

膀胱原発小細胞癌の1例

三樹会病院 (院長: 丹田 均)

小六 幹夫, 丹田 均, 加藤 修爾, 大西 茂樹
中嶋 久雄, 南部 明民, 新田 俊一, 赤樫 圭吾SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY
BLADDER: A CASE REPORTMikio KOROKU, Hitoshi TANDA, Shuji KATO, Shigeki ONISHI,
Hisao NAKAJIMA, Akihito NANBU, Toshikazu NITTA and Keigo AKAGASHI
From the Sanjukai Hospital

We report a case of small cell carcinoma of the urinary bladder. A 60-year-old man with microscopic hematuria was referred to our hospital. Cystoscopy revealed a sessile tumor on the left lateral wall of the urinary bladder. The patient underwent transurethral resection of the bladder tumor (TUR-Bt). Because of muscle invasion (pT2), total cystectomy was recommended, but was not performed because the patient would not give consent for the operation. Six months after TUR-Bt, invasive bladder tumor recurred and total cystectomy was performed. Pathological examination of the operative specimen revealed small cell carcinoma. Adjuvant combined therapy of irradiation and chemotherapy (nedaplatin and etoposide) was ineffective. Metastases to retroperitoneal lymph nodes, lung and liver were detected soon after the adjuvant therapy. The patient died 15 months after his first visit to our hospital.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 743-745, 2001)

Key words: Small cell carcinoma, Urinary bladder

緒 言

小細胞癌は肺に好発する腫瘍であるが¹⁾, 尿路においては比較的稀であり, その報告例は少ない¹⁻⁵⁾。今回われわれは膀胱原発小細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 60歳, 男性

主訴: 顕微鏡的血尿の精査

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 53歳時脳梗塞 (機能障害残存せず)

現病歴: 1999年4月12日顕微鏡的血尿の精査を近医内科より依頼された。IVPにて上部尿路には異常所見なかったが, 膀胱部に径2cmの陰影欠損を認めた。膀胱鏡にて左側壁に拇指頭大で表面に石灰化を伴った広基性乳頭状腫瘍を認めた。

入院時検査所見: 末梢血血算, 生化学に異常所見は認めなかった。尿沈渣では赤血球7~8/hpf, 白血球3~4/hpf。尿細胞診 class IIb。

画像所見: CTでは膀胱筋層への腫瘍浸潤は認めなかった。

入院後経過: 1999年4月26日経尿道的膀胱腫瘍切除術施行。病理診断は腺癌>移行上皮癌, G2>3, pT2

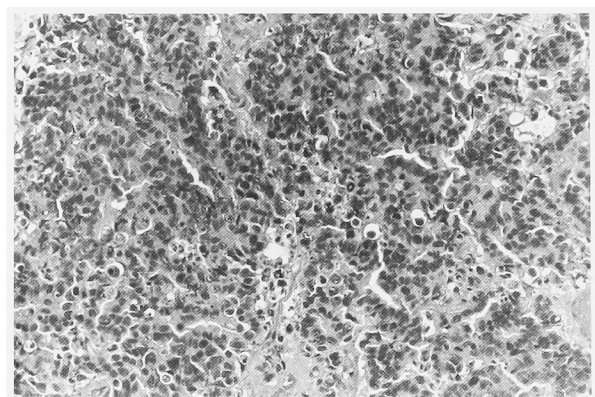


Fig. 1. Histopathological examination of TUR specimen revealed adenocarcinoma (H & E, reduced from $\times 200$).

であった (Fig. 1)。筋層浸潤を認めたため膀胱全摘除術を勧めたが, 患者の強い希望により根治術は行わずに経過観察することとなった。1999年8月の膀胱鏡では膀胱内腔に異常所見なし。血尿も認めず, 細胞診も陰性であった。1999年11月1日肉眼的血尿出現。膀胱鏡にて右側壁の一部を除く, ほぼ膀胱全腔を占める非乳頭状の広基性腫瘍を認めた。骨盤部CTをFig. 2に示すが, 膀胱壁外浸潤を認めた。出血のコントロールがつかないため, 同日経尿道的膀胱腫瘍切除術および凝固術施行。その後も肉眼的血尿を繰り返すため11

