

## 膀胱上皮内癌に対する BCG 膀胱内注入療法後に 発症した前立腺部移行上皮癌の 3 症例

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座（泌尿器科学）（主任：小川 修教授）

伊藤 靖彦, 西山 博之, 東 新, 木下 秀文

伊藤 哲之, 山本 新吾, 賀本 敏行, 小川 修

### TRANSITIONAL CELL CARCINOMA IN PROSTATE AFTER INTRAVESICAL INSTILLATION OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN

Yasuhiko ITO, Hiroyuki NISHIYAMA, Shin HIGASHI, Hidefumi KINOSHITA,  
Noriyuki ITO, Shingo YAMAMOTO, Toshiyuki KAMOTO and Osamu OGAWA

*From the Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine*

We report 3 cases of prostatic involvement of transitional cell carcinomas (TCCs). All cases presented positive urinary cytology after intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and then random biopsy of bladder and transurethral resection (TUR)-biopsy of prostatic urethra were performed. TUR-biopsy demonstrated TCC in the prostate, although random biopsy failed to detect tumors in the bladder in all cases. Case 1 was treated with cystourethrectomy with ileal conduit, case 2 was treated with cystourethrectomy with bilateral ureterocutaneostomy and case 3 was treated with cystectomy with orthotopic ileal neobladder reconstruction. All cases are alive with no evidence of disease. TUR-biopsy of prostatic urethra should be performed when patients present positive urinary cytology after BCG instillation therapy, because prostatic involvement of TCC associated with bladder carcinoma in situ is not rare.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 335-338, 2004)

**Key words:** Bladder tumor, Carcinoma in situ, Prostatic involvement

### 緒 言

膀胱上皮内癌 (CIS) に対して BCG 膀胱内注入療法（以下、BCG 膀胱療法）が標準的治療法として確立されて以来、その治療成績は飛躍的に改善してきた。しかし、依然 BCG 膀胱療法に対して抵抗性の症例もあり治療に難渋することが少なくない。われわれは、膀胱 CIS に対して BCG 膀胱療法後に前立腺部に移行上皮癌 (TCC) を発症した症例（以下、前立腺部 TCC）を経験したので、その診断と治療について文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者 1 : 70 歳, 男性

主訴 : 尿潜血

既往歴 : 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 健診にて尿潜血を指摘され、他院にて膀胱 CIS と診断された。2000 年 4 月 26 日当科受診。TCC, pTis, G3 の診断のもと、BCG 膀胱療法 1 コース（イムノブラダー® (40 mg), 週 1 回 × 6 週）施行。治療後、尿細胞診は一旦陰性化した。2001 年 7 月に class V と再度陽性化した。同年 9 月両側分腎尿によ

る細胞診検査、膀胱ランダム生検を施行したが悪性所見は認めなかった。その後も尿細胞診陽性が続くため、2002 年 2 月精査目的にて入院となった。

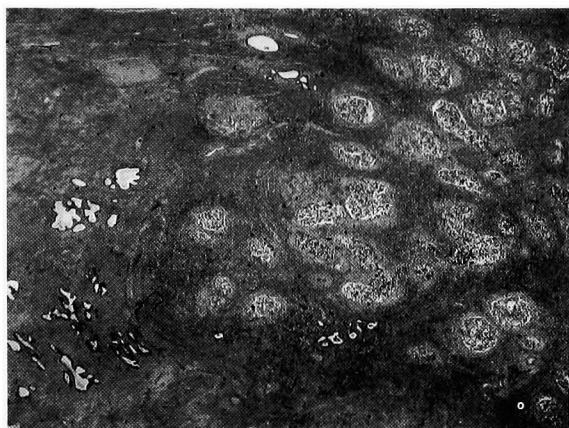
治療経過 : 排泄性尿路造影・腹部 CT 上、尿路には明らかな異常を認めなかった。直腸内触診上前立腺に硬結を触知したが、膀胱鏡検査上は明らかな腫瘍病変は認めなかった。このため、再度両側分腎尿による細胞診検査、膀胱ランダム生検および前立腺部尿道 TUR 生検（以下、前立腺 TUR 生検）を施行した。病理組織学的検査上、上部尿路、膀胱および前立腺部尿道には悪性所見を認めなかったが、前立腺腺管内に TCC (G2) を認めた。胸腹部 CT 上明らかな転移巣は認めず、膀胱癌 T4pd, N0, M0 と診断した。2002 年 4 月膀胱尿道全摘術および回腸導管造設術施行。病理組織学的検査上、膀胱内に一部 CIS を、また前立腺内の腺管内に TCC を認め (Fig. 1A, B), TCC (G3), pT4pd, pN0 と診断した。術後経過は良好で、2003 年 12 月現在明らかな再発は認めていない。

