

MVAC 動注化学療法が著効した 前立腺尿路上皮癌の 1 例

丸山 琢雄^{1*}, 山田 祐介¹, 上田 康生¹, 樋口 喜英¹
野島 道生¹, 山本 新吾¹, 造住 誠孝², 廣田 誠一²
橋本 貴彦³, 土井 裕³, 藪元 秀典^{3**}, 吉田 隆夫⁴

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²兵庫医科大学病院病理部

³明和病院泌尿器科, ⁴吉田泌尿器科クリニック

A CASE OF PRIMARY UROTHELIAL CARCINOMA OF THE PROSTATE RESPONSIVE TO MVAC INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY: A CASE REPORT

Takuo MARUYAMA¹, Yusuke YAMADA¹, Yasuo UEDA¹, Yoshihide HIGUCHI¹,
Michio NOJIMA¹, Shingo YAMAMOTO¹, Masataka ZOZUMI², Seiichi HIROTA²,
Takahiko HASHIMOTO³, Yutaka DOI³, Hidenori YABUMOTO³ and Takao YOSHIDA⁴

¹The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

²The Department of Pathology, Hyogo College of Medicine

³The Department of Urology, Meiwa Hospital

⁴Yoshida Urological Clinic

A 70-year-old man visited a urological clinic on May 2008 complaining of dysuria and nocturia since 2 years prior. He was diagnosed as having gross benign prostatic hypertrophy, and was referred to a nearby hospital for transurethral resection of prostate (TURP). During TURP, a papillary tumor was found in the prostatic urethra on the left side and a biopsy was performed. A pathological examination revealed urothelial carcinoma G3. Cystoprostatectomy was planned, but the patient refused the procedure. Therefore, he underwent three courses of MVAC intra-arterial chemotherapy (methotrexate, vinblastin, doxorubicin, cisplatin) at our hospital. After chemotherapy, no tumor was found in the prostatic urethra and a pathological report of repeat TUR showed no tumor. Currently, the patient is alive and there has been no evidence of recurrence for 1 year and 10 month.

(Hinyokika Kiyo 57 : 255-259, 2011)

Key words : Urothelial carcinoma of the prostate, MVAC intra-arterial chemotherapy

緒 言

前立腺原発尿路上皮癌は、前立腺腫瘍の約0.7～5%に発生する¹⁻³⁾とされ報告例は少ない。診断時すでに浸潤性のことが多く一般的に予後は不良^{4,5)}とされる。今回、われわれはMVAC 動注化学療法を行い著効した1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 70歳, 男性
主訴 : 排尿困難, 夜間頻尿
既往歴 : 53歳時, 直腸癌にて直腸切除術
家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2006年頃から排尿困難ならびに夜間頻尿出現, 2008年5月より排尿困難強くなり近医泌尿器科受診となる。BPH の診断にて内服加療も症状改善せず, TURP 目的に前医泌尿器科へ紹介となった。前医受診時, 直腸診にて前立腺は高度腫大・表面平滑であった。UFM では volume 112 ml, Qmax 2.9 ml/sec と低値を示した。検査所見は, 血液検査では末梢血・生化学検査にて異常値は認めなかったが, 検尿にて蛋白尿(+2), 潜血(+2), RBC 10~19/hpf, WBC 50~99/hpf と顕微鏡的血膿尿を認めた。尿細胞診は class II, 血清 PSA は 1.0 ng/ml と正常値であった。経腹的超音波検査では前立腺の推定体積は約 60 cm³ で, BPH の所見であった。

