

症例報告

膀胱原発小細胞癌の1例

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

鳥本 一 匡¹, 細川 幸 成, 岸野 辰 樹, 小野 隆 征,
上 甲 政 徳, 平 田 直 也², 百 瀬 均

(¹ 現, 奈良県立医科大学泌尿器科学教室,

² 現, 高の原中央病院泌尿器科)

A CASE OF PRIMARY SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

KAZUMASA TORIMOTO¹, YUKINARI HOSOKAWA,
TATSUKI KISHINO, TAKAMASA ONO, MASANORI JOKO,
NAOYA HIRATA², HITOSHI MOMOSE

Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

(¹ Department of Urology, Nara Medical University in present,

² Department of Urology, Takanojima Central Hospital in present)

Received May 18, 2001

Abstract: A 58-year-old man presented to the Department of Internal Medicine at his local hospital with gross hematuria and miction pain. He was referred to our department because of suspected bladder cancer. Urethrocystoscopy revealed a broad-base nodular mass which was 3 cm in diameter on the anterior wall of the bladder, as well as small papillary masses all over the bladder mucosa. After the clinical diagnosis of cT3aN0M0 was established, TUR-biopsy was performed and pathological examination showed a mixture of small cell carcinoma (SCC), which was \geq T2, and transitional cell carcinoma (TCC), which was G3, pT1a. After one course of M-VAC as neoadjuvant therapy, radical cystourethrectomy was performed. Pathological examination revealed that the SCC was pT2N0M0 and the TCC was G3, pT1a. Two courses of EP therapy were given postoperatively as adjuvant therapy, but he had the local relapse and the metastases to liver, lumbar spine, iliac bone, and lung after eight months following the operation. Then one course of EP therapy was given performed; however, it was not effective. He died from cachexia thirteen months after the operation.

Key words: bladder tumor, small cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma

緒 言

小細胞癌は、様々な臓器に発生することが知られている。特に肺小細胞癌の頻度は高く、多くの症例において

発見時にはすでに進行しており、予後は不良である。一方、膀胱原発の小細胞癌の発生率は膀胱癌の1%未満と稀である¹⁾。今回我々は、膀胱原発小細胞癌の1症例を経験したので報告する。

症 例

主 訴：肉眼的血尿，排尿時痛。

家族歴：父親に高血圧。

既往歴：48歳より，高血圧，痛風，高脂血症，胃ポリープにて加療中。

嗜好歴：タバコ1日30本×38年間。

現病歴：1999年4月頃より，排尿時痛と共に肉眼的血尿が出現したため，同年5月21日近医内科を受診。膀胱癌の疑いで同年6月1日当科へ紹介された。

初診時現症：特記すべきことなし。初診時検査所見：尿沈渣にてRBC 10-19個/hpf，WBC 1-4個/hpf。末梢血，血液生化学検査では，GOT，GPT，総コレステロール値の軽度上昇以外に異常所見なし。尿道膀胱鏡にて，前壁に径3cmの広基性結節状腫瘍，膀胱粘膜全体に微細な乳頭状変化を認めた。尿細胞診：class V。N/C比が高い小型腫瘍細胞を認めた。

骨盤腔CT，MRI (Fig. 1)にて腫瘍の筋層浸潤が疑われた。排泄性尿路造影上，上部尿路に異常は認めず，他に胸部・腹部CT，骨シンチを行った結果，臨床診断を膀胱腫瘍 T3aN0M0とした。

1999年6月30日経尿道的膀胱腫瘍生検を行い，病理診断は小細胞癌(以下 Small cell carcinoma : SCC) (Grimelius 染色：弱陽性，免疫組織化学染色：NSE，Chromogranin-A，Keratinにて陽性)pT2以上と移行上皮癌(以下 Transitional cell carcinoma : TCC)，G3，pT1aの混在性腫瘍であった。術前化学療法としてM-

