

全身性エリテマトーデス (SLE) を合併した 筋層浸潤性膀胱癌の 1 例

飯田 孝太¹, 富岡 厚志¹, 丸山 良夫¹

雄谷 剛士¹, 藤本 清秀²

¹松阪中央総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科学教室

A CASE OF MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kota IIDA¹, Atsushi TOMIOKA¹, Yoshio MARUYAMA¹,
Takeshi OTANI¹ and Kiyohide FUJIMOTO²

¹The Department of Urology, Matsusaka Central General Hospital

²The Department of Urology, Nara Medical University

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with various symptoms. We present a case of muscle invasive bladder cancer with lymph node swelling caused by SLE. A 60-year-old man was referred to our hospital with high fever and pollakisuria, micro hematuria, proteinuria. We detected a papillary tumor located behind the left ureteral orifice. Magnetic resonance imaging showed invasion of the tumor to the fat around the bladder. Computed tomography (CT) showed the swelling of left common iliac lymph node and bilateral inguinal lymph nodes. According to cystoscopy, imaging examination and transurethral resection of bladder tumor, we diagnosed it as a bladder cancer (cT3aN3M1). In addition, a close inspection of proteinuria was performed, and SLE was diagnosed. We started steroid therapy under the influence of neutropenia and thrombopenia caused by SLE. The swelling of lymph nodes disappeared on the CT three months later. After the therapy with gemcitabine and cisplatin, radical cystectomy and cutaneous ureterostomy were performed. Pathological examination showed invasive urothelial carcinoma and no lymph node metastasis. He now shows no evidence of disease 18 months after the operation.

(Hinyokika Kyo 61 : 499-503, 2015)

Key words : Bladder cancer, SLE

緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は自己抗体産生, 補体の活性化, 免疫複合体の沈着により様々な病態を呈する自己免疫性疾患であり, 全身のリンパ節腫脹はその合併症の 1 つである¹⁾. 今回, リンパ節転移を伴う筋層浸潤性膀胱癌 cT3aN3M1 が疑われたが, 検査中に SLE が疑われ, 確定診断を得て SLE の治療を先行することで, cT3aN0M0 と確定診断しえた 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 : 60歳, 男性.

主 訴 : 頻尿, 尿潜血.

家族歴 : 特記すべきことなし.

併存症 : 特記すべきことなし.

既往歴 : 特記すべきことなし.

嗜好歴 : 喫煙20本/日, 飲酒なし

現病歴 : 2013年 6 月, 発熱を主訴に当院内科受診.

尿潜血を伴う頻尿を認めたため当科紹介初診となった. 尿蛋白も認めていたことから, 腎臓内科も同日受診した.

現 症 : 身長 173 cm, 体重 62.0 kg. 胸腹部理学的所見に特記すべき異常を認めず, 皮疹などの皮膚病変は伴わなかった. 直腸指診で前立腺は胡桃大で, 硬結は触知せず, 圧痛も認めなかった.

受診時検査所見 :

血液・尿検査 : 血液検査で白血球および好中球の減少を認め, 血液生化学検査で CRP 上昇, 低アルブミン血症, IgG 高値を認めた. 抗核抗体と抗 dsDNA 抗体が陽性であり, 1 日尿蛋白量は 2,569 mg であった (Fig. 1). 検尿では尿潜血著明であり, 尿細胞診は核腫大, 核小体明瞭な大型の異型細胞を認め, 偽陽性であった.

膀胱鏡検査 : 左尿管口後方に 20 mm 大の乳頭型広基性腫瘍を認めた.

画像検査 : MRI で左尿管口後方に 19.0×17.4 mm 大の腫瘍を認めた. 腫瘍は T2 強調画像で筋層より軽度高信号, 拡散強調画像で拡散制限され, 造影効果良

[血算]	
WBC	3,100/ μ l
Neut	51.0%
Lympho	32.0%
RBC	419 $\times 10^4$ / μ l
HGB	13.2 g/dl
HCT	37.9%
PLT	14.3 $\times 10^4$ / μ l
[尿検査]	
pH	6.5
蛋白	3+ (600 mg/dl)
赤血球	46.6/hpf
白血球	4.9/hpf
扁平上皮	1.4/hpf
顆粒円柱	1-4/WF
1日尿蛋白量 (蓄尿)	2,596 mg
[生化学]	
TP	7.5 g/dl
Alb	2.5 g/dl
CRP	4.77 mg/dl
AST	28 U/l
ALT	18 U/l
BUN	13.0 mg/dl
CRE	0.53 mg/dl
eGFR	120.0 ml/min
Na	136 mEq/l
K	4.1 mEq/l
Ca	8.5 mg/dl
Cl	104 mg/dl
[免疫]	
抗核抗体	1,280倍以上 (40未満)
抗 dsDNA 抗体	110 IU/ml (12以下)
抗 Sm 抗体	陰性
抗 CL β 2GP1 抗体	1.3 U/ml (3.5未満)
LAC	0.99 (1.3未満)
IgG	2,940 mg/dl (870-1,700)
IgA	340 mg/dl (110-410)
IgM	79 mg/dl (35-220)
C3	110 mg/dl (86-160)
C4	17 mg/dl (17-45)
CH50	46 U/ml (30-45)

Fig. 1. Laboratory findings.

