

経尿道の膀胱腫瘍切除術後8年目に尿道舟状窩 および亀頭皮膚に上皮内癌の再発をみた1例

西澤 哲, 稲垣 武, 森 喬史, 柑本 康夫
鈴木 淳史, 上門 康成, 新家 俊明
和歌山県立医科大学泌尿器科

THE RECURRENCE OF UROTHELIAL CARCINOMA IN SITU AT THE FOSSA NAVICULARIS OF THE URETHRA AND THE GLANS PENIS ARISING EIGHT YEARS AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF A BLADDER TUMOR TO TREAT SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Satoshi NISHIZAWA, Takeshi INAGAKI, Takashi MORI, Yasuo KOHJIMOTO,
Atsushi SUZUKI, Yasunari UEKADO and Toshiaki SHINKA
The Department of Urology, Wakayama Medical University

A 63-year-old man underwent transurethral resection of a bladder tumor to treat superficial bladder cancer in 1995. Histological examination showed urothelial carcinoma, G2>G3 with carcinoma in situ (CIS) at the bladder neck. He underwent postoperative intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy. In June, 2003, he complained of rubor of his external urethral meatus and visited our clinic. Biopsies at the external urethral meatus and the fossa navicularis of the urethra showed CIS. Radiological examinations, cystourethroscopy and multiple biopsies from other sites of urothelium, including bladder and urethral mucosa, did not reveal any other malignancies. Thereafter, partial penectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy were performed. Histological examinations showed CIS at the urethral mucosa of the fossa navicularis and the skin of the glans penis. Postoperative urine cytologies were negative.

(Hinyokika Kiyo 52 : 223-226, 2006)

Key words : Superficial bladder cancer, Urethral recurrence

緒 言

表在性膀胱癌の尿道および亀頭部への再発は非常に稀である。今回われわれは、表在性膀胱癌に対して経尿道の膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) 施行後、8年を経て尿道舟状窩、亀頭部皮膚に上皮内癌の再発を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 63歳, 男性

主訴: 外尿道口部発赤

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1995年10月31日, 頻尿を主訴に当科来院。この際, 膀胱右側壁から三角部, 膀胱頸部にかけての非乳頭状広基性膀胱腫瘍と診断され, TUR-BT が施行された。病理組織学的診断は, 尿路上皮癌 (UC), G2>G3 で膀胱頸部には上皮内癌 (CIS) を認めた。術後, 再発予防目的で, BCG (東京株 80 mg) 膀胱内注入療法を週1回, 6週間施行した。その後, 尿細胞

診は陰性化していたものの1996年11月以降, 尿細胞診の陽性化, 血精液症などを認め2000年までの間に計5回の入院を繰り返し, その度, 膀胱ランダム生検, 前立腺部尿道生検, 前立腺のTUR生検, 精嚢生検, 両側分腎尿細胞診を施行したが, 病理組織学的診断では明らかな悪性所見はなく, 尿細胞診ではclass III~IVが認められていたものの経過観察を継続していた。2003年6月, 外尿道口部に発赤を認めたため, 当院皮膚科を紹介受診し, 非ステロイド性消炎鎮痛剤の軟膏塗布にて加療されていたが改善せず, 10月2日, 同部の生検にてCISを認めたため, 2003年12月17日, 精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長163.5 cm, 体重72 kg。表在性リンパ節は触知しなかった。外尿道口の周囲に発赤, びらんを認めたが, 硬結は触れなかった (Fig. 1)。

入院時検査成績: 一般血液, 生化学検査では血糖値が279 mg/dlと高値を認めたほか, 異常を認めず, 検尿では尿糖 (卅) 以外に異常は認められなかった。自然尿細胞診はclass IVであったが, 膀胱洗浄液および

