

脳転移後，集学的治療により長期生存を得ている 膀胱尿路上皮癌の1例

保田 賢吾¹，中村 昌史¹，高本 大路¹，三條 博之¹
郷原 絢子¹，寺西 淳一¹，湯村 寧¹，三好 康秀¹
近藤 慶一¹，野口 和美¹，窪田 吉信²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科

²横浜市立大学医学部泌尿器病態学

A CASE OF LONG-TERM SURVIVOR AFTER COMBINED MODALITY THERAPY FOR BRAIN METASTASIS OF BLADDER CARCINOMA

Kengo YASUDA¹, Masafumi NAKAMURA¹, Daiji TAKAMOTO¹, Hiroyuki SANJO¹,
Ayako GOHARA¹, Jun-ichi TERANISHI¹, Yasushi YUMURA¹, Yasuhide MIYOSHI¹,
Keiichi KONDO¹, Kazumi NOGUCHI¹ and Yoshinobu KUBOTA²

¹The Department of Urology and Kidney transplantation, Yokohama City University Medical Center

²The Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

A 75-year-old man with advanced bladder cancer (cT4N1M0) received three courses of systemic chemotherapy with Methotrexate, Epirubicin and Nedaplatin (MEN). His metastatic lymph node completely disappeared. We performed total cystectomy. Three months after the surgery, he complained of neck pain and nausea. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 3 cm tumor in his right cerebella and a 5 mm tumor in left parietal lobe. He underwent surgical resection of the right cerebellar tumor and a gamma knife therapy for the left parietal tumor. Pathological diagnosis was metastatic urothelial carcinoma. We performed three additional courses of chemotherapy of MEN. He has been well without local recurrence or distant metastasis for 18 months.

(Hinyokika Kiyo 58 : 553-556, 2012)

Key words : Brain metastasis, Bladder carcinoma

諸 言

膀胱尿路上皮癌は，多くの場合，肺，肝，骨，副腎などへの転移をみるが，脳への転移をみることは稀である．今回われわれは，膀胱全摘術施行後に脳転移をきたし，集学的治療により長期生存を得ている1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：75歳，男性

主訴：後頸部痛，眩暈，嘔気

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

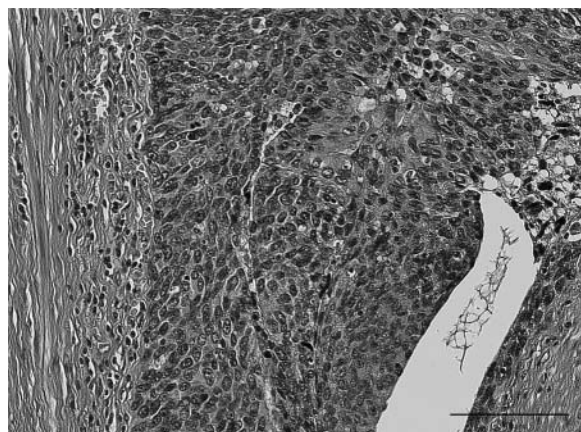
現病歴：2009年10月，肉眼的血尿を認めていたが放置していた．2010年1月，近医を受診しCTで膀胱内腫瘍を認め当科紹介受診．2010年2月TURBT施行．病理結果はurothelial carcinoma, G3, 前立腺浸潤あり，cT4N1（右閉鎖）M0の診断にて，methotrexate, epirubicin, nedaplatinを併用したMEN療法（プロトコールはmethotrexate 30 mg/m², epirubicin 50 mg/m²

をday 1に，nedaplatin 80 mg/m²をday 2に投与し，1サイクル21日として治療を行った．）を計3コース施行．評価のCTで右閉鎖リンパ節はCRとなり，2010年7月，膀胱全摘術，回腸導管造設術を施行した．病理検査結果ではurothelial carcinoma, G3, pT2, INF β, ly0, v0, pN0 (0/14)であった（Fig. 1A）．

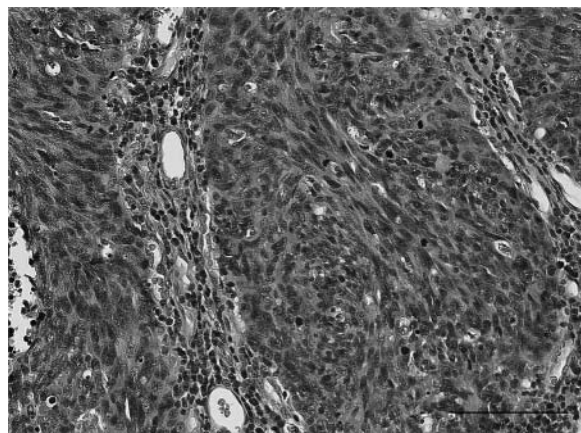
2010年9月，後頸部痛と嘔気，めまい，食思不振が出現し，当科受診．精査加療のため緊急入院となった．

