

Alpha-fetoprotein 産生女性尿道腺癌の1例

三村 裕次¹, 水沢 弘哉¹, 齊藤 徹一¹, 平林 直樹²¹国立病院機構信州上田医療センター泌尿器科, ²佐久総合病院泌尿器科

A CASE OF ALPHA-FETOPROTEIN-PRODUCING FEMALE URETHRAL ADENOCARCINOMA

Yuji MIMURA¹, Hiroya MIZUSAWA¹, Tetsuichi SAITO¹ and Naoki HIRABAYASHI²¹The Department of Urology, Shinshu Ueda Medical Center²The Department of Urology, Saku Central Hospital

We report a rare case of alpha-fetoprotein (AFP)-producing female urethral adenocarcinoma. A 52-year-old woman had urinary frequency. Ultrasonography showed a mass near the bladder. Therefore, she was referred to our hospital. Magnetic resonance imaging showed an approximately 4 cm mass at the urethra. Computed tomography did not show any lymphnode metastasis or distant metastasis. High serum levels of AFP were revealed. Carcinoembryonic antigen (CEA) and prostate specific antigen (PSA) were within the normal range. A transvaginal needle biopsy suggested adenocarcinoma. Radical cystourethrectomy and ileal conduit formation were performed. Histopathological diagnosis was adenocarcinoma. Immunohistochemical staining was positive for AFP and CEA, and negative for PSA. Serum AFP normalized immediately postoperatively. Adjuvant chemotherapy or radiotherapy was not performed. Eleven years postoperatively, the patient showed no evidence of tumor recurrence. To our knowledge, this is the first reported case of AFP producing female urethral adenocarcinoma.

(Hinyokika Kiyo 59 : 373-376, 2013)

Key words : Female urethral tumor, Adenocarcinoma, Alpha-fetoprotein (AFP)

緒 言

女性尿道癌は女性悪性腫瘍の約0.02%と非常に稀な疾患である¹⁾。組織型は扁平上皮癌が最も多いとされる^{2,3)}。今回われわれは排尿障害を主訴とした、女性尿道腺癌の1例を経験した。血中 alpha-fetoprotein (AFP) が高値を呈していた。また、免疫組織学的検索では AFP 染色陽性であった。これまでに AFP 高値を示す女性尿道腫瘍の報告はなく、自験例は AFP 産生女性尿道腺癌の初めての報告と思われる。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 52歳, 女性

主訴 : 頻尿

既往歴 : 38歳時に子宮筋腫に対して子宮摘出術

現病歴 : 2000年8月, 頻尿を主訴に前医を受診した。肉眼的血尿はなかった。超音波検査で膀胱頸部付近に腫瘍を認めたため, 9月に当科に紹介された。頻尿以外には排尿症状を認めなかった。

現症 : 身長 147.2 cm, 体重 65.3 kg. 内診で膣前壁に鶏卵大の硬い腫瘍を触知した。

検査所見 : 検尿沈渣では赤血球 50~99/hpf, 白血球 30~49/hpf, 細菌 (±) と血膿尿の所見であった。

末梢血, 生化学検査で異常を認めなかった。腫瘍マーカーは AFP 183.6 ng/ml (正常値 : 10 ng/ml 以下) と上昇を認めた。Carcinoembryonic antigen (CEA), prostate specific antigen (PSA) は正常範囲内であった。尿細胞診検査は class III であった。

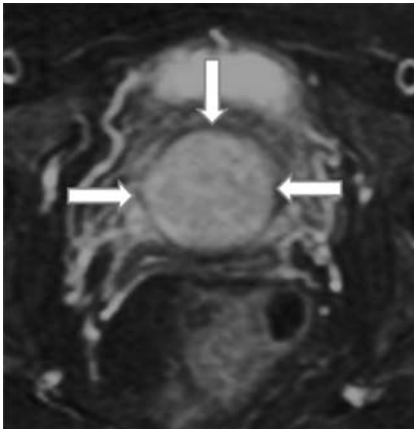
腹部超音波検査では, 膀胱頸部に 3.2×3.6×3.6 cm の内部不均一の腫瘍を認めた。男性であれば前立腺部にあたりわずかに膀胱側へ突出していた。尿道膀胱鏡検査では膀胱刺激症状が強く十分な観察ができなかった。その際の洗浄液細胞診は class V (尿路上皮癌とは異なる) であった。骨盤部 MRI 検査では尿道を取り囲むように 4.8×3.9×3.7 cm 大の辺縁不正な腫瘍を認め, T1 強調画像で等信号, T2 強調画像で高信号を呈していた。造影にて一部に不規則な増強効果が認められた。周囲浸潤はみられなかった (Fig. 1)。腹部 CT 検査では膀胱下部に内部が不均一に造影される腫瘍を認めた。リンパ節転移および遠隔転移は認めなかった。

