

低カルシウム血症を伴った原発性尿管腺癌の1例

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長: 櫻井 勲)

菅尾 英木*, 滝内 秀和**, 児島 康行

横川 潔*, 櫻井 勲

大阪厚生年金病院病理検査科 (部長: 小林 晏)

小林 晏

PRIMARY ADENOCARCINOMA OF THE URETER ASSOCIATED WITH HYPOCALCEMIA: REPORT OF A CASE

Hideki SUGAO, Hidekazu TAKIUCHI, Yasuyuki KOJIMA,

Kiyoshi YOKOKAWA and Tsutomu SAKURAI

From the Department of Urology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

(Chief: Dr. T. Sakurai)

Yasushi KOBAYASHI

From the Department of Pathology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

(Chief: Dr. Y. Kobayashi)

A case of primary adenocarcinoma of the ureter, associated with severe hypocalcemia in a 73-year-old man is reported. The patient had undergone left nephrectomy for pyonephrosis due to a ureteral stone, 29 years previously. On November 4, 1986, he visited the hospital with dysuria and overflow incontinence as the chief complaints. He was admitted with suspicion of prostatic carcinoma, but prostatic stones and chronic prostatitis were proven. However, urine cytology showed adenocarcinoma cells, and a ureteral tumor was found at the right ureterovesical junction. On December 10, right partial ureterectomy, total cystectomy and right ureterocutaneostomy were performed. Moderately differentiated, invasive adenocarcinoma was found at the right ureteral end, 1.5 cm in length and in part poorly differentiated transitional cell carcinoma was present continuously to the adenocarcinoma. Hypocalcemia was cured easily with activated vitamin D₃. The patient, 9 months after the operation, is apparently free of the ureteral tumor.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1645-1649, 1988)

Key words: Ureteral adenocarcinoma, Hypocalcemia

緒 言

尿路上皮由来の腺癌は少ないが、なかでも尿管腺癌は非常に稀である。尿管移行上皮癌の一部に glandular metaplasia を含むものは少なくないようであるが、尿管腫瘍の大部分が腺癌である場合は移行上皮癌を伴っていても尿管腺癌といってよいようであり¹⁾、これも稀なようである。

われわれは、著明な低カルシウム血症を伴った原発性と考えられる尿管腺癌の1例を経験したので報告す

る。

症 例

患者: O.M., 73歳, 男性。

主訴: 排尿困難, 尿失禁。

家族歴: 父親が胃癌で死亡している。

既往歴: 1957年7月左尿管結石による膿腎症のため左腎摘除術を受けている。

現病歴: 1986年10月31日風邪のため近医を受診し投薬を受けたところ、急に排尿困難が出現し、尿失禁もみられるようになったため同年11月4日大阪厚生年金病院泌尿器科外来を受診した。1,200 ml の残尿を認

* 現: 大阪大学医学部泌尿器科学教室

** 現: 兵庫医科大学泌尿器科学教室

Table 1. Laboratory data on admission.

Peripheral blood count		Na mEq/l	150	CEA ng/ml	1.5
WBC	6500	K	3.6	α -Fat	6
RBC ($\times 10^4$)	400	Cl	106	C-PTH	0.2
Hb g/dl	12.7	Ca mg/dl	5.1(8.5-10.5)	Calcitonin pg/ml	<25
Ht %	38.3	P	6.8(2.0- 5.0)	Arterial blood	
PLTS ($\times 10^3$)	229	Mg	1.9(1.7- 2.3)	pH	7.43
Serum		ACP(T) KAU/l	2.3(1- 4)	pCO ₂ mmHg	38
GOT IU/l	46	ACP(P)	0.1(0- 0.8)	pO ₂	73
GPT	44	T-Prot g/dl	7.2	HCO ₃ m mol/l	25
ALP	79	Alb	4.0	B.E.	2
LDH	714(140-280)	protein electrophoresis		Urine	
isozyme		Alb %	58.5	pH	5.5
LDH1 %	16(22-31)	α_1 Glob	2.9	Glucose	(-)
LDH2	21(30-37)	α_2 Glob	16.2	Prot	($\pm$)
LDH3	26(21-27)	β -Glob	8.9	Ketones	(-)
LDH4	18(6-11)	γ -Glob	13.5	Sediment	
LDH5	19(5-11)	CRP mg/dl	0.4	RBC /HPF	great many
γ -GTP U/l	8	CPK IU/l	948(<80)	WBC	0-1
CHOL mg/dl	201	isozyme		Cast	(-)
T-Bil	0.6	BB %	<1	Epith	4-5
BUN	14	MB	1	Cytology	
Cr	1.5	MM	98	papanicolaou class V	
U. A.	4.5	Alb	1		

