

左腎盂・尿管に発生し急速に進行した肉腫様型尿路上皮癌の1例

星山 英泰¹, 川西 博晃¹, 高橋 雄大^{1*}
高森 一^{1**}, 高島 靖¹, 河野 有香^{1***}
奥村 和弘¹, 藤田 久美^{2****}, 住吉 真治²

¹天理よろづ相談所病院泌尿器科, ²天理よろづ相談所病院病理診断部

A CASE OF RAPIDLY GROWING SARCOMATOID UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS AND URETER

Akihiro HOSHIYAMA¹, Hiroaki KAWANISHI¹, Takehiro TAKAHASHI^{1*},
Hajime TAKAMORI^{1**}, Yasushi TAKASHIMA¹, Yuka KONO^{1***},
Kazuhiro OKUMURA¹, Kumi FUJITA^{2*} and Shinji SUMIYOSHI²

¹The Department of Urology, Tenri Hospital

²The Department of Diagnostic Pathology, Tenri Hospital

A 75 year-old man followed up regularly for the treatment of lung cancer came to our hospital with a chief complaint of general malaise. Blood test results showed deterioration in the renal function, and computed tomography (CT) confirmed left hydronephrosis. He was admitted to the hospital with the diagnosis of obstructive pyelonephritis. Despite antibiotic therapy after the left ureteral stent placement, CT on day 19 of hospitalization showed an enlarged soft tissue shadow along the renal pelvis and ureter, which was suspected to be peripelvic urinary extravasation caused by stent occlusion. We decided that conservative treatment would not improve his condition and conducted surgical therapy considering the possibility of malignancy. Intraoperatively, viscous and fragile tumor affected the renal pelvis and ureter. The operation resulted in left nephrectomy because radical resection was impossible. The pathological diagnosis was sarcomatoid urothelial carcinoma of the renal pelvis with ureter origin. He died due to multiple organ failure on day 20 after the operation. We report a case of sarcomatoid urothelial carcinoma in the upper urinary tract that was difficult to diagnose preoperatively based on imaging studies.

(Hinyokika Kiyo 67 : 191-195, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_5_191)

Key words : Sarcomatoid urothelial carcinoma, Renal pelvic tumor, Ureteral tumor

緒 言

上皮性悪性腫瘍成分と肉腫成分の混在する尿路上皮癌は、これまで癌肉腫や肉腫様癌などと報告されてきた。しかし2004年のWHO分類改定からは、尿路上皮癌の肉腫様型という分類に統一された。上部尿路上皮癌の肉腫様型尿路上皮癌は珍しく、今回われわれは腎盂・尿管に発生し急速に進行した肉腫様型尿路上皮癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 75歳, 男性
主 訴 : 全身倦怠感

既往歴 : 糖尿病, 高血圧

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2017年9月に右肺腺癌 cT2aN2M0, stage IIIA, EGFR 遺伝子変異陽性と診断され, 同年10月から分子標的薬や化学療法による治療を施行された。一時的に腫瘍縮小は認めたものの, 治療抵抗性となり原発巣の増大を認めていた。2018年12月に全身倦怠感を主訴に呼吸器内科を受診した。血液検査で腎機能の悪化を認めたため腹部単純CTを施行したところ, 左腎盂尿管移行部に血腫を疑う高濃度領域と左腎盂・尿管周囲の脂肪濃度の上昇を認めた。また, 尿管周囲には尿漏れを疑わせる軟部陰影を認めた (Fig. 1A, B)。自立歩行が困難なほど倦怠感が強く, 入院精査加療の方針となった。

初診時現症 : 身長 172 cm, 体重 74.2 kg, 体温 36.0°C, 血圧 117/75 mmHg, 脈拍 80/min

検査所見 : 炎症反応の上昇 (WBC 13,330/μl, CRP 10.93 mg/dl) と腎機能低下 (Cre 2.3 mg/dl) と高カルシウム血症 (補正 Ca 14.0 mg/dl) を認めたが, そ

