

膀胱原発印環細胞癌に対して GC 療法が有効であった 1 例

石井 信, 山本 致之, 吉村 明洋
林 拓自, 川村 憲彦, 永原 啓
中井 康友, 中山 雅志, 西村 和郎
大阪国際がんセンター泌尿器科

A CASE OF PRIMARY SIGNET RING CELL CARCINOMA OF
THE URINARY BLADDER SHOWING EFFECTIVENESS OF
CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE AND CISPLATIN

Makoto ISHII, Yoshiyuki YAMAMOTO, Akihiro YOSHIMURA,
Takuji HAYASHI, Norihiko KAWAMURA, Akira NAGAHARA,
Yasutomo NAKAI, Masashi NAKAYAMA and Kazuo NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka International Cancer Institute

A 55-year-old female presented to the hospital with a complaint of gross hematuria. Transurethral resection of bladder tumor was performed. The specimens pathologically showed signet ring cells and no urothelial carcinoma components. Magnetic resonance imaging and computed tomographic (CT) scan revealed bladder tumor, cervical metastasis, bilateral ovarian metastasis, and multiple lymph node metastasis. She was diagnosed with a primary signet ring cell carcinoma of the urinary bladder with cT3bN2M1, and was treated with chemotherapy of gemcitabine and cisplatin combination (GC). After 2 cycles of GC, the value of CEA which was elevated to 106 ng/ml before treatment, became negative. CT scan showed that her disease had successfully responded to the chemotherapy, and remained efficacious till the end of 6 cycles. The patient subsequently received 1 cycle of gemcitabine and nedaplatin and 3 cycles of avelumab due to renal insufficiency. Yet, 14 months after diagnosis, cerebellar metastases appeared and the patient died of meningeal carcinomatosis.

(Hinyokika Kyo 69 : 107-112, 2023 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_69_4_107)

Key words : Bladder cancer, Signet ring cell carcinoma, Gemcitabine, Cisplatin

緒 言

印環細胞癌は主に胃に発生する予後不良の疾患であるが、稀に膀胱や肺、胆管などにも発生する。膀胱原発印環細胞癌は診断時にすでに進行している報告例が多いが、今回われわれは化学療法が著効した膀胱原発印環細胞癌を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 55歳, 女性。

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : なし

現病歴 : X年, 無症候性肉眼的血尿を自覚され前医受診, 膀胱鏡検査で粘膜下腫瘍を指摘された。X年+1カ月, 前医にて経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行された後, 加療目的に当科紹介となった。

画像検査 : TURBT 前の MRI では膀胱に隆起性腫瘍が見られ, 腫瘍内部は拡散強調像で高信号,

apparent diffusion coefficient map で低信号を呈し, T2 強調画像で膀胱壁を示す低信号域の連続性が一部途絶えており, 周囲脂肪への浸潤が示唆された (Fig. 1)。胸腹部造影 CT では, 前医での TURBT から 1 カ月後の撮像であったが, 膀胱壁は全周性に不整な肥厚がみられ, 強く造影されており, 短期間での病勢進行が示唆された。その他, 子宮頸部腫瘍, 両側卵巣腫瘍が見られ, 縦隔から横隔膜背側, 傍大動脈, 骨盤まで多発リンパ節転移も認めた (Fig. 2)。

血液学的検査所見 : WBC 7,080/ μ l, Hb 9.6 g/dl, Ht 30.4%, PLT 30.4×10^4 / μ l, BUN 11 mg/dl, Cr 0.68 mg/dl, eGFR 69 ml/min/1.73 m², CRP 0.16 mg/dl と軽度貧血を認めたが, その他, 血算・電解質・生化学に異常所見を認めなかった。