められ、直腸診にて前立腺腫瘍を疑われたため、精査治療を目的に11月11日入院した。

現症：身長 157 cm, 体重 58 kg, 血圧 140/80 mmHg, 脈拍 70/分 で整。体温・呼吸は正常。腹部には左腰部斜切開の手術痕を認める以外特に異常なし。直腸診では軽度腫大した前立腺の中央部に板状硬の硬結を触知した。鼠径部・腋窩・鎖骨上窩に異常リンパ節は触知せず、神経学的な異常も認めなかった。

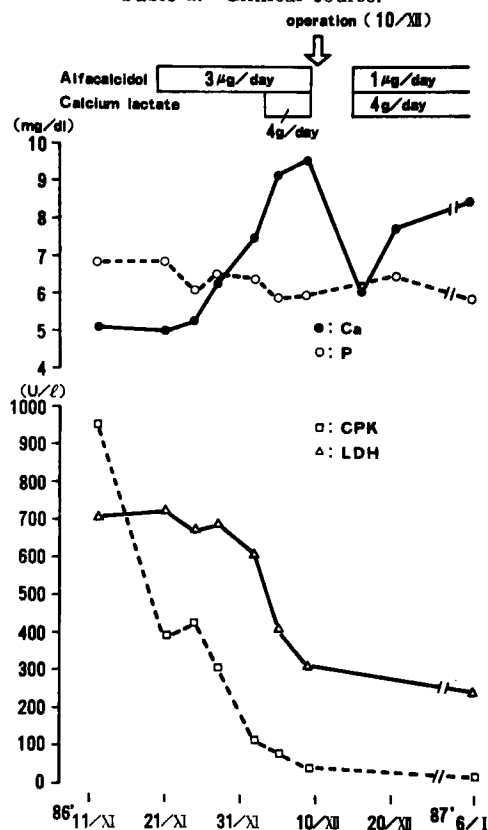
検査所見：外来初診時の血液検査では、総腎機能の低下(血清 BUN 23 mg/dl, Cr 2.0 mg/dl)がみられたが、そのとき尿道カテーテルを留置したため、入院時は Table 1 のごとく正常化していた。そのほか、血清のカルシウム・リン・CPK・LDH・ α_2 -globulin の異常がみられたため、副甲状腺機能検査として Ellsworth-Howard 試験を行ったが、尿中のリン酸および cyclic-AMP は、ともにヒト PTH 200 vspu の静注にほとんど反応しなかった。これらの異常は Table 2 のごとく活性型ビタミン D₃ (alfacalcidol) およびグルコン酸カルシウムの投与にて手術前にはほぼ正常化した。心電図では完全左脚ブロックが認められた。

尿所見は初診時顕微鏡的血尿で、尿細胞診は5回施行したが、すべて Papanicolaou calss V で中等度分化型の腺癌細胞が認められた (Fig. 1)。

膀胱鏡では、右尿管口を取り囲む粘膜に発赤を認める以外は、腫瘍性病変を疑わせる所見はなく、左尿管口は形態的には異常はなかった。

排泄性尿路造影では、左腎はみられず、右腎からの

Table 2. Clinical course.



