

前立腺癌に対するビカルタミド単剤投与中に認めた 男性子宮内膜症の1例

産業医科大学医学部泌尿器科学講座¹⁾ 宗像水光会総合病院泌尿器科²⁾ 久留米大学病院病理部³⁾

岩隈景子^{*1)}・湊 晶規¹⁾・富崎一向¹⁾・藤本直浩¹⁾
寺戸三千和²⁾・稲富久人²⁾・秋葉 純³⁾

(受付日:2020年9月17日, 受理日:2020年10月30日)

抄録:

症例は74歳, 男性。限局性前立腺癌に対してビカルタミド単剤によるアンドロゲン遮断療法を施行されていた。Computed tomography 検査で, 膀胱頂部外側に2.5 cm 大の腫瘤を指摘された。Magnetic resonance imaging 検査では, 腫瘤は分葉状で, 内部はT1強調画像で低信号, T2強調画像で高信号を呈し, 境界はやや不明瞭であった。増大傾向のため, 腹腔鏡下に腫瘍摘除術を施行した。術中所見では, 病変と周囲との境界が不明瞭であったため, 膀胱壁と腹膜の一部を合併切除した。最終病理組織診断は子宮内膜症であった。ビカルタミド単剤投与中の男性に認められた子宮内膜症はこれまで報告がなく, 本症例が第1例目であると考えられる。

(西日泌尿. 82:550-555, 2020)

キーワード: 子宮内膜症, 膀胱, 前立腺癌, ビカルタミド

緒言

子宮内膜症は本来女性特有の疾患であり, 男性では極めて稀である。今回我々は, 前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法を施行中に, 子宮内膜症を生じた1例を経験したので報告する。

症例

患者 74歳, 男性

主訴 なし

既往歴 高血圧, 胆石症

家族歴 特記事項なし

現病歴 2011年2月より, 他院にて限局性前立腺癌(cT1cN0M0)に対して, ビカルタミド単剤によるアンドロゲン遮断療法を施行されていた。胆石症のため定期的にComputed tomography (CT) 検査を施行されていたが, 2016年11月のCT検査で, 膀胱頂部外側に2.5 cmの腫瘤を指摘された。増大傾向であったため当科を紹介受診し, 2016年12月に手術目的で入院となった。

入院時現症 身長162.0 cm, 体重72.2 kg, 血圧106/57 mmHg, 脈拍61/分・整, 体温36.6℃。直腸診では, 前立腺は縮小していた。その他身体所見に特記すべき異常なし。

血液学的検査所見 一般検血, 生化学検査では異常値を認めなかった。Prostate specific antigen (PSA) は0.11 ng/mlと低下していたが, carcinoembryonic antigen (CEA) 1.4 ng/ml (正常値: 5.0 ng/ml 以下), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) 4.1 U/ml (正常値: 37 U/ml 以下), 可溶性interleukin-2 receptor (IL-2R) 450 U/ml (正常値: 121 ~ 613 U/ml) と PSA 以外の腫瘍マーカーに異常は認めなかった。

尿検査所見 尿沈渣にて赤血球0~1個/hpf, 白血球0~1個/hpf。自然尿細胞診はclass IIであった。

膀胱鏡所見 膀胱粘膜に異常なし。

画像検査所見 造影CT検査で, 膀胱頂部外側に2.5 cm 大の淡く造影される腫瘤を認めた (Fig. 1)。同部

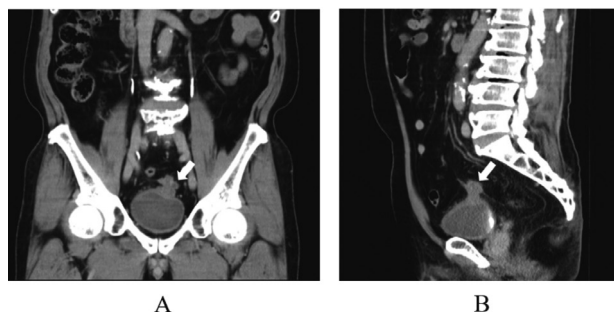


Fig. 1 CT images show a lobulated mass on the dome of the bladder wall. (A: coronal, B: sagittal)

