

●症 例

膀胱転移からの出血制御に苦慮した原発性肺腺癌の1例

後藤 昭彦 伊東 猛雄 増田 大輝
向井 豊 山末 まり 門田 淳一

要旨：症例は58歳，男性．原発性肺腺癌（cT4N3M0，stage IIIb）と診断され，化学療法を施行したが多臓器転移をきたした．レジメン変更後は膀胱転移巣のみ増大し，持続性血尿で緊急入院した．膀胱出血のコントロールに難渋したが経動脈塞栓術により止血した．膀胱部分切除術を行い，病理学的に肺癌膀胱転移と確定診断した．肺癌膀胱転移は非常にまれである．また，膀胱転移巣のみ増大した原因として抗癌薬の組織移行性や抗癌薬耐性獲得が関与した可能性が考えられた．

キーワード：肺腺癌，膀胱転移，膀胱出血，経動脈塞栓術

Pulmonary adenocarcinoma, Bladder metastasis, Bladder hemorrhage,
Transcatheter arterial embolization

緒 言

原発性肺癌の膀胱転移は世界的に報告が少ない．今回我々は，膀胱転移巣のみ増大し，膀胱転移からの出血制御に苦慮した原発性肺腺癌の貴重な1例を経験したので報告する．

症 例

患者：58歳，男性．

主訴：血尿，下腹部痛．

既往歴：54歳時 胆石症手術．

喫煙歴：40本/日×38年（20～58歳）．

家族歴：父 前立腺癌．

職業歴：土木業，アスベスト曝露歴なし．

現病歴：2010年2月に近医で上大静脈症候群合併原発性低分化肺腺癌 cT4N3M0，stage IIIb（EGFR 遺伝子変異陰性，免疫染色では TTF-1 部分陽性，CEA，chromogranin A，CD56，SP-A は陰性）と診断され，大分大学医学部呼吸器・感染症内科を紹介され受診した．当初は根治的放射線治療の適応外と判断し，シスプラチン（cisplatin）+ペメトレキセド（pemetrexed）併用療法を2コース行ったが progressive disease（PD）となり，上

大静脈症候群の改善を目指して姑息的胸部放射線照射併用シスプラチン+ビノレルビン（vinorelbine）併用療法を2コース施行した．シスプラチン+ビノレルビン併用療法2コース目にGrade 3の好中球減少が遷延したため，以後の化学療法は中止し，上大静脈ステントを挿入し無治療経過観察とした．stable disease（SD）を保っていたが，2011年12月の全身CTで，右鎖骨上窩リンパ節（SCLN），胃幽門部と膀胱左側壁に転移を認めたためPDと判断し，ドセタキセル（docetaxel）単剤療法を開始した．計6コース施行し，右SCLN，胃転移巣は縮小したが，膀胱転移巣のみ増大し，2012年5月5日，持続性血尿と下腹部痛で緊急入院となった．

入院時身体所見：身長177cm，体重76kg，意識清明，performance status 1，血圧116/67mmHg，脈拍88/min，SpO₂ 96%（room air），体温37.4℃，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸なし．右鎖骨上窩に母指頭大の可動性良好な硬結を触れる．胸部聴診上は心音・呼吸音とも正常．腹部は軟だが下腹部の膨隆があり，下腹部痛を認める．下腿浮腫を認めない．

血液検査所見（表1）：入院当日はドセタキセル外来化学療法の日9であり，骨髄抑制による汎血球減少を認めた．さらに血尿の影響でHbは7.1g/dlまで低下していた．

尿検査：濃血尿のため定性検査，鏡検いずれも施行不能．

胸部X線写真（図1）：右横隔膜の挙上があり，右肺門部に放射線肺臓炎の癥痕陰影を認めた．右上肺野末梢側に境界不明瞭なすりガラス状の結節影を認めた．

連絡先：後藤 昭彦

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

(E-mail: gotsu822@oita-u.ac.jp)

(Received 19 Jul 2013/Accepted 20 Jan 2014)

表 1 入院時採血結果

血算		生化学		凝固	
WBC	1,450/ μ l	TP	6.03 g/dl	PT (%)	84%
Neut.	73.8%	Alb	3.09 g/dl	APTT (%)	75.3%
Lymp.	15.2%	AST	16.1 IU/L	D-dimer	0.5 μ g/ml
Mono.	11%	ALT	16.1 IU/L		
Eos.	0%	LDH	172 IU/L	血清	
Baso.	0%	BUN	18.1 mg/dl	CRP	5.98 mg/dl
RBC	245 \times 10 ⁴ / μ l	Cre	0.95 mg/dl	KL-6	160 U/ml
Hb	7.1 g/dl	Na	131 mEq/L	CEA	1.9 ng/ml
Ht	21.7%	K	4.1 mEq/L	CYFRA	2.3 ng/ml
Plt	9.7 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	99.8 mEq/L		



