

前立腺癌に対する密封小線源療法後に発生した 膀胱頸部平滑筋肉腫の1例

国立病院機構熊本医療センター 泌尿器科¹⁾ 熊本泌尿器科病院²⁾

東 俊之介*¹⁾・前田 喜寛¹⁾・山中 達郎¹⁾・近浦 慶太¹⁾・鮫島 智洋¹⁾
銘 苅 晋吾¹⁾・菊川 浩明¹⁾・狩野 武洋²⁾・野尻 明弘²⁾

(受付日: 2022 年 6 月 7 日, 受理日: 2022 年 6 月 16 日)

抄録:

症例は68歳, 男性。近医にて筋層非浸潤性膀胱癌の診断で経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TUR-Bt) が施行され, 再発を繰り返しており, TUR-Bt および BCG 膀胱内注入療法を施行されていた。治療経過中 PSA 値上昇から限局性前立腺癌の診断あり他医紹介され前立腺癌に対して密封小線源療法を施行された。その後排尿障害を主訴に近医再診, 膀胱鏡にて前立腺部尿道から膀胱頸部にかけての腫瘍性病変を認めたため当院紹介受診となった。骨盤部造影 MRI にて膀胱頸部に強い拡散制限を伴う腫瘍認め, 前立腺部尿道浸潤を疑う所見も認めた。造影 CT では膀胱前壁と後壁にも浸潤が疑われた。有意なリンパ節腫大や遠隔転移所見は認められなかった。膀胱鏡所見は前立腺尿道部に放射線治療の影響と思われる新生血管を認め, 前立腺部尿道から膀胱頸部にかけ膀胱内に突出する腫瘍性病変が認められた。そのため同部位に対し TUR-Bt を施行した。病理組織所見は, leiomyosarcoma であった。前立腺癌に対する放射線治療の照射範囲内に発生し, 元々の組織型とは異なる腫瘍のため放射線誘発性腫瘍 (二次癌) の可能性を考えた。明らかな転移所見を認められなかったため膀胱前立腺全摘除術および回腸導管造設術を施行した。現在, 術後3年経過しているが再発を認めていない。

(西日泌尿. 84: 647-651, 2022)

キーワード: 密封小線源療法, 前立腺癌, 膀胱癌, 放射線誘発性平滑筋肉腫

緒 言

一般的に膀胱に発生する平滑筋肉腫は膀胱原発悪性腫瘍の中で稀でありその発生頻度は1%未満とされる。治療としては, 化学療法など薬物療法や放射線治療の効果は乏しく, 積極的な膀胱全摘除術による広範切除が推奨されている。さらに放射線誘発軟部肉腫に関しては肉腫全体の3%を占め, 深在性で高悪性度であることが多く, 通常の軟部肉腫よりも予後は悪く, 平均潜伏期間は10年, 局所再発率は45%と報告されている。診断としては, 画像的に特徴的なものがなく, 画像のみで原発腫瘍の再発でないことを判断することは難しく, 生検などの組織診断が必要とされる。

今回我々は, 前立腺癌に対する密封小線源療法後に発生した放射線誘発性と考えられる膀胱頸部平滑筋肉腫に対して膀胱前立腺全摘除術を施行した症例を経験したので文献的考察も加え報告する。

症 例

患者 68歳, 男性

主訴 膀胱腫瘍の精査

既往歴 膀胱癌, 前立腺癌

家族歴 特記事項なし

現病歴 近医にて筋層非浸潤膀胱癌に対し, 2011年X月にTUR-Btが施行され, 再発を繰り返しており, TUR-Bt, BCG膀胱内注入療法を行いながらフォローされていた。その後限局性前立腺癌の診断にて他医において, 2012年X月に密封小線源療法を施行された。術後近医にてフォローされていたが, 約1年間外来受診を自己中断していた。2018年X月に排尿障害を主訴に近

* 〒860-0008 National Hospital Organization Kumamoto Medical Center 1-5 Ninomaru, Chuo-ku Kumamoto, 860-0008, Japan
TEL +81-96-353-6501, FAX +81-96-325-2519
E-mail: mm1241075@gmail.com

医を受診され、膀胱鏡にて前立腺部尿道から膀胱頸部にかけての腫瘍性病変を認め、精査・加療目的に当科紹介となった。

初診時現症 身長 159.7 cm, 体重 61.8 kg, BMI 24.2 kg/m², 体温 36.1℃, 血圧 102/64 mmHg, 脈拍 75 回/分

