症例報告

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

四国がんセンター泌尿器科¹⁾, 小田ひ泌尿器科²⁾, 飯尾皮フ泌尿器科³⁾三浦 徳宣¹⁾ 沼田 幸作¹⁾ 白戸 玲臣¹⁾ 橋根 勝義¹⁾
住吉 義光¹⁾ 小田 剛士²⁾ 飯尾 昭三³⁾PRIMARY UROTHELIAL CARCINOMA OF THE PROSTATE:
A CASE OF SPREAD ALONG DUCTS AND INTO SEMINAL VESICLESNoriyoshi Miura¹⁾, Kousaku Numata¹⁾, Akitomi Shirato¹⁾, Katsuyoshi Hashine¹⁾,Yoshiteru Sumiyoshi¹⁾, Takashi Oda²⁾ and Shozo Iio³⁾The Department of Urology, National Organization Shikoku Cancer Center¹⁾, The Department of Urology, Oda Hospital²⁾, The Department of Urology, Iio Hospital³⁾

Abstract : A 75-year-old man was referred to our department with prostate cancer. When our pathologist reviewed the biopsy specimen, he was diagnosed as intraductal urothelial carcinoma. Transurethral random biopsy showed the urothelial carcinoma in the prostate ducts but no cancer in the bladder. He was diagnosed as primary urothelial carcinoma of the prostate ducts (cTis pd cN0 M0), and radical cystoprostatectomy were performed. Histopathological examination showed urothelial carcinoma in situ spread along ducts and ejaculatory ducts and into seminal vesicles but there was not invasion of prostatic stroma. (pTis pd pN0 M0 Urothelial carcinoma G3 pL0 pV0) He had no adjuvant therapy, he is alive without any evidence of tumor recurrence after surgery.

Key words : Prostate cancer, Urothelial carcinoma, Prostate ducts

要旨 : 75歳男性. 前立腺生検にて前立腺癌と診断され, 治療目的にて当院紹介受診した. 当院病理医による生検組織の再検では, 前立腺導管内の尿路上皮癌と診断された. さらに膀胱ランダム生検では, 前立腺部尿道からのみ尿路上皮癌を認めた. 以上から前立腺原発尿路上皮癌(cTis pd cN0 M0)と診断し, 膀胱前立腺尿道全摘除術+回腸導管造設術を施行した. 病理学的所見では, 前立腺導管内を, 尿路上皮癌が前立腺部尿道, 前立腺, 精嚢まで進展していたが, 前立腺間質への浸潤は見られなかった. 病理学的病期はpTis pd pN0 M0であった. 術後アジュバント治療は行っていないが, 再発兆候は認めていない.

キーワード : 前立腺癌, 尿路上皮癌, 前立腺導管

緒 言

前立腺原発尿路上皮癌は, 前立腺悪性腫瘍の0.7~5%といわれ, 比較的まれな疾患である^{1)~3)}. 診断時, 進行癌であることが多く, 予後不良の疾患と考えられている. 今回, 前立腺原発尿路上皮癌を, 早期の段階で診断治療できた1例を経験した. また, 自験例は管腔内進展から精嚢浸潤をきたした稀な症例であり, 文献的考察を加え報告する.

症 例

症例 : 75歳 男性.
主訴 : 頻尿, PSA 高値.
既往歴 : 特記事項無し.
現病歴 : 頻尿で近医にて内服治療中PSA 5.4ng/mlと高値にて, 2006年2月前立腺生検を施行され, Gleason score 4+3=7の前立腺癌と診断された. 治療目的にて当院紹介受診した.