9月に超音波ガイド下に経膣的腫瘍生検を施行した。病理組織学的には中分化型腺癌であり, CEA 染色陽性, PSA 染色陰性であった。

入院後経過 : 原発性尿道腺癌, 臨床病期 T3N0M0 にて10月に膀胱尿道全摘除術, 回腸導管造設術, リンパ節郭清術を施行した。下腹部正中切開で開腹し両側



a



b

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a urethral tumor (4.8×3.9×3.7 cm in diameter) at the urethra. a: T1-weighted MRI showed an isosignal area at the urethra. b: Enhanced MRI showed a urethral tumor.

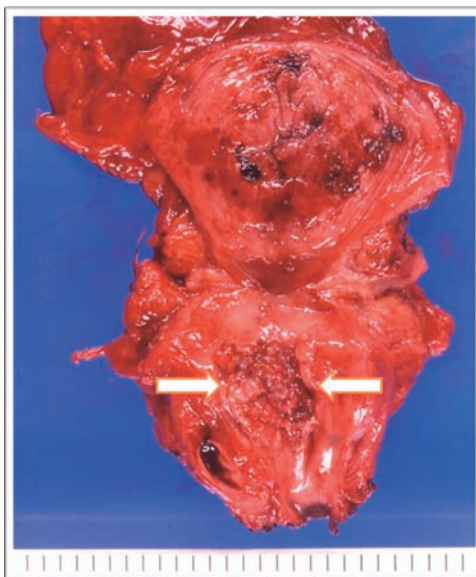
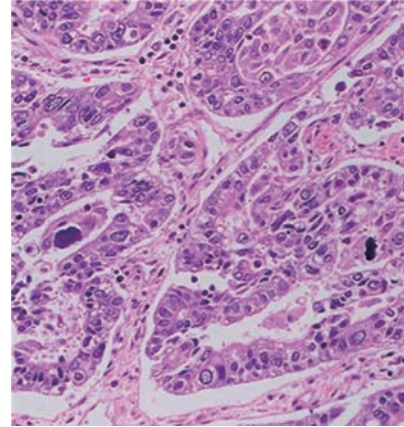


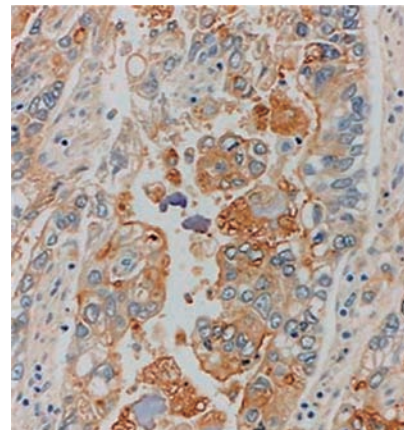
Fig. 2. Macroscopic view of the excised specimen.

閉鎖リンパ節郭清を施行. 陰前壁とともに膀胱尿道は一塊として摘除した. 手術時間は7時間28分, 出血量は1,970 mlであった.

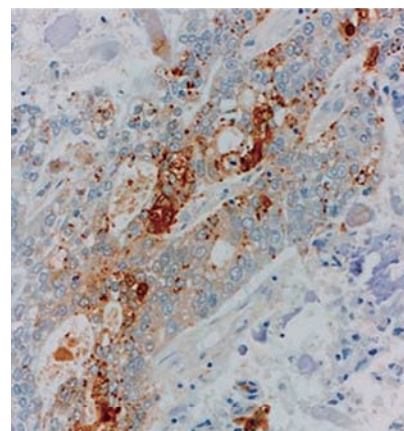
病理所見: 尿道に灰白色調を呈する6×2.5×7 cm大の腫瘍を認めた (Fig. 2). 融合した腺管状ないし乳頭状増殖を呈する中分化型腺癌であった. 粘液産生は目立たず, 典型的な明細胞腺癌とも異なっていた. 尿



a



b



c

Fig. 3. Pathological appearance of the resected specimen. Urethral adenocarcinoma was diagnosed (a: HE stain ×100, b: immunostaining for carcinoembryonic antigen, c: immunostaining for alpha-fetoprotein).