初診時検査所見 心電図, 心エコー, 一般肺機能検査において明らかな異常所見認めず

血液一般検査 WBC 8800 / μ l, RBC 459 $\times 10^4$ / μ l, Hb 14.7 g/dl, Plt 27.2 $\times 10^4$ / μ l

血液生化学検査 TP 7.2 g/dl, Alb 4.0 g/dl, Cre 0.59 mg/dl, BUN 16 mg/dl, eGFR 102, T-Bil 0.9 mg/dl, AST 21 U/l, ALT 33 U/l, LDH 210 U/l, ALP 199 U/l, Na 138 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 103 mEq/l, CRP 0.22 mg/dl

腫瘍マーカー PSA 0.12 ng/ml, SCC 1.3 ng/ml, CEA 1.7 ng/ml, CA19-9 4.5 U/ml

尿検査 蛋白 (+), 潜血 (3+), 白血球 (3+), 赤血球 155/HPF, 白血球 942/HPF

画像所見 骨盤部造影 MRI では膀胱頸部に $4.7 \times 4.4 \times 3.5$ cm 大の強い拡散制限を伴う腫瘍病変を認めた (Fig. 1)。また、尿道留置カテーテル前方から左側にも腫瘍病変を認め前立腺部尿道から発生し膀胱頸部に浸潤していると疑われた。胸腹部骨盤造影 CT で膀胱前壁と

後壁に早期相で淡く造影される隆起性病変を認めた (Fig. 2)。また、有意なリンパ節腫大や転移所見は認めなかった。骨シンチでも異常集積を認めなかった。

膀胱鏡所見 前立腺尿道部に浮腫状の粘膜異常を認め、小線源療法の影響と思われる新生血管が認められた。また、膀胱内に突出する結節状腫瘍病変を認めた。

治療経過 入院後前立腺部尿道から膀胱頸部, 前壁, 後壁に認められた非乳頭状腫瘍に対し TUR-Bt を施行した。病理組織学的所見は異型紡錘形細胞の増殖と核分裂像が散見された (Fig. 3)。免疫染色では MIB-1 陽性率は約 70% と高く, vimentin は陽性, α -smooth muscle actin (α -SMA) は陽性であったことから平滑筋肉腫と診断した (Fig. 4)。なお、尿路上皮癌, 前立腺癌の成分は認めなかった。平滑筋肉腫は悪性度が高く, 予後不良であることを考慮し, 膀胱前立腺全摘除術および回腸導管造設術を施行した。術中所見としては小線源療法後でもあり前立腺周囲の癒着が危惧されたが, 特に問題となるような癒着はみとめず手術可能であった (手術時間 6 時間 21 分, 出血量 968 g)。摘出標本においては TUR の癒着を認めたが明らかな残存腫瘍は認めなかった (Fig. 5)。摘出標本の病理組織所見は pT0N0M0 であり, 残存腫瘍を認めなかった。術後の経過は良好であり, 術後 3 年経過しているが再発, 転移の所見は認めていない。

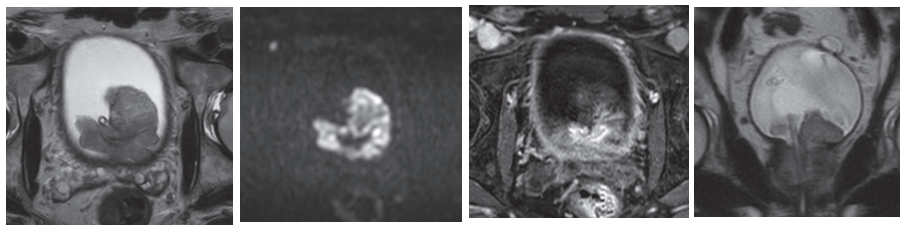


Fig. 1 Contrast-enhanced MRI reveals a mass measuring $4.7 \times 4.4 \times 3.5$ cm in the urinary bladder neck, which clearly shows a high intensity.



Fig. 2 Contrast-enhanced CT reveals a tumor in the anterior and posterior wall of the urinary bladder, which demonstrates slightly poor contrast in the early phase.

