

腎盂に発生した浸潤性尿路上皮癌明細胞型 (Clear cell variant) の1例

石橋裕香里, 山口 克哉, 林 悠大朗
小貫 竜昭, 鈴木康太郎
済生会横浜市南部病院

CLEAR CELL VARIANT OF INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS: A CASE REPORT

Yukari ISHIBASHI, Katsuya YAMAGUCHI, Yutaro HAYASHI,
Tatsuaki ONUKI and Koutaro SUZUKI
The Department of Urology, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital

A 74-year-old woman with gross hematuria for 3 months was referred to our hospital. Contrast-enhanced computed tomographic scan showed a mass on the upper-right renal calyx, and retrograde pyelography showed stenoses from the renal pelvis to the renal calyx infundibulum. We performed an endoscopic biopsy, which led to a diagnosis of urothelial cancer. Therefore, she underwent total right nephroureterectomy, and pathological examination revealed a clear cell variant of invasive urothelial carcinoma. Irradiation was performed mainly on the renal arteriovenous stump 2 months postoperatively; subsequently, three courses of combination chemotherapy comprising gemcitabine plus cisplatin (GC) were administered. Port-site recurrence and pelvic recurrence were observed 22 months after the operation, and GC therapy and pembrolizumab were administered. However she died 36 months after the operation. The clear cell variant of invasive urothelial carcinoma of the upper urethra is rarely reported. Moreover, since this was a very rare case, we have included a literature review in our report.

(Hinyokika Kiyo 67 : 313-316, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_7_313)

Key words : Clear cell variant of urothelial carcinoma, Renal pelvis

緒 言

尿路上皮癌には12種の組織亜型があり¹⁾, なかでも clear cell variant は稀であり²⁾報告数も少ない. 今回われわれは腎盂腫瘍の診断で体腔鏡下腎尿管全摘術を施行し, 腎盂原発の尿路上皮癌 clear cell variant と病理診断され集学的治療を施行した1例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 74歳, 女性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 高血圧, 骨粗鬆症

現病歴 : 3カ月前より続く無症候性肉眼的血尿のため近医を受診. 腹部単純CTで右腎盂腫瘍が疑われたため, 精査加療目的に当院紹介となった.

現 症 : 身長 149 cm, 体重 57.9 kg, 血圧 134/85 mmHg, 脈 拍 90/min, 体温 36.5°C, SpO₂ 98% (Room air)

尿所見 : pH 6.5, 比重 1.009, 蛋白 1+, RBC > 100/HPF, WBC 5~9/HPF と血尿を認めた.

血液検査所見 : WBC 7,900/ μ l, Hb 12.8 g/dl, Plt

30.3 $\times 10^4$ / μ l, BUN 16 mg/dl, Cre 0.87 mg/dl, eGFR 49 ml/min/1.73 m², CRP 0.32 mg/dl と軽度炎症反応上昇を認めた.

尿細胞診 : クラス I

腹部造影CT検査 : 右上腎杯に造影効果のある軟部陰影を認めた (Fig. 1). 下腎杯は拡張し, 上極腎洞部脂肪織の不明瞭化を認めた. 明らかな転移像は認めなかった.

逆行性腎盂造影検査 (以下 RP 検査) : 右腎盂~腎

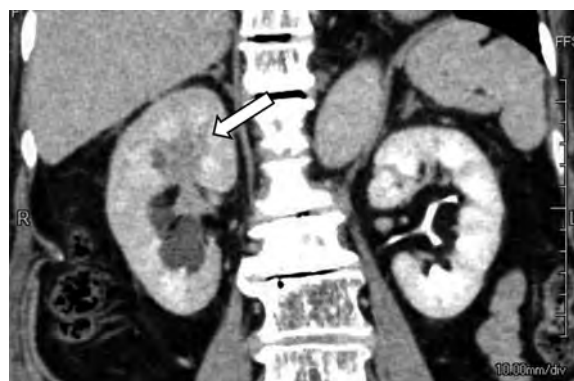


Fig. 1. Contrast-enhanced CT showed a mass on the upper right renal calyx (coronal image).

