

前立腺癌に対し3次元原体照射後に前立腺部尿道に局限して 尿路上皮癌をきたした1例

宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野

植野 堯*・藤井将人・高森大樹・寺田直樹・向井尚一郎
賀本敏行

(受付日: 2022年3月31日, 受理日: 2022年4月26日)

抄録:

78歳, 男性。5年前に前立腺癌に対し3次元原体照射(3D conformal radiation therapy; 3DCRT)の既往があり, 治療後は再発無く経過していた。2017年10月に肉眼的血尿が出現し, 膀胱鏡検査にて放射線性膀胱炎と診断した。2カ月後に血尿の増悪と尿閉, 意識障害にて当院へ救急搬送された。血液検査で高度腎機能障害とWBC, CRPの著明な上昇を認めた。超音波検査で両側の水腎症を認め, 膀胱鏡検査で膀胱内に充満した凝血塊を認めた。凝血塊を除去し, 尿道バルーンの留置及び抗生剤の投与を行い炎症反応は改善したが, その後会陰部痛や尿道からの排膿が出現した。CT検査にて前立腺膿瘍と診断し, 経尿道的前立腺切除術(Transurethral resection of the prostate; TURP)によるドレナージを施行した。前立腺部尿道に充満する壊死組織を認めたが, 膀胱内に明らかな異常所見を認めなかった。病理組織検査は高異型度尿路上皮癌の診断であり, 病変は前立腺部尿道に局限し膀胱内に明らかな悪性所見を認めなかった。その後胸腹部CTにて多発肺転移, 膀胱壁外浸潤, 前立腺部尿道への再発を認め, 患者は緩和ケアを希望し入院71日目に永眠された。前立腺癌に対する3次元原体照射は膀胱癌発生リスクを上昇させないとされるが, 前立腺部尿道に原発する尿路上皮癌は非常に稀であり, 本症例は二次癌の可能性が高いと思われる。前立腺癌への放射線治療後に生じた血尿は尿路上皮癌の可能性も考慮し精査すべきである。(西日泌尿, 84: 578-582, 2022)

キーワード: 前立腺癌, 3次元原体照射, 尿路上皮癌, 二次癌

緒 言

前立腺癌に対する3DCRTや強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy; IMRT), 小線源療法において膀胱癌発生リスクは有意に上昇しないとされている。今回我々は前立腺癌に対する3DCRT後に前立腺部尿道に局限して発生した尿路上皮癌の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 78歳, 男性

主訴 肉眼的血尿, 尿閉, 意識障害

既往歴 5年前に前立腺癌(initial PSA 6.86 ng/ml, cT2aN0M0, Gleason score 4 + 4 = 8)に対して内分泌療

法及び放射線療法を施行(3DCRT, 70 Gy)。その後生化学的再発無く経過。2年前に肉眼的血尿が出現し, 尿細胞診で悪性疑いと診断, 膀胱・尿道ファイバーで膀胱内に発赤病変を指摘された。同部位を含めた膀胱ランダム生検及び両側逆行性尿路造影検査・尿細胞診検査を施行されるも明らかな悪性所見は指摘されなかった。以降膀胱・尿道ファイバー及び尿細胞診にてフォローしていたが悪性を疑う所見は認めなかった。

現病歴 2017年10月, 肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱・尿道ファイバーにて膀胱頸部から前立腺部に放射線性粘膜変化を認め, この部位からの出血と診断した。止血剤にて保存的に経過観察していたが, 徐々に血尿が増悪, 尿閉をきたし, さらに意識障害を伴い, 前受診から2カ月後に当院へ救急搬送された。

入院時検査所見 血液検査: WBC 18620/ μ l, Hb 10.0 g/dl, PLT 28.7×10^4 / μ l, ALB 2.35 g/dl, AST 9 IU/l, ALT 23 IU/l, LDH 323 IU/l, BUN 157.9 mg/dl,

* 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
TEL 0985-85-2968, FAX 0985-85-6958
E-mail: takashi_ueno@med.miyazaki-u.ac.jp

