

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

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 内藤克輔教授)

山口 史朗, 石津 和彦, 藤川 公樹, 河村 英文
大見千英高, 小西 基彦, 内藤 克輔

清水泌尿器科

清 水 芳 幸

山口大学医学部第1病理学教室 (主任: 石原得博教授)

星 井 嘉 信

山口大学医学部附属病院病理部 (主任: 石原得博教授)

高 橋 睦 夫

COMBINED TREATMENT WITH CDDP AND RADIATION EFFECTIVE AGAINST NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Shiro YAMAGUCHI, Kazuhiko ISHIZU, Kouki FUJIKAWA, Hidefumi KAWAMURA,

Chietaka OHMI, Motohiko KONISHI and Katsusuke NAITO

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

Yoshiyuki SHIMIZU

From Shimizu Urological Clinic

Yoshinobu Hoshii

From 1st Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine

Mutsuo TAKAHASHI

From Section of Clinical Pathology, Yamaguchi University Hospital

A case of neuroendocrine carcinoma (small cell carcinoma) of the urinary bladder is presented. A 76-year-old man complaining of dysuria visited our clinic on October 31, 1997. On physical examination, a huge mass was palpable in the lower abdomen. Abdominal and pelvic computed tomographic (CT) scan revealed a huge mass, 6.7×6.0 cm in size, with extravesical extension in the anterior wall of the urinary bladder and no metastatic lesions. Percutaneous biopsy of the tumor revealed undifferentiated neuroendocrine carcinoma. The value of serum neuron specific enolase (NSE) was 220 ng/ml (normal range: 0-10 ng/ml). Twenty days after the first CT scan, the tumor had grown to be 12.5×11.0 cm in size. He was treated with combination therapy of systemic cisplatin and external pelvic radiation and then achieved complete remission on CT scan and biopsy. The value of serum NSE was normalized. Four months later, abdominal CT scan revealed a huge metastatic lesion in the paraaortic and parahepatic regions, but, no local recurrence in the bladder. The value of serum NSE was 240 ng/ml. He was treated with 4 cycles of systemic combination therapy of cisplatin and etoposide. He achieved partial remission (regression rate: 77%) on CT scan after completion of the first 2 cycles, but the tumor showed rapid re-growth and he died of cancer 1 month later despite another 2 cycles. These combination therapies were effective against neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder, although, the duration of the effect was short.

(Acta Urol. Jpn. 45: 489-492, 1999)

Key words: Neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Urinary bladder

緒 言

膀胱原発神経内分泌癌は、膀胱腫瘍の0.5~1.0%を

占める比較的稀な疾患である¹⁾ 医学中央雑誌を基にしてわれわれが調べ得たかぎりでは、本邦での報告例は55例である。その治療は発生学的見地から膀胱移行

上皮癌に準じた治療法²⁾あるいは形態学的見地から肺小細胞癌に準じた治療法³⁾が行われている。しかし、症例の多くは進行癌として発見されるため予後は不良で⁴⁾、一定の治療法は確立されていない。今回、われわれは CDDP 併用放射線療法および EP 療法が共に短期間ではあるが、奏効した膀胱原発神経内分泌癌の 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：76歳，男性

主訴：排尿痛

家族歴：特記することなし

既往歴：1983年，胃癌に対し胃部分切除術

現病歴：1997年10月21日より排尿痛を認め、近医受診。尿検査にて顕微鏡的血尿を認めたため、10月31日に当科紹介受診し11月7日に入院した。

入院時現症：下腹部に膨隆を認め、触診にて圧痛を伴う手拳大の腫瘤を皮下に認めた。

入院時検査所見：尿検査にて、赤血球40～50個/hpf、白血球10～20個/hpfを認めた。尿細胞診は class V であった。

血液生化学検査にて、LDH は 466 IU/l と、フィブリノーゲンは 598 mg/dl と上昇し、赤沈は 36 mm/1 hr, 66 mm/2 hrs と亢進していた。尿細胞診にて神経内分泌癌を疑う所見を認めたため血清 Neuron specific enolase 値（以下 NSE）を測定したところ 220 ng/ml（正常値 0～10 ng/ml）と異常高値を示した。他の血液一般、血液生化学検査では異常所見は認められなかった。

