

尿道憩室内に発生した女子尿道 Clear cell adenocarcinoma の 1 例

上阪 裕香¹, 加藤 大悟¹, 中井 康友¹

今村 亮一², 野々村祝夫¹

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科), ²大阪警察病院泌尿器科

A CASE OF CLEAR CELL ADENOCARCINOMA ARISING FROM A FEMALE URETHRAL DIVERTICULUM

Yuka UESAKA¹, Taigo KATO¹, Yasutomo NAKAI¹,
Ryoichi IMAMURA² and Norio NONOMURA¹

¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Osaka Police Hospital

A 49-year-old female was followed up at the gynecology clinic after conization for cervical cancer and underwent routine cervical smear, which revealed a cluster of adenocarcinoma cells. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed increased FDG uptake around the proximal urethra. Urethroscopy showed a tumor arising from the urethral diverticulum, and it was revealed to be clear cell adenocarcinoma by cold-cup biopsy. Then, she was referred to our hospital for the treatment of the urethral cancer arising from the urethral diverticulum. MRI showed the urethral diverticulum at circumference of the urethra and a tumor projecting into its lumen. The patient underwent urethrectomy together with resection of the diverticulum tumor and cutaneous vesicostomy. Pathological examination demonstrated pT2, clear cell adenocarcinoma of the urethra. The patient had no local recurrence or metastasis 5 months after the surgery.

(Hinyokika Kiyo 57 : 639-642, 2011)

Key words : Female urethral cancer, Clear cell adenocarcinoma, Urethral diverticulum

緒 言

女子尿道原発癌は女性の全悪性腫瘍のわずか0.02%と稀な疾患である¹⁾。尿道癌は扁平上皮癌, 移行上皮癌, 腺癌に大別され, clear cell adenocarcinoma は腺癌の一亜型であり, 女子尿道腺癌の約17%を占め, 尿道憩室内に発生することも多い。今回, われわれは尿道憩室内に発生した女子尿道 clear cell adenocarcinoma の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 49歳, 女性

主訴 : PET-CT で尿道周囲に集積

既往歴 : 33歳時, 子宮頸癌にて子宮頸部円錐切除術施行。

現病歴 : 前医にて子宮頸癌経過観察中, 子宮頸部細胞診で腺癌系の細胞集塊を認めた。PET-CT にて尿道周囲に集積があり, 同院泌尿器科を受診。尿道鏡にて尿道憩室とそこに腫瘍を認め, 経尿道的生検にて clear cell adenocarcinoma と診断され, 治療目的に当院紹介となった。

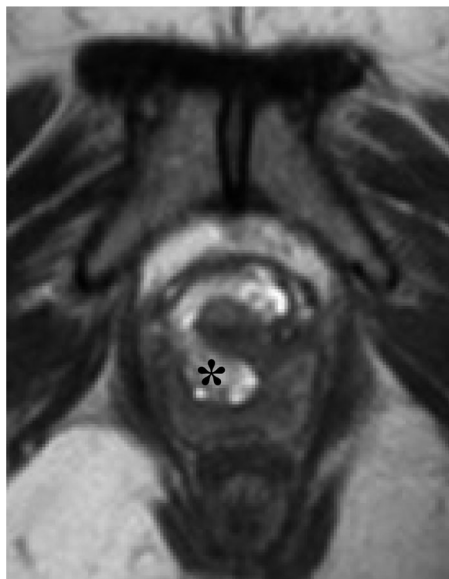
生検標本の病理組織診断 : 淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が乳頭状, 腺管構造を形成して増生しており, hobnail pattern がみられた。尿道筋層への浸潤を認め, clear cell adenocarcinoma of the urethra, pT2 と診断された。腫瘍細胞の細胞質は PAS 染色で陽性, d-PAS 染色で陰性でグリコーゲンが見られた。免疫染色では CA125 は一部陽性, CK20 は一部陽性, CEA は陰性, PSA は陰性であり, MIB-1 の陽性率は30%であった。

