

膀胱原発小細胞神経内分泌癌の1例

奈良社会保険病院泌尿器科 (部長: 堀井泰樹)

岩村 博史, 堀井 泰樹, 新井 永植*

SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA
OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Hiroshi IWAMURA, Yasuki HORII and Eishoku ARAI

From the Department of Urology, Nara Social Insurance Hospital

A 60-year-old male was referred to our hospital with a complaint of asymptomatic gross hematuria. Cystoscopic examination revealed a non-papillary broad-based tumor on the posterior wall of the urinary bladder. Computed tomography revealed no evidence of metastases. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) was performed and muscle invasion was detected by histological examination of the specimen. Total cystectomy and ileal conduit formation were performed at the preoperative diagnosis of T2-3N0M0. Hematoxylin-eosin staining of the specimen revealed small cancer cells with hyperchromatic nucleus and scanty cytoplasm growing in the muscle layer of the urinary bladder and in the left obturator lymph nodes. Immunohistochemistry for neuro-specific enolase showed diffuse staining in the cytoplasm of cancer cells, and ultrastructural study showed dense core granules. From these findings, the patient was diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder at the stage of pT3bpN1M0. Three courses of adjuvant chemotherapies with cis-platinum (CDDP) and etoposide were administered. The patient is still alive with no evidence of any recurrence at 22 months after the operation. This case suggests that treatment with combined total cystectomy and adjuvant CDDP and etoposide chemotherapies is effective against neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with regional lymphnode metastases.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 641-644, 1999)

Key words : Neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Bladder cancer

緒 言

膀胱原発神経内分泌癌は、肺の小細胞癌と同様の組織像を示す稀な膀胱癌で、臨床的にも肺小細胞癌と同様、発見時すでに進行していることが多く、予後はきわめて不良とされている。

今回われわれは浸潤性膀胱癌に対して膀胱全摘除術を施行し、膀胱原発小細胞神経内分泌癌 pT3bpN1M0 の診断を得たため、シスプラチンとエトポシドによる全身化学療法を追加し、現在22カ月の癌無し生存を得ている。本邦では過去20例の報告を認めるが、N1 症例で1年以上の癌無し生存を得た症例はなく、貴重と思われるので報告する。

症 例

患者 : 60歳, 男性

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

嗜好品 : たばこ 1日20本×40年間

主訴 : 無徴候性肉眼的血尿

現病歴 : 1997年7月8日、肉眼的血尿を自覚し、近医を受診した。膀胱炎を疑われ、抗生物質を処方されるが改善せず、また尿細胞診の結果 class V と判定されたため、7月15日当科へ紹介され受診した。

初診時現症 : 表在リンパ節を触知せず その他にも特に異常所見を認めなかった。

初診時検査所見 : 尿検査では蛋白 (-), 糖 (-), 潜血 (3+), 尿沈渣では毎視野に多数の赤血球を認めた。血算, 血液生化学検査では異常を認めなかった。

画像所見 : 排泄性腎盂造影上, 上部尿路に異常を認めなかったが、膀胱像にて直径 2 cm 大の陰影欠損を認めた。骨盤部 CT 検査 (Fig. 1) により膀胱腫瘍の筋層浸潤が疑われたが、壁外浸潤やリンパ節転移の所見は認めなかった。

膀胱鏡所見 : 後三角部に孤立性の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

以上より浸潤性膀胱癌を疑われ、精査治療目的に7月22日入院した。

入院後経過 : 7月23日、腰椎麻酔下に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。双手診にて可動性のある弾性硬の腫瘍を触知し、膀胱腫瘍を一部切除した段階で浸

* 現 : 杉安病院泌尿器科

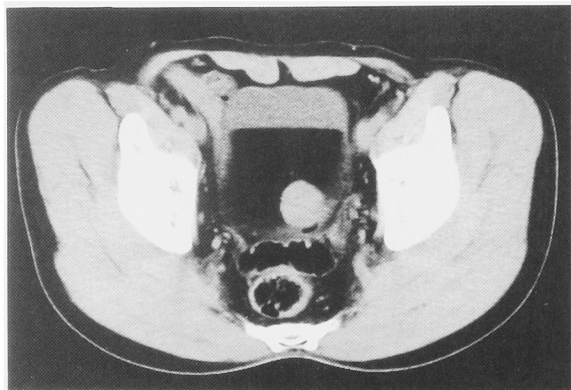


Fig. 1. Computed tomography showed a tumor on the posterior wall of the urinary bladder.

