

重症心身障害を有する若年性膀胱癌の4例

奈良 健平, 沼倉 一幸, 菊池 茜恵, 関根 悠哉
武藤 弓奈, 小林 瑞貴, 嘉島 相輝, 山本 竜平
齋藤 満, 成田伸太郎, 羽瀧 友則
秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

FOUR CASES OF BLADDER CANCER IN YOUNG PATIENTS
WITH SEVERE MOTOR AND INTELLECTUAL DISABILITIES

Taketoshi NARA, Kazuyuki NUMAKURA, Akane KIKUCHI, Yuya SEKINE,
Yumina MUTO, Mizuki KOBAYASHI, Soki KASHIMA, Ryohei YAMAMOTO,
Mitsuru SAITO, Shintaro NARITA and Tomonori HABUCHI
The Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

Recent advances in medical and nursing care have improved the prognosis of patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID). However, there has been a proportionate increase in the incidence of malignant tumor-related deaths in this population owing to their prolonged survival. In this study, we reviewed the clinical characteristics of four bladder cancers in young SMID patients treated at our hospital. In all patients, a diagnosis of a bladder tumor was made after a referral from the family medical department to the urology department; the median time from the first symptom to the diagnosis was 12.5 months (range: 0-17 months). In clinical staging, two patients had non-invasive cancer, while the other two had invasive bladder cancer (one patient with cN1). Radical cystectomy with ileal conduit was performed in three patients (pathological stages were pTa with CIS, pT3aN1, and pT3bN0), and transurethral bladder tumor ablation was performed in the fourth one. The median postoperative follow-up period was 134 months (range: 20-182 months). Three patients survived afterward, while one patient died due to other causes. These findings suggest that young SMID patients tend to have a more severe form of bladder cancer compared to the general young population. Therefore, complaints of gross hematuria and urinary symptoms in young patients with SMID need appropriate evaluation in cooperation with the family department for an early diagnosis.

(Hinyokika Kyo 70 : 227-231, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_8_227)

Key words : Bladder cancer, Severe motor and intellectual disabilities (SMID), Young patient

緒

言

対 象 と 方 法

重症心身障害者（以下、重症者）は、呼吸器や消化管など重要臓器に障害を抱えているため、生命予後が短く、かつては成人まで生きられないと考えられていた^{1,2)}。しかし、医療・介護の進歩により、近年の重症者の予後は改善している。その一方で、重症者の高齢化に伴い呼吸器感染症以外の死亡、なかでも悪性腫瘍による死亡の割合が増加している²⁾。重症者の悪性腫瘍では、診断時すでに転移があり、発症後早期に死亡するような報告が多く、早期発見が困難であることが示唆される^{1,2)}。一般人口での若年性膀胱癌は、低悪性度、予後良好とされる³⁾が、重症者の若年性膀胱癌の報告は少なく、その特徴は明らかではない。当科で経験した重症心身障害を有する若年性膀胱癌で、その特徴と課題について検討した。

若年者は30歳以下、重症心身障害は大島分類⁴⁾の区分1～4に該当する障害と定義した。以上の定義に基づき、2000年から2019年までに当院で治療した重症者若年性膀胱癌4例を対象とし、診療録による後方視的調査を行った。

結

果

膀胱腫瘍診断時の年齢は平均23（範囲16～30）歳、重症心身障害の原因は、脳性麻痺3例、2次性低酸素脳症1例で、重症心身障害の重症度は、4例とも大島分類1であった。初診時の排尿状況は、全4例とも自排尿で、おむつでの管理であった。また、4例ともに術前の超音波検査では残尿を認めなかったが、4例中3例で術前の尿定性・尿沈渣で白血球反応陽性または膿尿を認めた。全4例で、初発症状として肉眼的血尿を認めたが、自発的に症状を訴えることができた症例

Table 1. Summary of clinical features from initial symptoms to diagnosis of bladder tumor

	診断時の年齢(歳)	重症心身障害の原因	初発症状	初発症状出現後の受診科	初発症状から確定診断までの期間(月)
症例 1	25	脳性麻痺	肉眼的血尿	小児科	17
症例 2	16	脳性麻痺	肉眼的血尿	小児科	10
症例 3	22	脳性麻痺	肉眼的血尿	小児外科	0
症例 4	30	2 次性低酸素脳症	肉眼的血尿	小児科	15

