

## 異時性の腎癌と膀胱・尿管癌の重複癌の1例

兵庫県立成人病センター泌尿器科 (医長: 藤井昭男)

郷司 和男, 上野 康一 樋口 彰宏, 藤井 昭男

A CASE OF ASYNCHRONOUS RENAL CELL CARCINOMA  
AND UROTHELIAL CANCER AT URINARY BLADDER  
AND LEFT URETERKazuo Gohji, Koichi Ueno, Akihiro Higuchi  
and Akio Fujii*From the Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults*

A 49-year-old male with left renal cell carcinoma and urothelial cancer (bladder and residual left ureter), which asynchronously occurred, was reported. He had received radical nephrectomy due to renal cell carcinoma 12 years earlier.

He was followed up by his local physician for 7 years postoperatively, during which time no metastatic lesion was detected. However, he presented with macroscopic hematuria on January 7, 1992, and a diagnosis of urinary bladder cancer was made at our hospital.

Computerized tomography demonstrated a non-papillary, broad-based tumor on the left wall of the urinary bladder, which histologically was transitional cell carcinoma (grade 3). Radical cystectomy, ureterectomy of the left residual ureter and ileal conduit were performed. Histological examinations showed that the urinary bladder tumor was transitional cell carcinoma, grade 3, pT-3b, and CIS (transitional cell carcinoma, grade 3) was found in the residual left ureter.

Chemotherapy containing cis-platinum was performed as an adjuvant therapy, but multiple lung metastatic lesions appeared 2 months postoperatively, the histology of which was transitional cell carcinoma, suggesting metastasis from the urothelial cancer. Chemotherapy was ineffective, and he died of the disease 9 months after the operation. If this patient had been under long-term follow-up, the urothelial cancer may have been resected completely by transurethral resection.

Our report indicated the importance of examination of the urinary tract in patients with such cancers, as well as the necessity of long-term follow-up.

(Acta Urol. Jpn. 39: 927-930, 1993)

**Key words:** Double cancer, Renal cell carcinoma, Urothelial cancer

## 結 言

平均寿命の延長とともに重複癌の報告は漸増傾向にあるが、腎と尿路上皮に重複癌の発生するのは比較的稀である<sup>1,2)</sup>。今回われわれは、腎細胞癌による根治的腎摘出術後12年目に摘出後遺尿管と膀胱に移行上皮癌の発生した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症例

患者: 49歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

喫煙歴: 20数年來の喫煙歴あり

職業: 事務職

家族歴: 親等以内に癌なし

既往歴: 12年前 (37歳時) に他院にて左腎細胞癌のため根治的左腎摘出術をうけた。

腫瘍は 5×6×7cm でその組織像は granular cell carcinoma grade 2, pT2b, PV(O), PN(X) の腎細胞癌であった (Fig. 1)。その後1987年までの7年間近医にて経過観察されており、その間明らかな腎細胞癌の転移再発を認めなかった。

現病歴: 1991年9月頃より、肉眼的血尿を自覚し、改善傾向を認めないため近医受診、諸検査にて膀胱腫瘍との診断をうけ加療目的にて1992年1月7日当科へ

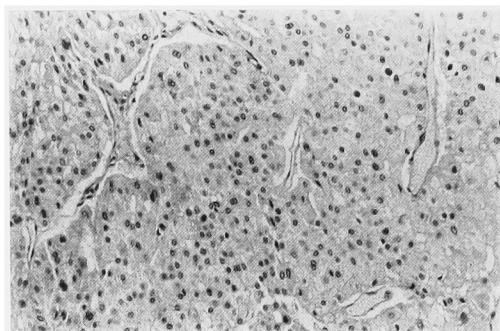


Fig. 1. Histological findings of left renal tumor. Renal cell carcinoma (granular cell, common type, grade 2) is proliferating. (H&E stain,  $\times 200$ )