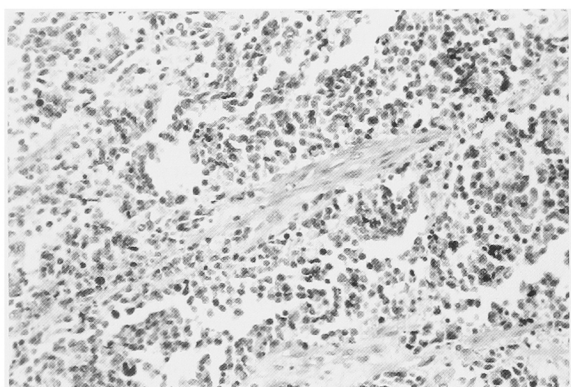


Fig. 2. Microscopic finding of the tumor. Small cancer cells were growing in the muscle layer (HE $\times 100$).

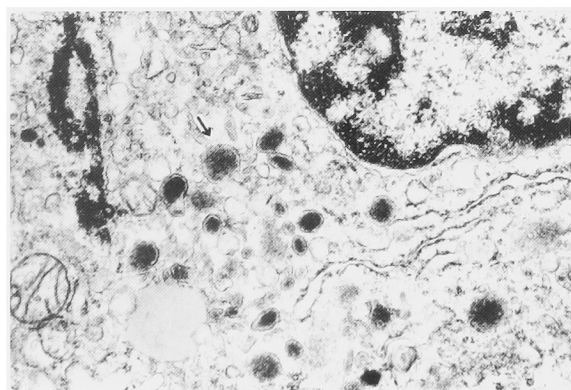


Fig. 3. Electron microscopic finding of the cancer cell. Round dense core membrane-bound granules were seen in the cytoplasm (arrow).

潤性膀胱癌と判断し生検にとどめた。組織学的検査の結果、肺小細胞癌類似の小型の異型細胞による筋層浸潤が確認された。その後 CT 検査などにより全身を検索したが肺を含め他に異常所見を認めず、膀胱癌 T2-3N0M0 の術前診断のもと 8 月 8 日膀胱全摘除術および回腸導管造設術を施行した。

病理所見：肉眼的に後三角部に径 4.5 cm 大の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。組織学的には肺小細胞癌類

似の濃染された核とわずかな胞体をもつ小型の異型細胞が筋層を中心に充実性に増殖し、膀胱周囲脂肪織に達していた (Fig. 2)。左閉鎖リンパ節への転移も確認された。免疫組織化学的に腫瘍細胞の胞体内は neuron-specific enolase (以下 NSE) に陽性に染まり、さらに電顕的にも胞体内に神経内分泌顆粒に特徴的な dense core granule を認め (Fig. 3)、最終的に膀胱原発小細胞神経内分泌癌、pT3bpN1M0 と診断された。術後経過は良好で、9 月 8 日より EP 化学療法 (Etoposide : 100 mg/m² day 1~3, CDDP : 25 mg/m² day 1~3) を追加した。骨髄抑制は軽度で計 3 クール施行し、11 月 23 日軽快退院した。以後外来で定期検査を施行しているが、1999 年 6 月現在再発を認めていない。

考 察

小細胞癌が肺に好発することはよく知られているが、稀ではあるが肺以外にもさまざまな臓器からも発生が認められており、総称して肺外小細胞癌と呼ばれる。

膀胱小細胞癌が初めて報告されたのは、1981 年のことで Cramer ら¹⁾による。その後報告が相つぎ、現在までに調べたかぎりでは世界で約 150 例、本邦で 20 例の報告を認める (Table 1)。本邦において症例数の増加に伴い、1993 年出版された膀胱癌取り扱い規約 (第 2 版) では新たに神経内分泌癌の項目が追加され、肺の小細胞癌と同様の組織像を示す癌と記載された。しかしながら、小細胞癌と神経内分泌癌は必ずしも同一疾患ではなく、前者が形態的特徴であるのに対し、後者は機能的特徴であり、実際小細胞癌がすべて神経内分泌細胞としての特性を示すわけではなく、また非小細胞性の膀胱原発神経内分泌癌の報告もあることから²⁾、今後の症例数増加を見込むと、神経内分泌癌を小細胞癌と非小細胞癌の亜型に分けるなどの配慮が必要と思われる。本症例は膀胱原発小細胞神経内分泌癌であった。