腫瘍マーカー : CEA 106 ng/ml, CA19-9 17 U/ml と, CEA 高値を認めた。

尿細胞診 : class V

上下部消化管内視鏡検査 : 異常所見なし

病理組織学的検査 (Fig. 3 ; 前医 TURBT 時の検体) : Hematoxylin and eosin 染色にて上皮間質内で

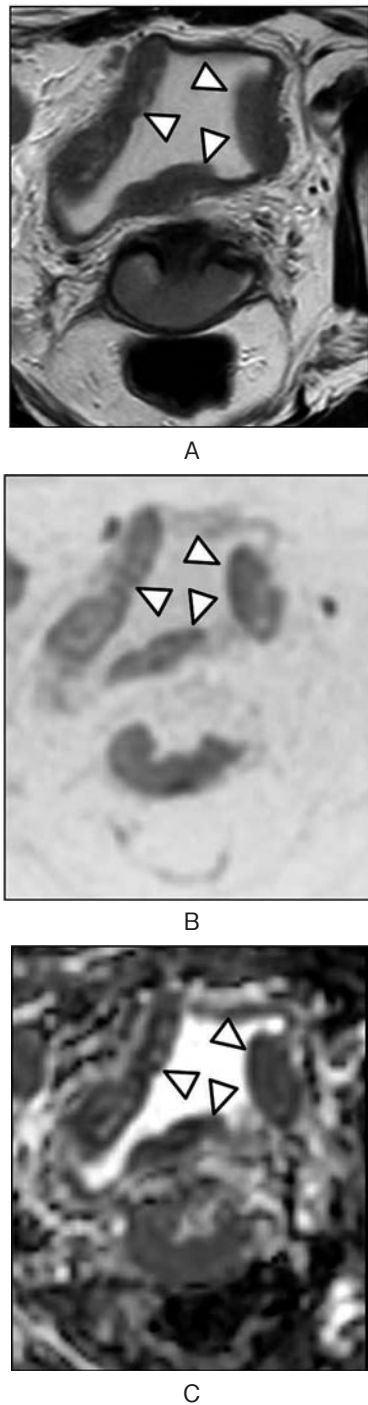


Fig. 1. Plain MRI: Arrowheads showing multifocal bladder tumors. A) T2 weighted, B) Diffusion-weighted imaging, C) Apparent diffusion coefficient map.

びまん性に増殖する腫瘍を認めた。腫瘍細胞の核は大小不同で偏在傾向を示し、印環細胞を認めた。尿路上皮癌成分は見られなかった。免疫化学組織染色では、CK7 陽性であり、CK20, GATA-3 および Uroplakin II は陰性であった。

