

膀胱原発小細胞癌の2例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

今村 正明*, 水谷 陽一, 山田 仁, 松田 公志**

寺地 敏郎, 岡田 裕作, 吉田 修

TWO CASES OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Masaaki IMAMURA, Youichi MIZUTANI, Hitoshi YAMADA, Tadashi MATSUDA

TOSHIRO TERACHI, Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Small cell carcinoma of the urinary bladder is a rare entity, and is considered to be of neurosecretory origin. Its prognosis is generally poor even with aggressive therapy. In Japan, 19 cases of small cell carcinoma of the urinary bladder have been reported including our cases. We herein report two cases of small cell carcinoma of the urinary bladder. One patient was an 80-year-old male. Cystoscopy revealed a large tumor centered on the posterior wall of the urinary bladder. The biopsy specimen of the tumor revealed small cell carcinoma. Intraarterial infusion chemotherapy was performed. He died of multiple liver metastasis 8 months after chemotherapy. The other patient was a 80-year-old male. Cystoscopy revealed a bladder tumor on the left lateral wall. The biopsy specimen of the tumor revealed small cell carcinoma. Irradiation and partial cystectomy were performed. He has been well without any evidence of recurrence 6 months after surgery. Our cases and a review of the literature indicate that a multidisciplinary treatment may improve prognosis of small cell carcinoma of the urinary bladder.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 595-599, 1996)

Key words: Small cell carcinoma, Urinary bladder

緒 言 症 例

小細胞癌は肺に好発する腫瘍であり、予後は悪い。肺外原発は珍しく、泌尿器科領域では、腎、膀胱、前立腺などの発生病が見られる¹⁾。その中で、膀胱原発小細胞癌は比較的稀な疾患で、膀胱腫瘍の0.5~1%を占めている²⁻⁴⁾。本邦では、伊藤ら⁵⁾が1988年に報告して以来、自験例を含む19例を数える。病理組織所見で核細胞体比の高い未分化な小型細胞を認めることが特徴である。神経分泌顆粒の証明も診断に有力であり²⁾、neuron specific enolase (NSE) 染色などの免疫組織学的所見や電顕所見にて確認されている。治療としては、集学的治療として手術療法だけでなく、肺小細胞癌に準じた化学療法、放射線療法が行われている。発見時にすでに high stage の症例が多く、膀胱移行上皮癌と比べると予後は悪い²⁾。

今回われわれは、膀胱原発小細胞癌の2例を経験したので、若干の文献と考察を加えて報告する。

症例 1

患者: 80歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 喘息, 冠動脈不全.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1988年9月9日より、肉眼的血尿を認めた。9月22日より凝血塊を含む血尿を認め、それ以後尿閉となった。近医受診したところ、膀胱タンポナーデと診断され、9月23日当科緊急入院となった。

入院時現症: 血圧 100/60 mmHg, 脈拍60/分, 下腹部に緊満した膀胱を触れた。

入院時検査成績: 赤血球259万, ヘモグロビン 8.1 g/dl, ヘマトクリット24.1%と貧血を認めた。生化学検査にて、総タンパク 4.4 g/dl, アルブミン 2.8 g/dl と低タンパク血症を認めた。

内視鏡検査: 膀胱後壁に表面が壊死組織で覆われた鶏卵大の非乳頭状広基性腫瘍を認め、両側尿管口は正常であった。その際、腫瘍の一部を生検した。

X線所見: 排泄性腎盂造影では、膀胱全体に広がる陰影欠損を認めた。骨盤部 CT では、後壁より内腔

* 現: 大阪赤十字病院泌尿器科

** 現: 関西医科大学泌尿器科学教室



Fig. 1. Pelvic CT before (A) and after (B) chemotherapy showed complete remission of bladder tumor and bilateral iliac lymph node metastasis.

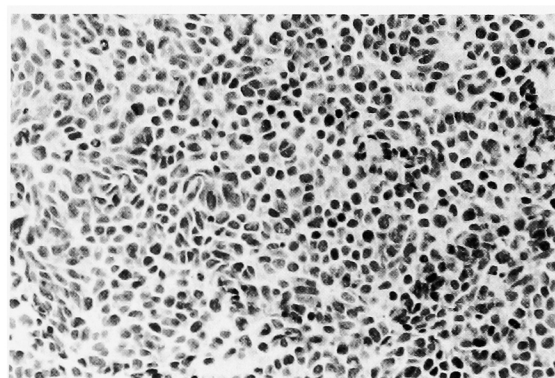


Fig. 2. Solid patterns of small cell carcinoma with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm (HE×200).

