

CA19-9 が高値を呈し膣壁浸潤を伴った 女性尿道腺癌の 1 例

前川 滋克¹, 比島 恒和², 山田 幸央¹

市川 寛樹¹, 夏井 信輔¹, 篠原 充¹

¹東京都立駒込病院泌尿器科, ²東京都立駒込病院病理科

A CASE OF PRIMARY URETHRAL ADENOCARCINOMA ACCOMPANIED BY VAGINAL WALL INFILTRATION IN WHICH THE CA19-9 LEVEL WAS VERY HIGH

Shigekatsu MAEKAWA¹, Tsunekazu HISHIMA², Yukio YAMADA¹,
Hiroki ICHIKAWA¹, Shinsuke NATSUI¹ and Mitsuru SHINOHARA¹

¹The Department of Urology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

²The Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

A 55-year-old woman had urinary frequency and a constant urge to urinate. Computed tomography confirmed a urethral tumor, and transurethral biopsy confirmed adenocarcinoma. She visited our hospital to undergo treatment, and we performed an anterior pelvic exenteration. On histology, the tumor had spread to the bladder, urethra, and vagina. However, the majority of the tumor was located in the bladder and urethra, a duct with intestinal metaplasia was present around the urethra, and carcinoma in situ was seen in the urethral mucosa. Based on the above findings, the patient was diagnosed as having primary urethral adenocarcinoma. No tumor cells were seen in the resection stump. Six months after surgery, the patient developed bone metastasis, followed by peritoneal and pleural dissemination, as well as multiple lung metastases. The patient died nine months after surgery. In the present patient, the carbohydrate antigen (CA) 19-9 level changed with the clinical course, and it was a useful marker. Urethral tumor is relatively rare. A urethral tumor accompanied by vaginal wall infiltration is likely to be mistaken for a primary vaginal tumor. It was very difficult to identify the primary organ in our case. To the best of our knowledge, the present patient is the sixth reported case of primary urethral carcinoma accompanied by vaginal wall infiltration in Japan. The six reported cases are compared and analyzed.

(Hinyokika Kyo 55 : 513-516, 2009)

Key words : Urethral adenocarcinoma, Vaginal wall invasion, CA19-9, Female urethra

緒 言

女性の尿道原発悪性腫瘍は女子悪性腫瘍の約 0.02%, 女子尿路性器悪性腫瘍の約 1% と比較的稀な疾患である。尿道原発癌は扁平上皮癌が過半数を占め、次いで移行上皮癌と腺癌がほぼ同数であり、腺癌の由来として、尿道憩室に発生する淡明細胞癌と前部尿道の遺残組織から発生する前立腺癌タイプがあるとされている。今回、われわれは膣壁浸潤を伴い原発臓器の診断に難渋し、CA19-9 がマーカーとして有用であった尿道原発腺癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 55歳, 女性

主訴 : 頻尿, 残尿感

既往歴 : 19歳, 虫垂炎で虫垂切除術施行

家族歴 : 父親が肝臓癌で死亡

現病歴 : 2006年 9 月に頻尿, 残尿感を主訴に前医を受診した。CT で膀胱頸部から膣前壁にかけての壁肥厚を指摘された。経尿道的に生検した結果、尿道原発の腺癌との診断で、同10月に加療目的に当院を紹介受診し、手術目的に入院となる。

入院時現症 : 膣鏡診で膣粘膜にびらんを認め、内診で膣前壁に膣外から突出する腫瘍性病変を触れた。

入院時検査成績 : 血液一般では WBC 10,100/ μ l, CRP 0.3 mg/dl と炎症所見を認め、生化学検査では特筆すべき所見は認めなかった。腫瘍マーカーは、CA19-9 が 387.1 U/ml (正常値 37.0 U/ml 以下) と高値を認めた。AFP, CEA, SCC, NSE, CA72-4 は正常範囲内であった。子宮頸管擦過細胞診 class III, 尿細胞診は class V であった。

画像所見 : 腹部造影 CT では、尿道に内部が不均一に造影される直径 4 cm の腫瘍を認め、膣の右側およ

び膀胱壁への浸潤もみられた。膣の内腔は保たれていた。またリンパ節の腫脹や遠隔転移は認められなかった。骨盤部 MRI でも T1 強調画像にて isointensity, T2 強調画像にて high intensity に描出される腫瘍が尿道を取り囲むように存在し、膣や膀胱壁への浸潤も認められた (Fig. 1).

