

膀胱小細胞癌の3例

波多野浩士¹, 川村 憲彦^{1*}, 角田 洋一^{1*}, 福原慎一郎^{1*}
 高田 剛¹, 原 恒男¹, 山口 誓司^{1**}, 足立 史郎²
¹市立池田病院泌尿器科, ²市立池田病院病理診断科

THREE CASES OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Koji HATANO¹, Norihiko KAWAMURA¹, Yoichi KAKUTA¹, Shinichiro FUKUHARA¹,
 Tsuyoshi TAKADA¹, Tsuneo HARA¹, Seiji YAMAGUCHI¹ and Shiro ADACHI²

¹The Department of Urology, Ikeda Municipal Hospital

²The Department of Pathology, Ikeda Municipal Hospital

We report three cases of small cell carcinoma of the urinary bladder. Case 1: A 69-year-old man showed microscopic hematuria during follow up of prostate cancer of stage D2. The patient was diagnosed with small cell carcinoma of the urinary bladder at the stage of pT2N0M0. Complete remission was achieved by three courses of chemotherapy consisting of irinotecan and carboplatin. The patient was died by prostate cancer 16 months after the chemotherapy. Case 2: An 83-year-old woman presented with macroscopic hematuria. The patient was diagnosed with small cell carcinoma of the urinary bladder at the stage of pT2N0M0 and partial cystectomy was performed. The patient has been alive without any evidence of tumor recurrence at 6 months after surgery. Case 3: An 84-year-old man presented with macroscopic hematuria. The patient was diagnosed with small cell carcinoma of the urinary bladder at the stage of cT3bN0M1 with multiple liver metastases. Complete remission was achieved by three courses of chemotherapy consisting of etoposide and carboplatin.

(Hinyokika Kyo 54 : 297-300, 2008)

Key words : Small cell carcinoma, Urinary bladder

緒 言

膀胱小細胞癌の発生頻度は全膀胱悪性腫瘍の0.35～0.7%¹⁾とされ、稀な疾患である。今回われわれは膀胱小細胞癌の3例を経験したので報告する。

症 例

患者1 : 69歳, 男性

主訴 : 顕微鏡的血尿

既往歴 : 1983年胆石・胆嚢摘出術, 2002年大腸癌・右半結腸切除術

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 他院にて, 1992年膀胱癌 (CIS) に対してBCG 膀胱内注入療法を施行, 2002年まで再発を認めなかった。2004年7月, PSA 9,000 ng/mlを指摘され, 当科を受診した。前立腺生検の結果は低分化型腺癌であった。多発骨転移を認め, 前立腺癌 stage D2の診断のもと, 内分泌療法を行った。2005年4月, 顕微鏡的血尿を認めた。この時点でPSAは349.5 ng/ml

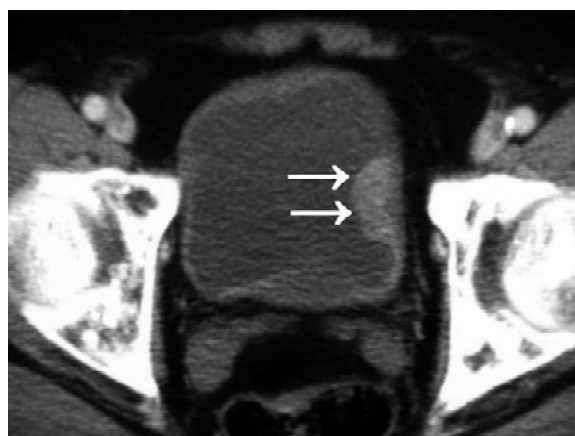


Fig. 1. Computed tomography revealed a tumor in the left lateral wall of the urinary bladder.

