

症例報告

急速なリンパ節転移増大を認めた膀胱小細胞癌の1例

多根総合病院 泌尿器科

尾張拓也 細川幸成 清水卓斗 大塚憲二
林美樹

要 旨

症例は72歳、男性。無症候性肉眼的血尿を認め当科を受診。膀胱鏡検査では後壁に3cm大の広基性非乳頭状腫瘍を認めた。尿細胞診はclass Vであり、小細胞癌に類似した細胞を認めた。腫瘍マーカーはNSE 14.6ng/mlと上昇を認めた。MRIでは壁外に進展する腫瘍を認めるも、リンパ節転移や他臓器に転移を認めず、cT3bN0M0の膀胱腫瘍と診断。組織診断目的のTURBTを施行し、膀胱小細胞癌と診断した。膀胱全摘術を施行し、病理組織診断はsmall cell carcinoma,pT3bN1であった。術後補助化学療法として肺小細胞癌のレジメンに従いCDDP + VP-16を3コース施行。しかし、術後8ヶ月に骨盤リンパ節腫大を認め、全骨盤にIMRT 54Gyを照射。術後11ヶ月に傍大動脈リンパ節腫大を認めIMRT 50Gyを照射するもリンパ節転移は急速に増大し、術後23ヶ月目に癌死した。

Key words：膀胱小細胞癌；リンパ節転移

緒 言

小細胞癌は肺に好発する腫瘍であり、膀胱原発の小細胞癌は比較的稀である。膀胱小細胞癌は診断時に進行している割合が多く、一般的な膀胱腫瘍である尿路上皮癌と比較して予後は不良とされる。まれな疾患であるため治療法も確立されていない。今回われわれは集学的治療を行うも、急速な進行を認めた膀胱小細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：72歳、男性

主 訴：肉眼的血尿

既往歴：脳梗塞

現病歴：2013年12月に肉眼的血尿を認め、当院救急科を受診。CTで膀胱腫瘍が疑われ当科紹介。

受診時検査所見：血液検査所見ではCr 1.13mg/dL, eGFR 49.74ml/min/1.73m²とCKD G3aの腎機能障害を認めた。尿細胞診はclass Vであり、小細胞癌様のcancer cellを認めた(図1)。後日測定した腫瘍マーカーはNSE 14.6ng/mlと上昇。Pro-GRPは37.8pg/mlと正常範囲内であった。膀胱鏡検査では後壁

に30mm大の広基性非乳頭状腫瘍を認めた(図2)。MRIでは腫瘍は壁外進展を認めるも骨盤内リンパ節転移および他臓器進展を認めなかった(図3)。胸腹部CTでは腫瘤性病変は認めず、cT3bN0M0の膀胱腫瘍と診断した。

経 過：腫瘍の組織学的診断目的でTURBT(経尿道的膀胱腫瘍切除術)を施行。病理組織結果はsmall cell carcinoma,pT2以上であった。画像検査で肺を含め他臓器に腫瘍性病変は認めなかったことから、膀胱原発小細胞癌と診断し根治的膀胱全摘術+回腸導管造設術後に術後補助化学療法を施行する方針とした。膀胱全摘術の手術時間は9時間17分、出血量は1000mlであった。病理組織結果はHE染色では異型性が強く小径、低分化のcancer cellの充実性増殖を認め(図4A)、免疫染色ではChromogranin Aは陰性であるもsynaptophysinおよびCD56が陽性であった(図4B,C,D)。また、右外腸骨リンパ節に転移を認めた。以上の所見からsmall cell carcinoma,pT3bN1,v1,ly1,RM0と診断した。術後補助化学療法として肺小細胞癌のレジメンに従いCDDP + VP-16を施行する方針としたが、術後のPS(performance status, 全身状態)の低下と腎機能障害(Cr 1.15mg/dL,