入院後経過：2006年10月に前方骨盤内臓器全摘術、回腸導管造設術を施行した。

病理組織学的所見：淡明ないし淡好酸性の細胞質を有する円柱状の細胞が大小様々な腺管構造をとって浸潤性に増殖しており、膀胱三角部および膣前壁に浸潤を認めた。なお、PSA, mAbDas1 の免疫組織染色に

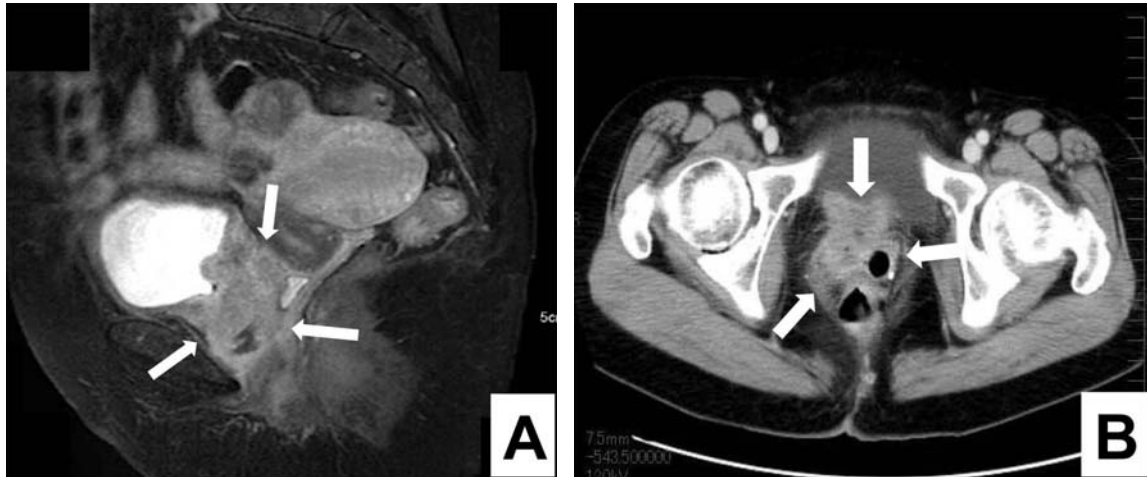


Fig. 1. A: T2-weighted MRI showed high intensity area at the urethra. B: Enhanced pelvic CT showed a urethral tumor. The vaginal lumen was preserved.