患者 2 : 74 歳, 男性

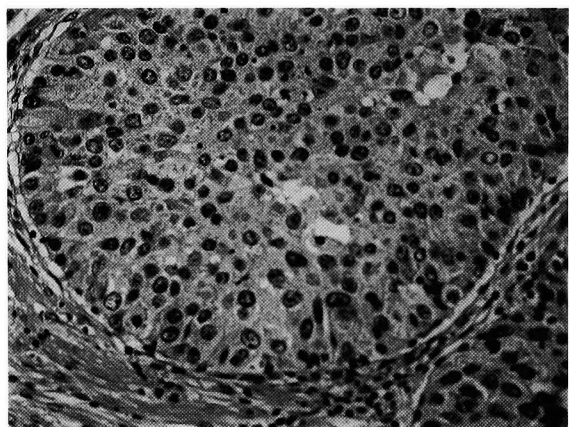
主訴 : 精査希望

既往歴 : 57 歳時より糖尿病にて治療

家族歴 : 特記すべきことなし



A



B

Fig. 1. Histological findings of prostate in case 1. Ductal involvement with tumor is seen. A: low magnification ( $\times 10$ ). B: high magnification ( $\times 40$ ).

現病歴：2000年8月糖尿病内科検診にて左腎に嚢胞性病変を認め、精査目的にて当科紹介となる。腹部CTにて左腎病変は腎嚢胞と診断した。同時に施行した尿細胞診検査にてclass Vであったため、膀胱ランダム生検を施行し、膀胱CISと診断した。BCG膀胱注療法1コース施行するも尿細胞診陽性が続いたため、さらに1コース追加施行した。その後も尿細胞診が陰性化しないため、2002年2月精査目的にて入院となる。

治療経過：排泄性尿路造影 腹部CT上、左腎嚢胞以外尿路には明らかな異常を認めなかった。直腸内触診上前立腺に硬結を触知したが、膀胱鏡検査上は明らかな腫瘍病変は認めなかった。このため、膀胱ランダム生検、前立腺TUR生検、経直腸的超音波ガイド下前立腺針生検（以下、TRUS生検）、両側分腎尿による尿細胞診検査を施行した。病理組織学的検査上、膀胱および左分腎尿には悪性所見を認めなかったが、前立腺部尿道および前立腺腺管内にTCC (G2)を認めた。また右分腎尿細胞診はclass Vであった。胸腹部CTにて明らかな転移巣を認めず、臨床診断

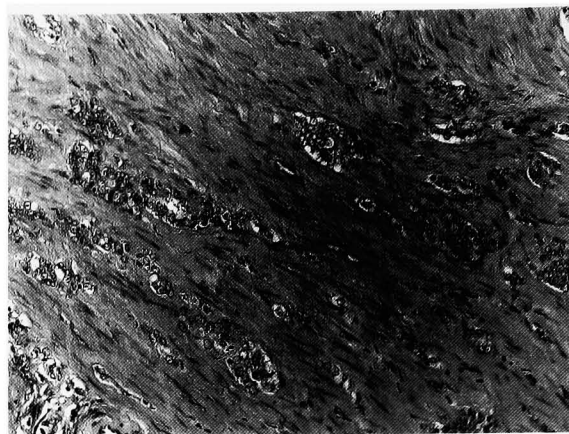


Fig. 2. Histological findings of prostate in case 2. Invasion of transitional cell carcinoma into interstitial tissues of prostate is seen.

