

根治術単独で長期生存を得た尿管原発 小細胞癌の1例

伊藤 悠城, 古平喜一郎, 小杉 道男, 萩原 正幸
古内 徹, 金井 邦光, 二宮 彰治, 中村 聡
東京都済生会中央病院泌尿器科

PRIMARY SMALL CELL CARCINOMA OF THE URETER : A CASE REPORT

Hiroki ITO, Kiichiro KODAIRA, Michio KOSUGI, Masayuki HAGIWARA,
Toru FURUUCHI, Kunimitsu KANAI, Akiharu NINOMIYA and So NAKAMURA
The Department of Urology, Saiseikai Central Hospital

An 84-year-old female was referred to our hospital to be examined for left hydronephrosis. Abdominal pelvic computed tomography and ureteroscopy showed an obstructing mass in the left ureter. A biopsy of the mass revealed the presence of small cell carcinoma. A left nephroureterectomy were thus performed. (Hinyokika Kijo 55 : 417-420, 2009)

Key words : Ureteral carcinoma, Small cell carcinoma, Long survival

緒 言

尿管原発の小細胞癌はきわめて稀であり、予後不良とされている。今回われわれは pT3 の尿管原発小細胞癌に対して、補助療法なしの根治術単独で5年間以上の癌なし生存を得た。調べうる限りでは尿管原発小細胞癌の報告は本邦12例目であり、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：84歳，女性

主訴：左側腹部痛

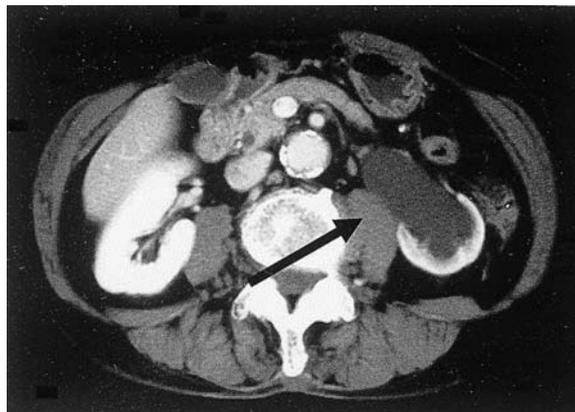
現病歴：2003年9月左側腹部痛で他院を受診し、腹部CTで左水腎症と左尿管の拡張を認めた。また下部尿管内に低信号の腫瘍を認めた (Fig. 1A, B)。10月25日当院初診し、精査・加療目的で10月30日入院となった。

血液検査：血算・生化学に異常なし

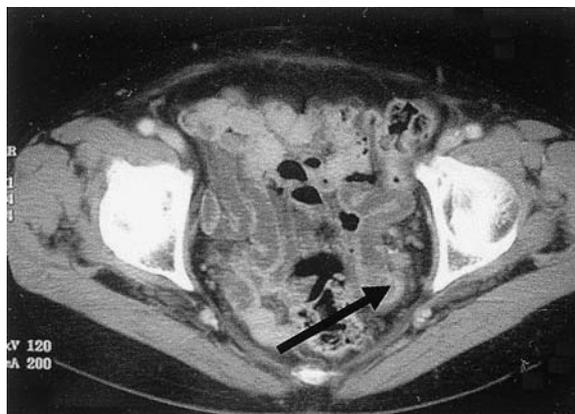
尿検査：沈渣；RBC 10~19/HPF WBC 1~4/HPF

入院後経過：2003年11月4日逆行性尿路造影と尿管鏡下生検を施行した。左尿管は尿管口から3cm程度の部位で完全狭窄しており、尿管鏡において同部に腫瘍を認めた。狭窄部のブラッシング細胞診ではclass III, 生検では小細胞癌が認められた。11月18日、左腎尿管摘出術・膀胱部分切除術を施行した。

マクロ所見：左下部尿管に長径40mmの腫瘍を認めた。腫瘍には壊死と潰瘍形成を認め、中央部では内腔閉塞を伴っていた (Fig. 2)。



A



B

Fig. 1. Abdominal computed tomography. (A) Left hydronephrosis and hydroureter were revealed. (B) A low density mass was revealed in the distal end of the left ureter.

