

原 発 性 膀 胱 絨 毛 癌 の 1 例

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 窪田吉信教授)

山下 雄三*, 藤波 潔**, 蓮見 壽史***, 岸田 健

上村 博司, 矢尾 正祐, 野口 純男*, 窪田 吉信

A CASE OF PRIMARY CHORIOCARCINOMA OF THE BLADDER

Yuzo YAMASHITA, Kiyoshi FUJINAMI, Hisashi HASUMI, Takeshi KISHIDA,
Hiroji UEMURA, Masahiro YAO, Sumio NOGUCHI and Yoshinobu KUBOTA

From the Department of Urology, Yokohama City University

A 75-year-old man visited our hospital presenting with gross hematuria. Cystoscopy revealed a bladder tumor with coagulated blood and necrotic tissue at the dome. We resected the bladder tumor transurethrally. Pathologically, the tumor was shown to be a transitional cell carcinoma with choriocarcinomatous differentiation, G3, $\geq$ pT2. Immunohistochemical staining showed human chorionic gonadotropin (HCG)-positive tumor cells. Just after surgery, the serum HCG- β concentration was less than 0.1 ng/ml. Total cystectomy and an ileal conduit operation were performed. The histological classification was TCC, G3, pTis. In later blood chemistry tests, HCG- β elevation was observed. Pulmonary metastases appeared on a chest X-ray, and combination chemotherapy with cisplatin and etoposide was administered. Although the serum HCG- β decreased with one course of chemotherapy, it increased immediately thereafter. The patient died of the disease about 8 months after the total cystectomy. Autopsy revealed multiple metastases in the lungs, liver, kidneys, stomach, pancreas, thyroid gland, adrenal glands, heart, jejunum, and vertebral body (Th10). Lymph node metastases in the pulmonary hilum, mediastinum, and right submaxillary gland were also found.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 261-264, 2004)

Key words: Bladder tumor, Choriocarcinoma

緒 言

絨毛癌は胎状奇胎に続発し子宮に発生することが多いが、精巣、卵巣、後腹膜、縦隔などに発生することもある。他には肺、肝、消化管、膀胱などの発生例があるが非常に稀である¹⁾

今回われわれは高齢男性に発生し急速な進行により死に至った膀胱絨毛癌を経験し剖検の機会を得たので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 75歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿, 頻尿

既往歴: 不安定狭心症 (67歳), 気管支拡張症 (70歳), 乳房外 Paget 病に対し両腋窩, 陰部腫瘍拡大切除術+植皮術 (72歳)

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 3カ月前より頻尿となりその後, 肉眼的血尿出現したため当科受診した。膀胱鏡で頂部付近に凝血塊と壊死組織が付着し比較的広基性に膀胱内腔に突出している有茎性腫瘍を認めたため, 精査加療目的にて入院となった。

現症: 身長 175 cm, 体重 63 kg, 血圧 140/80 mmHg, 脈拍75回/分, 整, 眼瞼 眼球結膜に貧血, 黄疸を認めず 表在リンパ節を触知せず

検査所見: 末梢血, 生化学検査上異常所見を認めず, 一般検尿では高度の血尿を認めた。尿細胞診では class III であった。

画像検査: 骨シンチなどの全身検査では転移を認めなかった。IVP では右上腎杯が軽度変形していた。腹部 MRI では膀胱頂部から右後壁にかけて 2.5×1.5 cm の大きさで, T1 強調画像にて soft tissue と同様の signal intensity を示し, T2 強調画像にて low intensity で broad base な mass を認めたが周囲脂肪組織への浸潤は認めなかった (Fig. 1)。

入院後経過: 膀胱腫瘍に対して TUR-Bt を施行した。病理組織学的診断は TCC with choriocarcinomatous differentiation, G3, $\geq$ pT2 であり, TCC