* 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL 093-691-7446, FAX 093-603-8724

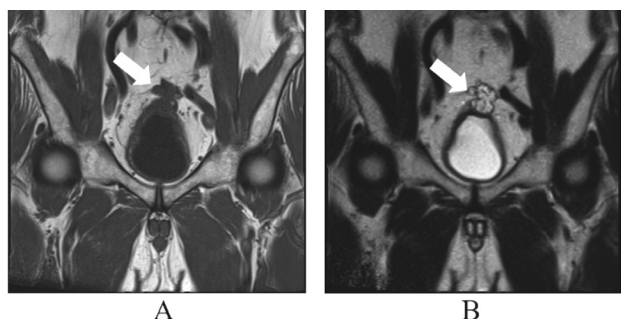


Fig. 2 MRI images show the multilocular cystic mass on the dome of the bladder wall. The majority of the mass shows restricted diffusion-weighted MRI. (A: T1-weighted, B: T2-weighted, C: diffusion-weighted)

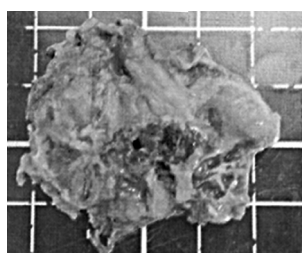
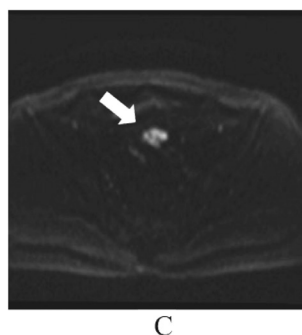


Fig. 3 Macroscopic appearance of surgical specimen. The mass was soft, solid inside, and partly honeycomb-shaped.

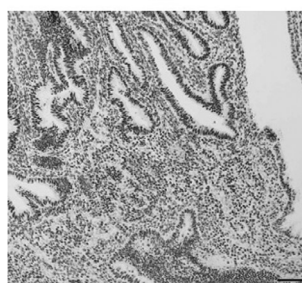
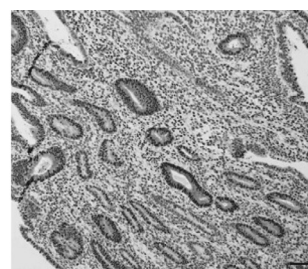
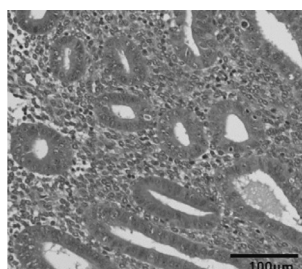


Fig. 4 Microscopic appearance of surgical specimen shows many small gland ducts. In the stroma, there are many small round cells and inflammatory cells. These features suggest endometriosis. (A: hematoxylin eosin stain×200) The epithelial cells and underlying stromal cells are positive for estrogen and progesteron receptor. (B: estrogen receptor×100, C: ×100 progesteron receptor)

位には2011年3月のCT画像では明らかな異常を認めなかったが、2014年3月のCT画像でわずかに軟部影を認め、増大傾向のある腫瘍と考えられた。Magnetic resonance imaging (MRI) 検査では病変は分葉状で、内部はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈し、膀胱との境界が不明瞭であった (Fig. 2)。脂肪抑制T2強調画像で信号低下は認めず、拡散強調画像では結節内の大部分に拡散制限を認めた。

