

腎盂原発小細胞癌の1例

大森 千尋, 百瀬 均, 市川 和樹

初鹿野俊輔, 中濱 智則, 松本 吉弘

独立行政法人地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター泌尿器科

A CASE OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS

Chihiro OMORI, Hitoshi MOMOSE, Kazuki ICHIKAWA,

Syunsuke HAJIKANO, Tomonori NAKAHAMA and Yoshihiro MATSUMOTO

The Department of Urology, Japan Community Health-Care Organization Hoshigaoka Medical Center

A 84-year-old female visited our hospital with the chief complaint of asymptomatic gross hematuria. The computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a large invasive tumor in the right renal pelvis. Metastatic workup was negative. On imaging studies and voided urine cytology, diagnosis of right renal pelvic cancer (cT3N0M0) was made. Laparoscopic right nephroureterectomy was performed. Histopathological examinations revealed a small cell carcinoma of the renal pelvis. The patient declined adjuvant chemotherapy and died 5 months after surgery. Primary small cell carcinoma of the renal pelvis is a rare disease. To our knowledge, this is the 29th case of primary small cell carcinoma of the renal pelvis in the world literature.

(Hinyokika Kiyo 65 : 39-43, 2019 DOI: 10.14989/ActaUroJap_65_2_39)

Key words : Small cell carcinoma, Renal pelvic cancer

緒 言

小細胞癌は肺を原発とすることが多いが、稀に尿路にも発生し、尿路生殖器系の中では前立腺および膀胱発生が大半を占める¹⁾。今回われわれは、きわめて稀な疾患で予後不良とされる腎盂原発小細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 84歳, 女性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 高血圧

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2014年に肉眼的血尿を認め、近医泌尿器科で精査を受けるも異常を指摘されず、そのまま終診となっていた。その後肉眼的血尿は認めていなかったが、2016年8月初旬に再び無症候性の間欠的な肉眼的血尿が出現しその翌日に当科を受診した。

現 症 : 身長 140 cm, 体重 46 kg. バイタルサインに特記すべき事項なし。

胸腹部理学的所見に異常は認められず、表在リンパ節も触知されなかった。

検査所見 : 尿検査で RBC 多数/hpf を認めるも、膿尿は認められなかった。血液検査では BUN 24.5 mg/dl, CRE 1.16 mg/dl, eGFR 34.17 ml/min/1.73 m² と軽度の腎機能障害を認めた。膀胱鏡検査では明らかな異常を認めず、胸腹部造影 CT では、右腎盂下半から

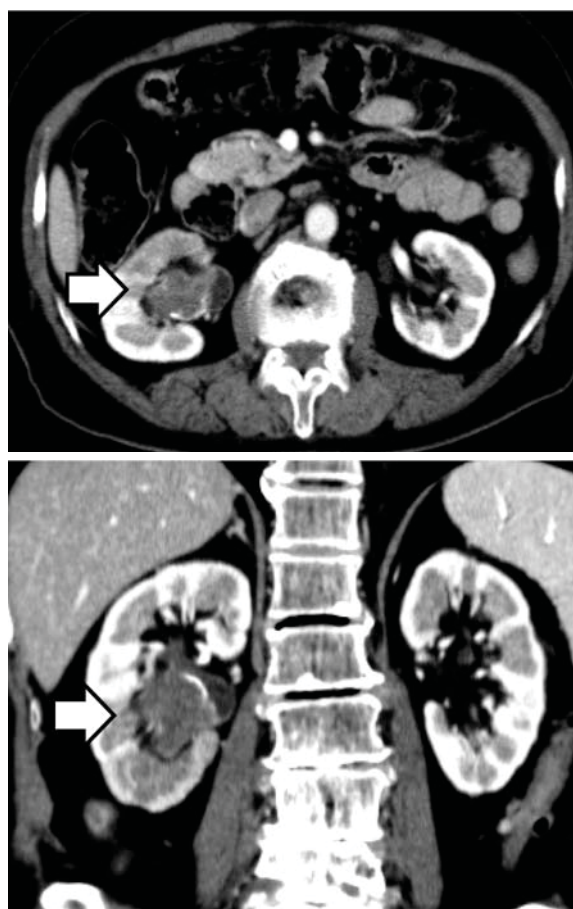


Fig. 1. Abdominal CT showed a low density mass (25 × 27 × 35 mm) at the right renal pelvis (arrow).

