

## 筋層非浸潤性膀胱癌の術後10年目に 傍大動脈リンパ節転移を認めた1例

堀部 祐輝, 氏家 剛, 福原慎一郎, 藤田 和利  
木内 寛, 植村 元秀, 今村 亮一, 野々村祝夫  
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

### A CASE OF PARA-AORTIC LYMPH NODE METASTASIS 10 YEARS AFTER TRANSURETHRAL RESECTION FOR NON- MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Yuki HORIBE, Takeshi UJIKE, Shinichiro FUKUHARA, Kazutoshi FUJITA,  
Hiroshi KIUCHI, Motohide UEMURA, Ryoichi IMAMURA and Norio NONOMURA  
*The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine*

**Abstract:** A 67-year-old man with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) underwent transurethral resection (TUR) in January 2008. The pathological diagnosis was urothelial carcinoma (UC), grade 2, pT1. A second TUR was performed 2 months later, and no evidence of malignancy was found. After surgery, he was followed up via cystoscopy and urine cytology for 9 years, with no recurrence of the bladder tumor. In November 2017, he visited our orthopedic department complaining of pain in his left leg. Magnetic resonance imaging revealed an enlarged para-aortic lymph node (a suspected metastasis). Computed tomography (CT) revealed several enlarged lymph nodes but no recurrence in the bladder. A CT-guided biopsy was performed, and histopathological examination revealed a metastasis of the urothelial carcinoma. After definitive diagnosis, he received four cycles of gemcitabine-cisplatin chemotherapy. NMIBC with no local progression rarely causes distant metastases, but the possibility is always there.

(Hinyokika Kiyo 67 : 327-330, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_67\_7\_327)

**Key words:** Non-muscle invasive bladder cancer, Distant metastasis, Para-aortic lymph node

## 緒 言

筋層非浸潤性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer; NMIBC) は膀胱癌全体の7割程度を占め<sup>1)</sup>, その予後は比較的良好である<sup>2-4)</sup>. 膀胱内再発を来すことが多い一方で, 遠隔転移を認めることは6.2%と稀である<sup>5)</sup>. 局所進展を認めない状況で, 遠隔転移を来す症例はさらに稀であり, 頻度は0.6~2.9%と報告されている<sup>2-6)</sup>. 今回われわれはNMIBCの経過観察中に, 局所進展を認めることなく, 約10年後に傍大動脈リンパ節転移を来した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

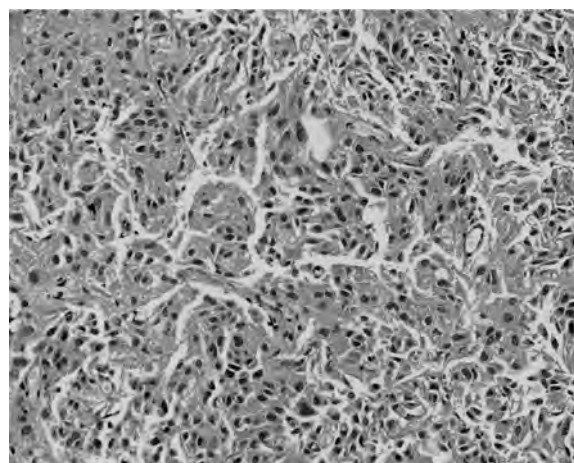
患 者 : 67歳, 男性.

主 訴 : 左下肢痛.

家族歴 : 特記事項なし.

既往歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2007年12月に前医で膀胱腫瘍を指摘され, 手術加療目的に当院へ紹介された. 2008年1月に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor; TURBT) を施行し, 病理組織所見では



**Fig. 1.** Pathological image (H & E ×100).

尿路上皮癌 (urothelial carcinoma; UC), G2, pT1であった (Fig. 1). 同年3月に2nd TURを施行し, 悪性所見は認めず, BCG膀胱内注入療法は施行しなかった. 2年間は3カ月おきに, 3年目から2017年(5年目)までは半年おきに膀胱鏡および尿細胞診を定期的に行い, 外来経過観察を行っていた. 2016年9月まで経過観察を行い, 局所再発所見を認めなかったため, 患者本人と協議し, 当科は終診となった. 2017

年11月に左下肢痛を認め、近医整形外科を受診した。MRI で傍大動脈リンパ節腫大を指摘され、精査目的に当科を受診となった。

現 症：身長 168.3 cm, 体重 71.1 kg, 体温 35.7°C, 脈拍 92 bpm, 血圧 142/85 mmHg.

