

尿管原発リンパ上皮腫様癌の1例

藤田 由希¹, 鈴木 敦人¹, 浅岡 美保¹, 軸屋 良介¹
 三留 拓¹, 大竹 慎二¹, 蓼沼 知之¹, 山中 弘行¹
 伊藤 悠亮¹, 村岡研太郎¹, 槇山 和秀¹, 近藤 慶一¹
 中井川 昇¹, 江中 牧子², 矢尾 正祐¹

¹横浜市立大学附属病院泌尿器科学教室, ²横浜市立大学附属病院病理診断科

A CASE OF LYMPHOEPITHELIOMA-LIKE CARCINOMA OF THE URETER

Yuki FUJITA¹, Atsuto SUZUKI¹, Miho ASAOKA¹, Ryosuke JIKUYA¹,
 Taku MITOME¹, Shinji OHTAKE¹, Tomoyuki TATENUMA¹, Hiroyuki YAMANAKA¹,
 Yusuke ITO¹, Kentaro MURAOKA¹, Kazuhide MAKIYAMA¹, Keichi KONDO¹,
 Noboru NAKAIGAWA¹, Makiko ENAKA² and Masahiro YAO¹

¹The Department of Urology, Yokohama City University

²The Department of Pathology, Yokohama City University

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the ureter is very rare and only 14 previous cases have been reported. Here, we report a case of LELC of the ureter. A 76-year-old woman was admitted to our hospital complaining of gross hematuria. Left ureteral cancer was suspected by the imaging examination, and laparoscopic left total nephroureterectomy was performed. Histopathological examination showed pure type of LELC in the ureter. She is alive without disease recurrence at fifteen months after surgery.

(Hinyokika Kyo 67 : 205-209, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_5_205)

Key words : Lymphoepithelioma-like carcinoma, Ureter

緒 言

リンパ上皮腫様癌 (LELC : lymphoepithelioma-like carcinoma) は上咽頭リンパ上皮腫と組織学的に類似する未分化癌の一種であり, 上咽頭のほか肺, 胃, 胸腺, 唾液腺などに発生する。特に上部尿路における LELC はきわめて稀であり, 尿管原発 LELC は検索しえる限り, これまで14例が報告されているのみであった。今回われわれは尿管原発 LELC の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 : 76歳, 女性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 過活動膀胱, 間質性膀胱炎, 不安神経症

現病歴 : 過活動膀胱, 間質性膀胱炎のため前医通院中, 2019年1月に肉眼的血尿を認めたため前医を受診した。エコーで左水腎症が認められ, 尿細胞診は class I であった。静脈性腎盂造影検査で左中部尿管に狭窄所見が認められ, 腹部造影 CT 検査では同部位に全周性の造影効果を伴う腫瘍が認められたが, 腹腔内リンパ節のほか明らかな遠隔転移は認めなかった。逆行性腎盂造影検査 (Fig. 1) では左中部尿管に高度



Fig. 1. Retrograde pyelography revealed circumferential stenosis of left ureter.

狭窄が認められた。尿管擦過尿細胞診は class V であり左尿管癌が疑われたため, 外科的治療目的に同年2月当院紹介となった。

初診時現症 : 身長 155.6 cm, 体重 50.9 kg, 意識清明, 体温正常, 腹部平坦・軟

検尿 : 蛋白 (-), 潜血 (-), 糖 (-), 赤血球 1~4/HPF, 白血球 10~19/HPF

血液検査 : 特記事項なし

入院後経過 : 上記検査から左尿管癌 cT2N0M0 と診

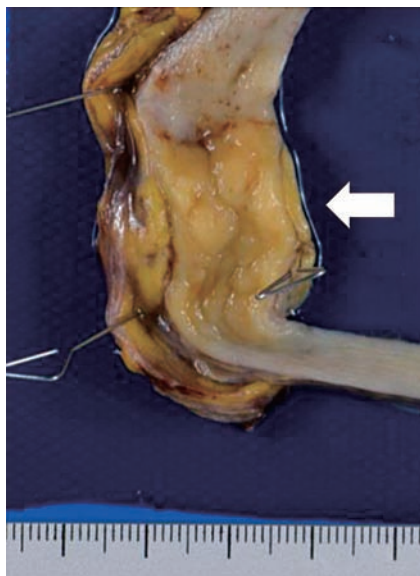


Fig. 2. Macroscopic findings of tumor.

