

初診時に腹膜播種を伴った若年性膀胱癌の一例

別府湾腎泌尿器病院泌尿器科¹⁾ 大分医療センター泌尿器科²⁾ アルメイダ病院泌尿器科³⁾

大分大学医学部腎泌尿器外科学講座⁴⁾

甲斐博宜^{*1)}・河野香織²⁾・秋田泰之¹⁾・山崎六志¹⁾・平井健一³⁾

秦 聡孝⁴⁾・佐藤文憲¹⁾・三股浩光⁴⁾

(受付日: 2021 年 4 月 29 日, 受理日: 2021 年 6 月 18 日)

抄録:

症例は 35 歳, 女性。主訴は排尿時痛, 肉眼的血尿。繰り返す膀胱炎の精査にて膀胱鏡および画像検査を施行したところ, 膀胱後壁から頂部にかけて壁外への進展が疑われる腫瘍が認められた。ダグラス窩にも結節が認められ, 腹膜播種と考えられた。

経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の病理結果は尿路上皮癌, T2 以深であった。膀胱癌 cT4N0M1 として化学療法を行うも効果なく, 局所症状コントロール, QOL 改善目的に骨盤内全摘出術 + 回腸導管造設術 + 人工肛門造設術を行った。初診時に腹膜播種を伴う若年性膀胱癌は稀である。若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿. 84: 76-79, 2021)

キーワード: 腹膜播種, 膀胱癌, 尿路上皮癌, 初診時, 若年性

緒 言

膀胱癌は加齢に伴って, その罹患率が上昇することが知られており, 本邦では 50 歳以上で全膀胱癌の 94.9% を占め, 若年での発症は稀である¹⁾。若年性膀胱癌の特徴として low grade, low stage が多いとされている^{2)~4)}。今回我々は, 初診時に腹膜播種を伴う若年性膀胱癌の症例を経験したので報告する。

症 例

患者 35 歳, 女性

主訴 排尿時痛, 肉眼的血尿

家族歴 父親が糖尿病, 母親が出血性脳梗塞

既往歴 特記事項なし。

生活歴 飲酒, 喫煙なし。化学薬品暴露歴なし。

現病歴 20XX-1 年 12 月 4 日に肉眼的血尿, 排尿時痛が出現し近医泌尿器科を受診。出血性膀胱炎の診断にて内服加療され, 症状は一旦改善。

20XX 年 1 月 10 日に症状が再燃し, 同院再受診。膀胱鏡にて後壁から頂部に向け乳頭状の広基性腫瘍が認められた。CT, MRI でも同部位に壁肥厚が認められ, 同

年 1 月 16 日に精査加療目的に当科紹介受診。

入院時現症 身長 155 cm 体重 45.5 kg。表在リンパ節触知せず。胸腹部理学的所見なし。

検査所見 WBC 7590/ μ L, RBC 432 $\times$ 10⁴/ μ L, Hb 13.0 g/dL, Plt 27.8 $\times$ 10⁴/ μ L, TP 7.29 g/dL, Alb 4.06 g/dL, AST 17 U/L, ALT 12.2 U/L, LDH 188 U/L, T-bil 0.29 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 104.4 mEq/L, CRP 0.21 mg/dL

尿沈渣 (初診時) WBC 50-99/HPF, RBC 50-99/HPF

尿沈渣 (再診時) WBC 50-99/HPF, RBC 30-49/HPF

尿細胞診 Class III

膀胱鏡所見 (Fig. 1) 後壁から頂部にかけて乳頭状の広基性腫瘍が認められた。

画像所見 (Fig. 2) 骨盤部 MRI (T1WI 造影あり) では膀胱頂部から後壁に 66 $\times$ 66 $\times$ 64 mm 大の造影効果のある境界不明瞭な腫瘍が認められ, 中心部は造影効果がなく壊死 (▷) が疑われた。小腸との交通が疑われた (►)。ダグラス窩には 14 $\times$ 14 mm 大の ring 状の造影効果を認める結節 (*) が認められ, 播種が疑われた。

CT では, 上記以外の遠隔転移は認められなかった。

臨床経過 20XX 年 2 月 2 日に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した。病理結果は invasive urothelial carcinoma, high grade pT2 以深。

免疫染色では GATA3 (+), p63 (+), uroplakin (+)