同年7月27日前医にて TURP 施行時, 切除鏡を挿入すると前立腺尿道尖部左側から突出する乳頭状の腫瘍がみられた (Fig. 1A)。乳頭状腫瘍を生検した後に

* 現 : 南大阪病院泌尿器科

** 現 : やぶもと泌尿器科

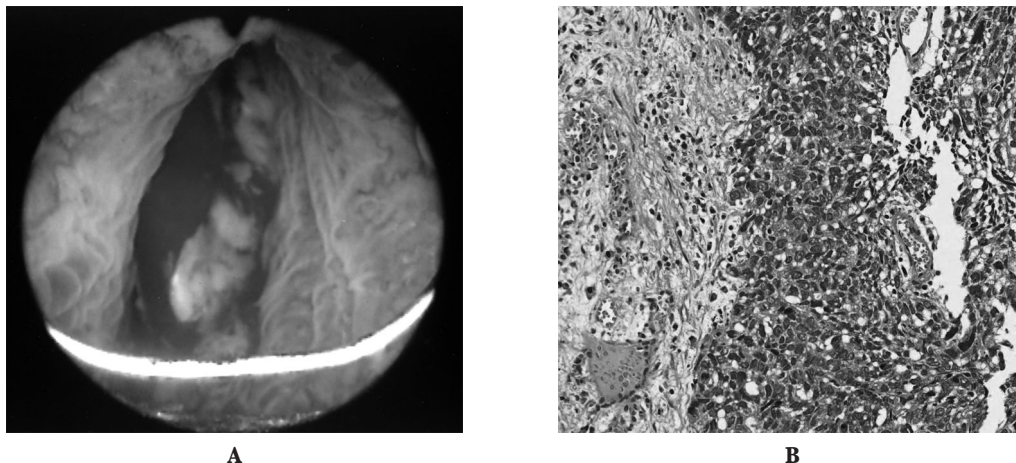


Fig. 1. A: A papillary tumor found in prostatic urethra tissue on the left side during TURP. B: Pathological findings showed a urothelial carcinoma G3 in a biopsy and TUR specimen. Shown are malignant cells with large hyperchromatic nuclei and marked nuclear fission that had invaded and proliferated in prostatic tissue in an alveolar configuration (H & E $\times 400$).

前立腺を2～3切片切除すると、乳頭状腫瘍が底部から隆起してきたため、腫瘍切除は最小限に留められた。対側の右葉は切除するとBPHの所見であったため、排尿状態を改善するため計26g切除した。膀胱内には明らかな腫瘍は認めなかった。病理所見は腫瘍のTUR切片に尿路上皮癌G3を認め、前立腺組織と混在して尿路上皮癌細胞が胞巣を形成する浸潤増殖像がみられ、腫瘍細胞は大型で濃染する核を有し、尿路上皮癌が前立腺内に間質浸潤した状態と思われた(Fig. 1B)。腫瘍部のPSA染色は陰性であった。前立腺原発尿路上皮癌と診断され全身検索を施行するも転移病変は認めず、UICC分類(第6版)でpT2N0M0と診断した。前医にて膀胱前立腺全摘出術が勧められたが、直腸癌術後のため尿路変向、糞路変向の可能性が高く、ダブルストーマになる可能性が高いことについて同意が得られず、他の治療方法を希望し2008年8月13日当院に紹介受診となった。

当院入院時検査所見：身長173cm、体重78kg、栄養状態良好、胸腹部異常なし。表在リンパ節触知せず。血液検査では末梢血・生化学検査にて異常値は認めず、尿細胞診はclass IIIであった。前医で経尿道的前立腺切除術前に撮影された骨盤内MRIを見直したところ前立腺TZ領域は腫大しT2WIにて左葉にLIAを含む不整なintensityを示し、PZ、TZ領域は不明瞭であった(Fig. 2)。

当科でMRIを再検したところ、前立腺尿道尖部左側にT1強調画像にて低信号、T2強調画像にて不均一な低信号を示しGd-DTPAにて造影される病変の残存が確認された。

2008年8月29日腫瘍残存の確認目的に再度TURを施行したところ膀胱内に腫瘍は認めなかったが、前立腺尿道尖部左側5時方向に乳頭状の腫瘍を認めた。切

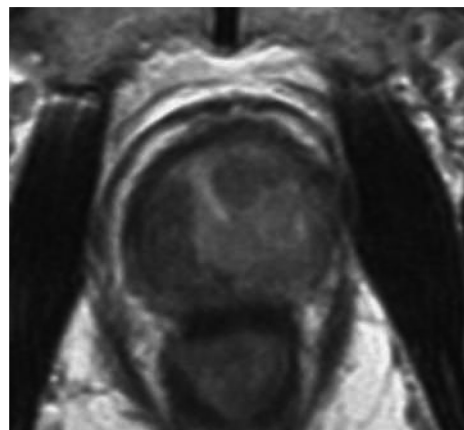


Fig. 2. T2-weighted MRI demonstrated prostatic TZ area enlargement and an irregular intensity-mass, partially containing a low intensity area. The boundary line of TZ/PZ is ill-defined.

