

播種性骨髄癌症を呈した尿路上皮癌の1例

国立病院機構東広島医療センター泌尿器科

鍵山 義斗*・望月 英樹・西田 健介

(受付日: 2023年3月24日, 受理日: 2023年5月19日)

抄録:

症例は73歳, 男性。肉眼的血尿を主訴に受診。造影CTで左腎盂壁肥厚と腹部大動脈周囲リンパ節腫大を認めた。左腎盂尿細胞診ではurothelial carcinoma (UC), high grade。PET-CTでは全身の骨髄にびまん性の集積。骨髄生検にて尿路上皮癌の骨髄浸潤像を認めた。血液検査所見で貧血, LDH, ALP上昇, 播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation 以下 DIC) 所見を認めた。左腎盂癌 (cT2N2M1), 播種性骨髄癌症 (Disseminated carcinomatosis of the bone marrow 以下 DCBM) と診断した。GC (gemcitabine・cisplatin) 療法を開始。2コース施行した時点でCT上, 傍大動脈リンパ節は消失し, 4コース施行後のPET-CTでは骨髄の集積低下及びリンパ節の集積消失を認め, 一時は化学療法が奏効した。しかしGC療法6コース施行した時点で肺転移の増大を認めたため, ペムプロリズマブに切り替え2コース施行した。しかし肺転移, リンパ節転移増大及び肝転移が出現。全身状態不良のため緩和ケアの方針となり, 治療開始から約9カ月後に永眠した。DCBMは癌の骨髄への浸潤形式がびまん性で, 通常の骨転移と病態が異なる。本症を呈する原発巣は胃癌や前立腺癌で報告されているが, 尿路上皮癌による報告は極めて少なく, 自験例は本邦2例目の報告である。文献的考察を加えて報告する。(西日泌尿. 85: 419-423, 2023)

キーワード: 尿路上皮癌, 播種性骨髄癌症

緒 言

DCBMは固形癌のびまん性骨髄転移によりDICを呈し, 極めて予後不良な病態である。DCBMは胃癌や前立腺癌での報告例がある一方, 尿路上皮癌による報告は極めて稀である。今回我々はDCBMを呈した尿路上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 73歳, 男性

主訴 肉眼的血尿

既往歴 高血圧症, 狭心症, 両側変形性膝関節症

現病歴 20XX年12月肉眼的血尿のため当科初診となった。

検査所見 血液検査ではWBC 6000/ μ l, Hb 10.4 g/dl, Plt 7.7×10^4 / μ l, Alb 2.9 g/dl, AST 51 U/I,

ALT 12 U/I, ALP 331 U/I, LDH 559 U/I, BUN 13.6 mg/dl, Cr 0.97 mg/dl, CRP 12.18 mg/dl, PT-INR 1.14, FDP 13.4 μ g/ml。LDH, ALPの上昇を認めた。急性期DIC診断基準では血小板数3点, FDP1点, 計4点となりDICと診断された。末梢血像では骨髓球, 後骨髓球が確認された。膀胱鏡検査では膀胱内に腫瘍なく, 左尿管口からの出血を認めた。逆行性腎盂造影では明らかな欠損陰影はなかったが, 自然尿細胞診並びに腎盂尿細胞診共にUC high gradeが検出された。造影CT検査で左腎盂壁肥厚及び短径17 mm大の腹部大動脈周囲リンパ節腫大を認めた (Fig. 1)。PET-CT検査ではびまん性に全身の骨髄へ集積を認め, beautiful bone scanを呈した他, 腹部大動脈周囲リンパ節にSUVmax8.2の集積, 右肺S5, S10にSUVmax1.7の集積を認めた (Fig. 2A)。骨髄生検を施行し, 病理検査では赤血球を背景に腫瘍細胞の小集団を多数確認し, 免疫化学染色でCK AE1/AE3 (+), p63 (+), CK7 (+), CK20 (+), Uroplakin III (+)であり, metastatic urothelial carcinomaと診断し, 尿路上皮癌によるDCBMと診断した (Fig. 3)。ECOGのPerformance Status (PS)

*現 松山赤十字病院

〒790-8524 愛媛県松山市文京町1

TEL 089-924-1111, FAX 089-922-6892

は0で良好であった。

治療経過 以上の結果より左腎盂癌 cT2N2M1 及び尿路上皮癌の骨髄転移による DCBM と診断し、20XX+1 年1月より GC 療法を開始した。GC 療法1コース終了時点で DIC score 1 点で DIC を離脱し、以後も DIC は再燃なく経過した。GC 療法2コース終了時点の CT 検査ではリンパ節転移が著明に縮小し、さらに GC 療法4コース終了後の PET-CT では骨髄への集積低下及びリンパ節転移への集積が消失し、肺転移巣も1つを除き集積が消失した (Fig. 2B)。この時点での効果判定は PR で化学療法が奏効していると判断し、GC 療法をさらに継続した。骨髄病変は消失し、骨痛もなく、ビスホスホネート製剤の併用は行わなかった。しかし、GC 療法6コース後の PET-CT で残存した肺転移の増大及び再度骨髄への集積を認め、PD と判断した (Fig. 2C)。LDH,