であった。尿細胞診陽性であり, 膀胱鏡にて左側壁に非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

臨床経過 : CTにて膀胱左側壁に直径2.5×1.0 cm大の腫瘍を認めた (Fig. 1)。2005年4月, TURBTを施行した。病理組織像は, HE染色にてクロマチンに富む類円形, 紡錘形の核を持ち細胞質の乏しい腫瘍細胞が充実性に増殖する像を呈し (Fig. 2), 免疫組織染

* 現 : 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

** 現 : 大阪府急性期・総合医療センター泌尿器科

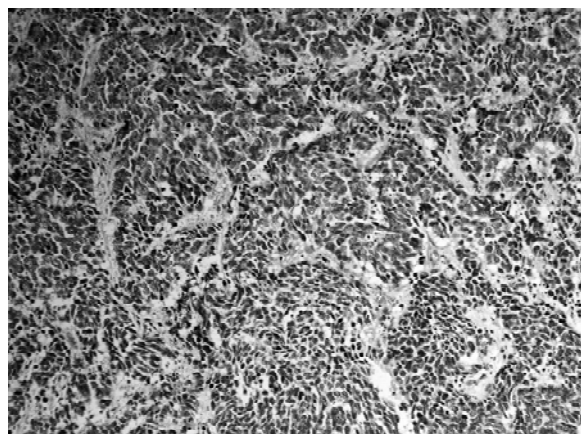


Fig. 2. Histopathological examination of the TUR-Bt specimen revealed small cell carcinoma which is characterized by cells with high nuclear-to-cytoplasmic ratio.

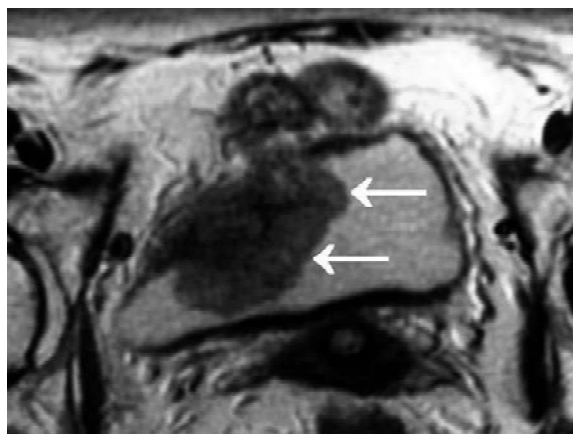


Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance imaging showed a tumor in the right lateral wall of the urinary bladder.

色にて synaptophysin, chromogranin A が陽性を呈する小細胞癌が大半であり、筋層浸潤を認めた。PSA 染色は陰性であった。また、一部に TCC, G2>G3 を認めた。膀胱小細胞癌 pT2N0M0 の診断のもと、irinotecan+carboplatin による化学療法を 3 コース施行した。CT にて膀胱腫瘍は消失し、腫瘍の残存の確認のために TUR を施行したところ残存腫瘍を認めず、complete remission (CR) を得た。膀胱小細胞癌の再発を認めなかったが、化学療法終了16カ月後の2006年12月、前立腺癌の悪化のため死亡した。

患者2：83歳、女性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：高血圧、白内障

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2005年8月より排尿時痛を自覚し、近医にて膀胱炎と診断され加療された。2006年夏頃より肉眼的血尿を認めた。同年11月膀胱鏡にて非乳頭状広基性腫瘍を認め、同年12月当科紹介となった。

臨床経過：MRI にて膀胱右側壁に直径 4.5×3.0 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 3)。2006年12月 TURBT を施行。病理診断では、免疫組織染色にて synaptophysin 陽性を呈する小細胞癌が大半であり筋層浸潤を認めた。また、一部に TCC, G3 を認めた。膀胱小細胞癌 pT2N0M0 の診断にて、2007年2月膀胱部分切除術を施行、病理診断にて残存腫瘍を認めなかった。術後6カ月再発転移を認めない。