断し、同年3月に腹腔鏡下左腎尿管全摘除術を施行した。

病理組織学的所見：左中部尿管に全周性に28 mm大の結節型広基性腫瘍を認めた (Fig. 2)。HE染色では、背景に強いリンパ球・形質細胞浸潤を伴い、その中にN/C比が高く大型の核小体をもつ腫瘍細胞が認められたことから invasive urothelial carcinoma lymphoepithelioma-like variant が疑われた。免疫染色を施行し、CK AE1/AE3の上皮性マーカーが陽性であったことから、リンパ上皮腫様癌と診断した (Fig. 3)。

Epstein-Barr virus-encoded RNAs (EBER) in situ hybridization では腫瘍細胞に Epstein-Barr virus 感染を疑う所見は認めなかったが、腫瘍細胞周囲のリンパ球において陽性であった。尿管切除断端、尿道断端剥離面はいずれも陰性であり、リンパ節転移や脈管侵襲は認められなかった。以上より invasive urothelial carcinoma lymphoepithelioma-like variant, pT2, ly0, v0, u-lt0, RM0, pN0 と診断した。

術後経過：術後経過は良好であり、術後8日目に退院した。術後15カ月経過した時点で再発なく経過している。

考 察

リンパ上皮腫様癌 (LELC : lymphoepithelioma-like carcinoma) は、上咽頭 lymphoepithelioma に類似した組織像を呈する腫瘍で、唾液腺、胸腺、肺、胃、皮膚、尿路上皮などの様々な組織に発生する¹⁾。腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第1版では浸潤性尿路上皮癌のリンパ上皮腫様型 (invasive urothelial carcinoma lymphoepithelioma-like variant) として特殊型に分類されている²⁾。「Invasive urothelial carcinoma lymphoepithelioma-like variant」と「LELC」は、前者が病理学的所見、後者が臨床的所見であるが同様の疾患概念であると考えられる。尿管原発 LELC は1998年に初めて Chalikh らにより報告され³⁾、われわれが検索しえた限りでは本症例で15例目となる。

LELC の組織像は未分化型上咽頭癌に類似し、大型

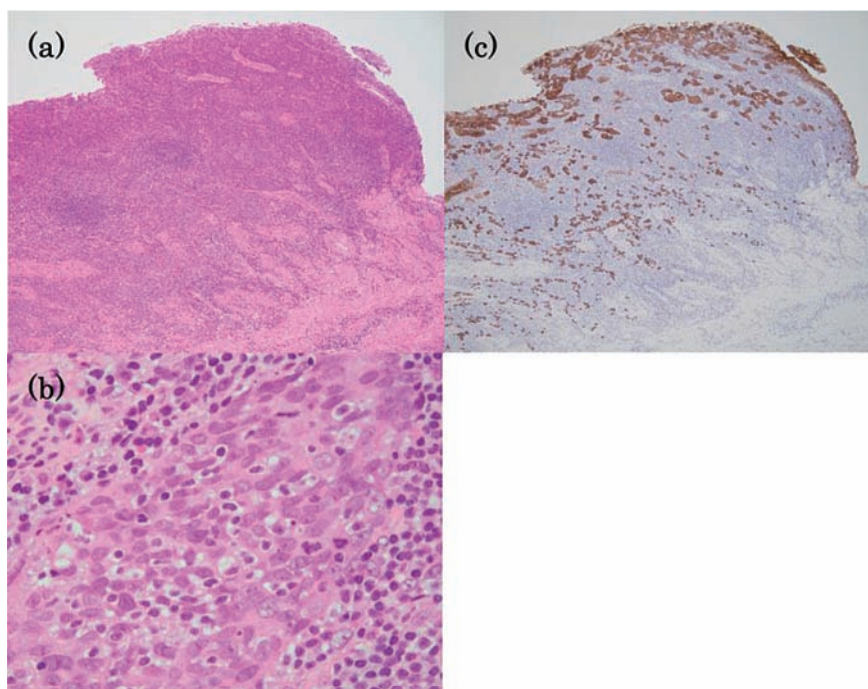


Fig. 3. a, b): HE staining shows abnormal increase in a syncytial pattern in malignant cells resembling lymphocytic cells (HE stain, $\times 50$). c) Cytokeratin AE1/AE3 (CK AE1/AE3) staining shows positivity of tumor cells ($\times 630$).

で低分化な悪性細胞が胞巣を形成し, 著明なリンパ球浸潤を示す間質が特徴である⁴⁾. LELC の初期症状としては, リンパ球浸潤による激しい炎症に伴う肉眼的血尿, 排尿時痛が主訴となることが多く, 悪性リンパ腫, 慢性膀胱炎などとの鑑別が必要である⁵⁾. 尿路系 LELC に特異的な免疫染色マーカーはないが, 腫瘍細胞は CK7, AE1/AE3, EMA が陽性であり, CK20 が陰性または部分的に陽性を示すことが多く, 診断に有用である⁶⁾.