造影剤の排泄遅延を認め、40分像で右水腎尿管管症と診断された。立位像にて右尿管下部に狭窄がうかがわ

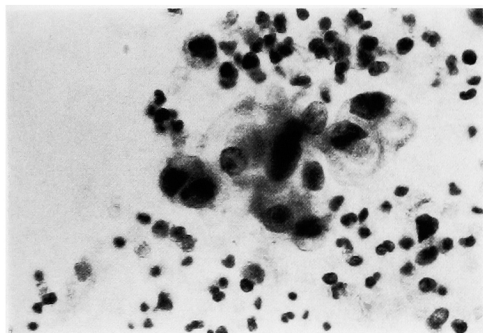


Fig. 1. Urine cytology demonstrates moderately differentiated adenocarcinoma cells. (Papanicolaou class V, $\times 40$)

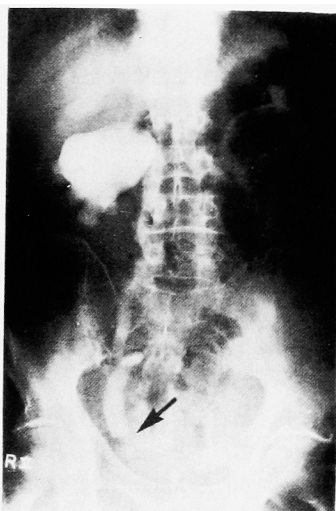


Fig. 2. Excretory urograph shows right hydro-ureteronephrosis due to a lower ureteral stenosis and non-visualization of the left kidney.

れた (Fig. 2).

初診時尿閉に近い状態であったため、逆行性尿道造影を行い、前立腺結石を認めたが、前立腺腫瘍を疑わせる所見はなく、経直腸的前立腺針生検でも、前立腺炎の所見のみで悪性所見はなかった。

尿細胞診で腺癌細胞が認められたため、上部消化管および注腸造影を行ったが、特に異常はなかった。精嚢造影では、やや萎縮した精嚢が造影され精嚢腫瘍を疑わせる所見はなかった。このとき切開した精管より血性の精漿が出てきたが、細胞診は Papanicolaou class II であった。

胸部X線は特に異常なかった。

腹部エコーでは、肝・脾・脾には特に異常なく、右水腎症および長径 3.5 cm の右腎上極の腎嚢胞を認めたが腎腫瘍を疑わせる所見はなかった。

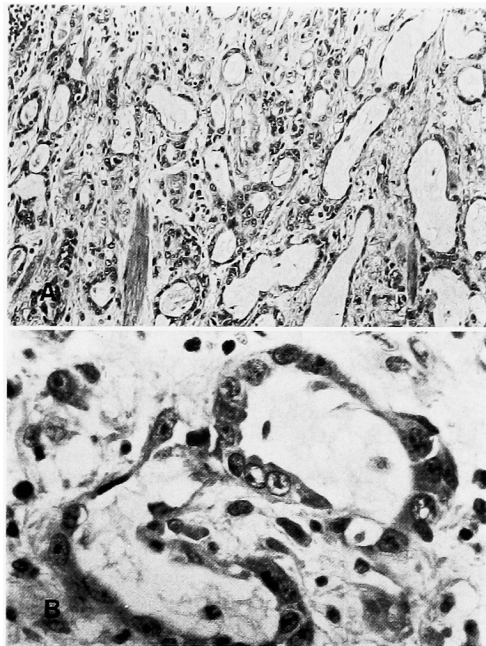


Fig. 3. Microscopically, the tumor is revealed as a moderately differentiated tubular adenocarcinoma. (HE stain, reduced from A; $\times 10$, B; $\times 40$)

骨盤部の CT では、右尿管下部付近には、はっきりした mass lesion は認められなかった。

右尿管下部の精査のため、逆行性腎盂造影を試みたが、右尿管口にカテーテルが挿入できず、造影不可能であった。そこで右尿管口の周囲の発赤した粘膜を生検したところ腺癌の組織診を得た。