上記より、膀胱原発印環細胞癌 cT3bN2M1 と診断した。

治療経過：膀胱原発印環細胞癌の治療は、胃原発印

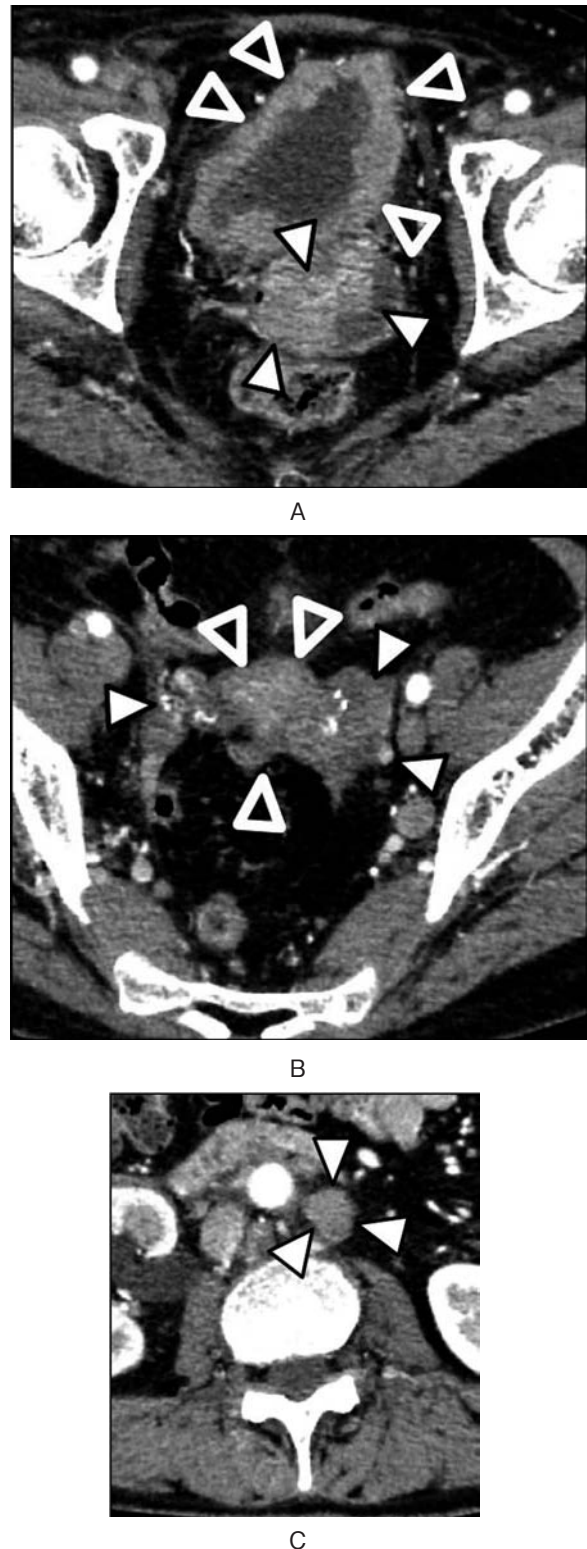


Fig. 2. Contrast-enhanced CT: A) Open arrowheads showing bladder tumors and closed arrowheads showing a cervix tumor, B) Open arrowheads showing a cervix tumor, and closed arrowheads showing swelling of bilateral ovary, C) Arrowheads showing multiple LNs swelling of para-aorta.

環細胞癌の治療に準じて S1+ シスプラチンなどの治療報告が散見されるが、報告数は多くなく、治療効果

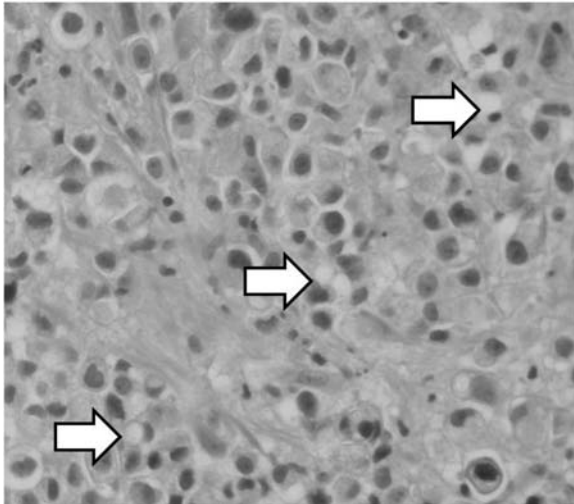
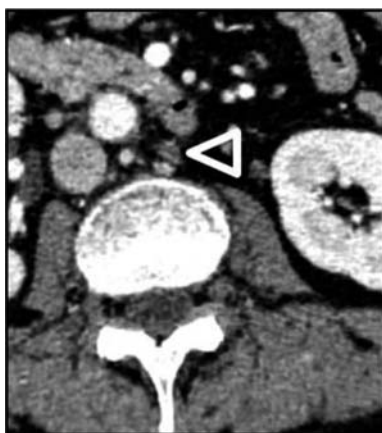


Fig. 3. Pathological findings: Signet ring cells are seen with hematoxylin and eosin staining in the low power field (marked with closed arrow).



