原発性女子尿道癌の2例

徳島県立中央病院泌尿器科 (主任: 稲井 徹)

小泉 貴裕 坂東 重浩 神田 和哉 稲井 徹

TWO CASES OF PRIMARY FEMALE URETHRAL CANCER

Takahiro Koizumi, Shigehiro Bando, Kazuya Kanda and Tooru Inai

Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital

Herein, we report two cases of female urethral cancer. Case 1 presented with acute urinary retention and case 2 presented with a painful perineal mass. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a urethral tumor in both cases. Histopathological examination of transperineal biopsy specimens from both patients suggested clear cell adenocarcinoma in case 1 and squamous cell carcinoma in case 2. Both cases underwent total urethrectomy with partial resection of the vaginal wall and cystostomy urinary diversion. With reference to case 1, obturator lymph node metastases were observed during surgery, and treatment comprised combined radiotherapy to 60 Gy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin following surgery. However, metastases appeared in the lung 6 months after initial treatment and she died 20 months after surgery. For case 2, tumor marker failure was observed 5 months after surgery. The same combined treatment was performed and a complete response was obtained. At 19 months after surgery, the patient showed no evidence of recurrence.

Key words: female urethral cancer, chemotherapy, radiation therapy

要旨: 我々は女子尿道癌の2例を経験したので報告する。症例1は尿閉, 症例2は疼痛を伴う会陰部腫瘤を主訴としていた。両症例ともMRIで尿道腫瘍を認め, 経会陰部生検で症例1は明細胞腺癌, 症例2は扁平上皮癌と診断された。両症例とも尿道全摘(膣前壁合併切除) + 膀胱ろう造設術を施行。症例1は術中に閉鎖リンパ節転移を認め, 術後補助療法として放射線照射60 Gyと5-fluorouracilとcisplatinによる化学療法の併用療法を施行したが, 治療後6カ月で肺転移が出現している。術後20カ月で癌死した。症例2は術後5カ月で腫瘍マーカーの再上昇を認め, 症例1と同じ併用療法を施行し, 寛解が得られた。現在術後19カ月であるが, 明らかな再発は認めていない。

キーワード: 女子尿道癌, 化学療法, 放射線療法

緒 言

女子尿道癌は希な疾患であり, 女子に発生する悪性腫瘍の内わずか0.02%を占めるに過ぎない¹⁾。組織型は扁平上皮癌が60%, 移行上皮癌が20%, 腺癌が10%, 肉腫が8%, 悪性黒色腫が2%とされる。本邦でも尿道原発または尿道憩室原発症例の報告が散見され, 外科的切除や化学療法, 放射線療法あるいはそれらの組み合わせにより治療が行われている。しかし, 希な疾患であるが故に未だ推奨される治療法がないのが現状である。今回, 我々は女子尿道に発生した明細

胞腺癌の1例と扁平上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例 1

患者: 67歳女性。

主訴: 排尿困難。

既往歴: 19歳時 虫垂炎。

20歳時 卵巣嚢腫。

現病歴: 2004年7月, 臀部の不快感を訴え近医受診。腹部エコーで膀胱下背側に結節陰影を認め, またCEA 17.6ng/mlと高値を示し, 直腸癌疑いで当院内科

図1 骨盤部MRI (T2W)

- A: 症例1 (矢状断) では尿道を取り囲む直径3cmの iso ~ low intensity な腫瘍を認めた。
 B: 症例1 (環状断) では腫瘍により尿道内腔を圧排する所見を認めた。
 C: 症例2 (矢状断) では直径3.5cmの iso intensity な腫瘍を認めた。腫瘍内部は high intensity であった。
 D: 症例2 (環状断) では腫瘍は主に尿道の右側に位置し、尿道を圧排していた。尿道との境界は明瞭であった。

へ紹介された。全身検索するも明らかな病巣を認めず、外来経過観察されていた。

当科へは同年9月に残尿感を訴え受診。投薬治療による排尿コントロールを施行。経過中血尿を認め、悪性腫瘍を疑い IVP, 膀胱鏡検査, 尿細胞診を施行するも異常は認めなかった。

その後も CEA 値は徐々に上昇し、再度内科, 婦人科, 当科で精査施行。2005年3月, 尿閉となり、骨盤部MRIで尿道腫瘍が疑われ精査加療目的で当科入院。

入院時検査所見: 末血, 生化学所見に異常はなく, CEA 38.3ng/ml と高値であった。理学的所見では膣前壁に表面平滑な硬結を触知した。両側の鼠径リンパ節に明らかな腫脹は認めなかった。

