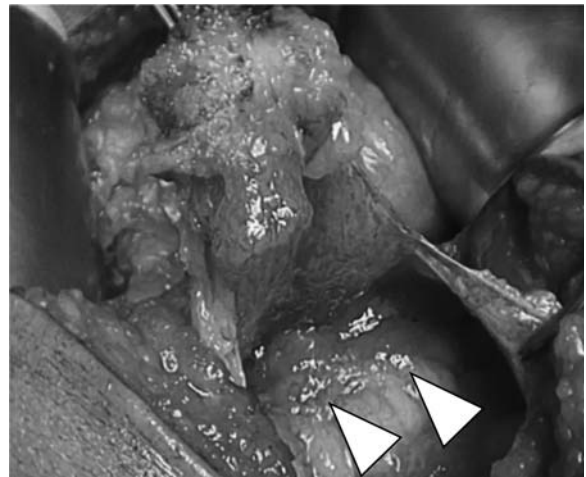


Fig. 3. Images taken during surgery show mucin production by the tumor (closed arrow heads) and disseminated peritoneal nodules (open arrow heads).

手術所見：下腹部正中切開で開腹し腹膜を付けて尿管管を確保, 臍まで追って上方を切離。膀胱を切開し, 境界から 1 cm 程度外側で膀胱を部分切除, 尿管管と膀胱頂部を一塊として切除した。小腸, S 状結腸への癒着は認めなかった。腹腔内には腹膜播種結節が散在し, 腫瘍から分泌されたと思われる粘液が貯留していたため可及的に粘液を除去した (Fig. 3)。

病理所見：杯細胞を含む円柱状の腫瘍細胞が腺管状に発育し消化管組織に類似した管腔様構造を形成, 間質に高度の粘液産生を伴う。Urachal carcinoma mucinous type (Fig. 4)。

術後化学療法：腹膜播種を認めたため患者本人の同意と院内倫理委員会の承認を得た上で TS-1/CDDP 併用療法を術後化学療法として施行した。5 週間で 1 サイクルとし TS1 は 50 mg (分 2) を 3 週間連日投与, 8 日目に CDDP 60 mg/m² を投与した。術後 1 カ月の時点から開始して 6 コース施行した。1 コース終了後に食思不振と黒色便の訴えあり消化器内科に紹介し多発胃潰瘍と十二指腸潰瘍を指摘された。潰瘍が改善してから 2 コース目を再開した。全コースでグレード 2 の悪心嘔吐や口内炎を認めたが半夏瀉心湯を併用する

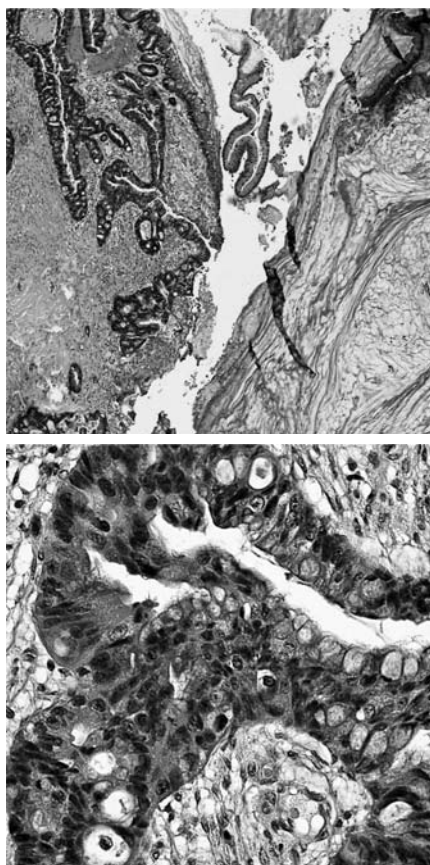


Fig. 4. Histopathological images showing a luminal structure similar to histology of the gastrointestinal (GI) tract and mucus (low-power field) and a luminal structure similar to the histology of the GI tract, including columnar cells and calciform cells (high-power field).