Cre 19.84 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 6.6 mEq/l, Cl 98 mEq/l, CRP 18.62 mg/dl, PT-INR 1.86, APTT 42.0 sec, PSA 0.36 ng/ml (2017年10月時) 尿所見：血尿グレード4であったが、凝血塊除去後グレード1に改善した。超音波検査：両側の水腎症を認めた。膀胱鏡検査：膀胱内は凝血塊で充満していた。

入院後経過 凝血塊を除去した後、持続灌流による尿管管理を目的として経尿道的にバルーンを留置し、急性細菌性尿路感染症に対しセフトリアキソンの投与を開始した。白血球数、CRPなどの血液データは改善傾向となったが、入院3日目から会陰部痛が出現し増悪した。抗生剤をレボフロキサシンへ変更したが6日目より尿道バルーン脇から膿の排出を認め、培養にて表皮ブドウ球菌が検出された。尿路の状況を確認するために、造影CTを撮像したところ、前立腺部尿道にガスを含んだ不整に造影される組織を認めた (Fig. 1 A, B)。またこの時前立腺には外科的操作を加えていないにも関わらず、バルーンカテーテルのカフが前立腺部に容易に移動するため、同部位が膿瘍化し脆弱になっている可能性が考え

られた。気腫性前立腺炎・前立腺膿瘍を疑いTURPに準じた経尿道的ドレナージと膀胱瘻造設を行った。このとき前立腺部尿道は白く脆い壊死組織様の物質で充満していたが、膀胱内に腫瘍を含む明らかな病変は認めず、切除組織は壊死組織であった (Fig. 2)。経尿道的ドレナージ後、感受性のあるスルバクタム／アンピシリンの投与を行い、会陰部痛やWBC、CRPなどの採血データは一時改善したが、術後10日目から次第に増悪したため、再びCTを撮像したところ前立腺部に不均一な低吸収域を認め、膿瘍の再燃が疑われた (Fig. 1 C, D)。このため再度、膿瘍部を搔爬する目的で経尿道的ドレナージ (TURP) を施行した。前立腺部は前回と同様に白色の組織で充満していたが、切除組織を採取し、膀胱の生検も併せて行い、病理組織学的検査を施行した。また、この時PSAは0.01 ng/ml以下であった。

病理学的所見 著しい好中球浸潤を伴う壊死組織を背景に、豊富な細胞質と異型の強い大きな核をもつ腫瘍細胞が増殖・浸潤しており、一部乳頭状構造も認めた。免疫染色はCK7 (+), GATA3 (+), PSA (-), PSMA (-)