上咽頭をはじめとする LELC の発癌過程には Epstein-Barr virus (EBV) による p53 過剰発現が関与していると考えられている. しかしながら, 腎盂, 膀胱, 前立腺, 尿管といった尿路原発 LELC において EBV 関連タンパク質をみる LMP1 染色や, EBV の RNA をみる EBER に対する in situ hybridization で証明されたという報告はこれまでにない^{7,8)}. 本症例でも EBER in situ hybridization を行ったところ, 既報の通り腫瘍細胞には陰性であった. しかしながら, 腫瘍

周囲のリンパ球でごく一部に陽性を認めた. 佐塚らによる直腸原発 LELC の報告においても, 腫瘍周囲リンパ球で EBER 陽性を認めたとの報告があり⁹⁾, 浸潤リンパ球への EBV 感染が癌化に関与している可能性が考えられた.

膀胱原発 LELC において, 腫瘍内に LELC と尿路上皮癌, 腺癌, 扁平上皮癌などの LELC 以外の組織型を示す膀胱癌が混在することがあり, Amin らは腫瘍細胞の LELC の占める割合により pure type (100%), predominant type ($\geq 50\%$), focal type ($< 50\%$) に分類し, 治療法の選択や予後が変わることを報告した⁷⁾. この分類は膀胱以外の他臓器原発 LELC を検討する上でも用いられている. 本症例では腫瘍細胞は LELC の形態を示しており, pure type と分類した.

尿管原発 LELC は稀な腫瘍であるため, 現時点で確立された治療法は存在しない. 膀胱原発 LELC に対しては膀胱全摘除術が施行された場合, 5 年生存率

Table 1. Reported cases of lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter

Case No	Age/sex	Region	Presentation	Side	Location	Tumor stage	Pure or mixed	Treatment	Follow up (mo)	Outcome	Ref
1	75/M	America	Hematuria	R	L	T3N0M0	Pure	U	12	Alive	Chalik, et al. ³⁾ , 1998
2	62/F	Asia	Hematuria	R	U	T2N0M0	Pure	RNU	18	Alive	Ng, et al. ¹⁴⁾ , 1999
3	58/M	Europe	Hematuria	L	U	T3N0M0	Pure	RNU	18	Alive	Roig, et al. ¹⁵⁾ , 2001
4	73/M	Asia	Hematuria	R	L	T2N0Mx	Pure	RNU	30	Alive	Terai, et al. ¹⁶⁾ , 2005
5	64/F	America	Hematuria	L	L	T2NxMx	Pure	U	24	Alive	Ma, et al. ¹⁷⁾ , 2008
6	71/M	America	Hematuria	R	M	T2NxMx	Pure	RNU	5	Alive	Allende, et al. ¹⁸⁾ , 2010
7	76/F	Europe	Recurrent UTI	L	M	T2N0M0	Pure	PN + U	5	Alive	Val-Bernal, et al. ¹⁹⁾ , 2011
8	64/M	Asia	Hematuria Nausea	R	U	pT3N0M0	Pure	RNU	6	Alive	Wen, et al. ¹⁷⁾ , 2012
9	54/M	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT3N1Mx	Predominant	RN + Ch	39	Death	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
10	62/M	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT1N0Mx	Pure	RNU	55	Alive	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
11	62/F	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT2N0Mx	Predominant	U	18	Alive	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
12	80/F	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT3N0Mx	Pure	RNU	39	Alive	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
13	76/M	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT3N1M0	Predominant	RNU + Ch	29	Alive	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
14	61/M	Unknown	Hematuria	NM	NM	pT1N0Mx	Pure	U	35	Alive	Lopez-Beltran, et al. ²⁰⁾ , 2017
15	76/F	Asia	Hematuria	L	M	pT2N0M0	Pure	RNU	15	Alive	Our case

Ch: Chemotherapy, F: Female, M: Male, NM: No mentioned, PN: Partial nephrectomy, RNU: Radical nephroureterectomy, RN: Radical nephrectomy, U: Ureterectomy, UTI: Urinary tract infection, R: right, L: left, L: lower, M: middle, U: upper.