ことで症状は改善し減量することなく投与を完遂した。現在 CEA は 3.6 ng/ml まで低下し画像上病勢進行なく10カ月経過している。

患者2: 76歳, 女性

主 訴: 膀胱腫瘍疑いで精査

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

生活歴: 喫煙歴なし

現病歴: 検診で胸部写真異常を指摘され近医受診し, 多発肺腫瘍疑いで当院呼吸器内科紹介受診。精査の結果, 転移性肺腫瘍が疑われたため, CT 施行し膀胱頂部の腫瘍を指摘され精査加療目的に当科紹介。膀胱鏡検査で膀胱頂部に石灰化を伴う非乳頭状の腫瘍を認めた。尿細胞診は悪性, CEA 6.5 ng/ml と高値であった。

入院時現症: 体格, 栄養中等度 胸部, 腹部に異常所見なし, 腫瘍を触知せず。表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見: 血液生化学検査異常なし。CEA 6.5 ng/ml, CA19-9 < 2.0 U/ml, 尿蛋白-, 尿糖-, 尿沈渣: RBC 30~49/HPF, WBC 50~99/HPF, 尿細

胞診 malignant

胸部~骨盤部 CT: 膀胱頂部に石灰化を伴う腫瘍があり, 多発肺転移を認めた (Fig. 5)。

以上より尿膜管癌 Sheldon 分類 IVB の診断で尿膜管摘除術, 膀胱部分切除術を施行した。

手術所見: 下腹部正中切開で開腹し腹膜を付けて尿膜管を確保, 臍まで追って上方を切離。膀胱を切開し, 境界から 1 cm 程度外側で膀胱を部分切除, 尿膜管と膀胱頂部を一塊として切除した。

病理所見: 円柱状の腫瘍細胞が腺管状に発育し消化管組織に類似した管腔様構造を形成, 一部粘液産生を伴っていた。Urachal carcinoma enteric type (Fig. 6)。

術後化学療法: 患者本人の同意と院内倫理委員会の承認を得た上で肺転移に対し TS-1/CDDP 併用療法を術後化学療法として施行した。5 週間で 1 サイクルとし, TS-1 は 40 mg (分 2) を 3 週間連日投与, 8 日目に CDDP 60 mg/m² を投与した。術後 1 カ月の時点から開始して 2 コース施行した。グレード 2 の悪心嘔吐を認めたが減量することなく投与を完遂した。2 コース目終了後の CT では肺転移が著明に縮小していた (Fig. 7)。しかし 2 コース目終了後食思不振と骨髄抑制が 1 カ月程度遷延し, 3 コース目開始の延期は余儀なくされた。遷延する骨髄抑制に対しては血液内科で骨髄穿刺施行し化学療法による影響が最も疑われたため, G-CSF 製剤を使用した。その後は血球系の回復に伴い全身状態も改善した。当院腫瘍内科とも相談し 3 コース目以降は TS-1 単剤で治療し術後 PR の状態で 9 カ月経過している。

考 察

尿膜管は胎生期の尿膜に由来する消化管遺残組織であり, 臍と膀胱頂部を結ぶ正中臍索の一部として残存する。尿膜管癌は比較的稀な腫瘍で, 膀胱腫瘍の 0.17~0.34%。原発性膀胱腺癌の 20~39% を占める¹⁾。組織学的には 80% 以上が腺癌で, 69% が粘液産生を示す^{1,2)}。症状は血尿 (64%), 疼痛 (42%), 膀胱刺激症状 (40%), 粘液排出 (21%) などであるが¹⁾、初期症状に乏しく進行した状態で発見されることが多い。90% 以上が膀胱や腹膜, 隣接臓器に浸潤した状態もしくは遠隔転移を伴った状態で発見され, 20% が初診時に遠隔転移を認めるとされている⁴⁾。治療は臍から膀胱頂部までを一塊に取り出す手術が標準術式であるが, 2 年以内の局所再発率は 50~80%, 5 年生存率は 6.5~43% とされ予後の悪い腫瘍である²⁻⁴⁾。自験例 2 例ともに手術を先行し腫瘍は摘除したが, 症例 1 は明らかな腹膜播種を認め, 症例 2 では初診時より肺転移を認めたため術後化学療法の方針とした。尿膜管癌は局所進行症例や有転移症例が多いため, 化学療法が行われることが多いが, 希少癌であり