* 〒 874-0023 別府市北石垣深町 851 番地
TEL 0977-66-4111, FAX 0977-67-5727

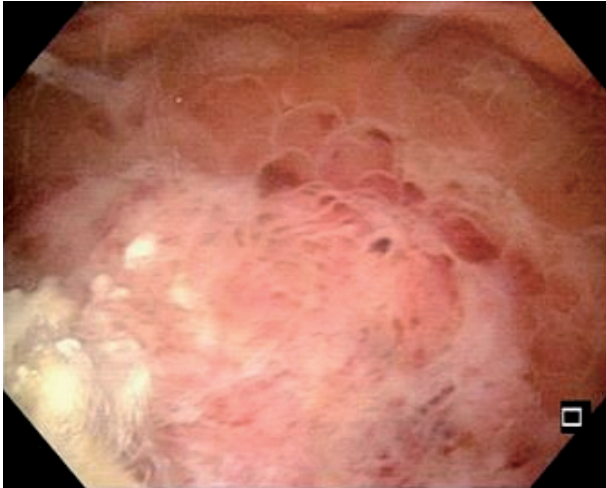
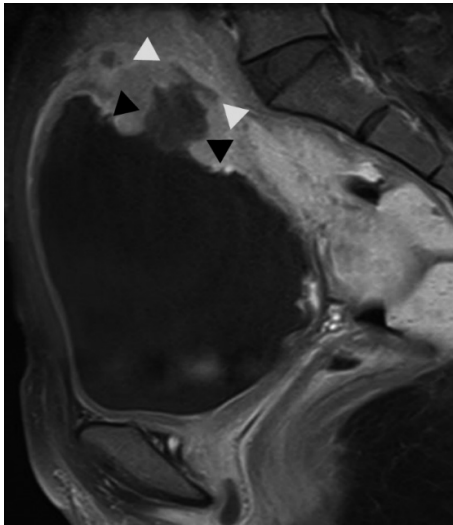
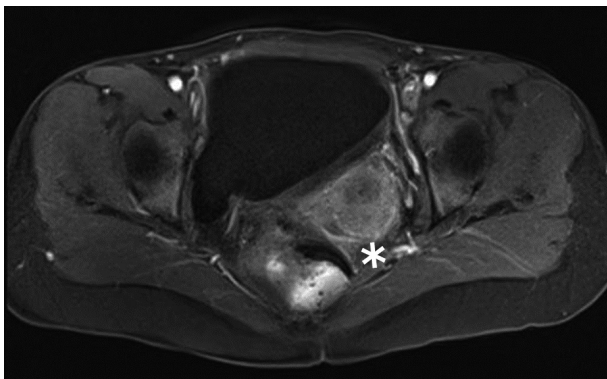


Fig. 1 Cystoscopy shows a papillary broad-based tumor.



a



b

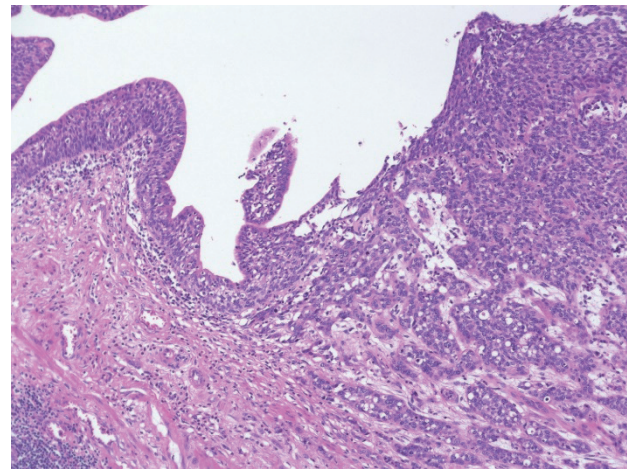
Fig. 2 MRI (T1WI, Gd +): a) A tumor extends from the posterior wall to the top of the bladder (▶) and a bladder-small intestinal fistula exists (▷). b) A disseminated mass is present in the Douglas fossa (*)

