

膀胱憩室内に発生した神経内分泌癌の1例

村松 洋行, 金尾 健人, 森永 慎吾, 梶川 圭史
 小林 郁生, 西川 源也, 吉澤 孝彦, 加藤 義晴
 渡邊 将人, 全並 賢二, 中村小源太, 住友 誠
 愛知医科大学医学部泌尿器科学講座

A CASE OF NEUROENDOCRINE CARCINOMA
 IN A DIVERTICULUM OF THE BLADDER

Hiroyuki MURAMATSU, Kent KANAOKA, Shingo MORINAGA, Keishi KAJIKAWA,
 Ikuo KOBAYASHI, Genya NISHIKAWA, Takahiko YOSHIZAWA, Yoshiharu KATO,
 Masahito WATANABE, Kenji ZENNAMI, Kogenta NAKAMURA and Makoto SUMITOMO
 The Department of Urology, Aichi Medical University

We report a case of neuroendocrine carcinoma in a diverticulum of the bladder. A 65-year-old Japanese woman visited our hospital with the chief complaint of gross hematuria. Cystoscopy revealed a non-papillary broad-based tumor in a diverticulum of the posterior wall. She underwent transurethral resection of bladder tumor (TURBT) and subsequently total cystectomy with ileal conduit on the diagnosis of an invasive urothelial carcinoma. There was no residual tumor in the surgical specimen. Immunohistochemistry of TUR specimens showed positive synaptophysin, chromogranin A, CD56 and high ratio of positive Ki-67. Finally, it was diagnosed as a neuroendocrine carcinoma of the bladder. To our knowledge, this is the second case report of the neuroendocrine tumor or small cell carcinoma in a diverticulum of the urinary bladder in the Japanese literature.

(Hinyokika Kyo 60 : 439-442, 2014)

Key words : Neuroendocrine carcinoma, Primary carcinoma in a vesical diverticulum

緒 言

膀胱に発生する N/C 比の高い小型の細胞からなる悪性腫瘍の名称に関しては、従来から組織形態学的な特徴に由来する小細胞癌と、その性質に基づいた神経内分泌癌という2つの名称が用いられてきた。このような腫瘍は肺や消化器をはじめとする全身の臓器に発生することが知られており、近年その分類において新たな概念が提唱されている。今回われわれは膀胱憩室内に発生した神経内分泌癌の1例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：65歳，女性

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2013年3月，肉眼的血尿にて近医受診。尿細胞診陽性にて尿路上皮癌が疑われ当科紹介受診となった。膀胱鏡検査およびCTを施行したところ，後壁憩室内に充満する広基性非乳頭型腫瘍を認めた (Fig. 1)。

入院時検査所見：血算にてHb 8.0 mg/ml，尿沈渣では赤血球 30~49/視野，白血球 \geq 100/視野。そのほか，異常所見を認めなかった。

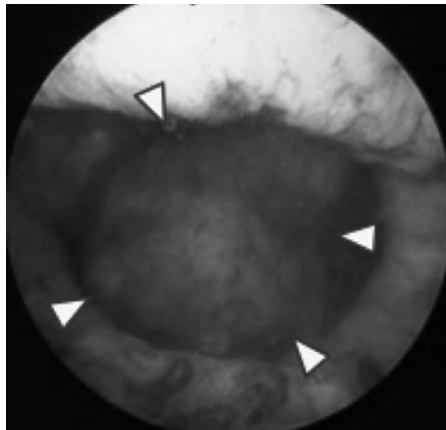
経過：2013年5月，後壁憩室内に充満する非乳頭型腫瘍に対し，TURBTを施行した。病理学的診断では異型尿路上皮が胞巣状に増殖，浸潤する所見を認めたため浸潤性尿路上皮癌と診断された。明らかなリンパ節転移，肺野の異常は認められなかったが，MRI画像より周囲脂肪組織浸潤が認められたため，cT3bN0M0と診断し，膀胱全摘除術，回腸導管造設術を施行した (Fig. 2)。

病理組織診断：TURBT時可及的に腫瘍を全切除したこともあり，標本作成した範囲では明らかな残存腫瘍は認めなかった (Fig. 3)。ここで，病理医が再度TURBT切片を鏡検したところ，一般的な尿路上皮癌の病理組織でなく，神経内分泌癌が疑われたため (Fig. 4)，免疫染色を施行した。免疫染色ではシナプトフィジン，クロモグラニンA，CD56が陽性であり，Ki-67の陽性率も高かったため，膀胱神経内分泌癌と診断された。また，腫瘍は均一の組織像を示し尿路上皮成分は認められなかった (Fig. 5)。