好であり、膀胱周囲の脂肪組織への浸潤を伴っていた (Fig. 2)。また、左総腸骨リンパ節 (13.1 $\times$ 11.1 mm, Fig. 3a), 両側鼠径リンパ節 (右 14.3 $\times$ 12.1 mm, 左 15.5 $\times$ 10.7 mm, Fig. 4a), 右閉鎖リンパ節 (18.8 $\times$ 8.4 mm) の腫大を認めた。

経過：2013年6月経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。固有筋層に腫瘍の浸潤を認め、病理結果は invasive urothelial carcinoma であったため、膀胱癌 cT3aN3M1 (LYM) が疑われ、鼠径部リンパ節生検後、化学療法の方針であったが、血液検査で好中球

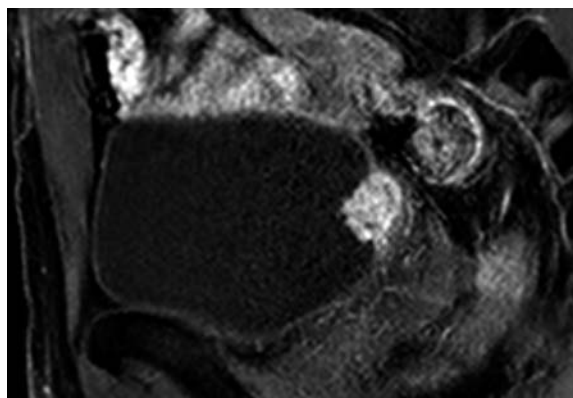


Fig. 2. MRI showed a tumor invasion to the fat around the bladder.



a



b

Fig. 3. a: CT showed a left common iliac lymph node swelling (arrow). b: CT showed reduction of the left common iliac lymph node swelling (arrow).

828/mm³, 血小板 12.1 $\times 10^4$ /mm³ と低下していたため、再度腎臓内科を受診。2013年7月腎生検が施行された。病理結果は membranous nephropathy であり、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体が陽性であることから SLE と診断した。SLE による好中球減少、血小板減少のため、化学療法の即時実施に危険性があるため、SLE の治療を先行する方針とした。2013年8月プレドニゾ

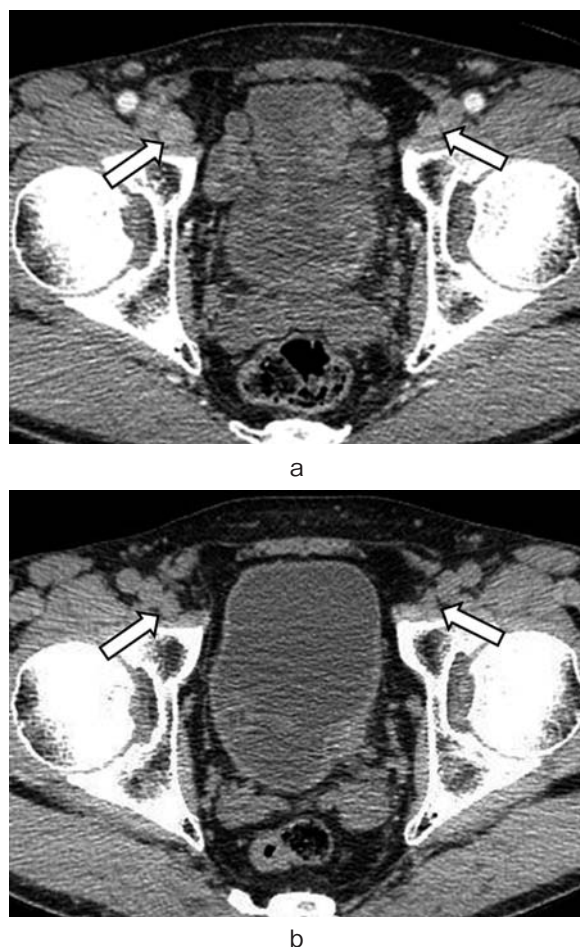


Fig. 4. a: CT showed bilateral inguinal lymph node swelling (arrow). b: CT showed reduction of bilateral inguinal lymph node swelling (arrow).