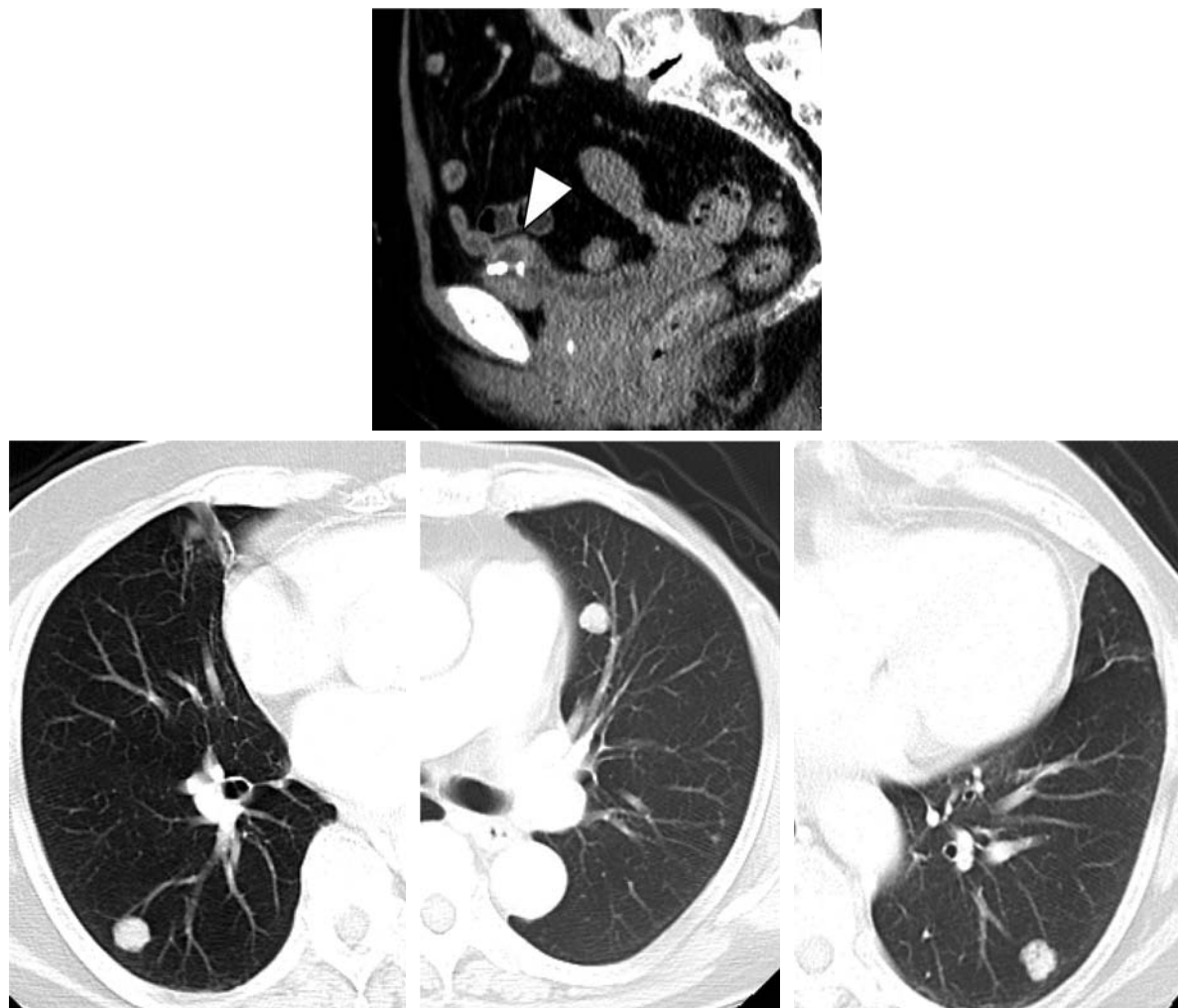


Fig. 5. Computed tomography images showing a tumor in the bladder dome (closed arrow heads) and multiple metastases to the lung.

有効性が確立した化学療法は存在しない。膀胱頂部の腫瘍として発見されるため膀胱癌に準じて、尿路上皮癌のレジメンである MVAC 療法や GC 療法が行われてきたが満足できる結果は得られておらず²⁾、有効な化学療法の開発が望まれる。尿膜管の由来や組織像から消化器癌との類似性が指摘されていることから、近年消化器癌で豊富にエビデンスのある 5-FU 製剤のレジメンを施行した報告例が散見される。Szarvas らは尿膜管癌1,010症例を review し化学療法を施行した尿膜管癌74症例について検討し、5-FU/CDDP 併用療法が最も有効であったと報告している（14例中 CR or PR 6 例, SD 6 例）⁴⁾。本邦では Hayashi らが進行性尿膜管癌に対し TS-1/CDDP 併用療法が有効である可能性を報告している（6 例中 PR 2 例, SD 3 例）⁵⁾。その他にも再発した進行性尿膜管癌に使用し CR を得た Kojima らの報告⁶⁾をはじめとし、TS-1/CDDP 併用療法が奏功した報告例が散見される⁷⁻⁹⁾。TS-1/CDDP 併用療法は有効性が報告されている 5-FU に代えて、5-FU のプロドラッグである TS-1 を用いたも

のである。TS-1 は 5-FU の効果を高め、副作用を軽減する目的で開発されたフッ化ピリミジン系抗癌剤であり、胃癌、結腸癌、直腸癌、頭頸部癌、転移性腎癌などにおいて広く使用されている。特に TS-1 の進行胃癌に対する47%と高い奏効率が報告されて以来、胃癌に対する標準的治療薬の1つとなっている¹⁰⁾。TS-1 は単独でも高い奏効率が示されているが、TS-1/CDDP 併用療法は胃癌に対する TS-1 単独との比較で有意な差をもって高い奏効率が示されている¹¹⁾。尿膜管癌に対する化学療法は、比較的稀な腫瘍であることから臨床研究が困難であり、エビデンスのあるレジメンが開発される見込みは薄い。一方消化器癌は症例数が多く、エビデンスのある化学療法も多い。術前/術後の補助療法や進行癌に対する化学療法など病状に応じた治療が発達しており、予後の延長や QOL の改善に寄与している。尿膜管癌の発生由来や病理像が消化管癌に類似していることから消化器癌のレジメンを応用することは理にかなっており、患者の利益につながると考えられたため、自験例 2 例についても近年本