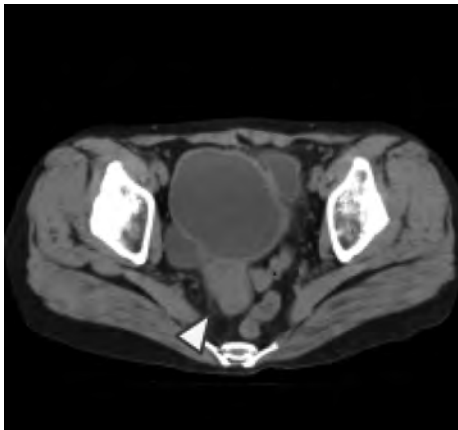
術後経過：術後6カ月後現在，再発，転移なく経過している。

考 察

膀胱憩室内に腫瘍の発生する頻度は，通常より高く



Cystoscope



CT

Fig. 1. Cystoscopy revealed a non-papillary broad-based tumor in a diverticulum of the posterior wall. CT showed that the diverticulum was filled with the tumor.

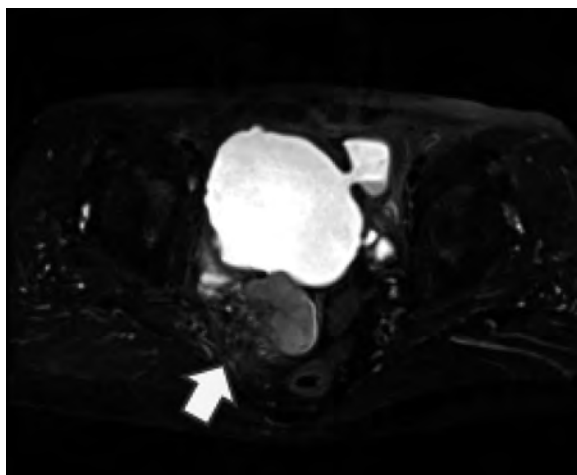


Fig. 2. T2 weighted MRI showed a tumor with invasion into perivesical fat (arrow).

1.7~8.6%と報告されている¹⁾。また、憩室内腫瘍の病理組織型は扁平上皮癌の割合が高いことが知られており、尿路上皮癌55.3%、扁平上皮癌23.7%、腺癌3.2%と報告されている²⁾。一方、本邦で膀胱憩室内に神経内分泌癌あるいは小細胞癌が発生した報告はわ

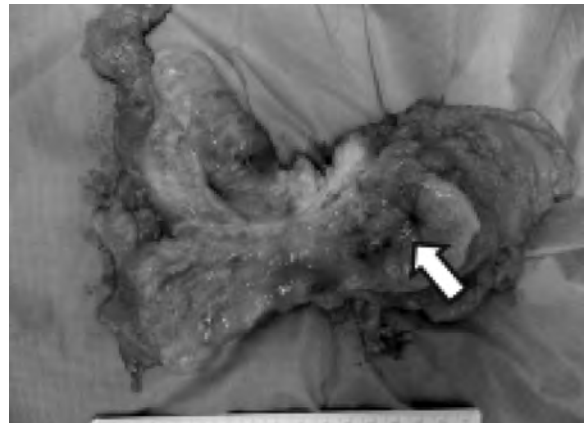


Fig. 3. Surgical specimen. The arrow showed the diverticulum.

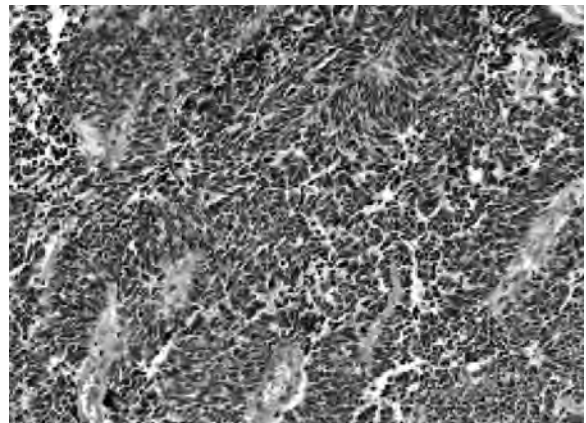


Fig. 4. Hematoxylin and eosin stain of the TUR specimen showed diffuse sheet of small cells with a high N/C ratio ($\times 200$).

