

術後早期に多発再発転移を来した尿管原発小細胞癌の1例

田中 亮, 深江 彰太, 吉永 光宏
川村 憲彦, 中川 勝弘, 蔦原 宏一
谷川 剛, 高尾 徹也, 山口 誓司
大阪急性期・総合医療センター泌尿器科

PRIMARY URETERAL SMALL CELL CARCINOMA WITH
MULTIPLE RECURRENCES AND METASTASES IN
THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD: A CASE REPORT

Ryo TANAKA, Shota FUKAE, Mitsuhiro YOSHINAGA,
Norihiko KAWAMURA, Masahiro NAKAGAWA, Koichi TSUTAHARA,
Go TANIGAWA, Tetsuya TAKAO and Seiji YAMAGUCHI
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

A 79-year-old woman who presented with right hydronephrosis was referred to our hospital. Abdominal computed tomography (CT) showed a right ureteral tumor (cT3N0M0). Right nephroureterectomy and partial cystectomy were performed. Pathological examination revealed small cell carcinoma (mixed type; INFb, pT3, ly1, v1, u-rt0, ur0, RM0). Cystoscopy showed intravesical recurrence of the tumor 3 months after the surgery. Transurethral resection was performed, and histopathological examination revealed small cell carcinoma (pT2). We recommended postoperative chemotherapy; however, the patient and her family refused consent for chemotherapy. Liver and lymph node metastases developed, and the patient died 2 months after the transurethral resection.

(Hinyokika Kiyō 66 : 19-22, 2019 DOI: 10.14989/ActaUroJap_66_1_19)

Key words : Primary ureteral small cell carcinoma, Intravesical recurrence

緒 言

小細胞癌は大部分が肺原発であるものの、稀に肺以外の臓器にも発生する。尿路においては膀胱や前立腺が原発であることは比較的多いが、尿管原発となることはきわめて稀である。今回われわれは尿管原発小細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 79歳, 女性

主 訴 : 右水腎症精査

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 認知症, 子宮体癌 (39歳 子宮全摘除術), C型慢性肝炎 (INF 治療後), 高血圧