以上の画像所見から、粘液型平滑筋肉腫や脂肪成分の少ない粘液型脂肪肉腫などの粘液産生膀胱粘膜下腫瘍と診断し、手術治療を施行した。

手術所見 全身麻酔、腹腔鏡下に腫瘍摘除術を施行した。術中所見では、腫瘍は膀胱周囲脂肪に存在し、その表面を腹膜が被覆している状態であった。病変は、周囲脂肪や膀胱と強く癒着し境界不明瞭であったため、膀胱壁と腹膜の一部を合併切除した。膀胱壁を修復して手術を終了した。手術時間は1時間46分、出血量は少量であった。

病理組織学的所見 摘出標本では、腫瘍は軟、内部は充実性、一部が蜂巢状であった (Fig. 3)。ヘマトキシリン・エオジン染色では、単層上皮からなる異型の乏しい小腺管が多数増生し、間質には子宮内膜間質細胞に類似した均一な小型類円形細胞が炎症細胞浸潤を伴って増生しており、子宮内膜症を示唆する所見であった。病変の主座は膀胱筋層に接した脂肪内であったが、一部で膀胱筋層にも浸潤を認めた。免疫組織化学染色では、小腺管の上皮細胞および間質の小さな類円形細胞の両方が、エストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプターに強陽性であり、子宮内膜症として矛盾しない所見であった (Fig. 4)。以上より、膀胱に発生した子宮内膜症と診断した。

術後経過 子宮内膜症に対するビカルタミドの影響を考慮し、投薬を中止した。前立腺癌の根治治療として2017年3月に、後腹膜鏡下前立腺全摘除術を施行した。術後3年経過し、画像上明らかな子宮内膜症の再発を認めていない。なお、術後に施行した内分泌検査では、遊離型テストステロン 9.3 pg/ml (正常値: 8.5 pg/ml 以上)、エストラジオール 44 pg/ml (男性の正常値: 15 ~ 35 pg/ml)、プロゲステロン 0.2 ng/ml (男性の正常値: 0.88 pg/ml 以下) であった。PSA は 0.2 ng/ml 以下で推移している。

考 察

子宮内膜症とは、子宮内膜類似組織が子宮内膜以外の部位に発生し、性成熟期女性の約10%、閉経後女性の2 ~ 5%に認められる頻度の高い疾患である¹⁾。子宮内膜

症はエストロゲン依存性疾患であるが、特に女性生殖器以外に発生するものを、一般的に異所性子宮内膜症と診断する²⁾。その発生メカニズムについては、①子宮内膜組織が月経血の逆流で子宮外に迷入し生着する、②子宮の外に存在していたミュー管遺残物が増殖する、③体腔上皮がエストロゲンの作用で子宮内膜に化生する、④血行性やリンパ行性および播種性に子宮内膜が転移する、などの仮説が提唱されている²⁾。

本来、女性に特有の疾患であるが、男性にも極めて稀に子宮内膜症が発生することが報告されている。我々が検索し得る限り、これまで海外文献を含めて17例の報告しか認めていない。本症例は18例目であり、そのまとめを **Table 1** に示す^{3)~18)}。

発症年齢は27～83歳（中央値68歳）、腫瘍のサイズは長径0.7～9.0 cm（中央値3.0 cm）であった。疼痛や肉眼的血尿、腫瘍触知を主訴として受診された症例が11例、他疾患の画像検査で偶発的に発見された症例が2例、受診契機が不明であった症例は5例であった。

発生部位については、男性子宮内膜症18例のすべてが、骨盤内の腹膜や膀胱漿膜、精巣周囲の脂肪組織などの限られた領域に発生しており、女性の異所性子宮内膜症のような肺や骨、皮膚などの遠隔臓器には報告されていない。骨盤内の腹膜や膀胱漿膜、精巣周囲は、発生学的にミュー管が消退する領域にあり、ミュー管遺残が起こり得る部位である。女性における異所性子宮内膜症の発生諸説のうち、ミュー管遺残による子宮内膜組織の増殖は、男性においても矛盾しないと考えられる。しかし一方で、同部位は体腔上皮が分布する部位でもあり、体腔上皮の子宮内膜化生に起因することも矛盾しないと考えられる。