に突出し、膀胱外にも浸潤している直径約 5 cm の不均一な腫瘍陰影を認めた。また、両側内腸骨リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1A)。骨盤部 MRI では、腫瘍は膀胱壁を越え、腸管壁に接していた。しかし、大腸ファイバースコープでは、腸管粘膜に特に異常所見を認めなかった。胸部X線写真、胸部および腸部 CT、全身骨シンチグラフィーでは、異常所見は認めなかった。

病理組織診断：経尿道的生検では、HE 染色にて充実性もしくはシート状に配列した未分化な腫瘍細胞を認めた (Fig. 2)。NSE 染色は陽性であった。また電顕所見では、核細胞体比の高い細胞が認められ、胞体

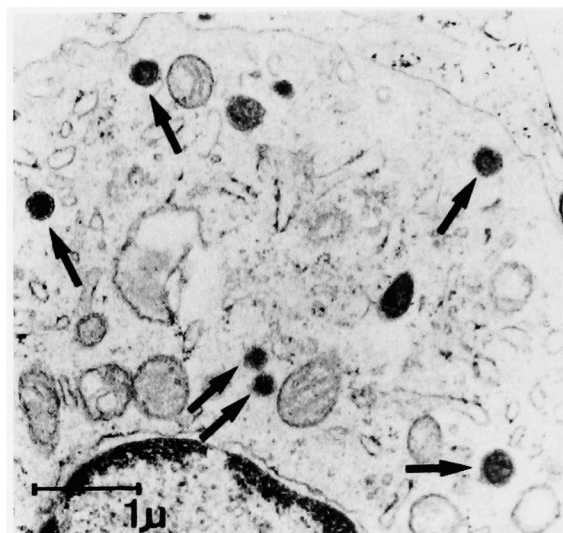


Fig. 3. The electron microscopic figure of small cell carcinoma. It shows a few neurosecretory granules (arrows) within the cytoplasm.

内に電子密度の高い神経分泌顆粒を認めた (Fig. 3)。

以上の所見より、膀胱原発小細胞癌と診断した。

入院後経過：ホルモン検査 (PTH, カルシトニン)、腫瘍マーカー (SCC, CEA, CA19-9, NSE <6.7 ng/ml), AFP) にて異常所見は認めなかった。経尿道的凝固術およびホルマリン膀胱内注入により、膀胱内の出血点を止血した。その後、cisplatin, VP-16 を用いた動注化学療法を 4 コース施行した。プロトコールとしては、肺小細胞癌の化学療法を基本とし、day 1 : cisplatin 60 mg/m², day 2,4,6 : VP-16 120 mg/m² とした。2 コース以降は、副作用が強かったこと、著明な効果がえられたことから使用量を徐々に減らした。治療経過は、1 コース終了時には腫瘍は 51% 縮小、2 コース終了時には画像上 CR であったが (Fig. 1B)、膀胱生検にて腫瘍細胞の残存を認めた。

4 カ月後、膀胱、両側内腸骨リンパ節、肝臓に再発を認め、carboplatin, VP-16 による動注化学療法を 2 コース施行した。膀胱に対しては、50 Gy の放射線療法を追加したが、肝転移巣が増大し、8 カ月後に死亡した。なお、剖検は行わなかった。

症例 2

患者：80歳、男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：高血圧

家族歴：父、直腸癌。母、乳癌。

現病歴：1995年6月2日、肉眼的血尿を認め、近医を受診した。膀胱鏡にて、膀胱左側壁に拇指頭大の非乳頭状広基性腫瘍を認め、精査加療目的にて、当科紹介となった。

入院時現症：血圧 138/74 mmHg, 脈拍 72/分、肉

眼的血尿および頻尿, 排尿時痛など膀胱刺激症状は認めなかった。

入院時検査成績: 一般検血, 生化学検査にて異常所見は認めなかった。顕微鏡的血尿を認め, 尿細胞診は class V であった。

内視鏡検査: 膀胱左側壁に拇指頭大の非乳頭状広基性腫瘍を認め, 両側尿管口は正常であった。その際, 腫瘍の一部を生検した。

X線所見: 排泄性腎盂造影では, 膀胱左側に陰影欠損を認めた。骨盤部 CT では, 左側壁から前壁にかけて直径約 4 cm の不均一な腫瘍陰影を認めたが, 骨盤部リンパ節への転移は認めなかった (Fig. 4A)。骨盤部 MRI では, 膀胱筋層が断裂しており, 筋層内浸潤が疑われた。胸部X線写真, 胸部および腹部 CT, 全身骨シンチグラフィーでは, 異常所見は認めなかった。