入院時検査所見：直腸診異常なし。血液生化学検査にて異常を認めず、腫瘍マーカーはPSA5.831ng/ml, SCC 5.5ng/mlと高値, CEA CA19-9は正常範囲内であった。検尿は正常範囲であったが、尿細胞診で3回のうち1回にClass IIIを認めた。

病理所見：当院で生検組織をレビューしたところ、High grade PINあるいは、尿路上皮癌の前立腺導管内進展の可能性を指摘され、当院にて前立腺再生検（12カ所）をおこなった。病理結果は、腫大したクロマチンに富む核を有した異型細胞の前立腺導管内進展が認められ、免疫染色をおこなったところ、CK7(+), CK20(p+), PSA(-), CK3βE12(p+)の結果であり、異型上皮の周囲に、CK34βE12とHu-p63で筋上皮が確認されたことから、移行上皮の形質を持つ上皮内病変と診断された。膀胱ランダム生検では、膀胱粘膜に悪性所見はなく、尿道粘膜からのみG3相当の異型性を持つ尿路上皮癌を認めた。

入院時画像検査：胸部～骨盤部CT、静脈性尿路造影、骨シンチにて評価したが、上部尿路、膀胱前立腺部に異常はなく、明らかな転移も認めなかった。

以上の結果より、前立腺原発尿路上皮癌と診断した。臨床病期は1997年前立腺部尿路上皮癌TNM分類において、cTis pd, cN0 cM0であった。2006年4月25

日、膀胱前立腺尿道全摘除術、回腸導管造設術を施行した。摘出標本所見では、尿道を中心に放射状にのびる前立腺導管内を、尿路上皮癌が前立腺部尿道、前立腺、精囊まで進展していた。精囊への進展形式は、射精管經由であった。(Fig. 1) 前立腺間質への浸潤はなく、膀胱粘膜の尿路上皮の異型は過形成にとどまっていた。免疫染色では、PSA染色で陰性、CK7 CK20 34βE12染色は陽性であった。病理学的病期は尿路上皮癌pTis pd pN0 M0 (G3 High grade pL0 pV0)であった。また、同時に左辺縁域に直径6mmの前立腺癌pT2a pN0 M0 (Gleason score 4+4=8)を認めた。こちらは、免疫染色でCK7陽性、CK20弱陽性、PSA陽性を示した。

術後アジュバント治療は行っていないが、2007年6月現在、再発兆候は認めていない。前立腺癌についても、PSAは測定限界以下を維持しており、再発を認めていない。

考 察

前立腺原発尿路上皮癌は、1963年Endeら⁴⁾の7例報告が最初である。本邦では、1970年、森ら⁵⁾の2例報告に始まり、2003年、森川ら⁶⁾が、50例を集計し、その後山内ら⁷⁾、甲藤ら⁸⁾の症例報告と自験例1例をあわせ、53例の報告がある。前立腺原発尿路上皮癌の定義

Fig. 1 Histopathological examination.

Urothelial carcinoma in situ spread along ducts (A: HE loupe) and ejaculatory ducts (arrow) and into seminal vesicles (B: HE, LPF, C: HE, HPF) but there was not invasion of prostatic stroma.

については、Kirk ら⁹⁾が①膀胱癌の前立腺浸潤、②膀胱癌の前立腺部再発、③全尿路上皮内癌の3点を否定したものとしている。自験例は、これらの条件を満たしており前立腺原発尿路上皮癌と診断した。前立腺部尿路上皮癌の分類については、1997年のTNM分類が使用¹⁰⁾されており、本症例は前立腺導管内にUrothelial carcinomaが進展しているが、粘膜下、間質への浸潤がないことから、Tis pdに分類された (Table 1)。

初発症状は、排尿困難、頻尿、血尿、排尿痛が多いといわれている。直腸診で硬結を触れる頻度は50%以下といわれており、また発生母地は尿道近傍の導管内といわれており、初病期の直腸診ではほとんど正常と思われる。PSAは純粋型では正常であることが多い。尿細胞診については、本邦で結果の明らかな33例中、陽性20例(60.6%)、疑陽性4例(12.1%)陰性9例(27.3%)と陽性例が多い。適切な治療後も、頻尿・排尿困難が続く場合、尿細胞診のチェックをすべきと思われるが、特別有用な早期発見の手段がないのが現状である。

