

膀胱小細胞癌の1例

奥田 英伸, 鄭 則秀, 中村 吉宏
志水 清紀, 吉村 一宏, 清原 久和
市立豊中病院泌尿器科

CASE REPORT: A CASE WITH SMALL CELL CARCINOMA
OF THE BLADDER TRANSFORMED FROM
UROTHELIAL CARCINOMA

Hidehobu OKUDA, Norihide TEI, Yoshihiro NAKAMURA,
Kiyonori SHIMIZU, Kazuhiro YOSHIMURA and Hisakazu KIYOHARA
The Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

A 69 year-old woman visited our hospital with a chief complaint of macrohematuria in April 2004. She was diagnosed with bladder tumor. She underwent transurethral resection of bladder tumor three times and right partial ureterectomy for ureteral tumor following primary bladder carcinoma. All pathological findings demonstrated that the tumor was urothelial carcinoma (UC), G1-G2, pT1 including right ureteral tumor. In spite of intravesical instillation of BCG, recurrent invasive bladder tumor was found in June 2006. In July 2006, we performed total cystectomy and construction of ileal conduit. Surgical specimen revealed small cell carcinoma and immunohistochemical staining with NSE and synaptophysin was positive. On day 67 after operation, the patient died of multiple metastases to liver and bone.

(Hinyokika Kyo 54 : 285-287, 2008)

Key words : Small cell carcinoma, Bladder tumor, Urothelial carcinoma

緒 言

小細胞癌は肺を原発とすることが多い悪性腫瘍であるが、稀に消化管や尿路などにも発生すると報告されている。今回われわれは尿路上皮癌が治療経過中に小細胞癌化した膀胱癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 69歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 高脂血症, 胆石に対して36歳時胆嚢摘出術

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2004年4月に膀胱炎症状と肉眼的血尿にてDIPを施行したところ膀胱内に欠損像を認め、膀胱鏡にて膀胱頸部8時方向に乳頭状腫瘍を認めた。膀胱腫瘍の診断にて同年7月に経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)を施行した。同年10月には三角部より再発しTUR-Btを施行した。また同年12月のDIPにて右下部尿管に腫瘍を認めたため、2005年1月に右尿管部分切除術を施行した(UC, G2, T1N0M0)。2005年12月には多発性の再発性膀胱腫瘍を認め、TUR-Btを施行した。いずれも病理組織学的には尿路上皮癌(UC), pT1, G1-G2であった。その後BCG膀胱内

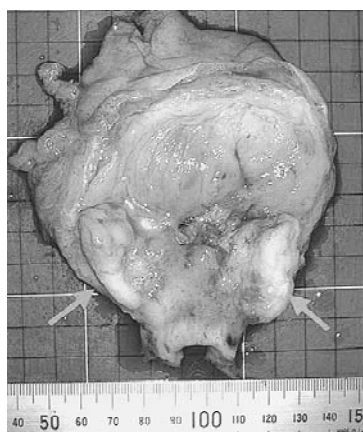
注入療法を施行するも、血尿と膀胱刺激症状が強く4回で終了した。経過観察中の2006年6月に膀胱内に腫瘍の再発を認め、TUR-Btを施行した。病理組織はUC, pT2N0M0であった。病理組織学的所見よりTUR-Btでの根治は困難と判断し、膀胱全摘出術および回腸導管造設術目的にて2006年7月に当科入院となった。