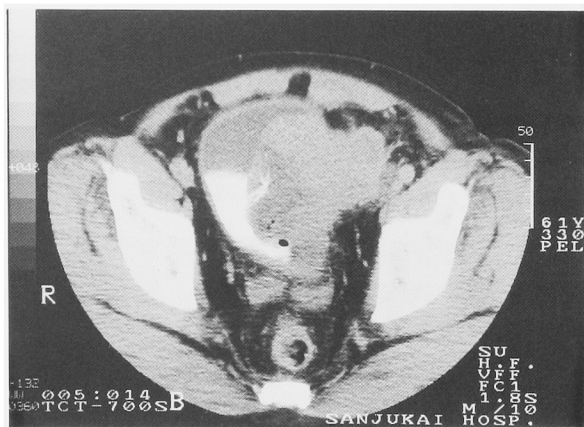


Fig. 2. Pelvic CT scan shows the progression of the bladder tumor.

月16日膀胱摘除術ならびに両側の尿管皮膚瘻術を施行した。腫瘍は骨盤内に強固に癒着しており、根治性は期待できなかった。この時点では遠隔転移は認めなかった。

摘除膀胱の病理組織：粗造な核，好酸性の胞体を有する小型～中型の異型細胞がリボン状ないし花冠状に増殖しており，著明な壊死巣を認めた。Chromogranin-A 陰性であったが病理組織学的には神経内分泌癌を疑う所見であった (Fig. 3)。膀胱周囲組織への浸潤を認めた。摘除膀胱の病理組織と1999年4月26日の経尿道的膀胱腫瘍切除術の病理診断が異なっていたため，経尿道的採取標本の再検討を依頼した結果，神経内分泌癌と修正された。

術後経過：骨盤内残存腫瘍に対し，1999年12月13日～2000年1月25日にかけて total 55.8 Gy/24 f の放射線療法を行った。同時に下記化学療法を併用した。2000年1月11日～2月20日にかけて Nedaplatin 15 mg/body × 8回，2000年2月17日～2月20日にかけて Etoposide 80 mg × 3回投与した。NSE は1999年12月 6.9 ng/ml，2000年1月 3.2 ng/ml，2000年5月 48.5 ng/ml であった。

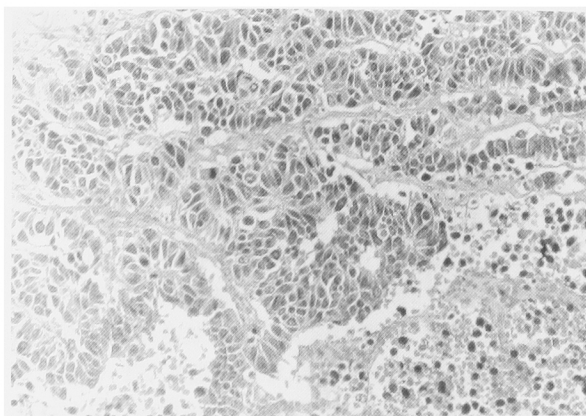


Fig. 3. Histopathological examination of cystectomy specimen revealed small cell carcinoma (H & E, reduced from ×200).

2000年3月の骨盤部 CT にて左閉鎖リンパ節の腫脹を認めた。2000年5月には骨盤内から腎基部にまで及ぶ後腹膜リンパ節転移，肝転移，肺転移を認め，2000年7月2日死亡された。

考 察

神経内分泌腫瘍を悪性度の点から考えた場合，良性ないし低悪性度群に含まれるカルチノイドと最も低分化で高悪性度を示す小細胞癌がその双極に分類される⁶⁾。小細胞癌は肺に好発する腫瘍であるが，尿路においては1981年に Cramer らが膀胱小細胞癌を報告したのが最初である³⁾。膀胱小細胞癌の発生頻度は全膀胱腫瘍の0.48～1.1%とされているが^{4,5)}，その報告例は少なく本邦においては57例である^{1,2)}。平均年齢は67歳で男女比は3.9:1と男性に多い。