れわれの調べた範囲では1例のみであった³⁾。

膀胱腫瘍の深達度診断にはMRI検査が有用であるとされているが、膀胱憩室内に腫瘍が発生した場合、憩室の筋層は欠如または菲薄化しているため、cT2やcT3の正確な診断が困難であるとされている⁴⁾。本症例では術前のMRIによる深達度診断はcT3bであったが、全摘標本における憩室内腫瘍の組織学的深達度はpT0であった。したがって本症例ではMRIの診断がover stagingであった可能性も考えられる。一方、今回TURBT時に腫瘍を可及的に切除したため、全摘標本では憩室は縮小しており、憩室を切り出すことができたスライドは1枚のみであった。包埋された検体を融解して別の面で再度切り出しを行えば癌が見つかる可能性は否定できないため⁵⁾、切り出し方によってunder stagingした可能性も考慮する必要がある。

本症例は、TURBT時には尿路上皮癌と診断され、膀胱全摘除術施行後に神経内分泌癌と診断された。神経内分泌腫瘍の診断にはシナプトフィジン、クロモグラニンA、CD56、Ki-67などの免疫染色が有用とされているが、本症例ではTURBT時にはこれらの免

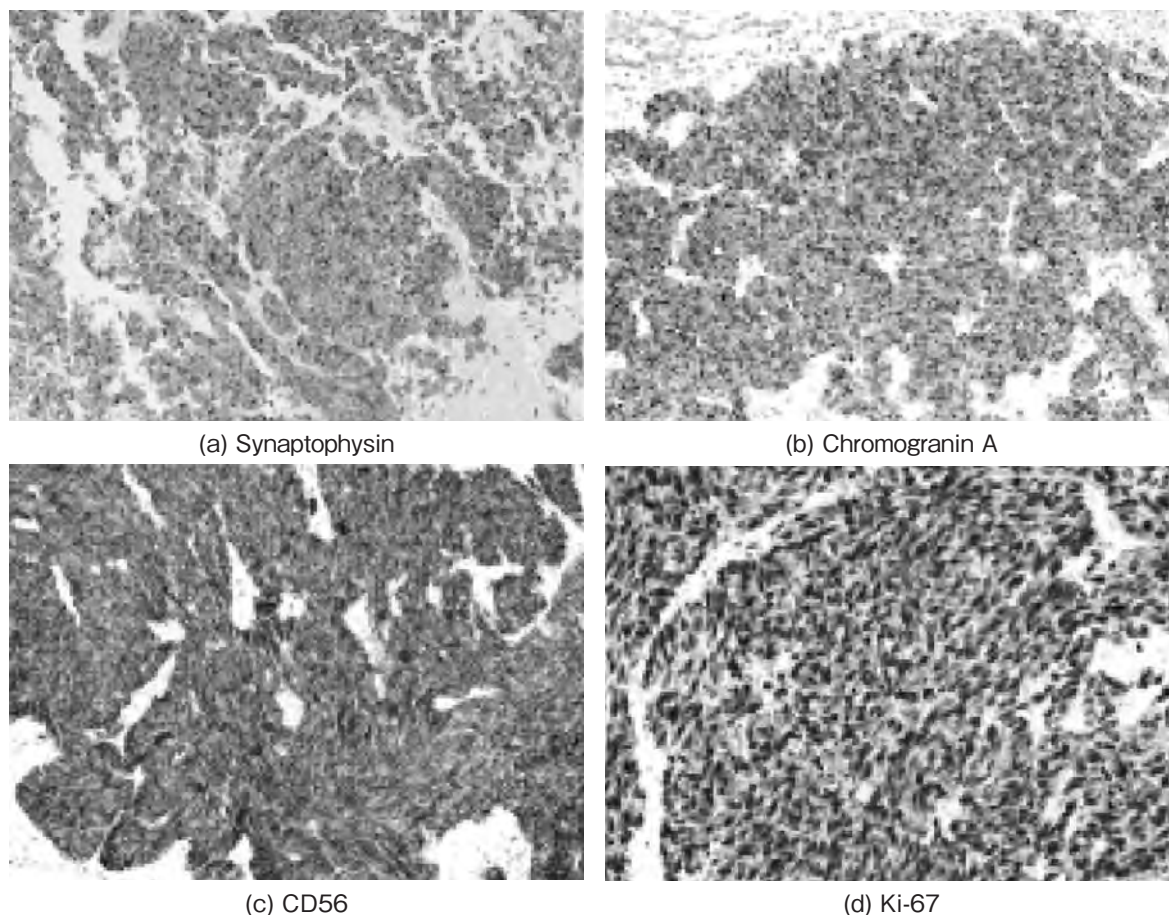


Fig. 5. Immunohistochemistry. Synaptophysin, chromogranin A, CD56 were positive. A high ratio of positive Ki-67 was also observed.