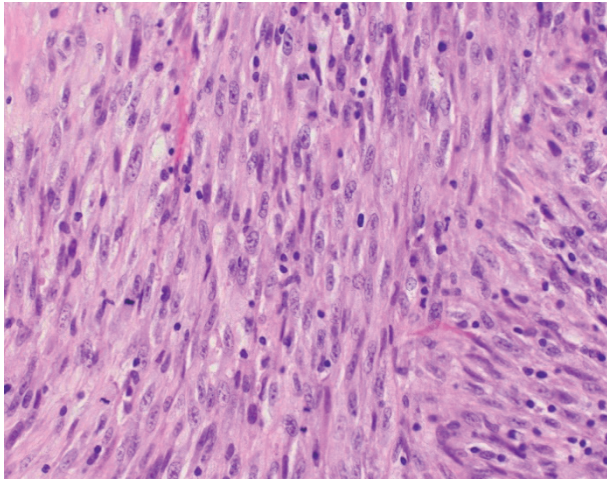


Fig. 3 (HE × 200)
Nuclear fission image reveals that the tumor consists of a proliferation of atypical spindle cells.

考 察

膀胱癌と前立腺癌の重複癌においては前立腺癌に合併する膀胱癌は4%程度であると報告されている¹⁾。また、前立腺への局所放射線療法後の膀胱癌発生については、放射線外照射が発症リスクとして最も高いと報告されている²⁾。また、二次癌の発症リスクは放射線外照射で有意に増加したが、密封小線源治療では増加しなかった^{3,4)}。また、放射線治療から膀胱癌発症までの期間は4～6年であると報告されている⁴⁾。本症例では前立腺癌の密封小線源療法後における膀胱平滑筋肉腫であるが、膀胱に発生する肉腫は膀胱原発悪性腫瘍の中で稀でありその発生頻度は1%未満とされる⁵⁾。ただし、そのうち膀胱平滑筋肉腫は、その他の肉腫（悪性線維性組織球腫、血管肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫等）に比べると比較的頻度が高いとされている^{6,7)}。放射線誘発軟部肉腫の定義としては①3年以上前に放射線治療を受けている、②

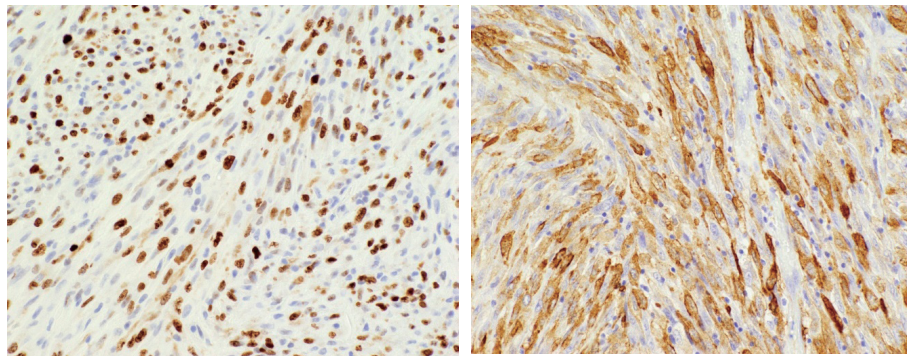


Fig. 4 (MIB-1 × 200、 α -SMA × 200)
Immunohistochemical staining of the resected tissues for MIB-1 and α -SMA.
Most of the atypical spindle cells reveal positive findings for MIB-1 and α -SMA.

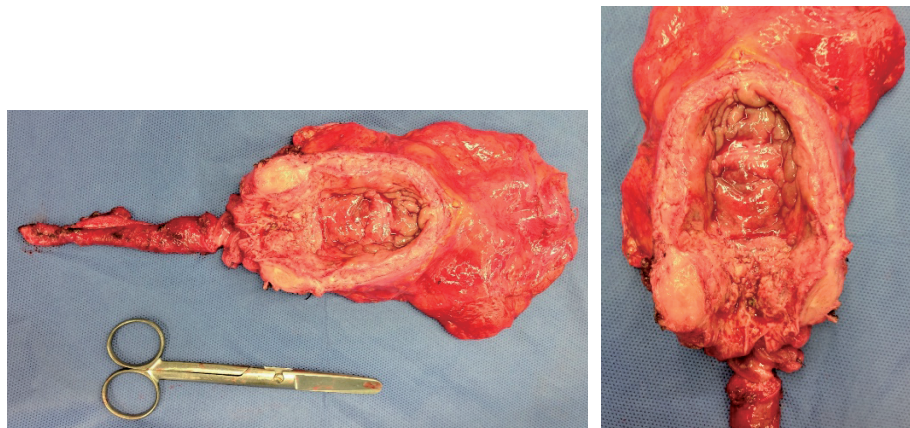


Fig. 5 Surgical specimen shows no residual disease.