現病歴 : 他院にてC型慢性肝炎治療後, 経過観察目的に施行された腹部超音波検査にて右水腎症を指摘され, 2015年10月当院紹介受診となった。

初診時現症 : 身長 145.5 cm, 体重 45.8 kg, 血圧 126/59 mmHg, 脈拍 67/min, 体温 36.5°C。

初診時検査所見 : 顕微鏡的血尿を認め, 自然尿細胞診では N/C 比が高く, 核クロマチンの増量する異形細胞の集塊が認められ, 陽性の診断であった。異型細

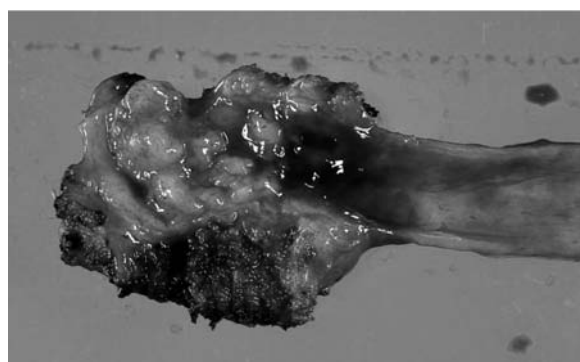
胞の核クロマチン形態は細顆粒状であった。その他特記すべき異常は認めなかった。

膀胱鏡検査 : 右尿管口周囲に外的圧迫を疑わせる膨隆あり。膀胱内に明らかな腫瘍性病変は認められなかった。

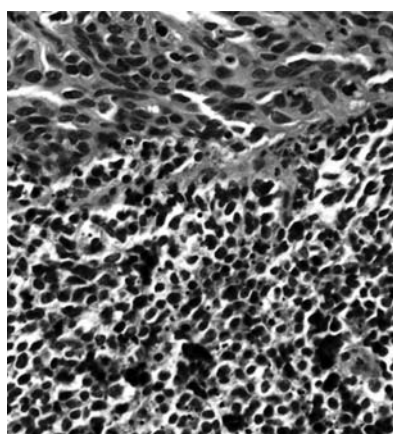
画像所見 : 胸腹部造影 CT では右水腎症を認め, 右下部尿管に周囲脂肪織濃度上昇を伴う, 2 cm 大の不整形濃染腫瘍を認めた (Fig. 1)。その他, 明らかな転移は認めなかった。以上から, 右尿管癌 (cT3N0M0)



Fig. 1. Enhanced CT scan image demonstrated the lower ureteral cancer.



a



b

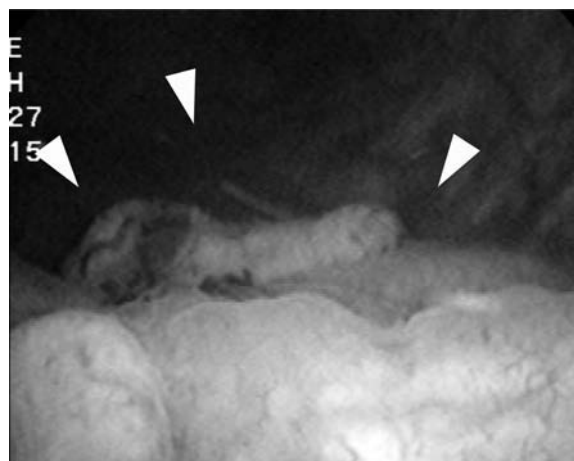
Fig. 2. a: Macroscopic findings of the surgical specimen. A white and nodular tumor could be seen in the ureter. b: Microscopic appearance of the surgical specimen (HE stain).

と診断した。

入院後経過：右尿管癌に対して後腹膜鏡下右腎尿管全摘除術，膀胱部分切除術を施行した。手術時間は457分，出血量は150 ml。術中下部尿管と周囲組織の著明な癒着がみられ，剥離に難渋した。右尿管口周囲の膀胱は膀胱内の正常粘膜を確認しながら，尿管口を中心に円状に切離した。肉眼的には下部尿管に白色結節状腫瘍を認めた (Fig. 2a)。

病理組織診断：白色結節部にはクロマチンが増量した核を有する充実性に増殖した腫瘍細胞を認め，小細胞癌と診断した (Fig. 2b)。同部位に一部尿路上皮癌成分も認められた。以上より small cell carcinoma, mixed type, INFb, pT3, ly1, v1, u-rt0, ur0, RM0 の診断となった。

術後経過：術後補助化学療法を検討したが，高度認知症により入院困難であり，経過観察の方針となった。術後3カ月目の膀胱鏡にて右側壁に周囲膨隆を伴う結節性腫瘍 (Fig. 3a) が認められ，腹部CTにて膀胱右側壁の肥厚が認められた (Fig. 3b)。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し，病理所見は小細胞癌 (pT2 以上) であった。再度，術後化学療法を



a



b

Fig. 3. a: Cystoscopy showed a nodular tumor, located on the right bladder wall. b: Abdominal CT scan image demonstrated the thickening of the right bladder wall.

勧めたがご家族が希望されず best supportive care の方針となった。TURBT 後2カ月でリンパ節転移，肝転移が出現し，癌死した。

考 察

尿管原発小細胞癌の最初の報告¹⁾は1986年である。尿路原発小細胞癌は全尿路悪性腫瘍の0.5%以下であるとされている²⁾。尿路原発小細胞癌では膀胱や前立腺原発の報告は多いが，尿管原発は尿路原発小細胞癌の3%程度で稀であるとされている³⁾。Zhong ら⁴⁾は自験例4例を含めた計32例の尿管原発小細胞癌のシステマティックレビューを報告している。年齢の平均は66.6歳 (48~80歳)，性別が確認できた31例のうち，男性が22例 (71%)，女性が9例 (29%) であった。病期分類の記載のある28例のうち，T分類がpT3-4の症例は19例 (67.9%) であり，診断時に8例 (28.6%) がリンパ節転移，1例 (3.6%) が遠隔転移を認めた。すべての症例で原発巣に対する外科的摘除を受けており，病理学的所見の記載のあるもののうち