病理組織診断: 経尿道的生検では, HE 染色にてシート状に増生した中型の未分化細胞を認めた (Fig. 5)。keratin 染色, epithelial membrane antigen (EMA) 染色, NSE 染色, chromogranin A 染色はいずれも陽性であったが, leukocyte common antigen (LCA) 染色は陰性であった。また電顕所見では, 核細胞体比の高い小型から中型の細胞が認められ, 核は不規則な形を示し, 胞体内に神経分泌顆粒様の dense core granules が散見された (Fig. 6)。

以上の所見より, 膀胱原発小細胞癌と診断した。

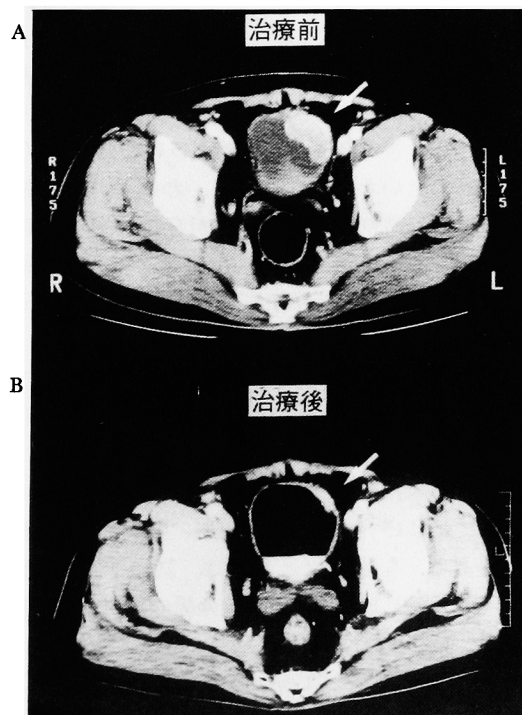


Fig. 4. Pelvic CT before (A) and after (B) radiation showed partial remission of bladder tumor.

入院後経過: ホルモン検査 (ACTH, PTH, カルシトニン, AVP, セロトニン, アルドステロン, アドレナリン, ノルアドレナリン, ドーパミン, HCG), 腫瘍マーカー (PSA, PAP, SCC, CEA, CA19-9, NSE (6.4 ng/ml), AFP) にて, 異常所見は認めなかった。術前補助療法として, 骨盤腔全域に 40 Gy の放射線療法を施行した。その結果, CT にて 72% の腫瘍の縮小を認め (Fig. 4B), 効果判定は PR であった。その後, 膀胱部分切除術を施行した。

摘出標本では, 径約 1 cm の非乳頭状広基性腫瘍を認め, 一部には壊死巣を認めた。病理組織診断では, 深部筋層まで浸潤を認めたが, 骨盤部リンパ節には転移を認めなかった。組織学的治療効果判定⁶⁾は, grade 2 であった。

術後経過: 術前補助療法を行ったこと, 骨盤部リンパ節に転移を認めなかったこと, 高齢であることから, 術後補助療法は行わなかった。現在, 術後 6 カ月目であるが, 明らかな局所再発ないし遠隔転移は認めない。

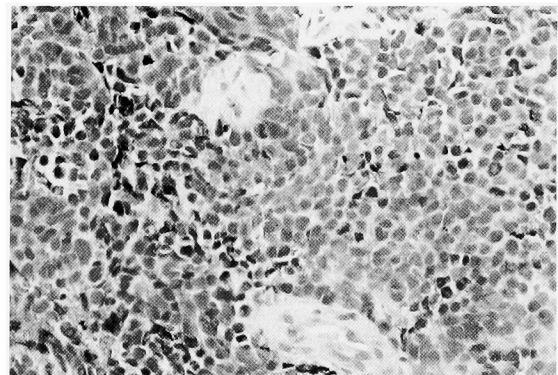


Fig. 5. Sheets of small cell carcinoma with intermediate-sized tumor cells (HE $\times$ 200).