入院時現症：KPS80，身長169 cm，体重59 kg，体温36.0℃，血圧128/84 mmHg，胸腹部に明らかな理学的異常所見はなく，後頸部痛を認めた．神経学的所見としては回転性眩暈，嘔気を認めるも，明らかな麻痺や感覚障害なし．

入院時検査所見：WBC 4,900 /μl, RBC 397 × 10⁴ /μl, Hb 13.2 g/dl, PLT 22.6 × 10⁴ /μl, TP 7.7 g/dl, Alb 4.6 g/dl, AST 24 IU/l, ALT 19 IU/l, LDH 207 IU/l, BUN 19 mg/dl, Cre 0.83 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 101 mEq/l, Ca 10.0 mg/dl, CRP



A



B

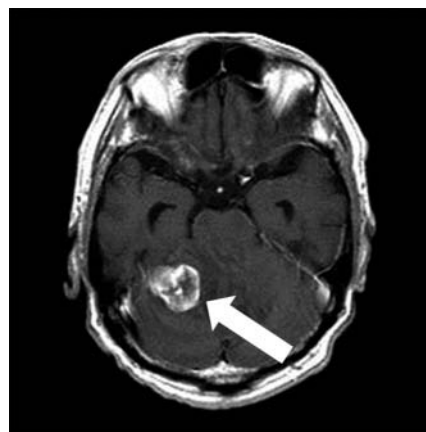
Fig. 1. A: Microscopic appearance of the bladder tumor: pathological diagnosis was urothelial carcinoma, G3, pT2, INFB, ly0, v0, pN0 (HE stain $\times 20$). B: Microscopic appearance of the brain tumor: pathological diagnosis was metastatic urothelial carcinoma (HE stain $\times 20$).

0.036 mg/dl, フィブリノーゲン 433 mg/dl.

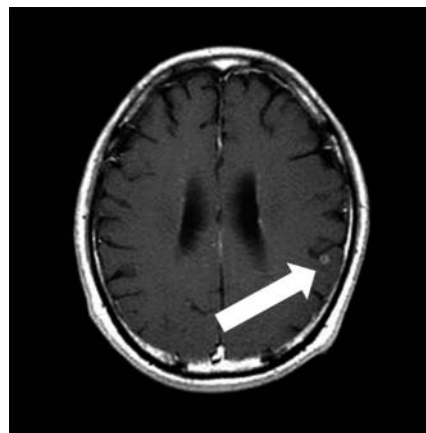
画像検査: 頭部造影 MRI にて右小脳に 3 cm 径のリング状に造影された腫瘤を認め (Fig. 2A), 左頭頂葉にも 5 mm 径の腫瘤を認めた (Fig. 2B).

入院後経過: 入院後 MRI の結果をもって脳外科に併診. 転移性脳腫瘍の診断で手術の方針となった. 右小脳腫瘍に対して開頭腫瘍摘出術を施行された. 病理検査結果は metastatic urothelial carcinoma であった (Fig. 1B).

退院後経過: 2010年10月, 左頭頂葉腫瘍に対してガンナイフ治療を他院にて施行. その後, 全身転移を考慮し, 予防的に MEN 療法を3コース施行した. 転移性脳腫瘍再発予防として全脳照射も考えられたが, 放射線による遅発性高次機能障害を危惧し, 6カ月ごとの経過観察とした. 脳転移診断後18カ月現在, 再発なく経過している.



A



B

Fig. 2. A: MRI shows the ring enhanced tumor about 3 cm in diameter in the right cerebellum. B: MRI shows the temporal lobe tumor about 5 mm in diameter.

考 察

膀胱癌の脳転移は稀であり, その頻度は Salvati らによると, 0.3~8%と報告されている¹⁾. さらに本症例のように肺転移を介さない脳転移症例はさらに頻度が低いと考えられる.

膀胱尿路上皮癌の脳転移経路としては基本的に血行性であり, 肺転移をきたし, そこから体循環を介して脳へ転移する. しかし, 本症例のような肺転移を介さない脳転移症例では異なる転移経路をとっている. 現在考えられている経路としては, 骨盤内静脈叢から Batson 静脈叢, 椎骨静脈を介して脳へ転移する経路²⁾, その Batson 静脈叢から髄膜浸潤し髄液を介して脳へ転移する経路²⁾が報告されている.

