

神経内分泌分化を示した尿管尿路上皮癌の1例

佐久間貴彦^{1,3}, 氏家 剛², 吉田 栄宏^{2*}

大橋 寛嗣¹, 川野 潔¹

¹大阪労災病院臨床病理科, ²大阪労災病院泌尿器科, ³兵庫医科大学病院病理部

UROTHELIAL CARCINOMA OF URETER WITH NEURO- ENDOCRINE DIFFERENTIATION: A CASE REPORT

Takahiko SAKUMA^{1,3}, Tsuyoshi UJIKE², Takahiro YOSHIDA^{2*},
Hiroshi OHASHI¹ and Kiyoshi KAWANO¹

¹The Department of Clinical Pathology, Osaka Rosai Hospital

²The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

³The Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

A 73-year-old woman complained of gross hematuria. Urine cytology showed small cell carcinoma (SmCC) cells mixed with urothelial carcinoma (UC) cells. Cystoscopy revealed a bladder tumor around the right ureteral orifice. Abdominal CT demonstrated severe right hydronephrosis. Pelvic MRI showed a mass (~φ5 cm) in the urinary bladder wall that protruded into the lumen. TUR biopsy of the bladder tumor was SmCC. With laparoscopic nephrectomy/open ureterectomy, distal end (~10 cm) of the right ureter was tumorous and obstructed. The tumor invaded into the urinary bladder/peritoneum and was unresectable. The tumor of lower-end of ureter tumor was SmCC, showing neuroendocrine differentiation such as pseudo-rosette, positive Grimelius stain, and chromogranin A/NCAM/synaptophysin immunostaining. Proximal to this tumor, non-invasive UC spread superficially over entire length of the ureter to the renal pelvis. Abrupt transition from invasive SmCC to non-invasive UC was observed in the middle of the ureter. Post-operative adjuvant chemotherapy was discouraged due to senile dementia of the patient. The patient died nine months after the operation because of systemic progression of cancer.

(Hinyokika Kiyo 54 : 123-126, 2008)

Key words : Cytology, Neuroendocrine differentiation, Urothelial carcinoma, Ureter, Urinary bladder

緒 言 症 例

膀胱の小細胞癌 (small-cell carcinoma, SmCC) は膀胱原発悪性腫瘍全体の0.5%未満と少ない¹⁾。尿管原発の SmCC はさらに稀で、少数の報告があるに過ぎない²⁻⁶⁾。尿路発生腫瘍のうち、SmCC への分化を示すものは予後不良であり、尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) など他の組織像が混在していても臨床的に SmCC と同様に扱うべきとされる⁷⁾。筆者らは尿管に原発したと思われる神経内分泌分化を示す尿路上皮癌を経験した。尿管下部は膀胱・後腹膜に浸潤性に増殖する小細胞癌の組織像を示す一方、近位側は表層性に進展する非浸潤性の UC が尿管全長および腎盂に至るまでの尿路をおおっていた。UC の一部が神経内分泌分化を示したと考えられた。興味ある症例と考え文献的考察を加え報告する。

患者：73歳、女性
主訴：肉眼的血尿
既往歴・家族歴：特記すべきことなし
経過：2006年4月肉眼的血尿のため当科を受診した。尿細胞診にて、血性・炎症性背景にクロマチン増量を伴う N/C 比大なる小型の異型細胞が木目込状小集塊状に出現し (Fig. 1), SmCC の細胞像であったが一部の細胞には明瞭な核小体など非典型的な核所見も見られた。加えて異型の強い UC 細胞も多く見られた (not shown)。膀胱鏡にて右尿管の開口部付近に腫瘍を認め、右尿管は確認できなかった。腹部 CT にて右水腎症 (Fig. 2) を認めた。骨盤 MRI にて子宮右側から膀胱にかけて径約 5 cm の腫瘍を認め膀胱腔内に突出していた (Fig. 3)。TUR 上、右尿管部の腫瘍は膀胱外より隆起し、同部の生検にてびまん性に浸潤する SmCC の像を認めたが、微細顆粒状に増量したクロマチンなど典型的な SmCC の核所見には乏しかっ