VAC療法を原法に従って1コース施行したところ，尿道膀胱鏡にて結節状腫瘍は縮小，粘膜全体に認めた微細乳頭状腫瘍は大幅に減少し，また，CT上でも腫瘍径が3cmから2cmに縮小したことが確認され，治療効果判定では縮小率55.6%，PRであった。尚，CTではT3aとT2を区別するのは不可能であり，T分類に関してDown stagingを得られたか否かは不明であった。1999年8月18日根治的膀胱尿道全摘除術，回腸導管造設術を行った。

病理組織所見：HE染色像では，結節状腫瘍の細胞は，小型類円形でN/C比の高い濃縮した核を持ち，充実性に増殖しており，一部にロゼット状配列も認められた (Fig. 2)。また，他の膀胱粘膜には移行上皮癌 (Fig. 3)，上皮内癌が散在していた。尿道に腫瘍細胞は存在しなかった。結節状腫瘍は，Grimelius染色にて好銀性顆粒が少数認められ，免疫組織化学染色にてNSE，Chromogranin A (Fig. 4)，Synaptophysin，Epithelial membrane antigen (EMA)，Keratinは陽性，S-100とACTHは陰性であった。電子顕微鏡での観察も試みたが，電子顕微鏡レベルでの細胞の損傷が高度であったため神経内分泌顆粒を見出すことはできなかった。以上より，SCC，pT2N0M0，および，TCC，G3，pT1aの混在性腫瘍と診断した。

治療切除を施行し得たと考えられたが，本症例の予後を規定するのは筋層浸潤を認めた小細胞癌の再発であると考え，術後補助療法として肺小細胞癌に準じてEP療法²⁾ (Etoposide：100 mg/m² Day1, 3, 5，Carboplatin：

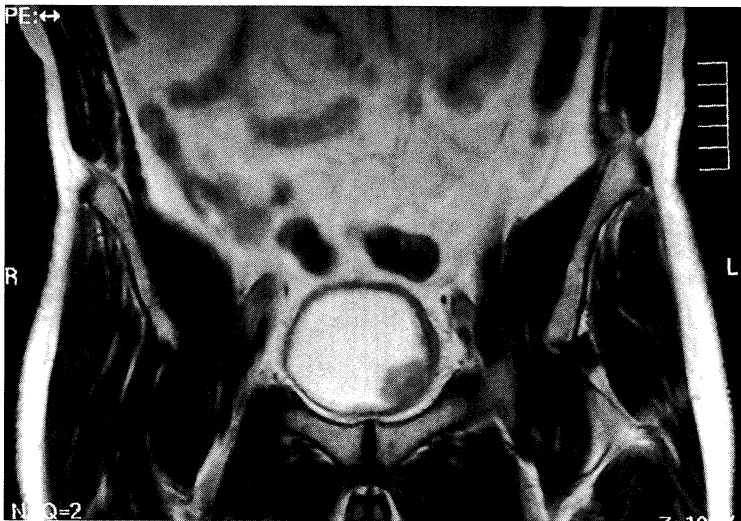


Fig. 1. Pelvic MRI : A broad-based nodular mass, which was 2 cm in diameter, was revealed and its invasion of the muscle layer of bladder wall was suspected.

300mg/m² Day1)を2コース施行した。副作用として、顔面紅潮、嘔気、食欲低下、骨髄抑制、脱毛を認めたがいずれも軽度で、肝・腎への明らかな障害はなかった。

2000年5月(術後8ヶ月目)肛門周囲に疼痛が出現、直腸指診にて直腸下部前壁に硬結、著明な圧痛を認め、CTにて同部に4cm大の腫瘍、および、直腸周囲にリンパ節腫大を確認、小細胞癌の局所再発と考えられた。また、

同時期に行った検査にて、多発性肝転移、肺転移、腰椎・腸骨転移を認めた。再度、EP療法を1コース施行したが、治療効果判定はNCで、骨髄抑制は以前に行った2コースよりも高度で、血小板輸血と約2週間にわたるG-CSF製剤の投与を要した。小細胞癌に対してEP療法を明らかに凌駕する全身化学療法が認められていないこと、また、多発転移のため、小細胞癌に対する効果が