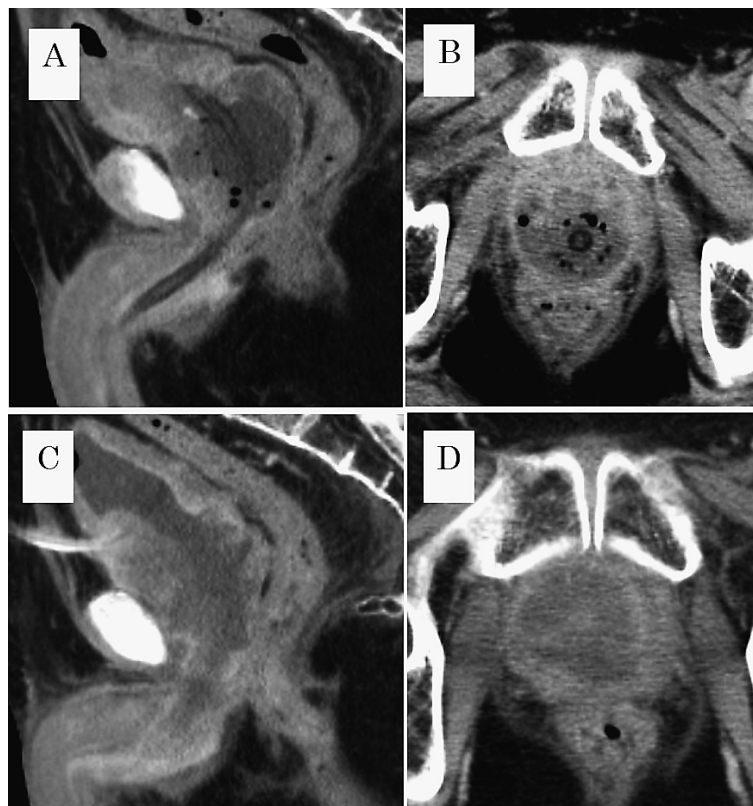


Fig. 1 A and B: Enhanced CT shows irregularly enhanced prostate and parenchymal gas, suggesting emphysematous prostatitis and abscess. C and D: Appearance of enhanced CT after five days from initial TURP. Relapse of prostatic abscess is considered.

の結果であり、高異型度の尿路上皮癌が示唆されるとの結果であった。また、腫瘍の増殖は前立腺部尿道に局限しており、膀胱の組織中には認めなかった (Fig. 3)。

尿路上皮癌の診断から 10 日後に行った病勢評価目的の胸腹部 CT 検査では多発肺転移、膀胱壁外浸潤、前立腺部尿道への再発を認めた (Fig. 4)。多発肺転移や膀胱壁外浸潤の所見は、入院 6 日目の CT では認められなかった。急速に進行する尿路上皮癌に対し、積極的な治療を希望されず Best Supportive Care の方針となり、入院 71 日目に永眠された。

考 察

前立腺部尿道に局限して尿路上皮癌が発生することは非常に稀であり、本邦では 2003 年に森川ら¹⁾が 50 例を集計し、その後山内ら²⁾、甲藤ら³⁾、三浦ら⁴⁾、玉田ら⁵⁾、丸山ら⁶⁾、洪ら⁷⁾の症例報告と自験例 1 例の 57 例が報告されている。前立腺部原発尿路上皮癌の定義は 1) 膀胱癌の前立腺部への浸潤、2) 前立腺部での再発、3) 多中心性の尿路上皮内癌の 3 つが否定され、明らかに前立腺

部に原発していることとされる⁸⁾。本症例では尿路上皮癌の既往はなく、膀胱内に明らかな腫瘍性病変を認めなかったことから前立腺部尿道原発尿路上皮癌と診断した。主訴は排尿困難、頻尿が最も多く、次いで血尿、排尿時痛が多いとされる¹⁾。

前立腺癌を有する患者において経過中に膀胱癌を罹患するリスクは 1.85 倍とされ、この要因として 1) 選択バイアス、2) 遺伝子学的関連性、3) 前立腺癌治療の影響が考えられている⁹⁾。これらのうち、3) 治療の影響によるものとして放射線治療による二次癌が挙げられる。かつて前立腺癌に対して行われていた 2 次元照射は膀胱癌のリスクを 2.97 倍に上昇させるが、現在主流となっている 3DCRT や IMRT、小線源療法では膀胱癌の発生のリスクは有意に上昇しないとされる¹⁰⁾。前立腺癌への放射線治療後に膀胱に発生した二次癌は high grade, high stage であることが多く、その理由として血尿等の症状が放射線性出血性膀胱炎と扱われ診断が遅れやすいためとされる¹¹⁾。

本症例は前立腺癌に対する 3DCRT の治療歴があり、

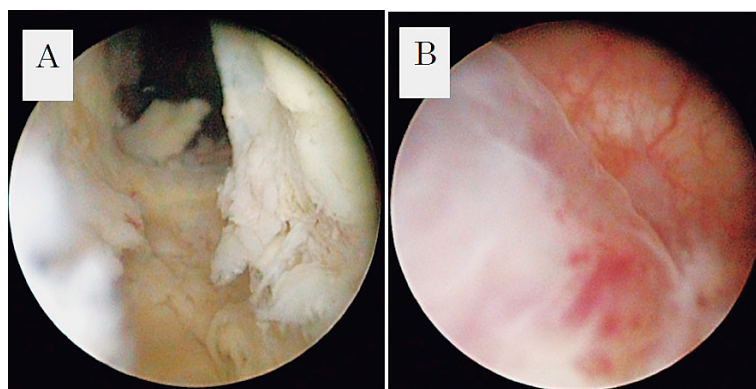


Fig. 2 (A) Cystoscopic appearance is shown. The prostatic urethra is filled with white necrotic material. (B) No obvious irregular mucosa was found in bladder.