本疾患の鑑別診断として、①低分化前立腺癌、②前立腺導管癌、③膀胱癌前立腺浸潤がある。Oliai らは¹⁾、前立腺生検での診断は、前立腺原発尿路上皮癌が非常にまれ、かつ前立腺癌と臨床的特徴が似ていることから非常に難しく、正確な診断のためには、組織学的特徴や免疫染色の特徴を把握しておくことが必須であると述べている。自験例は前立腺生検により発見されたが、最初は前立腺癌の診断がついており、生検組織での鑑別が難しい症例であったと思われる。組織学的特徴としては、①②と比較し、尿路上皮癌では、HE染色で核は多型で分裂像が多い傾向にある。①②との鑑別に有用な免疫染色法は主に、PSA(感度95.8%、特異度100%) PSAP(感度97.2%、特異度100%) 34βE12(感度65.2%、特異度97.2%) CK7(感度82.6%、特異度75.3%) P53(感度32.6%、特異度98.6%)が報告されている¹¹⁾。③膀胱癌前立腺浸潤については、病理学的診断のみでは困難であり、尿道も含めた膀胱ランダム生検により、膀胱内の病変の有無を調べる必要がある。

今回の摘出標本の病理所見で、尿路上皮癌が導管内を進展し、精嚢にまで至っていた。1997年の前立腺部尿路上皮癌TNM分類¹⁰⁾、2002年の膀胱癌TNM分類¹²⁾では精嚢浸潤の分類は存在していない。Daneshmand らは膀胱癌pT4であった132例を検討し、47例(36%)に精嚢浸潤がみられ、その予後は、

Table 1 TNM 1997 classification of prostatic urothelial (transitional cell) carcinoma

Tis pu	CIS, affecting prostatic urethra
Tis pd	CIS, affecting prostatic ducts
T1	Tumor invading subepithelial connective tissue
T2	Tumor invading prostatic stroma, spongiosum body, or periurethral muscle
T3	Tumor invading cavernous body, prostatic capsule, or bladder neck
T4	Tumor invading surrounding organs

CIS = carcinoma in situ.

5年生存率10%とpT4bと同様に悪い結果であったことからpT4bに分類すべきだと述べている¹³⁾。また、Volkmer らも、精嚢浸潤をきたした膀胱癌30例について浸潤形式別に評価したところ、膀胱周囲脂肪層を介した直接浸潤が12例、前立腺を介した精嚢浸潤が18例で、どちらの形式をとっても予後は悪く、T4bに分類されるべきだと述べている¹⁴⁾。一方、Montie らは、精嚢浸潤をきたしたcarcinoma in situ (CIS)の8例について検討しており、CIS症例の精嚢進展形式は前立腺導管、射精管を経て精嚢に進展している可能性が最も高く、予後については7例が6カ月から8年間再発しておらず、予後は良好であると述べている¹⁵⁾。Volkmer らも、1例であるがCISの精嚢進展症例を経験し、予後良好であったと述べている¹⁴⁾。ちなみに、前立腺癌の精嚢浸潤様式について、Billis らは28例の精嚢浸潤陽性症例を検討し、射精管からのみ0%、非連続浸潤11%、前立腺被膜を越えて浸潤89%と、そのほとんどが前立腺被膜を経由した浸潤であると述べている¹⁶⁾。

治療について、Palou らは、前立腺部尿道の上皮内癌で、Tis puであれば、BCG治療が有効であるが、自験例のようにTis pdでは、治療成績が悪く、より強力な治療が必要であるとまとめている¹⁰⁾。したがって、Tis以上で切除可能であれば、外科的治療(膀胱前立腺尿道全摘除術+骨盤リンパ節郭清)が第一選択とされる。Cheville ら¹⁷⁾は、外科的治療後の予後は、術後5年で52%であり、そのなかでも前立腺間質浸潤がなければ、5年生存率100%であり、前立腺間質への浸潤の有無が強力な予後因子であると述べている。Nicolaisen ら¹⁸⁾は、放射線療法単独の12例の結果をまとめ、平均生存期間は23.3カ月と短く、手術や化学療法との併用