Fig. 6. The electron microscopic figure of small cell carcinoma. Irregular nuclei is hyperchromatic. Cytoplasm contains few organelles. Diffuse dense core neurosecretory granules (arrow) are seen within cytoplasm.

Table 1. Reports of small cell carcinoma of the urinary bladder in Japan

報告者	報告年	年齢, 性別	主訴	発生部位	治療	予後	文 献
1. 伊藤	(1988)	67M	血尿	左側壁	膀胱全摘術	生存15カ月	泌尿紀要 34: 1443-1447
2. 岩村	(1988)	60 F	血尿	左側壁	膀胱全摘術	生存9カ月	日泌尿会誌 79: 2021-2026
3. 村尾	(1989)	77 F	血尿	左側壁	膀胱全摘術	死亡6カ月	癌の臨 35: 541-546
4. 山田	(1991)	59M	血尿	左側壁	膀胱全摘術	死亡6カ月	日泌尿会誌 82: 506
5. 鈴木	(1992)	57M	血尿	前壁	無治療	死亡5カ月	日泌尿会誌 83: 409-412
6. 北角	(1992)	60M	血尿	(不明)	膀胱部分切除術	生存15カ月	日泌尿会誌 83: 739
7. 北角	(1992)	64M	血尿	(不明)	膀胱部分切除術	死亡15カ月	日泌尿会誌 83: 739
8. 谷川	(1992)	69M	(不明)	(不明)	(不明)	(不明)	日泌尿会誌 83: 739-740
9. 谷川	(1992)	71M	(不明)	(不明)	(不明)	(不明)	日泌尿会誌 83: 739-740
10. 谷川	(1992)	72M	(不明)	(不明)	(不明)	(不明)	日泌尿会誌 83: 739-740
11. 野間	(1992)	78M	血尿	(不明)	膀胱部分切除術	生存6カ月	日泌尿会誌 83: 1350
12. 佐藤	(1992)	61M	血尿	前壁	膀胱全摘術	生存3カ月	日泌尿会誌 83: 2094-2097
13. 江頭	(1992)	(不明)	頻尿	(不明)	(不明)	(不明)	西日本泌尿 54: 2044
14. 鎌田	(1993)	64M	血尿	左側壁	膀胱全摘術	死亡2カ月	日泌尿会誌 84: 980
15. 鎌田	(1993)	87 F	血尿	右側壁	化学療法	生存15カ月	日泌尿会誌 84: 980
16. 木村	(1993)	69M	血尿	前壁膀胱	膀胱全摘術	死亡6カ月	臨泌 47: 768-771
17. 大江	(1995)	80M	血尿	後壁	膀胱全摘術	死亡4カ月	日泌尿会誌 86: 379
18. 自験例	(1995)	80M	血尿	後壁	化学療法	死亡8カ月	
19. 自験例	(1995)	80M	血尿	左側壁	膀胱部分切除術	生存3カ月	

考 察

小細胞癌は、濃密な円型もしくは卵型の核、広汎なクロマチン、顕著でない核小体、そして非常に希薄な細胞質を有する同型の小細胞からなる悪性腫瘍と定義されている⁷⁾。膀胱原発小細胞癌は1981年 Cramerら⁸⁾が第1例目を報告した。しかし、それ以前は、予後決定因子としての組織学的分類の重要性が認められておらず⁸⁾、明確な定義がされていなかった。現在、世界で約100例報告されているが、定義が認識されるにつれ、今後も報告例は増えてくると思われる。また、神経分泌顆粒の証明となる電顕所見も診断に重要である。電顕での特徴は細胞質内に神経分泌顆粒がまばらではあるが存在することだが、見つからないこともある。リボゾームやミトコンドリアなどの細胞質内構造物もまばらである。細胞間接着装置であるデスモゾームも、発達が悪い^{2,9)}。

膀胱原発小細胞癌は、肺小細胞癌と比較するとそれほど早期に進行せず予後は悪くないといわれているが¹⁰⁾、同じように悪いとの報告もある²⁾。この点に関しては今後、より長期間の観察期間と症例数の増加とともに明らかになると思われる。また、泌尿器科領域では、膀胱以外では腎、前立腺発生例などが報告されているが、その中でも前立腺発生例がもっとも多い。膀胱原発小細胞癌を前立腺原発小細胞癌と比較すると、予後は良いとされている¹⁾。これは前立腺原発例ではNSE染色陰性例が多いこと¹⁾から考えると、より未分化なものが多いためと考えられる。