画像所見: 骨盤部MRIでは、T2強調画像で直径3

cmの尿道を取り囲みさらに内腔へ圧排する iso~low intensity な腫瘍を認めた(図1A, B)。膀胱頸部への浸潤は認めなかった。CT, 骨シンチグラフィーでは明らかな転移巣を認めなかった。

入院後経過: 腫瘍生検では腺癌を認めた。尿道腺癌, 臨床病期 T2N0M0 と診断。2005年5月10日, 尿道全摘除術(膣前壁合併切除)+膀胱ろう造設+閉鎖リンパ節郭清を施行。術中所見では腫瘍の周囲組織への浸潤は認めなかったが, 左右閉鎖リンパ節の腫脹が著明であった。

病理所見: H.E.染色では腫瘍細胞は淡明な細胞質を有し, 一部管腔状構造の中に乳頭状に増殖しており, 膣前壁に浸潤を認めた(図2A)。また腫瘍細胞は CEA 染色で濃染していた(図2B)。左右閉鎖節には転移を認

図2 病理組織所見

- A: 症例1のH.E.染色(×200)では腫瘍細胞は淡明な細胞質を有し、一部管腔状構造の中に乳頭状に増殖しており、腔前壁に浸潤を認めた。
 B: 症例1のCEA染色(×100)で腫瘍細胞は濃染していた。
 C: 症例2のH.E.染色(×100)では扁平上皮癌を認めた。

めた。以上より尿道原発の明細胞腺癌 pT2pN2 と診断された。

術後経過：補助療法として 5-fluorouracil (5-FU) 750 mg/m² を day 1～3, cisplatin (CDDP) 60mg/m² を day 1 に投与し、4 週毎に 2 コース施行。また骨盤部に放射線外照射 60Gy 施行した。CEA 値は 5.4ng/ml まで低下するも正常化はしなかった。術後 6 カ月で肺転移が出現し、同化学療法を 2 コース施行するも PD であり、術後 20 カ月で癌死した。

症例 2

患者：58 歳女性。

主訴：会陰部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2005 年 1 月頃より会陰部痛が出現し、近因で腔炎として加療されていた。その後も症状は軽快せず、2005 年 5 月に当科受診。経腔的触診で尿道右外側

に強い圧痛を伴う硬結を触知した。尿道腫瘍を疑い精査加療目的で入院。

入院時検査所見：末血、生化学所見に異常はなく、CEA 28.6ng/ml, SCC 5.6ng/ml と高値であった。

膀胱鏡所見：膀胱粘膜および尿道粘膜に異常は認めなかった。尿細胞診は陰性であった。

画像所見：骨盤部 MRI では、T2 強調画像で直径 3.5 cm の iso intensity な腫瘍を認めた。腫瘍は主に尿道の右側に位置し、尿道との境界は明瞭であった(図 1C, D)。CT、骨シンチグラフィーでは明らかな転移巣は認めなかった。

入院後経過：腫瘍生検で扁平上皮癌を認めた。尿道癌、臨床病期 T2N0M0 と診断。2005 年 7 月 8 日、尿道全摘除術(腔前壁合併切除) + 膀胱ろう造設 + 閉鎖リンパ節郭清を施行。

病理所見：H.E.染色で扁平上皮癌 pT2pN0(図 2C)。

術後経過：術前高値を示した CEA, SCC は速やかに正常化した。術後5ヵ月目に CEA 9.6ng/ml, SCC 1.7ng/ml と再上昇を認め、症例1と同様の化学療法および放射線療法を施行し CR を得た。現在術後19ヵ月であるが明らかな再発を認めず、外来経過観察中である。

考 察

尿道癌の組織型は扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌の3タイプあり、中でも腺癌は明細胞腺癌、円柱状/粘液細胞腺癌、篩状腺癌の3重型に分類できる。

尿道癌のうち腺癌の発生母地としては、①ウォルフ氏管説、②ミューラー管説、③尿道周囲腺説があるが、尿道周囲腺が男子の前立腺と相同の組織であると考えられ、組織が PSA 染色で陽性を示すことより尿道周囲腺由来を指摘する報告が散見される²³⁾。また、尿道憩室原発例の報告も散見されるが、尿道憩室の発生由来として尿道周囲腺由来のものが多く、癌の発生も尿道周囲腺由来であることが考えられる⁴⁾。扁平上皮癌では憩室内に結石を有する症例があり、結石などによる慢性的な炎症が発生に関与している可能性も指摘されている⁴⁾。自験例においては両症例とも血清 PSA 値および PSA 染色は陰性であった。