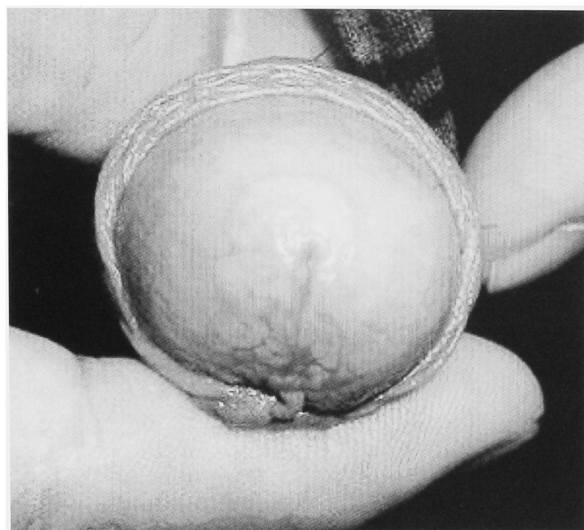


Fig. 1. Reddish erosion around the urethral meatus.

両側尿管カテーテル法により採取した分腎尿細胞診は陰性であった。

画像所見：排泄性尿路造影で異常を認めず，MRIでも尿道海綿体，陰茎海綿体への明らかな浸潤は認められなかった．胸部X線撮影，胸腹部CTでは他部位への転移を認めなかった。

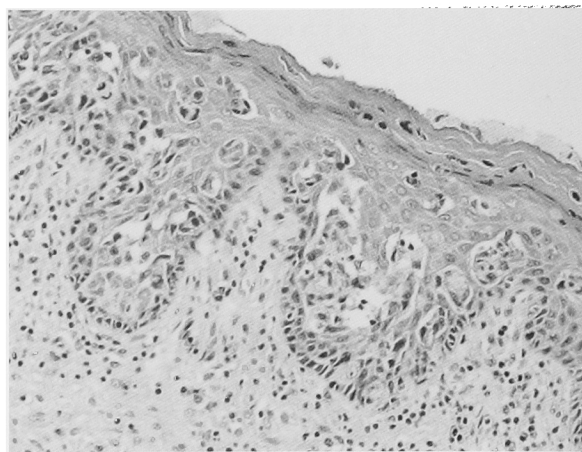
膀胱尿道鏡所見：膀胱内に異常は認められず，尿道においても舟状窩を含め，内視鏡的に異常を認めなかった。

生検所見：膀胱ランダム生検で両側尿管口の外側部，膀胱後壁に軽度の異形成を認めたが，そのほかの部位では異常所見を認めなかった．前立腺，精嚢生検でも異常を認めなかった．尿道ランダム生検では膀胱頸部，振子部尿道に異形成を，尿道舟状窩においては，外尿道口と同様に CIS を認めた．病理組織学的には尿路上皮癌と考えられたが，亀頭部病変の鑑別診断として Paget 病が疑われた．そこで，GCDFP，S-100 による免疫染色が施行されたが，いずれも陰性であり，臨床経過と併せて転移性尿路上皮癌（UC，CIS）と診断された。

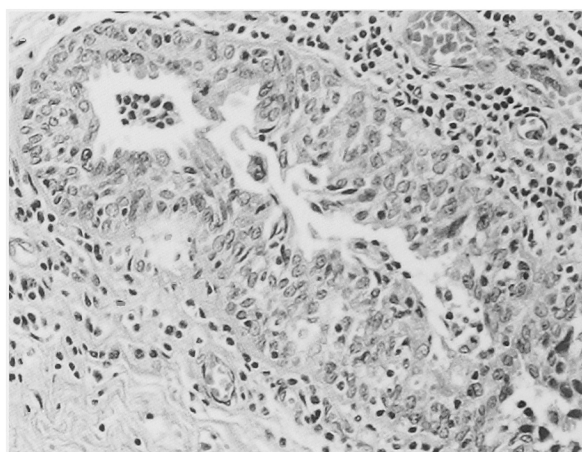
以上より，膀胱癌の尿道舟状窩および亀頭部皮膚への限局性の再発と診断し，2004年1月22日，全身麻酔下に陰茎部分切除術，両側浅鼠径リンパ節郭清術を施行した。

