

尿管原発小細胞癌の1例

小泉 孔二¹, 中藤 亮¹, 井上 善博¹
柳沢 温¹, 小林 基弘²

¹市立大町総合病院泌尿器科, ²信州大学大学院医学系研究科分子病理学

A CASE REPORT: SMALL CELL CARCINOMA OF THE URETER

Koji KOIZUMI¹, Ryo NAKATO¹, Yoshihiro INOUE¹,
Yutaka YANAGISAWA¹ and Motohiro KOBAYASHI²

¹The Department of Urology, Omachi municipal general hospital

²The Department of Molecular Pathology, Shinshu University Graduate School of Medicine

An 82-year-old woman visited our hospital with right flank pain. Computed tomography showed a right ureteral tumor. Urine cytology was class IV and cystoscopy demonstrated no obvious lesion. We performed right total nephroureterectomy and histopathological diagnosis was small cell carcinoma of the ureter. The serum ProGRP was slightly elevated postoperatively. Positron emission tomography showed a distant metastasis to the third lumbar vertebra. She received two courses of chemotherapy (cisplatin and etoposide) and radiation therapy (8 Gy), but the distant metastasis was progressive. She died 6 months postoperatively.

(Hinyokika Kyo 57 : 21-24, 2011)

Key words : Ureteral tumor, Small cell carcinoma

緒 言

小細胞癌は大部分が肺原発であるものの、稀に肺以外の臓器にも発生する。尿路において膀胱・前立腺に原発することは比較的多いが、尿管に原発することはきわめて稀である。今回われわれは尿管原発小細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：82歳，女性

主訴：右側腹部痛

家族歴：特記すべきことなし

喫煙歴：なし

既往歴：高血圧症・高脂血症・慢性胃炎にて内服加療中。

現病歴：2009年10月突然の右側腹部痛により当院救急外来を受診。超音波検査にて右水腎症を認めたため右尿路結石症を疑われ、同月当科を受診した。

現症：身長 153 cm, 体重 40 kg, 血圧 138/67 mmHg, 脈拍 70回/分。超音波検査にて膀胱内に腫瘤は認めず、grade II 程度の右水腎症を認めた。KUBにて明らかな尿路結石を認めず、単純CTにて右中部尿管に直径 16 mm の腫瘤を認めた。翌日の造影CTにて造影効果のある腫瘤を認めた (Fig. 1)。その他に明らかな異常は認めなかった。同日の膀胱鏡にて右尿管口か



Fig. 1. Abdominal CT showed a tumor in the middle of the right ureter.

らの血液の流出を認めた。尿細胞診は class IV (UC・G2 疑い) であった。以上より右尿管腫瘍 cT2N0M0 と診断した。

入院後経過：2009年11月右腎尿管全摘除術を施行。術中明らかな腫瘍の露出は認めないものの、右総腸骨動脈と尿管とが強固に癒着していた。摘出標本にて肉眼的には右中部尿管に白色で表面平滑・結節状の広基性腫瘍を認めた (Fig. 2)。腫瘍の大きさは術前のCTとほぼ同様であった。

病理組織診断：濃染性の楕円形核を有し細胞質の少ない細胞が流れるように配列し、血管周囲にロゼットを形成しながら充実性に増殖していた。また腫瘍の

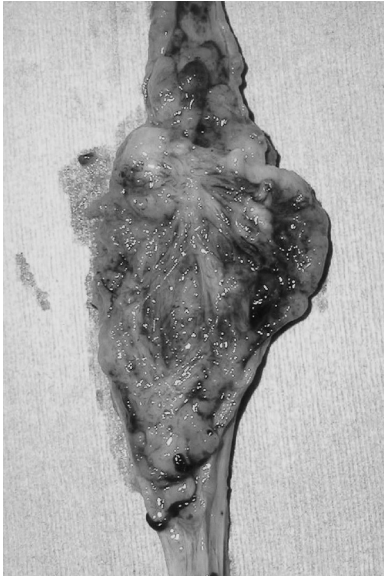


Fig. 2. Macroscopic appearance of the surgical specimen. A white and nodular tumor could be seen in the ureter.

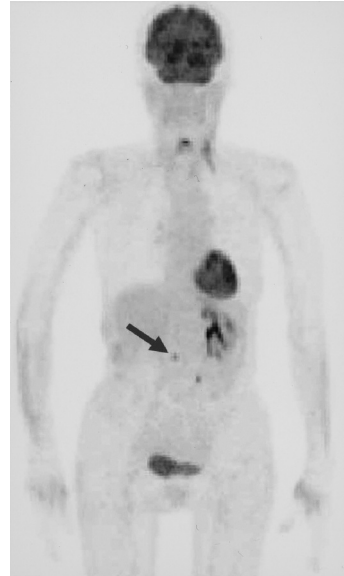


Fig. 4. Accumulation in the third lumbar vertebra was demonstrated on positron emission tomography.