手術所見：右尿管下端部の悪性腫瘍と考え1986年12月10日腰麻下に手術を行った。総腸骨動脈との交叉部より数 cm 下方で拡張した右尿管を切断、迅速凍結切片を作成して断端部に腫瘍のないことを確認した後、右尿管下部と膀胱とを一塊に摘除し、右尿管皮膚瘻を造設した。

組織所見：摘出した尿管および膀胱を切開したところ、右尿管口から上方に約 1.5 cm の長さにわたり全周性に表面小結節状を呈した尿管腫瘍を認めた。腫瘍部の尿管は高度に狭窄し、それより上方の尿管は著明に拡張し粘膜からの出血を認めた。

光顕的には、腫瘍は中等度分化型の tubular adenocarcinoma で、尿管筋層へ浸潤し外膜に達していた (Fig. 3A, B)。しかもこの腫瘍は腺腔内が PAS 染色・アリユージャンブルー染色で強陽性に染まり粘液の産生を示した。また腺癌に連続して、腺腔を形成せず充実性に増殖する低分化ないしは未分化な細胞が

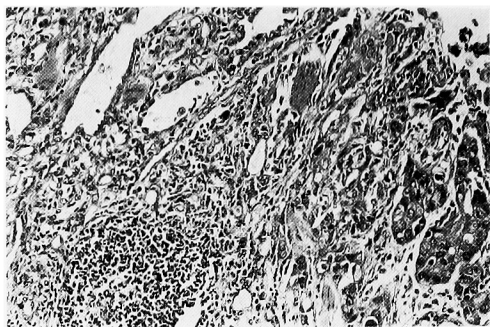


Fig. 4. Poorly differentiated transitional cell carcinoma (right) was accompanied, continuously to the adenocarcinoma (left). (HE stain, $\times 10$)

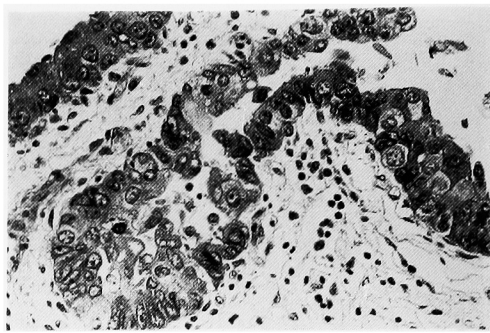


Fig. 5. Carcinoma in situ (poorly differentiated transitional cell carcinoma) was present at the upper part of the ureteral tumor. (HE stain, $\times 20$)

一部にみられ (Fig. 4), それはさらに低分化型移行上皮癌の carcinoma in situ へ移行していた (Fig. 5). また腫瘍の上方の尿管粘膜には atypical transitional cell hyperplasia が認められた.

膀胱内では, 右尿管口以外には腫瘍は認められなかったが, 膀胱壁内尿管の部分には腺癌が一部膀胱筋層へ浸潤していた. 前立腺および精嚢には悪性所見はなく, 腫瘍の浸潤も認められなかった.

経過: 術後活性型ビタミン D_3 (alfacalcidol) $1 \mu g/day$ とグルコン酸カルシウム $4 g/day$ の経口投与にて, 血清カルシウム・リン・CPK はほぼ正常範囲内に保たれている. 尿管腺癌に関しては, UFT $400 mg/day$, PSK $3 g/day$ の投与にて経過観察中であるが, 術後9カ月目の現在, 転移・再発の徴候はない