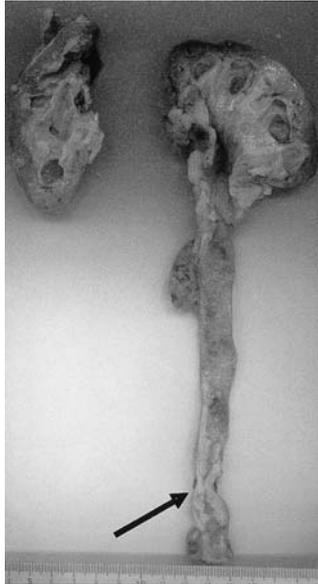
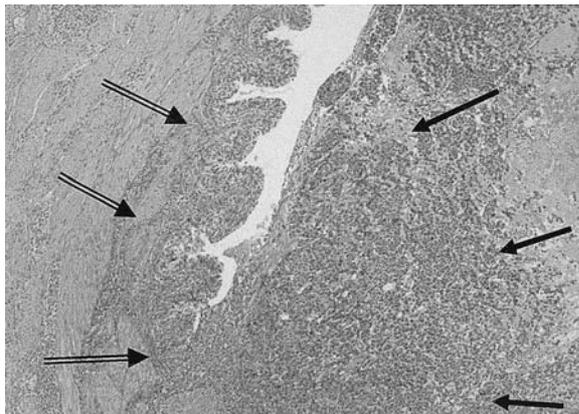
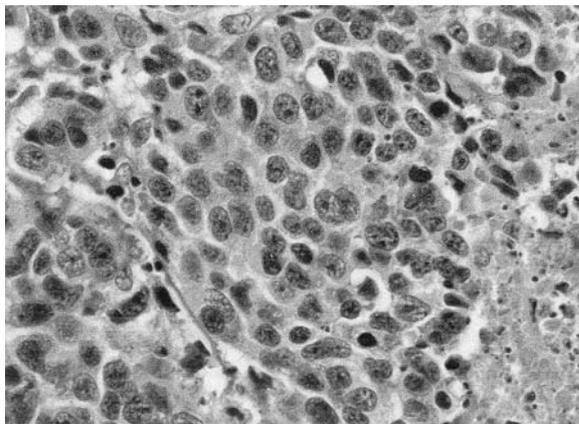


Fig. 2. Left kidney and ureter resected: Non-papillary and wide-based tumor was revealed in the distal end of the ureter.



A



B

Fig. 3. Microscopic appearance of primary tumor. (A) Small cell carcinoma (→), and intraepithelial urothelial neoplasia (⇒) were found (HE stain, ×40). (B) Small cell carcinoma of the ureter showing small, oval to spindle shaped tumor cells with necrosis (HE stain, ×400).

病理組織学的所見 (Fig. 3A, B) : 周囲に壊死性変化を伴う N/C 比の高い小型の類円形細胞を認め、高度なリンパ管浸襲を伴っていた。特殊免疫染色の結果、chromogranin, synaptophysin, CD56, NSE, CEA が陽性であり、小細胞癌、 $INF\beta$, pT3, ly1, v0, ew0, pN0 (腎門部リンパ節) と診断された。病巣には上皮内癌の混在も認めた。特殊免疫染色の結果、小細胞癌は chromogranin, synaptophysin, CD56, NSE に陽性であり、cytokeratin 7, cytokeratin 20 に陰性であった。対して上皮内癌は小細胞癌とはまったく逆の陽性・陰性パターンを示した。これにより互いが完全に異なる性質を有することが確認された。術後経過は良好で12月1日退院となった。pT3, ly1 の病理結果であったが、高齢であることを考慮し術後は補助療法施行せず外来経過観察としている。2009年2月に至る現在まで再発の所見はない。