T4pd, N0, M0のもと、同年3月膀胱尿道全摘術を施行した。尿路変更としては術中迅速診断にて両側尿管断端にCISを認めたため、尿管を追加切除し両側尿管皮膚瘻造設術を行った。病理組織学的検査にて前立腺内の腺管内を中心にTCCを認め、一部では間質へ浸潤している部位を認めた (Fig. 2)。また、膀胱および尿管にもTCC (CIS)を認めたが、リンパ節転移は認めなかった。以上よりpT4pd, pN0と診断した。術後、右上部尿路に尿細胞診陽性を認めたため、BCG腎盂内注入療法 (40 mg, 週1回 $\times$ 6週)を施行し、両側の腎盂尿とも尿細胞診は陰性化した。2003年12月現在、明らかな再発は認めておらず、外来経過観察中である。

患者3：50歳、男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：42歳時に右精巣腫瘍 (stage IIA)にて右精巣高位摘出手術および化学療法を施行。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1999年9月肉眼的血尿を自覚し、当科外来受診となる。膀胱ランダム生検にて膀胱上皮内癌と診断し、BCG膀胱注療法を施行した。1コース施行後尿細胞診は一旦陰性化していたが、2002年3月にclass Vと再度陽性化したため、精査目的で入院となった。また、精巣腫瘍については、明らかな再発の徴候は認めていない。

治療経過：排泄性尿路造影・腹部CT上、尿路には明らかな異常を認めなかった。直腸内触診上前立腺に硬結を触知したが、膀胱鏡検査上は明らかな腫瘍病変は認めなかった。膀胱ランダム生検、両側分腎尿による尿細胞診、前立腺TUR生検およびTRUS生検を施行した。病理組織学的検査上、上部尿路細胞診および膀胱ランダム生検およびTRUS生検では上部尿路、膀胱、前立腺部尿道には悪性所見を認めなかった

Table 1. Three cases of prostatic TCC after BCG intravesical therapy

| 症例 | 年齢 | 初発時膀胱腫瘍  | BCG 膀胱注から尿細胞診陽性までの期間 | 尿細胞診陽性時: 診断方法 |         |          |       | 尿細胞診陽性から診断までの期間 | 手術方法            | 病理病期       | 転帰        |
|----|----|----------|----------------------|---------------|---------|----------|-------|-----------------|-----------------|------------|-----------|
|    |    |          |                      | 膀胱内ランダム生検     | 上部尿路細胞診 | 前立腺TUR生検 | TUR生検 |                 |                 |            |           |
| 1  | 70 | pTisN0M0 | 10カ月                 | 陰性            | 陰性      | 陽性       | NA    | 10カ月            | 膀胱尿道全摘, 回腸導管    | pT4pd, pN0 | NED, 16カ月 |
| 2  | 74 | pTisN0M0 | 0 カ月                 | 陰性            | 陽性      | 陽性       | 陽性    | 11カ月            | 膀胱尿道全摘, 両側尿管皮膚瘻 | pT4pd, pN0 | NED, 17カ月 |
| 3  | 50 | pTisN0M0 | 28カ月                 | 陰性            | 陰性      | 陽性       | 陰性    | 1 カ月            | 膀胱全摘, 排尿型代用膀胱   | pT4pd, pN0 | NED, 15カ月 |

NA: Not assessed, NED: No evidence disease.

が, 前立腺 TUR 生検によってのみ前立腺腺管内に TCC を認めた. 胸腹部 CT 上明らかな転移を疑わせる所見もなく, TCC (G2), T4pd, N0, M0 の診断のもと, 2002年5月根治的膀胱全摘術を施行した. 尿路変更としては患者の強い希望と術中迅速にて尿道断端陰性であったことより回腸新膀胱造設術を施行した. 病理組織学的所見としては, 前立腺腺管内に TCC (G3) を認めたが, リンパ節, 膀胱および尿管には悪性所見は認めなかった. 以上より pT4pd, pN0 と診断した. 術後経過は良好で, 2003年12月現在, 明らかな転移再発は認めておらず外来経過観察中である.