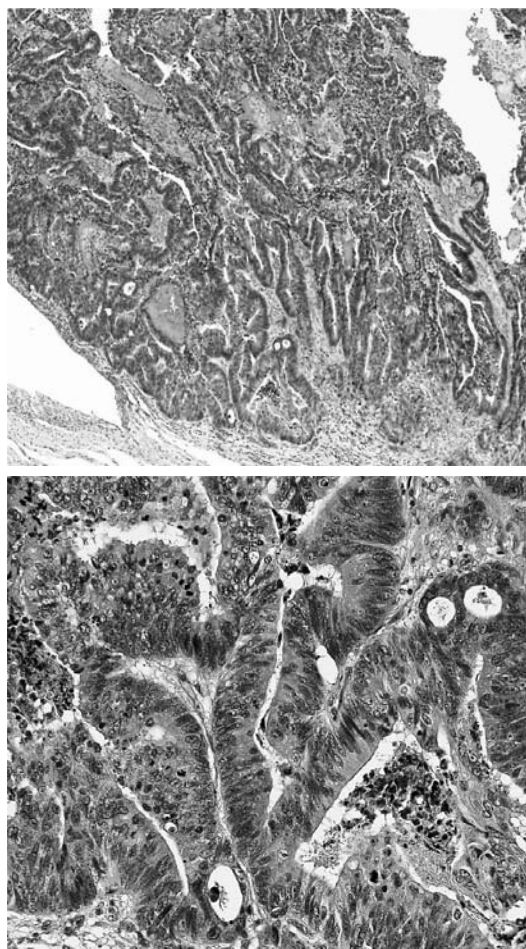


Fig. 6. The luminal structure is similar to the histopathological image of the gastrointestinal tract. Mucus production is seen in some parts.

邦で奏功した報告例が散見される TS-1/CDDP 併用療法を選択した。進行性尿膜管癌へ術前化学療法と術後化学療法のどちらを選択すると予後が改善するか比較検討した報告はなく議論の余地はあると思われるが、自験例 2 例では局所コントロール目的と、化学療法のレジメンを検討する上で病理組織所見が必要と考えたため手術を先行した。また、化学療法を先行した結果、抗癌剤の有害事象で全身状態が低下することや、化学療法を先行した場合に治療抵抗性で病勢が進行し手術不能となることへの懸念も手術を先行した理由の 1 つである。ただし、尿膜管癌の aggressive な性質を考慮すると自験例の様な有転移症例についてはまず化学療法先行を考慮すべきであり、原発巣切除の適応については、原発巣の症状、転移の状態、全身状態、原発巣切除による症状緩和の効果予測など慎重に議論が必要であったと反省している。われわれが調べた限りでは進行性尿膜管癌に対し術前化学療法を施行した文献報告は 4 例認め、術後化学療法を施行した文献報告は自験例以外 12 例認めた (Table 1, 2)。術前化学療法を施行した報告では腺癌を想定して化学療法が選

択されているが、腺癌以外の組織像も報告されている。確立した化学療法がない以上、化学療法前に生検や TUR などで病理組織像を確認することも考慮すべきである。現在症例 1 は手術後 10 カ月経過し SD であり、症例 2 では術後 9 カ月 PR を得ていることから自験例では術後 TS-1/CDDP 併用療法が有効であったと判断している。2nd line 以降のレジメンについては大腸癌にも類似した病理組織像であり、転移性大腸癌患者に対する標準的な 1st-line 治療もしくは 2nd-line 治療として広く用いられている FOLFOX (oxaliplatin, 5-FU, leukovolin) や IRIS (CPT-11, TS-1) など進行性大腸癌に使用されるレジメンも検討している。切除不能大腸癌に対し FOLFOX は奏効率 56%, IRIS は奏効率 52.5% と報告されている^{12,13)}。確立した化学療法がない以上、今後も challenging な治療となるため外科や腫瘍内科など他科と連携して、今後の治療を検討していく。