進行性尿路上皮癌に対する現時点での標準治療は MVAC 療法や GC 療法といった cisplatin を含む化学療法とされているが, 本症例では MEN 療法を選択した. MEN 療法は MVAC 療法の有害事象改善目的で様々な施設で採用されている MEC 療法の cisplatin を nedaplatin に変更したプロトコルである. MEN 療

法の有用性と安全性については、以前服部らによって、GC 療法と同等の近接効果、安全性をもち、水分負荷量が少ないレジメのため、比較的受け入れやすい治療と報告している³⁾。また中井川らは組織培養法抗癌剤感受性試験の結果から、nedaplatin と cisplatin は接触濃度が同じにも関わらず、nedaplatin の方が高い腫瘍発育阻止率を示すことを報告している⁴⁾。今回は患者が比較的高齢であることも考慮に入れ、MEN 療法を選択した。

転移性脳腫瘍の治療は、基本的には手術療法（開頭腫瘍摘除術）と放射線療法である。転移巣が単発、あるいは手術により早期の神経症状改善が期待される症例では、開頭腫瘍摘出術が第一選択となる。一方、転移巣が多発である症例では全脳照射が用いられるが、最大径が 3 cm 未満で、4 個以下の転移性脳腫瘍に対してはガンマナイフなどの定位放射線照射が用いられることが多い⁵⁾。自験例においては、早期神経症状改善を期待し、右小脳腫瘍に対し開頭腫瘍摘出術を選択し、左頭頂葉腫瘍は 5 mm と小さいため、ガンマナイフを選択した。

化学療法は脳血管関門 (blood-brain-barrier: BBB) が存在するため、未だ議論のあるところである。中川らのように、M-VAC で転移性脳腫瘍が寛解した報告⁶⁾もあるが、化学療法剤の髄液濃度は cisplatin で末梢血中濃度の 4%, gemcitabine で 8.4%⁷⁾との報告もあり、

その濃度低下により、治療の難しさが伺える。

膀胱尿路上皮癌の転移性脳腫瘍の予後は、Ashraf らによると、平均生存率は放射線治療のみで 2 カ月、放射線と手術の併用療法で 7.75 カ月とする報告⁸⁾がある。また本邦における膀胱尿路上皮癌の脳転移症例は、調べえた限りで、自験例を含めて 13 例の報告がある^{2, 6, 7, 9-16)} (Table 1)。

年齢は中央値で 65 歳。男女比は 8 : 5。脳転移診断までの期間は中央値 27 カ月。転移巣の治療に関しては、手術のみが 2 例、放射線と手術の併用療法が 6 例、化学療法が 3 例、放射線治療のみが 1 例、無治療が 1 例であった。脳転移診断後の観察期間は中央値 7 カ月であり、うち死亡例は 7 例であった。最長生存期間は 33 カ月であるが、脳転移以外の転移巣を認めない、コントロール良好な症例であり、これまで報告のあった、他臓器転移のある症例の中では、本症例が最も長い生存期間であると言える。

一般に膀胱尿路上皮癌の脳転移に関しては、本邦および欧米報告例ともに予後は不良と考えられてきた。しかし、近年の画像検査技術の進歩やガンマナイフなどの放射線治療技術の進歩によって、以前より予後の改善が期待できる報告例が散見される。本症例においても、脳腫瘍診断より 18 カ月生存と良好な経過を辿っている要因としては、早期診断と積極的な集学的治療が考えられる。転移のない膀胱癌症例においても、頭

Table 1. Summary of reported cases with brain metastasis of bladder carcinoma in Japan