ロン 30 mg/日を開始した。プレドニゾン開始 1 カ月後 (20 mg/日内服中) の画像所見では、膀胱腫瘍は 18.3×13.4 mm と変化はなかったが、リンパ節に関しては、左総腸骨リンパ節 (9.4×8.9 mm, Fig. 3b), 両側鼠径リンパ節 (右 10.6×8.0 mm, 左 10.7×7.7 mm, Fig. 4b), 右閉鎖リンパ節 (5.6×3.0 mm) と、すべて縮小していた。このことよりリンパ節腫大は SLE によるリンパ節腫脹と判断し、膀胱癌の病期診断を cT3aN0M0 と確定した。好中球 1,433/mm³, 血小板 15.9×10⁴/mm³ と血液検査所見も改善していたため、術前化学療法として gemcitabine, cisplatin 併用療法 (GC 療法) 3 コースを目標に開始した。

2013年11月 GC 療法 3 コース施行後 (プレドニゾン 15 mg/日内服中) の CT, MRI で膀胱腫瘍は 10.3×8.1 mm と縮小し, RECIST 判定は PR であった。左総腸骨リンパ節 (9.9×7.1 mm), 両側鼠径リンパ節 (右 10.7×7.7 mm, 左 10.8×7.3 mm), 右閉鎖リンパ節 (4.1×2.9 mm) に変化は認めなかった。2013年12月膀胱尿道全摘除術を施行した。SLE の病

状は安定していたことから、周術期のステロイドは減量し、プレドニゾン 7.5 mg/日内服とした。ステロイド療法が継続中であったことと、その後免疫抑制剤の使用の可能性もあることより、腸管利用の感染リスクを避ける目的で、尿路変更は尿管皮膚瘻造設術 (一側, 豊田法) を選択した。リンパ節郭清は両側の内腸骨・外腸骨・総腸骨・閉鎖領域について行った。術中はハイドロコルチゾン 100 mg/body, 術翌日より水溶性プレドニン 20 mg/日でステロイドカバーを行い、術後 3 日目からはプレドニゾン 7.5 mg/日の内服を再開した。病理結果は invasive urothelial carcinoma, INF β, pT3a, ly1, v1, u-rt0, u-lt0, ur0, RM0 であり、リンパ節には転移を認めなかった。前立腺からは adenocarcinoma, pT2c, GS4+5, EPE0, RM0, ly0, v0, pn0, sv0 が検出された。

術後経過: 膀胱癌に関しては、術後 1 年 6 カ月経過し、再発、転移は認めず経過している。しかし、SLE は再燃し、再燃時はプレドニゾン 60 mg/日への増量に加え、プログラフやミゾリビンなど免疫抑制剤の投与も行われた。現在 17.5 mg/日のプレドニゾンとミゾリビン 150mg/日の投与を継続されている。

考 察

SLE は自己抗体産生、補体の活性化、免疫複合体の沈着により様々な病態を呈する自己免疫性疾患であ

臨床項目

1. Acute cutaneous lupus
2. Chronic cutaneous lupus
3. Oral ulcers
4. Nonscarring alopecia
5. Synovitis
6. Serositis
7. Renal
8. Neurologic
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia or lymphopenia
11. Thrombocytopenia

免疫項目

1. ANA
2. 抗 dsDNA 抗体
3. 抗 Sm 抗体
4. 抗リン脂質抗体
5. 低補体
6. 直接クームステスト陽性

* 臨床11項目と免疫6項目から、それぞれ1項目以上合計4項目を認めれば SLE と分類。

* 項目が同時に出現する必要はない。

* 腎生検で SLE に合致した腎症があり、抗核抗体か抗 dsDNA 抗体が陽性であれば SLE と分類。

Fig. 5. The systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.

り、本邦での有病率は10万人あたり47.1人、20～40歳代に好発し、男女比は1:10で女性に多い¹⁻³⁾。組織障害の発生場所は症例により様々であり、腎臓、肝臓、肺、脳、皮膚、関節など、全身に発生しうる。今回膀胱癌の staging に影響したリンパ節腫脹は全身性としても出現し、活動期の約50%に認めるといわれている⁴⁾。関節痛や発熱など非特異的な症状で発症することが多く、発症から診断までに平均2年かかるといわれている⁵⁾。

診断は Fig. 5 に示す SLICC 基準 (the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria) が一般的に用いられている。本症例では腎症、白血球減少、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体陽性の項目を満たしていることから SLE と診断した。

治療の原則はステロイド療法であり、重症例ではステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与が行われる。