* 現 : 京都大学附属病院泌尿器科

** 現 : 国立がん研究センター中央病院泌尿器科

*** 現 : 京都大学大学院医学研究科

**** 現 : 済生会吹田病院病理診断科

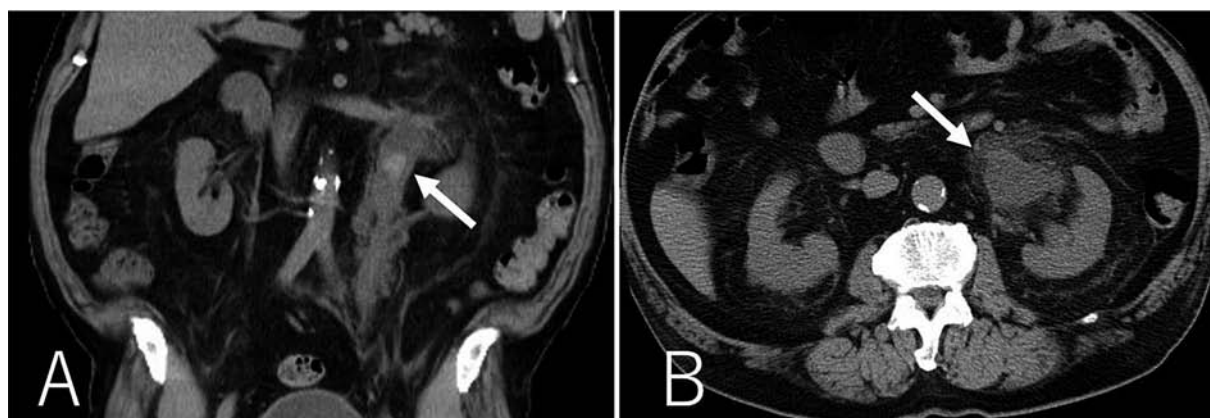


Fig. 1. Abdominal plain CT at initial diagnosis. (A) A coronal image shows a high-density lesion in the left ureteropelvic junction and a low-density area around the left ureter (arrow). (B) An axial image shows left hydronephrosis and perinephric fat stranding (arrow).

の他は特記すべき異常所見を認めなかった。尿沈渣は赤血球 4/HPF、白血球 ≥ 100 /HPF、細菌 (1+) であった。

治療経過：入院当日に逆行性腎盂造影検査を行った。腎盂には血腫による陰影欠損があり腎盂・腎杯の拡張を認めたが、明らかな造影剤の漏出は認めなかった (Fig. 2)。ドレナージ目的に Double J スtentを留置した。腎盂尿培養は陰性であったが、自然尿培養で大腸菌が検出された。腎盂尿細胞診は class II であった。血腫の原因は不明であったが、閉塞性腎盂腎炎と診断し CTRX 1 g/day の投与を開始し、腎機能が改善してから造影 CT で再評価の方針とした。また、高カルシウム血症は肺癌に由来していると考え、補液とゾレドロン酸投与を行った。その後は間欠的に血尿が出現していたが、腎機能は徐々に改善を認めていた。し



Fig. 2. Retrograde pyelography shows hydronephrosis and a filling defect in the ureteropelvic junction, but not urinary extravasation.

かし19日目に血腫によるステント閉塞、腎機能の悪化を認めたため、再度腹部単純 CT を施行したところ、左腎盂・尿管周囲から腎周囲腔にかけての軟部陰影の増大と左胸水貯留を認めた (Fig. 3A, B)。画像診断上は尿管ステント閉塞による溢尿の増悪という評価であり、ステント交換の処置も行ったが同時期から尿量の低下と発熱が出現した。保存的な加療では限界であり、悪性腫瘍も念頭に感染コントロールのために24日目に腎摘除を行う方針とした。

手術所見：腰部斜切開により後腹膜腔に達すると、粘性の強い浸出液を多量に認めた。浸出液の迅速細胞診検査を行ったところ悪性細胞が認められた。腎脂肪周囲組織は炎症が広範に波及して硬くなっており、副腎も合併切除した。腎盂・尿管周囲には白色の腫瘍組織を認め、その組織の中に腎盂・尿管が埋もれるように存在していた。腫瘍組織は脆弱で、尿管に沿って骨盤方向へ広がっていた。しかし、完全な切除は不可能であり、腎摘除で手術を終了とした。手術時間は180分、出血量 (浸出液込み) は 2,300 ml、標本重量は 955 g であった。