報告者	年齢	性別	病期	膀胱癌治療	脳転移までの期間	脳転移治療	転移診断後観察期間	他部位の転移	転帰
Ochi ら (1983)	59	男	T1N0M0	全摘	27 カ月	全脳照射	10 カ月	骨	死亡
中川ら (1989)	53	男	T2N0M0	全摘	21 カ月	化学療法	7 カ月	肺	生存
Wakisaki ら (1990)	66	女	G3	部切 + 化学療法 + 放射線療法	28 カ月	手術 + 全脳照射	6 カ月	骨	死亡
井崎ら (1996)	42	男	G1	TUR + マイトマイシン膀胱注	66 カ月	なし	14 日	皮膚, 肺, 骨	死亡
石倉ら (1996)	80	男	T3bN0M0	部切 + 化学療法 + BCG 膀胱注	12 カ月	手術	5 カ月	なし	生存
久保田ら (1999)	60	女	T3aN0M1	化学療法	0 カ月	化学療法 + γ ナイフ	8 カ月	なし	生存
湯村ら (2000)	74	女	T3aN0M0	全摘 + 化学療法	39 カ月	手術 + 全脳照射	33 カ月	なし	生存
石山ら (2001)	70	女	T2N0M0	化学療法	15 カ月	手術 + 全脳照射	33 カ月	なし	生存
Zennami ら (2007)	65	男	T1N0M0	TUR + BCG 膀胱注	34 カ月	手術	2 カ月	なし	死亡
田中ら (2007)	72	男	T2aN0M0	全摘	16 カ月	手術 + γ ナイフ	15 カ月	なし	死亡
Iwamoto ら (2011)	48	男	不明	塞栓術 + 化学療法	30 カ月	全脳照射	1 カ月	肝, 骨, LN	死亡
Iwamoto ら (2011)	56	女	T2N0M0	全摘 + 化学療法	34 カ月	なし	3 カ月	肺, LN	死亡
自験例 (2012)	75	男	T4N1M0	化学療法 + 全摘	7 カ月	手術 + γ ナイフ	18 カ月	LN	生存

LN: Lymph node.

痛やめまいといった中枢神経症状が出現した際には、脳転移の可能性も念頭に置き、早期診断、治療に努めていく必要があると考える。

結 語

膀胱全摘後に脳転移をきたした膀胱尿路上皮癌患者に対して、集学的治療により長期生存を得ている1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Salvati M, Cervoni L, Ramundo E, et al.: Solitary brain metastases from carcinoma of the bladder. *J Neuro-Oncol* **16**: 217-220, 1993
- 2) 湯村 寧, 千葉喜美男, 岡田洋平, ほか: 膀胱全摘後にみられた膀胱腫瘍の脳転移の1例. *泌尿紀要* **46**: 807-809, 2000
- 3) 服部裕介, 滝沢明利, 岸田 健, ほか: 進行尿路上皮癌に対する Methotrexate/Epirubicin/Nedaplatin 併用化療の検討. *癌と化療* **34**: 739-743, 2007
- 4) 中井川昇, 梅本 晋, 三好康秀, ほか: シンポジウム I 「感受性試験に基づく化学療法の試み」. *泌尿器外科* **19**: 353-355, 2006
- 5) 成田善孝: 転移性脳腫瘍に対する化学療法. *日臨* **68**: 593-597, 2010
- 6) 中川修一, 中尾昌宏, 豊田和明, ほか: M-VAC 療法にて完全寛解を得た膀胱癌脳転移の1例. *泌尿紀要* **35**: 333-335, 1989
- 7) Iwamoto Y, Soga N, Kise H, et al.: Brain metastasis from urothelial cancer: a report of four cases. *Nishinohon Journal of Urology* **73**: 80-83, 2011
- 8) Ashraf S, Mahmoud-Ahmed, John H Suh, et al.: Brain metastasis from bladder carcinoma: presentation treatment and survival. *J Urol* **167**: 2419-2423, 2002
- 9) Ochi K, Yokoyama M, Morita M, et al.: Brain metastasis from bladder carcinoma. *Nishinohon Journal of Urology* **45**: 639-642, 1983
- 10) Wakisaka S, Miyahara S, Nonaka A, et al.: Brain metastasis from transitional cell carcinoma of the bladder. *Neurol Med Chir* **30**: 188-190, 1990
- 11) 井崎博文, 上間健造, 桜井紀嗣, ほか: 脳, 皮膚転移をきたした膀胱癌の1例. *西日泌尿* **58**: 1191-1193, 1996
- 12) 石倉 彰, 池田正人, 石瀬 淳, ほか: 膀胱癌脳転移の1例. *癌の臨* **42**: 1153-1156, 1996
- 13) 久保田恭代, 武田英男, 佐藤信夫, ほか: M-VAC とガンマナイフが奏功した膀胱癌脳転移. *臨泌* **53**: 251-253, 1999
- 14) 石山健人, 後藤博一, 富田雅之, ほか: 膀胱移行上皮癌孤立性異時性脳転移の1例. *臨泌* **55**: 79-81, 2001
- 15) Zennami K, Yamada Y, Nakamura K, et al.: Solitary brain metastasis from pT1, G3 bladder cancer. *Int J Urol* **15**: 96-98, 2008
- 16) 田中伸之, 西山 徹, 明瀬祐二, ほか: 孤立性脳転移を認めた膀胱癌. *臨泌* **61**: 921-923, 2007

(Received on March 16, 2012)

(Accepted on June 8, 2012)