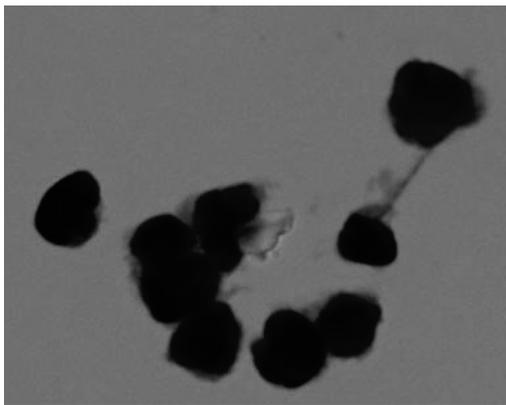


図 1 尿細胞診：小径でクロマチン豊富な核を有する小細胞癌様の細胞を認める。



図 2 膀胱鏡：後壁に約 3cm 大の広基性非乳頭状腫瘍を認める。

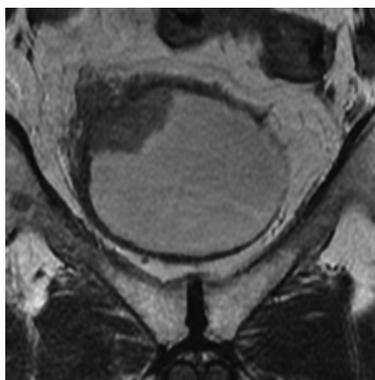
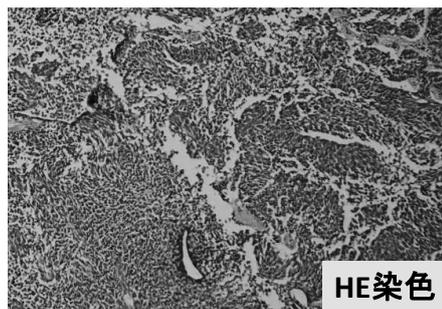
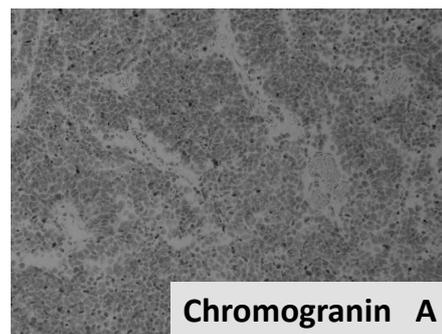


図 3 単純 MRI (T2 強調像)：腫瘍は壁外に進展を認める。骨盤内リンパ節転移は認めなかった (cT3bN0)。

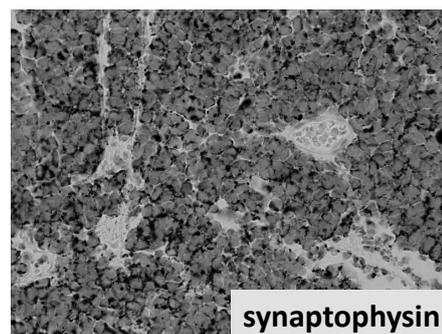
24Ccr 59.3l/day) から分割投与レジメンである SPE 療法 (CDDP 25mg/m² 3days + VP-16 100mg/m² 3days) を選択し、計 3 コースを施行した。しかし、術後 8ヶ月で右総腸骨、閉鎖リンパ節に転移を認め (図 5 A)、全骨盤に 54Gy の放射線を照射した。術後 11ヶ月には傍大動脈リンパ節転移も認めため (図 5 B)、同部位に 50Gy の放射線の照射を行った。術後



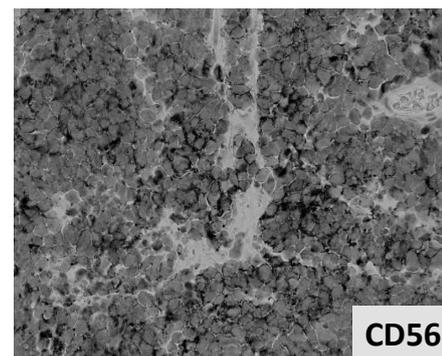
A



B



C



D

図 4 病理組織学的診断：HE 染色では小径の異型性の強い腫瘍細胞の増殖を認める (A)。免疫組織染色では Chromogranin A は陰性であるも、Synaptophysin, CD 56 が陽性であった (B, C, D)。