A

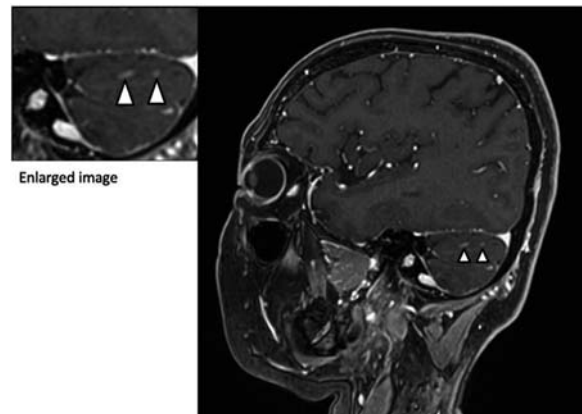


B

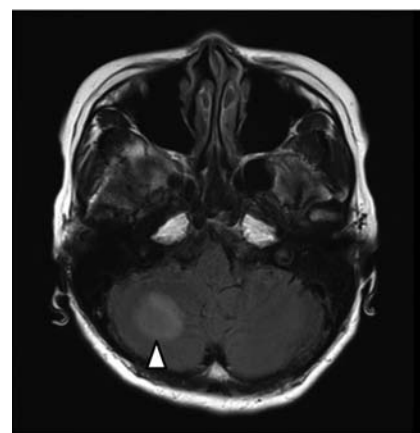
Fig. 4. Contrast-enhanced CT at post-2 cycles GC: A) Disappearance of bladder wall thickening and enhancement (closed arrow heads). B) Shrinkage of all lymph nodes (open arrowhead).

も十分ではないため、一般的な膀胱癌に準じ、GC療法を施行する方針とした。

X年+2カ月よりGC療法 (Gemcitabine 1,000 mg/m²を day 1, 8, Cisplatin 70 mg/m²を day 2, 3週ごと)を開始し、2コース終了後、CEAは3.1 ng/mlと陰性化した。CTでは、膀胱壁肥厚、造影効果は消失しており、子宮転移も縮小、縦隔から骨盤までのリンパ節もすべて縮小しており、CRと判定した (Fig. 4)。また尿細胞診も陰性化した。4コース目施行後もCEAは陰性を維持し、各病変も縮小を維持していた。X年+3カ月、頭部CT施行したが明らかな転移性腫瘍は認めなかった。元々腫瘍量の多い転移性腫瘍であり、治療効果を固めるためにさらにGC療法を2コース継続した。6コース施行後もCEAは陰性を維持し、CTにて各病変は縮小維持していた。維持化学療法を施行する方針としたが、腎機能は緩徐に低下しており、GC 6コース終了時点でCr 1.37 mg/dl, eGFR 30 ml/min/1.73 m²であったため、GN療法 (Gemcitabine 1,000 mg/m²を day 1, 8, Nedaplatin 100



A



B

Fig. 5. Contrast-enhanced head MRI: A) T1-weighted imaging showed contrast-enhancement along the cerebellar surface, indicating meningeal carcinomatosis. B) Fluid-attenuated inversion recovery showing a metastasis tumor of right cerebellum.

mg/m² を day 2, 3 週ごと) へ変更し, 1 コース (GC 療法含めて7コース目) 施行した。

その後, 腎機能低下や手足の痺れが出現し化学療法継続は困難と判断し, X年+9カ月より抗腫瘍効果維持目的でアベルマブ (10 mg/kg, 2週ごと) 投与の方針となり, 3コース投与した。3コース終了時点の胸腹部 CT にて CR を継続していたが, X年+10カ月, 頭痛を自覚し入院後, 痙攣・意識レベルの低下があり, 頭部 MRI にて右小脳転移, 髄膜癌腫症と診断した (Fig. 5)。髄膜癌腫症に対し, 濃グリセリン, レベチラセタム, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを投与し, 全脳照射 (20 Gy/5 Fr) したところ, 一旦病状は安定し自宅退院できたが, X年+14カ月に髄膜癌腫症が再燃し逝去された。