本症例では画像検査で骨盤内のリンパ節腫脹を認め、TURBT の結果より、一旦はリンパ節転移を伴う筋層浸潤性膀胱癌と診断していた。好中球減少の増悪があったことから化学療法前に SLE の診断治療を開始することとなり、リンパ節の腫脹が SLE によるリンパ節腫大であると判断しえている。このように、膀胱癌の staging の段階でリンパ節腫脹を認めた場合、他疾患によるものである可能性も時として考慮すべきである。誤った staging のまま加療を継続すれば、本来不必要である抗癌剤投与など過剰な治療となりうるばかりか、根治可能な疾患への適切な治療介入が遅れる可能性もある。

現在、リンパ節転移を検出する方法として主に用いられているのは CT、MRI である。FDG PET はリンパ節転移において感度57～77%、特異度97～100%と高い有用性を報告されているが、SLE でも活動性の高いものは PET の集積を認めることから、PET での鑑別は困難であるとの報告もある⁶⁻⁸⁾。

SLE は様々な悪性腫瘍との関連が報告されている。肝炎ウイルス感染の合併が多いことから、肝臓癌のリスクが上昇するといわれている⁹⁾。また、間質性肺炎などの慢性炎症や瀰漫性の線維化が存在し、喫煙との関連も報告されており、肺癌のリスクが高いとされている¹⁰⁾。自験例においても20本/日、40年におよぶ喫煙歴があった。

泌尿器癌との関連についても様々な報告がある。Kang らは SLE 治療中の女性914例中3例で膀胱癌が発症したと報告している¹¹⁾。ただし3例とも cyclophosphamide を6g以上投与された症例であり、SLE に対する免疫抑制療法による感染や、慢性炎症、あるいは cyclophosphamide 自体による膀胱癌発症の可能性が考えられる。また、Huang らは腎癌のリスクは上昇するが、逆に前立腺癌のリスクは減少する

と報告し、Ni らは前立腺癌のリスクは減少することを報告しているが、両者とも膀胱癌との関連は認めなかった^{12,13)}。

治療の進歩により、SLE 患者の期待余命は延長してきているが、その結果、心血管病変や腎不全、悪性腫瘍などの合併症が予後に関わるようになってきている¹³⁾。今回の症例でも SLE が再燃し、ステロイドの増量、免疫抑制剤の追加投与が行われており、再発には注意が必要である。今後、SLE 患者の期待余命の延長に伴い、本症例のように悪性腫瘍を合併し、診断・治療に苦慮する SLE 患者は増加してくるものと考えられる。

結 語

SLE を合併した筋層浸潤性膀胱癌の1例を経験した。本症例のように、他疾患の合併が泌尿器癌の臨床病期診断や、治療方針に影響する場合もある。悪性腫瘍の診断や治療方針の決定は、合併症の把握も含め、慎重に進めるべきである。

文 献

- 1) Wang J, Pan HF, Su H, et al.: Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in Chinese patients. *Trop Doct* **39**: 165-167, 2009
- 2) 厚生労働省平成24年度衛生行政報告例の概況
- 3) Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* **41**: 778-799, 1998
- 4) 伊藤しげみ, 石田雄介, 笹野公伸: 菊池病類似のリンパ節壊死で発症した SLE の1例。診断病理 **24**: 418-422, 2007
- 5) Cervera R, Abarca-Costalago M and Abramovicz D: Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev* **5**: 180-186, 2006
- 6) Patil VV, Wang ZJ, Sollitto RA, et al.: ¹⁸F-FDG PET/CT of transitional cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* **193**: 497-504, 2009
- 7) Liu IJ, Lai YH, Espiritu JI, et al.: Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in metastatic transitional cell carcinoma with and without prior chemotherapy. *Urol Int* **77**: 69-75, 2006
- 8) Curiel R, Akin EA, Beaulieu G, et al.: PET/CT imaging in systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* **1228**: 71-80, 2011
- 9) Wang Z, Li M, Zeng X, et al.: Hepatitis B virus-associated antigen deposition in renal tissue from patients with systemic lupus. *J Rheumatol* **39**: 974-978, 2012
- 10) Daniels CE and Jett JR: Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*

- 11** : 431–437, 2005
- 11) Kang KY, Kim HO, Yoon HS, et al. : Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol* **29** : 381–388, 2010
- 12) Huang HB, Jiang SC, Jie Han, et al. : A systematic review of the epidemiological literature on the risk of urological cancers in systemic lupus erythematosus. *J Cancer Res Clin Oncol* **140** : 1067–1073, 2014
- 13) Ni J, Qiu LJ, Hu LF, et al. : Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus : evidence from a meta-analysis. *Lupus* **23** : 284–292, 2014
- (Received on June 19, 2015)
(Accepted on August 31, 2015)