紹介入院となった。

入院時現症：体格，栄養中等度，胸腹部理学的所見に異常を認めず，また表在性リンパ部も触知しない。

血液一般および血液生化学検査で特に異常認めない。

尿検査にて赤血球および白血球を多数みとめ，また尿細胞診にて class IV を 2 回，class V を 1 回認めた。

レ線所見・IVP で右腎の描出良好で水腎水管症を認めないが，膀胱像にて膀胱左側に陰影欠損が認められた。膀胱部 CT では明らかな骨盤内リンパ節の腫大を認めないが膀胱左後壁に広基性腫瘍をみとめた。また，経尿道膀胱エコーでも膀胱壁の断裂，腫瘍の壁外浸潤を疑わせた。上腹部 CT，胸部単純および断層撮影で腎細胞癌および膀胱腫瘍の転移を疑わせる所見はなかった。

膀胱鏡所見：膀胱左後壁に広基性，非乳頭状腫瘍を認めた。その他の膀胱粘膜には腫瘍および CIS を疑わせる所見は認められなかった。

入院後経過：1992年1月20日，腰麻下に経尿道的腫瘍生検が施行され移行上皮癌 grade 3 の診断をえた。1992年2月3日，全麻下にて膀胱全摘除術，左遺尿管摘出術および回腸造管造設術が施行された。摘出膀胱の左後壁に非乳頭状，広基性腫瘍を認め，その病理学的所見は移行上皮癌，grade 3，INF $\gamma$ ，PT3b，Ly (2)，V(+)であった (Fig. 2A)。また摘出左遺尿管にも組織学的に移行上皮癌，grade 3，CIS を認めた (Fig. 2B) が，連続切片標本にて左尿管腫瘍と膀胱腫瘍との連続性は認められなかった。術後経過良好で術後1ヵ月目に臨床上的明らかな転移再発を認めなかったが補助療法として methotrexate; 20 mg/m $^2$ ，vincristine; 0.6 mg/m $^2$  cyclophosphamide; 500

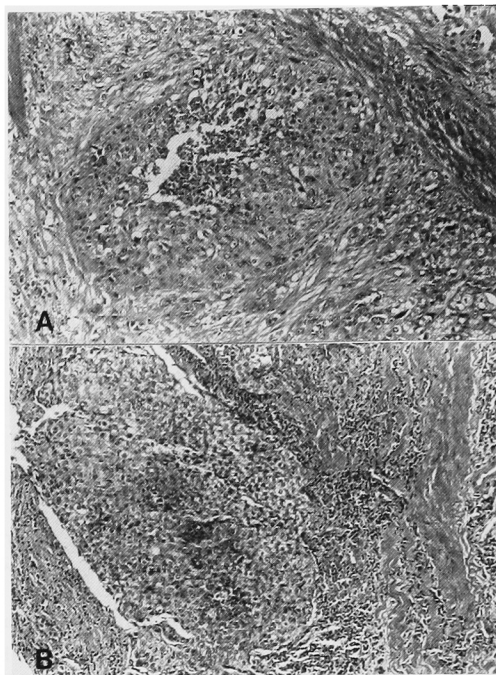


Fig. 2. Histological findings of the urothelial cancer. A: Transitional cell carcinoma (grade 3) is proliferating in the urinary bladder, the tumor cells have invaded the muscle layers (H & E stain,  $\times 200$ ). B: CIS of transitional cell carcinoma (grade 3) is shown in the left residual ureter (H & E stain,  $\times 200$ )

mg/m $^2$ ，adriamycin; 20 mg/m $^2$ ，bleomycin; 30 mg/body および cis-platinum 60mg/m $^2$ より成る MVP-CAB 療法<sup>3)</sup>を施行したが，2ヵ月目に肺に多数の結節性陰影を認めた。転移巣の組織学的診断確立のため経皮的肺腫瘍生検を施行した。転移巣の病理学的所見は，移行上皮癌，grade 3 で尿路移行上皮腫瘍の転移と考えられた。さらに MVP-CAB 療法を2クール追加施行したが，効果を認めなかったため化学療法レジメンを変更し，5-FU と interferon- $\alpha$  の併用療法<sup>4)</sup>を施行した。しかしその効果なく，膀胱全摘術後，約9ヵ月目に癌死した。