道の内腔面への露出も見られたが、多くは上皮下から深部に増殖していた。膀胱粘膜まで1mmの部分にまで浸潤を認めた。膀胱粘膜固有層、筋層にも浸潤を認めた。リンパ節転移は認めなかった。免疫染色ではCEA染色陽性であり、AFP染色陽性の部分も認めた(Fig. 3)。PSA染色は陰性であった。以上より原発性尿道腺癌 pT4N0M0 と診断した。

術後経過: 手術後の経過は良好で、AFPは4.3 ng/mlと正常化した。11月に退院し、その後は放射線療法や化学療法などの補助療法は施行せず、経過観察の方針とした。現在術後11年を経過しているが、再発、転移を認めず外来経過観察中である。

考 察

自験例は術前にAFP高値を認め、根治術後にAFPは正常化した。また、摘出標本での免疫組織染色でAFP染色陽性が証明された。AFP高値を呈した女性尿道腺癌の報告は検索した限りにおいてこれまでになく、自験例は第1例目のAFP産生女性尿道腺癌と思われる。女性尿道癌の組織型は、扁平上皮癌50~70%、腺癌25%、尿路上皮癌10%と報告されている³⁾。女性尿道の解剖から、近位3分の1(後部尿道)からは尿路上皮癌、遠位3分の2(前部尿道)からは扁平上皮癌が発生する。そして粘膜下の腺組織は円柱上皮で構成されており、そこから発生した腫瘍は腺癌に分類される³⁾。小泉ら⁴⁾は本邦の女性尿道癌131例を集計した。それによると組織型は腺癌59例(45%)、明細胞腺癌20例(15%)、扁平上皮癌29例(22%)、移行上皮癌17例(13%)であった。理由ははっきりしないが、海外緒家からの報告と本邦での報告とは腺癌の割合が相当に異なる^{3,4)}。ただ、腺癌の占める割合が上昇していることは指摘されており、また尿道憩室から発生する尿道腫瘍では最も多いとされている³⁾。自験例では憩室などの先行病変は明らかではなかった。

尿道腺癌の発生母地の1つとして、尿道周囲腺が考えられている。尿道周囲腺は前立腺と相同の組織であるされ、組織がPSA染色陽性を示す場合は尿道周囲腺由来を指摘する報告も認める⁵⁾。Katoら⁶⁾は、尿道傍管の近位と遠位では内分泌細胞の分布およびCEAやPSAなどの組織関連抗原の発現が異なることを指摘している。さらに、女性尿道円柱状/粘液細胞腺癌の5例中5例においてCEA染色陽性、2例において神経内分泌分化、1例においてPSA染色陽性を認めたと報告し、円柱状/粘液細胞腺癌は尿道傍管近位部から発生した可能性があると述べている。自験例でもCEA染色は陽性であった。

現在では、腺癌は免疫組織分析により、1) スキーネ腺由来(一部は免疫染色PSA陽性を示す)のもの、

2) 腺性化生による円柱状/粘液細胞腺癌、3) その他に由来する明細胞腺癌の3亜型に分類されると考えられている³⁾。自験例は粘液産生が目立たないもの円柱状/粘液細胞腺癌と思われる。

AFPは肝細胞癌、胚細胞腫瘍以外で産生されることは稀である。泌尿器科領域では、精巣腫瘍以外には腎盂の移行上皮癌⁷⁾や腺癌⁸⁾、腎細胞癌⁹⁾、膀胱hepatoid adenocarcinoma¹⁰⁾などで血清AFP高値を呈した報告がみられるが、その機序に関してはほとんど言及されてはいない。

