

FOLFOX4 (オキサリプラチン, ロイコボリン, 5-FU) を術前抗癌化学療法に用いた尿膜管癌の 1 例

菊地 美奈¹, 亀井 信吾¹, 守山 洋司¹, 土屋 朋大¹
三輪 好生¹, 横井 繁明¹, 仲野 正博¹, 江原 英俊¹
出口 隆¹, 廣瀬 善信²

¹岐阜大学医学部附属病院泌尿器科, ²岐阜大学医学部附属病院病理部

A CASE OF URACHAL CANCER TREATED BY NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH FOLFOX4 (OXALIPLATIN, 5-FU AND LEUKOVORIN)

Mina KIKUCHI¹, Shingo KAMEI¹, Yoji MORIRAMA¹, Tomohiro TUCHIYA¹,
Kosei MIWA¹, Shigeaki YOKOI¹, Masahiro NAKANO¹, Hidetoshi EHARA¹,
Takashi DEGUCHI¹ and Yoshinobu HIROSE²

¹The Department of Urology, Gifu University Hospital

²The Department of Surgical pathology, Gifu University Hospital

A 52-year-old woman was referred to our hospital for treatment of urachal cancer. She complained of suprapubic dull pain and gross hematuria. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed a non-papillary sessile tumor, which was located on the dome of the bladder and invaded the small intestine. The tumor was diagnosed as Sheldon's stage IIIC urachal cancer. After three courses of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 (oxaliplatin, 5-FU and leukovolin), the tumor was reduced from 7×6 cm to 5.5×5 cm in size. Consequently, the patient underwent an en-bloc resection of the urachal tumor with the dome of the bladder and the parts of the ileum invaded by the tumor. One course of adjuvant chemotherapy (FOLFOX4) was performed. Surgical specimen revealed histologically well differentiated squamous carcinoma and invasion to the propria of the ileum. The surgical margins were negative for the cancer. For 1.5 years after the surgery, no local recurrence or distant metastasis has been observed.

(Hinyokika Kiyo 54 : 557-559, 2008)

Key words : Urachal cancer, FOLFOX4

緒 言

尿膜管癌は比較的稀な疾患であり、発見時に病期の進行している症例が多い。進行例に対する標準的な化学療法も確立していない。今回は再発大腸癌に対する3剤併用化学療法の first line である FOLFOX4 (オキサリプラチン, ロイコボリン, 5-FU) を術前化学療法に用いて、腫瘍の縮小が得られ、膀胱部分切除術を行った進行期尿膜管癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

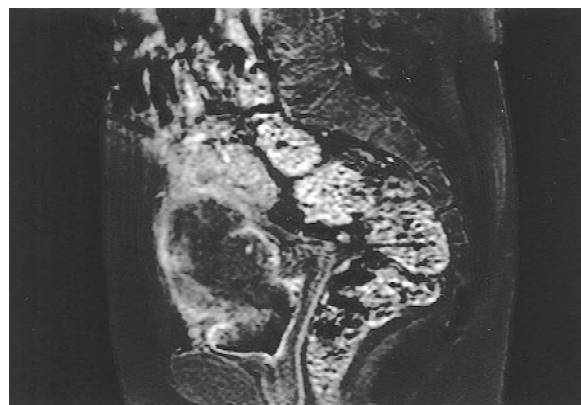
患者：52歳，女性

主訴：肉眼的血尿と下腹部痛

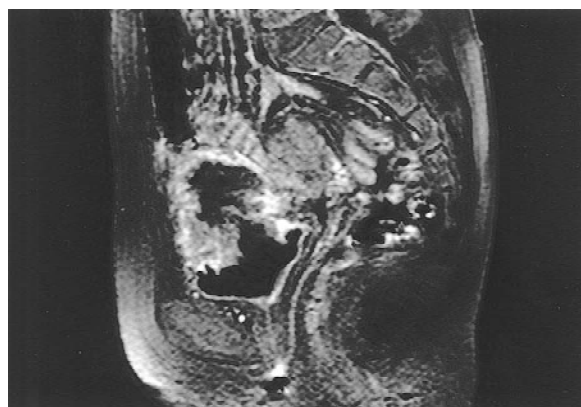
既往歴：大動脈弁閉鎖不全症があり，2004年に弁置換術をうけ，その後ワーファリンを内服中。

