

絨毛癌成分を伴った膀胱・尿管癌の1例

井上 貴昭, 杉 素彦, 増田 朋子
 西田 晃久, 川喜多繁誠, 河 源
 室田 卓之, 木下 秀文, 松田 公志
 関西医科大学腎泌尿器外科

A CASE OF PRIMARY URINARY BLADDER AND URETER CANCER WITH A CHORIOCARCINOMA

Takaaki INOUE, Motohiko SUGI, Tomoko MASUDA,
 Teruhisa NISHIDA, Shigenari KAWAKITA, Gen KAWA,
 Takashi MUROTA, Hidefumi KINOSHITA and Tadashi MATSUDA
The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

An 85-year-old man had planned a laparoscopic right nephroureterectomy for a right lower ureteral cancer, pT1, G3. Two months prior to the surgery, he was re-examined because of continuing macro-hematuria. He had a 50 mm tumor in his urinary bladder and tumors from the right upper to lower urinary tract by computed tomographic (CT) examination and cystoscopy. He did not have any metastasis. We diagnosed a cT3N0M0 for the right ureteral cancer and a cT3N0M0 for the bladder cancer. A right nephroureterectomy and cystectomy were then performed. The histopathologic examination revealed an urothelial carcinoma with a choriocarcinoma.

(Hinyokika Kiyō 57 : 633-637, 2011)

Key words : Urinary bladder, Choriocarcinoma, β -HCG

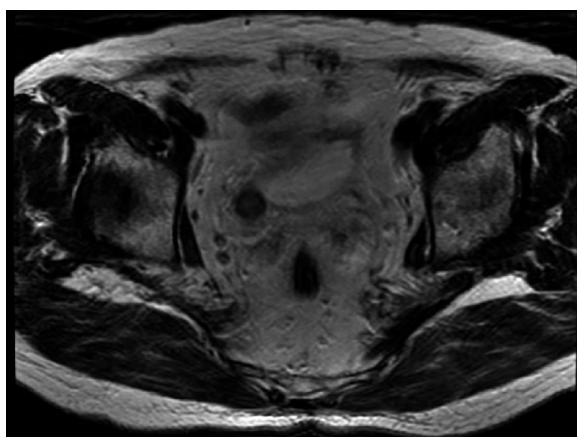
緒 言

絨毛癌は女性において胎状奇胎に続発し子宮に発生することが多い疾患であるが、男性における性腺外発生は非常に稀である¹⁾。その多くは縦隔、後腹膜に見られるが、尿路上皮に発生する絨毛癌の頻度は極端に

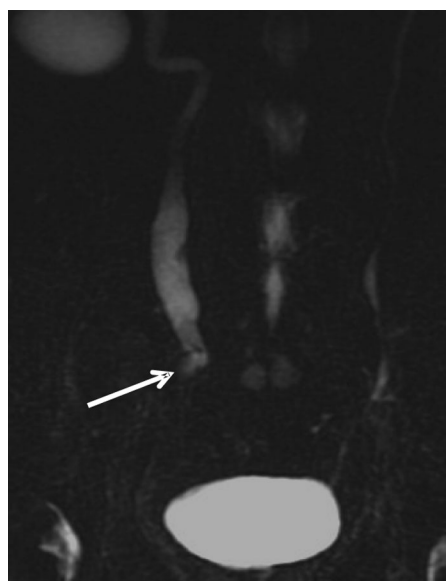
低い。われわれは絨毛癌成分を伴った膀胱・尿管癌の1例を報告するとともに、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：85歳，男性



A



B

Fig. 1. A: A coronal MRI showed an 18 mm tumor in the lower right urinary tract. B: An MRI-urograph showed a defect in the right lower urinary tract and hydronephrosis.