## 考 察

重複悪性腫瘍とは 1889年 Billroth<sup>5)</sup>によれば，1) 2種以上の腫瘍がそれぞれ異なった母組織より発生している。2) 異なった組織像を有する。3) 固有の転移巣を有する，という3条件をみたすものと定義した。しかしこれらをすべてみたす例はきわめて少なく不必要な条件もあるとして1932年 Warren と Gates は<sup>6)</sup> 1) 各腫瘍が一定の悪性腫瘍像を呈すること。2) 互い

に離れた部位に存在すること。3) 一方が他方の転移でないこと, と以上の条件を満たせばよいとしており, 文献的に Warren らの定義を用いている報告が多く近年漸増傾向にある。古くは剖検例での報告が多く, また重複癌を, 発生または発見の間隔が同時期であるもの(同時性)と6カ月以上この間隔をおいて発生するもの(異時性)の2つに大別すると<sup>7)</sup>, 同時発生例の報告が多く見られた。しかし最近では異時性発生例の報告の増加が目立つ。これは, 診断技術の進歩による病巣の発現率の向上および治療法の進歩による癌患者の生存期間の延長等が寄与していると考えられる。また, 重複癌の発生頻度については, 一般の悪性腫瘍罹患から算定した発生率よりも高頻度であるとの報告が多く<sup>8)</sup>, その理由として1) 環境因子<sup>8,9)</sup>, 2) 遺伝因子<sup>8,9)</sup>, 3) 体質因子<sup>8,9)</sup>, 4) 第1癌に対する治療の影響<sup>9,10)</sup>等種々の因子が関与していると考えられる。本症例では第2原発癌の発生に寄与していると考えられる因子は20数年来の喫煙歴のみであった。

泌尿器科学的領域における重複癌は, 膀胱と前立腺, 腎と膀胱, ついで腎と腎盂・尿管の順に多く, これらで全体の70%以上を占める<sup>11)</sup>。自験例のごとく腎癌と膀胱癌および尿管癌の報告例は4例であったが自験例のごとく摘出後遺残尿管に移行上皮癌を認めるのは稀である。

Randall ら<sup>12)</sup>は N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide がラット膀胱腫瘍の発生に関与しており尿流を認めない膀胱では腫瘍の発生頻度は低いとしている。自験例で左遺残尿管の移行上皮癌発生機序について 1) 左遺残尿管に VUR が存在し, 尿管腫瘍に先行して発生した膀胱腫瘍の遊離細胞が VUR を介して左残尿管に着床した。2) 左遺残尿管に存在する VUR により遺残尿管が尿中の発癌物質に接触し癌が発生した。3) 移行上皮癌の multicentricity による。4) 尿管癌 (CIS) が発生し, その腫瘍細胞の膀胱粘膜への播種により膀胱腫瘍が形成されたなどが考えられる。また一方では腫瘍の発生は慢性炎症と深いかわりがあり Bergman らは<sup>13)</sup>, 腎摘後の遺残尿管に結石や狭窄が生じた場合や手術操作による神経損傷や尿管周囲炎が生じた場合に残存尿管に分泌物が貯留し慢性の炎症が長期に続く可能性を示唆し, これが遺残尿管腫瘍発生の大きな一因としている。自験例では, 膀胱腫瘍がすでに pT3b とかなり浸潤したものであるにもかかわらず尿管癌は CIS の状態であったことより 4) 尿管癌が膀胱腫瘍に先行し膀胱腫瘍の発生の原因となったという可能性は少ないと思われる。また術前, 左 VUR が存在したか否かは検索されてお

らず不明であるが, 少なくとも摘除された遺残尿管には慢性炎症を示唆する所見はなくその発生原因は不明である。いずれにしても, 摘出後遺残尿管癌発生機序は非常に興味深い。