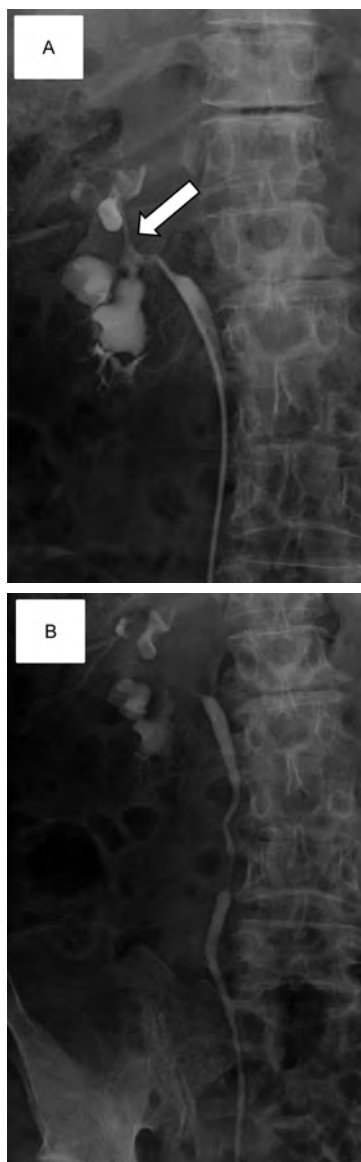


Fig. 2. Retrograde pyelography showed a stenosis from the renal pelvis to the renal calyx infundibulum (A: renal pelvis, B: ureter).

杯漏斗部にかけて狭窄像を認めた (Fig. 2). CT 同様、下腎杯は拡張を認めたが、尿管内腔に狭窄像は認めなかった。カテーテル尿細胞診はクラスⅡであった。

RP 検査にて狭窄が主体の病変を認めたが細胞診は陰性であり、悪性腫瘍の断定が困難であったため尿管鏡下生検を施行した。

尿管鏡下生検：明らかな腫瘍性病変はなく、右腎盂～上腎杯入口部にかけて粘膜の発赤と不整を認めた。同部位を生検したところ病理所見でシート状に配列する異型細胞を認め、一部淡明な細胞を伴っていた。腺癌との鑑別のため、免疫染色を追加で施行した。GATA3 (+), Uroplakin III (+), Ck5/6 (+), CK7 (+), CK20 (-), P504s (一部 +), PSA (-), CD10 (-) であり、尿路上皮癌に矛盾のない所見であった。

以上より右腎盂癌 (cT2N0M0 Stage II) の診断となり、体腔鏡下右腎尿管全摘術を施行した。

手術所見：腎の遊離はすべて体腔鏡下に施行した。腎上極は脂肪織を含め周囲との強い癒着を認めた。腎盂～総腸骨動脈交差部までの尿管は周囲組織と高度に癒着しており剥離に難渋したが、可能な限り周囲組織を尿管側に付着させるようにして切除した。下部尿管と膀胱の処理は下腹部正中切開で施行した。子宮近傍での癒着も強く、一部は腹膜を合併切除した。内腸骨動脈との癒着も強く、動脈外膜の合併切除も行った。腎門部の血管周囲の癒着は軽度であった。