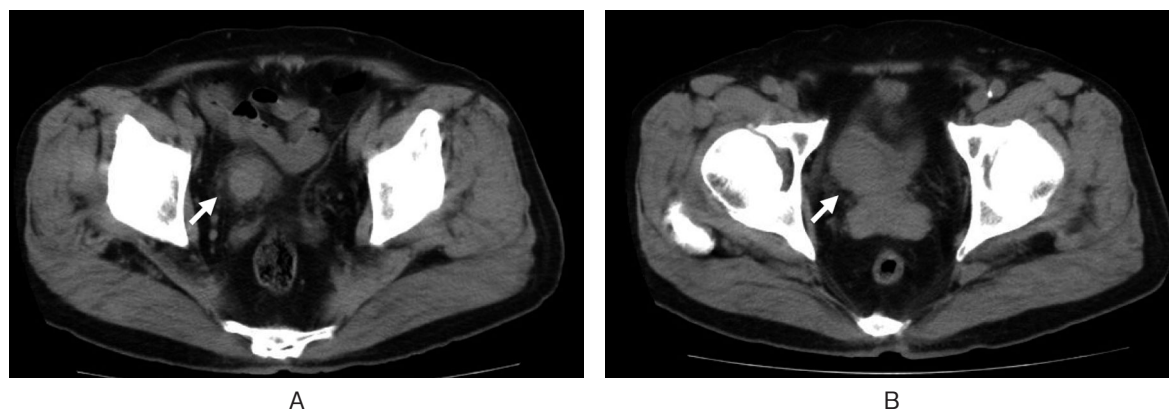


Fig. 2. A: The arrow denotes a tumor around the right urinary tract. B: The arrow shows a 50 mm tumor in the urinary bladder.

主訴：無症候性肉眼的血尿

既往歴：高血圧、慢性腎臓病、腹部大動脈瘤（4 cm 大）、心筋梗塞（三枝病変：未治療）

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：特記すべきことなし

現病歴：2003年2月、膀胱癌（urothelial carcinoma (UC), pTis, G2）の診断で、膀胱内 BCG 注入療法を施行した。その後、2008年11月に尿細胞診陽性となったため、膀胱粘膜生検および尿管鏡検査を施行したところ、右下部尿管に UC, pTis, G2 を認めた。しかし、その後、受診が途絶え、2010年1月に持続的な肉眼的血尿を認めたため当科再受診となる。

受診時現症：体温 36.8°C、血圧 145/89 mmHg、脈拍 82 回、PS：0、その他大きな異常なし。

血液生化学所見：WBC 6,500/ μ l, RBC 354 $\times 10^4$ / μ l, Hb 10.8 g/dl, PLT 18.8 $\times 10^4$ / μ l, Cre 2.79 mg/dl, eGFR 15 ml/min, Na 138 mEq/l, K 5.3 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Alb 3.8 g/dl, LDH 289 U/l, CRP 0.206 mg/dl.

尿検査所見：RBC 多数/HPF, WBC 10~30/HPF, 蛋白（+2）、尿細胞診陽性。

腹部超音波所見：右腎は軽度萎縮し、水腎症を認め、左腎も軽度萎縮していたが、水腎症は認めなかった。

尿道膀胱鏡所見：膀胱内は部分的な発赤を認めた。

臨床経過：受診後の MRI 画像にて右下部尿管に 18 mm 大の腫瘍を認め、MRI-urography では右下部尿管の欠損、右水腎・水尿管を認めた（Fig. 1A, B）。そのため、2010年1月に膀胱粘膜生検、および右尿管鏡検査を施行した。病理結果は、膀胱内に悪性所見は認めず、右尿管に UC, pT1, G3 を認めた。Staging の結果、明らかなリンパ節腫脹、遠隔転移はなく、右尿管癌 cT2N0M0 の診断で後腹膜鏡下右腎尿管全摘術の方針となった。しかし、既往の心筋梗塞による心機能低下、腎摘に伴う透析導入の可能性もあり、本人の同意