膀胱原発神経内分泌癌の発生に関しては諸説あるが，組織像の異なる癌との合併が多いことから，膀胱上皮に存在する多分化能幹細胞が神経内分泌系への分化傾向を伴って腫瘍化したものと考えることが妥当であろうと考えられている⁷⁾。病理組織像について，神経内分泌腫瘍は全般的に原発臓器，器官にかかわらず同様の組織像を示すことから，臓器特異性は見出しにくいといわれている。小細胞癌では，腫瘍細胞は小さくクロマチンに富む類円形，紡錘形の核を持ち，充実性や索状，リボン状に増殖し，時にロゼット形成を認める。本腫瘍の特徴としては，免疫組織染色において腫瘍の上皮性，神経性のマーカーが陽性となる症例が多いことである。特に膀胱原発小細胞癌では神経原性マーカーである NSE，chromogranin-A の陽性率が90% (63/70)，40.6% (26/64)，上皮性マーカーでは EMA，cytokeratin の陽性率が62.5% (30/48)，61% (57/93) と高い陽性率を示すことが報告されており⁸⁾，当疾患が疑われた場合にはこれらの特殊染色が必要と考えられる。

膀胱原発小細胞癌は進行癌として発見されることが多く，予後はきわめて不良であり，2年生存率19.6%，5年生存率8.1%との報告もある⁸⁾。治療法については，外科的治療，化学療法，放射線療法による集学的治療法が施行されているが，報告数も少ないため未だ確立した治療法はない。しかし肺の小細胞癌では放射線あるいは各種抗癌剤に比較的良好に反応することから，膀胱においても種々の治療法が検討されている。Mackey らは膀胱小細胞癌106例についての多変量解析の結果，cisplatin による化学療法が予後を改善する因子であったと報告している⁹⁾。肺小細胞癌では etoposide と cisplatin の併用療法で予後が改善するとされているが，膀胱小細胞癌においても遠隔転移を有する症例に対し etoposide と cisplatin の併用療法を行い CR が得られた症例も報告されている¹⁰⁾。

本症例では腎毒性や消化器毒性を軽減させる目的で cisplatin にかわって白金錯化合物である nedaplatin を使用した。

発見時の病期が低い症例では、手術療法に補助療法を併用することで CR が得られる症例もあることを考えた場合、今回の症例では初回手術時の病理診断の誤りおよび、経尿道的腫瘍切除術にて筋層浸潤を認めた時点で根治手術を勧めたが患者の同意がどうしても得られなかったことが悔やまれる症例であった。

結 語

再発性局所浸潤性の膀胱原発小細胞癌に対し、膀胱摘除術の後放射線療法と化学療法を行ったが、広範囲の後腹膜リンパ節転移、肺および肝転移をきたし初診から15カ月後に死亡した症例を報告した。

最後に、本症例の放射線療法ならびに化学療法に傾注していただいた、国立札幌病院放射線科の明神美弥子先生に深謝します。

文 献

- 1) 山口史朗, 石津和彦, 藤川公樹, ほか : CDDP 併用放射線療法が奏効した膀胱原発神経内分泌癌の1例. 泌尿紀要 **45** : 489-492, 1999
- 2) 栗倉康夫, 山本雅一, 伊藤哲之, ほか : 膀胱原発小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **46** : 479-481, 2000
- 3) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M : Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. Cancer **47** : 724-730, 1981
- 4) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HJD, et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. Cancer **64** : 1347-1357, 1989
- 5) Lopez JI, Angulo JC, Flores N, et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathological study of six cases. Br J Urol **73** : 43-49, 1994
- 6) 安田政実, 長村義之 : 神経内分泌系の概念と機能形態学的アプローチ 病理と臨 **17** : 1232-1237, 1999
- 7) Kim CK, Lin JI and Tseng CH : Small cell carcinoma of urinary bladder. ultrastructural study. Urology **24** : 384-386, 1984
- 8) Abbas F, Civantos F, Soloway MS, et al. : Small cell carcinoma of the bladder and prostate. Urology **46** : 617-630, 1995
- 9) Mackey JR, Au HJ, Venner P, et al. : Genitourinary small cell carcinoma : determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. J Urol **159** : 1624-1629, 1998
- 10) Davis MP, Murthy MSN, Simon J, et al. : Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. J Urol **142** : 817, 1989

(Received on April 13, 2001)

(Accepted on June 4, 2001)