検査所見：血液検査：WBC 5,910/ $\mu$ L, CRP : 3.31 mg/dl, AST : 12 U/l, ALT : 10 U/l, Cre : 1.23 mg/dl, BUN : 17.0 mg/dl, eGFR : 46.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, PSA : 8.09 ng/ml, SIL-2R : 473 U/ml, CA19-9 : 24 U/ml

胸腹部 CT：傍大動脈領域に複数のリンパ節腫大を認めた。肺、肝臓、および消化管に明らかな腫瘍性病変を認めなかった (Fig. 2)。

臨床経過：当院受診時に一般血液、生化学検査で特記すべき異常所見を認めず、尿細胞診は class II であった。膀胱鏡で明らかな膀胱腫瘍は認めなかった。各種腫瘍マーカーを測定し、血清 PSA 値は 8.09 ng/ml と軽度高値であったがそのほかのマーカーは陰性

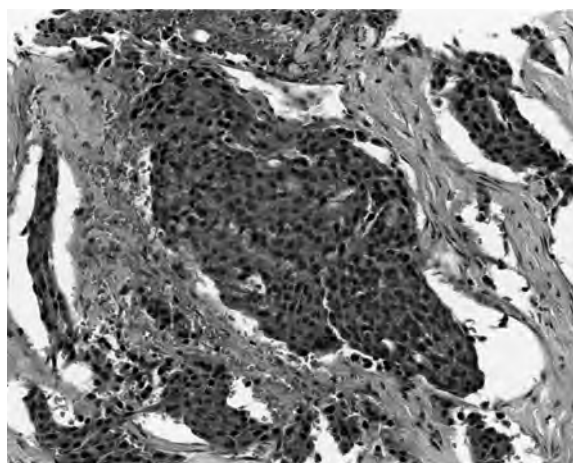


A



B

**Fig. 2.** Computed tomography revealing para-aortic lymphadenopathy. Axial view (A) and coronal view (B).



**Fig. 3.** Pathological image of lymph node biopsy (H & E  $\times$  100).

であった。前立腺癌の可能性もあることから、2017年12月に前立腺生検を施行したところ、前立腺には悪性所見を認めなかった。原発巣検索を目的として2017年12月にCTガイド下リンパ節生検を施行した。生検の病理組織所見はUCであり (Fig. 3), 免疫染色でもCK (AE1+3) 陽性, CK7 陽性, CK20 陰性, p63 陽性であり、膀胱癌の転移として矛盾しない結果であった。

2018年1月よりゲムシタビン+シスプラチンによる抗癌化学療法 (GC 療法) を開始し、2018年4月にGC 療法4コース終了時で治療効果判定はSD (stable disease) であった。その後外来でGC 維持療法を行ったが、2018年10月にPD (progressive disease) となり、ペンプロリズマブを導入するも効果を認めず、2019年8月に癌死となった。

## 考 察

膀胱癌は男女比 4 : 1 と男性に多い悪性腫瘍<sup>7)</sup>であり、肉眼的血尿を主訴に受診して診断されることが多い<sup>8)</sup>。肉眼的な形態で乳頭型・結節型・平坦型・潰瘍型、有茎性・広基性に分類される。乳頭型は70%, 結節型は20%, 平坦型は4%といわれており、乳頭型有茎性の膀胱腫瘍はNMIBCが多いとされている<sup>9)</sup>。膀胱癌は筋層非浸潤性と筋層浸潤性に分かれるものの、いずれにしても診断および治療目的にTURBTを先行して施行する。その際に筋層浸潤性であれば根治的膀胱全摘除術などの根治治療を追加することが検討される。一方筋層非浸潤性であれば、各ガイドラインで定義されたリスク分類に基づき、再発予防を目的としてピラルピシンをはじめとする抗癌剤膀胱内注入療法やBCGの膀胱内注入療法<sup>10)</sup>が検討される。NMIBCの生命予後は良好であるものの再発が多く、31~78%が5年以内に再発すると報告されており<sup>5)</sup>、一部は浸潤癌へと進展するといわれている。特に高リスク群に