発生頻度について Blomjous ら³⁾は 3,778 例の膀胱癌中 18 例、0.48% に小細胞癌を確認し、Holmång ら⁴⁾は 0.7% の頻度と報告している。好発年齢は尿路上皮癌と同様 60~70 歳で、しかも男性に発生頻度が高い。本邦報告 21 例の平均年齢は 64.3 歳で、男女比は 8.5 : 1 と圧倒的に男性に多い。なお本症例は喫煙家であったが、肺小細胞癌で言われているような喫煙との因果関係は現在のところ明らかではない。

膀胱小細胞癌は肺小細胞癌と同様、進行が非常に速く早期に全身転移する傾向がある。Mackey ら⁵⁾は 106 例の統計により、初診時 55.2% が stage 4 で、40.4% がすでに転移を認めたと報告している。本邦では詳細の明らかな報告 18 例全例に筋層浸潤を認め、さ

Table 1. Previously reported cases of small cell (neuroendocrine) carcinoma of the urinary bladder in Japan

No.	報告者	報告年	年齢	性別	病期分類	治療法	予後	文献
1	Itoh	1988	67	男	pT3bN1M0	TC+Ch	15M AWD	泌尿紀要 34 : 1443-1447
2	岩村	1988	60	女	pT4aN0M0	TC	9M NED	日泌尿会誌 79 : 2021-2026
3	Onitsuka	1989	60	男	pT4bN2M0	TC+Ch	4M DOD	西日泌尿 51 : 997-1001
4	村尾	1989	77	女	pT3bN1M0	TC+Ch	7M DOD	癌の臨 35 : 541-546
5	山田	1989	57	男	pT4pN1M0	XRT+TC+Ch	6M DOD	札病誌 49 : 19-22
6	鈴木	1992	57	男	T4N0M1	no therapy	5M DOD	日泌尿会誌 83 : 409-412
7	佐藤	1992	61	男	pT3aN0M0	XRT+IA+Ch+TC	3M NED	日泌尿会誌 83 : 2094-2097
8	木村	1993	69	男	pT3bN0M0	TC+XRT	6M DOD	臨泌 47 : 768-771
9	濱崎	1994	56	男	T2N0M0	PC+Ch+TC	8M DOD	西日泌尿 56 : 1203-1206
10	都築	1995	63	男	unknown	TC+Ch+XRT	19M DOD	J Jpn Soc Clin Cytol 34 : 788-789
11	三上	1996	70	男	T2N0M0	TC	10M NED	泌尿紀要 42 : 529-531
12	今村	1996	80	男	T4N1M0	IA-Ch+XRT	8M DOD	泌尿紀要 42 : 595-599
13	今村	1996	80	男	pT3aN0M0	XRT+PC	6M NED	泌尿紀要 42 : 595-599
14	石橋	1996	58	男	pT3aN0M0	TUR+IV-Ch	11M NED	臨泌 50 : 665-668
15	山下	1996	74	男	unknown	TUR+Ch	9M NED	西日泌尿 58 : 155-157
16	中辻	1996	68	男	pT2N0M0	PC	7M NED	西日泌尿 58 : 1034-1036
17	岡田	1997	50	男	pT3bN0M0	IA-Ch+TC+Ch	26M NED	泌尿紀要 43 : 739-742
18	名方	1997	59	男	unknown	PC+Ch	4M DOD	癌の臨 43 : 704-708
19	村尾	1998	55	男	pT4pN0M0	TC+Ch	9M DOD	癌の臨 44 : 102-108
20	村尾	1998	70	男	pT4pN0M0	TC	3M AWD	癌の臨 44 : 102-108
21	自験例	1999	60	男	pT3bpN1M0	TC+Ch	22M NED	

TC: 膀胱全摘除術, PC: 膀胱部分切除術, XRT: 放射線療法, Ch: 全身化学療法, IA-Ch: 動注化学療法, IV-Ch: 膀胱内注入療法, NED: 癌無し生存, AWD: 癌あり生存, DOD: 癌死.