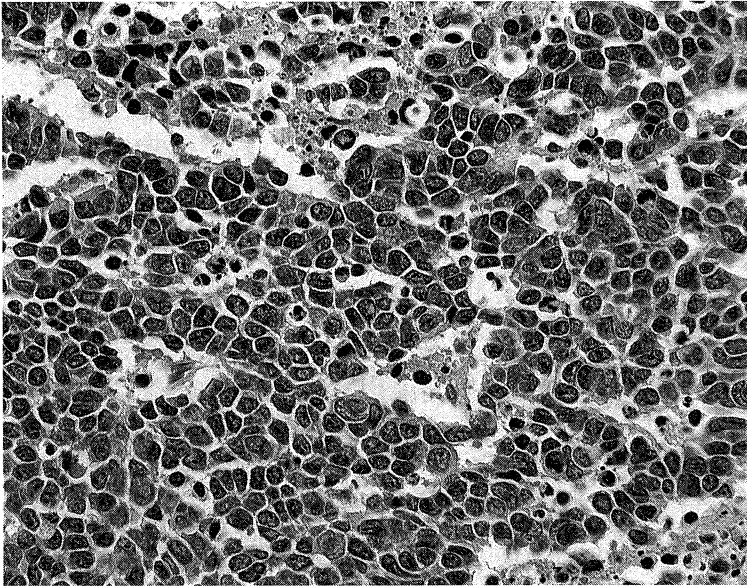


Fig. 2. Small cell carcinoma. (HE stain : $\times 400$)

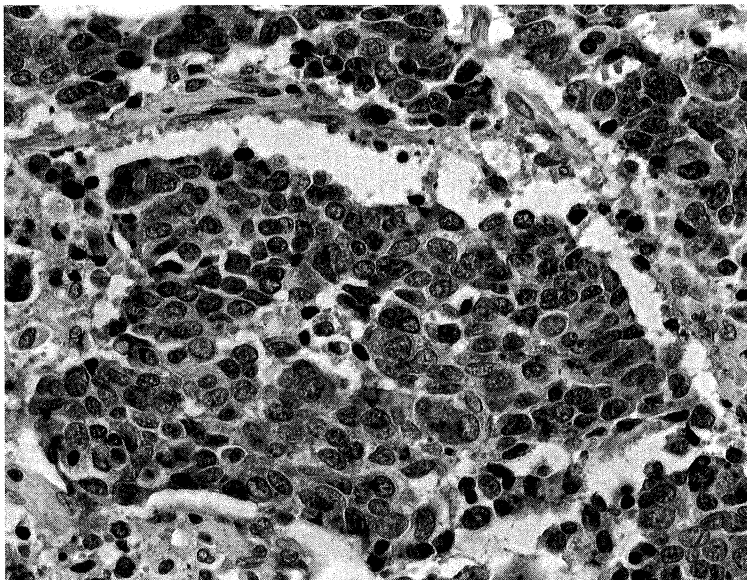


Fig. 3. Immunohistochemistry (chromogranin-A : $\times 400$)

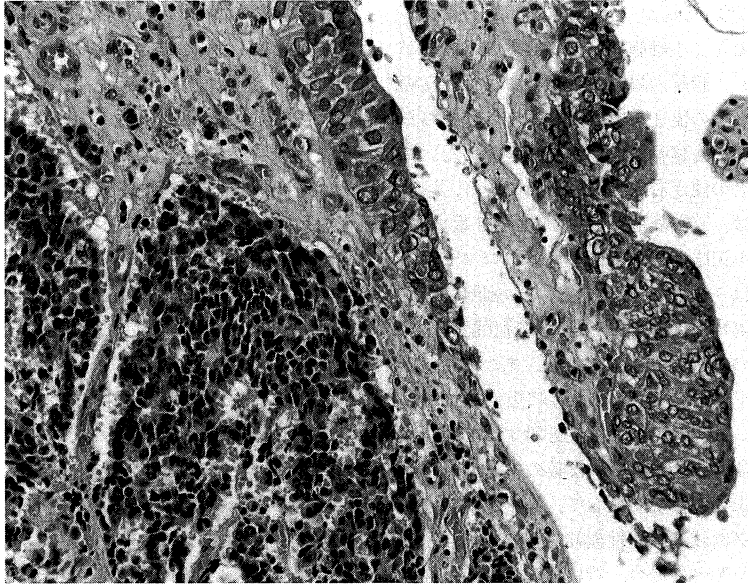


Fig. 4. Coexistence of small cell carcinoma (left side) and transitional cell carcinoma (right side). (HE stain : $\times 200$)