一部腎実質への浸潤が疑われる、 $25 \times 27 \times 35$ mm 大の造影効果に乏しい軟部腫瘍影を認めた (Fig. 1). リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認められなかった. また、腎単純 MRI では造影 CT で認められた病変と同部位に、T1 および T2 強調画像でいずれも腎実質と同程度の信号強度を示す腫瘍性病変を認め、同病変は拡散強調像で高信号を示すことから、腎盂悪性腫瘍が疑われた. 尿細胞診では、N/C 比が大きく、クロマチン濃縮を呈している小型異型細胞を多数認め、class V であった. 細胞の形態からは、変性した尿路上皮癌の可能性が高いが、鑑別診断として小細胞癌の可能性も指摘された (Fig. 2). 以上より右腎盂癌 cT3N0M0 と診断した. なお、NSE, proGRP などの腫瘍マーカーは測定していない.

治療経過：2016年9月に後腹膜鏡下右腎尿管全摘除術を行った. 手術時間は5時間20分、出血量は少量であった. 周囲組織との明らかな癒着は認められなかった.

病理組織学的所見：摘出標本は、肉眼的に腎盂下半に灰白色の非乳頭状腫瘍を認め、一部腎実質に浸潤し

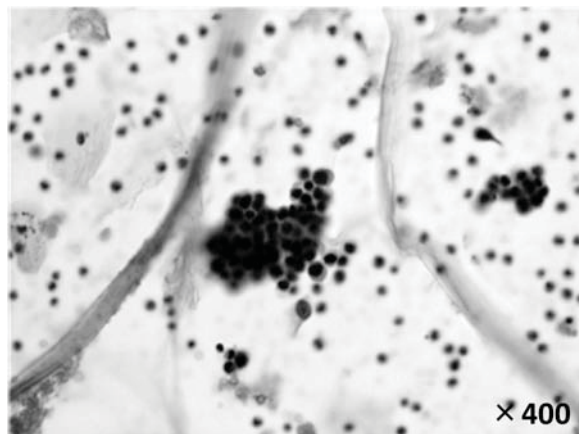


Fig. 2. Instrumented urine cytology displayed a nest of loosely cohesive small-to-medium sized neoplastic cells with hyperchromatic nuclei. These tumor cells showed scant cytoplasm.

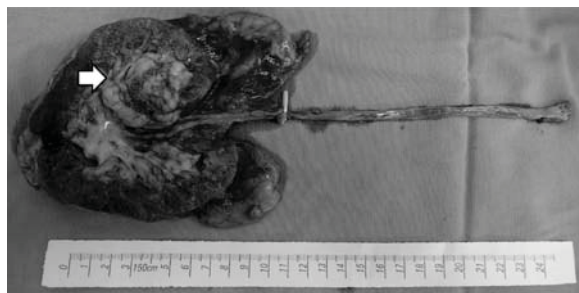


Fig. 3. Macroscopic appearance of the surgical specimen. The renal parenchyma was extensively invaded by a tumor in the right renal pelvis (arrow).

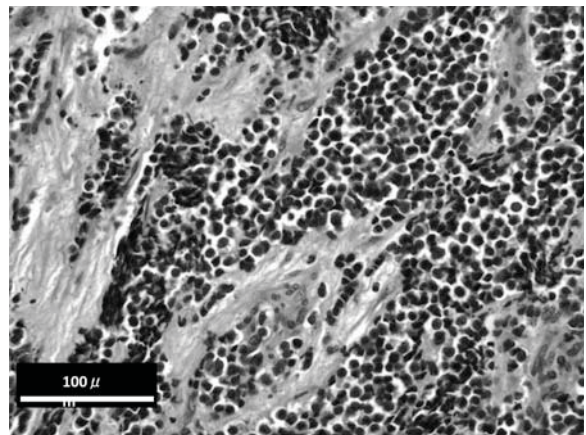


Fig. 4. Tumor cells are densely packed and small, with scant cytoplasm, finely granular nuclear chromatin, and absence of nucleoli (Hematoxylin-eosin $\times 400$).