患者3：84歳、男性

主訴：無症候性肉眼的血尿

既往歴：十二指腸潰瘍

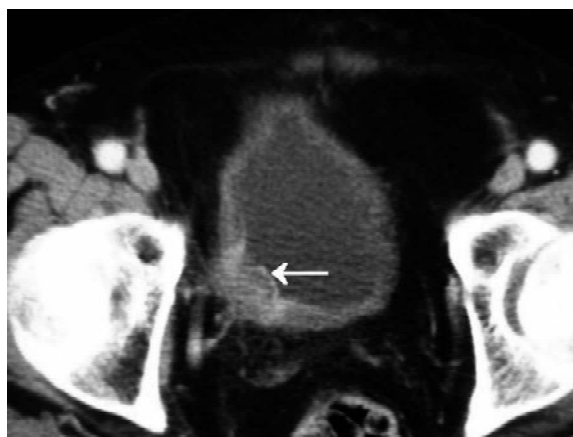
家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年2月、無症候性肉眼的血尿を自覚。膀胱タンポナーデとなり当科緊急入院となった。

臨床経過：2007年2月、膀胱右側壁に非乳頭状広基



a



b

Fig. 4. Computed tomography images of the bladder tumor before treatment (a) and after chemotherapy (b).

性腫瘍を認め、TURBT を施行した。病理診断では、免疫組織染色にて synaptophysin, chromogranin A が陽性を呈する小細胞癌が大半であり筋層浸潤を認めた。また、一部に TCC, G3 を認めた。CT では膀胱

右側壁に直径 5.6×3.0 cm の腫瘍を認め (Fig. 4a), MRI にて周囲脂肪組織への浸潤を認めた. また, CT にて最大で直径 1.5 cm 大の多発肝転移を認めた. 膀胱小細胞癌 cT3bN0M1 の診断のもと, etoposide + carboplatin による化学療法を 3 コース施行した. CT にて肝転移は消失し, 膀胱腫瘍は直径 2.0 cm 大に縮小した (Fig. 4b). 腫瘍の残存の確認のために TUR を施行したところ, 残存腫瘍を認めなかった. さらに etoposide + carboplatin による化学療法を 1 コース追加し, 現在経過観察中である.

考 察

膀胱小細胞癌は1981年に Cramer ら²⁾により肺の小細胞癌にきわめて類似した病理学的所見を有する癌として報告された. 膀胱小細胞癌の発生頻度は全膀胱悪性腫瘍のうち0.35~0.7%¹⁾とされており稀な疾患である.

膀胱小細胞癌の本邦報告例は, われわれが調べた限りでは自検例を含めて66例が報告されている (Table 1). 年齢は29~84歳 (平均66.3歳). 性別は男性51例, 女性15例と男性に多かった. 主訴は血尿が多

く見られた. 診断時に病期が明らかであった57例中, 病期Ⅰの症例は2例のみであり, ほとんどの症例が病期Ⅱ以上の浸潤癌として発見された. 自検例においても3例とも病期Ⅱ以上の浸潤癌であった.

膀胱小細胞癌の発生機序に関しては諸説報告され, 1) 尿路上皮に存在する multipotential stem cell の癌化³⁾, 2) 尿路上皮内に存在する neuroendocrine cell の癌化²⁾, 3) 粘膜下の neuroendocrine cell の癌化⁴⁾などが挙げられる. 現在では, 1) の multipotential stem cell の癌化説が有力であると考えられている⁵⁾. 膀胱小細胞癌は移行上皮癌などの他の癌成分の混在例が多く⁶⁾, 本邦報告例においては30例 (45.5%) に他の癌成分の混在を認めた (Table 1). 自検例においても3例ともに移行上皮癌の混在を認めた.

治療としては, 手術療法, 化学療法, 放射線療法を含めた集学的治療が行われるが, 症例数が限られており, 治療法は確立していない.

化学療法は転移を有する症例や, 限局例にも手術療法, 放射線療法と併用して用いられ, 肺小細胞癌に準じて, etoposide + cisplatin による化学療法が行われることが多い⁷⁾. 近年, irinotecan + cisplatin による化学療法の有用性が肺小細胞癌において報告され⁸⁾, 膀胱小細胞癌においても用いられ, CR を得た症例が報告された⁹⁾. これをうけて, 症例1では irinotecan を用いたレジメンにて治療した. 現在, 肺癌診療ガイドラインでは肺小細胞癌に対する化学療法として, etoposide + cisplatin を推奨グレードA, irinotecan + cisplatin を推奨グレードBとしており¹⁰⁾, 症例3においては etoposide を用いたレジメンにて治療した. 膀胱小細胞癌においては, etoposide と irinotecan のどちらを first line として用いるべきかを結論づけるだけのまとまった報告はない. 一方, 肺小細胞癌においては, etoposide + carboplatin が, etoposide + cisplatin と同等の治療成績が得られるとされており¹¹⁾, carboplatin を用いたレジメンは cisplatin を用いたレジメンのように大量の輸液を要しないこともあり, 特に高齢者において有用であると考えられる.