切除標本：肉眼的に明らかな隆起性病変は認めなかったが、血管壁は白色調を呈し、目立って見えた。腎盂上半分と尿管には壁肥厚が見られた。

病理組織学的所見：腎上中部の腎盂周囲脂肪織～腎実質の血管周囲を中心に腫瘍細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞は不整な核を持つ淡明な細胞であり、充実性胞巣を形成し繊維増殖を伴い浸潤性に増殖していた (Fig. 3)。腫瘍細胞は淡明細胞型腎細胞癌の像に類似していたが、腎盂腎杯の上皮に同様の上皮増殖を認めた。免疫組織染色を施行し CD10 は陰性、cytokeratin 7 は陽性、GATA3 は陽性であり尿路上皮癌の特徴を示したため、浸潤性尿路上皮癌明細胞型の診断となった (Fig. 4)。一部腫瘍細胞の腎周囲脂肪織への浸潤が認められた。また同様の腫瘍細胞が尿管周囲脂肪組織を中心に尿管壁外から内方へ浸潤性に増殖していた。尿管粘膜への腫瘍の露出は明かではなかった。腎動静脈 (本幹) 壁内にも腫瘍細胞の浸潤を認め、腎動静脈ともに切除断端陽性となった。

以上から、Urothelial carcinoma, clear cell variant, High grade G2 > G3, INFc, pT4, rt-u0, ly1, v1, RM1 と診断された。

術後経過：血管断端にて切除断端陽性となったため、FDG PET-CT を追加し転移検索を行った。PET-

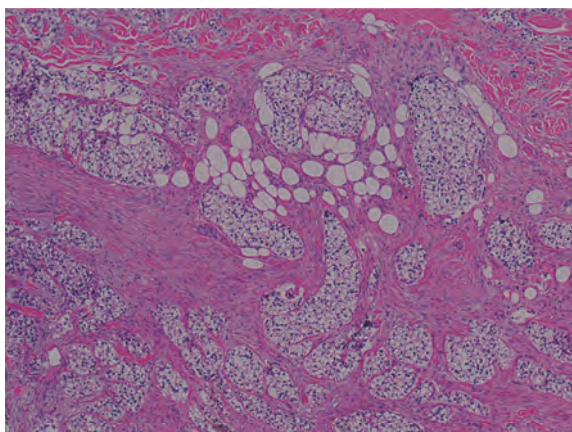


Fig. 3. Histopathological examination revealed a clear cell variant of invasive urothelial carcinoma (HE stain, ×40).