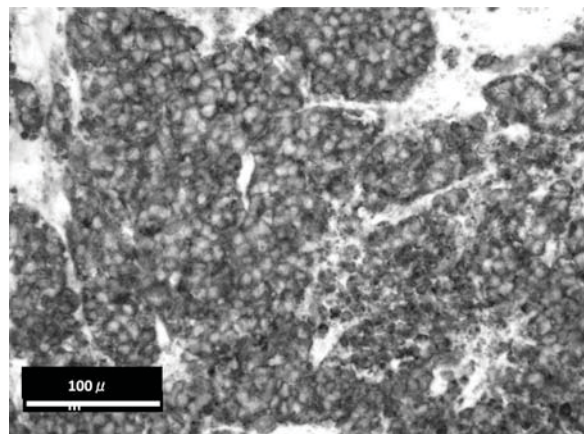


Fig. 5. Immunohistochemistry demonstrates positive staining for synaptophysin ($\times 400$).

ているように見えた (Fig. 3). HE 染色では、クロマチン濃染の強い小型類円形異型細胞が増殖し、腎実質への腫瘍細胞の浸潤も認められた (Fig. 4). また、小細胞癌の病理所見として特徴的な壊死像を広範囲に認めた. 免疫染色では、CD56 陽性、synaptophysin 陽性、chromogranin 陽性で神経内分泌性状を示した (Fig. 5). また、摘出標本中に尿路上皮癌の合併は認められなかった. 以上より腎盂原発小細胞癌、pT3, G3, INF β , ly1, v1, u-rt0, RM0 と診断した.

術後経過：確定診断に至った時点で、術後補助化学療法の提示を行ったが、患者は希望せず経過観察の方針となった. 術後約1カ月で施行した腹部単純 CT では、肝 S4~7 に数 mm~2 cm 大の結節が散在しており、多発肝転移が疑われた. さらに、術後約2.5カ月では、肝の結節は著明に増加、増大していた. また、仙骨左側に軟部陰影が認められ、骨転移が疑われた. その後急速に病勢が進行し、術後約5カ月で死亡に至った.

Table 1. The characteristics of reported small cell carcinoma of the renal pelvis