が得られず、受診なく2カ月が経過した。その後、頻尿・肉眼的血尿の悪化を認め2010年4月に再受診。受診時の膀胱鏡では、右側壁・三角部に隆起する 50 mm 大の広基性非乳頭状腫瘍を認め、CT では右水腎・水尿管を伴い、右下部尿管から膀胱へ連続し、膀胱内に突出する 50 mm 大の腫瘍を認めたが、明らかな転移は認めなかった（Fig. 2A, B）。以上から、右尿管癌 cT3N0M0 と診断、また膀胱腫瘍に対しては深達度診断のために TUR-BT を考慮したが、CT 上、明らかに壁内浸潤を疑わせる所見、また短期間に腫瘍が進行していたため、TUR-BT は施行せず、膀胱癌 cT3N0M0 と判断した。高度の腎機能障害のこともあり術前化学療法を選択せず、2010年5月に右腎尿管膀胱全摘術、および左尿管皮膚瘻造設術を施行した。

手術所見：腹部正中切開にて開腹し、まず右腎へアプローチした。腎周囲には癒着は認めず可及的に摘出

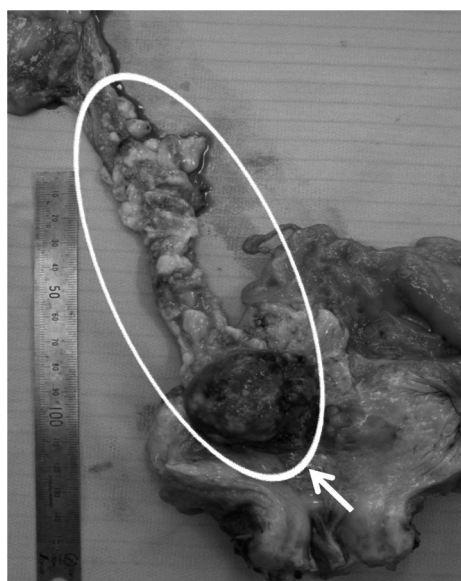


Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected specimen. The cystograph revealed a tumor from the upper urinary tract over the bladder.

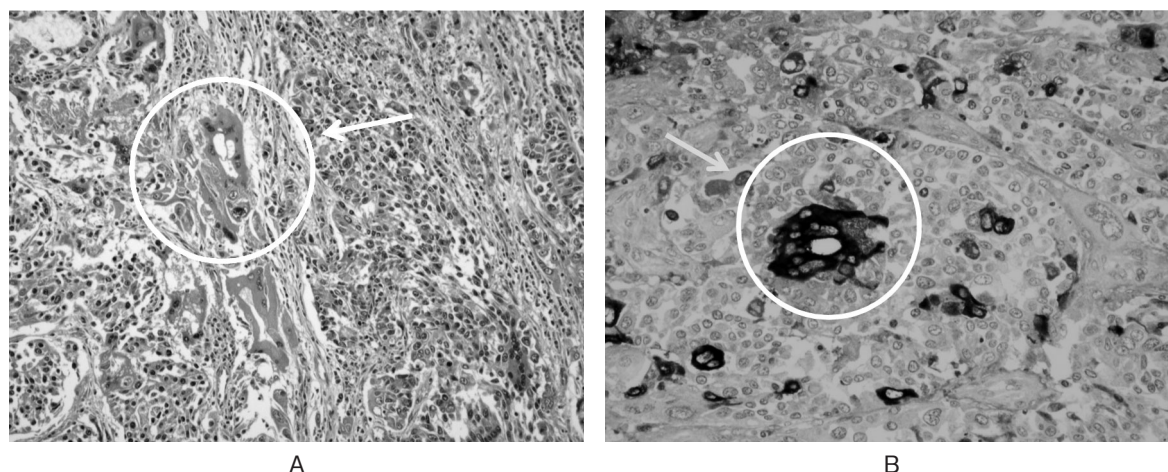


Fig. 4. A: In the histopathological findings, the arrow shows a syncytiotrophoblast-like cell within the urothelial carcinoma ($\times 200$, HE stain). B: Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for the HCG-stain ($\times 200$).

