

集学的治療を施行した原発性女子尿道腺癌の1例

田中 一, 増田 均, 駒井 好信, 横山みなと
 岩井 安芸, 沼尾 昇, 酒井 康之, 齊藤 一隆
 藤井 靖久, 小林 剛, 川上 理, 木原 和徳
 東京医科歯科大学泌尿器科

PRIMARY ADENOCARCINOMA OF THE FEMALE URETHRA TREATED BY MULTIMODAL THERAPY

Hajime TANAKA, Hitoshi MASUDA, Yoshinobu KOMAI, Minato YOKOYAMA,
 Aki IWAI, Noboru NUMAO, Yasuyuki SAKAI, Kazutaka SAITO,
 Yasuhisa FUJII, Tsuyoshi KOBAYASHI, Satoru KAWAKAMI and Kazunori KIHARA
The Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

A 64-year old female presented with urinary retention. Physical examination revealed a firm mass on the anterior vaginal wall. Magnetic resonance imaging showed a tumor surrounding the urethra, which invaded to the vesical triangle and the anterior vaginal wall. Serum levels of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 were elevated, but squamous cell carcinoma antigen and prostate specific antigen were within normal limits. Pathological examinations of the transurethral and transvaginal needle biopsy specimen suggested mucinous adenocarcinoma. First, the patient received local chemoradiotherapy and systemic chemotherapy using a fluoropyrimidine drug TS-1 and cisplatin. The tumor markers declined to within normal limits after this preoperative therapy. Then she underwent total cysto-urethrectomy with anterior vaginal wall resection, pelvic lymphadenectomy, and urinary diversion with ureterocutaneous fistula. Histopathological examination of the surgical specimen showed mucinous adenocarcinoma invading to the vesical triangle and the anterior vaginal wall. No metastasis was found in the lymph nodes. The final diagnosis was urethral adenocarcinoma, pT4N0, Stage IV. Five months after surgery, local recurrence and distant metastases appeared, and she died 14 months after surgery.

(Hinyokika Kyo 55 : 43-46, 2009)

Key words : Mucinous adenocarcinoma, Female, Urethra, Multimodal therapy

緒 言

原発性女子尿道癌は、女子に発生する悪性腫瘍の0.02%に過ぎない稀な疾患であり¹⁾、腺癌はその内の約30%を占める²⁾。治療は手術療法が一般的だがその予後は不良であるため³⁾、最近では術前後の放射線療法や化学療法を含めた集学的治療が検討されているが⁴⁻⁶⁾、いまだ確立された regimen はない。今回われわれは、原発性女子尿道腺癌に対して集学的治療を施行した1例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：64歳，女性
 主訴：尿閉
 既往歴：特記すべきことなし
 家族歴：特記すべきことなし
 現病歴：2006年8月より排尿困難が出現。9月12日尿閉となり前医を受診し、尿道カテーテルを留置され

た。膣内診および画像所見にて尿道腫瘍が疑われ、9月25日精査加療目的に当科紹介受診となった。

初診時現症：身長 150 cm, 体重 38 kg. 胸腹部および外陰部に異常を認めず、表在リンパ節も触知しなかったが、膣内診にて膣前壁に可動性を有する硬結を触知した。

初診時検査所見：血算，生化学検査に異常を認めなかった。血清腫瘍マーカーでは、CEA 6.2 ng/ml (正常値 2.5 ng/ml 以下)，CA19-9 50.0 U/ml (正常値 37 U/ml 以下) と高値である一方、SCC, PSA は正常範囲内であった。尿細胞診は class III であった。

尿道膀胱鏡検査：尿道後壁から膀胱三角部にかけて正常粘膜に覆われた隆起性病変を認めた。その他に異常所見を認めなかった。

画像検査：骨盤部 MRI 検査では、尿道が全周性に肥厚し、T2 強調画像にて内部不均一な intensity を示す腫瘍を形成しており、前方では膀胱頸部から三角部にかけて、後方では膣前壁への腫瘍の浸潤が疑われた (Fig. 1)。鼠径リンパ節および骨盤内リンパ節の腫大