摘出標本：冠状溝より近位 3 cm の部位にて陰茎を切断した．尿道舟状窩には肉眼的に異常なく，亀頭部皮膚の発赤，びらんを認める以外に異常は認められなかった。

病理組織学的診断：亀頭部（Fig. 2a）から尿道舟状窩（Fig. 2b）にかけて大型で明るい胞体を持った多列の異型細胞が確認された．Alcian-blue 染色と PAS 染色ともに陰性で粘液産生癌は否定的であった．両病変



a



b

Fig. 2. a: Histopathology of the surgical specimen of the glans shows carcinoma in situ (HE stain, ×50). b: Histopathology of the surgical specimen of the urethra also shows carcinoma in situ (HE stain, ×50).

の間に一連の断続的な腫瘍細胞の存在が確認されたことから，両病変は連続病変であると判断された．さらに術前同様の免疫染色の結果から UC，CIS と診断された．また，尿道断端に悪性所見は認められず，腫瘍の浸潤性増殖も認められなかった．鼠径部リンパ節転移も認められなかった。

術後経過：術後の尿細胞診は陰性化し，現在外来にて経過観察中である。

考 察

初発膀胱癌と診断された患者の60～80%は表在性であり，表在性膀胱癌に対する標準的治療は TUR-BT である．TUR-BT 後の膀胱癌の再発率は50～70%と高く，そのほとんどが膀胱腔内への再発で，尿道への再発は非常に稀である．明比らは303例の表在性膀胱癌のうち5例（1.7%）のみに術後，前部尿道への再発を認めたと報告している¹⁾

一方で，浸潤性膀胱癌に対し，尿道の合併切除を行

わずに膀胱全摘除術を施行した患者の尿道再発についての報告によると, その尿道再発の頻度は3.8~21.7%²⁻⁸⁾で, おおむね10%である. 中でも Shinka らは遠位遺残尿道への再発率が4%と報告しており, 膀胱全摘時に同部を含めた尿道全切除を薦めている²⁾ Tobisu らは膀胱全摘術後の尿道再発の危険因子として, 原発巣が, 1 乳頭状癌, 2 多発癌, 3 膀胱頸部, 前立腺部尿道, 前立腺内の癌細胞の存在の3点を挙げている⁴⁾ また, この3点に加えて, CIS の存在を危険因子とする報告も多く見られ^{2,5,6,7)}, 自験例においても尿道再発の危険因子を有していた.

Freeman らによると, 浸潤性膀胱癌に対し, 膀胱全摘除術を行った患者において, 回腸利用自然排尿型新膀胱造設術を行った群と尿道を合併切除せず皮膚瘻による尿路変更術を行った群とを比較し, 前者の尿道再発は2.9%であり, 後者の残存尿道再発の11.1%に比べて有意に尿道再発が少なかったと報告している⁸⁾ その要因として, 回腸が分泌する高濃度の hydroxylase や IgA, 細胞傷害性リンパ球に尿道がさらされていることの他に残存尿道が尿流にさらされているため, 腫瘍細胞が着床しにくいことも大きな要因としてあげている.

膀胱癌の再発は多中心性に発生することが多く, その要因として膀胱粘膜が広く同じ発癌環境にさらされるために生じるとする“field effect”説と, 腔内播種による“implantation”説がこれまでに考えられてきたが⁹⁾, 自験例においては, 膀胱腔内とは環境が異なる上に, 本来, 移行上皮の存在しない尿道舟状窩と亀頭部にCISが確認されており, 同じ発癌環境から発生すると考える“field effect”説では説明がつきにくい. 一方, 再発まで8年という長い経過は“implantation”説としては考えにくい, TUR-BT 後も継続して尿細胞診が陽性であったことを考慮すれば, 腔内播種により癌細胞が尿道粘膜や亀頭部皮膚に着床し, CIS を発症したものと考えて矛盾しない. 腔内播種が尿道再発の原因であるならば, TUR-BT 後の尿道への再発頻度が膀胱内再発や膀胱全摘後の尿道再発に比べて極端に低いことの原因として, 尿流そのものが癌細胞の尿道粘膜への着床という危険を抑制する働きがあると考えられる.