ALP の推移については、GC 療法1コース施行後 LDH は低下、ALP 775 U/L まで上昇した後、GC 療法4コース終了時点まで共に低下した。2nd line であるペムブロリズマブを開始したが、2コース投与後の CT では多発肺転移に加え、リンパ節腫大の増大及び肝転移出現を認めた。血液検査では LDH は 258 U/L、ALP は 235 U/L まで上昇した。食思不振強く PS も3に悪化し、化学療法継続は困難と判断した。緩和ケアの方針となり、治療開始後9カ月で永眠した。

考 察

今回我々は、本邦2例目となる DCBM を呈した尿路上皮癌の症例を報告した。低分化癌において、LDH、ALP 高値や DIC が認められた場合は、DCBM の併発を念頭に置き、PET-CT による評価や、骨髄生検による

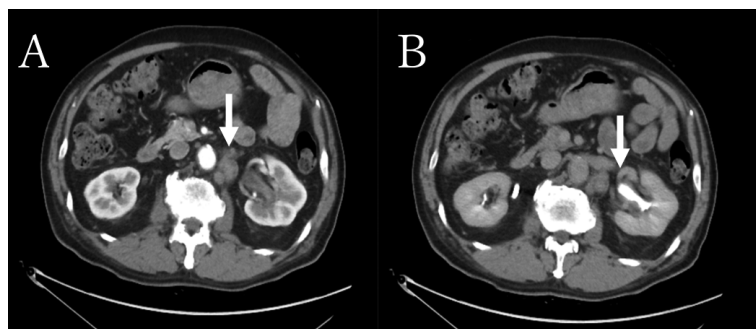


Fig. 1 Enhanced CT shows (A) enlarged paraaortic lymph node and (B) thickening of the wall of the left renal pelvis.

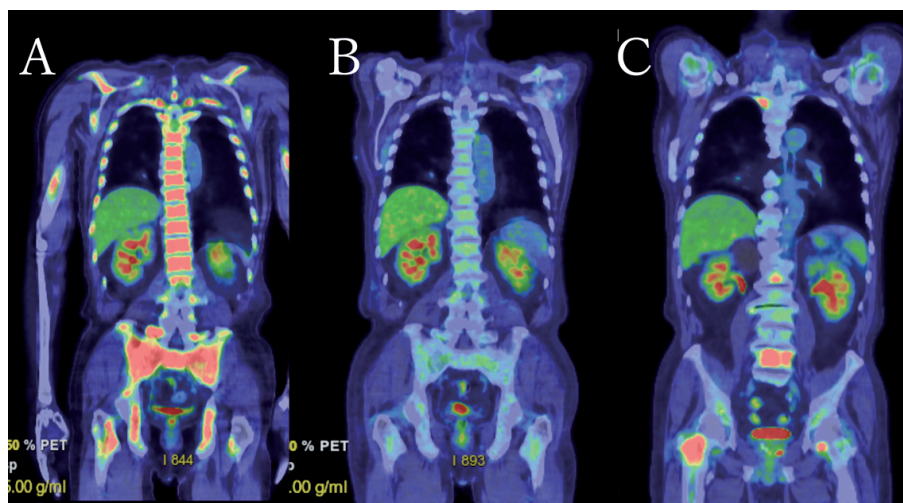


Fig. 2 PET-CT images before and after GC therapy. (A) Images obtained prior to GC therapy show a beautiful bone scan. (B) After the 4th course, bone marrow accumulation had decreased. (C) After the 6th course, abnormal accumulation was observed.