* 現：大阪府立成人病センター泌尿器科

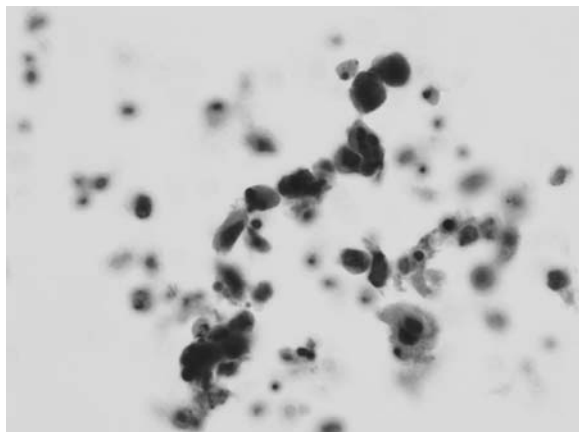


Fig. 1. Urine cytology. Smaller malignant cells in clusters with high N/C ratio and nuclear molding were observed against hemorrhagic/inflammatory Background. These cells were diagnosed as small cell carcinoma (Papanicolaou stain, $\times 400$).



Fig. 2. Abdominal CT scan. Note severe right hydronephrosis (arrow head).



Fig. 3. Pelvic MRI scan. Note an invasive tumor in the urinary bladder wall around right ureteral orifice, which protruded into bladder lumen (arrow head).

た。一方、腫瘍以外の膀胱壁は肉眼的に正常であり、すべての生検（三角部・後壁・頂部・前壁）にて悪性像は見られなかった。血清 neuron specific enolase 値は 12 ng/ml (≤ 10) であった。胸腹部精査の結果、他

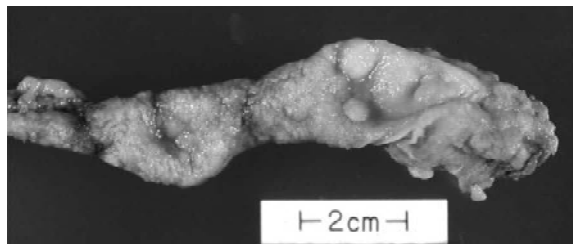


Fig. 4. Ureter resected with laparoscopic nephrectomy/open ureterectomy. Note that the distal end of the ureter (~ 10 cm) was tumorous and the lumen was occluded.

臓器原発 SmCC の尿管への転移は否定的であった。腹腔鏡下腎尿管摘除術（経腹膜到達法）に際し右卵巣・子宮は正常であり、臨床診断は膀胱への浸潤を伴う尿管癌（T4N0M0）と考えられた。右尿管腫瘍は膀胱・腹膜に浸潤し切除不能であった。切除尿管下端内腔は約 10 cm にわたり粗顆粒状に膨隆し閉塞していた（Fig. 4）。一方、腫瘍部から近位の尿管は腎盂に至るまで肉眼的に著変を見なかった。

尿管下部の腫瘍は尿管筋層・周囲脂肪組織に浸潤していた。TUR 生検と同様な、SmCC として非典型的な核所見を示す部分に加え、偽ロゼット・壊死（Fig. 5A）や、N/C 比が高く微細な核クロマチン増量や目立たない核小体など典型的な SmCC の核所見（Fig. 5B）を示す部分も見られた。クロモグラニン A、NCAM、シナプトフィジン（Fig. 5C）は局所的に陽性であった。グリメリウス染色も陽性であったが、核所見がより典型的 SmCC の部分で強陽性であった。一方、尿管の近位から腎盂にかけて非浸潤 UC が表層性に進展していたが、尿管の途中で浸潤性の SmCC と明瞭な境界を接する像が見られた（Fig. 6）。

手術の評価は非治癒的切除であり、一部に SmCC を伴った腫瘍であったことから化学療法を考慮したが、患者が認知症のため治療に協力が得られないと判断し術後補助療法の適応は見送られた。退院後緩和療法を続けていたが骨盤内に腫瘍が進展し、術後約 9 カ月で死亡した。

考 察

本例では尿管下部～膀胱は SmCC、尿管上部～腎盂は表層性に進展する非浸潤性 UC と 2 つの異なる組織型が見られた。過去の報告では、膀胱原発 SmCC の半分以上に UC を始めとする他の組織型腫瘍が混在し^{7,10)}、尿管原発 SmCC においても UC などが混在していた²⁻⁶⁾。本例では尿管途中で SmCC と UC が明かな境界を接していたが、膀胱 SmCC でも同様に SmCC と UC の衝突癌様の所見が報告されている⁸⁾。