* 現: 横須賀共済病院泌尿器科

** 現: 神奈川県立がんセンター泌尿器科

*** 現: 東芝林間病院泌尿器科

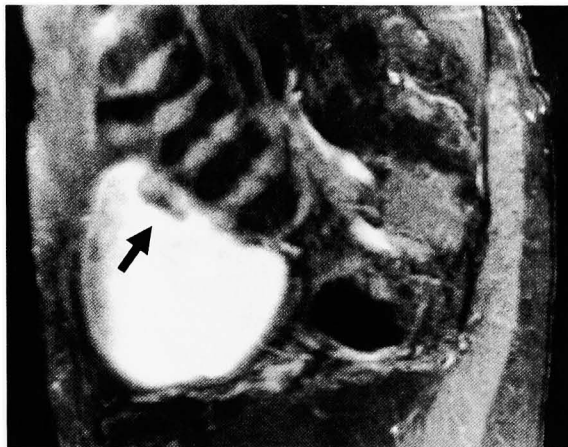
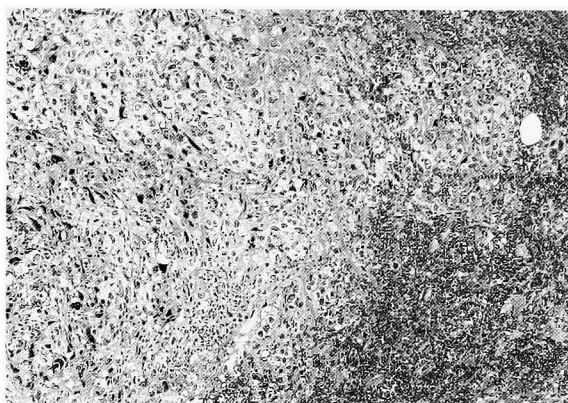
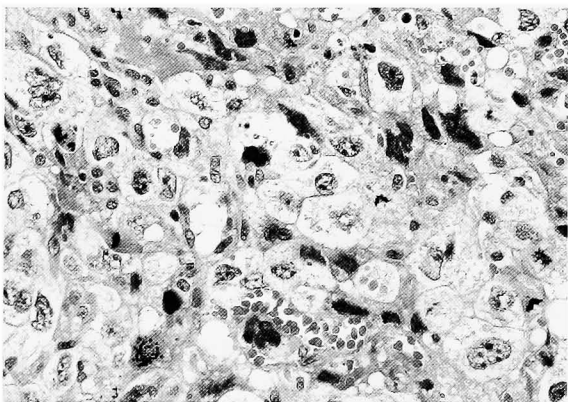


Fig. 1. MRI (T2 weighted, sagittal) shows a low-intensity tumor (arrow).



a



b

Fig. 2. Microscopic findings show the choriocarcinomatous area of the tumor. a: $\times 25$, b: $\times 100$.

の部分とこれらの腫瘍細胞から移行するような大型で核異型の著明な細胞がシート状に増殖していた。この部分には出血壊死を認め、また多核の大型好酸性胞体を有する syncytiotrophoblast-like cell と空胞状の核、淡明な胞体を有する cytotrophoblast-like cell も認めた (Fig. 2)。そこで免疫組織化学的に HCG- β 染色を施行したところ、大型異型核を有する腫瘍細胞を主体に細胞質が強く陽性を示した (Fig. 3)。浸潤性膀胱

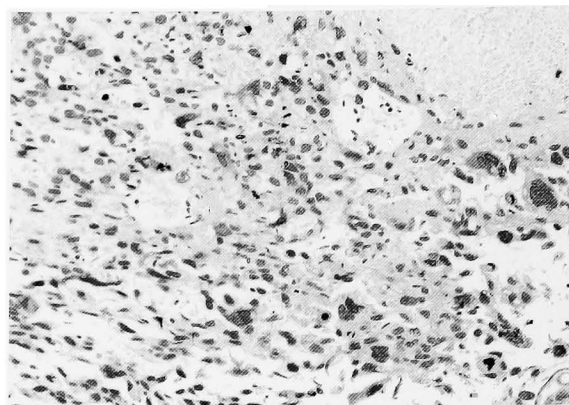


Fig. 3. Syncytiotrophoblast-like cells are stained positively for HCG- β (Immunoperoxidase stain, $\times 50$).

絨毛癌と診断し、文献的に予後不良であるとの報告があるため膀胱全摘+回腸導管造設術を施行した。摘出標本の病理組織学的診断の結果、TUR-Bt した部位に明らかな carcinoma の残存は認められなかったが、周囲に TCC, G3, pTis の上皮内癌を認めた。また前立腺左右両葉に well differentiated adenocarcinoma が認められた。

TUR-Bt 前に HCG- β の測定はしておらず、TUR-Bt 後の HCG- β は 0.1 ng/ml 未満であった。

術後の化学療法を予定したが患者が希望しなかったことと、病理組織的に絨毛癌成分の残腫瘍がなかったことより根治性が高いと判断し補助化学療法は施行せず退院となった。

外来にて HCG- β 、画像検査で経過観察を行い膀胱全摘3カ月後までは異常を認めなかったが、3カ月半後に HCG- β は 0.2 ng/ml に上昇し、膀胱全摘5カ月後に HCG- β は 23 ng/ml に上昇し左肺舌区に 5 $\times$ 4 cm 大の陰影を認め膀胱絨毛癌の肺転移と判断した。そこでシスプラチン、エトポシドによる化学療法 (PE 療法: CDDP 20mg/m², day 1~5, VP-16 100 mg/m², day 1~5) を高齢のため、70% dose で施行した。