結 語

進行性尿膜管癌 2 症例に対し術後化学療法として TS-1/CDDP 併用療法を施行し有効であった。

文 献

- 1) Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al.: Malignant urachal lesions. *J Urol* **131**: 1-8, 1984
- 2) Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al.: Multimodality management of urachal carcinoma: the M D Anderson Cancer Center experience. *J Urol* **169**: 1295-1298, 2003
- 3) Henly DR, Farrow GM and Zincke H: Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* **42**: 635-639, 1993
- 4) Szarvas T, Modos O, Niedworok C, et al.: Clinical, prognostic and therapeutic aspects of urachal carcinoma—a comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases—. *Urol Oncol* **34**: 388-398, 2016
- 5) Hayashi T, Yuasa T, Uehara S, et al.: Clinical outcome of urachal cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* **21**: 133-138, 2016
- 6) Kojima Y, Yamada Y, Kamisawa H, et al.: Complete response of a recurrent advanced urachal carcinoma treated by S-1/cisplatin combination chemotherapy. *Int J Urol* **13**: 1123-1125, 2006
- 7) 関田 信之, 藤村 正亮, 新井 寛子, ほか: S-1/CDDP 併用による化学療法が奏効した尿膜管癌の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 447-451, 2010
- 8) 吉田 康幸, 山中 和明, 上田 倫央, ほか: 尿膜管癌多発肺転移に対し TS-1/CDDP 療法を施行した 1 例. *泌尿器要* **60**: 147-150, 2014
- 9) 井上 克己, 島田 誠, 斎藤 克幸, ほか: 術後補助化学療法として TS-1/CDDP 併用化学療法を施行した尿膜管癌の 1 例. *泌尿紀要* **61**: 441-443, 2015

