症例報告

大腸・小腸を用いた代用膀胱（Indiana pouch）内に発生した大腸癌の1例

上田 有紀¹⁾ 森川 充洋¹⁾ 五井 孝憲¹⁾ 藤本 大裕¹⁾
 澤井 利次¹⁾ 小練 研司¹⁾ 村上 真¹⁾ 廣野 靖夫¹⁾
 飯田 敦¹⁾ 山口 明夫¹⁾

¹⁾福井大学第一外科

症例は77歳の男性で、1990年に膀胱癌に対して膀胱全摘+Indiana pouch造設術を施行した。2012年7月に血尿を認め、CTでIndiana pouch内に隆起性病変、リンパ節転移、多発肝転移を認めた。Indiana pouch内の腫瘍からの生検で大腸高分化腺癌と診断された。遠隔転移を伴う大腸癌であり、まずmFOLFOX6+bevacizumab療法を6クール施行した。化学療法後に原発巣およびリンパ節転移、肝転移の縮小を認め、Indiana pouch摘出術+尿管皮膚瘻造設を施行した。以降、化学療法を継続中である。Indiana pouch内に発生した大腸癌の報告は現在までに自験例を含めて11例のみであり、非常にまれである。若干の文献的考察を含めて報告する。

キーワード：Indiana pouch, 大腸癌

はじめに

尿路再建に腸管を利用することは、1852年に尿管S状結腸吻合術が発表されて以来、150年以上の歴史があり、尿路再建後の腸管腺癌の発生報告が散見される¹⁾。そのうち、膀胱全摘後の大腸・小腸を用いた代用膀胱であるIndiana pouch内に発生した大腸癌の報告は非常にまれである。今回、我々は膀胱全摘術後22年目にIndiana pouch内に発生した大腸癌に対して化学療法施行後、手術を行った症例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：77歳，男性

主訴：血尿

既往歴：高血圧，68歳時に右肺癌に対して右下葉切除術を施行。

嗜好歴：アルコール 機会飲酒，タバコ 20本/日×35年，20年前から禁煙中。

現病歴：1990年に膀胱癌（T1a, 1y1, v (+), N (-)）に対して膀胱全摘+Indiana pouch造設術（Fig. 1）を施行した。術後は再発なく経過し、近医通院中であった。2012年7月に血尿が出現し、精査のCTでIndiana pouch内の隆起性病変、腹腔内リンパ節腫大、肝臓内の多発腫瘍を指摘された。Indiana pouch内の隆起性病変からの生検でtubular adenocarcinomaが検出され、当科紹介となった。

身体所見：身長163.3 cm，体重67.5 kg。結膜に貧血，黄疸なし。腹部は平坦・軟で，圧痛なし。腫瘍も触知せず。上下腹部正中に手術痕あり，臍右に代用膀胱開口部あり。

血液検査所見：WBC 10,400/ μ l, RBC 450×10^4 / μ l, Hb 14.7 g/dl, Ht 42.2%, Plt 21.6×10^4 / μ l, Na 143 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 106 mEq/l, BUN 16 mg/dl, Cr 0.91 mg/dl, TP 7.6 g/dl, Alb 4.2 g/dl, T-Bil 1.4 mg/dl, I-Bil 1.2 mg/dl, AST 27 U/l, ALT 28 U/l, LDH 244 U/l, CK 133 U/l, AIP 214 U/l, γ -GTP 31 U/l, CRP 4.6 mg/dl. 軽度の炎症反応上昇を認めた。腫瘍マーカーは, CEA 28.8 ng/ml, CA19-9 248.0 U/ml と上昇していた。

膀胱鏡検査所見：Indiana pouch 内に境界明瞭な隆起性病変を認めた (Fig. 2)。生検結果は, tubular adenocarcinoma (tub1>tub2) であった。

胸腹部 CT 所見：Indiana pouch 頂部に腹壁浸潤を伴う壁肥厚を認めた (Fig. 3)。回結腸動脈周囲に腫大したリンパ節が数個あり, 右腎門部に造影効果のある腫瘤を認めた。肝臓内には 3~10 mm 大の転移巣を 7 か所認めた (Fig. 4)。腹水, 腹膜転移, 肺転移は認めなかった。

臨床経過：colon cancer, A, type 1, T4b (SI：腹壁), N2, M1b (H2：grade C, LYN), Stage IV と診断した。遠隔転移を伴う大腸癌であり, 化学療法を行う方針とした。mFOLFOX6+bevacizumab (以下, BV と略記) 療法を 6 クール施行した (BV は 4 クールのみ施行)。化学療法開始後から徐々に腫瘍マーカーは低下し, 6 クール終了後には全て正常化した。