約半数 (46.9%) は本症例のように尿路上皮癌の混在を認めた。外科的摘除前に小細胞癌の診断がついた症例は2例 (6%) のみであり, その2例には術前化学療法が施行されていた。それ以外の30例 (94%) の症例は尿路上皮癌が疑われ, 原発巣の外科的摘除を受けていた。尿管腫瘍切除術後, 3例は局所再発, 8例は平均5カ月以内に遠隔転移を認め, 遠隔転移部位は大部分が肺, 肝臓, リンパ節であった。しかし, 尿路再発は術後6カ月で膀胱再発を認めた1例のみであった。全生存期間の中央値は17カ月であり, 1, 3年生存率はそれぞれ51.9, 30.3%であり, 非常に予後が悪い疾患であると述べられている。

尿管原発小細胞癌の術前診断は困難であるとされている。画像検査では通常の尿路上皮癌と小細胞癌の鑑別は難しく, 尿細胞診については, 尿路上皮癌に比べて核クロマチンが細網状であるという報告はあるものの⁵⁾, 尿管原発小細胞癌には尿路上皮癌が50%程度と高率に併存しているため, 自験例と同様に小細胞癌の成分は隠されることが多いとされている⁶⁾。また, 尿管原発小細胞癌の肉眼所見については, 自験例と同様に白色の結節状腫瘍として視認される報告が多い⁷⁻⁹⁾。しかしながら, 高悪性度の尿路上皮癌も同様の所見をとることもあるため, 尿管鏡検査による肉眼的所見も決定的なものとはならない。このため, 前述のようにほとんどの症例で尿路上皮癌として手術療法が施行されていると考えられる。

尿管原発小細胞癌の治療については症例報告や小規模の後ろ向きの検討は散見されるが, 大規模な無作為比較試験が存在せず, 標準的治療は確立されていないのが現状である。尿路小細胞癌においては診断時に転移巣が認められることも多く, また, 限局性であったとしても高い再発率から, 手術療法に加えて化学療法などの集学的治療が行われることが多い。手術療法としては, 本症例の術前診断では尿路上皮癌であったため, 通常の尿路上皮癌に準じて腎尿管全摘除術+膀胱部分切除術を行った。病理組織診断が小細胞癌であったことを踏まえ, 初回手術における膀胱全摘除術の必要性について考えると, 尿管原発小細胞癌は通常の尿路上皮癌に比べて膀胱再発の頻度はきわめて少ないといわれている⁹⁾。また, 膀胱再発を来した症例についても, TURBTと化学療法により, CRを得られているという報告もあり^{9,10)}, 初回手術における膀胱全摘除術は必ずしも必要ではないと考えられる。しかしながら, 膀胱再発を来す場合, 早期に浸潤性となる可能性が高く, 嚴重な画像による経過観察が必要であるとともに, 再発が疑われた場合は, 早急に治療介入を行う必要があると考えられる。化学療法としては肺小細胞癌に準じ, 白金製剤 (cisplatin/carboplatin) とトポイソメラーゼ阻害薬 (etoposide/irinotecan) を