はなかった。初発症状を認めた後、はじめに受診した診療科は、4 例ともかかりつけ診療科（小児科 3 例、小児外科 1 例）で、泌尿器科を受診した症例はなかった。膀胱腫瘍の診断は、超音波検査施行 3 例中 2 例、膀胱鏡検査施行 3 例中 3 例、尿細胞診施行 3 例中 3 例で可能であったが、全例がかかりつけ医から泌尿器科への紹介後の診断であった。よって、初発症状から診断確定までの期間は中央値 12.5（0～17）カ月を要していた（Table 1）。診断時の臨床病期は、筋層非浸潤性膀胱癌 2 例、筋層浸潤性膀胱癌 2 例（うち 1 例は cN1）で、治療は、開腹膀胱全摘除＋回腸導管造設術 3 例、経尿道的腫瘍焼灼術 1 例であった。術後合併症は、Clavien-Dindo 分類で grade IV の気道狭窄を 1 例、grade II の麻痺性イレウス 1 例、腎盂腎炎 1 例を認めた（Table 2）。膀胱全摘除を行った 3 例の病理組織はすべて尿路上皮癌で、それぞれの病期は pTa with CIS, pT3aN1, pT3bN0 であった。筋層浸潤性膀胱癌 2 例中、1 例は全身状態を考慮し、術後補助化学療法を実施せず、1 例は術後の初回 CT で再発を認め、GC 療法（GEM, CDDP）を行った。術後の経過観察期間は中央値 134（20～182）カ月で、生存 3 例、他因

子での死亡 1 例であった。筋層浸潤性膀胱癌の 2 例は共に再発した。1 例は再発後、GC 療法（GEM, CDDP）3 コースを行ったが、2 カ月後に病勢が進行し、ペムプロリズマブを開始したものの治療中に肺炎で死亡した。1 例は、膀胱全摘除から 138 カ月後に陰茎の残存尿道の再発と鼠径リンパ節転移を認め、陰茎全摘除および鼠径リンパ節郭清術を施行した。しかし、術後早期に肝転移を認め、GC 療法 4 コース施行するも病勢が進行したため、ペムプロリズマブで治療中である（Table 3）。

考 察

重症心身障害は、重度の知的障害と重度の肢体不自由とが重複した状態で、大島の分類の区分 1～4 に該当する障害と定義される⁴⁾。重症者は、呼吸器障害や消化管障害など臓器障害を合併していることが多く、かつては成人まで生きられないといわれていた。しかし、医療・介護の進歩により長期の生存例も増えてきた^{1,2)}。特に、1991 年以降は気管喉頭分離術が普及し、若年重症児の死因の多くを占めていた呼吸器障害や呼吸器感染症の管理技術が向上したことが予後改善に寄

Table 2. Diagnostic methods and management consequences

	膀胱腫瘍と診断した検査法	術式	術後合併症 Clavien-Dindo 分類	
症例 1	膀胱鏡 尿細胞診	開腹膀胱全摘 回腸導管造設	II	麻痺性イレウス
症例 2	膀胱鏡	開腹膀胱全摘 回腸導管造設	IVa	抜管後、気道狭窄で再挿管
症例 3	超音波検査 尿細胞診	内視鏡的腫瘍焼灼術		
症例 4	膀胱鏡 超音波検査 尿細胞診	開腹膀胱全摘 回腸導管造設	II	腎盂腎炎

Table 3. Pathological results and postoperative course

	病理結果	術後補助化学治療	再発の有無	手術から再発までの期間(月)	再発後の治療
症例 1	UC, G3, pTa + CIS, pN0	なし	なし		
症例 2	UC, G3, pT3b, N0	全身状態を考慮し実施せず	あり	138	GC 療法 4 コース後に転移巣 PD, ペムプロリズマブ投与を継続
症例 3	—	抗癌剤膀胱注維持療法	なし		
症例 4	UC, G3, pT3a, pN1	術後補助化学療法開始前の術後 1 カ月の CT で再発	あり	1	GC 療法 3 コース後再発、ペムプロリズマブ投与中に肺炎で死亡