図 1 右横隔膜の挙上があり、右肺門部に放射線肺臓炎の癍痕陰影を認めた。右上肺野末梢側に境界不明瞭なすりガラス状の結節影を認めた。

胸部 CT (図 2A)：右肺門部に放射線肺臓炎の癍痕陰影を認めた。右上葉末梢側には胸膜陥入像を伴う索状影を認めた。

腹部 CT (図 2B)：膀胱左側壁に径 4.5 cm の腫瘤影があり、その周囲に腫瘍より CT 値の低い領域を認め膀胱内血腫と判断した。両者で膀胱内は充満していた。

入院後経過：膀胱腫瘍からの出血に対し、生理食塩液による持続的膀胱洗浄や 5 日間の放射線療法を施行したが止血しなかった。また、Hb 7.0 g/dl 以上を維持するために、およそ 2 日に 1 回の頻度で赤血球濃厚液 2 単位の輸血を行った。入院 13 日目に、出血の責任血管である左右の膀胱動脈に対する経動脈塞栓術を施行し止血した。その後、再出血のリスクを低下させるため膀胱部分切除術を行った。切除腫瘍の組織診は低分化腺癌 (図 3) であり、TTF-1 部分陽性、SP-A は陰性であった。組織学的特徴が類似しており、免疫染色の染色性も同様であったことから原発性肺腺癌膀胱転移と確定診断した。術後の経過は良好で、ドセタキセル単剤化学療法を再開し、2013 年 3 月現在 SD を維持している。

考 察

本症例は原発性肺腺癌膀胱転移の 1 例であり、その報告は少ない。Bates ら¹⁾によると、1907~1997 年の間に外科切除もしくは剖検にて診断した膀胱腫瘍 6,289 例のうち、二次性膀胱腫瘍は 282 例であった。そのなかで、肺を原発巣とするものは 282 例中 8 例であり、6,289 例の膀胱腫瘍全体の中では 0.13% の頻度である。8 例の組織型の内訳は、扁平上皮癌 4 例、腺癌 1 例、小細胞癌 1 例、不明 2 例であり、本症例は腺癌のため、稀有な症例であると考えられた。

本症例では膀胱出血の制御に難渋したが、最終的に責任血管の動脈塞栓術により止血効果を得ることができた。一般的な膀胱出血の治療としては、薬物療法 [エタンシレート (ethamsylate)、トラネキサム酸 (tranexamic acid) の投与]、持続灌流法・膀胱内注入法 (0.9% 食塩水持続灌流法、1% 硝酸銀膀胱内注入法など)、動脈塞栓術、外科療法などがあげられる。Delgal ら²⁾の報告によると、膀胱もしくは前立腺出血における経動脈塞栓術の止血率は 90% (20 例中 18 例)、また初回治療による止血率は 83.3% (18 例中 15 例) であるとされ、高い確率で効果が期待できる。

また、膀胱転移巣のみ腫瘍縮小が得られなかった点について考察する。表 2 に各薬物のインタビューフォーム記載内容を参考に、ドセタキセル (docetaxel)、パクリタキセル (paclitaxel)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur-gimeracil-oteracil potassium : S-1) のマウスにおける組織移行性を示した³⁾⁴⁾。表 2 中の左の数字は薬剤の血清・組織内濃度を示しており、各値を血清の値で除した血清に対する濃度比を右の括弧内に示している。今回入院時まで使用していたドセタキセルは、肺・リンパ節・胃に比較して、膀胱への組織移行性が相対的に低く、膀胱転移巣のみ腫瘍縮小が得られなかった一因の可能性はある。タキサン系のパクリタキセルも同様に膀胱への組織移行性は低いが、テガフル・



図2 (A) 右肺門部に放射線肺臓炎の瘢痕陰影を認めた. 右上葉末梢側には胸膜陥入像を伴う索状影を認めた. (B) 膀胱左側壁に径4.5 cmの腫瘤影(矢印)があり, その周囲に腫瘍よりCT値の低い領域(矢頭)を認め膀胱内血腫と判断した. 両者で膀胱内は充満していた.