女子尿道癌は希であるが、本邦では1905年に鬼頭らが最初に報告し、調べた限り自験例も含めると131例が報告されている。131例の組織型は腺癌59例(45%)、明細胞腺癌20例(15%)、扁平上皮癌29例(22%)、移行上皮癌17例(13%)、その他5例(3.8%)、不明1例であった。今回はほぼ同時期に明細胞腺癌と扁平上皮癌の2例を経験した。本邦報告131例の主な症状は、血尿または外陰部出血が40.5%、排尿困難または頻尿が24.4%、排尿痛が17.5%、尿閉が15%、陰部腫瘍が13.7%であった。症例1は排尿困難から尿閉を来し、診断に至るまで約6ヵ月を要した。症例2は会陰部痛を訴えていたが、症例1の治療中であったこともあり、当科受診時に経陰的触診を施行し早期に診断がついた。女子尿道癌は希な疾患であるため、散見される報告例でも進行症例が多く見られる。今回の我々の2症例に関しては、尿道癌を念頭に置いた検索をすることにより、症例2において早期に診断することができた。

診断法は尿道癌を考えた場合、まず経陰的触診が簡便で有用であると思われる。次に超音波検査、CT、MRI ではいずれの方法においても膀胱下部に尿道を取り囲むまたは尿道の外側に腫瘍を認める場合が多い。症例

1は近医での腹部エコーで膀胱下背側に結節陰影を指摘されている。エコー検査は検者の主観が若干入るが、再検した印象では男性における前立腺とよく似た画像が得られると思われる。膀胱鏡所見は本邦報告131例の内、記載のあった39例中21例(54%)で尿道または膀胱頸部に何らかの異常を認めたが、18例(46%)には異常を認めなかった。つまり46%の症例では膀胱鏡での診断は不能ということになる。また生検に関しては、膀胱鏡で異常を認めない症例が多いことより、経陰超音波ガイド下での腫瘍生検が有用であるとされる⁵⁾。自験例でも症例2の尿道粘膜は正常であり、同様の生検法で確定診断に至った。血清腫瘍マーカーとしては CEA 陽性37.5% (6例/16例)、CA19-9 陽性23.5% (4/17)、SCC 陽性33.3% (8/24)、PSA 陽性0% (0/6 腺癌、明細胞腺癌例のみ)であった。免疫染色では CEA 陽性81.8% (9/11)、CA19-9 陽性50% (1/2)、腺癌または明細胞腺癌例における PSA 陽性は16% (4/25)であった。

治療法に関しては、外科的切除術や化学療法または放射線療法あるいはそれらの組み合わせなど多種多様の報告がなされている。David らが53例(腺癌14例、扁平上皮癌21例、尿路上皮癌15例、不明3例)を retrospective に検討しているが、全例に外科的切除術が施行され、補助療法として放射線療法±化学療法を21例に施行している。5年非再発率は手術単独群で59%、補助療法施行群で46%であり、5年生存率は手術単独群で63%、補助療法施行群で33%であった。David らは補助療法に関して、再発率の改善は望めるも生存率の改善には至らないとしている。しかし、対象症例のうち、補助療法を施行したものは高度に進行した症例であることから、selection bias がかかっている可能性についても触れている⁶⁾。また彼らの単変量解析による予後予測因子としては、Clinical stage と Pathologic stage が重要であった。組織型として有意差は得られないも、非扁平上皮癌に再発しやすい傾向を認めたとしている。

術式について Grigsby らによる33例の検討では、腫瘍径が4cm以下のものでは膀胱尿道全摘除術や前方骨盤内臓器全摘除術などの拡大手術は必要ないとしている⁷⁾。また女子尿道癌は診断時に鼠径リンパ節転移が1/3の症例に見られるとされるが、鼠径リンパ節郭清については触知するリンパ節腫脹がなければ通常郭清は行われないとされている⁸⁾。しかし、臨床的に鼠径リンパ節転移が明らかでなくても、全ての症例の鼠

径部に放射線療法を施行するべきとの報告もある⁹⁾。自験例では2例とも画像上および触診上明らかな鼠径リンパ節の腫脹を認めなかったため郭清は施行しなかった。また2例とも原発巣が4cm以下であったため拡大手術は施行しなかった。しかし、Staging目的で施行した閉鎖リンパ節郭清で、症例1において明らかな転移を認めた。尿道癌に対する確立された補助療法がないことを考えると、この時点で拡大手術および郭清範囲の拡大に移行する必要性も考えられる。