確定診断など積極的な精査を行い、迅速に診断することが大切である。そしてPS良好な早期に化学療法を導入することで一時的にも奏効する可能性があると思われた。

DCBMは悪性固形腫瘍の骨転移の中で、原発巣及び転移巣いずれも結節形成に乏しく、全身の骨髓へびまん性浸潤性に転移をきたす稀な病態である。1936年にVaughan¹⁾がleukoerythroblastic anemiaとして報告している。その後Jarcho²⁾のdiffusely infiltrative carcinomaの概念の元、1979年林ら³⁾がびまん性骨転移40症例を集計し提唱された。原発の多くは胃癌(90%)でその他大腸癌や肺癌、乳癌、前立腺癌にもみられる。尿路上皮癌でDCBMを発症した症例は極めて稀であり、文献を検索する限り、自験例は河野ら⁴⁾に次いで本邦2例目の報告である。組織型は、胃癌の場合低分化腺癌や印環細胞癌が主体である⁵⁾。前立腺癌の場合は湊ら⁶⁾の集計によると、20例中13例において低分化腺癌であった。以上よりDCBMは低分化癌でより併発しやすいと思われる。

臨床症状として腰背部痛、貧血、出血傾向の3主徴を認めるとされる²⁾。自験例では血尿が主訴で受診し貧血を認めたが、疼痛はなく初診時はPS良好であった。

血液検査では貧血、末梢血中への幼若顆粒球あるいは赤芽球の出現、DICまたは最小血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia:MHA)を高率に合併する。また、多くの症例でLDH、ALPが上昇し、末梢血液像で幼若顆粒球あるいは赤芽球の出現を認める²⁾。自験例でもDCBMに特徴的なLDH、ALPの上昇、DIC所見及び末梢血像で骨髓球及び後骨髓球を認めた。LDH、ALPの推移に関しては、自験例ではLDHは治

療後減少、ALPは一過性のフレア現象をみた後低下し⁷⁾、再燃後は共に上昇した。LDH、ALPの推移は治療の経過と相関しており、治療効果判定の一助になると考えられた。

画像所見としては骨シンチにおけるsuper bone scan (beautiful bone scan)が特徴的である⁸⁾。自験例では、PET-CT検査を行い、骨シンチと同様のsuper bone scanの画像が得られた。さらに、化学療法後のDIC改善と相関してPET-CTの集積が改善しており、化学療法導入後の効果判定にもPET-CTは有用であった。本症に対してPET-CT検査を行った報告は他にはなく、今後、本症を疑った場合や治療の効果判定において、積極的に考慮される検査であると思われた。

確定診断は骨髓穿刺または生検にて腫瘍細胞の確認が必要とされる⁹⁾。自験例でも原発巣については、尿細胞診でUCを検出していたことに加えて、骨髓生検で尿路上皮癌の骨髓浸潤が確定診断された。

DCBMの治療は、DICに対する治療ないし抗癌化学療法によりDICから離脱できれば延命に寄与するとの報告が多い。胃癌の場合Kimら¹⁰⁾の報告によると、39人の胃癌に伴うDCBM患者を検討し、生存期間の中央値が無治療群と化学療法群で、それぞれ20日と67日であり、有意差を認めた($p = 0.013$)。前立腺癌ではホルモン療法やドセタキセル投与により、全身状態が回復した報告もある¹¹⁾。自験例では、GC療法を行い、一時的に化学療法が奏効した。DCBMの治療において、早期の化学療法は一定の効果が得られる可能性がある治療法と思われた。自験例ではその後、再燃してからは免疫チェックポイント阻害を施行したが、効果は確認されず、エンホルツマブベドチンを考慮した際には、既にPSが増悪しており適応困難であった。DCBMに対し免疫チェックポイント阻害を使用した症例は自験例の他に報告はなく、今後の症例の集積が待たれる。また、前立腺癌の症例ではビスホスホネート製剤を使用した症例が散見される¹¹⁾。河野ら⁴⁾は尿路上皮癌の症例でビスホスホネート製剤を使用したのが予後の改善は得られなかった。自験例では、初期の化学療法が奏効したため化学療法を継続し、ビスホスホネート製剤は使用しなかった。

DCMBの予後は、極めて不良であり、発症後の平均予後は3.1から4.6カ月とされている^{12,13)}。河野ら⁴⁾の報告でも第20日目に癌死しており、尿路上皮癌におけるDCMBも極めて予後不良であると考察している。自験例でも化学療法が一時的に奏効したもののその後再燃し予後不良であった。

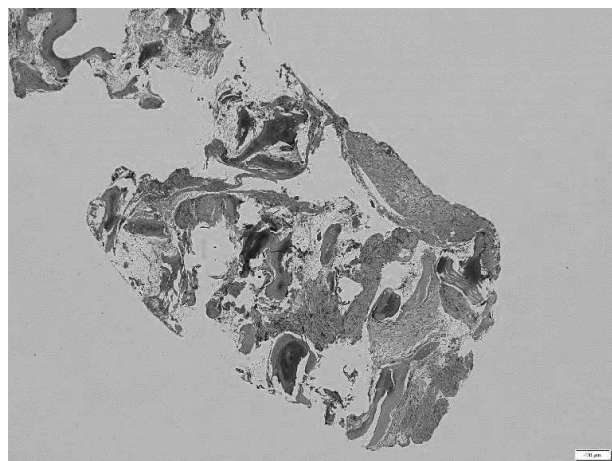


Fig. 3 Histological findings of the bone marrow. Aspiration biopsy revealed diffuse infiltration of carcinoma into the bone marrow.