可能であった。腫瘍のある尿管周囲には軽度の癒着を認めるも剥離可能であり、尿管周囲に脂肪をつけ摘出した。右腎尿管を可及的に摘出後、続いて膀胱摘除を施行した。膀胱周囲にはほとんど癒着は認めず、右腎尿管膀胱を一塊として摘出した。その後、左右閉鎖領域、左右外・内腸骨領域、左右総腸骨領域までリンパ節郭清を施行した。最後に左尿管皮膚瘻を造設した。また年齢、慢性腎不全、心機能低下などによる手術リスクが高いこと、術前の膀胱鏡で明らかな膀胱頸部、前立腺への腫瘍浸潤を認めなかったことから尿道摘除は施行しなかった。手術時間は3時間50分、出血量: 450 ml であった。

摘出標本: 膀胱内に突出する主腫瘍は6 cm の大きさで、断面は肉眼的には黄白色調と黒色調の部分の混在していた。また、膀胱内に突出した腫瘍は右尿管へと連続しており、中部尿管まで尿管内に充満するように認められた (Fig. 3)。

病理学的診断: HE 染色において膀胱から尿管へ連続するように大型で多核の強い異型性を示す細胞を認め high grade urothelial carcinoma と診断、また部分的に壊死と出血を伴う空胞状の核、淡明な胞体を有する cytotrophoblast like cell, syncytiotrophoblast like cell を認め、さらに HCG 染色陽性であり、chriocarcinoma が混在していると診断した。最終診断は high grade urothelial carcinoma combined with chriocarcinoma, 膀胱: pT3a, ly (+), v (+), 尿管: pT2, ly (+), v (+), リンパ節: pN2, 陽性 (3/11個) であった (Fig. 4A, B)。

術後経過: 術後、Cre 3.33 mg/dl と透析導入は回避できたが、術後化学療法については希望されず経過観察とした。病理結果から絨毛癌成分を認めたため、われわれは精巣、後腹膜、縦隔を精査したが、明らかな腫瘍性病変は認めなかった。また術前血清を用いて

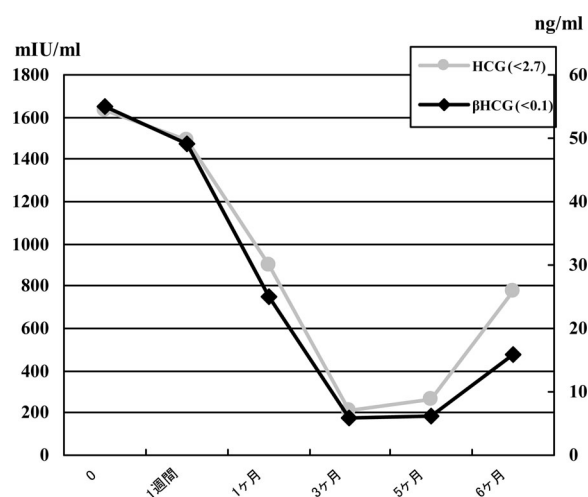


Fig. 5. Changes in serum of HCG and β -HCG levels.

HCG, β -HCG を測定し定期的に経過観察をしていたが、術後3カ月目を nadir として上昇に転じると同時に CT 上も傍大動脈周囲リンパ節を中心に転移を認め、緩和医療に移行し、加療を継続している (Fig. 5)。

考 察

男性における性腺外発生の絨毛癌は非常に稀である。その多くは縦隔、後腹膜に見られるが、尿路上皮に発生する縦毛癌の頻度は極端に低く¹⁾われわれが調べた限り、1939年に Weinberg らが報告して以来、自験例を含めて56例の報告がある²⁾。

Weinberg らは、その発生機序として胎生期の生殖細胞の遺残説を提案したが²⁾、近年は尿路上皮癌 (urothelial carcinoma: UC) の脱分化による説が、広く受け入れられてきている。その理由として、多くの尿路原発の絨毛癌は UC と混在している場合が多く、