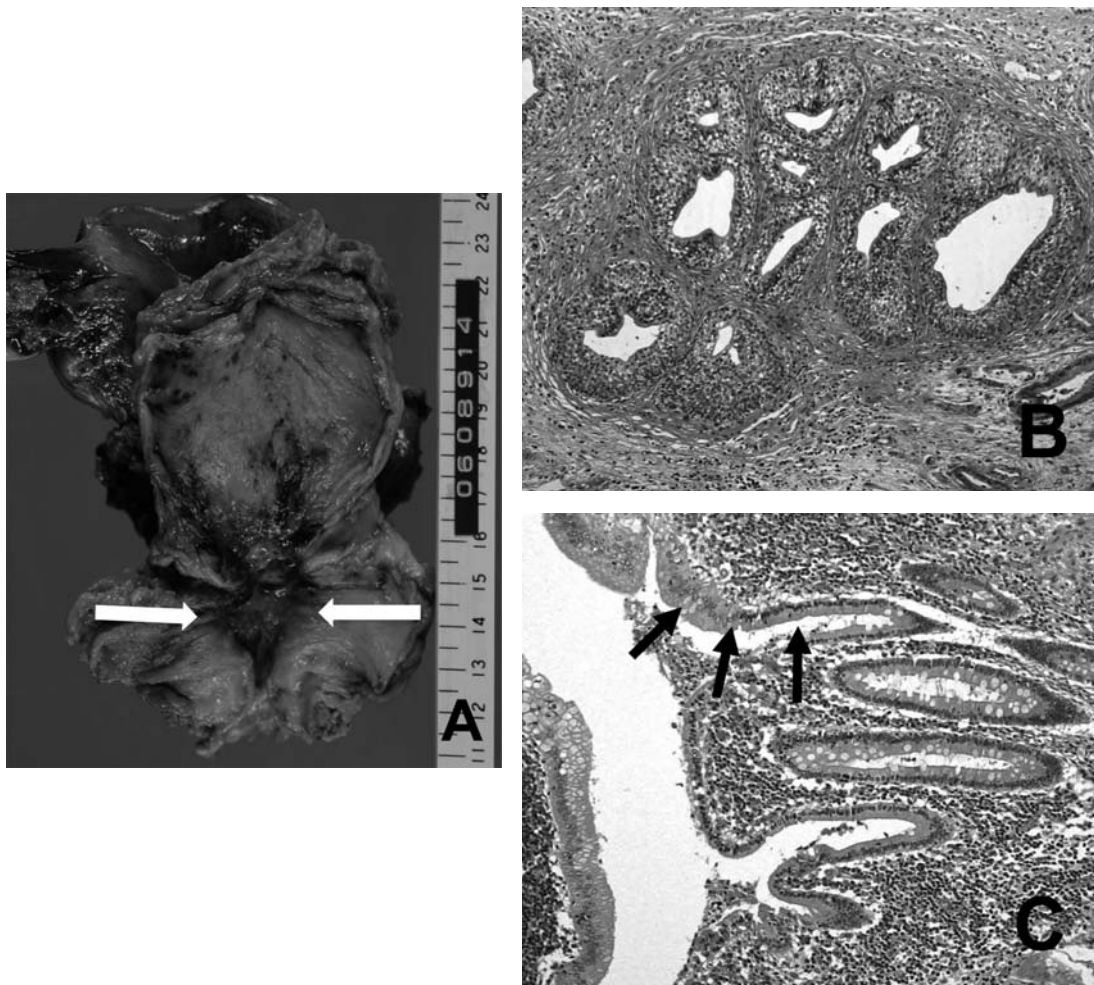
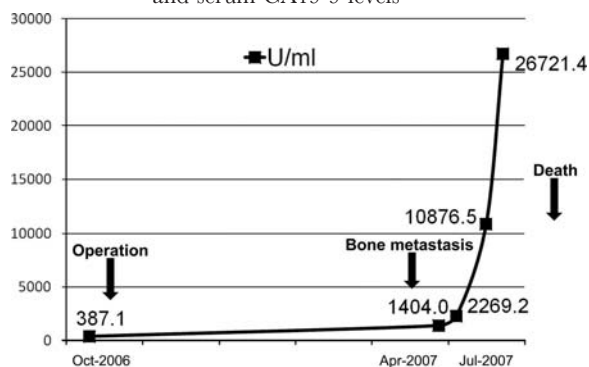


Fig. 2. A: gross view. B: urethritis glandularis (HE stain $\times 200$). C: carcinoma in situ ranged from paraurethral glands (HE stain $\times 200$).

Table 1. The relationship between clinical course and serum CA19-9 levels

陰性で, CA19-9 に陽性であった。リンパ節転移あり (左 1/1, 右 3/8)。切除断端は陰性であった。以上より, 尿道原発の腺癌 pT4pN2 と診断した (Fig. 2)。

術後経過: 術後補助療法として化学療法を勧めたが本人, 家族の了承を得られず経過観察となった。2007 年 4 月の CT および骨シンチで頸椎骨転移と診断され, 採血で CA19-9 は 1,404.0 U/ml であった。同 5 月の CT で腹膜播種, それに伴う両側水腎尿管症, 胸膜播種および多発肺転移の出現を認めた (Table 1)。このときの採血で CA19-9 は 2,269.2 U/ml であった。外来にて経過観察していたが次第に全身状態の悪化を認め, 6 月に入院となる。7 月の採血にて CA19-9 は 26,721.4 U/ml と急激な上昇を認め, 8 月に永眠となった。

剖検診断: 腹腔内は腹膜癌症の状態で, 腹腔内臓器は一塊になっていた。胸腔内は癌性胸膜炎があり, 連続性に肺内にも進展していた。同時に, 広範な肺炎の合併も死因に関係していると考えられた。CT で S 状結腸の通過障害があったが, 同部位と思われる個所は癌の浸潤のため深い潰瘍の形成を認めるのみで, 結腸を含め全消化管の原発性悪性腫瘍は認められなかった。

考 察

尿道癌の組織型は扁平上皮癌が最も多く 58~70%, 次いで腺癌が 13~17%, 移行上皮癌が 8~16% と報告されている¹⁾。女性尿道癌は, 近位尿道では移行上皮癌が多く, 遠位尿道では扁平上皮癌が主体となる。主訴は排尿困難と尿閉が最も多く, 続いて肉眼的血尿, 頻尿や排尿時痛がある。診断としては, CT や MRI の画像診断, 尿細胞診が有用で, 確定診断は経尿道的生検によってなされる。なかでも尿細胞診の陽性率は 85.7% と高率であり, 尿細胞診は本疾患の補助診断にきわめて有効との報告もある²⁾。本症例では, 画像診断で腔や膀胱壁への浸潤する腫瘍が尿道を取り囲むように存在し, 尿細胞診 class V であった。