は pure type で62%と従来の進行性膀胱癌と比較して良好な値を示している¹⁰⁾。また、シスプラチンをベースとした化学療法や放射線療法に感受性があるとの報告もある¹⁾。Porcaro らの報告によると、膀胱原発 LELC の focal type に対しては adjuvant therapy として化学療法と放射線療法が有用であり、pure type または predominant type の症例においても手術療法に adjuvant therapy を追加することは選択肢の1つであるとしている¹¹⁾。肺原発 LELC に関しては比較的早期に発見される症例が多く、半数以上は切除可能な I/II 期であり、5 年生存率は手術症例も含めた全体で88% (I 期: 100%, II 期: 62.5%, III/IV 期: 60.6%) と報告されており、他の非小細胞肺癌よりも予後は良好である¹²⁾。化学療法に関しては報告例が少なく、一定の見解は得られていないとされるが、CBDCA, etoposide (VP-16), PTX が使用された報告がある¹³⁾。

自験例を含む尿管原発 LELC 15 症例をまとめたものを Table 1 に示す。年齢の中央値は64歳 (54~80歳) であり、男性が9例 (60%)、女性が6例 (40%) であった。記載された範囲で病変の発生に左右差はなく、部位としては上部尿管3例、中部尿管3例、下部尿管3例であった。1例を除き、肉眼的血尿が主訴であった。すべての症例で手術が施行され、病理像が predominant type であった3例のうち、2例は pT3N1 であり、術後補助化学療法が施行された (レジメンの詳細は不明)。観察期間の中央値は21ヵ月 (5~55ヵ月) であった。特に病理像が pure type である症例に関しては、手術療法のみで良好な予後が報告されており、自験例に関しても同様に術後経過観察の方針となった。フォローアップに関して明確なプロトコルはないが、LELC においても通常の尿管癌と同様に定期的な CT 検査で局所再発や遠隔転移の発生、対側上部尿路再発の評価を行い、膀胱鏡や尿細胞診で膀胱内再発を評価する必要があると考える。

本疾患の報告は非常に少なく、今後さらなる症例の集積が必要であると考えられる。

結 語

尿管原発リンパ上皮腫様癌 (pure type) の1例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告した。

文 献

- 1) Wen SC, Shen JT, Jang MY, et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of ureter—a rare case report and review of the literature—. *Kaohsiung J Med Sci* **28**: 509–513, 2012
- 2) 内藤誠二: 泌尿器科・病理・放射線科、腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約。日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編。第1版、金原出版、東京: pp 87–94, 2011
- 3) Chalik YN, Wicczorek R and Grasso M: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *J Urol* **159**: 503–504, 1998
- 4) 藤原俊哉, 片岡和彦, 松浦求樹, ほか: 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例。肺癌 **49**: 30–35, 2009
- 5) 藤野智大, 久保田聖史, 西山隆一, ほか: 膀胱原発リンパ上皮腫様癌の1例。泌尿紀要 **60**: 507–511, 2014
- 6) 和田憲明, 横原康亮, 湊 晶規: 膀胱 Lymphoepithelioma-like carcinoma の1例。診断病理 **30**: 2, 2013
- 7) Amin MB, Ro JY, Lee KM, et al: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* **18**: 466–473, 1994
- 8) Lopez-Beltran A, Morales C, Reymundo C, et al.: Tzone histiocytes and recurrence of papillary urothelial bladder carcinoma. *Urol Int* **44**: 205–209, 1989
- 9) 佐塚哲太郎, 菅本祐司, 福長 徹: 直腸原発リンパ上皮腫様癌の1切除例。千葉医誌 **91**: 107–112, 2015
- 10) Singh NG, Mannan AA, Rifaat AA, et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: report of a rare case. *Ann Saudi Med* **29**: 478–481, 2009
- 11) Porcaro AB, Gilioli E, Migliorini F, et al.: Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: report of one case with review and update of the literature after a pooled analysis of 43 patients. *Int Urol Nephrol* **35**: 99–106, 2003
- 12) 鹿田康紀, 齊藤元吉, 金子 聡: 肺原発リンパ上皮腫様癌の一切除例。日呼外会誌 **24**: 162–165, 2010
- 13) 新居和人, 岡本 卓, 中島 尊, ほか: 肺原発リンパ上皮腫様癌の1例。日呼外会誌 **26**: 547–552, 2012
- 14) Ng KF, Chen TC and Chang PL: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *J Urol* **161**: 1277–1278, 1999
- 15) Roig JM, Amérigo J, Velasco FJ, et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of ureter. *Histopathology* **39**: 106–107, 2001
- 16) Terai A, Terada N, Ichioka K, et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *Urology* **66**: 1109, 2005
- 17) Ma P, Leonard T and Trussell JC: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter discovered intraoperatively during a hysterectomy. *Can J Urol* **15**: 4421–4424, 2008
- 18) Allende DS, Desai M and Hansel DE: Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *Ann Diagn Pathol* **14**: 209–214, 2010
- 19) Val-Bernal JF, González-Márquez P, Ballester R, et al: Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the ureter. *Ann Diagn Pathol* **15**: 218–220, 2011

- 20) Lopez-Beltran A, Paner G, Blanca A, et al : Lympho-epithelioma-like carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch* **470** : 703-709, 2017

(Received on September 14, 2020)
(Accepted on December 16, 2020)