経過：2006年3月に肉眼的血尿と下腹部痛で前医を受診し，尿膜管癌の疑いで当院に紹介入院となった。

血液所見では軽度の LDH 上昇を認めるが腫瘍マーカーには CEA 0.9 ng/ml, CA19-9 7.3 U/ml, CA125 7.1 U/ml と変動なく，PT 21.4秒（対照10.7秒，32%）と延長を認め，抗凝固剤の影響と思われた。血糖尿を認め，尿細胞診は陰性であった。入院時 CT では，膀胱頂部より壁外性に発育し，腫瘍サイズは 6×7 cm で造影効果を持ち，周囲の脂肪組織への浸潤と小腸の癒着が疑われた。MRI も，CT と同様の所見であった。内視鏡では表面に壊死組織が附着した非乳頭状腫瘍を膀胱頂部に認め，比較的，正常粘膜との境界は明瞭であった。前医で実施された膀胱鏡下生検では検体の大部分は壊死組織で腫瘍の組織型は確定できなかった。以上の検査結果より，術前臨床診断は尿膜管癌（組織型不明），遠隔転移はないものの小腸への直接浸潤が疑われる状態と判断し，Sheldon 分類 stage IIIC と診断した¹⁾。組織型決定には，ワーファリン中止，ヘパリンに変更して経尿道的切除術が必要と考え，本人，家族と相談の上，追加の生検は行わ



(a)



(b)

Fig. 1. Sagittal view of T1-weighted magnetic resonance imaging shows the non-papillary sessile tumor located on the dome of the bladder with invasion to the ileum. (a) Pre-treatment. (b) After 3 courses of neoadjuvant chemotherapy.

ず、腺癌を前提に、術前の化学療法を併用することとした。大腸癌の first regimen である、FOLFOX4 を導入し、術前に減量せずに 3 クール行った。投与方法はオキサリプラチン 85 mg/m^2 を第 1 日に、ロイコボリン 100 mg/m^2 と 5-FU 400 mg/m^2 (10分で静脈内投与) 600 mg/m^2 (22時間持続静注) を第 1, 2 日に投与し、1 クール 2 週間でいった。術前化学療法効果判定の MRI では、2 方向で 35% の縮小率を認め、術直前に内視鏡を行い十分な切除縁をとっても、膀胱温存は可能と判断し、2006 年 7 月に尿尿管全摘除術+膀胱部分切除術を行った。膀胱は境界より 1 cm の外側で切除し、断端が迅速組織診陰性であることを確認した。また、小腸は 3 点で癒着しており、その形状のまま en-bloc に切除した。

病理診断では、周囲の壊死組織の中に、角化を示す大小不同の異型細胞を認め、高分化の扁平上皮癌の所見であった。腫瘍胞巣の一部に変性壊死を認めた。膀胱側断端には浸潤を認めなかったが、腸管の固有筋層への浸潤は認めた。骨盤リンパ節転移は認めなかった。



Fig. 2. Macroscopic appearance of the resected tumor is compared of the urachal cancer on the dome of the bladder and the adherent region of the ileum.

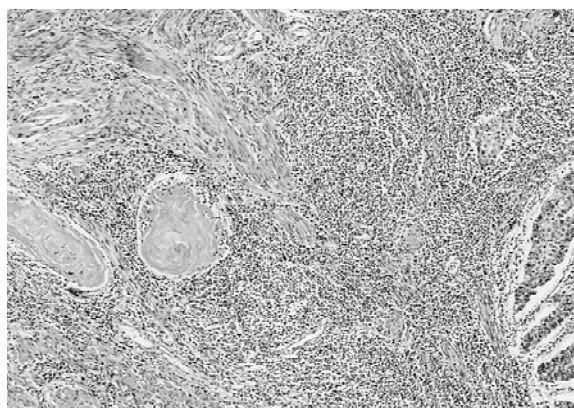


Fig. 3. Microscopic appearance of the urachal cancer shows well differentiated squamous cell carcinoma with keratin formation was located in the necrotic tissue.

術後軽いイレウス症状を認めたが、おおむね経過は順調であった。病理学的には根治的な手術と思われたが、進行癌であり、術前の化学療法が奏効していたため、術後補助化学療法として、FOLFOX4 を 1 クール行った。2008 年 1 月末の MRI/CT では、再発転移を認めていない。

考 察

尿管管遺残は成人の 2 % にみられ、これらの残存した尿管管上皮細胞巣を発生母地として尿管管癌が発生するといわれている。30~70 歳と幅広く発生しており、膀胱への浸潤から血尿が最も多い症状である²⁾。また、消化器系の腫瘍マーカーが上昇することや、腺癌が多いことより、大腸癌に類似するとも言われている³⁾。尿管管癌の診断基準は古くより以下の①~⑤が使われている^{4,5)}。①腫瘍が膀胱頂部にあること、②腫瘍周囲に腺性または嚢胞性膀胱炎がないこと、③腫瘍は膀胱筋層あるいは膀胱外に発育しており、膀胱粘膜に浸潤していないこと、④尿管管遺残物の証明、⑤

他臓器に腫瘍が認められないこと. 本症例も, ③以外の項目に関しては合致するものと思われた.

