
腎移植レシピエントに発症した浸潤性膀胱癌

石田雅宣、沼倉一幸、関根悠哉、喜早祐介、松田芳教、五十嵐龍馬、
山本竜平、小泉 淳、高山孝一郎、奈良健平、鶴田 大、前野 淳、
齋藤 満*、井上高光、成田伸太郎、佐藤 滋**、羽瀧友則
秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座
秋田大学医学部附属病院血液浄化療法部*
秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター**

Muscle-invasive bladder cancer among kidney transplant recipients

Masanori Ishida, Kazuyuki Numakura, Yuya Sekine, Yusuke Kisou,
Yoshinori Matsuda, Ryoma Igarashi, Ryohei Yamamoto, Atsushi Koizumi,
Koichiro Takayama, Taketoshi Nara, Hiroshi Tsuruta, Atsushi Maeno,
Mitsuru Saito*, Takamitsu Inoue, Shintaro Narita, Shigeru Satoh**,
Tomonori Habuchi
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine
Division of Blood Purification, Akita University Hospital*
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital**

<緒言>

腎移植レシピエントの死因を移植時期別にみると1983年から2000年まで第4位だった悪性腫瘍が、2001年からは第2位になっており¹⁾、腎移植の成績改善のために無視できない問題である。

腎移植レシピエントの膀胱癌発症リスクは一般人口と比較して高く²⁾、若年発症³⁾、高悪性度⁴⁾⁵⁾そして筋層浸潤性膀胱癌の割合が多い³⁾ことが報告されている。しかし、適切なスクリーニング方法は確立されていない⁶⁾。

今回、腎移植レシピエントに発症した筋層浸潤性膀胱癌の2例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

<症例1>

患者：71歳、女性。

血液型：O型Rh (+)。

既往歴：慢性腎不全、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

移植経過：20歳代から検診で尿蛋白を指摘されていたが、無治療のまま放置していた。1998年1

月に食思不振、嘔気、近医を受診し慢性腎不全と診断され、1998年5月に同院で血液透析導入となった。2000年9月に当科で弟をドナーとする血液型適合生体腎移植術を施行した。

現病歴：2006年4月に尿定性検査で尿潜血を指摘され、膀胱鏡検査を行ったところ膀胱両側壁に乳頭型・広基性腫瘍を認めた。尿細胞診はclass Vであった。

治療経過：2006年6月に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理検査の結果はUrothelial carcinoma (UC), G3, pT1以上の診断であった。CT検査で膀胱前壁および後壁に腫瘍を認め、後壁の腫瘍は膀胱周囲浸潤が疑われた。リンパ節転移や遠隔転移は認めず、cT3bN0M0と診断し、膀胱全摘除および回腸導管造設術を予定した。2006年7月に膀胱全摘除術を施行した。しかし、生体腎移植術後であり膀胱と周囲組織との癒着が強く、移植腎尿管を同定できず、術中に移植腎尿管を損傷したため、移植腎瘻を造設し、尿路変更とした。手術時間は8時間4分、出血量は1419 mlであった。病理検査結果は微小乳頭状増殖が主体のUC, high grade, G3で、切除断端は陰性だが、膀胱周囲に広範に浸潤しpT3bpN0の診断であった。術後補助化学療法としてHigh dose MVAC療法を3コース施行した。免疫抑制薬は、アザチオプリン75mg/日、タクロリムス3 mg/日、プレドニゾロン5 mg/日を内服していたが、アザチオプリンを中止しタクロリムス2 mg/日、プレドニゾロン7.5mg/日に変更した。術後4年間、再発を認めなかったが、2011年1月に脳梗塞を発症し、寝たきり状態となり、2011年3月に誤嚥性肺炎で死亡した。

<症例2>

患者：63歳、男性。

血液型：B型Rh (+)。

既往歴：慢性腎不全、被嚢性腹膜硬化症、大腸憩室炎、脊柱管狭窄症。

家族歴：特記事項なし。

移植経過：1992年にIgA腎症による慢性腎不全で腹膜透析導入となった。その後、イレウスを繰り返し、被嚢性腹膜硬化症と診断された。2004年1月に大腸ポリペクトミー後に腹膜炎を発症し、血液透析導入となった。2004年12月に当科で妻をドナーとする血液型適合生体腎移植術を行なった。

現病歴：2016年6月に肉眼的血尿を認め、膀胱鏡検査で左側壁に結節型・広基性腫瘍を認めた。尿細胞診はclass IIIであった。

治療経過：2016年7月に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理検査の結果はInvasive UC, high grade, G3, pT2の診断であった。CT検査で、膀胱左側壁に腫瘍を認めたが、リンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。MRIでは明らかな膀胱外浸潤を認めず、以上の所見からcT2N0M0と診断した。生体腎移植後であり膀胱と周囲組織の強い癒着が予想され、また、被嚢性腹膜硬化症や腹膜炎の既往があることから手術は困難と考え、ネダプラチン併用の放射線化学療法を行うこととした。免疫抑制薬は、タクロリムス2 mg/日、ミコフェノール酸モフェチル500mg/日、プレドニゾロン10mg/日で内服していたが、プレドニゾロンのみに変更した。治療経過中に発熱性好中球減少症および消化管出血を発症したため、現在治療を延期中である。