与したと考えられる¹⁾。折口ら⁵⁾の調査では、旧国立療養所の重症児病棟での平均死亡年齢は、1982年の15歳未満から、1994年には20歳を超えており、さらに、伊堂寺ら²⁾の報告では、2011～2015年の重症者の死亡時平均年齢は49.2歳にまで改善している。一方、重症者全体の予後の改善に伴い、呼吸器感染症以外の死亡、なかでも悪性腫瘍の割合が増加している²⁾。佐々木⁶⁾の重症者の死亡原因に関する報告では、悪性腫瘍による死亡割合が、1982～1999年は1.6%、2000～2009年は4.6%へ増加している。また、曾根ら⁷⁾の国内の20歳以上の成人重症者の悪性腫瘍罹患率を調査した報告では、全悪性腫瘍の罹患率は重症者群で $2.5 \pm 1.2\%$ に対して、全成人は $5.8 \pm 0.4\%$ であり、重症者群が全成人に比べて半分以下の罹患率であった。しかし、悪性腫瘍の原発臓器は、原発不明癌が17.7%と最も多く、重症者の悪性腫瘍は転移してからの進行癌で発見されることが多い⁷⁾。さらに、重症者の悪性腫瘍による死亡例の報告では、診断時すでに遠隔臓器への転移を認め、発症後1年未満で死亡する^{1,2)}など、予後不良であるケースが目立つ。一般に、若年性膀胱癌は、低悪性度、予後良好とされる³⁾。しかし、当科の重症者の若年性膀胱癌では、診断時にcT3以上が2例(50%)、cN1が1例(25%)と、半数は進行癌であった。診断時すでに進行癌であった最も大きな理由として、早期発見が困難だったことが考えられる。すなわち、重症者は周囲と十分な意思疎通が図りにくく^{1,2)}、自覚症状を表現できないため診断が遅れた可能性がある。一般に膀胱癌では、症状出現から泌尿器科受診までの期間は比較的短いことが知られる。これは、最も多い初発症状である肉眼的血尿が自覚しやすいからである。野口ら⁸⁾の報告をみると、肉眼的血尿を認めた333例において、症状出現から泌尿器科受診までの期間は、1カ月未満53.2%、1カ月～1年未満36.3%、1年以上7.8%と比較的早期であった。これに対し、当科の重症者の膀胱癌4例は、症状出現から確定診断までの期間が、中央値12.5(0～17)カ月と時間を要していた。重症者の膀胱癌の場合、肉眼的血尿などの初発症状を発見するのは、家族・介護福祉士などの介護者であるケースが多いと考えられる。悪性腫瘍の初発症状出現から医療機関を受診するまでの期間を短縮し、悪性腫瘍の早期発見、診断のためには、介護者への啓蒙も重要である。

重症者は新生児期から乳幼児期の疾患が原因となるケースが多いため、小児科医が成育医療にも携わることになる。全国の重症者施設に勤務する医師は、圧倒的に小児科医が多く、ついで内科、整形外科、精神神経科の順になる¹⁾。そのため、重症者の場合、悪性腫瘍を含む成人期の疾患でも、症状出現時に専門外のかかりつけの医師を受診する可能性が高い。しかし、膀

胱腫瘍の診断には、尿路生殖器の超音波検査や膀胱鏡検査などの泌尿器科の専門的な検査が必要であり、かかりつけの診療科のみで膀胱癌を診断するのは困難と考えられる。また、若年者では侵襲的な検査を避ける傾向があるため、尿路上皮癌の診断が遅れる傾向が指摘されている⁹⁾。肉眼的血尿や排尿時痛などの尿路症状を認めた場合、尿路上皮癌の診断のために、超音波検査および膀胱鏡検査を行う必要があり、これには泌尿器科医と小児科医などのかかりつけの医師との連携、早期に泌尿器科への受診を行うようにかかりつけ医師への啓蒙が重要である。また、重症者の悪性腫瘍の罹患率の調査の報告⁷⁾で、全成人の悪性腫瘍の罹患率と比較し、重症者で悪性腫瘍罹患率が高い臓器は、精巣・乳腺・結腸・食道・皮膚であった。なかでも精巣腫瘍の罹患率は、対照群と比較し5.3倍と高率であった⁷⁾。精巣腫瘍も泌尿器科での集学的治療が必要な疾患であり、かかりつけ医師との連携による早期発見・治療が重要である。