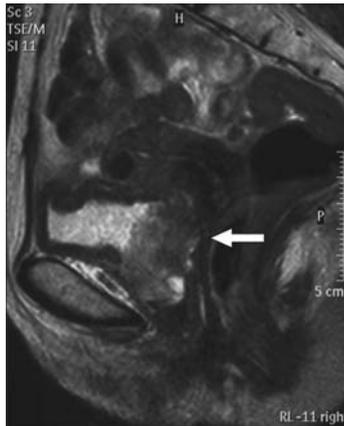


Fig. 1. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) (sagittal section) shows the tumor invasion to the vesical triangle and the anterior vaginal wall (arrow).

は認めなかった。胸腹部造影CT検査において、明らかな遠隔転移を認めなかった。

経過：経尿道的および経膣的に腫瘍生検を施行。病理組織学的に粘液産生性腺癌と診断された。消化管内視鏡検査にて悪性腫瘍を認めず、尿道原発の腺癌と考えた。以上より、原発性粘液産生性尿道腺癌cT4N0M0と診断した。

初めに、術前補助療法として局所に対する放射線化学療法、および全身化学療法を施行した。放射線化学療法は浸潤性膀胱癌に準じた regimen とし、2006年10月16日から11月13日にかけて、尿道に対して総線量40 Gyの外照射（1回2 Gy×20回）にCDDP 10 mg/bodyの5日間投与と2サイクルを併用した⁷⁾。次いで、全身化学療法として、12月7日から消化管の腺癌に準じたTS-1/CDDP併用療法を施行⁸⁾。TS-1 100 mg/bodyをday 1～21の21日間投与、CDDP 60 mg/m² (70 mg/body)をday 8に単回投与した。これにより、12月26日にはCEA 3.2 ng/ml, CA19-9 9.0 U/mlと腫瘍マーカーの正常化を認めた。一方、画像所見においては明らかな腫瘍の縮小は認めなかった。

2007年1月22日に子宮・両側付属器・膣前壁切除を伴う膀胱尿道全摘除、骨盤内リンパ節郭清を施行。鼠径リンパ節郭清は施行しなかった。右側肛門挙筋筋膜に腫瘍の癒着を認め、これを可及的に合併切除した。術前 performance status 1であったことから、尿道変更としては両側尿管皮膚瘻造設を選択した。

摘出標本 (Fig. 2)：腫瘍の大きさは4.5×3.0×3.0 cm。腫瘍は尿道全長に渡って粘膜下に存在しており、膀胱頸部～三角部および膣前壁に浸潤していた。

病理組織学的所見：融合や不整な分岐を示す腺管が増生しており、高～中分化型腺癌の所見であった (Fig. 3)。腫瘍細胞は円柱状で、PAS染色陽性の分泌物を含む胞体を有しており、粘液産生性腺癌と診断した。一部、核の粗造化や凝縮、もしくは細胞質の空胞

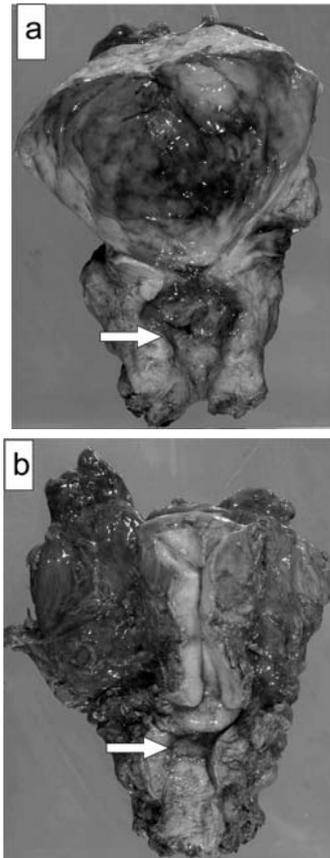


Fig. 2. Macroscopic appearance of surgical specimen (a: ventral, b: dorsal). The tumor has invaded into the vesical triangle (arrow in Fig. a) and the anterior vaginal wall (arrow in Fig. b).