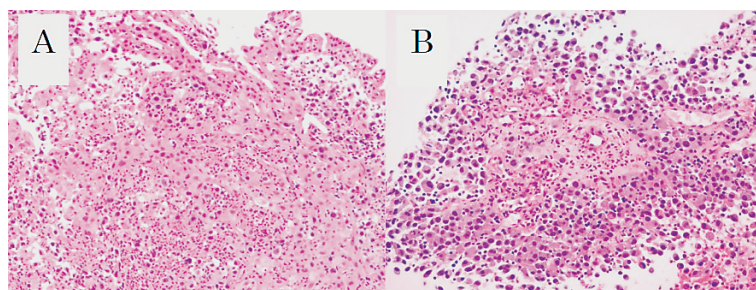


Fig. 3 (A): Tumor cells with eosinophilic cytoplasm and atypical nuclei infiltrate in the stroma and with marked neutrophil infiltration. $\times 200$ (H-E staining), (B): Focally, small papillary architecture is observed. $\times 400$ (H-E staining)

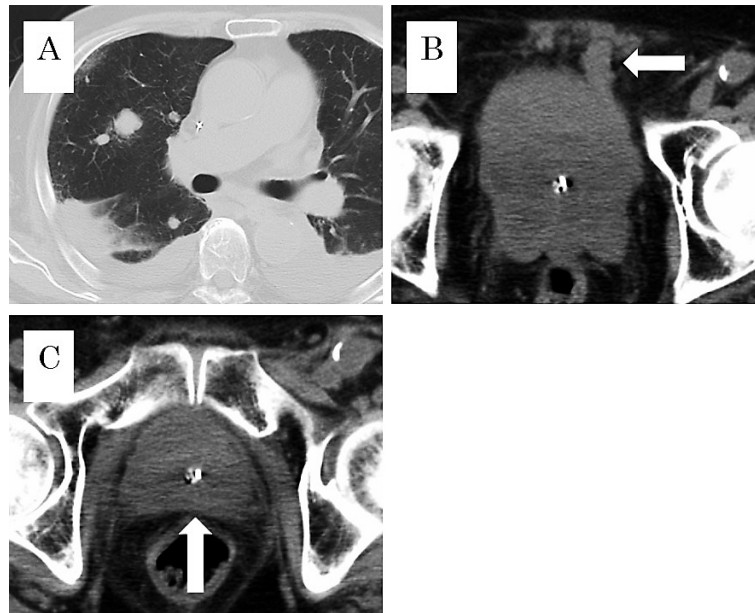


Fig. 4 CT shows (A) multiple lung metastases, (B) extravesical infiltration and (C) the recurrence of tumor in the prostate urethra.

Table 1 Diagnostic reliability of radiation-induced cancers following radiotherapy for malignant neoplasms (citation and modification from Reference 12).

Reliability		Criteria			
		Histological type	Organ of origin	Latent period	Site of origin
A (High)	1	different	different	more than 5 years	within the irradiated region
	2	different	same		
B (Medium)	1	same	different	more than 5 years	within the irradiated region
	2	same	different		
C (Low)	1	same	same	more than 5 years	within the irradiated region
	2	same	same		

照射範囲内である前立腺部尿道に局限した尿路上皮癌を認めた。前立腺部尿道原発尿路上皮癌は非常に稀であることから3DCRTとの関連性が示唆されるが、臨床的に放射線治療による2次癌か否かの判定は難しい。診断基準は報告者によって必ずしも一定していないが、酒井らの確信度による分類 (Table 1) が明確である¹²⁾。本症例は一次癌が腺癌、二次癌は尿路上皮癌であり、どちらも前立腺原発で、二次癌は放射線治療から5年経過した後に照射野内に発生している。以上より同分類にて確信度 A2 に相当し、二次癌である可能性は十分に考えられる。3DCRT や IMRT 後に前立腺部尿道に局限した尿路上皮癌は我々が調べ得た限りでは報告がなく、非常に珍しい症例と思われる。