前述の小泉ら⁴⁾の本邦の報告によれば、血清腫瘍マーカーを検索した症例ではCEA陽性37.5%(6例/16例)、carbohydrate antigen (CA) 19-9陽性23.5%(4/17)、PSA陽性0%(0/6腺癌、明細胞腺癌例のみ)であった。免疫染色についてはCEA陽性81.8%(9/11)、CA19-9陽性50%(1/2)、腺癌または明細胞腺癌例におけるPSA陽性16%(4/25)であったと報告した。Hanaiら¹¹⁾は、腺癌でこれらのCEAおよびCA19-9陽性を示す割合が高い理由を、発生学的な見地から尿道と結腸とともに総排泄腔起源であり、結腸癌に類似した性格を有するためと考察した。

Hanaiら¹¹⁾は免疫染色においてAFP陽性であった女性尿道腺癌の唯一の1例を報告している。この症例で尿道腺癌は3カ所の異なった病理像を認めた。すなわち、①腸管型細胞でepithelial membrane antigen (EMA)強陽性かつAFP陽性、②円柱状/粘液含有細胞でEMA陰性かつAFP強陽性、③明細胞でEMA強陽性かつCEA強陽性の3カ所である。彼らは明らかに異なる所見が同一の腫瘍に含まれていることより、腫瘍は尿道腺を含む尿道粘膜から直接発生し、悪性転換後に異なる方向に分化したと推論した。また、発生学的に尿道はAFPを含有している総排泄腔由来である。尿道粘膜中のreserve(またはstem) cellが、腫瘍化する際に、胎生期の状態に変化することでAFPを含有する可能性を指摘した。

後部尿道腫瘍の場合に骨盤リンパ節郭清を行うことは推奨されている。一方、鼠径リンパ節郭清については触知するリンパ節腫脹がなければ通常郭清は行わない^{12,13)}。自験例では触知するリンパ節腫脹は認めず、両側閉鎖リンパ節郭清のみ施行したが転移は認めなかった。

女性尿道腫瘍についてはまだまだ不明な点が多い。自験例はAFP産生腫瘍であり、女性尿道腫瘍がAFPを産生しようとした点で、Hanaiらの推論を支持する結果であった。

結 語

今回われわれは、AFP産生女性尿道腺癌の1例を経験した。根治手術を施行し、以後補助療法をせず11年

間再発を認めていない。AFP 産生女性尿道腺癌の第 1 例目の報告と思われる。

文 献

- 1) Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, et al.: Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. *Br J Urol* **82**: 835-845, 1998
- 2) Clayton M, Siami P and Guinan P: Urethral diverticular carcinoma. *Cancer* **70**: 665-670, 1992
- 3) Sharp DS and Angermeier KW: Surgery of penis and urethral carcinoma. In: *Campbell-Walsh Urology*. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. 10th ed, pp 951-955, Elsevier, Philadelphia, 2012
- 4) 小泉貴裕, 坂東重浩, 神田和哉, ほか: 原発性女子尿道癌の 2 例. *日泌尿会誌* **98**: 790-794, 2007
- 5) 宮井将博, 戎野庄一: 女子尿道より発生した Clear cell adenocarcinoma の 1 例. *泌尿紀要* **41**: 479-483, 1995
- 6) Kato H, Kobayashi S, Islam AM, et al.: Female para-urethral adenocarcinoma: histological and immunohistochemical study. *Int J Urol* **12**: 117-119, 2005
- 7) Shiga Y, Kawai K, Shimazui T, et al.: Case of alpha-fetoprotein-producing transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *Int J Urol* **11**: 117-118, 2004
- 8) Sakata Y, Onishi T, Yamada Y, et al.: alpha-Fetoprotein producing renal pelvic and ureter tumor. *J Urol* **166**: 1830, 2001
- 9) 青木勝也, 中農 勇, 高島健次, ほか: α -Fetoprotein (AFP) 産生腎細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **47**: 477-480, 2001
- 10) 川村憲彦, 波多野浩士, 角田洋一, ほか: 膀胱 Hepatoid adenocarcinoma の 1 例. *泌尿紀要* **55**: 619-622, 2009
- 11) Hanai J and Lin M: Primary adenocarcinoma of the female urethra with three histologic patterns and partial AFP positivity. *Acta Pathol Jpn* **40**: 838-844, 1990
- 12) Wein AJ, Kavoussi LR and Novick AC: *Campbell-Walsh UROLOGY* 9th ed, pp 1018-1021, Saunders, Philadelphia, 2007
- 13) Narayan P and Konety B: Surgical treatment of female urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* **19**: 373-382, 1992

(Received on October 31, 2012)
(Accepted on January 25, 2013)