Patient number	Age, y sex	Stage	Metastasis	Neoadjuvant chemotherapy	Operative procedure	Adjuvant chemotherapy	Postoperative radiotherapy	Histology	Follow-up, mo/Outcome	Reference number
1	72 M	III	No	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	5/DUC	13
2	66 F	II	No	No	Nx	M-VAC	No	SmCC + UCC	16/AWD	10
3	62 F	III	No	No	Nx	VLB + MMC → CPA + 5-FU	No	SmCC + UCC	8/DOD	10
4	71 F	III	No	No	Nx	CBDCA + VM-26	Yes	SmCC + UCC	8/DOD	14
5	37 F	IV	LN	No	Nx	CPA	No	SmCC + UCC	3/DOD	15
6	78 M	III	No	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	8/DOD	16
7	83 F	III	No	No	Nx	No	No	SmCC + AC + SqCC	2/DOD	17
8	61 F	IV	LN	M-VAC	Nx	No	No	SmCC	2/DOD	18
9	75 M	NA	No	No	Nux	CDDP + VP-16	No	SmCC	NA	19
10	42 M	IV	NA	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	6/DOD	20
11	44 F	IV	NA	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	31/DOD	20
12	61 F	II	No	No	Nx	No	No	SmCC + SSCC	11/NED	9
13	58 M	IV	LN	No	Nux	GEM + CBDCA	No	SmCC + AC	4/AWD	21
14	65 M	IV	No	No	Nux	CDDP + VP-16	No	SmCC + UCC	8/NED	5
15	55 M	III	No	No	Nux	CBDCA + GEM	No	SmCC + UCC	NA	22
16	73 F	IV	LN	No	Nux	CBDCA + VP-16	No	SmCC + NA	108/NED	6
17	83 M	NA	NA	No	Nux	No	No	SmCC + NA	2/NED	23
18	75 M	IV	LN	No	Nux	No	No	SmCC	2/DUC	24
19	78 F	III	No	No	Nux	CDDP	Yes	SmCC	36/NED	8
20	77 M	IV	LN	GEM + CDDP	Nux	CBDCA + VP-16	No	SmCC	5/NED	7
21	73 F	III	NA	No	Nux	No	No	SmCC	5/DOD	25
22	63 M	IV	LN	No	Nx	No	No	SmCC	3/DOD	25
23	60 F	IV	Many*	No	No	No	No	SmCC**	DAA/DOD	25
24	50 F	IV	LN	No	Nux	No	Yes	SmCC	218/IG	25
25	72 M	IV	LN	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	74/DOD	25
26	70' s F	IV	LN	No	Nux	CDDP + CPT-11	No	SmCC + NA	NA	26
27	77 M	IV	LN	No	Nux	No	No	SmCC + UCC	6/DOD	4
28	54 M	III	No	No	Nux	NA	NA	SmCC + AC	NA	27
29	84 F	III	No	No	Nux	No	No	SmCC	5/DOD	Current patient

M : male, F : female, H : hematuria, FP : flank pain, WA : wrongness of abdomen, F : fever, L : left, R : right, SmCC : small cell carcinoma, UCC : urothelial cell carcinoma, SqCC : squamous cell carcinoma, AC : adenocarcinoma, SSCC : sarcomatoid squamous cell carcinoma, Nux : nephroureterectomy, Nx : nephrectomy, DAA : diagnosed at autopsy, IG : intestinal gangrene, AWD : alive with disease, DOD : died of disease, DUC : died of unrelated cause, NED : no evidence of disease, NA : data not available.

* the brain, dura mater, subcutis of the scalp, right lung, liver, LN.

** a result of autopsy after death.

考 察

小細胞癌 (small cell carcinoma) は主に肺を原発とする悪性度の高い癌腫であり、増殖速度が速く、転移を来しやすいことが特徴である。肺以外の臓器にもみられるが、それらは小細胞癌全体の約2~3%であるといわれている¹⁾。尿路生殖器系の中では膀胱や前立腺に比較的多くみられ、腎や腎盂原発の小細胞癌については特に稀な疾患とされている²⁾が、その理由に言及した論文は見当たらない。尿路上皮癌に関してはその約90%が膀胱癌であり、腎盂・尿管癌は全体の約5%に過ぎないことはよく知られている³⁾。尿路上皮癌の発生については職業性膀胱癌や実験的膀胱癌に関する研究を通して、尿中の発癌物質の関与が考えられており、このことは尿が長時間留まらない腎盂尿管に対して、粘膜と尿との接触時間が長い膀胱において発癌頻度が圧倒的に高いことの理由の1つであると考えられる。尿路の原発性小細胞癌と尿中発癌物質との関係に関する報告は見当たらないが、腎盂尿管と膀胱における発生頻度の違いに、尿路上皮癌と同様の機序が関与している可能性は否定できない。

医学中央雑誌において“腎盂原発小細胞癌”で検索した限りでは、本邦では過去に13例の報告がある。一方海外での報告については、PubMedで“small cell carcinoma of the renal pelvis”で検索したところ、現在までに15例の報告にとどまる。以下、これらの報告例 (Table 1) を参考に、腎盂原発小細胞癌の治療について考察を加えた。