18例のうち16例（89%）が、エストロゲン作用が増強するリスク因子を有していた。特に10例は、前立腺癌に対するリン酸エストラムスチンの長期投与歴のある症例であった。その他に、鼠径ヘルニアの手術部位に発生した症例が3例、肝硬変を有していた症例が2例、肥満を有していた症例が2例、スピロラクソンの長期投

Table 1 Reported cases of endometriosis in males

No.	author	age	size	tumor site	Risk factor
1	Oliker and Harris	80	not reported	bladder	estrogen therapy
2	Pinkert et al.	67	not reported	bladder	estrogen therapy
3	Schrodt et al.	73	not reported	bladder	estrogen therapy
4	Scully et al.	not reported	not reported	scrotum	estrogen therapy
5	Scully et al.	not reported	not reported	scrotum	estrogen therapy
6	Beckman	78	not reported	prostate urethra	estrogen therapy
7	Martin and Hauck	83	not reported	lower abdominal wall	estrogen therapy
8	Young and Scully	82	5.0 cm	paratestis	estrogen therapy
9	Tulunay et al.	43	not reported	paratestis	none
10	Giannarini et al.	27	1.7 cm	epididymis	not reported
11	Fukunaga	69	5.2 cm	paratestis	estrogen therapy
12	Simsek et al.	49	8.0 cm	vas deferens	inguinal hernia repair
13	Taguchi et al.	74	3.0 cm	bladder	estrogen therapy
14	Gonzalez et al.	52	2.5 cm	bladder	Cirrhosis, spironolactone use, inguinal hernia repair
15	Zamecnik and Hostakova	46	0.7 cm	tunica vaginalis	Obesity (BMI=31)
16	Jabr and Mani	52	4.5 cm	inguinal area	Cirrhosis, inguinal hernia repair
17	Rei et al.	40	9.0 cm	vas deferens	Obesity (BMI=35.7)
18	Current report	74	2.5 cm	bladder	bicalutamide monotherapy

与歴を有していた症例が1例であった。

リン酸エストラムスチンは、ナイトロジェンマスタードとエストロゲンであるエストラジオールの合剤である¹⁹⁾。鼠径ヘルニアなどの手術瘢痕部における子宮内膜症は、女性においても複数報告されており、炎症性サイトカインの関与で局所的にエストロゲンが増加することが要因と考えられている^{13) 18) 20)}。肝硬変では、肝臓におけるエストロゲンの分解能が低下し、血中エストロゲンが上昇する^{15) 21)}。肥満では、健常人よりも血中エストロゲンが高値となることが報告されており、肥満は女性の異所性子宮内膜症においてリスクの1つと考えられている^{16) 22) 23)}。また、スピロノラクトンは、その代謝産物がエストロゲン作用を有し、女性化乳房などの有害事象を呈することが報告されている^{15) 24)}。以上より、大半の症例において、エストロゲン作用が増強する何らかの要因を有していた。子宮内膜症は、男性においてもエストロゲン依存性に発生および増大する可能性が示唆される。

本症例は、リン酸エストラムスチンの投与歴はなかったが、ピカルタミド単剤投与が子宮内膜症発生の要因となった可能性のある唯一の症例である。本邦においては、前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法として最も汎用されているのはcombination androgen blockade (CAB) 療法であるが、CAB療法のみを長期に施行した患者では、子宮内膜症の発生報告を認めていない。その理由としては、luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist や LH-RH antagonist を併用すると、テストステロンだけでなくエストロゲンも抑制されるためであると考えられる²⁵⁾。一方で、ピカルタミド単剤投与では、前立腺癌患者に対する国内第Ⅱ相試験において、血中テストステロン値と血中エストラジオール値の両者が、ピカルタミドの使用前と比較して有意に上昇すると報告されている²⁶⁾。本症例はピカルタミド単剤投与を長期間行っていたために、血中エストロゲンが上昇し、子宮内膜症の発生および増殖に影響を与えたと思われる。ピカルタミド単剤投与による男性子宮内膜症は、我々が調べた限りこれまでに報告がなく、本症例が第1例目である。

