

## 膀胱原発小細胞癌の2例

武本健士郎      西田 健介      角西 雄一  
梶原 充      中原 満

### I. はじめに

膀胱原発小細胞癌は、全膀胱悪性腫瘍の0.35～0.7%と稀な疾患である。5年生存率は16%程度と予後不良とされる。

今回、我々は膀胱原発小細胞癌の2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### II. 症 例

#### 【症例1】

患者：81歳 男性

主訴：無症候性肉眼的血尿

既往歴：糖尿病，大腸癌術後

現病歴：上記を主訴に近医受診し，膀胱鏡で膀胱腫瘍を認めたために当院紹介。経尿道的膀胱腫瘍切除術を予定するも膀胱タンポナーデにて緊急入院となる。

現症：身長157.4cm，体重48.8kg，バイタルサインに特記無し。

血液検査：WBC 6000/ $\mu$ l，RBC  $306 \times 10^4$ / $\mu$ l，Hb 10.0g/dl，Plt 14.6万/ $\mu$ l，BUN 16.0mg/dl，Cre 0.96mg/dl，CRP 0.2mg/dl

尿検査：pH 8.0，潜血反応（3+），白血球反応（-）

腹部・骨盤部造影CT検査：膀胱左側に37×12mm大の隆起性病変あり（図1）。

明らかな遠隔転移やリンパ節腫大なし。

左副腎に15mm大の腫瘤影を認めたが（図2），内部は低吸収で造影効果乏しく副腎腺腫疑い。



図1 骨盤部造影CT



図2 腹部造影CT

膀胱鏡検査：左側壁に白苔を伴った充実性の広基性膀胱腫瘍を認めた (図3)。



図3 膀胱鏡画像

上記所見にて経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行し、浸潤性膀胱癌 (pT2N0M0) と診断した。術前補助化学療法後に膀胱全摘除術を予定し GEM (1000mg/m<sup>2</sup>) +CDDP (70mg/m<sup>2</sup>) 1コース, GEM (1000 mg/m<sup>2</sup>) +CBDCA (AUC 4) 1コース施行した。効果判定のCTを撮影したところ、造影効果のある左副腎腫瘍は増大し (図4), 左上腎杯に陰影欠損が認められ左腎盂腫瘍が疑われた (図5)。



図4 腹部造影CT

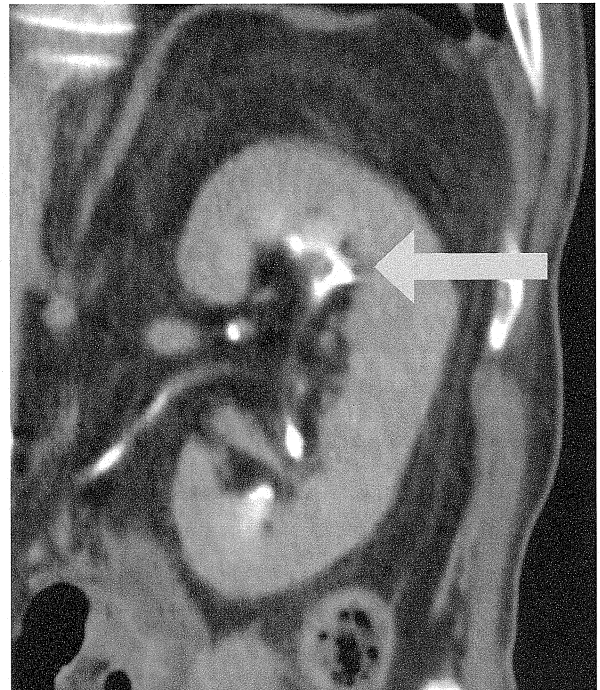


図5 腹部造影CT

左副腎腫瘍に関しては副腎原発腫瘍の可能性も考慮し、膀胱タンポナーデの既往もある事から、後腹膜鏡補助下左腎尿管全摘除術 (左副腎合併切除), 膀胱全摘除術・右尿管皮膚瘻造設術を施行した。病理所見：腫瘍組織の一部に類円形の核を持つ細胞質に乏しい細胞が散在し小細胞癌の成分が認められた (図6)。膀胱には筋層に浸潤する腫瘍組織を認めた (図7)。左副腎にも同様な未分化な成分が認められ、膀胱小細胞癌の転移として矛盾しない所見であった。左腎盂に関しては間質への浸潤のない尿路上皮癌であった。なお、リンパ節転移は認められなかった。