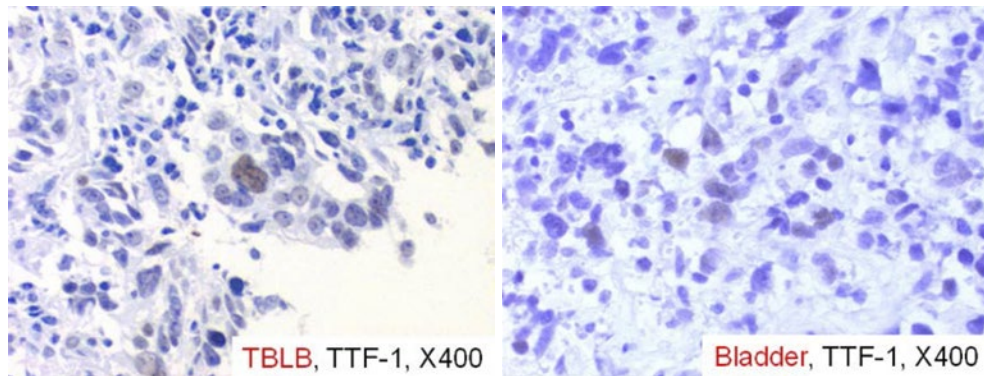


図3 経気管支肺生検検体と切除膀胱検体は両者ともTTF-1染色陽性であり, 組織学的特徴も類似していた.

表2 マウスにおける抗癌剤の組織濃度

	ドセタキセル* (μgEq/g)		パクリタキセル† (μgEq/g)		S-1‡ (μgEq/g)	
	投与30分後	投与24時間後	投与1時間後	投与24時間後	投与1時間後	投与24時間後
血漿	0.25	0.01	18.5	測定感度以下	8.8	0.12
肺	8.9 (35.6)	2.34 (234)	19.3 (1.04)	1.08	4.6 (0.52)	0.35 (2.91)
リンパ節	4.7 (18.8)	2.06 (206)	8.96 (0.48)	0.81	5.2 (0.59)	0.61 (5.08)
胃	5.35 (21.4)	1.65 (165)	12.8 (0.69)	3.63	4 (0.45)	0.31 (2.58)
膀胱	2.92 (11.68)	1.26 (126)	6.23 (0.34)	1.88	6.3 (0.71)	0.48 (4)

*ドセタキセルとして5 mg/kg 単回静脈投与. †パクリタキセルとして10 mg/kg 単回静脈投与. ‡テガフルとして5 mg 単回経口投与.

ギメラシル・オテラシルカリウムの膀胱への組織移行性は高く, 膀胱転移巣には効果を示す可能性があり, 今後の治療選択肢として有望である. さらに, 化学療法によって腫瘍の上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異状況が変化しうることや, 同一腫瘍内でEGFR 遺伝子変異状況が多様性を示す場合があり, EGFR チロシンキナー

ゼ阻害薬への耐性に関与している可能性を Bai ら⁵⁾が報告している. 本症例においても, 各病巣ごと, もしくは病巣内において腫瘍細胞クローンに多様性があり, 膀胱転移巣の腫瘍細胞クローンのみドセタキセル耐性であった可能性も考えられた.

今回我々は, 原発性肺腺癌膀胱転移というまれな症例

を経験した。貴重な症例と思われたためその概要を報告した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Bates AW, et al. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000; 36: 32-40.
- 2) Delgal A, et al. Outcome of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *J Urol* 2010; 183: 1947-53.
- 3) 江角凱夫, 他. ラットにおける ^{14}C -paclitaxel の体内動態 (第 2 報) —単回および反復投与後の組織内分布—. *基礎と臨* 1994; 28: 707-18.
- 4) 増田啓年, 他. 新規抗悪性腫瘍薬 S-1 の各配合成分の体内動態 (第 2 報) ラットにおける S-1 単回投与時の各配合成分の分布および蛋白結合. *薬物動態* 1997; 12: 301-21.
- 5) Bai H, et al. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status among patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3077-83.

Abstract

Intractable bladder hemorrhage caused by bladder metastasis in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma

Akihiko Goto, Takeo Ito, Taiki Masuda, Yutaka Mukai, Mari Yamasue and Jun-ichi Kadota
Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

A 58-year-old man was diagnosed as pulmonary adenocarcinoma (cT4N3M0, stage IIIb). Although he underwent first-line chemotherapy, multiple metastases were found thereafter. Only a bladder metastasis enlarged after second-line chemotherapy, and he was hospitalized for control of continuous bladder hemorrhaging. Although the bladder hemorrhaging was intractable, it was controlled by transcatheter arterial embolization. He underwent partial cystectomy afterward, and the resected bladder specimens demonstrated metastases from the pulmonary adenocarcinoma. A bladder metastasis from pulmonary adenocarcinoma is very rare. As a cause of only a bladder metastasis enlargement, we considered a possibility of the pharmacokinetic drug concentration difference of each organ or the tumor cell heterogeneity about drug resistance.