考 察

原発性尿管腺癌は非常に稀な腫瘍である. 1963年に Scott²⁾ が欧米文献より474例の原発性尿管腫瘍を集計し, そのうち7例に腺癌を1例に腺癌と移行上皮癌の合併を認めており, それ以降で原発性尿管腺癌として英文にて報告されているのは, Ray ら³⁾ (1971年) の1例, Shula ら⁴⁾ (1980年) の2例, Werth⁵⁾ ら (1981年) の1例と AFIP の "Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter" に記載してある2例¹⁾ のみと思われた. 特異な例としては, 1958年に Stahl⁶⁾ が primary renal cell carcinoma of the ureter として, 3歳半の男児にみられた腎細胞癌に類似した尿管腺癌を報告している. わが国では, 早原⁷⁾ (1968年) が原発性腎盂尿管腺癌として22例を集計しているが, 腎盂と尿管の両方に腺癌があった例が2例あり尿管のみの例はなかった. 最近, 坪内⁸⁾ (1987年) が, 腸上皮化生を伴う分化型の尿管腺癌の

1例を報告しており, 本症例は原発性尿管腺癌としては本邦第2例目と考えられる.

尿管と同じ尿路上皮由来と考えられる膀胱腺癌に関して, Mostofi^{9), 10)} は, 尿路上皮の扁平上皮・円柱上皮・立方上皮に変化し得る potentiality に注目し, 円柱上皮・立方上皮に metaplasia したものの腫瘍化と, Brun's nest や cystitis glandularis の腫瘍化の2つの可能性を示唆している. 腫瘍化の原因としては, 結石・化学薬剤などによる慢性刺激, 尿路感染, 尿流障害などが考えられている.

腎盂腺癌では, 結石を合併したものが多く, 慢性炎症が腺癌発生の原因のひとつと推察されている¹¹⁾. 尿管においても Jacob と Mau¹²⁾ は, 尿管結石に伴う粘膜の腸上皮化生を2症例に認め, そのうち1例に腺癌の合併を認めている. なおこの1例は, 腎盂尿管移行部に腫瘍があり, Aufderheide ら¹³⁾ の集計では腎盂腺癌とされている. 前述の Shukla ら⁴⁾ の報告した2症例も結石を合併した尿管腺癌であった. また Meyer¹²⁾ は, 25例の尿管腫瘍を報告し, そのうち6例に軽度の腸上皮化生から腺癌までの過程の様々な組織の混在を認めているが, Bennington ら¹⁴⁾ も指摘しているように, 移行上皮癌の一部に glandular change を伴うものは transitional cell carcinoma with glandular metaplasia と診断すべきで, 大部分が glandular の腫瘍は尿管腺癌としてよいようである. 尿管腫瘍以外の膀胱腺癌でも, 腫瘍の周囲に移行上皮の metaplasia や移行上皮癌がみられることが割合多く, この所見が原発性膀胱腺癌の診断に重要とされている⁹⁾. また尿管でも Brun's nest や ureteritis glandularis の腫瘍化が考えられるが, この場合比較的分化型の粘液腺癌となるようである¹⁵⁾.

転移性尿管腫瘍も稀なようである¹⁶⁾ が, われわれの

症例では、腺癌の発生が考えられる胃・結腸・肺・肝・膵・腎・前立腺・精嚢には、検査上腫瘍は認められなかった。また後腹膜腔など他の部位にも転移性腫瘍はなく、尿管腫瘍に連続して尿路上皮の異型性がみられることから、原発性尿管腺癌と診断した。

治療法としては、単腎であり膀胱壁への腫瘍浸潤の可能性も考慮して、尿管部分切除術および膀胱全摘除術を行ったが、high stage, high grade の尿管腫瘍であり、予後は楽観できないものであろうと考えている。

低カルシウム血症は、副甲状腺機能低下症、腎不全、悪性腫瘍の骨形成性転移や化学療法による急性腫瘍細胞壊死、ビタミンD作用の低下などでみられる¹⁵⁾。本症例にみられた低カルシウム血症の原因ははっきりしなかったが、長期にわたり徐々に低下してきたためか、著明な低カルシウム血症であったにもかかわらずアシドーシスや低アルブミン血症は伴わず、低カルシウム血症によると思われる症状もみられなかった。29年前に左腎摘術を受けており、残腎も長期にわたり水腎症となっていたと推測され、しかも活性型ビタミンDの経口投与にて血清カルシウム値は容易に正常化できたことから、ビタミンD作用の低下の可能性は考えられた。

