

## 術前の尿細胞診より疑われた膀胱小細胞癌の1例

高田 聡<sup>1</sup>, 吉川 元清<sup>1</sup>, 細川 幸成<sup>1</sup>  
林 美樹<sup>1</sup>, 藤本 清秀<sup>2</sup>, 平尾 佳彦<sup>2</sup><sup>1</sup>多根総合病院泌尿器科, <sup>2</sup>奈良県立医科大学泌尿器科学教室SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER DETECTED  
BY URINARY CYTOLOGY: A CASE REPORTSatoshi TAKADA<sup>1</sup>, Motokiyo YOSHIKAWA<sup>1</sup>, Yukinari HOSOKAWA<sup>1</sup>,  
Yoshiki HAYASHI<sup>1</sup>, Kiyohide FUJIMOTO<sup>2</sup> and Yoshihiko HIRAO<sup>2</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Tane General Hospital<sup>2</sup>The Department of Urology, Nara Medical University

A 70-year-old man complaining of fever and chills was admitted to our hospital. A computerized tomography scan revealed a bladder tumor (cT3bN0M0), and urinary cytology demonstrated neuroendocrine carcinoma. Prostate specific antigen (PSA) was 4.089 ng/ml and human cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) was 3.8 ng/ml. He underwent transurethral resection of bladder tumor and needle biopsy of the prostate. Pathological examination demonstrated small cell carcinoma in the bladder tumor specimen and well differentiated adenocarcinoma (cT1c) with a Gleason score of 3+4 in the prostatic specimen. He underwent cystoprostatectomy with bilateral cutaneous ureterostomy. He did not receive adjuvant chemotherapy because of the poor postoperative systemic condition and he died of acute myocardial infarction 5 months later.

(Hinyokika Kiyo 56 : 173-175, 2010)

**Key words :** Small cell carcinoma of the urinary bladder, Urinary cytology

## 緒 言

小細胞癌は肺に好発する腫瘍であるが、肺以外にも発生することが知られている<sup>1)</sup>。膀胱小細胞癌は局所再発や転移をしやすく予後不良の疾患<sup>2)</sup>とされている。今回われわれは、術前の尿細胞診より疑われた膀胱小細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者 : 70歳, 男性

主訴 : 悪寒, 発熱

既往歴 : 2型糖尿病, 高血圧, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症, 左鼠径ヘルニア, 鼻部基底細胞癌

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2006年10月, 悪寒と発熱を主訴に当院内科を受診, 肺炎の診断にて加療目的で入院。入院時施行された腹部CTにて膀胱前壁に2cm大の腫瘍を指摘されたため, 精査目的で当科紹介となった。

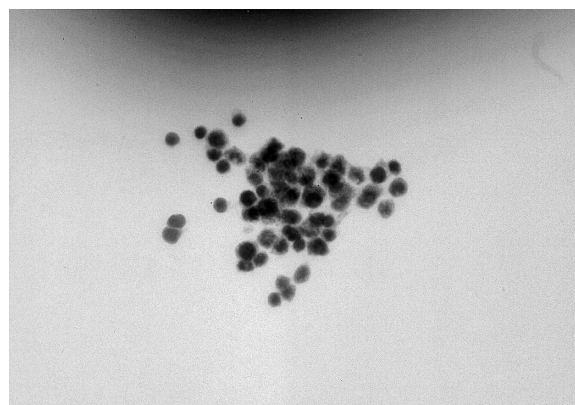
初診時現症 : 身長 160.9 cm, 体重 50.8 kg, 左鼠径部にヘルニアを認めたが, その他特記すべき所見を認めなかった。

血液検査所見 : 一般血液・生化学検査所見では, BUN 22.6 mg/dl, Cr 1.90 mg/dl と腎機能の軽度悪化

を認め, また CRP 2.42 mg/dl, GLU 230 mg/dl と上昇を認めた。腫瘍マーカーでは, PSA 4.089 ng/ml, シフラ 21-1 3.8 ng/ml と軽度上昇していたが, NSE, SLX, Pro-GRP は正常値であった。

尿検査所見 : 尿試験紙法では OB (+), Pro (±), Glu (-), 尿沈渣検査では RBC (-), WBC (-) と明らかな血尿を認めなかったが, 尿細胞診は class V で, neuroendocrine carcinoma に類似した細胞を認め小細胞癌に相当する所見を得た (Fig. 1)。