自験例では血清 CA19-9 が病勢を反映しマーカーと

して有用であった。CA19-9 は, 消化器癌, 特に膵臓癌で有用な検査であり, 肺癌, 乳癌などの癌性疾患および肝硬変症, 胆石, 慢性肝炎のような非癌性疾患でも高値を示すことが知られている。尿路系では前立腺に CA19-9 が認められ³⁾, 近年では良性疾患に伴う水腎症においても高値を認めることが知られているが, その正確な機序は解明されていない⁴⁾。黒川らの尿路移行上皮癌における CA19-9 の検討では, 異常高値例を膀胱癌 13.3% (4/29), 腎盂尿管癌 57.1% (8/14) で認め, 男女比は 11:1, 血清 CA19-9 値は 41~8,600 U/ml であった⁵⁾。また, 瀧らによる CA19-9 産生尿路腫瘍 28 例の集計では, 腎盂尿管腫瘍 18 例, 膀胱腫瘍 9 例, 尿道腫瘍 1 例で, 男女比は 20:8, 血清 CA19-9 の再上昇に伴い予後不良となる傾向がみられた⁶⁾。尿道癌におけるマーカーについては, 緒家の報告で CEA 陽性であった症例は散見されるが, CA19-9 陽性であった報告は調べた限り本邦 2 例目であった。古谷らの報告では診断時 CA19-9 が 76 U/ml と高値を示し術後は正常値まで低下した⁷⁾のに対し, 自験例では入院時より異常高値を示し, 最終測定時は 26,721.4 U/ml と緒家の報告と比しても類ない高値であった。

組織学的な知見では, Murphy らは尿道原発の腺癌をその発生から, ①尿道 skene 腺に由来する篩状パターンをとる腺癌であり男性の前立腺に相同する組織像で PSA 染色が陽性になる。②腺性尿道炎から発生する円柱状/粘膜細胞からなる腺癌であり通常腸型の組織像で mAbDas1 に陽性となる。③ Müller 管および他の何らかの尿道周囲腺由来の明細胞癌の 3 重型に分類している⁸⁾。しかし, 自験例では以上の 3 点と一致しなかった。本症例において, 腺癌の診断は確定したが, 腔粘膜まで癌が広く浸潤し腔内腔に潰瘍面を形成していることから腔原発の可能性も否定できず, 原発臓器の診断に非常に難渋した。

腔原発癌の 80% 以上は扁平上皮癌で腺癌は比較的稀である。また, 腔原発腺癌は, 切迫流産防止剤として広く用いられたジエチルスチルベストロール (DES) と関連があり, 胎児期に DES の暴露を受けた女性に発症し, ほとんどの症例が 14~22 歳に診断されることが大きな特徴である。DES 非関連腔原発腺癌は Frank らによって初めて報告されている⁹⁾。現在, DES は国際がん研究機関 (IARC) による発がん性リスク一覧の group 1 に分類されている。本邦において多量には使用されなかったとされているが, 国内の製薬会社から 1941~1973 年に製造されており, 本症例との関与は否定できなかった。しかし, 自験例では腔原発腺癌の好発年齢に当てはまらなかった。また, 摘出標本において, 膀胱や尿道に腺性膀胱炎を伴い, 腸上皮化生や幽門腺様の化生および円柱上皮からなる腺管が尿道を取り囲むように分布し, その一部で上皮内癌が観察

Table 2. The reported cases of primary urethral carcinoma accompanied by vaginal wall infiltration

著者名	年齢	主訴	尿細胞診	腫瘍径 (cm)	病理	手術	放射線	化学療法	痛なし期間	転帰	参照
Yoshizawa	69	尿道出血		1.0	悪性黒色腫	(+)	(-)	(+)	不明	死亡 (14ヵ月)	Urology 70: 1222.e13-6, 2007
龍治	60	尿道出血	陰性	3.0	扁平上皮癌	(+)	(-)	(-)	不明		泌尿紀要 43: 425-427, 1997
山口	54	頻尿	陽性	3.0	明細胞腺癌	(+)	(-)	(-)	4ヵ月	生存 (4ヵ月)	泌尿紀要 49: 627-630, 2003
加藤	65	排尿時痛		1.5	扁平上皮癌	(+)	(-)	(+)	10ヵ月	生存 (36ヵ月)	泌尿外科 20: 687-689, 2007
小泉	72	尿閉	陽性	不明	扁平上皮癌	(+)	(+)	(-)	不明		泌尿外科 9: 973-974, 1996
自験例	54	頻尿, 残尿感	陽性	4.0	腺癌	(+)	(-)	(-)	6ヵ月	死亡 (9ヵ月)	