考 察

印環細胞癌は腺癌の亜型で, 主に胃癌など消化器癌に見られる。膀胱原発の印環細胞癌は非常に稀で, 全膀胱腫瘍の0.1~0.5%と報告されており, 男性優位に発症し, 平均発症年齢は60~70歳代とされている¹⁾。膀胱原発印環細胞癌の診断には, 尿膜管癌や他臓器からの転移性腺癌を否定する必要がある。Wheeler と Hill の尿膜管癌の診断基準²⁾では, ①膀胱の頂部にある, ②腫瘍周囲の膀胱上皮に cystitis cystica を伴わない, ③腫瘍組織内に筋組織を認めない, ④尿膜管の遺残がある, ⑤恥骨上に腫瘍がある, ⑥腫瘍と尿路上皮に明瞭な境界を持つ, ⑦膀胱腔内をレチウス腔へ分枝

しながら進展すること, が挙げられているが, 本症例はいずれにも当てはまらなかった。また, 上下部消化管内視鏡検査にて消化器癌は認めず, TURBT 検体の病理学的検査にて印環細胞を認めたため, 膀胱原発印環細胞癌と診断した。消化器臓器以外における印環細胞癌は, しばしば原発巣の同定が困難となるケースがある。本症例も膀胱腫瘍の他に子宮頸部腫瘍と両側の卵巣腫瘍が見られており, 婦人科臓器原発の可能性も考えられたが, 臨床経過から膀胱原発と診断した。婦人科臓器の中でも比較的報告の見られる卵巣印環細胞癌については, 腫瘍が片側性かつ腫瘍径 10 cm 以上であれば卵巣原発腫瘍で, 腫瘍が両側性かつ腫瘍径 10 cm 未満であれば転移性腫瘍であるというアルゴリズムにのっとると, 84%の正診率であったという報告や³⁾ 卵巣原発腫瘍のうち92%が病理学的に片側性であり, 転移性腫瘍のうち65%が臨床的に両側性, 85%が病理学的に両側性であったと報告されている⁴⁾。本症例では両側の卵巣腫瘍が見られており, 腫瘍径も 10 cm 未満であり, 卵巣腫瘍に関しては転移性腫瘍と診断し矛盾しないものであった。

印環細胞癌に類似した病理組織型を示すものとして, 形質細胞様型の尿路上皮癌があり, 本症例でも標本内で細胞外粘液が確認できなかったことから, 形質細胞様型の尿路上皮癌も疑われたが, CK7 免疫染色が陽性であり, CK20, GATA-3 および Uroplakin II 免疫染色が陰性であることから否定された。

印環細胞癌では, 他の消化器癌同様にしばしば

Table. Ten cases of unresectable signet ring cell carcinoma of the urinary bladder with chemotherapies reported in Japan

Year Author	Age Sex	Clinical stage	Chemotherapy regimen	Cycle number	Best response	PFS period (months)	Survival time (months) Outcome
1985 Shibuya H, et al.	47 Male	—	DTX + CDDP + CPA	—	—	—	11 Dead
1985 Yoshimoto J, et al.	71 Female	—	5FU	—	—	—	21 Dead
1987 Kato T, et al.	74 Female	cT4N1M0	MMC + 5FU + AraC	1	SD	5	5 Alive
1991 Nagata Y, et al.	50 Male	cT4N0M1b	OK-432 + 5FU + UFT	1	PD	—	5 Dead
2004 Tagami Y, et al.	42 Male	cT4N0M0	MTX + CDDP	8	PD	—	11 Dead
2007 Sakura M, et al.	57 Female	cT4N1M0	MTX + EPI + CDDP	2	PD	—	7 Dead
2010 Mizuma K, et al.	83 Male	cT4bN0M1	S-1	12	PR	12	12 Alive
2012 Tagami K, et al.	64 Male	cT4bN2M0	S-1 + CDDP DTX*	2 11*	PD PR*	14	14 Alive
2016 Kitakaze H, et al.	64 Male	cT4bN0M0	S-1 + CDDP	12	SD	16	16 Alive
Our case	55 Female	cT3bN2M1	GC GN* Avelumab**	6 1* 3**	CR —* PD**	7	12 Dead