膀胱鏡検査所見 (化学療法後)：腫瘍の隆起部分は平坦化し, 著明に縮小していた (Fig. 5)。

胸腹部 CT 所見 (化学療法後)：原発巣およびリンパ節, 右腎門部の腫瘤の縮小を認めた。しかし, 原発巣の腹壁への浸潤は残存していた (Fig. 6)。肝転移巣は, 全て縮小し, 確認できるのは 2 個のみであった (Fig. 7)。

以上の検査結果より, 腫瘍は縮小傾向で, 新規病変の出現も認めないため, 手術の方針とした。

手術所見：Indiana pouch 頂部に腹壁浸潤を伴う腫瘍を認めた。腹腔内は高度の癒着を認めたが, 右結腸切除術 (D3 郭清) を行う形で血管処理をし, 浸潤した腹壁も含めて代用膀胱切除を施行後, 尿管皮膚瘻を造設した。術中エコーを用いて肝臓内の検索を行ったが, 明らかな腫瘍は指摘されず, 肝切除は施行しなかった。

Fig. 2 Pouchoscopy (pre-chemotherapy). A tumor is detected in an Indiana pouch and biopsy of specimens led to the diagnosis of colon cancer adenocarcinoma (tub1).

Fig. 3 Abdominal enhanced CT (pre-chemotherapy) shows raised lesions in the Indiana pouch (arrow).

Fig. 4 Abdominal enhanced CT (pre-chemotherapy) shows multiple metastases (arrow).

摘出組織肉眼的所見：Indiana pouch 頂部に腹壁浸潤を伴う 4.7 cm×3.3 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 8)。ゾンデは両側の尿管に通してあり、腫瘍の位置は、両側の尿管吻合部から離れていた。

病理組織学的検査所見：腫瘍部分には、moderately differentiated tubular adenocarcinoma (tub2) の増殖を認め、腹壁まで浸潤していた (Fig. 9)。尿管開口部ならびに剥離面には明らかな腫瘍は認めなかった。主リンパ節一つに転移を認めた。腎門部の腫瘍も tub1 と診断され、腹膜播種であった。

以上より、最終診断は colon cancer, 4.7×3.3 cm, A, type 1, tub2, T4b (SI：腹壁), int, INFb, ly2, v1, N3 (1/16), M1b (H2：grade C, P1), Stage IV であった。術後は創部感染症を合併したが、抗生剤投与および洗浄にて軽快した。術後 7 週目より化学療法として mFOLFOX6 療法を開始した。3 クール目施行時にオキサリプラチンによると思われる infusion reaction が出現したため、mFOLFOX6 療法の継続は困難と判断し、ロイコボリン/テガフル・ウラシルの内服へと変更し、術後 10 か月無再発生存中である。

考 察

尿路再建に腸管を利用することは、1852 年に尿管 S 状結腸吻合術が発表されて以来、150 年以上の歴史

Fig. 5 Pouchoscopy (post-chemotherapy) shows a tumor scarring.

Fig. 6 Abdominal enhanced CT (post-chemotherapy) shows reduction of the tumor in the Indiana pouch (arrow).

Fig. 7 Abdominal enhanced CT (post-chemotherapy). Multiple liver metastases are reduced.

Fig. 8 A large 4.7×3.3 cm tumor (arrows) develops in a segment of the ascending colon. Tumor has invaded into the abdominal wall.

Fig. 9 Histological examination demonstrates moderately differentiated tubular adenocarcinoma (tub2) that invades into the abdominal wall.

Table 1 Summary of cases of colorectal cancer occurring in an Indiana pouch

No	Author	Year	Age	Sex	Chief complaint	Time between creation of the Indiana pouch (years)	Treatment	Outcome and follow-up
1	Lisle ⁵⁾	2000	76	M	hematuria	6	Operation	No recurrence at 6 months
2	Gazzaniga ⁶⁾	2000	73	M	difficulty with catheterization	2	Operation	No recurrence at 9 months
3	L'Esperance ⁷⁾	2001	72	F	hematuria	5.5	Operation	—
4	Uesugi ⁸⁾	2002	71	M	hematuria	9.5	Operation	No recurrence at 5 months
5	Komai ⁹⁾	2005	63	F	difficulty with catheterization	6	Operation→Chemotherapy	Deceased at 17 months
6	Ho ¹⁰⁾	2007	66	F	hematuria	17	—	—
7	Saito ¹¹⁾	2007	76	F	stomachache	15	Operation (EMR)	No recurrence at 15 months
8	Ikeda ¹²⁾	2010	76	M	difficulty with catheterization	11	Chemotherapy	Deceased at 4 months
9	Jian ¹³⁾	2012	73	F	hematuria	10.5	Operation	No recurrence at 36 months
10	Jian ¹³⁾	2012	77	M	hematuria	9	Operation	Deceased at 3 months
11	Our case		77	M	hematuria	22	Chemotherapy→Operation	No recurrence at 10 months