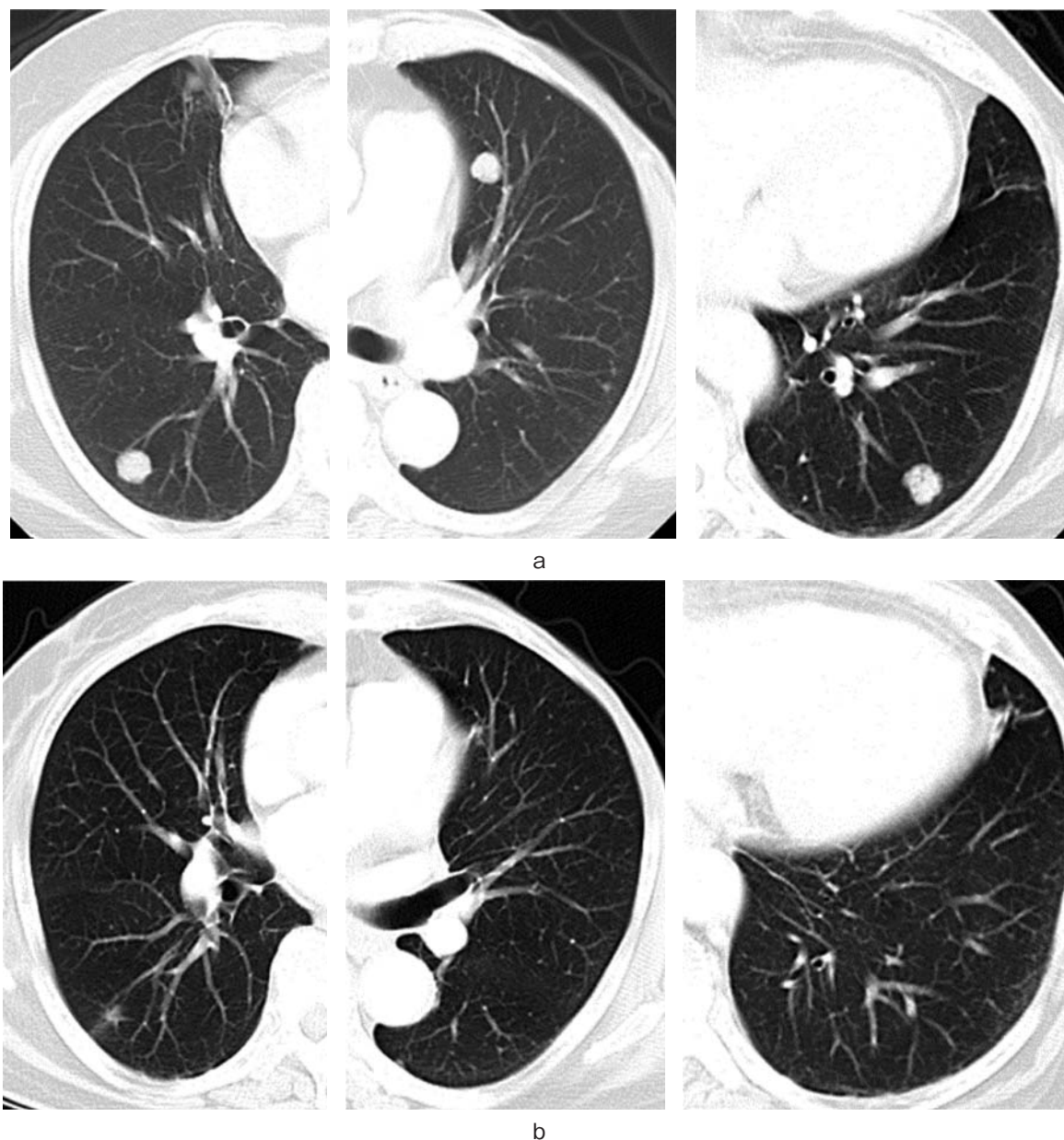


Fig. 7. Computed tomography images showing lung metastases before (a) and after (b) chemotherapy. Multiple lung metastases are markedly diminished in size.

Table 1. Japanese case reports of progressive malignant neoplasms of the urachus involving administration of neoadjuvant chemotherapy

報告者	報告年	年齢	性別	Sheldon 分類	病理組織型	化学療法レジメン	治療効果
渡邊	2004	43	男性	IIIA	腺癌	cisplatin, adriamycin, angiotensin II (動注療法)	PR
菊地	2008	52	女性	IIIC	扁平上皮癌	FOLFOX4	PR
関田	2010	61	女性	IVB	腺癌	TS-1/CDDP	PR
神原	2014	69	女性	IIID	腺癌	FOLFOX4	PR

- 10) Boku N: Chemotherapy for metastatic disease : review from JCOG trials. *Int J Clin Oncol* **13**: 196-200, 2008
- 11) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* **9**: 215-221, 2008
- 12) Komatsu Y, Yuki S, Sogabe S, et al.: Phase II study of combined treatment with irinotecan and S-1 (IRIS) in patients with inoperable or recurrent advanced colorectal cancer (HGCSG0302). *Oncology* **80**: 70-75, 2011