病理組織学的所見：肉眼的には腎盂・尿管が白色の脆弱な腫瘍組織に覆われていて、正常組織との境界は不明瞭であった。腎実質や周囲脂肪組織に腫瘍の浸潤は認めなかったが、尿管断端周囲には腫瘍組織が露出していた (Fig. 4)。HE 染色にて、腎門部から尿管にかけて粘液を背景とする紡錘形～多角形の腫瘍細胞の増殖がみられ、腎盂・尿管粘膜下から周囲の脂肪組織に広範に浸潤していた。腫瘍細胞同士の結合は比較的弱く、出血や壊死を伴っていた。免疫組織学的には、CK7 がびまん性に陽性となり、CK20 も一部陽性であった。上皮系分化マーカーである p63, p40 も陽性であった。また、腎細胞癌や集合管癌で陽性となるマーカーの PAX8 は陰性であった。神経系マーカーの S-100 蛋白や脂肪肉腫マーカーの MDM2 は陰性で

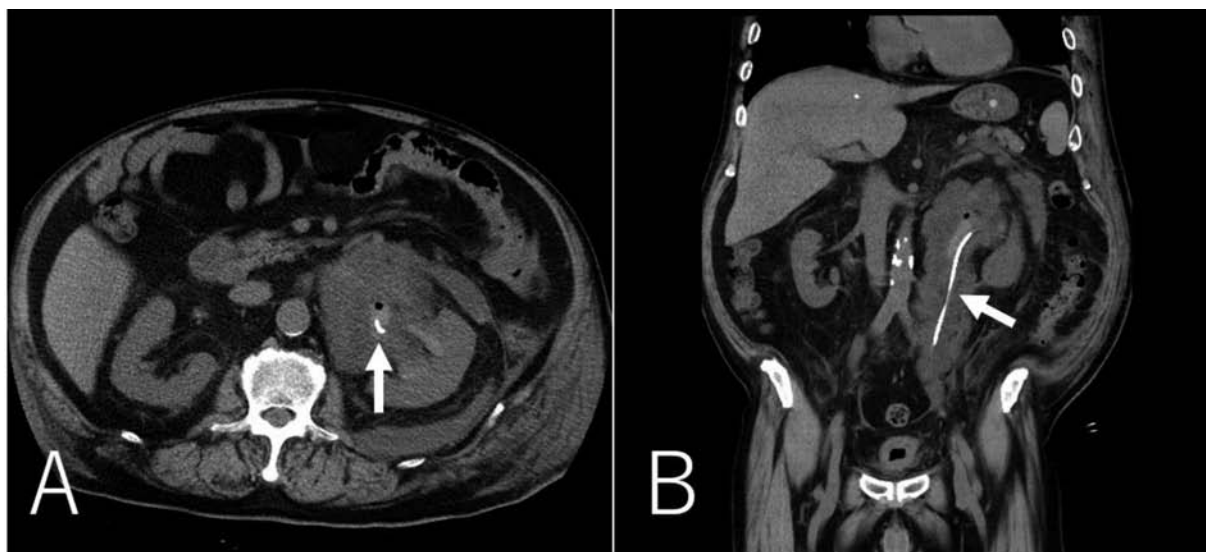


Fig. 3. Abdominal plain CT on day 19 of hospitalization. Axial (A) and coronal (B) images show a low-density area spreading to tissues around the left renal pelvis and ureter. The white arrows indicate the ureteral stent.