また自験例は腎癌と膀胱移行上皮癌の重複例としては, われわれの検討しえたかぎり本邦 52 例目にあたる。腎と膀胱との重複癌症例の罹患年齢は 25 ~ 87 歳 (平均 64 歳) で男女比は約 6 : 1 と圧倒的に男性に多い。これは一般に膀胱癌および腎癌が男性に多くみられるためと思われた。腎と膀胱に対する手術法につき記載の明らかな 40 例のうち約 80% の例で腎摘出術と, 経尿道的腫瘍切除術あるいは膀胱部分切除が行われており, 膀胱全摘除術が行われているのは自験例を含めて 8 例であった。また 52 例中記載の明らかな 9 例のうち pT2 以上の浸潤癌は 2 例にすぎなかった。他方, 膀胱癌の異型度につき記載のある 23 例のうち grade 1; 5 例 grade 2; 10 例, grade 1+2; 2 例および grade 3; 6 例と grade 1 および 2 で約 75% を占めていた。腎癌の grade について記載の明らかなのは 9 例のうち grade 1; 7 例, grade 2; 2 例であり, また stage について記載の明らかな 8 例中 PT2b までが 7 例を占めた。これらのことは, 腎, 膀胱の重複癌において, 腎癌および膀胱腫瘍ともに比較的 low grade, low stage のものが多いことを示唆しているがこれらの予後について詳細は不明であった。

近年各種発癌および癌抑制遺伝子の存在の有無の検討されている。泌尿器科領域のみならずこれら重複癌で癌発生に関与する遺伝子がどのように増幅あるいは欠如しているかは興味深く今後に検討を加える必要がある。自験例において腎摘出術後 7 年間は, 他院にて再発の有無を検索されていたが, 諸事情により, 以後自覚症状出現までの 5 年間は再発等につき検索されていなかった。もしこの間も引き続き外来にて経過観察がされていたなら, あるいは経尿道的腫瘍切除術のみで完全治癒を期待できたかもしれない, 悔やまれるとともに, 当然のことながら腎細胞癌患者においても腎細胞癌の再発, 転移の有無のみならず, 尿路系の精査も必要であることを痛感した。

以上腎細胞癌術後 12 年目に摘出後遺残尿管および膀胱に移行上皮癌が発生した 1 例を報告するとともに若干の文献的考察を加えた。

## 文 献

- 1) 三方律治, 今尾貞夫, 加藤 温 腎細胞癌と膀胱移行上皮癌との重複癌. 日癌治 26 : 1421-1424, 1991

- 2) 中野清一, 鈴木 泉, 金原弘幸, ほか: 同時発生の尿路重複癌(膀胱癌/腎細胞癌)の1例. 泌尿紀要 36: 831-835, 1990
- 3) 藤井昭男, 森下真一, 中村一郎, ほか: 泌尿器科悪性腫瘍遠隔転移症例に対する Methotrexate, Vincristine, Cisplatinum, Cyclophosphamide, Adriamycin, Bleomycin 併用療法: MVP-CAB療法. 日癌治 25: 55-62, 1990
- 4) Logothetis CJ, Hossan E, Sella A, et al.: Fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2a in the treatment of metastatic chemotherapy-refractory urothelial tumors. J Natl Cancer Inst 83: 285-288, 1991
- 5) Billroth CAT: Warren and Gates より引用
- 6) Warren A and Gates O: Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932
- 7) Fried BM: Primary multiple cancer: Am Arch Surg 77: 730, 1958
- 8) 赤坂兼義, 若狭治毅, 石館卓三: 原発性重複癌について. 日臨 19: 1643-1651, 1961
- 9) Moertel CG, Dockerty MB and Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms: II, Tumors of different tissues or organs. Cancer 14: 231-237, 1961
- 10) Penn I: Chemical immunosuppression and human cancer. Cancer 34: 1474-1480, 1974
- 11) 松島正浩, 柳下次雄, 深沢 潔, ほか: 職業性と自然発生膀胱癌を第1癌とする重複癌, および泌尿器科系重複癌について. 日泌尿会誌 75: 1306-1317, 1984
- 12) Randall GR, Michael OH, Oyasu R, et al.: Effect of urine and continued exposure to carcinogen on progression of early neoplastic urinary bladder lesions. Cancer Res 40: 4524-4527, 1980
- 13) Bergman H and Hotchkiss RS: The ureteral stump. In: The ureter. Edited by Bergman H and Brendler H. 2nd ed., pp. 685-696, Hoeber, New York, 1981

(Received on March 8, 1993)

(Accepted on May 17, 1993)