- 13) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in

Table 2. Japanese case reports of progressive malignant neoplasms of the urachus involving administration of adjuvant chemotherapy

報告者	報告年	年齢	性別	Sheldon 分類	病理組織型	化学療法レジメン	治療効果
Kidera	1986	41	女性	IIID	尿路上皮癌	cisplatin, adriamycin, cyclophosphalide	CR
松沢	1999	46	女性	IVA	腺癌	MFAP	SD
有山	1999	2	男性	IIID	yolk sac tumor	cisplatin, vinblastin, bleomycin	CR
多田	2003	28	男性	IIIC	腺癌	5-FU/CDDP	PD
久下	2003	51	男性	IIIA	腺癌	5-FU/MTX	SD
Kojima	2006	34	男性	IVB	腺癌	TS-1/CDDP	CR
Morii	2007	65	男性	IIIA	腺癌	epirubicin, mitomycin C, 5-FU	PD
吉田	2014	67	女性	IVB	腺癌	TS-1/CDDP	SD
稲田	2014	77	男性	IIIB	腺癌	5-FU/CDDP	SD
岩田	2014	67	男性	IIIC	腺癌	FOLFOX6 + bevacizumab	SD
井上	2015	49	女性	IIIA	腺癌	TS-1/CDDP	SD
Ebara	2016	32	男性	IIID	腺癌と小細胞癌混合型	CPT-11/CDDP → gemcitabine, docetaxel, cisplatin	PD→CR

advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR
study. J Clin Oncol **22** : 229-237, 2004

(Received on March 2, 2017)
(Accepted on June 19, 2017)