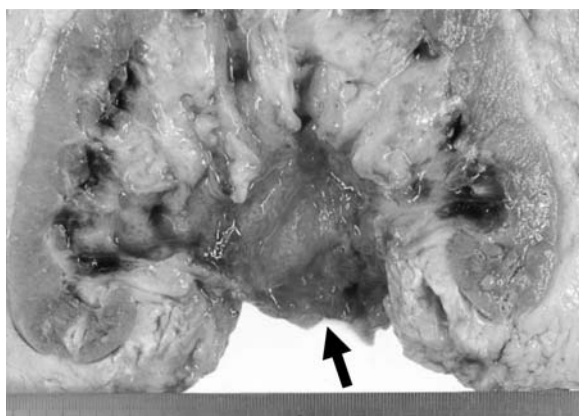


Fig. 4. Macroscopic appearance of the tumor in the renal pelvis and the proximal ureter (arrow).

あった。さらに、EGFR 遺伝子変異が陰性で、肺腺癌に特異的な TTF-1 染色が陰性であった。これらの結果より、肺腺癌からの転移は否定的で、尿路上皮由来の腫瘍と考えられた。HE 染色で認めた腫瘍細胞の形態や分布の仕方が肉腫様の形態であり、腎盂・尿管に発生した肉腫様型尿路上皮癌 (pT3Nx) と診断した (Fig. 5)。

術後経過：発熱と血尿は改善したが、術後10日目に撮影した腹部単純 CT では、左尿路に残存した腫瘍が膀胱近傍まで増殖し、また肝転移を新たに認めた。その後は急速に全身状態が悪化し、多臓器不全のため術後20日目に死亡した。

考 察

上皮系成分と間葉系成分の混在する悪性腫瘍は様々な臓器で発生し、皮膚、咽喉頭、肺、消化管、子宮などを中心に肉腫様癌、癌肉腫、紡錘細胞癌あるいは悪性中胚葉性混合腫瘍などと様々な名称で報告されてき

た。泌尿器科領域においては、膀胱・腎での報告が散見されるが上部尿路での報告は少なく、Piscioli らが1984年に初めて腎盂に発生した肉腫様癌を報告している¹⁾。これまで様々な名称で報告されているが、2004年の WHO 分類改定からは肉腫様型尿路上皮癌に統一され、2016年の WHO 分類改定でも、組織学的に肉腫様の形態を認める尿路上皮癌を肉腫様型尿路上皮癌と定義している²⁾。本邦における腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約でも、WHO 分類に準じた分類になっている³⁾。本症例でも、HE染色で肉腫様型の形態を認めたため、肉腫様型尿路上皮癌と診断した。

尿路上皮系に発生する肉腫様型尿路上皮癌は、高齢男性に好発し、発生頻度は尿路上皮癌のうちの0.2～4.3%とされ、多くは膀胱に発生する⁴⁾。悪性度が高く予後は不良とされ、治療法は外科的切除が第一選択であり、放射線療法や化学療法が奏効した報告は膀胱に発生した例で散見されるが^{5,6)}、有効性を確立するまでには至っていない⁷⁾。しかし、肉腫様型尿路上皮癌において、上皮成分と肉腫成分とは共通のクローンに由来していると考えられており、尿路上皮癌に準じた化学療法を選択していることが多い^{8,9)}。また、発生誘因に慢性炎症や放射線の関与を指摘する報告があるが、明らかな因果関係は不明である^{10,11)}。

過去に報告された腎盂・尿管に発生した肉腫様型尿路上皮癌の症例と自験例を加え、25例を集計した (Table 1)。肉腫様型尿路上皮癌の症状として多いのは血尿、腹痛・側腹部痛で特異的な身体所見、検査所見はない。また、今回集計した中で11例が死亡し、死亡するまでの平均期間は5.6カ月であった。他には、近沢らが12例で予後を検討し、平均7.4カ月で死亡しているという報告や、診断から2年以内に約70%が死亡するという報告もあり¹²⁾、田沼らが報告している