併用したレジメンが用いられることが多い⁸⁾。しかしながら, 本症例のような限局性尿管原発小細胞癌において, 手術療法に加えて, 化学療法を導入する有効なタイミングについて検討された文献は少ない。限局性膀胱原発小細胞癌の治療においては, 術前補助化学療法を併用した膀胱全摘除術により, 2年生存率92%, 5年生存率80%と良好な治療成績が報告されており²⁾, 術前補助化学療法を併用した膀胱全摘除術が治療の中心となりつつある¹¹⁾。尿管原発小細胞癌においても, 尿管鏡下腫瘍生検や, 同時に認められた膀胱腫瘍生検により, 術前に小細胞癌を診断し, 術前化学療法+手術療法を受けた報告は2例^{12,13)}あり, それぞれ術後24, 38カ月間再発を認めなかったという良好な成績である。しかしながら, 尿管原発小細胞癌においては前述のように病理診断以外での術前診断が難しく, 尿管尿路上皮癌全例に腫瘍生検を施行するのは現実的ではないことから, 術前化学療法の施行は症例に限られると考えられる。術後補助化学療法の施行についても, 明確な指標はないものの, Ouzzane らによると, 術後補助化学療法施行群は手術療法単独群と比較し, 統計学的有意差はないものの生存期間の中央値はよい傾向にあるとしている (24カ月 vs 12カ月, $p = 0.56$)¹⁴⁾。また, Zhong らのシステマティックレビューにおいても, 術後補助化学療法施行群と手術療法単独群の生存期間に統計学的有意差はないものの, 腫瘍の進行は術後補助化学療法施行群では2/12例 (16.7%) であったのに対し, 手術療法単独群では9/20例 (45%) に認められており, 術後補助化学療法は腫瘍の進行に対して一定の効果があると述べている⁴⁾。本症例においても手術療法のみにて術後早期に多発転移が認められ, その後急速な転機をたどっており, 限局性尿管原発小細胞癌に対して術後補助化学療法の施行は考慮されうると考えられた。

結 語

術後早期に多発再発転移を来した尿管原発小細胞癌の1例を経験した。

文 献

- 1) 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
- 2) Acosta AM and Kajdacsy-Balla A: Primary neuroendocrine tumors of the ureter: a short review. *Arch Pathol Lab Med* **140**: 714-717, 2016
- 3) Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al.: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer.

- J Clin Oncol **27**: 2592-2597, 2009
- 4) Zhong W, Lin R, Zhang L, et al.: Clinicopathologic characteristics, therapy and outcomes of patients with primary ureteral small cell carcinoma: a case series and systematic review of the literature. *Onco Targets Ther* **10**: 4105-4111, 2017
 - 5) 小林徳子, 眞田照一郎, 原田智子, ほか: 尿管原発小細胞癌. 日臨細胞会誌 **51**: 214-219, 2012
 - 6) Su CC, Mak CW and Huan SK: Diagnosis of primary ureteral small cell carcinoma in instrumented urine cytology. *Pathology* **39**: 365-367, 2007
 - 7) Martin SM, Gonzalez JR, Lagarto EG, et al.: Primary small cell carcinoma of the ureter. *Int J Urol* **14**: 771-773, 2007
 - 8) 小林泰之, 新井浩樹, 本多正人, ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **109**: 30-34, 2018
 - 9) 上田倫央, 小林泰之, 新井浩樹, ほか: 膀胱内再発を来した尿管原発小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **62**: 93-97, 2016
 - 10) 堤 久, 佐々木秀郎, 山川克幸, ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. 泌尿器外科 **20**: 1486, 2007
 - 11) 逢坂公人, 野口純男: 膀胱小細胞癌. 西日泌尿 **73**: 594-600, 2011
 - 12) Ahsaini M, Riyach O, Tazi MF, et al.: Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary tract successfully managed with neoadjuvant chemotherapy. *Case Rep Urol* **2013**: 598325, 2013
 - 13) Osaka K, Kobayashi K, Sakai N, et al.: Successful neoadjuvant chemotherapy for primary invasive small-cell carcinoma of the ureter. *Can Urol Assoc J* **9**: E393-396, 2015
 - 14) Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al.: Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systemic review of the literature. *Cancer Treat Rev* **37**: 366-372, 2011

(Received on July 16, 2019)
(Accepted on September 25, 2019)