自験例を含めた国内外の報告29例において、初診時から多発遠隔転移を認めた1例 (症例23) を除く28例で腎摘除術もしくは腎尿管全摘除術が施行されている。そのうち術前化学療法は28例中2例 (7.1%) で、術後化学療法は28例中11例 (39.3%) で施行されていた。特に2000年以降の国内の症例で術後化学療法を併用する症例が増えており、使用された抗癌剤はCDDP, CBDCAなどの白金製剤をベースにVP-16, CPT-11, GEMなどが併用して用いられている⁴⁾。Majhailら¹⁾は、腎および腎盂原発小細胞癌に関してはCDDPを含んだ化学療法が全生存期間改善に寄与したと述べているが、報告例が少ないため標準的治療は確立されておらず、肺の小細胞癌の治療に準じて行われているのが現状である。

腎盂原発小細胞癌は初期治療後の平均生存期間が8カ月ときわめて予後不良であるといわれており¹⁾、自験例も手術施行後5カ月で癌死している。国内外の報告例では5カ月以上癌なし生存している症例が5例あるが、そのうち4例で術後に白金製剤ベースの化学療法が施行されており⁵⁻⁸⁾、stage III以上と診断された場合、速やかに白金製剤ベースの全身化学療法を施行

することが予後の改善につながることを示唆している。なお、残りの1例はSimasaki⁹⁾らの報告 (症例12) であり、補助化学療法を施行せずに11カ月の癌なし生存を獲得している。他の4症例との違いとしては本症例のみがstage IIであったことが挙げられる。今回まとめた全29例中にstage IIであった症例がもう1例 (症例2) 存在する¹⁰⁾。この症例では、一側腎の手術治療後に対側腎にも病変が存在していたことが分かり化学療法が施行されており、増悪することなく16カ月生存している。それ以降の経過は不明であるが、この2例よりstage IIの症例はそれ以上進行した症例と異なり積極的な治療を行うことで長期予後が得られる可能性が示唆された。

自験例では術前自然尿細胞診検査で小細胞癌も鑑別に挙がっていたが、最終的には尿路上皮癌の変性である可能性が高いと判断し、手術摘出標本の病理組織検査で初めて小細胞癌と診断された。国内外の報告例では、術前の腫瘍針生検において小細胞癌と確定診断をつけられた症例と、術前尿細胞診検査で小細胞癌が疑われた症例が1例ずつ見られた。尿路原発小細胞癌では半数以上で尿路上皮癌が併存しているとの報告があり¹¹⁾、併存する腫瘍の細胞成分の影響により尿細胞診での診断は容易ではないといわれている¹²⁾。前述した術前の尿細胞診にて小細胞癌が疑われた1例は、自験例と同様に尿路上皮癌を合併しない純粋な小細胞癌であった。自験例においても、術前の尿細胞診検査で小細胞癌が鑑別として挙げられていた。患者が84歳と高齢であり、またできるだけ低侵襲の治療を希望されたことから尿管鏡下生検を経ることなく根治手術を行ったが、もし生検により小細胞癌の診断を得ていたならば、手術療法のみでは効果不十分である可能性が高いとして、当初から化学療法の併用を視野に入れた治療戦略をたてることができた可能性がある。

結 語

腎盂原発小細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告した。

本論文の要旨は第236回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Majhail NS, Elson P and Bukowski RM: Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and systematic review of the literature. *Cancer* **97**: 1436-1441, 2003
- 2) Machey JR, AU HJ, Hugh J, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998