疫染色は施行しておらず、神経内分泌癌の診断には至らなかった。TURBT 切片が焼灼により組織変性が強い場合などは特に、神経内分泌腫瘍など尿路上皮癌以外の組織型も鑑別に挙げる必要があると考えられる。

本症例の様な、膀胱に発生する N/C 比の高い小型の細胞からなる膀胱癌の名称に関しては、組織形態学的な特徴に由来する小細胞癌と、その性質に基づいた神経内分泌癌という 2 つの名称が用いられてきた。1981年に Cramer が膀胱に肺の小細胞癌に類似する、N/C 比の高い小型の細胞からなる癌の存在を膀胱小細胞癌として初めて報告した⁶⁾。その後、免疫組織化学染色法の進歩により、この癌が神経内分泌細胞と共通する性質を持つことが明らかになり、1998年の WHO 分類では、このような癌を神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma) と定義した。これに準じて本邦の膀胱癌取り扱い規約第二版に神経内分泌癌が記載された。その後、2004年の WHO 分類においては、神経内分泌癌の記載が消え、小細胞癌という名称で同様に神経内分泌細胞の性質を持つ、カルチノイド、傍神経節腫と共に、神経内分泌腫瘍と分類される様になり、現在使用されている膀胱癌取り扱い規約第三版ではこの分類が用いられている。

神経内分泌細胞は全身に存在し、神経内分泌癌は全身に発生することから、ほかの臓器においても様々な分類がなされてきた。消化器癌においては、1907年に Oberndorfer が異型に乏しく良性の性格を示す腫瘍を通常の癌とは違う振る舞いをするとの意味でカルチノイドと命名し⁷⁾、この名称が先に広く普及した。その後この腫瘍が神経内分泌細胞の性質をもつことが明らかになった。またカルチノイドの一部には悪性度の高い肺の小細胞癌に類似する癌も存在することが明らかになった。このことから、近年消化器癌において、このような神経内分泌細胞の性質を持つ腫瘍を NET (neuroendocrine tumor) という概念で包括することが提唱され、2010年の WHO 分類では、Ki67 指数による細胞増殖能をもって、NET grade 1 (NETG1), NET grade 2 (NETG2), NET grade 3 (NEC) と分類し、カルチノイドを NET grade 1, 小細胞癌を NET grade 3 (NEC) とした。この概念の特徴は膵臓と消化管に発生する神経内分泌腫瘍全体を総称する点にあり、病変が発生する臓器により診断名が異なるという従来の問題点に対して斬新なアプローチをとった点で大きく評価すべき病理学的分類であると考えられ、今後ほかの臓器でも適用されることが予想される。

神経内分泌癌は、肺においては単一の成分からなる場合が多いが、消化管においては神経内分泌細胞癌成分と腺癌成分が混在する 경우가多く、2010年のWHO分類ではその割合によって分類がなされている。すなわち、(i) 神経内分泌癌が30%以上、腺癌成分が30%未満を NEC (neuroendocrine carcinoma), (ii) 神経内分泌癌が30%以上、腺癌成分が30%以上を MANEC (mixed adenoneuroendocrine carcinoma), (iii) 神経内分泌癌が30%未満、腺癌成分が30%以上を adenocarcinoma と分類している⁸⁾。一方、膀胱癌においても、尿路上皮癌成分や扁平上皮癌成分が混在する場合が多い⁹⁾、神経内分泌癌成分が他成分と混在する場合も、その割合によって同様に分類することが可能かもしれない。

以上の議論から、現在の規約における膀胱小細胞癌は、消化器で行われているような NET の概念が今後普及した場合、NET grade 3 (NEC : 神経内分泌癌) と分類される可能性があると考えられる。また、尿路上皮癌成分や扁平上皮癌成分が一部混在する場合も包括して神経内分泌癌と分類することも可能となる。このような背景をふまえ、今回われわれは本症例を膀胱神経内分泌癌として報告した。

結 語

膀胱憩室内に認められた神経内分泌癌の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) 呉 幹純, 入江 啓, 野村一雄, ほか: 膀胱憩室腫瘍の2例. 泌尿紀要 **33**: 779-785, 1987
- 2) 相澤 卓, 間宮良美, 柄本真人, ほか: 膀胱を温存しえた膀胱憩室癌の3例. 泌尿紀要 **45**: 111-113, 1999
- 3) 田村高越, 中島忠雄, 井澤 明: 膀胱憩室内に発生した小細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **98**: 573-575, 2007
- 4) 阿部俊和, 小城 晋, 小原 航, ほか: 膀胱扁平上皮癌の1例. 泌尿紀要 **46**: 553-555, 2000
- 5) Tilki D, Svatek RS, Novara G, et al.: Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. J Urol **184**: 888-894, 2010
- 6) Cramer SF, Akikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. Cancer **47**: 724-730, 1981
- 7) 今村正之, 田中雅夫, 平田公一: 膀胱・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療マニュアル. 今村正之編. 第1版, pp 82-85, 総合医学社, 東京, 2011
- 8) 岩渕三哉, 渡辺 徹, 本間陽奈, ほか: 消化管内分泌細胞腫瘍の日本の分類と2010年 WHO 分類と対比. 胃と腸 **48**: 941-955, 2013
- 9) 津田雅庸, 足立 靖, 新宅 洋, ほか: 膀胱原発神経内分泌癌の1例. 診断病理 **25**: 298-302, 2008

(Received on February 5, 2014)
(Accepted on April 21, 2014)