本例は UC の一部が神経内分泌分化を示したと考

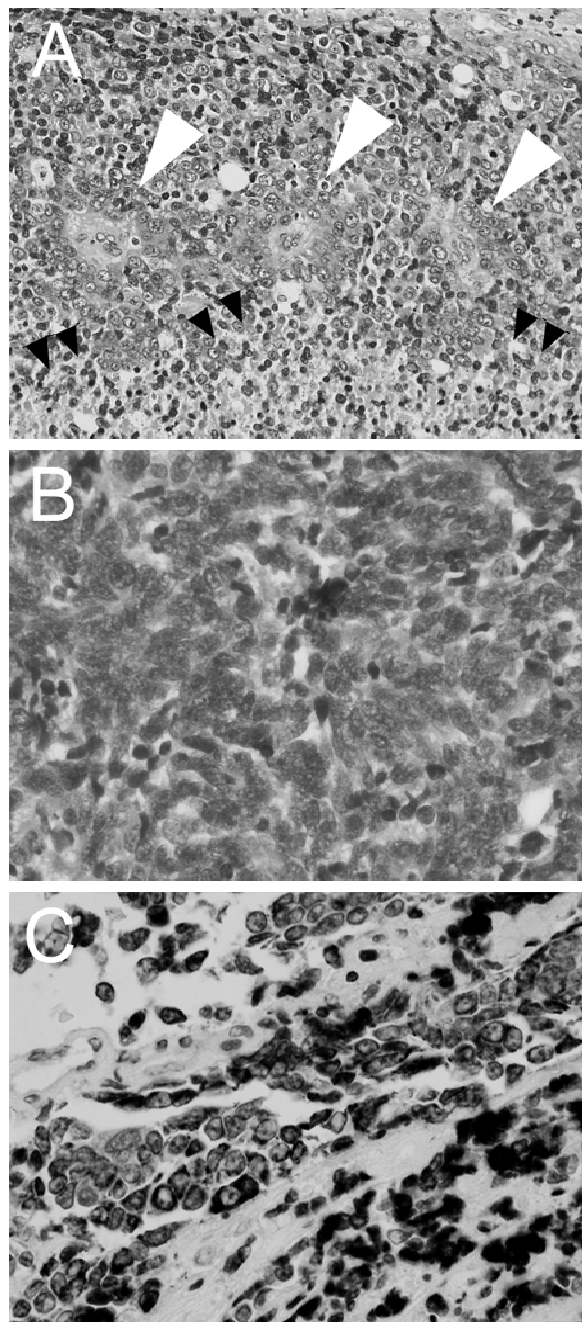


Fig. 5. Histologic appearance of the invasive ureter tumor. (A) Pseudo-rosette (arrow head) and necrosis (double arrow heads) were observed (H & E stain, $\times 200$). (B) In another area, typical nuclear findings of small cell carcinoma such as powdery chromatin were seen (H & E stain, $\times 400$). (C) Synaptophysin immunostaining was focally positive ($\times 400$).

えられた。その理由は、1. TUR 時、右尿管部の腫瘍は、膀胱外から隆起していると思われる所見であったこと、2. 尿管原発 UC が下部～膀胱で神経内分泌分化をきたしたと考える方が、膀胱/尿管下部発生 SmCC が尿管を逆行性に進展し表層性 UC になったと考えるよりは妥当と思われること、3. 浸潤性 SmCC と非浸潤性 UC が独立して発生し、尿管途中

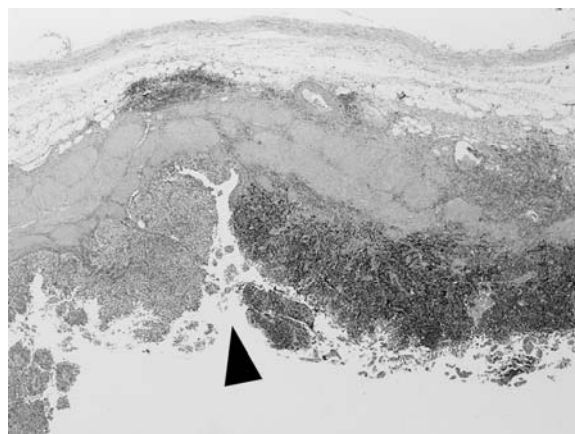


Fig. 6. In the middle of the resected ureter, discontinuous transition of invasive small cell carcinoma (right of the arrow head) and non-invasive surface-spreading urothelial carcinoma (left of the arrowhead) was identified (H & E stain, $\times 40$).