血清カルシウム値の異常とともに、CPK・LDH α_2 -globulin の異常がみられ、悪性腫瘍と関連があるといわれている¹⁶⁾。皮膚筋炎あるいは多発性筋炎の合併を考慮したが、皮膚所見はなくDNA抗体陰性で、血清カルシウム値の改善とともに、CPK・LDHも正常化したため、これらは否定的であった。またCPKのisozymeでは皮膚筋炎で増加することがあるとされているMB型ではなく、大部分が筋肉由来とされるMM型であったため、低カルシウム血症に伴う筋肉細胞の異常によるものではないかと推察するが、手術時にはCPKは正常化していたため、骨格筋の生検は施行しなかった。なお低カルシウム血症と尿管腺癌との関連も不明であるが、腫瘍切除後もビタミンDを投与しないと再び著明な低カルシウム血症をきたしたことから、尿管腺癌が低カルシウム血症の直接原因 (calcium-regulating hormone 産生など) ではなかろうと思われた。

結 語

29年前に左尿管結石による膿腎症のために左腎摘除術を受けている73歳の男性で、右尿管下部に尿路上皮由来と考えられる腺癌が認められた症例を経験したの

で、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Bennington JL and Beckwith JB Tumors of the renal pelvis, and ureter: Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. Edited by Bennington JL and Beckwith JB, pp. 243-311, AFIP, Washington DC, 1975
- 2) Scott WW: Tumors of the ureter. In: Urology. Edited by Campbell MF, 2nd ed, p. 1001, Saunders Co, Philadelphia, 1963
- 2) Ray P and Lingard WF Primary adenocarcinoma of ureter: a case report. J Urol 106: 655-657, 1971
- 4) Shukla VK, Tripathi VN, Khanna S, Rastogi BL and Khanna NN: Primary ureteric adenocarcinoma. Ind J Cancer 17: 261-263, 1980
- 2) Werth DD, Weigel JW and Mebust WK: Primary neoplasms of the ureter. J Urol 125: 628-631, 1981
- 6) Stahl DM: Unusual primary hypernephroma (renal cell carcinoma) of the ureter in a child. J Urol 80: 176-179, 1958
- 7) 早原信行, 前川正信, 新 武三: 原発性腎盂尿管腺癌について. 泌尿紀要 14: 433-437, 1968
- 8) 坪内弘行, 堀内 哲, 斉藤 脩: 尿管腺癌の1例. 日本病理学会誌 76巻補冊: 140, 1987
- 9) Mostofi FK, Thomson RV and Dean Jr AL: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. Cancer 8: 741-758, 1955
- 10) Mostofi FK. Potentialities of bladder epithelium. J Urol 71: 705-714, 1954
- 11) Aufderheide AC and Streitz JM: Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis report of two cases. Cancer 33: 167-173, 1974
- 12) Jacob NH and Mau W: Metaplasia of ureteral epithelium resulting in intestinal mucosa and adenocarcinomatous transformation: report of two cases. J Urol 65: 20-24, 1951
- 13) Meyer PC: The histological grading of primary epithelial neoplasms of the ureter. J Urol 102: 30-36, 1969
- 14) 寛 善行, 新井永植, 片村永樹: 転移性尿管腫瘍の1例. 泌尿紀要 31: 823-832, 1985
- 15) 富田明夫: 副甲状腺機能低下症, 内科学, 上田英雄・武内重五郎, 第3版, pp. 978-981, 朝倉書店, 東京, 1984
- 16) 金子佳世子, 菊池りか, 新井洋子, 肥田野 信: 皮膚筋炎と悪性腫瘍. 皮膚臨床 27: 499-505, 1985

(1987年9月9日受付)