を持つ。尿路再建術後の腸管腺癌の発生報告は散見されるが、尿路として利用された腸管の発癌性を調べる疫学調査は存在しないため、正確な数は不明である。さまざまな術式がある中で尿管 S 状結腸吻合術では術後の結腸腺癌発生率の上昇が広く知られており、結腸癌の発生リスクは 25～30 歳では 477 倍、55～69 歳では 8 倍高いという報告がある²⁾。動物実験モデルにより尿と糞便の混合が発癌の原因と結論付けられてはいるが、発癌のメカニズムに関してはさまざまな機序の関与が提唱されており、詳細はいまだ明らかになっていない¹⁾。尿管 S 状結腸吻合術以外では、回腸や結腸などの遊離腸管を利用した術式がある。Austin ら³⁾によると、回腸導管の発癌は 7 例であり、そのうち 3 例が腺癌であった。回腸導管は非禁制型尿路変向術の gold standard とされ、世界中で多用されている術式であり、その中での発現頻度としては低いと思われる。また、代用膀胱では、回腸のみを利用した代用膀胱に発生した癌の報告は 1 例のみであった⁴⁾。それに比べ、Indiana pouch や結腸代用膀胱、尿禁制型パウチなどの結腸を利用した代用膀胱に発生した癌の報告は 10 例以上あるとされる³⁾。報告症例数が異なるのは、正確な疫学調査が存在しないことも原因と考えるが、回腸に比べて結腸本来の発癌性が高いことも原因の一つと推察される。このため、尿路再建に結腸を用いた場合には、大腸腺癌発生を念頭に置いて定期的な検査を行う必要がある。

PubMed (1950 年から 2013 年 3 月まで) にて「Indiana pouch」, 「colon cancer」, 医中誌 Web (1983 年から 2013 年 3 月まで) にて「Indiana pouch」, 「大腸癌」をキーワードに検索したところ、Indiana pouch 内に発生した大腸腺癌の報告は現在までに自験例を含めて 11 例の報告を認めるのみであった (Table 1)^{5)~13)}。11 例の報告例をまとめると、年齢は 63～77 歳 (中央値 73 歳)、膀胱癌術後 2 年～22 年 (中央値 10 年) の経過を経て大腸腺癌を発症していた。主訴は血尿が 7 例と最も多く、その他は導尿困難が 3 例、腹痛が 1 例であり、全例とも症状の出現後に検査を施行し癌が発見されていた。深達度は、SM が 2 例、MP 以深が 8 例であり、報告のあった 7 例中 4 例に遠隔転移を認め、症状を有してからでは癌が進行している場合が多く、早期での症状の発現率は少ないと考えられた。

診断は、尿細胞診や尿路造影、CT、膀胱鏡が施行されていた。尿細胞診にて、腺癌細胞を認め確定診断に至った症例もあるが、Indiana pouch 内の尿にはさまざまに変性した腸上皮細胞、移行上皮細胞、白血球、大腸菌等の細菌など多数の成分を認めるため、判定に苦慮し、複数回の検査を要した例も見られた。一方、膀胱鏡では、直接 Indiana pouch 内を観察し生検の施行が可能であること、さらに Indiana pouch 内の腫瘍が大腸粘膜または尿管結腸吻合部から発生したかの鑑別が治療方針の選択のうえで重要であり、診断と治療に最も有効な検査であると考えられる。Indiana pouch の入口部は非常に狭く通常のファイバーは通過できず、これまでは検査困難であった。しかし、近年では高画質の細径ファイバーが開発されており、スクリー

ニング検査が容易に可能な環境となっている。

治療は、記載のあった10例では手術および化学療法が施行されていた。手術は9例（うち2例は化学療法を併用）であり、化学療法単独は1例のみであった。術式としては、内視鏡的粘膜切除術が1例、開腹手術が8例（代用膀胱全摘7例、代用膀胱部分切除1例）であった。遠隔転移を有する進行大腸癌は自験例を含めて4例であった。予後の記載は9例にあり、期間は3～36か月で、中央値は9か月であった。