らに8例はすでに転移を有していた。また組織学的にも肺小細胞癌と同様、神経内分泌細胞としての特性を示すことが多く、135例中90%がNSE陽性で、72%が電顕的に神経内分泌顆粒を有していたと報告されている⁶⁾。ただしNSEについては神経性マーカーとしての感度は高いものの特異性に乏しく、電顕的に神経内分泌細胞との確診が得られない場合には複数のマーカー、例えばBlomjousら⁷⁾が述べているようにNSEとsynaptophysinなどの組み合わせによる診断が必要であろう。なおGuineeら⁸⁾は小細胞癌の確定診断はあくまで光顕的に核内でのクロマチンの分散様式や核小体の不鮮明さなどから総合的に行い、免疫組織化学的染色は診断の助けに過ぎない、と述べている。また、腫瘍細胞はNSEなどの神経性マーカー以外にもcytokeratinなどの上皮性マーカーにも陽性を示すことがしばしばあり、さらに同一組織内に移行上皮癌などの他の組織型の合併が多いことから、膀胱小細胞癌は神経原性細胞由来よりもむしろ尿路上皮に存在し多分化能を有する幹細胞由来と考えられている。

膀胱小細胞癌は肺小細胞癌に比べ症例数のはるかに少なく、現在のところ標準的治療法は確立されていない。肺小細胞癌の治療においては化学療法が基本で、限局型の場合にはさらに放射線療法が追加されることが多いが、原則として手術適応はないとされている。これは肺小細胞癌の場合、進行が非常に早く臨床的に

局在癌と診断されても実際にはすでにmicrometastasisが存在するという考えに基づいている。一方膀胱小細胞癌においては最終結論は出ていないものの、手術療法に対して肯定的意見が多い。Grignonら⁹⁾、Podestaら¹⁰⁾やHolmängら⁴⁾の報告が示すように、長期生存を得た患者のほとんどに対して根治手術が行われていることから、限局癌に対しては手術療法は有効なのかもしれない。また、肺小細胞癌と同様早期に全身転移をきたしやすい特性と抗癌剤に感受性が高い特性を考慮に入れると、化学療法は必要不可欠な存在と考えられる。Mackeyら⁵⁾は、106例の多変量解析の結果、治療法としてシスプラチンを基本とした化学療法が唯一生存期間を延長したと報告している。化学療法のレジメとしては肺小細胞癌の治療に準じてEP療法¹¹⁾の他、移行上皮癌の混在を認めた症例に対してM-VAC療法が有効であったとの報告も認められる¹¹⁾。今回われわれは局所浸潤性膀胱癌の術前診断に対して膀胱全摘除術を施行し、最終的に膀胱原発小細胞神経内分泌癌、pT3bpN1M0の診断を得、術後シスプラチンとエトポシドによる全身化学療法を3コース追加し、22カ月現在再発を認めていない。

膀胱原発神経内分泌癌の予後は低分化移行上皮癌以上に不良とされ、本邦でも平均観察期間9.4カ月で半数を超える死亡が確認され、その診断から死亡までの平均期間は6.9カ月ときわめて不良である。しかし本

症例のように N1 症例も含めて一部の症例においては、化学療法を補助とした膀胱全摘除術により、長期生存を得られる可能性もあると考えられた。

結 語

所属リンパ節転移を有する膀胱原発小細胞神経内分泌癌の 1 例に対して、膀胱全摘除術後化学療法を追加し 22 カ月現在癌無し生存を得ているので、文献的考察を加えて報告した。

なお本文の要旨は第 166 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 2) 名方保夫, 杉原綾子, 窪田 彬, ほか: 非定型カルチノイドとの鑑別が問題となった膀胱神経内分泌癌の 1 例. *癌の臨* **43**: 704-708, 1997
- 3) Blomjous CEM, Vos W, de Voogt HJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 4) Holmäng S, Borghede G and Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* **153**: 1820-1822, 1995
- 5) Mackey JR, Au Heather J, Hugh J, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 6) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 7) Blomjous CEM, Thunnissen FBJM, Vos W, et al.: Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical and ultrastructural evaluation of 3 cases with a review of the literature. *Virchows Arch* **413**: 505-512, 1998
- 8) Guinee DG, Fishback NF, Koss MN, et al.: The spectrum of immunohistochemical staining of small cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open lung biopsies. *Am J Clin Pathol* **102**: 406-414, 1994
- 9) Grignon DJ, Ro Jae Y, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* **69**: 527-536, 1992
- 10) Podesta AH and True LD: Small cell carcinoma of the bladder: report of 5 cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* **64**: 710-714, 1989
- 11) Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, et al.: Advanced small cell carcinoma of the bladder: successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Cancer* **65**: 1928-1936, 1990

(Received on April 8, 1999)

(Accepted on June 28, 1999)