入院時現症 : 内診では膣壁が12時方向から圧排されるが, 可動性は良好で明らかな浸潤を疑わせる所見はなかった。表在リンパ節に明らかな腫脹は認めなかった。

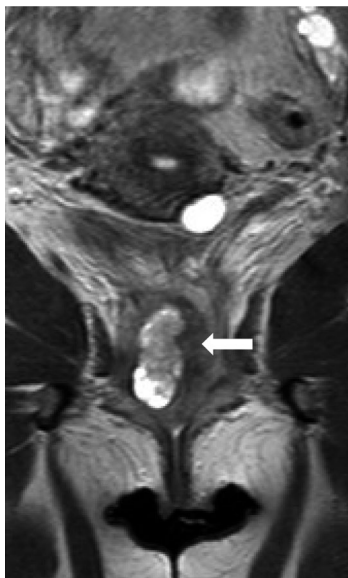
入院時検査所見 : 末血, 生化学所見に異常なく, 尿検査では赤血球 5~10/hpf, 白血球 1~5 hpf であり, 膣壁擦過細胞診は class II, 尿細胞診は class V, adenocarcinoma であった。

尿道鏡所見 : 膀胱頸部付近の近位尿道右側に軽度隆起した小さな憩室口を認めた。前医での生検後であったため, 憩室内から突出した腫瘍は認めなかった。

画像所見 : MRI T2 強調画像で, 尿道のほぼ全長に



a



b

Fig. 1. T2-weighted MRI reveals urethral diverticulum (asterisk) around the urethra extending from the bladder neck to the external sphincter. Axial (a) and coronal (b) sections. Soft tissue intensity structure projecting into its lumen (b, arrow).

わたって尿道背側を中心に憩室があり、その憩室内腔に T2 強調画像で high~iso intensity の腫瘍陰影を認めた (Fig. 1). 明らかな膀胱、子宮、膣壁への浸潤は認めず、リンパ節転移はなかった。

入院後経過：前医での膀胱生検で悪性所見がなく、画像上、膀胱、子宮、膣への浸潤がみられなかったことから、尿道、尿道憩室に局限した尿道 clear cell adenocarcinoma と診断し、尿道憩室を含めた尿道全摘、膀胱瘻造設術を施行した。手術は碎石位、下腹部正中切開で開始。レチウス腔を展開し、尿道前面の静脈叢を結紮した。次に経会陰的に尿道周囲を腹側に向

かって剥離し、尿道全摘を行った。尿道憩室は前膣壁から容易に剥離であった。術中迅速病理で切除断端が陰性であったため、膀胱と前膣壁の追加切除は行わなかった。リンパ節廓清は施行せず、膀胱瘻は非禁制型のものを造設した。手術時間 3 時間 13 分、出血量 1,150 ml だった。周術期合併症は認めなかった。

摘除標本の肉眼的所見：尿道周囲を取り囲むように憩室があり、膀胱頸部近くの尿道に憩室口を認め、その憩室内腔に暗赤色乳頭状の腫瘍を認めた (Fig. 2)。

病理組織診断：クロマチン増量・核腫大などの異型を伴う腫瘍細胞が腺腔形成および乳頭状増殖を示しており、腫瘍細胞の細胞質は淡明~好酸性であった。一部の腺腔内には好酸性の変性物質が貯留し、石灰化を

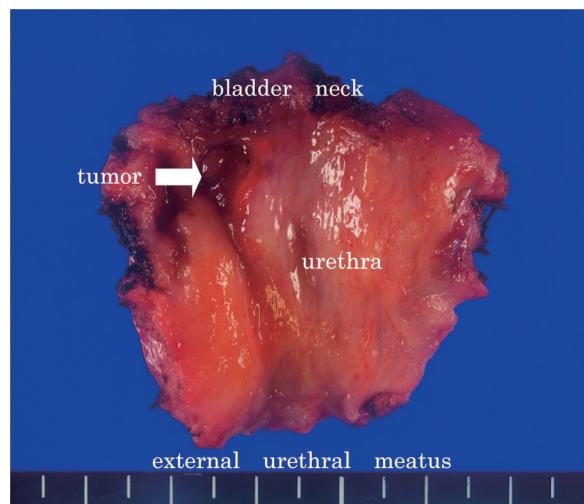


Fig. 2. Macroscopic view of resected specimen. Papilliferous tumor (arrow) arising from the neck of the diverticulum, located in the proximal urethra.