尿道膀胱鏡所見 : 膀胱右壁に 2 cm 大の非乳頭状広



**Fig. 1.** Urinary cytologic findings revealed the cluster of the small tumor cells like neuroendocrine carcinoma.

基性腫瘍を認めた。

DIP：上部尿路に明らかな異常を認めなかった。膀胱には明らかな陰影欠損を認めなかった。

腹部骨盤 CT：前立腺は腫大しており、膀胱は前壁に 20 mm 大の腫瘍を認めた。明らかなリンパ節腫大、ならびに他臓器への浸潤・転移の所見は認めなかった。

骨盤 MRI：腫瘍の位置する膀胱壁の筋層は一部で明らかに消失し、さらに膀胱壁外脂肪組織部に突出した像を認め、cT3b と考えられた (Fig. 2)。

入院後経過：膀胱癌 (cT3bN0M0) および前立腺癌の疑いで、2006年12月、TURBT および前立腺針生検を施行した。

病理組織所見：前立腺に高分化型腺癌、Gleason 3 + 4 を認めた。膀胱腫瘍は、肺の小細胞癌中間細胞型に類似した、異型の強い比較的小型で未分化な腫瘍細胞の集団を認めた (Fig. 3)。免疫染色ではグリメリウス染色、クロモグラニン A 染色はほとんど陰性であったが、シナプトフィジン染色で一部の細胞が陽性、NSE 染色では特異性は低いもののより多くの細胞に

陽性で、膀胱小細胞癌と診断された。また腫瘍細胞は筋層に浸潤しており、pT2 以上の診断であった。

以上の結果より、膀胱小細胞癌 (cT3bN0M0)、前立腺癌 (cT1cN0M0) の診断で、2007年1月、膀胱前立腺全摘除術および両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。

摘除標本：膀胱頂部に TUR scar を認め、周囲への浸潤を疑う壁肥厚を認めた。

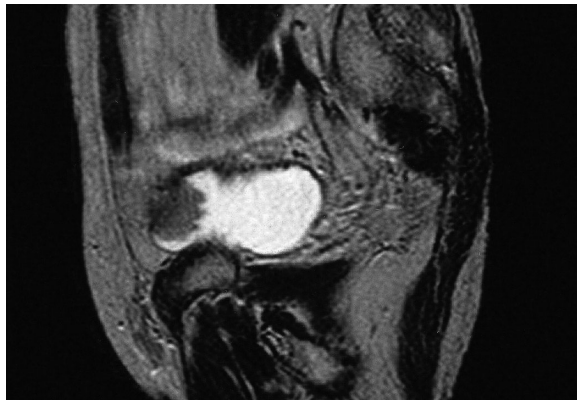
病理組織学検査所見：膀胱腫瘍は、TURで得られた組織と同様に小細胞癌であり、腫瘍細胞は筋層を貫いて膀胱周囲脂肪組織に浸潤増殖しており pT3b の診断であった。前立腺の病理診断は、well differentiated adenocarcinoma, Gleason 3 + 3, pT2a の診断であった。

術後経過：術後早期の化学療法を検討していたが、創部離開などで全身状態の改善が遅れていたため、化学療法を行わずに2007年4月に一旦退院した。しかし、2007年6月に肺炎のため緊急入院となり、入院後心筋梗塞を引き起こし、死亡した。

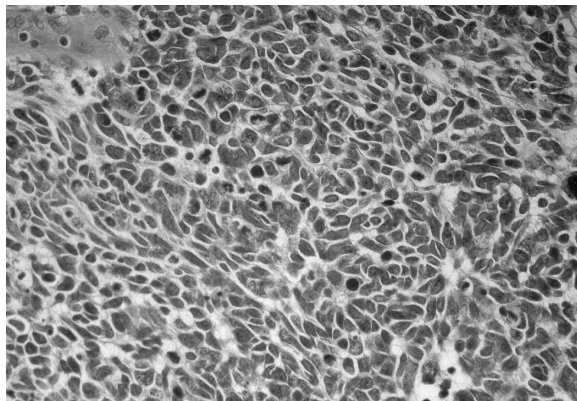
## 考 察

小細胞癌は、肺癌の15～20%を占める<sup>1)</sup>とされるが、肺外に発生する小細胞癌は稀である。膀胱小細胞癌は全膀胱癌の0.35～0.70%に認め、男女比は3:1であったと報告<sup>3)</sup>されている。予後については不良とされており、Abbas ら<sup>2)</sup>によると2年生存率は19.8%、3年生存率は13.5%、5年生存率は8.1%と報告されている。発生機序については諸説あるが、1) neural crest origin の迷入細胞の癌化、2) 正常膀胱粘膜内に存在する neuroendocrine cell の癌化、3) 移行上皮細胞に存在する multipotential epithelial reserve cell の癌化などが考えられているが、移行上皮癌や腺癌との混在例が多いことから、このうち multipotential epithelial reserve cell の癌化が有力視されている<sup>4-6)</sup>。しかし Choong ら<sup>3)</sup>の報告では、44症例の膀胱小細胞癌を検討したところ、27症例 (61.4%) の症例が pure small cell carcinoma であり、本症例も pure small cell carcinoma であった。このことから発生機序については議論の余地があるところである。また、予後に関して pure small cell carcinoma と mixed small cell carcinoma とでは有意差を認めなかったとされている。