* Second line treatment. ** Third line treatment. AraC: Cytarabine, CDDP: Cisplatin, CPA: Cyclophosphamide, DTX: Docetaxel, EPI: Epirubicin, GC: Gemcitabine + Cisplatin, MMC: Mitomycin C, OK-432: Streptococcus, PFS: progression-free survival time, UFT: Tegafur/Uracil.

CEA や CA19-9 が腫瘍マーカーとして病勢を反映することがある。自験例では、GC 療法開始前に CEA 異常高値を示し、開始後は腫瘍縮小と並行して陰性化を示し、病勢を反映していた。しかし髄膜癌腫症を発症した際には CEA・CA19-9 共に陰性が維持されており、改めて画像検査の重要性を再認識した。

膀胱原発印環細胞癌の治療としては、切除可能症例では膀胱全摘除術が多く施行されているが、切除不能例に対する有効な化学療法、放射線療法は確立されていない。膀胱原発印環細胞癌の予後は不良とされ、診断時には約75%がすでに膀胱外へ浸潤しており、非浸潤癌を含めても約30%は診断より1年以内に死亡すると報告されている⁵⁾。比較的多く報告されている胃原発印環細胞癌の統計においても、2年生存率は46.7%、5年生存率は23.3%、stage IVに限ると生存期間中央値は8カ月とされており、きわめて予後不良な疾患である⁶⁾。

診断時に切除不能であった膀胱原発印環細胞癌に対する化学療法の本邦における報告例は、調べた限り自験例を含め10例であった (Table)^{5, 7-12)}。年齢中央値は56歳で、レジメンは、S-1 をベースとしたものが3例、5-FU をベースとしたものが3例、シスプラチンをベースとしてドセタキセルやメトトレキサートを併用したものが3例であった。GC 療法は自験例のみであった。最良治療効果は、CR となったのは自験例のみで、PR が2例、SD が2例、PD が3例であった。調べた限りでの生存期間は中央値11.5カ月であった。

切除不能例に限らず、膀胱原発印環細胞癌に対してGC 療法が施行されていたのは、海外の文献も含めると自験例を含めて5例報告されていた¹³⁻¹⁶⁾。術前補助化学療法として施行された1例では、GC 療法2コース施行によりリンパ節腫大は消失し、膀胱全摘後、摘出標本に悪性所見は認めず、その後60カ月再発なく生存している¹⁵⁾。術後補助化学療法として施行された2例は、それぞれ18カ月と12カ月増悪を認めなかった^{13, 14)}。自験例以外で、切除不能進行例に施行されていたのは1例のみで、1コース施行後にPDとなり、12カ月後に死亡している。

本症例では診断より10カ月後に右小脳転移、髄膜癌腫症が出現したが、髄膜癌腫症は癌細胞が髄膜や脳脊髄液に播種性に浸潤する病態であり、発症すると治療困難なことも多く、非治療例の生存期間は6~8週であり、予後はきわめて不良である。原発としては、肺癌や乳癌、血液腫瘍、悪性黒色腫などが多いとされており、膀胱癌から発症した報告は稀である。しかし大腸原発印環細胞癌の報告では、通常の大腸癌よりも印環細胞癌は髄膜癌腫症の発症頻度が高い¹⁷⁾。化学療法に適さない髄膜癌腫症に対する治療としては、緩和