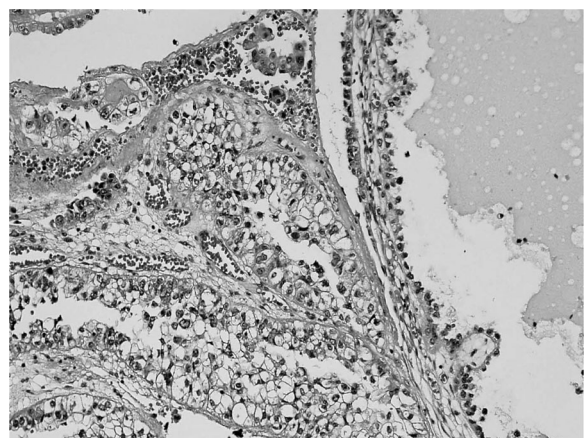


Fig. 3. Histopathological findings of the resected tissue. The tumor was consisted of cells with clear cytoplasm and hyperchromatic nuclei in papillary structures and hobnail appearance, which is consistent with a diagnosis of clear cell adenocarcinoma of the urethral diverticulum.

伴っていた。腫瘍は憩室内に隆起性に増殖するのみならず、尿道平滑筋層にも浸潤していた。憩室口では尿道粘膜へ腫瘍が連続していたが、その部位以外の粘膜には腫瘍はみられなかった。また剥離面・切除断端には腫瘍は認めず、尿管侵襲も明らかでなかった。以上より clear cell adenocarcinoma of the urethra, pT2, ly0, v0 と診断した (Fig. 3)。

術後経過: 術後追加治療は施行せず。術後、子宮頸部細胞診は陰性となった。術後5カ月を経過した現在、再発、転移を認めていない。

考 察

女子の尿道は平均3~4cmであり、近位尿道1/3が移行上皮で、遠位2/3が扁平上皮で構成されている。尿道癌の位置とその組織型は一致することが多く、近位尿道にできる腫瘍は移行上皮癌や腺癌が多く、遠位尿道や外尿道口に位置する腫瘍は扁平上皮癌が多い。また、尿道憩室に発生する尿道癌は腺癌の頻度が高いことが報告されている^{2,3)}。従来、女子尿道癌の組織型は扁平上皮癌が60%と最も多く、それに移行上皮癌、腺癌が続くと報告されていたが⁴⁾、The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results のデータベースによる426人の女子尿道癌の報告によると、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌の発生頻度はそれぞれ32, 35, 33%であり、組織型の違いによる発生頻度に差は認めなかった⁵⁾。

尿道 clear cell adenocarcinoma は腺癌の一亜型であり、女子尿道腺癌の約17%を占め、本症例のように尿道憩室に発生することも多く、本邦報告33例の尿道 clear cell adenocarcinoma のうち9例 (30%) は憩室に発生している⁶⁾。尿道憩室は尿道周囲腺の反復感染により嚢胞性拡張や排尿困難が発生して形成されるとされており、その慢性感染により癌化しやすくなっていると考えられる。尿道 clear cell adenocarcinoma の発生については諸説あり、nephrogenic adenoma との組織学的な類似性から中腎由来という説や、CA125 陽性の症例もあることから Müller 管由来という説、PSA 陽性の症例もあることから Wolf 管由来という説がある⁷⁾。本症例では CA125 は一部陽性で、PSA は陰性であり、Müller 管由来という説を支持する結果であった。また、前立腺癌や乳頭状腎癌、消化器癌で陽性となる alpha-Methylacyl-CoA racemase (AMACR)/P504S の陽性例も多いと報告されている⁸⁾。

女子尿道 clear cell adenocarcinoma の治療法は症例の少なさから確立したものはないが、本邦の報告33例では全例で手術療法が選択されている⁶⁾。術式は前方骨盤内臓器全摘術10例 (30%)、膀胱尿道全摘術9例 (27%)、尿道全摘除術4例 (12%)、尿道部分切除術4例 (12%)、TUR-UT 2例 (6%)、腫瘍摘出手術