で衝突した可能性は否定はできないものの確率的に低いと考えられたことによる。

本例の右尿管は下部で閉塞していたため、尿中に出現した SmCC/UC 細胞は尿管の非浸潤性 UC からではなく膀胱内腔に突出した SmCC 由来と考えられた。にもかかわらず UC 細胞が尿中に出現した理由は、同部が核所見から非典型的な SmCC であり、また UC が神経内分泌分化をきたしたと解釈されたことから、UC としての生物学的特性をあわせ持っていた可能性も考えられた。

膀胱原発 SmCC の組織診と尿細胞診の結果を比較した報告において、純粋な SmCC および他組織型が混在した SmCC それぞれの成績を見ると、組織学的に純粋な SmCC では細胞診上も 47.3～100% が SmCC と診断された^{9,10)}のに対し、UC など他組織型が混在する SmCC では 29.0～83.3% が尿細胞診上 UC と診断されていた^{9,11)}。膀胱の SmCC と UC などの混合癌 2 例においても尿中に多数の UC 細胞が出現していた¹²⁾。組織学的に純粋な SmCC であっても尿細胞診では UC と判定されうる細胞が出現することがあり、特に SmCC と他組織型の混合腫瘍では高率に UC 細胞が出現する⁹⁻¹¹⁾。膀胱原発の純粋な SmCC と他組織型が存在する SmCC との間では予後に違いが見られない¹⁾ことから、臨床的には両者とも同様に扱うべきと考えられる。尿路系の SmCC は稀だが鑑別診断の 1 つとして考慮し、尿細胞診上、小型異型細胞が混在している可能性に注意する必要があると考えられた。

結 語

神経内分泌分化を示した尿管 UC の 1 例を報告した。尿管下部～膀胱は浸潤性の SmCC、尿管上部～

腎盂にかけては非浸潤性の表層性に進展する UC という部位により異なった組織像を示し、両者の間に明瞭な境界を認めた。腹腔鏡下腎尿管摘除術は非根治術に終わり術後生存は約 9 カ月と予後不良であった。

文 献

- 1) Blomjous CEM, Vos W, de Voogt HJ, et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **64** : 1347-1357, 1989
- 2) 酒井直樹, 小川毅彦, 石橋克夫, ほか : 尿管原発未分化小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **36** : 1455-1458, 1990
- 3) Tsutsumi M, Kamiya M, Sakamoto M, et al. : A ureteral small cell carcinoma mixed with malignant mesodermal and ectodermal elements : a clinicopathological, morphological and immunohistochemical study. *Jpn J Clin Oncol* **23** : 325-329, 1993
- 4) Kim TS, Seong DH and Ro JY : Small cell carcinoma of the ureter with squamous cell and transitional cell carcinomatous components associated with ureteral stone. *J Korean Med Sci* **16** : 796-800, 2001
- 5) 石川修平, 小山敏樹, 熊谷 章, ほか : SIADH 様の症状を伴った原発性尿管小細胞癌の 1 例. *日泌尿会誌* **95** : 725-728, 2004
- 6) Chang CYM, Reddy K, Chorneyko K, et al. : Primary small cell carcinoma of the ureter. *Can J Urol* **12** : 2603-2606, 2005
- 7) Algaba F, Sauter G and Schoenberg MP : Small cell carcinoma. In : *World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the urinary system and male genital organs.* Edited by Ebel JN, Sauter G, Epstein, JI et al. : pp 135-136, IARC press, Lyon, 2004
- 8) Mills SE, Wolfe JT III, Weiss MA, et al. : Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder : a light-microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* **11** : 606-617, 1987
- 9) van Hoeven KH and Artymyshyn RL : Cytology of small cell carcinoma of the urinary bladder. *Diagn Cytopathol* **14** : 292-297, 1996
- 10) Ali SZ, Reuter VE and Zakowski MF : Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* **79** : 356-361, 1997
- 11) Acs G, Gupta PK and Baloch ZW : Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* **23** : 92-96, 2000
- 12) Yamaguchi T, Imamura Y, Shimamoto T, et al. : Small cell carcinoma of the bladder. *Acta Cytol* **44** : 403-409, 2000

(Received on April 11, 2007)
(Accepted on August 6, 2007)