予後に関し, Saika らは表在性膀胱癌に対するTUR-BT 後に尿道再発した8名中4名が癌死したとしており, 尿道再発が腫瘍の progression と有意に相關し, 予後不良因子であると報告している¹⁰⁾ 尿道への再発がリンパ行性あるいは血行性の遠隔転移の1つとして発生する場合は, 他部位への転移が認められることが多い. さらに, 尿道再発が先に述べた field effect 説あるいは implantation 説のいずれの再発様式によるものであったとしても, 尿道粘膜と尿道海綿体

の間には粘膜固有層の隔壁のみが存在するだけであり, 容易に血行性転移をきたしやすいことが, 尿道再発が予後不良である要因の1つと考えられ, 積極的な外科的切除が必要である.

尿道再発は予後不良因子であるが, 自験例において, 舟状窩~亀頭部の病変は前述の理由から腫瘍着床による限局性の再発と考えた. また, 組織学的に粘膜下への浸潤が認められず, 鼠径部リンパ節転移も確認されなかったため, 患者に十分説明した上で adjuvant 化学療法は施行されていない. しかしながら生検により膀胱頸部や振子部尿道に異形成が確認されているため, 今後, 注意深い経過観察が必要である.

表在性膀胱癌術後の前部尿道再発は稀である. しかしながら, 尿道再発は予後不良因子であり, TUR-BT 後の原発不明な尿細胞診陽性患者においては, 前部尿道, 舟状窩を含め, 積極的に精査する必要があると考えられた.

結 語

表在性膀胱癌に対しTUR-BT 後, 8年目に尿道舟状窩および亀頭皮膚に上皮内癌の再発をきたした症例を報告した.

文 献

- 1) 明比直樹, 津島知靖, 小橋賢二, ほか: 表在性膀胱癌の Progression に関する臨床統計学的検討. 西日泌尿 **60**: 692-697, 1998
- 2) Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, et al.: Urethral remnant tumors following simultaneous partial urethrectomy and cystectomy for bladder carcinoma. J Urol **142**: 983-987, 1989
- 3) 安本亮二, 浅川正純, 吉原秀高, ほか: 膀胱全摘術後の尿道再発に関する臨床的検討. 日泌尿会誌 **81**: 1525-1529, 1990
- 4) Tobisu K, Tanaka Y, Mizutani T, et al.: Transitional cell carcinoma of the urethra in men following cystectomy for bladder cancer: multivariate analysis for risk factors. J Urol **146**: 1551-1554, 1991
- 5) Zabbo A and Montie JE: Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol **131**: 267-268, 1984
- 6) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al.: Management of the patient with bladder cancer. urethral recurrence. Urol Clin North Am **21**: 645-651, 1994
- 7) 蓮尾研二, 有吉朝美, 梶原一郎: 膀胱癌根治手術における尿道摘除術の意義および適応基準についての検討. 日癌治療会誌 **23**: 2520-2524, 1988
- 8) Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al.: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. J Urol **156**: 1615-1619, 1996
- 9) Li M and Cannizzaro LA: Identical clonal origin of synchronous and metachronous low-grade, nonin-

- vasive papillary transitional cell carcinomas of the urinary tract. *Hum Pathol* **30**: 1197-1200, 1999
- 10) Saika T, Tsushima T, Nasu Y, et al.: Anterior urethral recurrence of superficial bladder cancer: its clinical significance. *Acta Med Okayama* **57**: 293-297, 2003
- (Received on May 16, 2005)
(Accepted on September 29, 2005)