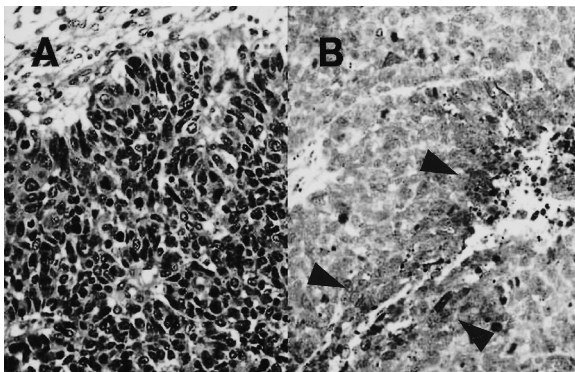


Fig. 3. Microscopic appearance of the surgical specimen. (A) There were small cells with a round to fusiform shape and scant cytoplasm (HE stain). (B) Immunohistopathological examination of neuron-specific enolase shows weak positive staining (arrow head).



Fig. 5. MRI showed the distant metastasis to the third lumbar vertebra.

一部は通常の UC の像を呈していた。免疫染色にて NSE が弱陽性、chromogranin A および synaptophysin は陰性であった (Fig. 3)。以上より尿管原発小細胞癌, small cell carcinoma>UC, G3>G2, INF β , pT2, u0, ew0, ly1 と診断した。

術後経過：術後精査にて明らかな転移がなければ経過観察とする方針となった。腫瘍マーカーについては病理組織診断にて尿管原発小細胞癌と診断される前は測定しておらず、診断後の2009年12月には NSE 8.2 ng/ml (正常値 10 ng/ml 以下), proGRP 48.7 pg/ml (正常値 46.0 pg/ml 未満) と proGRP のみ軽度高値であったものの、その後は NSE・proGRP とともに正常値で経過した。また2009年12月 PET にて第3腰椎への遠隔転移を認めた (Fig. 4)。2010年1月の腰椎 MRI では T1 にて低信号, T2 にて高信号な転移性腫瘍を

認めた (Fig. 5)。2010年1月より肺小細胞癌に準じた化学療法 (シスプラチン・エトポシド) を計2コース施行するも2010年2月腰椎 MRI にて腫瘍の増大を認めため、疼痛コントロール目的の放射線治療 (8 Gy) を行った。2010年4月の CT にて右側腹部皮下および右腎臓摘出部に腫瘍の転移・再発を認めた。術後6カ月にて癌死した。

考 察

小細胞癌は細胞自体の大きさが小リンパ球の2~3倍程度、濃染性の楕円形核を有し、淡染性の細胞質は乏しいという特徴をもった腫瘍であり、細胞の形態のみでもほぼ確定診断となる^{1,2)}。細胞の形態に加え、近年は NSE・chromogranin・synaptophysin などの免疫染色も診断に用いられている^{2,3)}。

尿管原発小細胞癌について、増井ら⁴⁾は患者の平均年齢62.6歳、男女比17:4で男性に多いと報告してい

る。尿路原発小細胞癌について諸家の報告もほぼこれに一致するが、腎原発小細胞癌に限り女性優位に発生するとの報告もある⁵⁾。

小細胞癌の多くは原発性肺腫瘍であるが、一部は胃や結腸などの肺外にも発生する⁶⁾。泌尿器科の範囲においても膀胱・前立腺での発生は比較的多く報告されているものの^{1,7,8)}、尿管原発小細胞癌はきわめて稀であり、検索しえた限り自験例は本邦で13例目、世界では25例目と考えられた^{2,4,9)}。

尿路原発小細胞癌の臨床症状は肉眼的血尿が最も多い^{1,7,10)}。また、尿管原発小細胞癌の場合には自験例のように水腎症に伴う側腹部痛が主訴となることもある^{2,11)}。これは後述するように、小細胞癌は進行が早いことに起因していると考えられる。一方で肺原発小細胞癌と異なり、尿路原発小細胞癌においてはSIADHなどの腫瘍随伴症状はほぼ認められない^{5,12)}。

尿管原発小細胞癌の術前診断は困難である。自験例ではCTにてlow-high-lowパターンをとっていたが、これは通常の尿路上皮癌とほぼ同等であり鑑別診断とはならない。尿細胞診については、尿路原発小細胞癌には尿路上皮癌が50%程度と高率に併存しているため^{1,6,13)}、自験例と同様に小細胞癌の成分は隠されることが多いとされている^{9,13)}。尿管原発小細胞癌の肉眼所見については、自験例と同様に白色の結節状腫瘍として視認されるもの¹¹⁾、悪性度の高い尿路上皮癌も同様の所見をとることもあり、尿管鏡所見も決定的なものとはならない。したがって、手術標本による病理診断によって初めて診断が確定することが多いと考えられる。