を勧めている。化学療法が有効であった症例報告も散見されるが、進行例が多く予後不良である。自験例は前立腺間質浸潤を認めず、予後良好群と考えている。

謝辞：論文作成にあたり、多大な御協力をいただきました、四国がんセンター病理部、寺本典弘先生に心より深謝いたします。

文 献

- 1) Oliai BR, Kahane H, Epstein JI : Clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am. J. Surg. Pathol.*, **25** (6), 794—801, 2001.
- 2) Reese JH, Freiha FS, Gelb AB, Lum BL, Torti FM : Transitional cell carcinoma of the prostate in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *J. Urol.*, **147**, 92—95, 1992.
- 3) Grignon DJ : Urothelial carcinoma. WHO Classification of Tumor, Tumours of the Urinary System and Male Genit Organs., 202—204, 2004.
- 4) Ende N, Woods LP, Shelley HS : Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *Am J Clin Pathol*, **40**, 183—189, 1963.
- 5) 森 義則, 中村麻瑳男, 伊藤泰二 : 前立腺原発移行上皮癌の2例. 泌尿紀要, **16**, 157—161, 1970.
- 6) 森川弘史, 趙 順規, 高田 聡, 藤本清秀, 植村天受, 大園誠一郎, 平尾佳彦 : 前立腺原発移行上皮癌の1例. 泌尿紀要, **49**, 357—360, 2003.
- 7) 山内寛喜, 塚 晴俊, 村中幸二 : 前立腺に原発した尿路上皮癌の1例. 泌尿紀要, **52**, 959—960, 2006.
- 8) 甲藤和伸, 田上隆一, 中達弘能, 岸本大輝, 谷本修二, 岡 夏生, 井崎博文, 高橋正幸, 福森知治, 西谷真明, 金山博臣, 宇都宮正登 : 前立腺原発移行上皮癌の1例. 西日泌尿, **69**, 16—19, 2007.
- 9) Kirk D, Hinton CE, Shaldon C : Transitional cell carcinoma of prostate. *Br. J. Urol.*, **51**, 575—578, 1979.
- 10) Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, Horie S, Schoenberg M, Augulo J, Bassi P : Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology.*, **69** (Suppl 1A), 50—61, 2007.
- 11) Genega EM, Hutchinson B, Reuter VE, Gaudin PB : Immunophenotype of high-grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma. *Mod. Pathol.*, **13**, 1136—91, 2000.
- 12) Harmer MH (Ed) : International Union Against Cancer : TNM Classification of Malignant Tumor. 6th ed. Geneva, Switzerland, International Union Against Cancer, 2002.
- 13) Daneshmand S, Stein JP, Lesser T, Quek ML, Nichols PW, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner EC, Skinner DG : Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol*, **172**, 81—84, 2004.
- 14) Volkmer BG, Kufer R, Maier S, Bartsch G, Bach D, Hautmann RE, Gschwend JE : Outcome in patients with seminal vesicle invasion after radical cystectomy. *J. Urol*, **169**, 1299—1302, 2003.
- 15) Montie JE, Wojno K, Klein E, Pearsall C, Levin H : Transitional cell carcinoma in situ of the seminal vesicles : 8 cases with discussion of pathogenesis and clinical and biological implications. *J. Urol*, **158**, 1895—98, 1997.
- 16) Billis A, Teixeira DA, Stelini RF, Quintal MM, Guimaraes MS, Ferreira U : Seminal vesicle invasion in radical prostatectomies : which is the most common route of invasion?. *Int Urol Nephrol*, **39**, 1097—1102, 2007.
- 17) Cheville JC, Dundore PA, Bostwick DG, Lieber MM, Batts KP, Sebo TJ, Farrow GM : Transitional cell carcinoma of the prostate, clinicopathological study of 50 cases. *Cancer*, **82**, 703—707, 1998.
- 18) Nicolaisen GS, Williams RD : Primary transitional cell carcinoma of prostate. *Urology*, **24**, 544—549, 1984.

(2007年3月16日受付, 10月17日受理)