除するとさらに深部から腫瘍が隆起してきたためそれ以上の切除は中止した。病理結果は前医と同じく尿路上皮癌G3を認めた。膀胱粘膜のランダム生検では明らかな尿路上皮癌は認めなかった。

当科では、浸潤性膀胱癌T2-3N0M0症例に対し膀胱温存目的に2003年から院内の倫理委員会のもとに動注リザーバー植え込みのMVAC動注化学療法・シスプラチン動注化学放射線療法を行い良好な結果を得ている⁶⁾。この経験から本症例は、1) 病理学的に悪性所見が強い、2) 合併症なく、PS良好。の理由により、MVAC動注化学療法を施行することにした。同年9月10日一側に動注ポートを留置し(先端右)、MVAC動注化学療法を開始した(day2の2剤：シスプラチン、アドリマイシンは動注ポートから投与、MVAC化学療法原法に従い、その他は経静脈投与)。

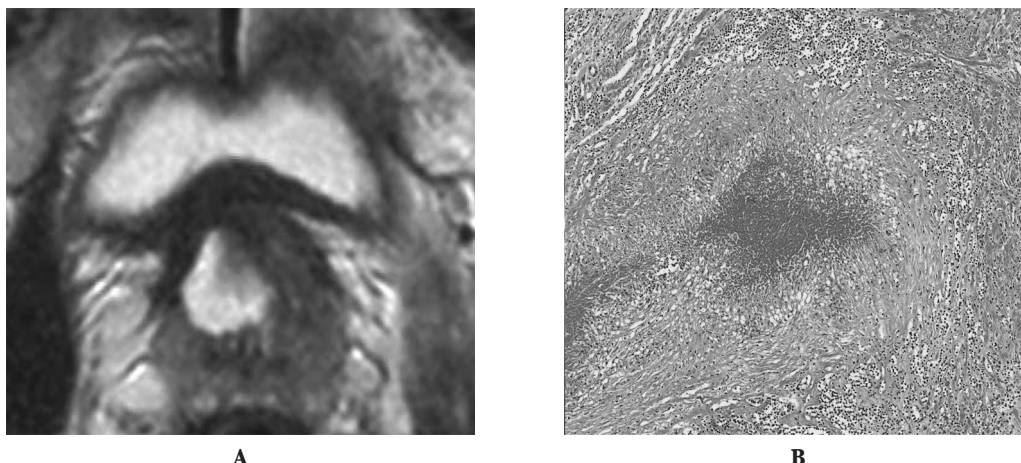


Fig. 3. A: After three courses of MVAC intra-arterial chemotherapy, T2-weighted MRI demonstrated that the irregular mass in the prostate has disappeared. B: Pathological examination after MVAC intra-arterial chemotherapy only shows degenerated and necrotic tissue. Moreover, no malignant cells were observed (H & E $\times 400$).

副作用として G3 の好中球減少, G1 の消化器症状 (CTCAE v4.0) を認めたのみで, 計 3 コース MVAC 動注化学療法を施行した. 施行後の骨盤 MRI では前立腺内部の明らかな腫瘍病変は消失し (Fig. 3A), その他胸部・腹部・骨盤 CT でも異常は認めなかった.

2009年2月2日再度 TUR を施行したところ, 前回腫瘍を認めた前立腺尿道尖部には明らかな腫瘍は認めず, 前立腺尿道 5 時方向を中心に切除し, 同時に経会陰的前立腺生検術も計 8 カ所施行 (左 TZ 3 カ所, PZ 2 カ所, 右 TZ 1 カ所, PZ 2 カ所) した. 病理組織検査では, MVAC 動注化学療法による組織変化, 壊死組織が見られた以外悪性所見は認めなかった (Fig. 3B). 現在動注化学療法終了後 1 年 10 カ月経過するも局所および遠隔転移の再発は認めておらず嚴重に経過観察中である.

考 察

前立腺原発尿路上皮癌という概念は, 1962 年 Ende ら⁷⁾が前立腺内導管を発生母地とする移行上皮癌 (尿路上皮癌) として最初の 7 例を報告したことに始まる. 本邦では 1970 年に森ら⁸⁾が始めて 2 例を報告し, 従来の腺癌とは異なった性格を持つことが認識されるようになった. 発生頻度は, 前立腺腫瘍の約 0.7~5 % と比較的稀な疾患である¹⁻³⁾. 前立腺に発生する尿路上皮癌は, 1) 膀胱腫瘍が前立腺へ浸潤したもの, 2) 膀胱腫瘍の既往があり前立腺部に再発したもの, 3) 多中心性の尿路上皮内癌が前立腺部に発生したもの, 4) 明らかに前立腺部に原発した尿路上皮癌の 4 群に分けられ, 1), 3) までは否定したものが, 前立腺原発性移行上皮癌とされる⁹⁾. 自験例においても, 1)~3) の所見を認めず前立腺原発尿路上皮癌と診断した.

前立腺原発尿路上皮癌の発生部位は, 移行上皮 (尿路上皮) で形成される前立腺導管の遠位部で⁷⁾, 尿道周囲腺上皮¹⁰⁾, 前立腺導管上皮と基底膜との間に存在する reserve cell が発生母地と考えられている¹¹⁾.