尿路原発小細胞癌の治療については、診断時には高率にリンパ節転移を来していることもあり^{1,12)}、肺小細胞癌と同様に手術および放射線療法の役割は限定的で化学療法が中心となる。Chengら¹⁾は膀胱原発小細胞癌64例を集計し、手術と放射線療法のsurvival benefitは否定的であるとしている。またMajhailら⁵⁾は腎原発小細胞癌を集計し、手術は予後改善に寄与しないと述べている。尿管原発小細胞癌についても、臨床および病理学的には他の尿路原発小細胞癌とほぼ同等と考えられており¹⁴⁾、手術のみでの根治は困難と考えられる。

尿路原発小細胞癌の化学療法については、Mackeyら⁷⁾は白金製剤を含まないレジメに比べ白金製剤を含むレジメの方が有意に予後を延長するとしている。またSiefker-Radtkeら⁸⁾は膀胱原発小細胞癌に対して、MVACなどの尿路上皮腫瘍に対する化学療法と、肺小細胞癌に対するシスプラチンとエトポシドの二剤による化学治療(以下PE療法)とを比較し、PE療法が優位であるとしている。さらにReら⁶⁾はPE療法に対する反応は肺外原発小細胞癌でも肺小細胞癌でも

ほぼ同じであるとしている。これらに基づき、自験例ではPE療法を行った。

尿路原発小細胞癌の予後はきわめて不良である。小細胞癌全体におけるPE療法の奏効率は60~95%と高いものの早期に再発することが多い^{6,15)}。膀胱原発小細胞癌の場合、Chengら¹⁾は平均追跡期間21カ月で68%が癌死し、またMackeyら⁷⁾は平均生存期間が13カ月と報告している。さらに通常の移行上皮腫瘍による尿管癌の場合にはDavidら¹⁶⁾は5年生存率が70.6%と報告しているのに対し、尿管原発小細胞癌の場合には伊藤ら²⁾は平均追跡期間8.4カ月で10例中3例の癌死を報告している。

以上のように尿路原発小細胞癌の予後は不良であるとはいえ、一定数の長期生存症例も認められており、集学的治療の必要性も認識されている⁶⁾。尿路原発小細胞癌における知見のさらなる集積が期待される。

結 語

尿管原発小細胞癌の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) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* **101**: 957-962, 2004
- 2) 伊藤悠城, 古平喜一郎, 小杉道男, ほか: 根治術単独で長期生存を得た尿管原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **55**: 417-420, 2009
- 3) Busby JE, Brown GA, Tamboli P, et al.: Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* **67**: 518-523, 2006
- 4) 増井仁彦, 神波大己, 渡部 淳, ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **54**: 411-413, 2008
- 5) Majhail NS, Elson P and Bukowski RM: Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature. *Cancer* **97**: 1436-1441, 2003
- 6) Re GL, Canzonieri V, Veronesi A, et al.: Extrapulmonary small cell carcinoma: a single-institution experience and review of the literature. *Ann Oncol* **5**: 909-913, 1994
- 7) Mackey JR, Au HJ, Hugh J, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 8) Siefker-Radtke AO, Dinny CP, Abrahams NA, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* **172**: 481-484, 2004
- 9) 佐久間貴彦, 氏家 剛, 吉田栄宏, ほか: 神経内分泌分化を示した尿管尿路上皮癌の1例. *泌尿紀*

- 要 **54** : 123-126, 2008
- 10) 奥田英伸, 鄭 則秀, 中村吉宏, ほか : 膀胱小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **54** : 285-287, 2008
 - 11) Martin SM, Gonzalez JRC, Lagarto EG, et al. : Primary small cell carcinoma of the ureter. *Int J Urol* **14** : 771-773, 2007
 - 12) Gilligan T and Deicer R : The atypical urothelial cancer patient: management of bladder cancers of non-transitional cell histology and cancers of the ureters and renal pelvis. *Semin Oncol* **34** : 145-153, 2007
 - 13) Su CC, Mak CW and Huan SK : Diagnosis of primary ureteral small cell carcinoma in instrumented urine cytology. *Pathology* **39** : 365-367, 2007
 - 14) Chang CYM, Reddy K, Chorneyko K, et al. : Primary small cell carcinoma of the ureter. *Can J Urol* **12** : 2603-2606, 2005
 - 15) 西尾誠人, 岡本浩明, 渡辺古志郎, ほか : エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック. 有吉寛編. 第1版, pp 50-63, メディカルレビュー社, 大阪, 2004
 - 16) David KA, Mallin K, Milowsky MI, et al. : Surveillance of urothelial carcinoma : stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000. *Cancer* **115** : 1435-1447, 2009

(Received on May 26, 2010)
(Accepted on September 6, 2010)