化学療法施行後 HCG- β は徐々に低下し 1.9 ng/ml まで下降した。左肺の腫瘍はわずかに増大し 6 $\times$ 5 cm 大となったがそれ以上は大きさに変化がみられなくなった。この化学療法で強い骨髄抑制がみられたため、化学療法の効果判定と組織型の確認のために肺腫瘍部の針生検を行ったところ腫瘍は necrosis を含み HCG- β 染色陽性であり膀胱絨毛癌の転移と診断された。

さらにメソトレキセート、シスプラチンによる化学療法を開始する予定であったが腫瘍の増大がすすみ、下降していた HCG- β も再上昇した。その後、無気肺や肺炎を引き起こしたため、化学療法は施行できず、徐々に全身状態が悪化し膀胱全摘後約8カ月で死

亡した。

死後6時間で剖検を行った。膀胱絨毛癌の転移は両肺(左10cm最大)、肝(18mm最大)、両腎、胃、脾、甲状腺、両副腎、心、空腸、椎体(Th10)に認められた。リンパ節は両肺門、縦隔、右顎下腺近傍に転移していた。転移巣は全て絨毛癌成分のみであった。

考 察

原発性膀胱絨毛癌は非常に稀な疾患であり、尿路上皮に発生した絨毛癌は自験例を含めわれわれの調べたかぎりでは世界で35例の報告のみである。ほぼ全例が肉眼的血尿を主訴とし、年齢は24歳から82歳で、その80%以上は50歳以上である(Table 1)。

発生部位は膀胱が31例、腎あるいは腎盂が4例であ

る。予後はきわめて悪く記載のあるものではほぼ全例が2カ月から18カ月と短期間のうちに広範な転移を起こして死亡する²⁾

原発性膀胱絨毛癌の診断には組織学的に syncytiotrophoblast-like cell と cytotrophoblast-like cell を認め、免疫組織化学的に HCG- β 染色が陽性であることと、他の原発巣が否定されることが必要である^{3,4)}。

発生機序として胎生期の生殖細胞の遺残からの発生とする説⁵⁾、TCC からの transformation とする説がある⁶⁻¹¹⁾

治療としては手術、メソトレキセートあるいはシスプラチンを中心とした化学療法、放射線療法の単独あるいは併用療法が一般的であるが、早期より転移を認め予後はきわめて不良である。

本症では膀胱全摘により原発巣は根治的に摘出され

Table 1. Reported cases of primary choriocarcinoma of urinary tract

No.	Author	Age	Sex	Origin	TCC	Treatment	Result
1	Djewitzki (1904)	75	F	Bladder	NR	NR	Died
2	Weinberg (1939)	70	M	Bladder	NR	NR	Died
3	Hyman (1943)	57	M	Bladder	NR	NR	Died
4	Kawai (1953)	24	F	Bladder	—	NR	Died (3 M)
5	Ainsworth (1960)	65	M	Bladder	+	NR	Died (14D)
6	Michael (1972)	49	F	Lt. kidney	NR	C	Died
7	Iwata (1977)	66	M	Bladder	+	NR	Died (7 M)
8	Kawamura (1979)	77	M	Bladder	+	C	Died (2 M)
9	Kagawa (1980)	67	M	Bladder	+	OP, C	Died (4 M)
10	Hattori (1980)	66	M	Bladder	+	NR	Died
11	Obe (1983)	82	M	Bladder	+	R, C	Died (3 M)
12	Dennis (1984)	67	M	Bladder	+	TUR, R, C	Died (18 M)
13	Gallagher (1984)	52	F	Bladder	+	C	Unknown (f/u only 4 M)
14	Hiki (1985)	64	M	Bladder	+	R, C	Died (10 M)
15	Fujioka (1986)	59	M	Bladder	—	OP, C	Died (11 M)
16	Burly (1986)	43	M	Bladder	+	R, C	Died (10 M)
17	Burly (1986)	53	M	Bladder	+	R, C	Died (2 M)
18	Burly (1986)	56	F	Bladder	+	R	Died (5 M)
19	Burly (1986)	66	M	Bladder	+	R	Died (4 M)
20	Rafael (1987)	34	M	Bladder	+	TUR, C	Died
21	Morton (1987)	54	F	Bladder	+	R	Died (6 M)
22	Okamura (1988)	57	M	Bladder	+	OP, C	Died (8 M)
23	Ishikawa (1988)	55	M	Bladder	+	OP, C	Died (10 M)
24	Masui (1988)	57	F	Bladder	+	OP, C	Died (5 M)
25	Abratt (1989)	67	M	Bladder	+	C	Died (11 M)
26	Yokoyama (1990)	72	M	Bladder	+	OP, C	Died (4 M)
27	Yokoyama (1990)	70	M	Bladder	—	C	Died (6 M)
28	Cho (1992)	63	M	Bladder	—	OP, C	Died (1 Y)
29	Grammatico (1993)	49	F	Lt. renal pelvis	+	OP, C	Unknown
30	Nakamura (1995)	80	F	Lt. renal pelvis	+	NT	Died (1 M)
31	Tinkler (1996)	37	M	Bladder	+	C	Died (5 M)
32	Sasaki (1999)	62	M	Bladder	+	TUR, C	Died (8 M)
33	Hara (2000)	68	M	Lt. renal pelvis	+	OP, C	Alive (18 M)
34	Sievert (2000)	77	F	Bladder	NR	C	Alive (33 M)
35	Present case	75	M	Bladder	+	OP, C	Died (8 M)