## 考 察

今回われわれは, 膀胱 CIS に対して BCG 膀胱療法後, 前立腺部に移行上皮癌を認めた3症例を経験した. 前立腺部に移行上皮癌が発症する機序としては, 新規に発生する場合と膀胱などの移行上皮癌に続発する場合とがある. 前立腺部に新規に発生する場合は, 発生母地は尿道周囲前立腺管上皮由来と考えられている<sup>1)</sup> 一方, 膀胱移行上皮癌に続発する場合については, Donat らは前立腺縦断面ステップセクションにより病理学的に検討し, i) 膀胱壁外からの浸潤, ii) 経尿道的浸潤, iii) 膀胱頸部からの直接浸潤という3種類の進展形式を列挙している<sup>2)</sup> これらの進展形式の病理組織学的所見としては, 経尿道的浸潤では導管から間質へ癌細胞が進展していくため, 導管や腺管内に TCC を認める所見が主体である. 一方, 膀胱壁外や膀胱頸部からの直接浸潤では, TCC が直接間質へ進展している所見が認められる. 自験例では, 膀胱全摘標本に対して定型的に前立腺部の横断面での病理学的検討を行い, 精阜周囲に前立腺導管から腺管にかけて癌細胞の浸潤を認めたが膀胱頸部付近には腫瘍を認めず, 3症例とも経尿道的浸潤によるものと考えられた.

膀胱癌に前立腺部 TCC を併発する頻度に関しては, Randy らの報告によると膀胱全摘症例192症例のうち29例 (15.6%) に前立腺部に TCC を認めてい

る<sup>3)</sup> この内膀胱 CIS を合併する80症例にかざれば, 25例 (31.3%) に前立腺部 TCC を認めており, 膀胱 CIS を治療する際には常に前立腺部 TCC の可能性を念頭に置く必要があると結論づけている. 一方, 膀胱 CIS に対しては BCG 膀胱療法が標準的治療であるが, BCG 膀胱療法を施行したとしても約20%の症例に腫瘍の残存または再発が認められている<sup>4)</sup> 再発部位の多くは膀胱内であるが, 約15~20%の症例では上部尿路再発を, 約39%の症例には前立腺部 TCC を認めるとの報告もある<sup>5-7)</sup> われわれの経験した症例の臨床経過を Table 1 に示すが, 症例1および症例2では尿細胞診陽性化後の膀胱内生検では悪性所見を認めておらず, 前立腺 TUR 生検を施行して初めて確定診断がついた. この症例の経験から, 症例3では, BCG 膀胱療法後に尿細胞診陽性となった時点で積極的に前立腺の精査を行い早期に診断することができた. 以上のように, われわれは BCG 膀胱療法後に尿細胞診が陽性となった場合には, 速やかに上部尿路とともに前立腺の精査を行う必要があると考えている.

前立腺部 TCC の診断には, 前立腺部尿道の cold 生検や前立腺 TUR 生検, TRUS 生検などの方法が用いられている<sup>8,9)</sup> 経尿道的に浸潤した場合は, 前立腺部尿道の cold 生検は前立腺深部の組織が採取できないため, 確定診断には不十分である. また, TURS 生検でも前立腺部 TCC を検出する正診率が20%と低い<sup>9)</sup> 一方, 精阜の両側をループにて切除する前立腺 TUR 生検では, 正診率は90%にのぼり, この方法が一般に推奨されている<sup>8)</sup> われわれの症例でも, 前立腺 TUR 生検により3症例全例で確診に至り有効であった. 一方, 膀胱頸部より浸潤する場合には, 前立腺 TUR 生検では不十分とされており, TRUS 生検を含めた十分な精査を要するとされている<sup>2)</sup>

前立腺部 TCC の治療としては BCG 膀胱療法と膀胱全摘術とが考えられる. Palou らは BCG 膀胱療法治療歴のない前立腺部 TCC に対して, BCG 膀胱療法を施行したところ, 18例中15例に有効であったと報告しており, BCG 注入療法は前立腺部尿道粘膜や表