のため、尿路上皮由来腫瘍が疑われた。

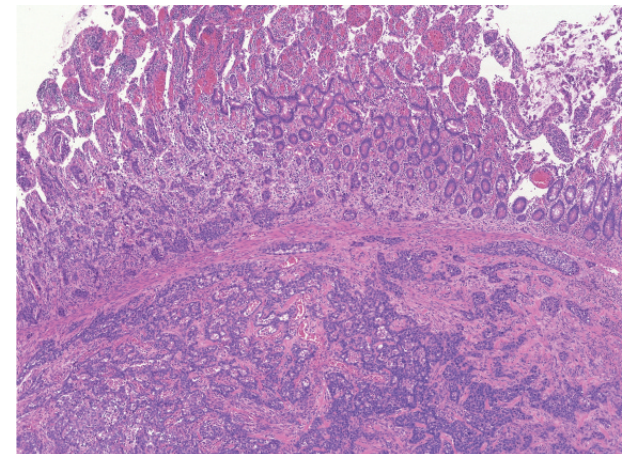
3月1日より膀胱癌 cT4N0M1 と診断し GC 療法 (gemcitabine 1000 mg/m² (days 1,8) + cisplatin 70 mg/m² (day 2)) 1 コース目を開始。

3月22日よりGC療法2コース目を開始したが、膀胱タンポナーデの発症、膀胱小腸瘻が顕在化し中止。全身状態が安定後に、局所症状コントロール、QOL改善目的に手術の方針となった。5月7日に骨盤内亜全摘出術 (膀胱、子宮、直腸、S状結腸、回腸一部) + 人工肛門造設術 + 回腸導管造設術を施行したが明らかに腫瘍の残存が認められた。

病理組織所見 (Fig. 3)invasive urothelial carcinoma (high grade G3 > G2) pT4 (回腸, S状結腸浸潤) N0 (両側骨盤リンパ節 0/49) M1 (ダグラス窩)。



a



b

Fig. 3 HE staining (a, b): a) (100x) Tumor cells continuously proliferate and invade the epithelium accompanied by dysplasia. b) (100x) Tumor cells invade the small intestinal mucosal surface.

臨床的に残存病変ありと判断し、Pembrolizumab を投与する方針となった。

術後経過 食事摂取可能となったところで、追加治療可能と判断し Pembrolizumab 200 mg の投与を 2 コース行った。しかし、腹膜播種の増悪があり、全身状態悪化、治療継続困難となり 20XX 年 8 月 6 日に永眠された。

考 察

膀胱癌は 60~70 歳台に最も多くみられる疾患であり本邦の統計¹⁾では 30 歳未満 0.3%, 40 歳未満では全膀胱癌の 1.1%とまれな疾患である。膀胱癌診断時に遠隔転移を来している割合は、全膀胱癌のうち 1.7%と低率であった。その内訳はリンパ節転移が 24%, 次いで肺が 17%, 骨が 17%, 肝が 8%であり、腹膜播種を伴った症例の報告はなかった。

青木ら³⁾がまとめた 30 歳未満の報告例によると、異型度は記載のあった 82 例のうち G1 が 39.0% (32/82), G2 が 42.7% (35/82), G3 が 6.0% (5/82) と低悪性度が多い傾向にあった。病期は記載のあった 54 例のうち、pT2 以上は 0.4% (2/52) であった。

Lara ら⁴⁾は、若年成人 (15~39 歳) は low grade, low stage が多い一方で、人種/民俗学的、経済学的格差が生存率に影響を及ぼすと報告している。

Yossepowitch ら⁵⁾が 40 歳以下 (n = 74), 65 歳以上 (n = 75) の膀胱癌を比較した報告では診断時の病理結果について 40 歳以下の群は low grade 48.7% (36/74), High grade 51.3% (38/74), 65 歳以上では low grade 30.7% (23/75) high grade 69.7% (52/75) と、若年者に低悪性度が多かった。深達度に関して有意差は認められなかった。7 年間で膀胱全摘除術を要した症例は 40 歳以下の群で 23% (17/74), 65 歳以上の群で 54.7% (41/75) と若年者で膀胱全摘除術を要した症例は少ない。術後病理結果は 2 群間で差がなかった。若年者は比較的良好な経過をたどることが多い傾向にあるが、症例が少なく結論を出すことが難しく、65 歳以上と比較して予後に大差はないと報告している。

遺伝子変異の面では、Linn ら⁶⁾は 30 歳以下の膀胱癌患者では p53 遺伝子の過剰発現が認められるが、臨床的エンドポイントとの関連は指摘できなかったと報告している。

一方、Im ら⁷⁾は若年性膀胱癌の症例では HRAS 変異や FGR3 遺伝子融合が多く認められる傾向にあり、それらの症例は予後が良好であり、若年者以外の症例でも同様の遺伝子変異が認められる症例は予後が良い傾向にあ