期待できる放射線療法は局所疼痛コントロール目的以上には施行困難であることから、患者、および、家族と十分な話し合いの上、オピオイド鎮痛剤による疼痛管理を主とした対症療法のみを行うこととした。やがて、癌性悪液質を来し、2000年9月13日死亡した(術後13ヶ月目)。

考 察

小細胞癌は原発性肺癌の1/5～1/3を占め、発見時すでに転移していることが多く、他の組織型に比べて予後は不良とされている。原発巣が肺以外の小細胞癌は稀で

³⁾、膀胱原発については、1981年にCramerら⁴⁾が最初に報告して以降、徐々に症例数は増加しているが、その発生率は原発性膀胱癌の0.48～0.7%といわれている^{1,3)}。本邦での膀胱原発小細胞癌についての報告は、稲垣ら⁵⁾によると40例であり、会議録も含めれば約50例を数える。また、好発年齢は60～70歳、発生頻度は男性が女性の2倍以上で、移行上皮癌に類似している^{1,8,10)}。

膀胱原発小細胞癌の細胞起源は明らかにされていないが、膀胱粘膜内の神経内分泌細胞が癌化したものという説や、未分化上皮細胞が神経内分泌系への分化傾向を伴

Table 1. Histochemical and immunohistochemical markers: useful for the diagnosis of primary small cell carcinoma of the urinary bladder.

[]: positive rate (%)¹³⁾, * positive in the present case

染色法		意義	
Grimelius 染色		銀親和性反応で細胞内神経分泌顆粒の有無の検索に広く用いられている。	
免疫組織化学染色	上皮性マーカー	*Epithelial membrane antigen (EMA) [62.5] *Keratin [61.0]	上皮から発生したことを示す。
	神経性マーカー	*Neuron specific enolase (NSE) [90.0]	正常の神経組織・神経内分泌組織、および、そこから発生した良性・悪性腫瘍に存在する酵素。
		*Chromogranin-A [90.0] *Synaptophysin [45.5] S-100 [33.3]	神経内分泌顆粒に関連する蛋白質。
	ホルモン	ACTH [9.1] Serotonin [38.1]	他の神経内分泌腫瘍動揺、様々なホルモンに対して免疫反応を示すことがある。

って癌化したものという説が唱えられている^{3,7)}。他の臓器でも同様であるが、小細胞癌は他の複数の組織型が混在することが多く、膀胱の場合、約半数で移行上皮癌、腺癌、扁平上皮癌などの混在を認めたと報告されており^{3,7,12)}、自験例においても移行上皮癌の混在を認めた。このため、現在は後者の説が有力と考えられている。

病理組織学的には、膀胱癌取り扱い規約(第2版)によるとHE染色で肺小細胞癌と同様に小型でクロマチンに富む類円形、または紡錘形の核をもち、かつ細胞質の乏しい腫瘍細胞が充実性に増殖し、ときに花冠状配列、リボン状配列を伴うのが特徴とされている。また、免疫組織化学染色では、Table 1に示したように上皮性マーカー、神経性マーカー、ホルモンに陽性を示すことがしばしばあり^{1,8,9,12)}、自験例についても複数のマーカーが陽性であった。鑑別を要する疾患として、リンパ腫、悪性黒色腫、ユーイング肉腫、胎児性横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などがあるが、殆どの場合、特に他の組織型が混在する場合には、容易に光学顕微鏡にて小細胞癌の鑑別が可能である。鑑別が困難な場合には、発生年齢や免疫組織化学染色が診断の補助となる¹²⁾。また、小細胞癌の診断には電子顕微鏡が有用であり、細胞質内に神経分泌顆粒を有することがその特徴である¹²⁾。