された。以上より、尿道原発腺癌と診断を確定した。

尿道原発腫瘍は前述の通り稀な疾患であり、なかでも膣壁浸潤を伴った症例の報告は、自験例で6例目と思われる。組織型は、扁平上皮癌が3例、腺癌が2例、悪性黒色腫が1例であり、移行上皮癌はみられなかった。発症年齢は54~72歳。主訴は、膀胱炎様症状であった。尿細胞診については、記載されている4例中3例で陽性であった (Table 2)。治療法を比較すると、すべての症例で手術療法を第一選択としている。化学療法施行例は2例で、いずれも adjuvant 療法として施行しており、悪性黒色腫に対し DITC+ACNU+VCR+INF を投与した1例と扁平上皮癌に対して CDDP+5-FU を投与した1例であった。補助療法として放射線療法を施行した1例では術前後に照射しているが転帰が記載されておらず、その有効性については不明である。一方、尿道癌 (腺癌と扁平上皮癌) に対し放射線外照射と CDDP+5-FU の併用が有効であった報告もあり^{10,11)}、プロトコールとなりうるか今後議論の余地がある。6例の予後についてみると観察期間は平均15.8ヵ月、報告時点での転移および再発は、転帰の記載がない2例を除く4例全例で転移を認めていた。再発までの期間は6~10ヵ月の平均6.6ヵ月であった。癌死は2例で認め、その観察期間は14ヵ月と9ヵ月であり比較的早期に死亡していた。これら6例での比較から原発腫瘍の大きさ、浸潤深度、原発腫瘍の組織像は予後決定因子とは言い難く、尿道癌は予後不良であり早期治療そして厳重な術後の経過観察が必要と考えられた。今後、尿道腺癌に対して有用な腫瘍マーカーの確立、放射線療法および化学療法についてプロトコールの作成のため、さらなる症例の集積が期待される。

結 語

膣壁浸潤を伴った女性尿道腺癌で CA19-9 が異常高値を呈した1例を報告した。

文 献

- 1) Clayton M, Siami P and Guinan P: Urethral diverticular carcinoma. *Cancer* **70**: 665-670, 1992
- 2) 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
- 3) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, et al.: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* **11**: 4820-4823, 1982
- 4) 稲元輝生, 伊藤 奏, 東 治人, ほか: 血清および内溶液中の CA19-9 高値を来した巨大水腎症の1例. *泌尿紀要* **50**: 485-488, 2004
- 5) 黒川公平, 栗原 潤, 中田誠司, ほか: 尿路移行上皮癌における CA19-9 の検討. *日泌尿会誌* **84**: 1074-1081, 1993
- 6) 瀧 知弘, 本多靖明, 山田芳彰, ほか: CA19-9 産生腎盂移行上皮癌の1例. *泌尿紀要* **47**: 191-194, 2001
- 7) 古谷泰久, 吉良 聡, 鈴木祥司, ほか: 血清 CA19-9 が高値を呈した, 女性尿道原発印環細胞癌. *泌尿器外科* **20**: 607, 2007
- 8) Murphy DP, Pantuck AJ, Amenta PS, et al.: Female urethral carcinoma: immunohistochemical evidence of more than 1 tissue of origin. *J Urol* **161**: 1881-1884, 1999
- 9) Frank SJ, Deavers MT, Jhingran A, et al.: Primary adenocarcinoma of the vagina not associated with diethylstilbestrol (DES) exposure. *Gynecol Oncol* **105**: 470-474, 2007
- 10) Awakura Y, Nonomura M, Itoh N, et al.: Adenocarcinoma of the female urethral diverticulum treated by multimodality therapy. *Int J Urol* **10**: 281-283, 2003
- 11) Hara I, Hikosaka S, Eto H, et al.: Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. *Int J Urol* **11**: 678-682, 2004

(Received on November 16, 2008)
(Accepted on March 19, 2009)