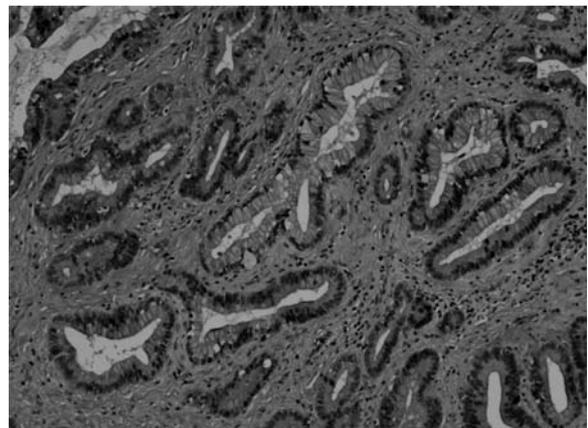


Fig. 3. Histopathological examination (hematoxylin and eosin stain) shows glandular proliferation with fusions or irregular bifurcations; the findings of well-moderate differentiated adenocarcinoma.

化など、術前補助療法による腫瘍細胞変性の所見を認めたが、viable cellは依然として多く存在しており、治療効果判定はgrade 1であった。その他、切除断端は陰性、脈管浸潤を認めたが、リンパ節転移は認めなかった。免疫染色では、血清で上昇を認めたCA19-9、および正常胃粘膜上皮で検出されるMUC5ACと

CK7 が陽性, PSA は陰性であった。

以上より, 病理組織学的診断は高～中分化型粘液産生性腺癌, UICC 分類 pT4N0, Stage IV と診断した。

術後経過: 術後経過は良好であり, 2007年2月18日(術後27日目)に退院となった。

その後, 特記すべきことなく経過していたが, 同年7月, 胸腹骨盤部 CT 検査にて骨盤内局所腫瘍, および肺野小結節と右鼠径リンパ節腫大, 骨シンチグラムにて右仙腸関節に集積を認めた。CEA 5.6 ng/ml, CA19-9 144.2 U/ml と腫瘍マーカーの再上昇を認めた。右鼠径リンパ節吸引細胞診を施行したところ腺癌を検出し, 尿道腺癌術後再発と診断した。これより, 8月23日から TS-1 80 mg/body 内服を開始したが, 同年10月に骨盤内再発腫瘍の腸管壁浸潤によると考えられる腸閉塞を発症。PD と診断し, TS-1内服を中止とした。その後, 腸閉塞の増悪と寛解を繰り返しながら徐々に全身状態悪化し, 2008年4月7日永眠となった。

考 察

原発性尿道癌は比較的稀な疾患であるが, 泌尿器科領域において唯一男性と比して女性に多く発生する癌である³⁾。治療としては手術療法が一般的であり, 術式としては膀胱尿道全摘除に子宮・両側付属器・膣(全周もしくは前壁のみ)合併切除を加えた前骨盤内臓全摘除術が施行されることが多いが, ここで術後の局所再発率が高いことが問題点として挙げられる⁹⁾。これゆえ近年では, 手術療法に加えて, 術前後に放射線療法や化学療法を併用した集学的治療が推奨されるようになってきている。以前より有効性が報告されている放射線療法に加え¹⁰⁾, 最近では 5-FU+CDDP⁵⁾, 5-FU+CDDP+leucovorin⁶⁾などの全身化学療法併用が有効であったという報告も散見されるが, いまだ確立された regimen はない。

自験例では, 術前に CDDP 併用放射線化学療法および TS-1/CDDP 併用全身化学療法を施行した。前者は, 当科の浸潤性膀胱癌に対する regimen を元に施行した⁷⁾。さらに, 血清 CEA, CA19-9 が病勢を反映し, 腫瘍生検により粘液産生性腺癌と診断されたことから, 消化管の腺癌に準じた TS-1/CDDP 併用全身化学療法を術前に施行した⁸⁾。術前に腫瘍マーカーの陰性化を認めたこと, さらに摘出標本の免疫染色では通常胃粘膜上皮で検出される MUC5AC と CK7 が陽性であったことから上記の治療は適切であったと考えられるが, 結果的には術後5カ月で局所および肺・鼠径リンパ節に再発を認めた。術後の後療法を含め, どのような集学的治療が適切であるかについて, 今後さらなる検討が必要であると考えられた。