**Table 1.** Reported metastases of non-muscle invasive bladder cancer in Japan

|    | 報告者 | 年齢 | 性別 | Grade      | 深達度 | 再発までの期間 | 組織確認方法 | 転移巣      |
|----|-----|----|----|------------|-----|---------|--------|----------|
| 1  | 寛   | 63 | 男  | G2         | Ta  | 46カ月    | 不明     | 肺        |
| 2  | 寛   | 55 | 男  | G2         | T1  | 26カ月    | 不明     | リンパ節     |
| 3  | 寛   | 48 | 男  | G3         | T1  | 12カ月    | 不明     | リンパ節     |
| 4  | 寛   | 51 | 男  | G2         | Ta  | 38カ月    | 肺切除    | 肺        |
| 5  | 川島  | 67 | 男  | G3         | T1  | 不明      | 不明     | 骨        |
| 6  | 川島  | 41 | 男  | G3         | T1  | 不明      | 不明     | リンパ節     |
| 7  | 武井  | 不明 | 不明 | G3         | T1  | 65カ月    | 不明     | 不明       |
| 8  | 村上  | 78 | 女  | G3         | T1  | 22カ月    | 経膣的生検  | 子宮       |
| 9  | 平山  | 66 | 女  | G1         | Ta  | 0 カ月    | 肺切除    | 肺        |
| 10 | 芳賀  | 95 | 男  | G3         | Ta  | 9 カ月    | 剖検     | 肺        |
| 11 | 佐々木 | 66 | 男  | G2         | T1  | 10カ月    | 骨生検    | 骨        |
| 12 | 木田  | 77 | 男  | High grade | T1  | 9 カ月    | 肝生検    | 骨, 肝臓    |
| 13 | 木田  | 70 | 男  | High grade | T1  | 18カ月    | リンパ節生検 | リンパ節     |
| 14 | 清水  | 77 | 男  | G3         | T1  | 3 カ月    | リンパ節生検 | 胸膜, リンパ節 |
| 15 | 清水  | 68 | 男  | G3         | T1  | 33カ月    | リンパ節生検 | リンパ節     |
| 16 | 自験例 | 67 | 男  | G2         | T1  | 119カ月   | リンパ節生検 | リンパ節     |

おいては, 5 年以内に筋層浸潤を来たす割合は45%にのぼるとも報告されている<sup>5)</sup>. 一方局所進展を認めていない NMIBC が遠隔転移を来たすことは稀であるとされている. Sylvester らは NMIBC のうち6.2%が MIBC へ進展と遠隔転移を来たし, 2.9%が局所進展を認めず遠隔転移のみを認めたと報告している. 本邦では寛らが後方視的に検討しており, NMIBC で局所進展を認めず遠隔転移を来たす頻度は1.9%<sup>2)</sup>と報告している.

局所進展を認めず遠隔転移を来たした膀胱癌に関する本邦における和文雑誌での症例報告は, われわれが検索しうる限りでは本症例を含めて16例であった (Table 1)<sup>2-4, 11-16)</sup>. 16例の報告のうちリンパ節転移を認めたのが6例, 肺転移が4例, 骨転移が3例, 子宮転移, 胸膜転移がそれぞれ1例ずつであった. また, 病期に関しては pT1 が12例, pTa が4例であった.

本邦での報告では術後119カ月後の遠隔転移発症となる自験例が最長の症例であった. 海外の報告では190カ月後という報告もあるが<sup>17)</sup>, 5年以上の晩期再発は本邦でも本症例を含めて2例のみであった. 本症例は傍大動脈リンパ節腫脹のみであったが, 大きさや進展様式からは悪性疾患の可能性が疑われた. しかし, 悪性疾患の既往は10年前の非筋層浸潤性の膀胱癌のみであり, 膀胱腫瘍の遠隔転移の可能性を念頭に置きつつも, 膀胱鏡や細胞診で膀胱内再発の所見を認めなかったことから他の悪性疾患との鑑別を要することとなった. 確定診断をえるためには, 最終的には CT ガイド下生検による組織採取が決め手となり, NMIBC の傍大動脈リンパ節転移と診断することができた. 実際に本邦での報告例についても, 病理組織を採取した上で膀胱癌の遠隔転移と診断された症例は9

例であった. 症例4, 9は肺転移巣切除, 症例8は経膣的子宮内腫瘍生検, 症例10は病理解剖, 症例11は骨生検, 症例12は肝生検, 症例13~15はリンパ節生検で病理組織の確認がなされていた. 今後も, 画像モダリティの発達および生検手技の確立によって, 組織診断が広く利用できるようになると予想される.