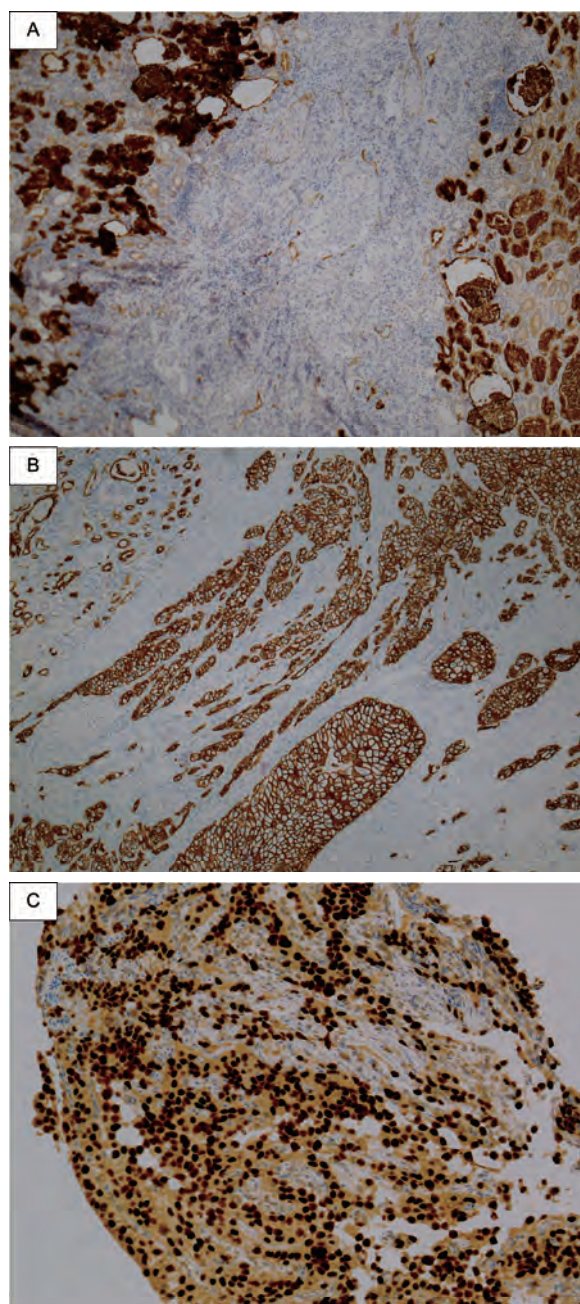


Fig. 4. Immunohistochemistry showing the cells are (A) negative for CD10, (B) positive for cytokeratin 10, (C) positive for GATA3.

CT では明らかな取り込みを示す病変は認められず、この時点では明らかな残存病変は認められなかった。術後約2カ月目に腫瘍残存の可能性ある腎門部動静脈を中心に腎門部から傍大動脈領域に56 Gy/28 Fqの放射線照射を行った。放射線治療終了後にadjuvant療法としてゲムシタビン・シスプラチン併用化学療法(以下GC療法)を施行した。途中で十二指腸潰瘍を発症したため4コースを予定していたが3コースで終了となった。その後は再発なく経過を見ていたが、術後22カ月目にポート部皮下の結節出現・右内腸骨血管領域の軟部陰影の出現を認め、再発が疑われた。追加

でGC療法を3コース施行したが、転移病変は増大傾向であり嘔吐や食欲不振などの副作用が強く、また十二指腸潰瘍の再燃も認めた。化学療法継続は困難となり、術後26カ月目にPembrolizumab投与を開始とした。術後29カ月目に内腸骨血管領域の再発部より子宮浸潤が生じ、不正出血を認めるようになったため、出血コントロール目的に骨盤部に30 Gy/15 Fqの緩和照射を施行した。その後もPembrolizumabの投与を継続(計8回)したが、5コース目時点で画像上悪化を認め、術後34カ月目に経過中出现した肝転移の悪化による肝不全状態となり、術後36カ月目に死亡となった。

考 察

2011年改訂の腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約¹⁾によると、浸潤性尿路上皮癌は、扁平上皮化生、腺上皮化生などの12種の亜型がある。中でも明細胞型(clear cell variant)は稀な腫瘍とされている²⁾。明細胞型はグリコーゲンの豊富な細胞質を持つ淡明細胞から構成されており³⁾、鑑別疾患としては膀胱腺癌の明細胞亜型(clear cell type)や腎細胞癌・前立腺癌の転移が挙げられる。

本症例では膀胱腺癌の明細胞亜型に特徴的な木釘様形態(hobnail pattern)を呈しておらず、腫瘍細胞の管状・乳頭状配列は認めず、淡明細胞の充実性胞巣を形成し増殖しており尿路上皮癌明細胞型と考えられた。また、腎細胞癌では免疫染色でcytokeratin 7は陰性、CD10は陽性となるが、本症例ではcytokeratin 7陽性、CD10陰性であり腎細胞癌の転移は否定的であった。

上部尿路発生の浸潤性尿路上皮癌明細胞型としては自験例で5例目の報告となる(Table 1)⁴⁻⁷⁾。発生部位は腎盂2例、尿管3例、年齢は59~85歳で平均63歳、男女比は男性:女性=2:3であり、5例中4例の初発症状は血尿であった。上部尿路発生の尿路上皮癌明細胞型に化学療法や放射線療法を施行した症例は、文献検索上2例のみの報告であった^{6,8)}。1例は腎尿管全摘術施行後にadjuvant GC療法を施行している。またもう1例は腎尿管全摘術後経過観察をしていたところ39カ月目で骨盤内リンパ節転移を認めている。再発部位に対しGC療法と放射線療法(40 Gy 16 f)を施行し、化学放射線療法終了後12カ月経過した時点でリンパ節転移は縮小を維持し、新たな転移の出現も認めていない。