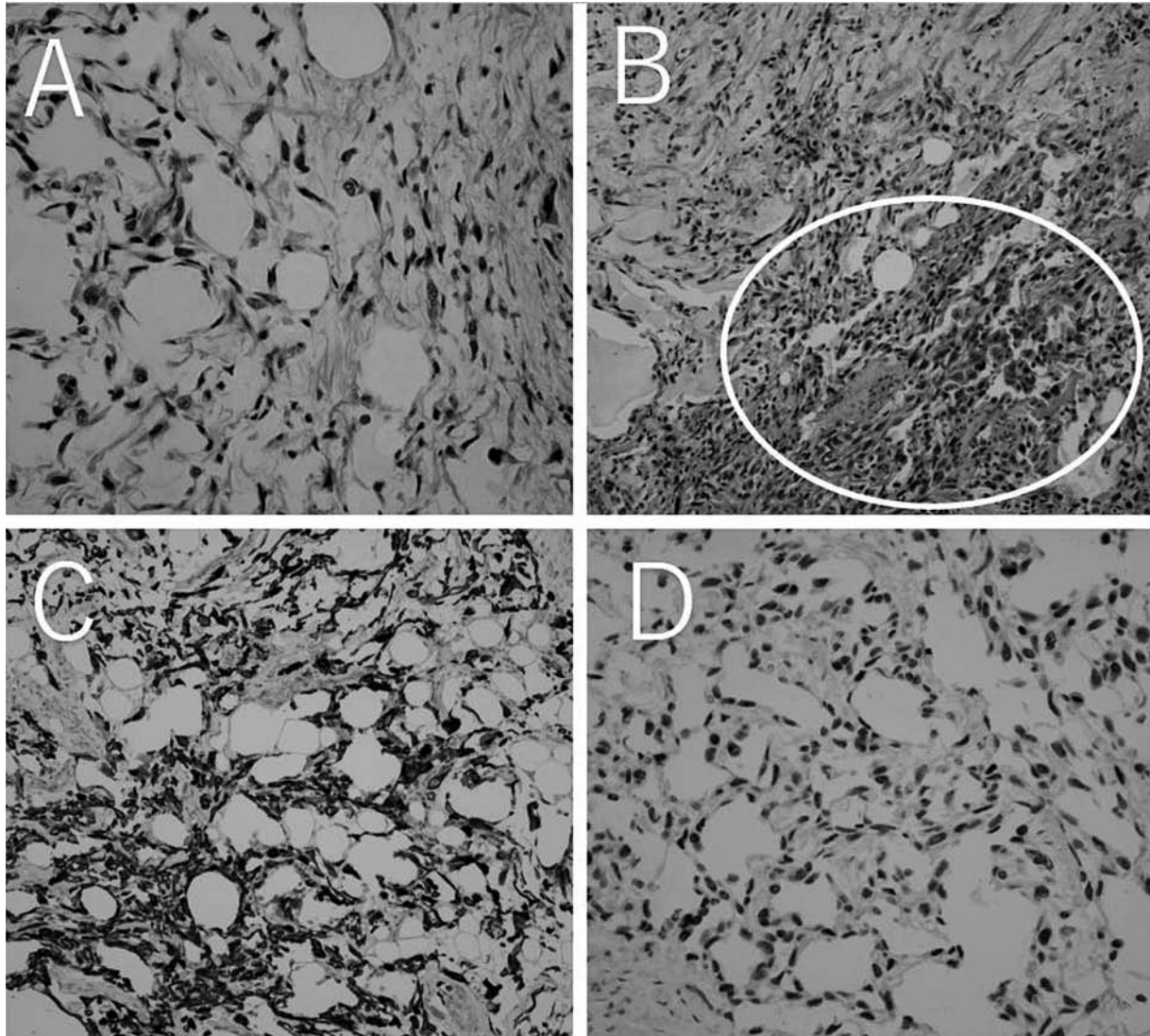


Fig. 5. Microscopic images of the tumor. (A) HE staining shows a sarcomatoid component of the tumor (×20). (B) HE staining shows an epithelial component (circle) of the tumor (×4). (C) Immunostaining for CK7 is diffusely positive in the tumor (×10). (D) The tumor cells show positive immunostaining for p63 (×10).