NMIBC のフォローアッププロトコールについて, 各ガイドラインでは膀胱内再発の早期発見を重視しており, 遠隔転移の検索には言及していない. 遠隔転移の指摘に関しては, 膀胱鏡のみならず CT などの画像評価が必要であると考えられる. しかし European Association of Urology (EAU) のガイドライン<sup>18)</sup>では高リスク群のみ, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン<sup>19)</sup>では中リスク群以上において, CT urography (CTU) や点滴静注腎盂造影による上部尿路の画像評価は推奨しているものの, 遠隔転移の検索については言及していない. 2019年発刊の本邦における最新の膀胱癌診療ガイドライン<sup>20)</sup>では, 高リスク群に対して3年後までは1年に1回の CT および CTU を撮像することを推奨するにとどまっている. 現時点では NMIBC の初期治療後の適切なフォローアッププロトコールについての結論は得られておらず, 主治医判断となっているところが実状であり, 明確な指針の確立が望まれるところである.

局所進展を認めない NMIBC が遠隔転移を来たすことは稀であり, 患者全員に画像検査を定期的に行うことは費用対効果や放射線被曝の面から一般的ではないと思われる. ただし, 本症例のように原発巣が明確に判断しかねるリンパ節腫脹に遭遇した場合, 局所進展を認めていなくとも遠隔転移を来たす可能性があるこ



とは、念頭に置いておくべきであると考えられた。

## 結 語

筋層非浸潤性膀胱癌に対して経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した10年後に局所進展を認めず、傍大動脈領域のリンパ節にのみ転移を認めた症例を経験した。

## 文 献

- 1) Malkowics SB: Management of superficial bladder cancer. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, et al. 8th ed, pp 2785-2802, Saunders, Philadelphia, 2002
- 2) 笥 善行, 西尾恭規, 橋村孝幸, ほか: 表在性膀胱癌の浸潤・転移に関する臨床病理学的解析. 泌尿紀要 **38**: 783-788, 1992
- 3) 川島清隆, 今井強一: 表在性膀胱癌における再発危険因子, 進展危険因子の検討. 日泌尿会誌 **84**: 1103-1109, 1993
- 4) 武井一城, 浜野公明, 伊藤晴夫, ほか: 表在性膀胱癌の再発と進展に関する因子の検討. 日泌尿会誌 **86**: 1416-1423, 1995
- 5) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2,596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol **49**: 466-477, 2006
- 6) Matthews PN, Madden M, Bidgood KA, et al.: The clinicopathological features of metastatic superficial papillary bladder cancer. J Urol **132**: 904-906, 1984
- 7) 国立がんセンターがん対策情報センター: 地域がん登録全国推計による罹患データ (1975~2001年)
- 8) Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al.: A symptomatic microhematuria and urologic disease: a population-based study. JAMA **256**: 24-29, 1986
- 9) Amling CL: Diagnosis and management of superficial bladder cancer. Curr Probl Cancer **25**: 219-278, 2001
- 10) Soloway MS, Sofer M and Vaidya A: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **167**: 1573-1583, 2002
- 11) 平山貴博, 松本和将, 入江 啓, ほか: 肺転移を来した表在性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **53**: 179-182, 2007
- 12) 村上貴之, 星野耕二, 蓮見壽史, ほか: 原発巣再発は認めず子宮転移のみを来した表在性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **53**: 75-77, 2007
- 13) 芳賀高浩, 星加義人, 堀江美正, ほか: 急速に進行した表在性膀胱癌肺転移の1剖検例. 日呼吸会誌 **46**: 501-504, 2008
- 14) 佐々木雄太郎, 小居浩之, 大山拓朗, ほか: 多発骨転移を来した筋層非浸潤性膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **59**: 669-672, 2013
- 15) 木田和貴, 清水洋祐, 小河孝輔, ほか: 遠隔転移を来した筋層非浸潤性膀胱癌の2例. 泌尿紀要 **64**: 271-275, 2018
- 16) 清水卓斗, 細川幸成, 溝渕真一郎, ほか: 遠隔転移を来した筋層非浸潤性膀胱癌の2例. 泌尿器外科 **31**: 565-570, 2018
- 17) Seymour JE, Malin JM Jr, Pierce JM Jr, et al.: Late metastases of a superficial transitional cell carcinoma of the bladder: report of a case. J Urol **108**: 277-278, 1972
- 18) EAU Oncology Guidelines. <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>
- 19) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Bladder Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
- 20) 膀胱癌診療ガイドライン2019年版. 日本泌尿器科学会編, 第3版, 医学図書出版, 東京, 2019

(Received on December 25, 2020)

(Accepted on March 26, 2021)