また UC が絨毛癌の発生に先立って認められる場合も少なくないことなどが考えられる^{3,4)}。本症例でも膀胱癌の経過観察中に絨毛癌の発生を認めた。

尿路上皮原発の絨毛癌の診断には、①病理組織学的に cytotrophoblast-like cell と syncytiotrophoblast-like cell を認めるほかに、②免疫組織学的に β -HCG 染色が陽性であること、そして、③他部位の原発巣が否定されていることが必要である^{1,5)}。本症例もこの診断基準を満たしており、尿路上皮原発の絨毛癌と診断した。われわれは過去の報告の診断基準から尿路上皮原発の絨毛癌と診断したが、近年の腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約によると、このような栄養膜細胞 (trophoblast-cell) への分化を伴う特殊な浸潤性尿路上皮癌を invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation と付記するように記されており、尿路上皮癌からの脱分化という発生機序を考慮すると同義語として扱われても良いと思われる。

次に、われわれは本邦・海外の報告を含む尿路上皮原発の絨毛癌56症例をまとめ検討した。56症例のうち膀胱原発が54症例、上部尿路原発が2症例 (尿管:1例、腎盂:1例) であった。平均年齢は66.4歳 (24~86)、性別は男性42人、女性13人と男性に多く、腫瘍サイズは平均 4.7 cm (1.5~15) であった。Pathological stage に関し検討したが、諸家の報告の多くには記載がなく不明であった。報告のある18例においては pT2 以上が多くを占めていた。UC との合併の有無に関しては、報告のある46症例中、36症例 (78.2%) にその合併を認め、その36症例中、27症例 (75%) が high grade UC (grade 3) であった。治療方法に関しては、手術療法、放射線療法、化学療法、それらの併用療法など、様々な治療が行われているが、一定の見解を示していない。また、診断時にすでに転移している症例や局所浸潤症例には化学療法を施行していたが、そのレジメは M-VAC, BEP, メソトレキセート単剤など、比較的シスプラチンを含んだ combination therapy が多いものの、標準的なレジメはなく効果も一定していない。予後に関しては生存症例が12例、死亡症例が36例、不明が8例であり、平均観察期間は5.3カ月と短く、ほとんどの症例は1年以内に死亡していた。そのうち生存期間の記載のある48症例での、1年疾患特異的生存率は28.9%であり予後不良であった (Table 1)⁶⁻⁹⁾。しかし、中には33カ月と長期生存が得られている症例も認められた¹⁰⁾。そこで生存症例の12例の治療方法に関して検討してみた。初期治療はすべて手術療法であったが、膀胱全摘:5例、腎尿管全摘:2例、膀胱部分切除:2例、TUR-BT:3例と症例ごとにばらつきがあった。しかし、9例において adjuvant chemotherapy を施行していた。そのレジメは M-VAC:4例、BEP:1例、その他シスプラチンを使

Table 1. Primary choriocarcinoma of urinary tract

年齢 (mean, range)	n = 56	66.4 (24-86)
性別	n = 55	
M		42
F		13
部位	n = 56	膀胱:54, 尿管:1, 腎盂:1
腫瘍サイズ, cm (mean, range)	n = 34	4.7 (1.5-15)
Pathological stage	n = 56	
pT1		2
pT2		7
pT3		8
pT4		1
不明		38
UC の合併あり, %	n = 46	78.2 (36/46)
Grade	n = 36	
G1		0
G2		2
G3		27
不明		7
治療方法	n = 55	
膀胱全摘 (+ 化学療法)		19
膀胱部分切除 (+ 放射線療法)		5
放射線療法		4
化学療法 + 放射線療法		3
TUR		7
TUR + 化学療法		3
その他		14
観察期間, month (mean, range)	n = 48	5.3 (0.25-33)
予後	n = 56	
生存		12
死亡		36
不明		8
疾患特異的生存率, %	n = 48	1yr : 28.9%

用したレジメ:4例であった。また、生存症例の中には β -HCG を腫瘍マーカーとして使用し、画像的な再発を認める前に腫瘍マーカーが上昇した時点で化学療法を施行している症例も認められた。