前立腺原発尿路上皮癌はわれわれが調べた限りにおいて, 自験例を含め本邦では 69 例が報告されている^{8,12-17)} (病理診断の組織型・異型度の両者が欠如しているものは除外した).

平均年齢は 66.2 歳 (42~86 歳) で, 一般的な前立腺癌に比べて従来の報告と同様に若年での発症傾向にあった. 主訴は排尿困難 33 例 (44%), 肉眼的血尿 20 例 (28.9%), 排尿時痛 9 例 (13.0%) に認めた. 検査所見としては直腸診陽性 (硬結) は記載のあった 51 例中 29 例 (56.8%), PSA 高値 30 例中 5 例 (16.7%) で尿細胞診陽性は 47 例中 26 例 (55.3%), 特に本疾患の内視鏡所見陽性は 57 例中 18 例 (31.6%) であった. 本疾患の内視鏡所見は前立部尿道, 特に精阜周囲に小さな腫瘍状の病変を示すものや⁸⁾, 単に前立腺部尿道の表面不整を示すもの, 浮腫状, TURP 施行中切除のたびに腫瘍状のものが軟泥状に噴出してきたという報告や, 肉眼的にはまったく悪性所見を認めないものまで様々¹²⁾である.

確定診断の方法は, 針生検 (経会陰または経直腸的) での診断は 69 例中 22 例 (31.8%), 針生検 + 経尿道的生検は 13 例 (18.8%), 経尿道的生検単独を 19 例 (27.5%), TURP 組織は (術前診断 BPH) 7 例 (10.1%), 前立腺摘出標本での診断が 5 例 (7.2%) (術前診断: 前立腺癌 2, BPH 1, 膀胱癌 3), 剖検 1 (1.5%), 不明 2 (2.9%) であった. 検査所見として PSA や直腸診は有効ではなく, 尿細胞診, 内視鏡, 経尿道的生検が有用^{3,4,13,14)}との報告が多いが, 今回の集計結果からは直腸診ならびに尿細胞診陽性の頻度

が高く、針生検（経会陰または経直腸的）によって確定診断がついている症例が69例中35例（50.7%）と最も多かった。

病理結果は69例中 pure type 52例（75.3%）、mix type（尿路上皮癌＋腺癌、未分化癌）16例（23.1%）、不明1例で、細胞異型度は記載のある40例中 G1 2例（5.0%）、G2 7例（17.5%）、G3 31例（77.5%）と G3 症例が圧倒的に多く見られた。

一般的に前立腺原発移行上皮癌は、1) 特徴的な検査所見がない（腫瘍マーカー、画像など）、2) 発生部位が尿道に近いとため直腸診で悪性所見を呈するまでに時間がかかる、などの理由で早期発見は困難ことが多い^{3,4,13,14)}。臨床経過で通常の BPH や前立腺癌と異なる所見が認められた時には、本疾患を考慮し尿路の精査が必要であると思われる。

主な治療法は、手術例34例中11例に前立腺全摘、膀胱・前立腺全摘を21例、骨盤内臓器全摘は2例であった。化学療法として、全身化学療法は10例（MVAC 5, GC 3, その他2）、動注化学療法は4例（MVAC 1, CDDP+THP 1, COMPA 1, CDDP+ADM 1）¹⁴⁻¹⁶⁾に施行されていた。放射線療法は14例（単独1、併用化学療法13）に、その他7例（TUR 単独6、緩和医療1）であった。

各治療法別の予後は、外科的治療のうち前立腺全摘術症例では生存3例、死亡1例。膀胱前立腺全摘症例では生存7例、死亡1例、不明7例であった。化学療法のうち全身化学療法症例では CR 1例（但し化学療法後膀胱前立腺全摘術施行、その後再発）、PR 1例、NC 3例、PD 2例であった。動注化学療法症例では、著効1例（自験例）、PR 2例（化学療法後前立腺全摘術施行1、化学療法後膀胱前立腺全摘術1、NC～PD 1例（不明））であった（Table 1）。

一方 Cheville ら¹⁸⁾は、前立腺原発尿路上皮癌50例を集計し、5年生存率全体40%、疾患特異的5年生存率は52%と報告している。なかでも前立腺間質浸潤がなければ疾患特異的5年生存率は100%で、前立腺間質浸潤の有無が強力な予後因子であるとし、また膀胱・

前立腺全摘術後の再発により10例（20%）に尿道全摘が必要だったと報告している。また Nicolaisen GS ら¹⁹⁾は放射線療法単独12例の結果を報告しているが、平均生存期間は23.3カ月と短く手術や化学療法との併用を勧めている。