膀胱原発小細胞癌を膀胱移行上皮癌と比較すると、

年齢、性別、症状に関してはほぼ同じであったが、好発部位は異なり、側壁発生例が多く膀胱三角部発生例は少ないといわれている²⁾。また、予後は悪いといわれている。

現在、膀胱原発小細胞癌の発生説には3つある^{1,10,11)}。(1)膀胱粘膜下組織および筋層内に存在する neural crest origin の迷入細胞癌化説。(2)正常膀胱粘膜内に存在する amine precursor uptake and decarboxylation cell の癌化説。(3)化生した移行上皮に存在する multipotential epithelial reserve cell の癌化説である。いずれの説も定説とはなっていないが、最近、移行上皮癌や腺癌の混在例が多いことから(3)の説が有力といわれている^{1,10)}。われわれの症例では、神経分泌顆粒はまばらにしか存在せず、NSEの血中値も高値ではなかった。このことから、積極的な証拠は見出せなかったものの、(3)の説の可能性が考えられた。

膀胱原発小細胞癌は、比較的珍しい疾患で、現在までに本邦では自験例を含めて19例報告されているに過ぎない (Table 1)。

発症年齢は、57歳から89歳、平均年齢69.7歳であり、男女比は15:3で男性に多い。主訴はほぼ全例で血尿である。発生部位としては、側壁7例、前壁3例、後壁2例であり、欧米文献の報告に同じく、移行上皮癌と好発部位は異なっていた。

初期治療としては、12例で手術が施行されている。この場合、浸潤性膀胱癌の治療法に即して、膀胱全摘除術もしくは膀胱部分切除術が施行されていると考えられる。また肺の小細胞癌同様に、化学療法、放射線

療法も比較的有効であると考えられており^{2,11,12)}, 補助療法としての施行例を含めると10例で施行されている。発見段階ではほとんどが浸潤癌で, 遠隔転移は検索できた13例中4例にのみ認められた。1年生存率は4例/11例, 36.4%であり予後は悪い。

以上より膀胱原発小細胞癌は, 膀胱移行上皮癌と比べると予後は悪いが, 肺小細胞癌ほど遠隔転移は多くなく, 自験例のように化学療法, 放射線療法に良好な反応を示す症例が多い。このことから, 手術療法だけでなく化学療法や放射線療法を含めた集学的治療を行うことにより, 今後, 治癒率が向上すると考えられた。

結 語

膀胱原発小細胞癌は比較的稀な疾患で, 本症例は本邦第18例目, 第19例目であった。

また, 膀胱原発小細胞癌は膀胱移行上皮癌よりは予後が悪いが, 手術療法, 化学療法, 放射線療法を併用した集学的治療により予後の向上が可能であると考えられた。

文 献

- 1) Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, et al.: Small cell carcinoma of the genitourinary tract: immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* **146**: 382-388, 1991
- 2) Blomjous CEM, Vos W, Voogt HJD, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 3) Holmang S, Borghede G and Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* **153**: 1820-1822, 1995
- 4) Lopez JI, Angulo JC, Flores N, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinico-pathological study of six cases. *Br J Urol* **73**: 43-49, 1994
- 5) 伊藤喜一郎, 客野宮治, 堺 初男, ほか: 化学療法が著効を示した膀胱小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **34**: 1443-1447, 1998
- 6) 社団法人日本泌尿器科学会日本病理学会編: 泌尿器科癌の治療効果判定基準. *日泌尿会誌* **83**: 447-472, 1992
- 7) World Health Organization: The World Health Organization histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol* **77**: 123-136, 1982
- 8) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 9) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **69**: 527-536, 1992
- 10) Oesterling JE, Brendler CE, Burgers JK, et al.: Advanced small cell carcinoma of the bladder. *Cancer* **65**: 1928-1936, 1990
- 11) 佐藤 信, 折笠精一, 川村貞文, ほか: 膀胱原発小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **83**: 2094-2097, 1992
- 12) Oblon DJ, Parsons JT, Zander DS, et al.: Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer* **71**: 2581-2584, 1993

(Received on March 5, 1996)

(Accepted on April 30, 1996)