その他議論されるべき点として, リンパ節郭清の範

囲が挙げられる。女子尿道癌では, その診断時に 1/3 の症例で鼠径リンパ節転移を認めるとされるが, 同部位の郭清については触知するリンパ節腫脹がなければ行わないとする意見もある³⁾。一方で, 臨床的に鼠径リンパ節転移が明らかでなくても, すべての症例で鼠径部に放射線照射を施行すべきとの報告もある¹¹⁾。自験例では画像および触診にて明らかな鼠径リンパ節の腫脹を認めなかったため, 郭清は施行しなかった。術前の放射線照射範囲に含めるか, もしくは手術時の郭清範囲に含めるべきであった可能性が示唆された。

女子尿道癌の予後は癌の発生部位によって異なり, 近位 2/3 の後部尿道から発生する後部尿道癌や尿道全長に及ぶ癌では予後不良であるとされる。Dalbagni らの報告によると, 疾患特異 5 年生存率を比較した場合, 前部尿道癌では 71% であるのに対して, 後部尿道癌では 48%, 尿道全長に及ぶ癌では 24% と有意に差を認める¹⁾。また, DiMarco らの報告では病理組織学的診断において stage 0~II の症例では疾患特異 5 年生存率が 80% であるのに対して, stage III~IV の症例では 51% と, 局所進行例においてはその予後はさらに厳しいものとなる¹²⁾。一方, これまでの報告では組織型の違いによる予後の差はないとされる^{12,13)}。これらを参照しても, 自験例の予後は不良であることが, 診断時より予測される。このような症例に対して適切な治療法を選択するために, 今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

結 語

原発性女子尿道腺癌に対して集学的治療を施行した 1 例を報告した。

文 献

- 1) Dalbagni G, Zhang ZF, Herr HW, et al.: Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. *Br J Urol* **82**: 835-841, 1998
- 2) 高橋 浩, 平野昭彦, 中野 勝, ほか: 原発性女子尿道癌の 1 例. *泌尿紀要* **35**: 1943-1945, 1989
- 3) Narayan P and Konety B: Surgical treatment of female urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* **19**: 373-382, 1992
- 4) Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al.: Management of primary urethral cancer. *Urology* **52**: 487-493, 1998
- 5) Hara I, Hikosaka S, Kamidono S, et al.: Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. *Int J Urol* **11**: 678-682, 2004
- 6) Awakura Y, Nonomura M, Itoh N, et al.: Adenocarcinoma of the female urethral diverticulum

- treated by multimodality therapy. *Int J Urol* **10**: 281-283, 2003
- 7) Koga F, Yoshida S, Kawakami S, et al.: Low-dose chemoradiotherapy followed by partial or radical cystectomy against muscle-invasive bladder cancer: an intent-to-treat survival analysis. *Urology* **72**: 384-388, 2008
 - 8) Maehara Y: S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* **6**: 2-8, 2003
 - 9) Klein FA, Whitmore WF Jr, Sogami PC, et al.: Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision for invasive proximal urethral carcinoma. *Cancer* **51**: 1238-1242, 1983
 - 10) Sailer SL, Shipley WU and Wang CC: Carcinoma of the female: review of results with radiation therapy. *J Urol* **140**: 1-5, 1988
 - 11) Hahn P, Krepart G and Malaker K: Carcinoma of female urethra: Manitoba experience: 1958-1987. *Urology* **37**: 106-109, 1991
 - 12) DiMarco DS, Zincke H, Lightner DJ, et al.: Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* **22**: 404-409, 2004
 - 13) Foens CS, Hussey DH, Vigliotti AP, et al.: A comparison of the roles of surgery and radiation therapy in the management of carcinoma of the female urethra. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 961-968, 1991

(Received on May 21, 2008)
(Accepted on August 25, 2008)