放射線治療を行った領域内に発生する肉腫である、③組織型が放射線治療を必要とした原発腫瘍と異なる、などが挙げられる⁸⁾。本症例においては前立腺癌に対する密封小線源療法後6年が経過していること、膀胱頸部と密封小線源療法の照射野の領域内に発生していること、組織型が平滑筋肉腫であることをふまえ放射線誘発性平滑筋肉腫と考えられた。放射線誘発軟部肉腫は、肉腫全体の3%を占め、平均潜伏期間は10年とされ、深在性で悪性度が高いことが多く、局所再発率は45%と通常の軟部肉腫よりも予後は悪いとされる。また、通常の平滑筋肉腫の5年生存率が58%であるのに対し放射線誘発軟部肉腫の5年生存率は17-58%であるとされる⁹⁾。膀胱平滑筋肉腫の予後因子については、①組織学的悪性度^{10,11)} ②脈管浸潤の有無¹²⁾ ③手術時の2cm以上のsurgical margin¹³⁾ ④mitotic index¹⁴⁾ があげられている。一方放射線誘発軟部肉腫の予後不良因子としては腫瘍径が5cm以上、高悪性度、断端陽性とされる⁹⁾。術前診断は画像的に特徴的なものがなく、画像のみで原発性腫瘍の再発でないことを判断することは難しく、確定診断には経尿道的腫瘍生検などの組織診断が必要である^{9,15,16)}。

治療に関しては①外科的治療、②放射線治療、③化学療法と分けられる。外科的治療としては放射線治療の影響で腫瘍と正常組織の境界が不明瞭なため腫瘍辺縁の同定が困難であり、また断端陽性の場合は生存率が半分以上になることから積極的な広範切除が望まれる⁹⁾。放射線治療は一般的に平滑筋肉腫には効果が低いとされる¹¹⁾。さらに放射線誘発軟部肉腫は放射線障害のため高線量の放射線治療を再度行うことは困難なことが多いとされる⁹⁾。平滑筋肉腫における化学療法についてはGYVADIC療法(cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine)やCAP療法(cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin)などが使用される報告が多いが¹⁷⁾、その有効性は確立していない。放射線誘発軟部肉腫も同様に転移例に対してはdoxorubicinを用いた緩和的化学療法を行うことが多いとされる⁹⁾が、効果は限定的である。以上のことより本症例においては膀胱前立腺全摘除術および回腸導管造設術を選択した。手術に際しては、小線源療法は通常の外照射と比較し高線量の放射線が照射されているため、前立腺の周囲組織との癒着が予想されたが、問題となるような癒着は認めなかった。その理由としては外照射に比べ小線源療法は組織内に限局するようにシードを留置するため、シードの近接している部位は高線量となるが、離れた部位の線量は低く抑えられるため、周囲臓器への影響が少なかった

のではないかと考えられた。当院では小線源療法後に再発した前立腺癌の膀胱浸潤に対し膀胱前立腺全摘除術を施行した症例も経験しているが癒着に関しては同様な所見であった。

一般的に全癌患者の60%は経過中に放射線治療を受け、二次癌の発生率は0.45%程度とされ放射線誘発軟部肉腫は稀な腫瘍である。放射線治療後は患者の生存期間が延長するのに伴い、発生頻度も上昇しており治療上の問題となっている³⁾。超高齢社会に突入し前立腺癌の増加に伴い密封小線源療法に関しても今後症例も増加し長期生存により放射線誘発性膀胱平滑筋肉腫の発生頻度も上昇する可能性があり、治療法の確立も含め今後長期にわたる症例蓄積が必要であると考えられる。なお我々が調べうる限り本邦におけるこのような症例及び治療経過の報告は文献上これまで例がなく、本邦第1例目と思われる。

結 語

小線源療法後に発生した放射線誘発性膀胱平滑筋肉腫の1例を経験した。放射線誘発性膀胱平滑筋肉腫は通常の軟部肉腫よりも予後は悪いとされており、本症例において膀胱全摘除術の結果残存腫瘍は認められなかったが、今後も引き続き長期間の厳重経過観察が必要であると考えられる。