Table 1. Summary of 25 reported cases of sarcomatoid urothelial carcinoma in the upper urinary tract

年齢	中央値66歳 (43-89)
性別	男性16例, 女性9例
症状	血尿15例, 腹痛・側腹部痛11例, 頻尿・排尿痛1例, 全身倦怠感1例
尿細胞診	陽性11例, 陰性12例, 不明2例
治療	外科的切除25例, 化学療法6例 (術前1例, 術後5例), 放射線療法1例 (術後)
肉腫成分	特定なし19例, 骨肉腫4例, 血管肉腫1例, 軟部肉腫1例
転帰	生存14例, 死亡11例
フォロー期間	中央値6カ月 (2-46)

膀胱原発肉腫様型尿路上皮癌の5年生存率21～28%¹³⁾と比較しても予後不良であると考えられる。

肉腫様型尿路上皮癌に特徴的な画像所見はない。診断時に転移を来している症例も散見されるが、本症

例のように、腎盂・尿管の内腔に突出するように腫瘍が形成されず、急速に尿路に沿って腫瘍が増生する症例は検索した限りでは見当たらなかった。本症例では当初、尿路に沿った軟部陰影を、溢尿もしくは炎症性変化として治療を行っていた。術前まで悪性腫瘍を診断できなかったのは、軟部陰影のCT値が水と同じ値で、尿管を取り巻くように急速に増大しているという、上部尿路の尿路上皮癌に非典型的な所見のためである。腎機能が悪く造影CTが行えなかったが、血腫や血尿を認めた際にでも悪性腫瘍を念頭に置いて造影CTやMRI検査を追加していれば、より早期に診断・治療できていた可能性はある。ただいずれにしても根治はかなり難しかったと考えられる。術中所見から手術を中止する選択肢もあったが、感染のコントロールも目的としていたので、腎摘除で手術を終了した。また、本症例では高カルシウム血症を肺腺癌によるものとして加療していたが、肉腫様型尿路上皮癌が

由来であった可能性もある。今回は PTH や PTHrP の免疫染色は施行していないが, 施行していれば由来を判断する際の参考になっていたと考えられる。

結 語

左腎盂・尿管に発生した肉腫様型尿路上皮癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Piscioli F, Bondi A, Scappini P, et al.: 'True' sarcomatoid carcinoma of the renal pelvis: first case report with immunocytochemical study. *Eur Urol* **10**: 350-355, 1984
- 2) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2016
- 3) 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約. 日本臨床泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本放射線科学会編, 第 1 版. 東京, 金原出版, 2011
- 4) Venyo AK and Titi S: Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma (carcinosarcoma, spindle cell carcinoma): a review of the literature. *ISRN Urol* **2014**: 1-9, 2014
- 5) Hoshi S, Sasaki M, Muto A, et al.: Case of carcinosarcoma of urinary bladder obtained a pathologically complete response by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Urol* **14**: 79-81, 2007
- 6) Higa T, Oshiro K, Kinjyo T, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the bladder in a child: case report of a successful treatment including gemcitabine and cisplatin. *Urology* **97**: 200-203, 2016
- 7) 石村大史, 百瀬昭志, 成田 知, ほか: 腎盂, 尿管に同時多発した癌肉腫の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 381-384, 2010
- 8) Cheng L, Zhang S, Alexander R, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* **35**: 34-46, 2011
- 9) 清水優子, 牟田口和昭, 北野弘之, ほか: G-CSF 産生肉腫様尿管癌の 1 例. *日泌尿会誌* **106**: 109-113, 2015
- 10) 岡田卓也, 塚崎秀樹, 伊藤将彰, ほか: 腎盂原発 Sarcomatoid carcinoma の 1 例. *泌尿紀要* **48**: 75-79, 2002
- 11) Tajima Y and Aizawa M: Unusual renal pelvic tumor containing transitional cell carcinoma, adenocarcinoma and sarcomatoid elements. *Acta Pathol Jpn* **38**: 805-814, 1988
- 12) 近沢逸平, 宮澤克人, 田中達朗, ほか: 肉腫様変性を認めた腎盂尿路上皮癌. *臨泌* **67**: 269-272, 2013
- 13) 田沼光三郎, 河合弘二, 土屋春樹, ほか: 骨肉腫成分を含む膀胱肉腫様型尿路上皮癌の 1 例. *泌尿紀要* **63**: 487-492, 2017

(Received on August 6, 2020)
(Accepted on December 26, 2020)