尿膜管癌の標準治療法は手術による腫瘍摘除であるが, 高い再発率が報告されている. 初期の文献では, その再発率から膀胱全摘除を推奨する意見もあったが, 最近では, 部分切除でも十分との意見が主流である⁶⁻⁸⁾. しかしながら, 十分な切除縁を確保した場合, 膀胱容量が極端に小さくなると考えられる例では, 膀胱全摘が選択される. 今回の症例は, 術前化学療法により腫瘍が縮小し, 膀胱部分切除が可能と判断した.

進行癌では術前または術後に抗癌化学療法が行われる事が多いが, 尿膜管癌に対する抗癌化学療法の前向き試験は報告されていない. 尿膜管癌は病理像も含めた臨床像が大腸癌に類似しているとの考察もあり, 今回は進行性大腸癌の抗癌化学療法を参考にFOLFOX4を選択した.

FOLFOX4はオキサリプラチンの2005年国内承認後に急速に普及した抗癌化学療法で, 国内大腸癌治療ガイドラインにおいて転移, 再発大腸癌に対する化学療法の第1選択である⁹⁻¹¹⁾. 奏効率は45~50%といわれ, 欧米では術後補助化学療法でも第1選択の位置づけとなっている¹¹⁾. 泌尿器科癌では腎癌および, 膀胱癌にそれぞれ使用された報告があるが, どちらも満足の行く結果ではなかった^{12, 13)}. われわれが調べえた限り, 尿膜管癌に使用された報告はない. 一般的な副作用として, 悪心・嘔吐, 下痢, 末梢感覚神経障害など見られる. 本症例にても, これらを認めたが, 化学療法終了時には症状は消失していた.

本例の組織型は扁平上皮癌であり, 尿膜管癌の中でも2.5%とさらに稀である. 関田ら¹⁴⁾の報告によると, 本邦の報告例は10例で, 診断後1年以上生存を見たのは本例をあわせて, 2例のみで予後はきわめて悪いと言える. なお, オキサリプラチンの扁平上皮癌に対する効果については, 食道癌の投与例で有効であったことが報告されている¹⁵⁾.

結 語

今回, 術前化学療法により, 腫瘍の縮小を認め, 膀胱部分切除が可能となった症例を経験した. 手術後18カ月現在も再発転移はみられていない. 今後も定期的な経過観察が必要である.

文 献

- 1) Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al.: Malignant urachal lesions. J Urol **131**: 1-8, 1984
- 2) 原 芳紀, 井田時雄: 尿膜管癌の3例と本邦報告311例の臨床統計. 西日泌尿 **56**: 570-572, 1994
- 3) Siefker-Radtke: Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. Expert Rev Anticancer Ther **6**: 1715-1721, 2006
- 4) 古家琢也, 劉 星星, 工藤誠治, ほか: 空腸へ直接浸潤した尿膜管腫瘍の1例. 泌尿器外科 **13**: 297-299, 2000
- 5) 西村和重, 狩野武洋, 大田和道, ほか: S状結腸, 回腸浸潤をきたした尿膜管癌の1例. 泌尿器外科 **13**: 189-192, 2000
- 6) 渡辺雄一, 伊藤誠一, 光畑直喜: 術前動注化学療法を用いた尿膜管癌の1例. 泌尿紀要 **50**: 713-716, 2004
- 7) 穴戸俊英, 三浦一郎, 渡辺和吉, ほか: 尿膜管疾患14例の臨床的検討. 泌尿紀要 **51**: 731-735, 2005
- 8) 浅野晃司, 三木 淳, 山田裕紀, ほか: 尿膜管癌15例の臨床的検討. 日泌尿会誌 **94**: 487-494, 2003
- 9) 三嶋秀行, 池永雅一, 辻仲利政, ほか: FOLFOX. Jpn J Cancer Chemother **33**: 911-914, 2006
- 10) 草場仁志, 中野修治: 大腸がんの標準レジメンと投与の実際. Med Oncol **2**: 53-55, 2006
- 11) 石黒 敦, 設楽紘平, 棟方正樹, ほか: 大腸癌化学療法最近の進歩. Jpn J Cancer Chemother **32**: 2017-2023, 2005
- 12) Lorenzo GD, Autorino R, Giordano A, et al.: FOLFOX4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J Clin Oncol **34**: 747-750, 2004
- 13) Bennouna J, Delva R, Gomenz F, et al.: A phase II study with 5-fluorouracil, formic acid and oxaliplatin (FOLFOX-4 regimen) in patients with metastatic renal cell carcinoma. Oncology **64**: 25-27, 2003
- 14) 関田信之, 須賀喜一, 斉藤博子, ほか: 尿膜管に発生した扁平上皮癌. 臨泌 **58**: 311-313, 2004
- 15) O'Connor BM, Chadha K, Panda A, et al.: Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. Cancer J **13**: 119-124, 2007

(Received on January 21, 2008)

(Accepted on March 24, 2008)