膀胱鏡検査：膀胱頂部から前壁にかけて一部壊死を伴う広基性非乳頭状腫瘍を認めた。

画像所見：DIP では、上部尿路の異常は認められなかった。

11月5日の骨盤部 CT scan にて膀胱前壁に 6.7×6.0 cm の内部不均一に造影される壁外へ浸潤する腫瘤を認めた。腹部 骨盤部 CT scan, 胸部X線、および骨シンチグラフィーでは、転移を示唆する所見は認められなかった。

病理組織学的所見：超音波ガイド下経皮的膀胱腫瘍生検では、胞体の乏しい未分化の腫瘍細胞が充実性に増生していた (Fig. 1)。腫瘍細胞は NSE, Chromogranin A, synaptophysin 染色では陰性であったが、Leu 7 染色では一部の腫瘍細胞が陽性であった。細胞形態と血清 NSE 値の上昇および画像所見より、膀胱原発神経内分泌癌、臨床病期分類 T4N0M0 (stage IV) と診断した。

入院後経過：11月24日に乏尿となり腹部・骨盤部 CT scan にて両側腎盂・腎杯の拡張を認めたため、

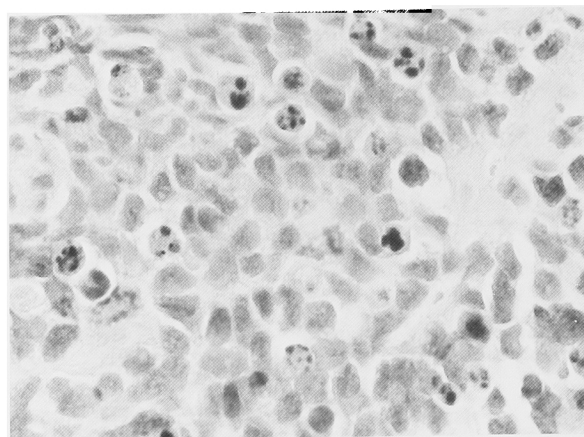


Fig. 1. Histopathological examination of biopsy specimen revealed undifferentiated neuroendocrine carcinoma (H & E, reduced from ×400).

両側腎瘻造設術を施行した。また、腫瘍が 11.0×12.5 cm と、20日前と比較して著明に増大していた (Fig. 2A)。1997年11月27日から1998年1月22日まで CDDP 70 mg/m² を第1日目に点滴静注し、翌日より全骨盤腔に 180 cGy/day の Linac 照射を2週間行うことを1サイクルとした CDDP 併用放射線療法^{5,6)}を3コース施行した。治療開始後より血清 NSE