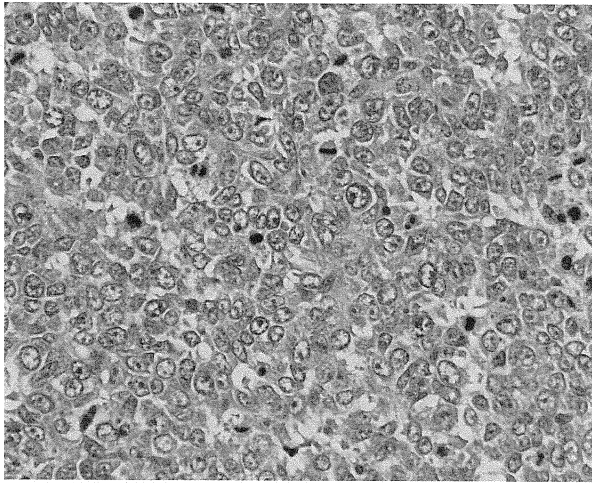


図6 膀胱摘出標本（強拡大）

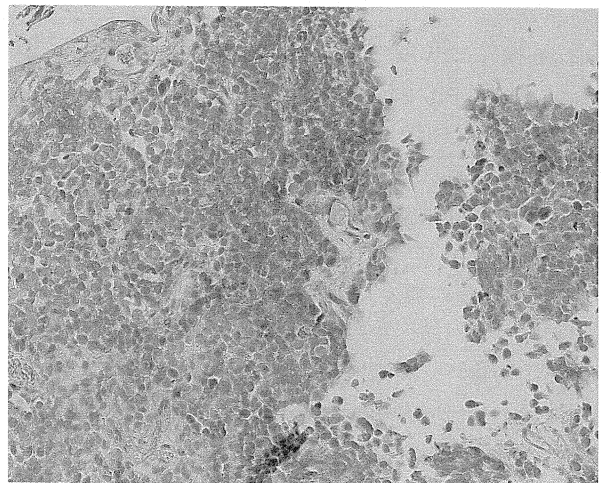


図8 chromogranin A



図7 膀胱摘出標本（弱拡大）

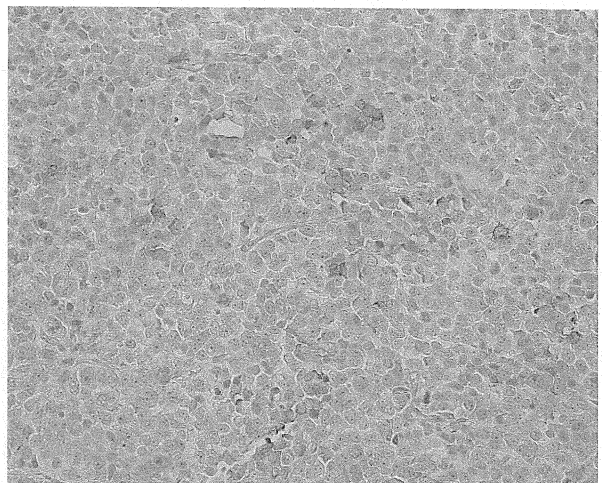


図9 synaptophysin

以上より膀胱原発小細胞癌 pT2aN0M1（ADR）、左腎盂癌 pTaN0M0と診断した。retrospectiveに既往のTUR-Bt標本において神経内分泌分化を検討したところ、一部でCD56, chromogranin A, synaptophysin陽性成分が認められた（図8-9）。

術後22日目に軽快退院し、外来にて経過観察を行っていたが、術後64日目に腹痛を主訴に再診となる。CTにて両側肺転移、肝転移、腹水貯留を認め、術後80日目に癌死となった。

#### 【症例2】

患者：56歳 女性

主訴：検診異常（膀胱内腫瘤，左腎腫瘤）

既往歴：高血圧，糖尿病，喘息

現病歴：上記を主訴に前医受診し，CT・MRI検査にて膀胱腫瘍，左腎腫瘍，多発リンパ節腫大が認められた。TUR-Btにて膀胱原発小細胞癌と診断され，集学的治療目的に当院紹介となる。

現症：身長149.7cm，体重66.1kg，バイタルサインに

特記無し。

血液検査：WBC 8800/ $\mu$ l, RBC  $352 \times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 10.7g/dl, Plt 24.7万/ $\mu$ l, BUN61.2mg/dl, Cre 2.60mg/dl, CRP 1.1mg/dl

尿検査：pH 6.0, 潜血反応 (3+), 白血球反応 (-)  
腹部・骨盤部単純CT検査：膀胱に87×57mm大の充実性腫瘍影あり (図10)。左腎は腫大し内部は不均一 (図11)。その他、両側総腸骨動脈リンパ節腫大、傍大動脈リンパ節、左鎖骨上窩リンパ節腫大を認めた。

当院初診時、両側水腎症および腎機能低下あり。腎後性腎不全にて右腎瘻造設術施行し腎機能は正常化した。膀胱原発小細胞癌 (cT3bN3M1) と診断し、肺原発小細胞癌に準じた全身化学療法を開始した。