血清 β -HCG は絨毛癌で上昇する腫瘍マーカーの1つである。絨毛癌成分を含むこと、また絨毛癌の再発を示唆する方法として血清 β -HCG の測定は有用であると思われる。われわれが調べた尿路上皮原発の絨毛癌56例中、術前血清 β -HCG を測定していた16症例においても、それらを経時的に測定することによって病勢を反映しており、follow up の手段としても有用であると考えられた。また、絨毛癌成分を含むことを早期に発見するために、どのような症例に血清 β -HCG を測定すべきなのか。Shah らによると、104例の膀胱癌を HCG 染色したところ、12例 (11.5%) に HCG-positive cell を認め、その12例中、11例 (92%) が high grade cancer であったと報告している¹³⁾。さら

に Dino らは25例の high grade UC において HCG-positive cell を7例 (28%) に認めたと報告し¹⁴⁾, また Dexeus らは high grade な advanced UC をもつ患者の30%で血清 β -HCG が上昇していたと報告している¹⁵⁾. これらの報告やわれわれがまとめた症例を見ると, 膀胱腫瘍の中でも腫瘍サイズが大きく, TUR 組織標本で high grade cancer を多くもつような症例には, 血清 β -HCG をあらかじめ測定することにより絨毛癌成分の有無を予測できるかもしれない.

絨毛癌成分を伴った尿路上皮癌は進行が早く, 予後が悪い疾患である. 絨毛癌成分を含むかどうかの診断は病理医の技量にもよるため, 診断が見過ごされている場合も少なくないと思われる. 臨床医が病理医と密にコンタクトを取り, 適切な情報を伝え, 場合によっては免疫染色の追加などを行うことにより, より詳細な確定診断が得られると思われる.

絨毛癌成分の有無は, 予後に大きな影響を及ぼすため, 早期の診断・加療が必要と思われる.

結 語

絨毛癌成分を伴った膀胱・尿管癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した.

本論文の要旨は第212回日本泌尿器科関西地方会において発表した.

文 献

- 1) 山下雄三, 藤波 潔, 窪田吉信, ほか: 原発性膀胱絨毛癌の1例. 泌尿紀要 **50**: 261-264, 2004
- 2) Weinberg T: Primary chorioepithelioma of the urinary bladder in a male. Am J Pathol **15**: 783-791, 1939
- 3) Minamino K, Adachi Y, Okamura A, et al.: Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. Pathol Int **55**: 216-222, 2005
- 4) Kawamura J, Rhinsho K, Taki Y, et al.: Choriocarcinoma and undifferentiated cell carcinoma of the bladder with gonadotropin secretion. J Urol **121**: 684-686, 1979
- 5) 杉本公一, 橋本 潔, 江左篤宣, ほか: β -hCG 産生膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **54**: 289-292, 2008
- 6) Obe JA, Rosen N, Koss LG, et al.: Primary choriocarcinoma of urinary bladder. Cancer **52**: 1405-1409, 1983
- 7) Masui T, Asamoto M, Imaida K, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. Jpn J Clin Oncol **8**: 59-64, 1988
- 8) Morton KD and Burnett RA: Choriocarcinoma arising in transitional cell carcinoma of bladder: a case report. Histopathology **12**: 325-328, 1988
- 9) 伊藤将彰, 奥村和弘, 西尾恭規, ほか: ヒト絨毛性ゴナドトロピン産生膀胱癌の1例. 泌尿紀要 **47**: 47-49, 2001
- 10) Sievert KD: Pure primary choriocarcinoma of the urinary bladder with long-term survival. Urology **56**: 856, 2000
- 11) Cho JH, Yu E, Kim KH, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. J Korean Med Sci **52**: 369-372, 1992
- 12) Yishai D, Atad J, Bornstein J, et al.: Choriocarcinoma of the bladder: report of a case of primary tumor or late metastasis of a molar pregnancy. J Retro Med **40**: 482-484, 1995
- 13) Shah VM, Newman J, Crocker J, et al.: Ectopic β -human chorionic gonadotropin production by bladder urothelial neoplasia. Arch Pathol Lab Med **110**: 107-111, 1986
- 14) Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, et al.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Cancer **71**: 1835-1841, 1993
- 15) Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, et al.: Carcinoembryonic antigen and beta-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. J Urol **136**: 403-407, 1986

(Received on April 21, 2011)

(Accepted on July 12, 2011)