文 献

- 1) 湯村 寧・他：膀胱癌と前立腺癌の重複癌についての臨床的検討。泌尿紀要 52: 255-258, 2006.
- 2) Chrouser, K. et al.: Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J. Urol. 174: 107-110, 2005.
- 3) Wallis, C. J. D. et al.: Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016 Mar 2; 352: i851.
- 4) Liauw, S. L. et al.: Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 66: 669-673, 2006.
- 5) Dahm, P. and Gschwend J. E.: Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. Eur. Urol. 44: 672-681, 2003.
- 6) 小林峰生・他：原発性膀胱肉腫の3例と本邦報告例の検討。日泌尿会誌 74: 111-124, 1983.
- 7) Vogelzang, N. J. et al.: Genitourinary sarcomas

- in adults. In Satoru, Takahashi. et al.: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. pp. 1124-1139, Williams & Wilkins. Baltimore, 1996.
- 8) Arlen, M. et al.: Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. **28**: 1087-1099, 1971.
 - 9) Gladdy, R. A. et al.: Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J. Clin. Oncol.* **28**: 2064-2069, 2010.
 - 10) Lindberg, M. R. et al.: Leiomyosarcoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 34 cases. *J. Clin. Pathol.* **63**: 708-713, 2010.
 - 11) 青柳力夫・他: 経尿道的手術単独治療後に再発し, 急激な病勢進行を来した膀胱平滑筋肉腫の1例. *西日泌尿*. **82**: 373-378, 2020.
 - 12) Messing, E. M. and Catalona, W.: Urothelial tumors of the urinary tract. In: Campbell's Urology, Edited by Walsh, P. C. et al. 7th ed, pp. 2327-2410, Saunders Company, Philadelphia, 1998.
 - 13) Wilson, T. M. et al.: Leiomyosarcoma of the urinary bladder. *Urology*. **13**: 565-567, 1979.
 - 14) Minagawa, T. et al.: Leiomyosarcoma of the urinary bladder in a patient with bilateral retinoblastoma. *Int. J. Urol.* **15**: 548-550, 2008.
 - 15) Wong-You-Cheong, J. J. et al.: Neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. **26**: 553-580, 2006.
 - 16) 西川昌友・他: 膀胱平滑筋肉腫の1例. *泌尿器外科* **24**: 1533-1536, 2011.
 - 17) Spiess, P. E. et al.: Review of the M. D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol. Oncol.* **25**: 38-45, 2007.

LEIOMYOSARCOMA OF THE URINARY BLADDER NECK FOLLOWING BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER: A CASE REPORT

SHUNNOSUKE HIGASHI, YOSHIHIRO MAEDA, TATSUROU YAMANAKA,
KEITA CHIKAUURA, TOMOHIRO SAMEISHIMA, SHINGO MEKARU AND HIROAKI KIKUKAWA
National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, Kumamoto, Japan

TAKEHIRO KANO AND AKIHIRO NOJIRI
Kumamoto Urological Hospital, Kumamoto, Kumamoto, Japan

Abstract:

A 68-year-old man presented with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). The bladder tumor showed local recurrence, so the patient underwent transurethral resection of the bladder tumor and intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy. During the treatment, we observed an elevation of PSA level. A detailed examination was performed and prostate cancer was diagnosed. The patient underwent brachytherapy. After the operation, the patient was followed up in the outpatient clinic; however, the patient discontinued his appointments. Subsequently, the patient visited a local clinic with voiding dysfunction. Cystoscopy showed a mass from the urinary bladder neck to the prostatic urethra. The patient was referred to our department for further examinations and treatment. Radiography revealed that the bladder mass was urothelial carcinoma that extended from the urinary bladder neck to the prostatic urethra; moreover, invasion was found in the anterior and posterior wall of the bladder. The patient underwent transurethral resection of the bladder tumor. Histopathological diagnosis was bladder leiomyosarcoma. Bone scans and CT were also performed to detect possible metastasis. The results obtained revealed no obvious distant metastasis. Thus, total cystectomy and total prostatectomy with ileal conduit were performed. A postoperative histopathological examination revealed no malignancy. The patient has had neither recurrence nor metastasis for 3 years since the operation.

(Nishinohon J. Urol. **84**: 647-651, 2022)

key words: brachytherapy, prostate cancer, bladder tumor, radiation-induced leiomyosarcoma