CPT-11 (60mg/ $m^2$ ) + CDDP (60mg/ $m^2$ ) を4コース、VP-16 (100mg/ $m^2$ ) + CBDCA (AUC5) を4

コース施行し、原発巣および左腎腫瘍、リンパ節腫大は著明に縮小した (図12-13)。腫瘍マーカーも著明な低下を認めた。(NSE ; 238→9.6, Pro-GRP ; 138→90.8) 4コース施行後の地固め療法として、原発巣への放射線外照射 (2Gy × 25回) が行われ、現在治療継続中である。

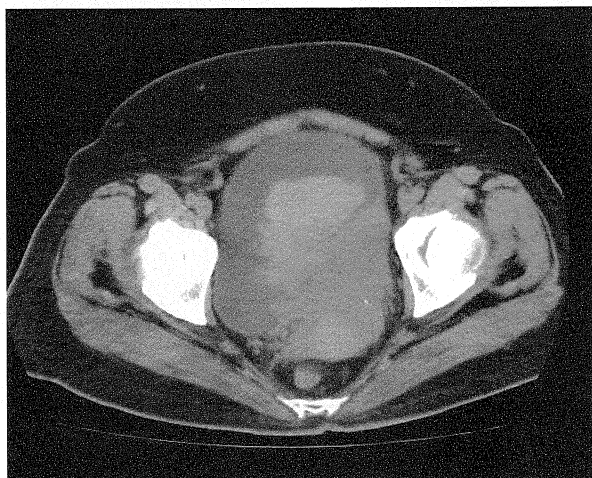


図10 骨盤部単純CT

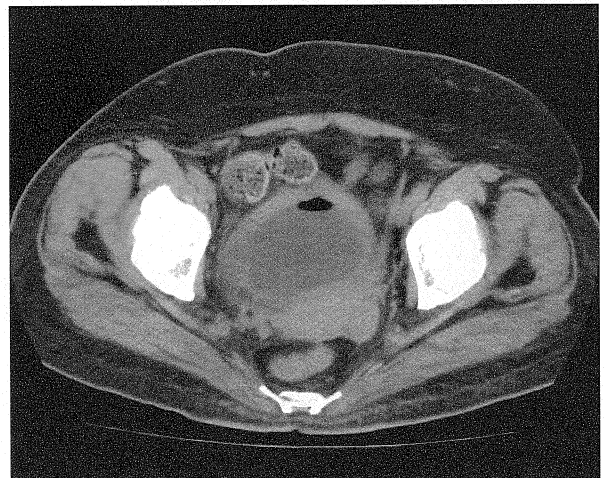


図12 骨盤部単純CT

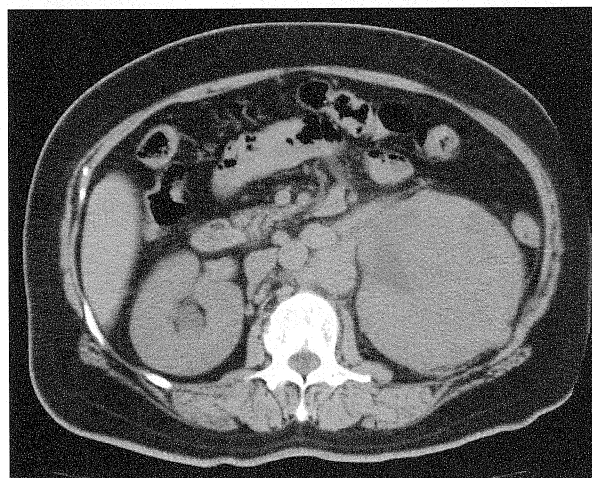


図11 腹部単純CT

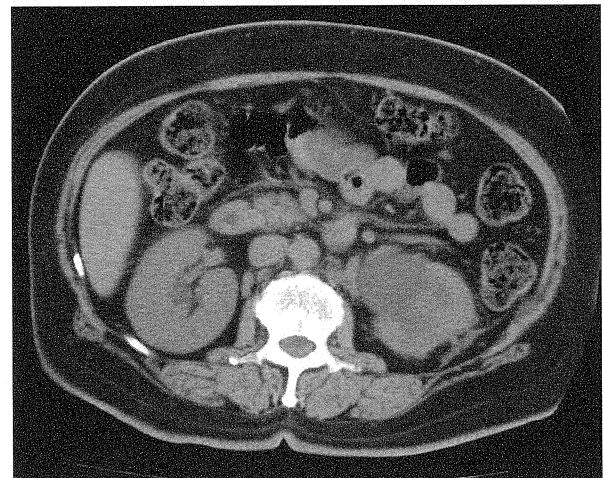


図13 腹部単純CT

### Ⅲ. 考 察

膀胱原発小細胞癌は腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約では、神経内分泌腫瘍の一型とされる。1981年にCramerらによって初めて報告され<sup>1)</sup>、全膀胱腫瘍の0.35~0.7%と稀な疾患である。男女比は3.3対1.0と男性に多く、年齢は60歳代が最も多い。