入院時現症 : 身長 152 cm, 体重 69.5 kg。表在リンパ節は触知せず。腹部に胆嚢摘出術時の手術痕を認める以外は特記すべき所見なし。

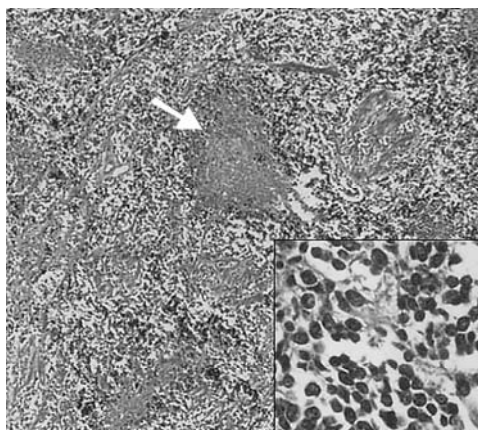
入院時検査所見 : 一般血液・生化学検査では異常所見認めず。

画像検査所見 : MRI, CT, DIPにて特記すべき所見なし。リンパ節腫大など遠隔転移を疑う所見なし。

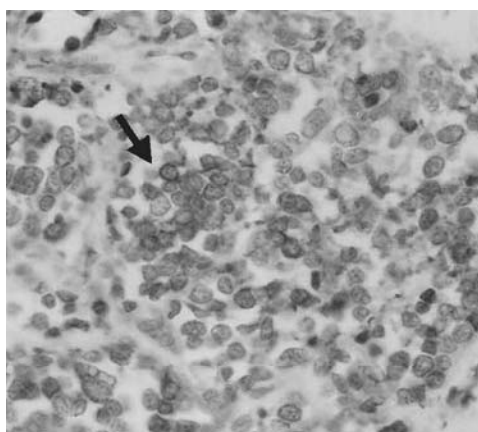
入院後経過 : 2006年7月20日に膀胱全摘除術および回腸導管造設術を施行した。右膀胱頸部は周囲組織と強く癒着しており、膀胱摘出は困難であった。摘出標本では肉眼的に膀胱頸部に白色の非乳頭状広基性腫瘍を認めた(Fig. 1A)。病理組織学的所見ではHE染色にて乏しい細胞質の中に濃染される円形から類円形のN/C比の高い核を有する腫瘍細胞が充実性に増殖しており、一部に壊死組織が見られた(Fig. 1B)。これらの所見より膀胱小細胞癌が疑われたため、NSE (Neuron Specific Enolase), クロモグラニン, シナプ



A



B



C

Fig. 1. A: Macroscopic appearance of the surgical specimen; The tumor infiltrated into the adipose tissue at the bladder neck. B: Microscopic findings of the specimen (HE stain $\times 100$, $\times 400$) Arrow shows necrotic area. C: Immunohistochemical stain with synaptophysin of the surgical specimen.

トフィジンにて免疫染色を施したところ、NSE とシナプトフィジンにて褐色に染色される細胞を多数認め、膀胱小細胞癌と診断した (Fig. 1C)。腫瘍細胞は切除部位断端にも浸潤していたため、術後補助化学療法が必要と考えられた。

術後経過：術後イレウスを繰り返し、全身状態が不安定であり、本人の希望もあったため一旦退院とし、化学療法目的にて再入院を予定していた。術後2カ月に突然の背部痛と腹痛にて入院となった。入院時のCTでは多発性の肝転移と考えられるLDAを多数認めた。また脊椎MRIにもTh5～8に多発性の脊椎転移を認め、Th10に圧迫骨折を認めた。小細胞癌の腫瘍マーカーであるproGRP (pro-Gastrin releasing peptide) は正常範囲であったが、NSEは術後38 ng/ml から370 ng/ml (16.3 ng/ml 以下) と著明な上昇を認めた。その後全身状態悪化し、術後67日目に死亡した。

考 察

膀胱小細胞癌は、1981年にCramerが初めて報告したが、Blomjousらは膀胱悪性腫瘍のわずか0.48%と非常に稀な腫瘍であると報告している¹⁾。本邦でもわれわれが調べた限りでは自験例が103例目であると考えられた。これらの症例の年齢、性別を見ると年齢は29～87歳、平均68歳で、性別では男74例、女29例、男女比は2.6:1で男性に好発していた。主訴は肉眼的血尿が77%と最も多く、次いで頻尿や排尿時痛の順であった。

膀胱小細胞癌の発生機序については、1) Neural crest originの迷入細胞の癌化、2) 正常膀胱粘膜内に存在するneuroendocrine stem cellの癌化、3) 尿路上皮細胞に存在するmultipotential epithelial cellの癌化が考えられている²⁻⁴⁾。本邦報告例を見ると初発膀胱腫瘍の腫瘍細胞の一部に尿路上皮癌(UC)や腺癌、扁平上皮癌が混在している症例(15例)があることや、自験例のように移行上皮癌にて加療中に小細胞癌に変異したと考えられる症例が散見されることより、3)によるものが比較的多いのではないかと推察される。実際本邦においても13例(12%)が、UCと診断後平均75.2カ月で小細胞癌への変異が見られている。長期にわたるUCの加療中に6例ではBCGまたはビノルビシンによる膀胱内注入療法を施行されていたが、UCからの変異のrisk factorになるかについては調べた限りでは不明であるが、可能性は考えられる。膀胱癌にて長期加療中の患者においては膀胱小細胞癌への変異を念頭に置き、経過観察の膀胱鏡などで肉眼的特徴である非乳頭状広基性腫瘍の出現には留意する必要があると考えられた。本症例の病理組織を見ると、2004年7月の初回TUR-Btから2005年12月のTUR-Btの病理組織はいずれも典型的なUCであるが (Fig. 2A～D)、2006年6月の病理組織ではすでに膀胱全摘時の手術標本に近い所見となっている。また免疫染色でも2005年12月から2006年6月の6カ月の間で陽性化しており (Fig. 3A～D)、UCというよりす