重症心身障害の原因疾患の1つである脳性麻痺では、成長に伴って側弯症、股関節異常、頸椎症などの整形外科的な2次障害を来す¹⁰⁾ため、尿路の超音波検査、膀胱鏡などの検査や手術が困難ことがある。特に側弯症は、脳性麻痺の成人例に20～30%と高頻度に合併し¹¹⁾、尿路の検査や手術の障害となることがある。梶浦¹⁰⁾の報告では、痙直型四肢麻痺には42.1%、知能障害を伴う重症者には77%で側弯症を合併するとされ、脳性麻痺が重度であるほど側弯症の合併頻度が増える。また、脳性麻痺の20%前後の症例では股関節脱臼、亜脱臼などを合併する¹⁰⁾。当科の4例のうち1例は高度の側弯のため、超音波検査が困難で、膀胱鏡およびCT検査で膀胱癌と診断した。4例中1例は、尿道狭窄のため診断目的の軟性膀胱鏡を実施できなかったが、3例は軟性膀胱鏡と生検による膀胱癌の診断が可能であった。しかし、筋層非浸潤性膀胱癌2例中1例では、股関節異常による開脚制限のため碎石位がとれず、硬性鏡による経尿道的膀胱腫瘍切除術が困難であり、軟性鏡を使用してレーザー焼灼術のみを施行、もう1例は開脚制限の影響から硬性鏡によるTURBTでの完全切除が困難であり、根治性を考慮し開腹膀胱全摘を選択した。また、膀胱全摘除術において、低侵襲性の点から、近年、ロボット手術が普及している。膀胱全摘除術を選択した3例のうち、2例はロボット手術の保険収載前の症例のため開腹膀胱全摘を選択したが、1例は高度の側弯症による体形の影響でロボット手術のポート間距離を確保できないことから開腹膀胱全摘除術を選択した。さらに、高度の側弯のため右下腹部に回腸導管ストーマを造設するスペースがなく、臍を利用した回腸導管ストーマを造設することで、術後はトラブルなくストーマ管理が可

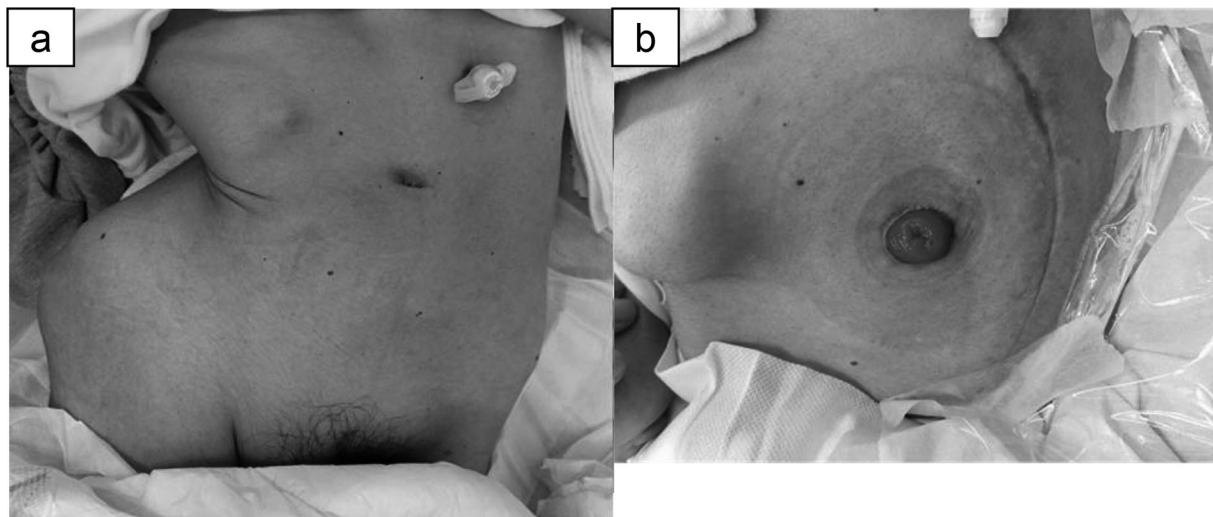


Fig. (a) Case 4: Preoperative abdominal appearance. (b) Case 4: Stoma construction to the umbilicus.

能であった (Fig. 1).

膀胱癌のリスク因子として、遺伝学的因子、喫煙、職業性発癌物質への暴露が知られているが、近年、尿中マイクロバイームとの関連が報告されている^{12,13)}。尿中マイクロバイームの解析では、膀胱癌患者の尿中に *Streptococcus* と *Fusobacterium nucleatum* が増加しており、慢性炎症に関与する特定の尿中細菌によって発癌が促進されることが示唆される¹⁴⁾。今回の報告の4例中3例で、術前の尿定性・尿沈渣で白血球反応陽性または膿尿を認めた。尿中の細菌培養検査は未施行であったが、慢性膀胱炎がリスク因子である可能性が示唆された。