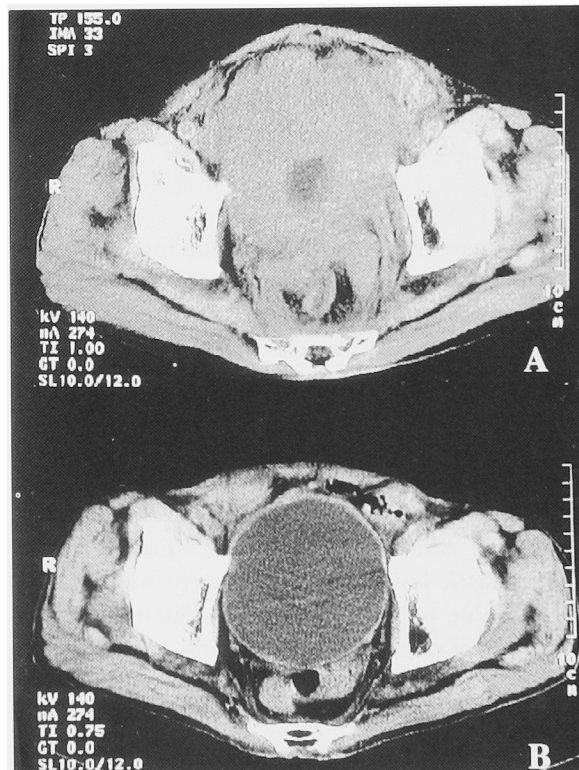


Fig. 2. A: Pelvic CT scan shows a rapid progression of the bladder tumor to 12.0×11.0 cm in size for 20 days. B: Pelvic CT scan shows complete remission of bladder tumor by combination therapy of systemic administration of cisplatin and external pelvic radiation.

Table 1. Results of neuroendocrine carcinoma reported in Japan

Stage	No. of Cases	Treatment								Prognosis			
		SC	IAC	RC	PC	Rad	IVC	None	NE	AWD	DOD	NED	NE
2	4	2	0	1	3	0	0	0	0	0	1	3	0
3	11	3	3	3	5	3	1	1	0	1	4	5	1
4	19	8	3	11	3	7	0	0	1	2	13	2	2
NE	21	6	3	8	8	2	1	0	2	2	9	4	6
Total	55	19	9	23	19	12	2	1	3	5	27	14	9

SC: systemic chemotherapy, IAC: intraarterial chemotherapy, RC: radical cystectomy, PC: partial cystectomy, Rad: radiation therapy, IVC: intravesical chemotherapy, AWD: alive with disease, DOD: died of disease, NED: no evidence of disease, NE: no evaluation.

値は急速に正常化した。2月16日の腹部 骨盤部 CT scan では膀胱壁の軽度な肥厚を認めるのみで (Fig. 2B), 膀胱鏡検査でも明らかな腫瘍は認めなかった。膀胱多箇所生検および腫瘍の存在した部位の TUR 標本では腫瘍細胞は認められず, 尿細胞診は class II となった。以上の所見より治療効果は pathological CR と判定し, 1998年3月14日に退院した。

同年5月16日に食思不振にて当科再入院した。腹部 CT scan にて, 肝臓前面, 脾臓後面および腹部大動脈周囲に多数の遠隔転移巣と左腎の腎盂 腎杯の拡張を認めた。しかし, 膀胱内に腫瘍の再発は認めなかった。再入院時の血清 NSE 値も 240 ng/ml と再上昇していた。左腎瘻造設術施行後, 5月26日より etoposide 70 mg/body, CDDP 20 mg/body の5日間連続点滴静注を1サイクルとし EP 療法^{3,7)}を3週間毎に4サイクル施行した。3サイクル開始前の腹部 骨盤部 CT scan では, 大動脈周囲の腫瘍は77%縮小し, 血清 NSE 値も 5.9 ng/ml と正常化した。しかし, EP 療法4サイクル終了時での腹部 骨盤部 CT scan にて100%の腫瘍の増大を認め, 血清 NSE 値も 110 ng/ml と再上昇し, 1998年9月4日に死亡した。

考 察

膀胱原発神経内分泌癌は, 比較的稀な疾患で, 本邦での報告例は自験例を含め55例である。平均年齢は, 67歳, 男性に多く発生 (男性: 女性=43: 11) している (Table 1)。

その発生については, 1) neural crest origin の細胞迷入, 2) 正常膀胱粘膜内に存在する neuroendocrine cell stem cell の癌化, および 3) 化学移行上皮内の multipotential epithelial reserve cell の癌化説が考えられている^{1,8)} 最近, 膀胱原発神経内分泌癌は移行上皮癌や腺癌を合併して存在することなどより multipotential epithelial reserve cell の癌化説が有力となっている¹⁾ 自験例では, 移行上皮癌や腺癌を合併しておらず, multipotential epithelial reserve cell の癌化説を支持するものではなかった。