考 察

小細胞癌は肺原発が最も有名である。しかし上皮を有するほとんどすべての臓器に発生するとされており、その半数以上で小細胞癌に腺癌や尿路上皮癌、扁平上皮癌の混在を認めるとされている¹⁾。尿路における小細胞癌では膀胱小細胞癌の報告が多いが、尿管原発の小細胞癌は報告が少ない。調べうる限りでは自験例が本邦12例目²⁻¹²⁾であった (Table 1)。

尿路系小細胞癌として報告の多い膀胱小細胞癌は全膀胱癌の0.48%とされており、男女比は2~5:1と男性に多く好発年齢は62~68歳とされている¹⁾。Table 1からも性差・好発年齢に関しては尿管小細胞癌もこれに類似していると考えられた。尿路上皮から小細胞癌が発生する機序には諸説ある。cytokeratin (CAM5.2) 陽性率が高いことから、正常尿路上皮由来の神経内分泌細胞が癌化する説と、正常の尿路上皮に神経内分泌顆粒を有する細胞が存在し同部が癌化したものであるとする説、尿路上皮内の多分化能幹細胞の癌化であるとする説などである。いずれも現時点で断定はされていない¹³⁾。

治療であるが、肺小細胞癌と同様、早期に全身転移をきたしやすい性格を有していることから、化学療法や放射線療法による集学的治療が施行されている¹⁾。現在、肺小細胞癌に対しては、PE療法 (cisplatin, etoposide) や IP療法 (cisplatin, irinotecan (CPT-11)) が化学療法の軸となっている¹⁴⁾。肺小細胞癌と肺外小細胞癌では性質が類似しているという観点から、膀胱小細胞癌に対しても肺小細胞癌に用いられている化学療法レジメンが使用されることが多い。また Mackey JR ら¹⁵⁾は、尿路生殖系の小細胞癌においては根治術と cisplatin による化学療法が生存率の改善に寄与したと報告している。ただし、膀胱小細胞癌に対し

Table 1. A review of 11 cases of small cell carcinoma reported in Japan

Author	Year	Age-sex	TNM stage	Histology	Therapy	Status	Immunohistochemistry
1 酒井ら	1990	62M	pT2pN1M0	Small, UC	NU+CT	Well (6M)	NSE negative
2 Tsutsumi ら	1993	60M	Unknown	Small, UC, SCC, sarcoma	NU+CT+RT	Unknown	NSE
3 坂本ら	1993	64F	pT4pNxM0	Small, UC	NU, RC+CT	Alive with disease (8M)	NSE
4 前原ら	1998	56M	pT3pN0M0	Small, UC	NU+RT	Well (6M)	NSE
5 井上ら	2000	61M	pT4pN0M0	Small, UC	NU+CT+RT	Well (18M)	NSE
6 神田ら	2000	52F	Unknown	Small	NU+CT+RT	Well (6M)	Cg, NSE
7 能中ら	2001	86M	Unknown	Small	NU	Dead from disease (6M)	NSE
8 村岡ら	2001	73M	M1 (lung, liver)	Small, UC	NU	Unknown	Cg
9 石川ら	2004	53M	pT4pN2M0	Small, UC, SCC	NU+CT	Dead from disease (6M)	NSE
10 佐久間ら	2008	73F	pT4pN0M0	Small, UC	NU	Dead from disease (9M)	Cg, CD56, SYP
11 増井ら	2008	69M	pT3pN1M0	Small	NU+CT+RT	Well (14M)	Cg, NSE, CD56
12 本症例	2009	84F	pT3pN0M0	Small, UN	NU	Well (5y)	Cg, NSE, CD56, SYP

Nephroureterectomy: NU Radical cystectomy: RC Radiation therapy: RT Chemo therapy: CT Cg: chromogranin SYP: synaptophysin