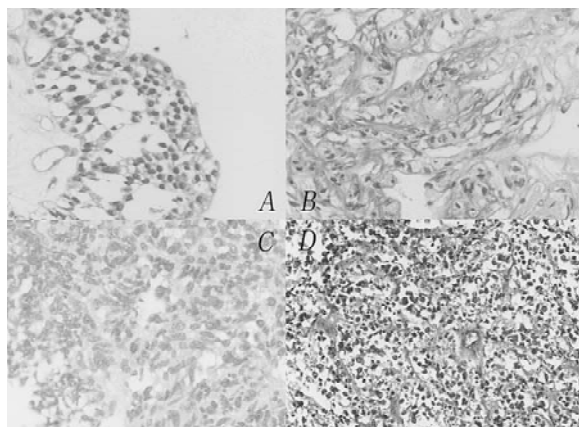


Fig. 2. Microscopic findings of the past specimen (HE stain). A: First Bladder tumor in July 2004, B: Ureteral cancer in January 2005, C: Recurrent Bladder cancer in December 2005, D: Recurrent Bladder cancer in June 2006.

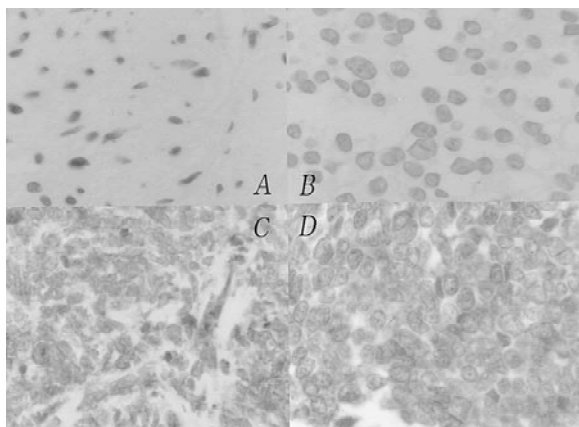


Fig. 3. Immunohistochemical findings of the past specimen (Synaptophysin stain). A: Ureteral tumor in December 2005, B: Recurrent Bladder cancer in December 2005, C: Recurrent Bladder cancer in June 2006, D: Cystectomy in July 2006.

で small cell carcinoma に変異していたのではないかと、そしてこの事実より本症例における癌化の原因はやはり、3) 尿路上皮細胞に存在する multipotential epithelial cell の癌化が原因であると考えられた。調べ得る限りでは膀胱小細胞癌の UC からの変異を病理学的に示したのは初めてと思われる。

膀胱小細胞癌は進行が非常に早く、進行性膀胱腫瘍として発見されることが多いため、2 年生存率は 20%、5 年生存率は 8% と非常に予後不良である⁵⁾。現在の肺小細胞癌の標準治療は全身化学療法に胸部放射線を同時併用するもので、化学療法では irinotecan + cisplatin (IP) や etoposide + cisplatin (EP) などの多剤併用療法が有効であると報告されている⁶⁾。現在 IP と EP の臨床効果については明らかな差はないとされているが、IP の方が重篤な副作用が少ないとい

う点で今後優先されていく可能性が高いと考えられた⁷⁾。Lohrisch らは⁸⁾膀胱小細胞癌症例に EP による化学療法と放射線療法を併用することにより 2 年生存率が 70%、5 年生存率が 44% と著明に改善したと報告している。一方、報告例は散見されるものの膀胱小細胞癌に対する IP 療法の有効性は不明である⁹⁾。しかし、治療が有効な症例はいわゆる局在性膀胱小細胞癌であることが多く、転移を有する症例では、急激な進行により予後は不良である。今後膀胱小細胞癌に対する有効な治療法を確立するとともに、早期発見、早期治療が予後の改善に重要であると考えられた。

結 語

今回尿路上皮癌から変異し、術後補助化学療法を施行するまでに急速な全身転移を来し、不幸な転機をとった膀胱小細胞癌の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第 197 回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HDJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 2) Reves CV and Soneru I: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hyper calcemia. *Cancer* **56**: 2530-2533, 1985
- 3) Oesterling JE, Brendler 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
- 4) Kim CK, Lin JI and Tseng CH: Small cell carcinoma of urinary bladder: ultrastructural study. *Urology* **24**: 384-386, 1984
- 5) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* **94**: 12-17, 2004
- 6) Kristen K, Caio M and Lima R: Management of small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* **7**: 59-68, 2006
- 7) Primo N, David R and Ronald B: Randomized phase III trial of cisplatin/irinotecan versus cisplatin/etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* **7**, No. 5: 353-356, 2006
- 8) Lohrisch C, Murray N, Pickles T, et al.: Small cell carcinoma of the bladder. *Am Can Soc* **86**: 2346-2352, 1999
- 9) 加藤康人, 長谷川嘉弘, 脇田利明, ほか: 若年性浸潤性膀胱小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **51**: 287-289, 2005

(Received on February 28, 2007)
(Accepted on September 18, 2007)