結 語

前立腺癌に対し3DCRT後に前立腺部に局限して尿路上皮癌をきたした1例を報告するとともに若干の文献的考察を行った。前立腺癌への放射線治療後に生じた血尿は尿路上皮癌の可能性も考慮し精査すべきである。

文 献

- 1) 森川弘史・他：前立腺原発移行上皮癌の1例。泌尿紀要。49：357-360, 2003.
- 2) 山内寛喜・他：前立腺に原発した尿路上皮癌の1例。泌尿紀要。52：959-960, 2006.
- 3) 甲藤和伸・他：前立腺原発移行上皮癌の1例。西日泌尿。69：16-19, 2007.

- 4) 三浦徳宣・他：管腔内進展から精嚢浸潤をきたした前立腺原発尿路上皮癌の1例. 日泌尿会誌. **99**: 593-596, 2008.
- 5) 玉田聡・他：肉腫様変化を伴った前立腺尿路上皮癌の1例. 日泌尿会誌. **101**: 698-792, 2010.
- 6) 丸山琢雄・他：MVAC 動注化学療法が著効した前立腺尿路上皮癌の1例. 泌尿紀要. **57**: 255-259, 2011.
- 7) 洪陽子・他：発熱を契機に発見された IL-6 産生前立腺原発尿路上皮癌の1例. 泌尿紀要. **65**: 81-85, 2019.
- 8) Kirk, D. et al.: Transitional cell carcinoma of prostate. Br. J. Urol. **51**: 575-578, 1979.
- 9) Kellen, E. et al.: Occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, the Netherlands and the United Kingdom. Eur. J. Cancer. **43**: 1694-1700, 2007.
- 10) Huang, J. et al.: Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. Radiother. Oncol. **98**: 81-86, 2011.
- 11) Sandhu, J. S. et al.: Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. Br. J. Urol. **98**: 59-62, 2006.
- 12) 酒井邦夫・他：放射線治療後の発がんに関する全国調査成績. 日本医放会誌. **41**: 24-32, 1981.

UROTHELIAL CARCINOMA OF THE PROSTATIC URETHRA AFTER RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

TAKASHI UENO, MASATO FUJII, HIROKI TAKAMORI, NAOKI TERADA,
SHOICHIROU MUKAI AND TOSHIYUKI KAMOTO

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

Abstract:

A 78-year-old male presented to our hospital complaining of gross hematuria with a history of 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for prostate cancer 5 years earlier. Cystoscopic appearance was compatible with radiation-induced hemorrhagic urethritis. Two months later, the patient visited our hospital again with clot retention and disturbance of consciousness. Laboratory examination showed severe renal dysfunction and acute inflammation. Ultrasonography showed bilateral hydronephrosis. We removed the intravesical clot, inserted a transurethral bladder catheter, and initiated treatment with antibiotics. After three days, the patient developed perineal pain and pus discharge from the urethra. Computed tomography (CT) revealed an irregularly enhanced prostate and parenchymal gas, suggesting emphysematous prostatitis and abscess. We drained the prostate by transurethral resection of the prostate (TURP). The prostatic urethra showed necrotic tissue and abscess. No apparent tumor was observed in the bladder. However, after five days, the prostatic abscess relapsed, and we performed transurethral drainage. Pathological findings indicated that the resected specimens of the prostatic urethra contained high-grade urothelial carcinoma. However, there were no malignant findings in the bladder specimens. Ten days following diagnosis, multiple lung metastases and extravesical infiltration of urethral cancer were observed by CT. The patient expired 71 days after admission. It is extremely rare for urothelial carcinoma to develop within the prostatic urethra. Although 3DCRT for prostate cancer does not increase the risk for bladder cancer, this case seems to be secondary carcinoma due to 3DCRT. When hematuria occurs after radiation therapy for prostate carcinoma, the possibility of urothelial carcinoma should be considered.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 578-582, 2022)

key words: prostate carcinoma, 3D conformal radiation therapy (3DCRT), urothelial carcinoma, secondary carcinoma