膀胱小細胞癌の初発症状は、一般的移行上皮癌と同様に血尿が68.2%と最も多く<sup>3)</sup>、われわれの症例のように尿検査で顕微鏡的血尿も認めず偶然発見される症例は稀である。尿細胞診検査は、疑陽性の解釈の問題はある<sup>7)</sup>が、特異度と陽性的中率は高く、スクリーニングとして有用である<sup>8)</sup>。また、尿細胞診検査は、組織型と原発臓器の推定が可能であるという特徴もあり、その有用性を示す報告も散見される<sup>9-10)</sup>。今回、



**Fig. 2.** Sagittal T2-weighted MRI image shows the tumor in the dome of the bladder. The tumor appears to have invaded beyond the bladder wall.



**Fig. 3.** Histopathological examination of TURBT specimen revealed small cell carcinoma of the urinary bladder (H & E, ×400).

われわれが検索しえた78例の膀胱小細胞癌のうち、主訴は、肉眼的血尿が60例(76.9%)と最も多く認めた。腫瘍形態については、広基性非乳頭状腫瘍が44例(56.4%)と多く認めた。また、78例のうち尿細胞診の結果が明記されていた症例は43例で、class I: 2例, class II: 6例, class III: 5例, class IV: 5例, class V: 24例であった。Class IV以上の症例を67.4%に認める一方、class II以下も18.6%に認めた。この中で尿細胞診から小細胞癌が疑われていた症例は3例であった。以上より、主訴・膀胱鏡所見から小細胞癌を疑うのは難しいと言わざるをえない。尿細胞診による組織型診断が、現時点では有力な補助診断になると思われる。

治療法に関して、現在では確立されたものはないが、長期生存例のほとんどが手術療法を受けており、手術療法に対して肯定的な意見が多い。しかし局所再発や転移を来しやすく、手術療法単独では再発例も多いため全身播種を念頭に置いた集学的治療による治療が必要と考えられている<sup>3)</sup>。本症例では、膀胱全摘除術後、早期の化学療法の施行を予定した。膀胱癌(移行上皮癌)については術前の化学療法(CMV, M-VAC)の有用性が示されている<sup>11)</sup>が、膀胱小細胞癌においてその有用性は証明されていない。本症例では、術前の画像診断で high stage であることが予想され、化学療法に効果を示さなかった場合、膀胱タンポナーデなどによる QOL の悪化が予想されたため、膀胱全摘除術を先行させるべきと判断した。

本症例では、初診時の尿細胞診で膀胱小細胞癌が疑われていた。TUR による病理組織診断が行われる前に尿細胞診で疑われた時点で腫瘍マーカーのチェック、あるいは肺など他部位からの転移の可能性のチェックをすることが可能であり、今回の症例でも術前に胸部 CT、腫瘍マーカーをチェックすることができた。非侵襲的な検査である尿細胞診の有用性を再認識させられた症例であった。

## 文 献

- 1) 益田典幸: 小細胞癌. 日臨 **58**: 135-140, 2000
- 2) Abbas F, Civation F, Soloway MS, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 3) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 4) Reyes CV and Soneru I: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer* **56**: 2530-2533, 1985
- 5) Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, et al.: Advanced small cell carcinoma of the bladder: successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* **65**: 1928-1936, 1990
- 6) Kim CK, Lin JI and Tseng CH: Small cell carcinoma of urinary bladder: ultrastructural study. *Urology* **24**: 384-386, 1984
- 7) 細川幸成, 大山信雄, 百瀬 均, ほか: 初回尿細胞診 class III 患者の診断に関する検討. 臨泌 **57**: 435-438, 2003
- 8) Messing EM: Urothelial Tumors of the Bladder. In: *Cambell's Urology*, 9th ed (Edited by Wein AJ, et al.), pp 2407-2446, Saunders, Philadelphia, 2007
- 9) Zhang XM, Elhosseiny A and Melamed MR: Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: a case report and first description of urinary cytology. *Acta Cytol* **46**: 412-416, 2002
- 10) Mauri MF, Bonzanini M, Luciani L, et al.: Renal collecting duct carcinoma: report of a case with urinary cytologic findings. *Acta Cytol* **38**: 755-758, 1994
- 11) Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* **171**: 561-569, 2004

(Received on August 17, 2009)

(Accepted on October 26, 2009)