て MVAC 療法が奏効したとの報告もある¹⁶⁾。これは尿路系小細胞癌が尿路上皮由来であることを示唆する現象ともとれる。

小細胞癌の診断には細胞の性状が最も重要である。具体的には、①小リンパ球の約2～3倍までの径で、微細顆粒状のクロマチンと薄い核縁を持つ、円ないし紡錘形の核、②目立たないかさく不鮮明な核小体、③少量の淡染性細胞質と不明瞭な細胞境界などが特徴的であるとされている¹⁷⁾。しかし診断困難な症例も多く、特殊免疫染色がその診断過程で用いられることが多い。古典的な神経内分泌系の染色としては neuron-specific enolase (NSE) が用いられてきた。しかし、最近では NSE の神経内分泌細胞への特異性がそれほど高くないとされてきており、今後は chromogranin や synaptophysin, CD56 といった特異性の高い特殊免疫染色が診断に利用されることが考えられる¹⁸⁾。

結 語

今回われわれは尿管原発の小細胞癌に対して根治手術単独の補助療法なしで現在まで5年間以上の癌なし生存を得た。根治手術の有効性が伺えるが尿管原発の小細胞癌の報告はまだ少数であり、今後も治療法の確立のため症例の蓄積が必要と考えられた。小細胞癌は診断に難渋することがあり、その際は神経内分泌細胞への特異性が高い chromogranin, synaptophysin, CD56 といった特殊免疫染色を補助診断の1つとして扱う必要があると考えられた。

文 献

- 1) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic

analysis of 22 cases. *Cancer* **69**: 527-536, 1992

- 2) 酒井直樹, 小川毅彦, 石橋克夫, ほか: 尿管原発未分化小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **36**: 1455-1458, 1990
- 3) Tsutsumi M, Kamiya M, Sakamoto M, et al.: A ureteral small cell carcinoma mixed with malignant mesodermal and ectodermal elements: a clinicopathological, morphological and immunohistochemical study. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 325-329, 1993
- 4) 坂本直孝, 長谷川淑博, 中村元信, ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. *臨泌* **47**: 764-767, 1993
- 5) 前原郁夫, 村上一宏: 小細胞癌に移行上皮癌成分が合併した尿管腫瘍の1例. *泌尿器外科* **11**: 402, 1998
- 6) 井上 均, 植村元秀, 西村健作, ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **46**: 673, 2000
- 7) 神田英輝, 今村哲也, 長谷川義弘, ほか: 尿管原発と考えられた小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **46**: 597, 2000
- 8) 能中 修, 松村欣也, 高松恒夫, ほか: 原発性尿管小細胞癌の1例. *臨泌* **55**: 663-665, 2001
- 9) 村岡なつ子, 井関充及, 林徳真吉, ほか: 尿管に発生した混合型小細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* **40**: 431, 2001
- 10) 石川修平, 小山敏樹, 熊谷 章, ほか: SIADH 様の症状を伴った原発性尿管小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **95**: 725-728, 2004
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours*, 135-136, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2004

- 14) 斎藤春洋, 野田和正 : 小細胞肺癌の化学療法の現状と課題. Mook 肺癌の臨床, pp 129-135, 篠原出版新社, 2007-2008
- 15) Mackey JR, Au HJ, Hugh J, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical therapeutic factors associated with survival. J Urol **159**: 1624-1629, 1998
- 16) Oesterling JE, Bremdler CB, Burgers JK, et al.: Advanced small cell carcinoma of the bladder: successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. Cancer **65**: 1928-1936, 1990
- 17) 下里幸雄 : WHO 肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類第三版の解説 : 肺上皮性腫瘍について. 肺癌 **40** : 1-10, 2000
- 18) Bostwick DG, Qjan J and Ramnani DM : Immunohistochemistry of the prostate and bladder, testis, and renal tumors. Diagnostic Immunohistochemistry, 407-485, Churchill Livingstone, 2002

(Received on January 7, 2009)

(Accepted on February 19, 2009)