ると報告している。

今回の症例は、膀胱癌の局所浸潤に伴う、膀胱タンポナーデ、小腸膀胱瘻のコントロールが困難な状態であった。化学療法を行ったが、結果的に局所症状の進行が認められた。一般的に Stage 4 膀胱癌では単独治療としての膀胱全摘除術は推奨されていないが、局所症状コントロール、QOL 改善目的に手術を行った。術後は食事摂取可能となり、疼痛も軽減した。

2008 年に進行性尿路上皮癌に対して GC 療法が保険適応となり、2017 年に Pembrolizumab が KEYNOTE-045 試験⁸⁾を基に保険適応となった。今回我々も、GC 療法後に進行した膀胱癌に対して Pembrolizumab を使用したが、残念ながら十分な効果が得られなかった。最近、EV-301 試験⁹⁾にて白金製剤ベースの化学療法および PD-1/PD-L1 阻害薬使用後の 3rd line として Antibody-Drug Conjugate である Enfortumab Vedotin が生存期間を延長したとの報告があり、今後のさらなる治療法の発展に期待したい。

若年性膀胱癌は一般的には予後良好とされている一方で、他年齢層と同様に低分化浸潤癌を示すこともある。症例数が少なく、一概に予後良好と判断することは難しい。若年者であっても今回のような Stage 4 症例もあることを念頭に置き、繰り返す膀胱炎、難治性膀胱炎症例は画像検査等を考慮する必要がある¹⁰⁾。

結 語

今回、初診時に腹膜播種を伴った若年性膀胱癌の症例を経験した。

文 献

- 1) Japanese Urological Association: clinical statistical studies on registered bladder cancer patients in Japan 1998.17, Tokyo, 5-7, 2002.
- 2) 阿部宏一・藤川直也・他: 若年性膀胱尿路上皮癌の 1 例. 泌尿器外科 **26**: 471-473, 2013.
- 3) 青木悠介・平松一平・他: 若年性膀胱尿路上皮がんの 3 例. 泌尿器外科 **30**: 1045-1-48, 2017.
- 4) Lara, J. et al.: Determinants of survival in adolescents and young adults with urothelial bladder cancer: results from the California Cancer Registry. J. Urol. **196**: 1378-1382, 2017.
- 5) Yossepowitch, O. and Dalbagni, G.: Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. J. Urol. **168**: 61-66, 2002.

- 6) Linn, J. F. et al.: The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J. Urol.* **159**: 1493-1496, 1998.
- 7) Im, S. W. et al.: Genomic landscape of young-onset bladder cancer and its prognostic implications on adult bladder cancer. *Cancers.* **12**: 307, 2020.
- 8) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Eng. J. Med.* **876**: 1015-1026, 2017.
- 9) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. **384**: 125-1135, 2021.
- 10) 高岡栄一郎・小島崇宏・他: 肺・肝転移を伴った若年性膀胱移行上皮癌の症例. *泌尿器外科* **16**: 683-686, 2003.

A YOUNG PATIENT SUFFERING FROM ADVANCED BLADDER CANCER WITH PERITONEAL DISSEMINATION AT FIRST VISIT: A CASE REPORT

HIRONORI KAI, YASUYUKI AKITA, MUTSUSHI YAMASAKI AND FUMINORI SATO

Department of Urology, Beppu Bay Urology Hospital, Oita, Japan

KAORI KAWANO

Department of Urology, Oita Medical Center, Oita, Japan

KEN-ICHI HIRAI

Department of Urology, Almeida Hospital, Oita, Japan

TOSHITAKA SHIN AND HIROMITSU MIMATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

Abstract :

A 35-year-old woman complained of painful urination and gross hematuria. Cystoscopy showed an invasive bladder tumor extending from the posterior wall of the bladder to the top of the bladder. In addition, CT revealed a nodule in the Douglas fossa, which was thought to be peritoneal dissemination. The pathological result of transurethral resection of the bladder tumor was urothelial carcinoma, pT2 or higher. After the introduction of systemic chemotherapy, subtotal pelvic resection, ileal conduit urinary diversion and colostomy were performed for palliative purposes. Cases of young patients suffering from advanced bladder cancer with peritoneal dissemination at first visit are extremely rare.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 76-79, 2021)

key words : peritoneal dissemination, bladder cancer, urothelial carcinoma, first visit, young