- 3) 松岡光明 : 腎盂・尿管癌診療ガイドライン2014年版. 日本泌尿器科学会編. 第1班, p 10, 株式会社メディカルレビュー社, 2014
- 4) 山口隆大, 渡邊紳一郎, 福井秀幸, ほか : 腎盂原発小細胞癌の1例. 西日泌尿 **76** : 185-190, 2014
- 5) 楠田雄司, 磯谷周治, 岡本雅之, ほか : 腎盂小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **53** : 739, 2007
- 6) 野瀬隆一郎, 松井 隆, 守殿貞夫 : 腎盂原発小細胞癌の1例. 西日泌尿 **70** : 176, 2008
- 7) 西山隆一, 金谷 勲, 岡 裕也, ほか : 腎盂原発小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **57** : 693-696, 2011
- 8) 福島啓司, 古賀文隆, 田所 学, ほか : 転移巣に対する低用量化学放射線療法を主体とする集学的治療が奏功した腎盂原発小細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **102** : 638-643, 2011
- 9) Shimasaki N, Inoue K, Nishigawa H, et al. : Combined small cell carcinoma and sarcomatoid squamous cell carcinoma in the renal pelvis. *Int J Urol* **12** : 686-689, 2005
- 10) Essendorf H, Manivel JC, Benedetto P, et al. : Small cell carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathological, morphological and immunohistochemical study of 2 cases. *J Urol* **144** : 344-347, 1990
- 11) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* **101** : 957-962, 2004
- 12) Su CC, Mak CW, Huan SK, et al. : Diagnosis of primary ureteral small cell carcinoma in instrumented urine cytology. *Pathology* **39** : 365-367, 2007
- 13) Ordonez NG, Khorsand J, Ayala AG, et al. : Oat cell carcinoma of the urinary tract: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* **58** : 2519-2530, 1986
- 14) Guillou L, Duvoisin B, Chobaz C, et al. : Combined small-cell and transitional cell carcinoma of the renal pelvis: a light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a case with literature review. *Arch Pathol Lab Med* **117** : 239-243, 1993
- 15) Mazzucchelli L, Studer UE and Kraft R : Small-cell undifferentiated carcinoma of the renal pelvis 26 years after subdiaphragmatic irradiation for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Urol* **76** : 403-404, 1995
- 16) 黒松 功, 林 宣男, 柳川 真, ほか : 腎盂原発の小細胞癌および移行上皮癌の合併がみられた1例. 泌尿紀要 **41** : 47-50, 1995
- 17) Kitamura M, Miyanaga T, Hamada M, et al. : Small cell carcinoma of the kidney. *Int J Urol* **4** : 422-424, 1997
- 18) 児島真一, 峰 正英, 関根英明, ほか : 腎に発生した小細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **89** : 614-617, 1998
- 19) 須江洋一, 橋本 博, 山口 聡, ほか : 腎盂小細胞癌の1例. 泌尿器外科 **13** : 1128, 2000
- 20) Chuang CK and Liao SK : A retrospective immunohistochemical and clinicopathological study of small cell carcinoma of the urinary tract. *Chang Gung Medical Journal* **26** : 26-33, 2003
- 21) 鈴木健一, 小林孝至, 小野久仁夫, ほか : 腎盂原発小細胞癌の1例. 泌尿器外科 **20** : 728, 2007
- 22) Banerji J, Korula A and Panicker J : Multicentric small cell neuroendocrine neoplasm of the renal pelvis and ureter with concomitant focal high-grade urothelial carcinoma of the ureter: a case report. *Indian J Urol* **24** : 571-574, 2008
- 23) 島 崇, 四柳智嗣, 池田大助, ほか : 腎盂原発小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **55** : 297, 2009
- 24) Patil S, Kaza RCM, Kakkar AK, et al. : Small cell carcinoma of the renal pelvis: a case report and review of the literature. *ISRN Urol* **2011** : 1-7, 2011
- 25) Miller RJ, Holmäng S, Johansson SL, et al. : Small cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: clinicopathologic and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med* **135** : 1565-1569, 2011
- 26) 逢坂公人, 浅井拓雄, 星野耕二, ほか : 上部尿路小細胞癌の2例. 泌尿器外科 **25** : 1093, 2012
- 27) Liu S, Hua X, Zhu H, et al. : Primary small cell carcinoma of the renal pelvis with adenocarcinoma component. *Indian J Pathol Microbiol* **57** : 154-155, 2014

(Received on July 25, 2018)

(Accepted on October 21, 2018)