エストロゲンのうち、その主成分であるエストラジオールは、子宮内膜増殖に最も影響するとされる²⁷⁾。しかし、女性では個人差や年齢、月経周期による変動が大きく、子宮内膜症の発生リスクとなる血中濃度は明らかになっていない。本症例では、男性の正常範囲よりやや高値であったが、男性子宮内膜症の過去の症例において血中エストラジオール値が報告されていなかったた

め、男性の子宮内膜症の発生リスクとなる血中エストラジオール値も現時点では不明である。今後は、血中エストラジオール値も含めたさらなる症例の蓄積が必要と思われる。

なお、本症例は先天的なアロマターゼ過剰症を除外していない。ピカルタミドを中止し、子宮内膜症の摘除術を施行後5年経過した時点では、子宮内膜症の再発を認めていないが、テストステロンやエストラジオールについても今後経過観察を継続予定である。

子宮内膜症は、画像検査で特徴的な所見がなく、周囲の浸潤傾向が強いことから、悪性腫瘍との鑑別が困難であることが多い。これまでの報告では、男性子宮内膜症の全症例において、診断と治療を兼ねた手術治療が施行され、最終病理組織検査において子宮内膜症と診断されている。女性では、月経周期に随伴して病変や症状の変動が臨床診断の補助となり得るが、月経を認めない男性においては症状の変動は認めず、病理組織診断以外で悪性腫瘍と鑑別を行うことは困難である。組織生検については、女性の異所性子宮内膜症において正診率が低いとされており²⁸⁾、診断および治療目的の手術を選択されることが多い。男性においても生検の有用性は低いと思われる。

男性子宮内膜症において、現時点で術後再発や転移の報告は認めていないが、長期的な予後についての報告は認めないため、再発や転移を来す可能性については不明である。女性における異所性子宮内膜症は、再発や遠隔転移、悪性転化が報告されており²⁹⁾、男性においても注意が必要と思われる。男性においてエストロゲン作用が増強し得る治療を行う場合は、子宮内膜症が発生する可能性があることを念頭におく必要がある。

結 語

前立腺癌に対するピカルタミド内服中に子宮内膜症を認めた1例を経験した。

文 献

- 1) Adamson, G. D. et al.: Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J. of Endometriosis*. **2**: 3-6, 2010.
- 2) 片岡秀隆・他: 特異部位の子宮内膜症の臓器特異性と組織発生. *日エンドメトリオーシス会誌*. **31**: 102-109, 2010.
- 3) Olikier, A. J. and Harris, A. E.: Endometriosis of the bladder in a male patient. *J. Urol*. **106**: 858-859,