治療方法は確立されおらず、進行例が多く予後が悪いため、外科的治療、化学療法、放射線療法が集学的に行われている。本邦では、明らかな転移のない症例では膀胱全摘除術および全身化学療法が主に行われているが、全身に微小転移を来している可能性が高く、治癒切除となり得ない可能性のある膀胱全摘除術は侵襲が大きいため、賛否両論を認める^{7,8,11)}。われわれは、文献上、膀胱全摘除術後に長期生存している症例が散見されたため^{1,8)}、術前化学療法を行った上で、尿道のCISの存在も疑い根治的膀胱尿道全摘除術、更には術後補助療法も施行した。その理由は、(1)TCCについては術前にM-VAC療法を行うことで治療成績が改善することは既にコンセンサスの得られており、かつ、M-VAC療法の小細胞癌に対する効果を認めた報告⁷⁾があった、(2)根治的膀胱尿道全摘除術後の病理診断で小細胞癌はT2、TCCはT1a、かつ、N0で、治癒切除であったが、小細胞癌は筋層浸潤を認め、本症例の予後を規定するものはその再発であると考え、術後は小細胞癌に焦点を絞ってEP療法を選択した、の2点である。

これまでの報告によると、発見時より死亡までの平均期間は9.4～19.6ヶ月で膀胱原発小細胞癌の予後は極めて不良である^{3,8,10,12)}。今回の症例においても、術前化学療法・根治手術・術後補助療法と理想的な治療計画を完

遂できたにも関わらず、再発のため発見時より16ヶ月目に死亡しており、本疾患の治療の難しさを物語っている。

結 語

膀胱原発小細胞癌の1例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

(病理組織学的診断に御協力頂いた、星ヶ丘厚生年金病院検査部部长、丸山博司先生に対して謝辞を申し上げます。)

文 献

- 1) Holmang, S., Borghede, G., Johansson, S. L. : Primary small cell carcinoma of the bladder : a case report of 25cases. *J. Urol.* **153** : 1820-1822, 1995.
- 2) 野田和正 : 肺癌化学療法の動向—小細胞肺癌, 非小細胞肺癌, 高齢者肺癌, 再発肺癌について—。呼吸と循環. **48** : 399-404, 2000.
- 3) C. Edward M. Bblomjous, Winand Vos, Herman J. de Voogt, Paul van der Valk and Chris J. L. M. Meijer : Small cell carcinoma of the urinary bladder : A clinicopathologic, morphometric, Immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer.* **64** : 1347, 1989.
- 4) Cramer, S. F., Aikawa, M. and Cebelin, M. : Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* **47** : 724, 1981.
- 5) 稲垣 武・戎野庄一 : 膀胱神経内分癌の1例。日泌会誌. **91** : 485-488, 2000.
- 6) 松山睦司・佐竹立成 : 泌尿器に発生する神経内分癌腫瘍。病理と臨床. **17** : 1274-1278, 1999.
- 7) Oesterling, J. E., Brendler, C. B., Burgers, J. K., Marshall, F. F. and Epstein, J. I. : 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, 1989.
- 8) Grignon, D. J., Ro, J. Y., Ayala, A. G., Shum, D. T., Ordones, N. G., Logothetis, C. J., Jhonson, D. E. and Mackay, B. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer.* **69** : 527-536, 1992.

- 9) 川崎 淳・市田起代子・久芳俊幸・田中啓子・高橋美恵・松田 実・黒川和男・辻本正彦：膀胱原発神経内分泌癌の1例。日本臨床細胞学会雑誌。 **38** : 553-557, 1999.
- 10) Mackey, J. R., Heather-Jane AU, Hugh, J. and Venner, P. : Genitourinary small cell carcinoma : Determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. J. Urol. **159** : 1624-1629, 1998.
- 11) Oblon, D. J., Parsons, J. T., Zander, D. S. and Wajzman, Z. : 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.
- 12) Abbas, F., Civantos, F., Benedetto, P. and Soloway, M. S. : Small cell carcinoma of the bladder and prostate. Urology. **46** : 617-630, 1995.