膀胱原発小細胞癌単独の症例は61%、他の組織(尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌等)と混在する症例は39%とされる。小細胞癌単独の症例と他の組織が混在している症例では、予後に有意差は認めないという報告もある<sup>2)</sup>。一般の尿路上皮癌と比べて進行は早く1, 3, 5年生存率はそれぞれ、56, 23, 16%と報告されており非常に予後不良である<sup>3) 4)</sup>。

膀胱原発小細胞癌は発生頻度が少ないため、症例報告や小規模の後ろ向きの検討は散見されるが、大規模な無作為比較試験が存在せず、標準的治療法は確立されていない。一般的に肺原発小細胞癌と同様に化学療法や放射線治療の感受性はあるとされる。現在のところ、手術・化学療法・放射線治療を用いた集学的治療を行うことが一般的である。化学療法においては、シスプラチンを用いたレジメンが生存期間を延長するとされている。転移を有さない症例であれば、シスプラチンを用いた肺原発小細胞癌に準じるレジメンによる術前補助化学療法と膀胱全摘除術により無再発・長期生存例も散見される<sup>6)</sup>。しかし、本症例のように転移を有するstage IVの症例では化学療法・放射線療法を用いた集学的治療が選択されるが、予後は非常に悪い。転移部位としてはリンパ節(28.6%)>肝・骨(23.8%)>肺(9.5%)>脳(7.9%)の頻度で多いとされる<sup>5)</sup>。肺原発小細胞癌にて行われる予防的全脳照射に関しては、膀胱原発小細胞癌においては確立されていない。肺原発小細胞癌では、脳転移が50~60%において認められるのに対して膀胱原発小細胞癌では0~16%とされるためである。

膀胱原発小細胞癌の約20%が尿路上皮癌の術後のフォローで見つかっているとされる<sup>5)</sup>。このため、尿路上皮癌の術後であっても小細胞癌として再発する可

能性がある事を十分念頭に置き、小細胞癌の成分が腫瘍組織内に認められた際には小細胞癌に準じた治療を行うべきである。前述のとおり、膀胱原発小細胞癌は通常の尿路上皮癌と比較して進行も早く、予後も悪い。このため、可能な限り早期に診断され、転移の有さない症例では術前化学療法の後に膀胱全摘除術を、転移を有する症例では化学療法・放射線治療等を含めた集学的治療が行われることが望ましいと考える。

### Ⅳ. ま と め

術後急速に再発・進行し、死に至った1例と集学的治療が奏功している1例の膀胱原発小細胞癌を経験したので文献的考察を加えて報告した。

### 文 献

- 1) Cramer SF, Akikawa M and Cebelin M : Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 47 : 724-730, 1981
- 2) 高田聡, 他 : 術前の尿細胞診より疑われた膀胱小細胞癌の1例, *泌尿紀要*, 2010 ; 56 : 173-175
- 3) 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
- 4) Mackey JR, Au HJ, Hugh J, et al. : Genitourinary small cell carcinoma : determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159 : 1624-1629, 1998
- 5) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS, et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 103 : 1172-1178, 2005
- 6) 酒谷徹, 他 : 膀胱原発小細胞癌の臨床的検討, *泌尿紀要*, 2014 ; 60 : 221-225

## **Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder : A Report of Two Cases**

Kenshiro Takemoto, Kensuke Nishida, Yuichi Kadonishi, Mitsuru Kajiwara, Mitsuru Nakahara

Hiroshima Prefectural Hospital Department of Urology

### **Summary**

Primary small cell carcinoma (SCC) of the urinary bladder is very rare, with an incidence of less than 0.5% among all bladder tumors, and is highly aggressive. We herein report two cases of SCC. An 81-year-old male, initially diagnosed with urothelial carcinoma (UC) based on a transurethral resection specimen, underwent radical cystectomy for a diagnosis of cT2aN0M0 after 2-course neoadjuvant GC chemotherapy. The pathological report of the cystectomy specimen was SCC+UC. He died of bladder carcinoma with multiple metastases 80 days after radical cystectomy. A 56-year-old female with a bladder tumor and left hydronephrosis was diagnosed with SCC of the bladder based on a transurethral resection specimen and cT3N3M1. She received 4-course chemotherapy of CDDP+CPT-11 and CBDCA+VP-16 and achieved a partial response. While optimal management of SCC has not yet been well defined, combination therapy with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy appears to be beneficial.