本邦報告131例中治療法について記載のあった119例については、手術療法が101例に施行され、その内拡大手術は35例に施行されている。放射線単独療法は初回治療として10例、補助療法または再発時治療として26例であった。化学療法は術後補助療法として施行されたのが15例、化学療法+放射線療法は初回治療が6例、補助療法または再発時治療として施行されたのが6例であった。動注化学±放射線療法は単独療法として2例、neoadjuvantとして施行されたのが2例であった。以上より本邦での治療法は多岐にわたっており、また化学療法のレジメンも様々である。これらの内、良好な結果が得られた最近の報告例を紹介する。

Awakuraらは尿道憩室原発の腺癌(臨床病期T3N0M0)に対し、neoadjuvant therapyとしてday1にcisplatin (CDDP) 25mg, 5-fluorouracil (5-FU) 250mgを動注, day2~5に5-FU 250mgを静注し, 4週毎に2コース施行。さらに尿道部に放射線外照射40Gy施行後, 尿道全摘除術を施行。摘出標本には少量のviable cellのみで, 術後2年間再発なしとの報告をしている¹⁰⁾。またHaraらは尿道原発の扁平上皮癌2例(臨床病期T2N0M0, T3N2M0)に対し, 外科的切除は施行せず, day1~3に5-FU 750mg/m²を24時間持続静注, day1にCDDP 60mg/m²を静注し, さらに骨盤部に放射線外照射60Gy施行。1例は3年後に左鼠径リンパ節転移が生じたが, 同治療法にて寛解し, 12カ月再発なし。もう1例は初回治療後27カ月再発なしと報告している。またこの中で, Haraらは尿道癌症例が希であるうえに治療法が一定していないことを挙げ, 泌尿器科医が尿道癌に遭遇した場合, 今回の治療法を施行する症例が増えることを期待するとしている¹¹⁾。

我々は, 外科的切除を施行したうえで両症例の補助療法または再発時治療としてHaraらの治療法を施行した。症例1は組織が明細胞腺癌で放射線感受性が乏しいこともあり, 奏効期間は6カ月と短かった。症例

2はHaraらの2例と同じ扁平上皮癌であり, 良好な結果が得られた。

最も重要なのは早期発見であるが, 今後も同治療法での症例が重ねられ, 組織別の奏効率や奏効期間が明らかになることが望まれる。

文 献

- 1) Dalbagni G., Zhang Z.F., Lacombe L., Herr H.W.: Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. *Br J Urol.* **82** (6), 835—845, 1998.
- 2) 宮井将博, 戒野正一: 女子尿道より発生した clear cell adenocarcinoma の1例. 泌尿紀要, **41**, 479—483, 1995.
- 3) Spencer JR, Brodin AG and Ignatoff JM: Clear cell adenocarcinoma of the urethra: evidence for origin within paraurethral ducts. *J Urol.* **143**, 122—125, 1990.
- 4) 寒野 徹, 諸井誠司, 奥野 博, 寺井章人, 笈 義行, 小川 修: 女子尿道憩室に発生した腺癌の1例. 泌尿紀要, **48**, 235—237, 2002.
- 5) 関 英夫, 浮村 理, 水谷陽一, 河内明宏, 中尾昌宏, 三木恒治: 原発性女子尿道腺癌の1例. 泌尿紀要, **47**, 509—512, 2001.
- 6) David S.D., Connie S.D., Horst Z., Maurice J.W., Sarah E.B., Jeffrey M.S., Deborah J.L.: Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urologic Oncology*, **22**, 404—409, 2004.
- 7) Grigsby P.W. and Corn B.W.: Localized urethral tumors in women. *J. Urol.* **47**, 1516—1520, 1992.
- 8) Narayan P. and Konety B.: Surgical treatment of female urethral carcinoma. *Urol. Clin. North Am.*, **19**, 373—382, 1992.
- 9) Hahn P., Krepart G. and Malaker K.: Carcinoma of female urethra: Manitoba experience 1958—1987. *Urology*, **37**, 106—109, 1991.
- 10) Awakura Y., Nonomura M., Itoh N., Maeno A., Fukuyama T.: Adenocarcinoma of the female urethral diverticulum treated by multimodality therapy. *Int. J. Urol.*, **10**, 281—283, 2003.
- 11) Hara I., Hikosaka S., Eto H., Miyake H., Yamada Y., Soejima T., Sugimura K., Kamidono S.: Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio-and chemotherapy. *Int. J. Urol.*, **11**, 678—682, 2004.

(2006年8月30日受付, 2007年3月23日受理)