本症例は術前の画像所見より予想していた腫瘍浸潤の程度と、病理検体における腫瘍浸潤の程度で相違がみられた。腫瘍が腫瘤形成せず、組織深部に浸潤するように進行したため、画像所見や細胞診として表れにくかったと考えられた。先に述べた上部尿路発生の尿路上皮癌明細胞型は表記のあった2例^{5,7)}では腫瘤形

Table 1. Reports of clear cell variant of urothelial carcinoma of upper urinary tract

No	Report	Year	Age	Gender	Initial symptoms	Location	Histological findings	Therapy	Outcome
1	Braslis, et al. ⁴⁾	1997	70	F	GH	Ureter	Stenosis lesion of right upper	rt nephroureterectomy	Alive after 6M
2	Moriyama, et al. ^{5,8)}	2015	59	M	GH	Ureter	Right ureteral tumor, UC, G2 > clear cell variant, pT2	rt nephroureterectomy	Recurrence after 39M →GC + Radiotherapy
3	Nakano, et al. ⁶⁾	2018	63	M	GH	Renal pelvis	pT3, G2>G3	lt nephroureterectomy	Data not available
4	Moriyama, et al. ⁷⁾	2018	85	F	Right hydronephrosis	Ureter	Right ureteral tumor, G2, pT3, ly1	rt nephroureterectomy	No recurrence after 9M
5	Our case	2019	74	F	GH	Renal pelvis	UC, clear cell variant, High grade G2>G3, INFc, pT4, rt-u0, ly1, v1, RM1	rt nephroureterectomy + RT + GC	Recurrence after 22M →GC →Pembrolizumab →Died

成をしていたとの報告であり、浸潤増殖様式が本症例とは異なっていたが、症例数が少数でありこれ以上の比較は困難であった。また治療としては、血管部切除断端が陽性であり放射線＋化学療法の後療法を行い、化学療法は尿路上皮癌のレジメンに準じて GC 療法を施行し一定期間奏効を得られた。前述の症例報告でも上記の組み合わせは有効とされており⁸⁾、浸潤性尿路上皮癌明細胞型に対しても、化学療法と放射線療法の集学的治療は一定の効果が期待できるものと考えられた。

さらに本症例では放射線治療、全身化学療法に加えて免疫チェックポイント阻害薬を使用した。尿路上皮癌 clear cell variant に対しての使用した文献報告はなく、本症例が初の報告であった。尿路上皮癌に対しては奏効率約21.1%とされている⁹⁾が、有効性に関してはさらなる症例の集積が必要と考えられる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約. 第1版, 金原出版, 2011
- 2) Lopez-Beltran A: Tumours of the urinary system. In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. pp 90-134, IARC Press, Lyon, 2004
- 3) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al.: V WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 81-92, 2016
- 4) Braslis KG, Jones A and Murphy D: Clear-cell transitional cell carcinoma. Aust N Z J Surg **67**: 906-908, 1997
- 5) 森山浩之, 米原修治, 吉野干城, ほか: 尿管に発生した浸潤性尿路上皮癌明細胞型の1例. 泌尿紀要 **61**: 241-244, 2015
- 6) 中野泰斗, 南 秀朗, 上木 修, ほか: PP 3-172 術前診断が困難であった浸潤性腎盂尿路上皮癌明細胞型の1例. 第106回日本泌尿器科学会総会プログラム. p 1544, 2018
- 7) 森山浩之, 角西雄一, 中野芳紀, ほか: 尿管に発生した浸潤性尿路上皮癌明細胞型の1例. 西日泌尿 **80**: 614-620, 2018
- 8) 森山浩之, 角西雄一, 中野芳紀, ほか: 尿管浸潤性尿路上皮癌明細胞型の術後再発に対して放射線療法と GC 療法の併用が有効であった1例. 西日泌尿 **81**: 456-460, 2019
- 9) Y Fradet, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al.: Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. Ann Oncol **30**: 970-976, 2019

(Received on January 28, 2021)
(Accepted on March 30, 2021)