1例 (3%)、腫瘍摘出を試みたが、摘出ができず、放射線化学療法を選択した1例 (3%) であった。術後観察期間は2~49カ月で、生存16例、死亡4例であった。死亡例の術後平均観察期間は18.5カ月であり、腫瘍が残存すると進行は早く、予後不良である。

DiMarco らは53人の女子尿道癌を検討し、pT3-4の症例では5年無再発生存率は36%と低く、局所再発した後の5年後の死亡率は71%に昇り、病理による病期診断が重要な予後因子であり、局所進行癌の予後は不良である⁹⁾。

尿道憩室に発生した尿道癌に関して、Ahmed らは過去に報告された75例の尿道憩室癌 (女性74例、男性1例) を検討している。術式に関して、T1-T2では憩室切除術が、T3-4では前方切除 (膀胱全摘術を含む) が主に選択されている²⁾。予後については憩室切除術のみを行った症例では T1 (n=2)、T2 (n=6) のうち、それぞれ1例ずつ再発し、T3 (n=1) は術後24カ月で死亡している。前方切除 (膀胱全摘術を含む) を行った症例では T1 (n=1)、T2 (n=2) の再発はなく、T3 (n=16) のうち、3例が局所再発を認め、5例が死亡、T4 (n=2) は2例とも術後1年で死亡しており、尿道憩室から発生した癌も同様に局所進行癌は予後不良であり、T3以上では広範囲切除を含めた集学的治療が必要であると報告している。

一方、女子尿道癌では、扁平上皮癌や移行上皮癌と比較して、腺癌の予後は悪く、Grigsby らによると、扁平上皮癌の5年疾患特異的生存率は62%、移行上皮癌は30%であるのに対し、腺癌は0%であった¹⁰⁾。しかし、clear cell adenocarcinoma は腺癌の一亜型であるにもかかわらず、比較的予後が良好との報告もあり、DiMarco らは clear cell adenocarcinoma の5年無再発生存率は46%であり、移行上皮癌の49%とほぼ同等であったと報告している⁹⁾。本症例では、画像上、明らかな周囲組織への進展がみられず、膀胱断端が術中迅速病理で陰性であったことから、膀胱は温存し、尿道憩室・尿道全摘術を施行し、術後補助療法は行わなかった。病理組織診断で clear cell carcinoma, pT2 であることから、比較的予後が良いと考えられるが、局所再発すると進展が早いため、十分な経過観察が必要と思われた⁶⁾。

結 語

尿道憩室内に発生した女子尿道 clear cell adenocarcinoma の1例を報告した。

本論文の要旨は第210回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Fagan GE and Hertig AT: Carcinoma of the female

- urethra ; review of the literature ; report of eight cases. *Obstet Gynecol* **6** : 1-11, 1955
- 2) Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, et al. : Urethral diverticular carcinoma : an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* **42** : 331-341, 2010
 - 3) Leng WW and McGuire EJ : Management of female urethral diverticula : a new classification. *J Urol* **160** : 1297-1300, 1998
 - 4) Clayton M, Siami P and Guinan P : Urethral diverticular carcinoma. *Cancer* **70** : 665-670, 1992
 - 5) Swartz MA, Porter MP, Lin DW, et al. : Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* **68** : 1164-1168, 2006
 - 6) 山口唯一郎, 宮川 康, 辻村 晃, ほか : 女子尿道 Clear cell adenocarcinoma の 1 例. 泌尿紀要 **49** : 627-630, 2003
 - 7) Miller J and Karnes RJ : Primary clear-cell adenocarcinoma of the proximal female urethra : case report and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* **6** : 131-133, 2008
 - 8) Sun K, Huan Y, Unger PD : Clear cell adenocarcinoma of urinary bladder and urethra : another urinary tract lesion immunoreactive for P504S. *Arch Pathol Lab Med* **132** : 1417-1422, 2008
 - 9) Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. : Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* **22** : 404-409, 2004
 - 10) Grigsby PW : Carcinoma of the urethra in women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **41** : 535-541, 1998

(Received on May 9, 2011)
(Accepted on July 12, 2011)