膀胱限局例においては, 膀胱全摘除術により長期生存を得た症例が報告されている¹⁾. さらに, 膀胱全摘と組み合わせ neoadjuvant¹²⁾ あるいは adjuvant の化学療法の有用性が示唆されている¹³⁾. また, 膀胱部分切除術により長期生存を得た症例も報告されており³⁾, 症例によっては治療オプションとなり得ると考えられた. 症例2においては高齢であったこと, 患者の希望が強かったことから膀胱部分切除術を選択した.

膀胱小細胞癌の1, 3, 5年生存率は, それぞれ, 56, 23, 16%と報告されており, その長期予後は厳しい⁶⁾. 本邦報告例においても, 12カ月の平均観察期間

Table 1. Clinical characteristics of 66 small cell carcinoma of the urinary bladder cases reported in Japan

年 齢	29-84歳 (平均66.3歳)	
性 別	男 51例, 女 15例	
主 訴		
血 尿	58例	87.9%
頻 尿	3 例	4.5%
排尿時痛	2 例	3.0%
その他	3 例	4.5%
病期 (57例中) UICC, 2002		
Ⅰ	2 例	3.5%
Ⅱ	13例	22.8%
Ⅲ	24例	42.1%
Ⅳ	18例	31.6%
他の癌成分あり (重複含む)	30例	45.5%
移行上皮癌	25例	37.9%
腺 癌	5 例	7.6%
扁平上皮癌	3 例	4.5%
その他	2 例	3.0%
治療 (重複含む)		
膀胱全摘	43例	65.2%
全身化学療法	43例	65.2%
放射線治療	18例	27.3%
動注化学療法	10例	15.1%
膀胱部分切除	8 例	12.1%
膀胱内注入療法	1 例	1.5%
TUR のみ	1 例	1.5%
予 後		
癌死	29例 (43.9%)	
観察期間 (0-60カ月, 平均12カ月)		

において29例 (43.9%) が癌死していた。自検例においても、症例2, 3については引き続き嚴重に経過観察する予定である。

結 語

膀胱小細胞癌の3例を報告した。膀胱小細胞癌は診断時、すでに浸潤癌であることが多い。予後は不良とされており、集学的治療を要する。化学療法としては、肺小細胞癌に準じたレジメンが用いられる。

本論文の要旨は、第199回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: the Mayo Clinic experience. *Cancer* **103**: 1172-1178, 2005
- 2) Cramer SF, Akikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 3) Podesta AH and True LD: Small cell carcinoma of the bladder: report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* **64**: 710-714, 1989
- 4) 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
- 5) Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, et al.: Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* **166**: 1533-1539, 2005
- 6) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* **101**: 957-962, 2004
- 7) 平井耕太郎, 佐野 太, 喜多かおる, ほか: Etoposide, carboplatin, 外照射併用療法の奏功した膀胱原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **51**: 635-638, 2005
- 8) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346**: 85-91, 2002
- 9) 船橋 亮, 山田哲夫, 村山鐵郎: CPT-11 と CDDP による Neo-adjuvant 化学療法を施行した膀胱原発小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **53**: 129-132, 2007
- 10) 藤村重文, 福岡正博, 有吉 寛, ほか: EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 日本肺癌学会編. 第2版. pp 181-191, 金原出版, 東京, 2005
- 11) Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al.: Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **17**: 3540-3545, 1999
- 12) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective view of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* **172**: 481-484, 2004
- 13) Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, et al.: Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern California experience. *J Urol* **174**: 93-96, 2005

(Received on August 8, 2007)

(Accepted on November 5, 2007)