結 語

DCBM を呈した尿路上皮癌の 1 例を報告する。低分化癌においては、本症の併発も念頭に入れ、早期の診断、化学療法の導入によって一時的にも奏効する可能性がある。

文 献

- 1) Vaughan, J. M.: Leuko-erythroblastic anemia. J. Pathol. Bacteriol. **42**: 541, 1936.
- 2) Jarcho, S.: Diffusely infiltrative carcinoma. A hitherto undescribed correlation of several varieties of tumor metastasis. Arch. Pathol. **22**: 674-696, 1936.
- 3) 林 英夫・他：播種性骨髄癌腫症—転移癌の一病型としての考察並びに microangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について. 癌の臨. **25**: 329-343, 1979.
- 4) 河野 充・他：播種性骨髄癌症を呈した尿路上皮癌の 1 例. 日泌尿会誌. **106**: 114-117, 2015.
- 5) 宮崎真一郎・他：胃癌術後 10 年で発症した播種性骨髄癌症の 1 例. 日臨外会誌. **73**: 1965-1969, 2012.
- 6) 湊のりこ・他：DIC を契機に発見された前立腺癌による播種性骨髄癌腫症の 1 例. 泌尿紀要. **58**: 249-251, 2012.
- 7) 亀田優美・他：ゲフィチニブ投与後にアルカリフォスファターゼ血症減少を呈した原発性肺腺癌の 2 例. 肺癌. **53**: 329-335, 2013.
- 8) 藤井陽一郎・他：骨シンチグラムにて beautiful bone scan を呈した胃癌の播種性骨髄癌症の 1 例. Dokkyo Journal of Medical Sciences. **35**: 113-120, 2008.
- 9) Chernow, B. and Wallner, S. F.: Variables predictive of bone marrow metastasis. Cancer. **42**: 2373-2378, 1978.
- 10) Kim, H. et al.: Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. Oncology. **73**: 192-197, 2007.
- 11) 加藤琢磨・他：播種性骨髄癌腫症を呈した前立腺癌の 2 例. 日泌尿会誌. **102**: 28-33, 2011.
- 12) 篠原健太郎・他：早期胃癌術後 8 年目に播種性骨髄癌症を来した 1 例. 日外科系連会誌. **25**: 887-891, 2000.
- 13) 藤森正博・他：抗男性ホルモン療法にて貧血の著名な改善を得た前立腺癌による骨髄癌腫症. 泌尿器外科. **15**: 771-774, 2002.

DISSEMINATION CARCINOMA OF THE BONE MARROW WITH UROTHELIAL CARCINOMA: A CASE REPORT

YOSHITO KAGIYAMA, HIDEKI MOCHIZUKI AND KENSUKE NISHIDA

Department of Urology, National Hospital Organization
Higashihiroshima Medical Center, Hiroshima, Japan

Abstract :

Dissemination carcinoma of the bone marrow (DCBM) is a diffuse invasion of the bone marrow by cancer cells, whose pathology differs from that of normal bone metastasis. Bone marrow metastases from solid tumors are particularly common in gastric and prostate cancers. Reports of urothelial carcinoma are scarce. Herein, we report only the second case of DCBM in Japan. A review of the literature on DCBM is also presented.

A 73-year-old man presented with the chief complaint of gross hematuria. CT revealed a thickening of the left renal pelvis and peri-aortic lymph node swelling. Left renal pelvis urinary cytology showed high-grade urothelial carcinoma. PET-CT showed diffuse FDG uptake in the bone marrow throughout the body. Bone marrow biopsy revealed a myelo-invasive picture of urothelial carcinoma. Blood examinations at the time of revisit revealed DIC. A diagnosis of left renal pelvis carcinoma cT2N2M1 with DCBM was made.

Chemotherapy comprising a combination of gemcitabine and cisplatin was administered. By the sec-

ond course, the para-aortic lymph nodes had disappeared during CT. By the fourth course, the FDG uptake in the bone marrow had decreased and the lymph nodes had disappeared on PET-CT. However, after six courses of chemotherapy, an increase in lung metastases was observed. Therefore, two courses of pembrolizumab were administered instead. However, the lung and lymph node metastases increased and liver metastases appeared. He died ~ 9 months after treatment initiation.

(Nishinoh J. Urol. **85**: 419-423, 2023)

key words : urothelial carcinoma, disseminated bone marrow carcinoma