的な全脳照射が一部の症例では髄膜内病変の縮小、神経症状の改善および生存期間延長につながると報告されているが、生存期間中央値は8.1週と予後不良である¹⁸⁾。本症例でも全脳照射により頭痛は一時的に改善し、一旦は病状の安定が見られ自宅退院可能となったが、発症後4カ月で逝去された。印環細胞癌の治療経過中に頭痛や脳神経症状を来した際には、髄膜癌腫症の発症の可能性もあるため、速やかに造影MRIなど精査を進める必要がある。

少数例の報告にはなるが、本症例のように一部の膀胱原発印環細胞癌に対しては、GC 療法は選択肢になりうると考えられた。また膀胱原発印環細胞癌は希少な疾患であるため、多施設での治療経験・成績の集積が必要であると考えられる。

結 語

膀胱原発印環細胞癌に対してGC 療法が有効であった1例を経験した。

文 献

- 1) 内山智子, 村田哲也, 馬場洋一郎, ほか: 膀胱原発純粋型印環細胞癌の1例. 診断病理 **29**: 281-285, 2012
- 2) Wheeler JD and Hill WT: Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer* **7**: 119-135, 1954
- 3) Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, et al.: Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* **101**: 152-157, 2006
- 4) Yemelyanova AV, Vang R, Judson K, et al.: Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol* **32**: 128-138, 2008
- 5) 田上恵太, 丹田 滋, 佐竹洋平, ほか: Doce-taxel が病状進行抑制に奏効した膀胱原発印環細胞癌の1例. 癌と化療 **39**: 1737-1741, 2012
- 6) Ming L, Zuyao Y, Qi F, et al.: The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: a retrospective cohort study of 2,199 consecutive patients. *Medicine* **95**: 27, 2016
- 7) 北風宏明, 松下 慎, 岡田統一, ほか: 膀胱原発印環細胞癌に対してTS-1+CDDP 療法が有効であった1例. 日泌尿会誌 **108**: 204-209, 2017
- 8) 水間浩平, 米澤智一, 慶田喜文, ほか: TS-1 (R) が有効であった膀胱原発印環細胞癌の1例. 西日泌尿 **72**: 693-696, 2010
- 9) 長田恵弘, 鈴木恵三: 原発性膀胱印環細胞癌の1例. 泌尿紀要 **37**: 531-535, 1991
- 10) 砂倉瑞明, 辻井俊彦, 山内昭正, ほか: 播種性腹腔内転移を来した膀胱原発印環細胞癌の1例.

- 泌尿器外科 **20** : 401, 2007
- 11) 田上隆一, 滝川 浩 : 膀胱原発印環細胞癌の1例検例. 西日泌尿 **66** : 551-554, 2004
 - 12) 加藤 拓, 高橋久雄, 藤田道夫, ほか : 臨床的にまれな膀胱原発印環細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 **26** : 1139-1143, 1987
 - 13) Chen Y, Wei H, Li J, et al. : Breast metastasis from signet ring cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Mol Clin Oncol* **5** : 111-112, 2016
 - 14) Ammari EL, Ahsini M, Riyach O, et al. : Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder successfully managed with cisplatin and gemcitabine: a case report. *J Med Case Rep* **7** : 37, 2013
 - 15) 徳永貴範, 吉弘 悟, 岸 弓景, ほか : GC (gemcitabine, cisplatin) 療法が奏効した膀胱原発印環細胞癌の1例. 西日泌尿 **81** : 386-389, 2019
 - 16) Jorg M, Sean B, Douglas C, et al. : Metastatic signet-ring cell cancer of the bladder responding to chemotherapy with capecitabine: case report and review of literature. *Can Urol Assoc J* **4** : 55-57, 2010
 - 17) 福岡伴樹, 越川克己, 真田祥太郎, ほか : 髄膜癌腫症を来たした大腸印環細胞癌の1例. 日臨外会誌 **77** : 1160-1165, 2016
 - 18) Gani C, Muller AC, Eckert F, et al. : Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol* **188** : 148-153, 2012

(Received on September 9, 2022)

(Accepted on December 5, 2022)