また、今回の検討で、成育医療における二次癌を念頭に置いた経過観察の重要性を改めて認識した。今回の報告の4例のうち1例 (症例4) は、幼少期に縦隔原発T細胞リンパ芽球性リンパ腫 (LBL) の既往があり、その際に投与したcyclophosphamide (CPM) 関連の二次性膀胱癌の可能性が考えられた。CPM は、抗悪性腫瘍薬または免疫抑制薬として広く使用されているアルキル化剤であるが、膀胱癌の二次発生が知られている。1971年に Worth ら¹⁵⁾によって、CPM 投与後に発症した膀胱癌が報告されて以降、CPM 投与後の二次性膀胱癌の報告が多数ある。CPM 投与による二次性膀胱癌の予防として、2-mercaptoethane sulfonate (MENZA) の有効性が報告されている¹⁶⁾。しかし、当科の症例は LBL に対する CPM を使用した治療が MENSA の保険収載以前であり、MENSA 併用が行われなかった可能性が高い。CPM 投与など、二次癌のリスクがある小児癌例では、小児から成人までの継続したフォロー体制の構築がされつつあるが、重症者においても患者のリスクを把握し、適切なフォローを提供することが今後の重要な課題と考えられる。

結 語

重症心身障害を有する若年性膀胱癌4例を検討した。

重症者の若年性膀胱癌の場合、通常の若年性膀胱癌と異なり、診断時に進行癌が多いことが示唆された。その理由として、初発症状出現から確定診断まで時間がかかっていることが考えられた。若年者であっても、重症者で肉眼的血尿および排尿症状などが出現したときは、かかりつけの診療科と連携し早期に対応することが重要である。

文 献

- 1) 倉田清子：高齢期を迎える重症心身障害児の諸問題。脳と発達 **39**：121-125, 2007
- 2) 伊堂寺良子, 中井倫子, 石濱孝二, ほか：重症心身障害者に発生した舌癌を早期発見した1症例。障害者歯 **39**：23-27, 2018
- 3) Stanton ML, Xiao L, Czerniak BA, et al.: Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases. Arch Pathol Lab Med **137**: 1337-1341, 2013
- 4) 大島一良：重症心身障害の基本的問題。公衆衛生 **35**：648-655, 1971
- 5) 折口美弘, 宮野前 健, 今井雅由：重症心身障害児 (者) の高年齢化から見た死因性差。日重症心身障害会誌 **31**：69-72, 2006
- 6) 佐々木征行：重症心身障害児 (者) の死亡原因から療育のあり方を考える。日重症心身障害会誌 **37**：51-57, 2012
- 7) 曾根 翠, 荒木克仁, 倉田清子, ほか：成人重症心身障害児 (者) に見られる悪性腫瘍—罹患率, 診断と治療についての検討—。日重症心身障害会誌 **39**：415-420, 2014
- 8) 野口純男, 窪田吉信, 執印太郎, ほか：膀胱癌の臨床的観察—各年齢別の臨床像の特徴につい

- て一. 泌尿紀要 **39** : 1131-1138, 1993
- 9) Pugh J and Huffaker RK : Urothelial carcinoma in a 22-Year-Old female with angelman syndrome. Case Rep Urol 2017 Apr 11.doi:10.1155/2017/9298565
- 10) 梶浦一郎：脳性麻痺の2次障害. 総合リハ **26** : 309-313, 1998
- 11) 原 誠之助, 赤沢啓史, 井上 徹, ほか：当園における脳性麻痺児・者の脊椎側弯について. リハ医 **33** : 807, 1996
- 12) Nardelli C, Aveta A, Pandolfo SD, et al. : Microbiome profiling in bladder cancer patients using the first-morning urine sample. Eur Urol Open Sci **59** : 18-26, 2023
- 13) Bučević Popović V, Šitum M, Chow CT, et al. : The urinary microbiome associated with bladder cancer. Sci Rep **8** : 12157, 2018
- 14) Andolfi C, Bloodworth JC, Papachristos A, et al. : The urinary microbiome and bladder cancer : susceptibility and immune responsiveness. Bladder Cancer **6** : 225-235, 2020
- 15) Worth PHL : Cyclophosphamide and the bladder. BMJ **3** : 182, 1971
- 16) Ehrlich RM, Freedman A, Goldsobel AB, et al. : The use of sodium 2-mercaptoethane sulfonate to prevent cyclophosphamide cystitis. J Urol **131** : 960-962, 1984

(Received on December 1, 2023)
(Accepted on April 15, 2024)