NR; Not recorded, C; Chemotherapy, OP; open surgery, R; Radiation, TUR; Transurethral resection, NT; Not treated.

たと思われたが、術後早期に肺転移が出現した。そこで PE 療法を 1 クール施行したところ、一時的に HCG- β が下降し肺転移巣の進行も緩徐となった。実際に肺の針生検では多くの necrosis を認め化学療法はある程度有効であったと思われる。

しかしながらその後腫瘍は急激に増大し、さらなる化学療法が施行できずに死亡に至った。術後早期に化学療法を開始していれば腫瘍の転移巣の増大を遅らせることができる可能性があったのではないかと考えられた。また腫瘍の増大に伴い HCG- β も上昇しており、膀胱絨毛癌の経過観察、治療効果判定には HCG- β は有効であると考えられる¹²⁾

今回の症例は T2 と考えられ膀胱全摘出術を施行したが、早期に micrometastasis を生じていた。また 35 例の尿路上皮絨毛癌の報告のほぼ全例が早期に癌死している。Table 1 の case 33 ではメソトレキセート、ビンブラスチン、シスプラチンによる多剤併用化学療法 (MVC) 2 コース施行したところ HCG- β が一時減少した。しかしその後再上昇し肺転移を認めたため精巣腫瘍のプロトコールに準じたシスプラチン、エトポシド、ブレオマイシンによる多剤併用化学療法 (PEB) を 2 コース施行し、術後 18 カ月経過し転移、再発を認めなかった²⁾ また case 34 ではビンクリスチン、アクチノマイシン、シクロホスファミドによる多剤併用化学療法を 6 コース施行し 33 カ月生存した。

このように化学療法の有効性は認められているが、放射線治療が有効な報告はない。以上より TUR-Bt 後の初期治療として膀胱全摘を考えるよりも全身的疾患と考え、早期に化学療法を行うのも一考ではないかと思われる。

膀胱絨毛癌の増殖はきわめて早く予後も悪いことから、より早期における発見や全身的治療の開始が必要であると考えられる。

結 語

原発性膀胱絨毛癌を経験した。

尿路上皮に発生した絨毛癌は予後不良とされているが、本症においても手術から 5 カ月後に転移を認め、

化学療法を施行したが術後約 8 カ月で死亡した。

文 献

- 1) Hattori M, Fukase M, Yoshimi H, et al.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. *Cancer* **42**: 2328-2333, 1978
- 2) 原 智, 伊藤敬一, 長田浩彦, ほか: 腎盂絨毛癌の 1 例. *泌尿紀要* **46**: 117-121, 2000
- 3) 岡村武彦, 渡瀬秀樹, 渡辺秀輝, ほか: 膀胱絨毛癌の 1 例. *日泌尿会誌* **79**: 160-163, 1988
- 4) Masui T, Asamoto M, Imaida K, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Jpn J Clin Oncol* **18**: 59-64, 1988
- 5) Ainsworth RW and Gresham GA: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder in a male. *J Pathol Bacteria* **179**: 185-192, 1960
- 6) Obe JA, Rosen N, Koss LG, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder—report of a case with probable epithelial origin—. *Cancer* **52**: 1405-1409, 1983
- 7) Deninis PM and Turner AG: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder evolving from a transitional cell carcinoma. *J Clin Pathol* **37**: 503-505, 1984
- 8) Burry AF, Munn SR, Arnold EP, et al.: Trophoblastic metaplasia in urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Urol* **58**: 143-146, 1986
- 9) Abratt RP, Temple-Camp CRE and Pontin AR: Choriocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* **15**: 149-153, 1983
- 10) Grammatio D, Grignon DJ, Eberwein P, et al.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. *Cancer* **71**: 1836-1841, 1993
- 11) Tinkler SD, Roberts JT, Robinson MC, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Clin Oncol* **8**: 59-61, 1996
- 12) 町野倫太郎, 三橋公美, 鈴木 信, ほか: ヒト絨毛性ゴナドトロピン産生膀胱癌の 1 例. *臨泌* **50**: 1061-1064, 1996

(Received on September 16, 2003)
(Accepted on January 11, 2004)