<考察>

生体腎移植レシピエントの短期成績である5年生存率は1983年から2000年までの93.4%から2010年以降では97.2%¹⁾ とほぼ限界近くまで改善しており、長期の合併症管理が重要性を増してきている。

悪性腫瘍はレシピエントの死亡原因の第2位であり¹⁾ 腎移植のさらなる成績改善のために無視できない疾患である。その中で膀胱癌の発症リスクは、標準化罹患率で3.18あり一般人口と比較して有意に高い²⁾。また、筋層浸潤性膀胱癌の割合が高く、若年発症が多い³⁾。さらにMedaniらの報告では15例中13例⁵⁾、Prabharasuthらの報告では17例中17例⁴⁾ でhigh gradeであったように悪性度が高いことも報告されている⁴⁾⁵⁾。

Websterらの腎移植後悪性腫瘍スクリーニングのガイドラインで尿路悪性腫瘍のスクリーニングとして推奨されているのは腎腫瘍に対する定期的な固有腎の超音波検査のみで、これは腎腫瘍に対するものであり尿路上皮癌のスクリーニングについては言及がない⁶⁾。

今回の2例はともに尿定性検査で潜血が指摘された時点で膀胱鏡を含めた精査を行ったが、すでに高悪性度の筋層浸潤性膀胱癌であり、根治療法を行わざるをえなかったが、術後の癒着や腹膜透析の合併症のため非常に難易度が高かった。故に膀胱癌を早期に診断し治療することが重要と考えられる。

Prabharasuthらはスクリーニング方法として移植後4年間は半年ごとの尿細胞診や膀胱鏡の施行を推めている⁴⁾。しかし、腎移植レシピエントに全例このような検査を行うことは侵襲などの点から現実的ではない。一方、Medaniらはシクロフォスファミドの使用、フェナセチン腎症、喫煙歴、放射線治療歴、BKウイルス感染、下部尿路閉塞の既往、膀胱尿管逆流症の有無といった危険因子(表1)を有するレシピエントに限定して術前の膀胱鏡検査と術後の注意深い観察を推めている⁵⁾。

表1 腎移植レシピエントにおける膀胱癌発症の危険因子
(Medani S, et al. Transplant Proc 2014より一部改変)

シクロフォスファミドの使用

フェナセチン腎症

喫煙歴

放射線治療歴

BK ウイルス感染

下部尿路閉塞の既往

膀胱尿管逆流症の有無

今回は2例とも移植前に喫煙歴があり、また1例目ではBKウイルス感染を、2例目でも尿検査で封入体細胞を膀胱癌の診断前に認めており、BKウイルス感染または感染を示唆する結果であった。したがって、膀胱癌発症の高リスク症例として膀胱鏡検査や超音波検査を積極的に行うべきだったと考えられる。

現在秋田大学でも超音波検査や尿細胞診、CT検査を行っているが、超音波検査や尿細胞診は尿検査で異常が指摘された場合に施行し、CT検査も年1回が理想的だが実際はそこまで高頻度に施行できていない。

以上を踏まえ、生体腎移植術後4-6年での膀胱癌の発症が多いことを考慮すると²⁾⁷⁾⁸⁾、移植後5年間は半年に1回の尿細胞診、危険因子を有する症例では積極的な膀胱鏡検査の施行が望ましい。また、膀胱癌のみならず固有腎癌のスクリーニングや移植腎機能も評価の点から定期的な超音波検査が望まれる。

<結語>

腎移植レシピエントに発症した筋層浸潤性膀胱癌の2例を経験した。腎移植レシピエントでは筋層浸潤性膀胱癌の頻度が高く、若年で発症し、高悪性度で診断されることから危険因子を有する症例では膀胱鏡検査や尿細胞診を積極的に行うことが望ましいと考えられた。

<文献>

- 1) 湯沢賢治、八木澤隆、三重野牧子、他：腎移植臨床登録集計報告（2016）2015年実施症例の集計報告と追跡調査結果、移植 51：124-144、2016。
- 2) Yan L, Chen P, Chen EZ, et al.: Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. Br J Cancer 110：1871-1877, 2014.
- 3) Ehdaie B, Stukenborg GJ, Theodorescu D, et al.: Renal Transplant Recipients and Patients With End Stage Renal Stage Disease Present With More Advanced Bladder Cancer. J Urol 182：1482-1487, 2009.
- 4) Prabharasuth D, Moses KA, Bemstein M, et al.: Management of Bladder After Renal Transplantation. Urology 81：813-819, 2013.
- 5) Medani S, O'Kelly P, O'Brien KM, et al.: Bladder Cancer in Renal Allograft Recipients: Risk Factors and Outcomes. Transplant Proc 46：3466-3473, 2014.
- 6) Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al.: Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15, 183 recipients. Am J Transplant 7：2140-2151, 2007.
- 7) Cheung CY, Lam MF, Chu KH, et al.: Malignancies after kidney transplantation. Am J Transplant 12：3039-3046, 2012.
- 8) Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al.: Cancer risk after renal transplantation in Japan. Int J Cancer 71：517-520, 1997.