自験例では、発見時に肝転移およびリンパ節転移を認める進行癌であったが、通常の大腸癌と同様、分子標的治療薬を用いた化学療法が有効であり、原発巣ならびに転移巣の縮小を認め、手術が施行しえた。手術に関しては、解剖の変位や強度の癒着を認めるものの、通常どおりのリンパ節郭清が施行可能であり、積極的な手術が予後の改善に関与すると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 大山 力, 米山 高弘, 神村 典孝, 大和 隆, 古家 琢也, 萩沢 茂, ほか. 尿路として利用された腸管の発癌性について. *Urology View*. 2007;5(3):86-91.
- 2) Kälble T, Tricker AR, Friedl P, Waldherr R, Hoang J, Staehler G, et al. Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol*. 1990;144(5):1110-4.
- 3) Austen M, Kälble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. *J Urol*. 2004;172(3):831-8.
- 4) Berberian JP, Goeman L, Allory Y, Abbou C, Salomon L. Adenocarcinoma of ileal neobladder 20 years after cystectomy. *Urology*. 2006;68(6):1343.e9-10.
- 5) Lisle D, Cataldo P, Bibawi SE, Wood M. Colonic adenocarcinoma occurring in an Indiana pouch: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):864-7.
- 6) Gazzaniga MS, Turbow B, Ahlering TE, Shanberg AM. Adenocarcinoma in an Indiana pouch urinary diversion. *J Urol*. 2000;163(3):900.
- 7) L'Esperance JO, Lakshmanan Y, Trainer AF, Jiang Z, Blute RD, Ayvazian PA. Adenocarcinoma in an Indiana pouch after cystectomy for transitional cell carcinoma. *J Urol*. 2001;165(3):901-2.
- 8) Uesugi T, Uno S, Hayashi K. Colonic adenocarcinoma associated with dysplastic lesions in an Indiana pouch. *J Urol*. 2002;168(5):2117.
- 9) Komai Y, Kawakita M, Shimada O, Muguruma K, Sakaida N, Matsuda T. Colonic adenocarcinoma and stones in an Indiana pouch. *Int J Urol*. 2005;12:412-3.
- 10) Ho L, Henderson R, Jadvar H. Adenocarcinoma in an Indiana Pouch on PET-CT. *Clin Nucl Med*. 2007;32(1):57-8.
- 11) Saito R, Mishima H, Nishikawa N, Ueda T, Kim CJ. Colonic adenocarcinoma in an Indiana pouch successfully treated by endoscopic mucosal resection. *Int J Urol*. 2007;14:661-2.
- 12) 池田 健一郎, 望月 英樹, 石田 吉樹, 小深田 義勝, 田辺 徹行, 水谷 雅巳. インディアナパウチ内に発生した大腸腺癌. *臨床泌尿器科*. 2010;64(11):849-51.
- 13) Jian PY, Godoy G, Coburn M, Lynch G, Ro JY, Zhai QJ, et al. Adenocarcinoma following urinary diversion. *Can Urol Assoc J*. 2012;6(2):E77-80.

CASE REPORT

Colorectal Adenocarcinoma Occurring in an Indiana Pouch

Yuki Ueda¹⁾, Mitsuhiro Morikawa¹⁾, Takanori Goi¹⁾, Daisuke Fujimoto¹⁾,
Katsuji Sawai¹⁾, Kenji Koneri¹⁾, Makoto Murakami¹⁾, Yasuo Hirono¹⁾,
Atsushi Iida¹⁾ and Akio Yamaguchi¹⁾

¹⁾ First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui

The patient was a 77-year-old man who had undergone total cystectomy and Indiana pouch construction for bladder cancer in 1990. In July 2012, he presented with hematuria, and CT showed raised lesions in the Indiana pouch, lymph node metastasis, and multiple liver metastases. A biopsy of the tumor in the Indiana pouch led to the diagnosis of colon adenocarcinoma (tub1). Because the colorectal cancer was associated with distant metastasis, 6 courses of mFOLFOX6+bevacizumab were administered, thereby resulting in shrinkage of the primary lesion, lymph node metastatic foci, and liver metastatic foci. Thus, surgical removal of the Indiana pouch and cutaneous ureterostomy were performed, and we subsequently continued the chemotherapy. Colorectal cancer occurring in an Indiana pouch is very rare, with only 11 cases, including our case, previously reported. Here, we report our case with a review of the literature.

Key Words: Indiana pouch, colon cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(2):165-171]

Reprint requests: Yuki Ueda First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui
23-3 Matsuokashimoaiduki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, 910-1193 JAPAN

Accepted: September 17, 2014