- 1971.
- 4) Pinkert, T. C. et al.: Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer*. **43**: 1562-1567, 1979.
- 5) Schrodt, G. R. et al.: Endometriosis of the male urinary system: A case report. *J. Urol.* **124**: 722-723, 1980.
- 6) Scully, R. E. et al.: Smooth-muscle differentiation in genital tract disorders. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **105**: 505-507, 1981.
- 7) Beckman, E. N. et al.: Endometriosis of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* **9**: 374-379, 1985.
- 8) Martin, J. D. Jr. and Hauck, A. E.: Endometriosis in the male. *Am. Surg.* **51**: 426-430, 1985.
- 9) Young, R. H. and Scully, R. E.: Testicular and paratesticular tumors and tumor-like lesions of ovarian common epithelial and Mullerian types. A report of four cases and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.* **86**: 146-152, 1986.
- 10) Tulunay, O. et al.: Clear cell adenocarcinoma of the tunica vaginalis of the testis with an adjacent uterus-like tissue. *Pathol. Int.* **54**: 641-647, 2004.
- 11) Giannarini, G. et al.: Cystic endometriosis of the epididymis. *Urology*. **68**: 203, 2006.
- 12) Fukunaga, M. et al.: Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* **208**: 59-61, 2012.
- 13) Simsek, G. et al.: An unusual cause of inguinal hernia in a male patient: endometriosis. *Gut Liver*. **6**: 284-285, 2012.
- 14) Taguchi, S. et al.: Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer. *Int. J. Urol.* **19**: 964-965, 2012.
- 15) Gonzalez, R. S. et al.: Endomyometriosis ("Uterus-like mass") in an XY male. *Int. J. Surg. Pathol.* **22**: 421-426, 2014.
- 16) Zamecnik, M. and Hoštáková, D.: Endometriosis in a mesothelial cyst of tunica vaginalis of the testis: report of a case. *Cesk. Patol.* **49**: 134-136, 2013.
- 17) Jabr, F. I. and Mani, V.: An unusual cause of abdominal pain in a male patient: endometriosis. *Avicenna J. Med.* **4**: 99-101, 2014.
- 18) Rei, C. et al.: Endometriosis in a man as a rare source of abdominal pain: a case report and review of the literature. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* (<https://doi.org/10.1155/2018/2083121>)
- 19) Minato, A. et al.: Efficacy of estramustine phosphate according to risk classification of castration-resistant prostate cancer. *Med. Oncol.* **29**: 2895-2900, 2012.
- 20) Maia, H. Jr. et al.: Role of inflammation and aromatase expression in the eutopic endometrium and its relationship with the development of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. **8**: 647-658, 2012.
- 21) Baker, H. W. G. et al.: A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Q. J. Med.* **45**: 145-178, 1976.
- 22) Camran, N. et al.: Laparoscopic management of bowel endometriosis: predictors of severe disease and recurrence. *JSLS*. **15**: 431-438, 2011.
- 23) Schneider, G. et al.: Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **48**: 633-638, 1979.
- 24) Lock, M. et al.: What's old is new again. Spironolactone and heart failure. *Can. Fam. Physician*. **45**: 2621-2622, 1999.
- 25) 阿部令彦・他：閉経前乳癌に対する LH-RH agonist (ICI 118,630,Zoladex) の臨床効果 前期第 II 相試験. *乳癌の臨*. **7**: 447-454, 1992.
- 26) 古武敏彦・他：前立腺癌に対するビカルタミド (Casodex) の前期第 2 相試験. *泌尿紀要*. **42**: 155-168, 1996.
- 27) Bulun, S. E. et al.: Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol. Cell. Endocrinol.* **248**: 94-103, 2006.
- 28) Kinkel, K. et al.: Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur. Radiol.* **16**: 285-298, 2006.
- 29) Abbott, J. A. et al.: The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum. Reprod.* **18**: 1922-1927, 2003.

THE FIRST CASE OF ENDOMETRIOSIS OF THE BLADDER DURING
BICALUTAMIDE MONOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER : A CASE REPORT

KEIKO IWAKUMA, AKINORI MINATO,
IKKO TOMISAKI AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

MICHIKAZU TERADO AND HISATO INATOMI

Department of Urology, Munakata Suikokai General Hospital, Munakata, Japan

JUN AKIBA

Department of Pathology, Kurume University Hospital, Kurume, Japan

Abstract:

A 74-year-old man had been taking bicalutamide for localized prostate cancer for five years. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a tumor of 2.5 cm in size with multilocular cystic findings on the dome of the bladder. We performed laparoscopic tumor resection under the diagnosis of malignant tumor of the bladder wall. The histopathological diagnosis was endometriosis of the bladder. No recurrence has been observed during the three years since surgery. Male endometriosis is extremely rare. We review 18 cases of male endometriosis reported in the literature. (Nishinohon J. Urol. **82** : 550-555, 2020)

key words : endometriosis, bladder, prostate cancer, bicalutamide