膀胱原発神経内分泌癌は診断時の70%が T3,

16.3%が T4 と進行癌で発見され, さらに経過中80%が転移を認め, 2年生存率は19.8%との報告^{4,8)}がある。本邦報告例でも評価可能例34例中30例 (88.2%) が進行癌で発見されていた (Table 1)。自験例でも診断時にすでに T4 と進行しており, さらに治療開始前の20日間に急速に増大していた。

膀胱原発神経内分泌癌は, 進行癌として発見される症例が多く, 予後が不良であるため, 外科的治療, 化学療法および放射線療法による集学的治療法が施行されているが, 確立した治療法はない。Holmäng ら⁹⁾ は, 放射線療法に加え, 外科的治療を施行した方が治癒しうると報告しているが, Mackey ら¹⁰⁾ は106例の文献的検討より, 膀胱全摘除術よりも CDDP を中心とした化学療法の方が予後が良好であると報告している。外科的治療以外では, 発生母地が移行上皮である点から膀胱移行上皮癌の治療に準じた M-VAC 療法や放射線療法を施行し, 有効であったとの報告²⁾がある。一方, 細胞形態学的見地から肺小細胞癌に準じた EP 療法を施行し, 有効であったとの報告³⁾もある。しかし, 治療により一時的に腫瘍は縮小するも治癒し得ない症例が多い^{11,12)} 本邦での治療法は, 膀胱全摘除術が23例と一番多く, ついで, 膀胱部分切除術, 全身化学療法が19例であった。しかし, 癌死症例が評価可能症例46例中27例 (65.8%) と高率であり治療したのにもかかわらず, 予後不良であった (Table 1)。自験例は膀胱移行上皮癌の治療に準じた CDDP 併用放射線療法および肺小細胞癌に準じた EP 療法を施行し, 共に有効であったが, 治療効果持続期間は短期間であった。本症例では, 今回の治療効果より考えると, まず最初に全身化学療法である EP 療法に放射線療法を併用した方が, 長期生存が得られたのではないかと反省させられた。

結 語

CDDP 併用放射線療法および EP 療法が共に短期間ではあるが, 奏効した膀胱原発神経内分泌癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 今村正明, 水谷陽一, 吉田 修, ほか: 膀胱原発小細胞癌の2例. 泌尿紀要 **42**: 595-599, 1996
- 2) Oblon DJ, Parsons JT, Wajsman Z, 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
- 3) Davis MP, Murthy MSN, Minton JP, et al.: Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. *J Urol* **142**: 817, 1989
- 4) Abbas F, Civantos F, Soloway MS, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 5) Shipley WU, Prout GR, Hafermann MD, et al.: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* **258**: 931-935, 1987
- 6) 山本光孝, 大場一生, 内藤克輔, ほか: 進行性膀胱癌に対する術前補助療法の臨床的意義. 西日泌尿 **59**: 299-303, 1997
- 7) Reboul F, Brewer Y, Taulelle M, et al.: Concurrent cisplatin, etoposide, and radiotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **35**: 343-350, 1996
- 8) 中達弘能, 岸本大輝, 香川 征, ほか: 膀胱原発神経内分泌癌の1例. 西日泌尿 **58**: 1034-1036, 1996
- 9) Holmång S, Borghede G and Johansson SL: Small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* **153**: 1820-1822, 1995
- 10) Mackey JR, Au HJ, Venner P, et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical therapeutic factors associated with survival. *J Urol* **159**: 1624-1629, 1998
- 11) Cheng M, Nicholason A, Kirby RS, et al.: Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* **39**: 504-507, 1992
- 12) Remick SC, Hafez GR and Carbone PP: Extrapulmonary small cell carcinoma: a review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine* **66**: 457-471, 1987

(Received on February 4, 1999)

(Accepted on May 21, 1999)