層の導管に癌細胞が限局する場合には考慮してよい治療法であると結論づけている<sup>10)</sup>。しかし、根治的な治療法としては膀胱全摘術が施行された場合でも、その予後は決して満足のいくものではなく、pT4pd 症例の内 TCC が腺管内に留まるような症例では5年生存率が50~80%であるのに対し、前立腺内の間質への浸潤を認めた場合には5年生存率で約25%程度にすぎない<sup>11)</sup>。このため、癌細胞が表層の導管からさらに末梢の腺管にまで至ったような場合には、早期に膀胱全摘術が必要と思われる。自験例では3症例ともBCG 膀胱注後に発生した前立腺部 TCC 症例であり再度 BCG 膀胱注療法を施行しても効果が低いと予測された。また、生検にて腫瘍が前立腺内広範囲に進展していると考えられたため、根治的膀胱全摘術を選択した。症例1, 3では腫瘍は前立腺腺管内に留まっていた。一方、症例2では腫瘍は間質へ浸潤しており、予後は不良と考えられたが、年齢や全身状態を考慮し、術後補助化学療法は施行しなかった。

前立腺部 TCC に対して膀胱全摘術を施行する際に考慮しなければいけない問題に尿路変向術の選択がある。一般に前立腺部に TCC を認めた場合、尿道再発の危険性が高くなると考えられており、尿道摘出も同時に行うのが標準的術式であるとされている<sup>11)</sup>。しかし、術後の QOL を考えると自排尿型代用膀胱は他の術式に比べて優れている点も多い<sup>12)</sup>。症例3では、患者が50歳と若いこと、患者が強く希望したこと、術中迅速病理診断にて尿道の切除断端に悪性所見を認めなかったことから自排尿型代用膀胱造設を施行した。現時点では明らかな尿道再発を認めていないが、今後長期的に経過観察する必要がある。一方、症例2では膀胱全摘術前より分腎尿細胞診が陽性であり、実際術中迅速にて尿管断端に CIS を認めたため、術後に上部尿路に対しての BCG 注入療法施行することを念頭に置き、尿路変向を尿管皮膚瘻にて行った。このように BCG 膀胱注療法後の前立腺部 TCC 症例の場合、尿道再発や上部尿路再発の危険性と患者の全身状態などを考慮しつつ、尿路変向術式を決定する必要があると考えられた。

## 結 語

BCG 膀胱注後に前立腺部 TCC を発症した3症例を経験した。膀胱 CIS に前立腺部 TCC が合併することは稀ではなく、特に CIS 治療後細胞診再陽性例は常に前立腺部 TCC を念頭におき、前立腺部の TUR 生検をすべきである。

本論文の要旨は、第182回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Honda N, Yamada Y, Okada M, et al.: Clinical study of transitional cell carcinoma of the prostate associated with bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol* **8**: 662-668, 2001
- 2) Donat SM, Genega EM, Herr HW, et al.: Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. *J Urol* **165**: 1117-1120, 2001
- 3) Randy GN, Sam SC, Bonnie JL, et al.: Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **167**: 502-505, 2002
- 4) Akaza H, Honotsu S, Aso Y, et al.: Bacillus Calmette-Guerin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder: four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer* **15**: 552-559, 1995
- 5) Miller EB, Eure CR, Schellhammer PF, et al.: Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology* **42**: 26-30, 1993
- 6) Herr HW, Cookson MS and Soloway SM: Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* **156**: 1286-1287, 1997
- 7) Herr HW and Donat SM: Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* **161**: 1854-1857, 1999
- 8) Donat SM, Wei DC, McGuire MS, et al.: The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol* **165**: 1580-1584, 2001
- 9) Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, et al.: Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* **142**: 83-85, 1989
- 10) Palou J, Xavier B, Laguna P, et al.: In situ transitional cell carcinoma involvement of prostatic urethra: Bacillus Calmette-Guerin therapy without previous transurethral resection of the prostate. *Urology* **47**: 482-484, 1996
- 11) Ngninkeu BN, Lorge F, Moulin P, et al.: Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol* **169**: 149-152, 2003
- 12) Kitamura H, Miyao M, Yanase M, et al.: Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* **6**: 393-399, 1999

(Received on September 25, 2003)

(Accepted on January 29, 2004)