本症例に施行した動注化学療法を前立腺原発尿路上皮癌に施行した報告は、自験例を含め4例のみで長期成績は不明であるが、著効が得られた本例以外にも PR 後手術療法を行い生存している報告もある^{14,16)}。前立腺原発尿路上皮癌の治療は外科的治療（膀胱前立腺尿道全摘、骨盤リンパ節廓清）が有効であり第一選択と考えられるが、動注化学療法は今後治療法の1つになる可能性があると思われる。

結 語

MVAC 動注化学療法が著効した前立腺尿路上皮癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第210回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Grignon DJ: Urothelial carcinoma. WHO Classification of Tumor, Tumours of the Urinary System and Male Genit Organs, 202-204, 2004
- 2) Oliai BR, Kahane H and Epstein JI: A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* **25**: 794-801, 2001
- 3) Rhamy RK, Buchanan RD and Spalding MJ: Intraductal carcinoma of the prostate gland. *J Urol* **109**: 457-460, 1973
- 4) 紺屋英児, 能勢和宏, 際本 宏, ほか: 前立腺原発移行上皮癌の1例. *泌尿紀要* **45**: 439-442, 1999
- 5) Wishnow KI and Ro JY: Importance of early treatment of transitional cell carcinoma of the prostatic ducts. *Urology* **32**: 11-12, 1988
- 6) 丸山琢雄, 近藤宣幸, 野島道生, ほか: ハイリスク膀胱癌に対する膀胱温存治療の現況 浸潤性膀胱癌 (T2-3N0M0) に対する動注療法の治療成績. *泌尿紀要* **52**: 445-449, 2006
- 7) Ende N, Woods LP and Shelley HS: Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *Am J Clin Pathol* **40**: 183-189, 1963
- 8) 森 義則, 中村麻瑛男, 伊藤泰二: 前立腺原発移行上皮癌の2例. *泌尿紀要* **16**: 157-161, 1970
- 9) Kirk D, Hinton CE and Shalton C: Transitional cell carcinoma of the prostate. *Br J Urol* **51**: 575-578, 1979
- 10) Ullmann AS and Ross OA: Hyperplasia, atypism, and carcinoma in situ in prostatic peiurethral gland. *Am J*

Table 1. 各治療法別の予後（平均観察期間：カ月）

1. 前立腺全摘	生存 3 (6-10), 死亡 1 (7)
2. 膀胱・前立腺全摘	生存 7 (7-20), 死亡 1 (10), 不明 7
3. 全身化学療法	CR 1 (その後全摘も再発), PR 1, NC 3, PD 2
	著効 1* (12)
4. 動注化学療法	PR 2 { 前立腺全摘術 (11) 膀胱前立腺全摘術 (4) NC-PD 1 (不明)

* 自験例

- Clin Pathol **47** : 497-504, 1967
- 11) Karpas CM and Moumgis B : Primary transitional cell carcinoma of the prostate gland : possible pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostate periurethral duct. J Urol **101** : 201-205, 1969
 - 12) 長本章裕, 中橋 満, 大金直樹, ほか : 前立腺導管部より発生した移行上皮癌の 1 例. 西日泌尿 **62** : 403-406, 2000
 - 13) 清水弘文, 河合ミカ, 飯泉達夫, ほか : 原発性前立腺移行上皮癌の 1 例. 臨泌 **52** : 761-763, 1998
 - 14) 木藤宏樹, 井坂茂夫, 池田良一, ほか : 前立腺移行上皮癌の 1 例. 厚生病年報 **29** : 127-132, 1999
 - 15) 甲藤和伸, 田上隆一, 中達弘能, ほか : 前立腺原発移行上皮癌の 1 例. 西日泌尿 **69** : 16-19, 2007
 - 16) 大山 力, 武弓俊一, 吉川和行, ほか : 原発性前立腺移行上皮癌の 2 例. 泌尿器外科 **13** (臨増) : 609, 2000
 - 17) 玉田 聡, 大町哲志, 伊藤哲二, ほか : 肉腫様変化を伴った前立腺尿路上皮癌の 1 例. 日泌尿会誌 **101** : 698-702, 2010
 - 18) Cheville JD, Dundore PA, Bostwick DG, et al. : Transitional cell carcinoma of the prostate clinico pathologic study of 50 cases. Cancer **82** : 703-707, 1998
 - 19) Nicolaisen GS and Williams RD : Primary transitional cell carcinoma of the prostate. Urology **24** : 544-549, 1984

(Received on September 27, 2010)

(Accepted on January 26, 2011)