19ヶ月に骨盤内リンパ節、傍大動脈リンパ節転移は急速な増大を認め、BSC (緩和和支持療法) の方針とし、術後 23ヶ月で癌死された。

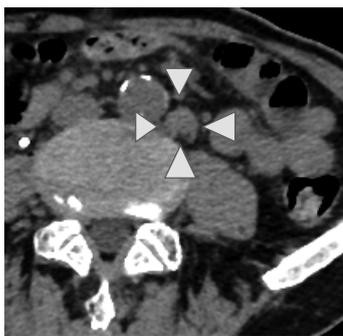
考 察

膀胱腫瘍の一般的な組織型は尿路上皮癌であり、小細胞癌は比較的稀である。膀胱原発小細胞癌は全膀胱腫瘍に占める割合は1%以下とされる¹⁾。一方で、小細胞癌は肺に好発する腫瘍であり全肺腫瘍の13%を占めるとされ、肺外小細胞癌は全小細胞癌の2.5-5%と報告されている²⁾。

高田³⁾らは尿細胞診検査が記載された43例を検討



A



B

図5 術後8ヶ月CT：右腸骨リンパ節腫大が出現。術後11ヶ月CT：傍大動脈リンパ節転移を認める。

し、class IV以上の症例は29例(67.4%)であったものの小細胞癌を疑った症例はわずか3例であったと報告している。尿路上皮癌や他の組織型の腫瘍との混在も多く、また悪性リンパ腫との鑑別も困難とされ⁴⁾、尿細胞診のみで最終診断に至るのは困難とされている⁵⁾。本症例では高田らの報告³⁾と同様に術前の尿細胞診でsmall cell carcinoma様のクロマチン豊富な核を有する小径の細胞を認め、尿細胞診により術前より小細胞癌を疑うきっかけとなった。一般的な膀胱小細胞癌の病理組織学的所見は、肺小細胞癌に類似した組織像であり腫瘍細胞は小径で、細胞質が乏しく核はクロマチンに富む。最終的な診断としては免疫染色が有用である。神経内分泌細胞のマーカーであるNSEは90%程度の感度があるが小細胞

癌に特異的ではなく、76%の高悪性度尿路上皮癌にも発現を認めるとの報告もある⁶⁾。一方で、chromogranin Aやsynaptophysinは陽性例が半数程度であるが、特異度が高い検査とされる⁷⁾。本症例でもChromogranin Aは陰性であるもののsynaptophysinが陽性であった。

膀胱小細胞癌は尿路上皮癌、腺癌、扁平上皮癌など他の組織型との混在もあるため注意が必要となるが、小細胞癌は予後不良因子であり、小細胞癌の多寡に関わらず小細胞癌と診断する⁸⁾。Choongら⁹⁾はpure small cell carcinomaとmixed small carcinomaの検討を行い、予後に有意差を認めなかったと報告している。

膀胱小細胞癌は診断時にはT3以上と進行している割合が46-83.7%^{1,10)}と高い。本症例もT3bであった。また、Pasquierら¹¹⁾は2年全生存率を膀胱限局症例、骨盤内限局症例、他臓器転移症例でそれぞれ36%、24%、0%と報告している。Kaushik¹⁰⁾らは尿路上皮癌と予後の検討を行い、尿路上皮癌の5年癌特異的生存率が54.8%であったのに対し、小細胞癌は30.3%と有意に予後が不良であったと報告している。本症例も術後23ヶ月で癌死した。

治療法は疾患が稀であり、大規模なrandomised trialは存在しないことから、標準治療は確立されていない。遠隔転移を有する症例に関しては化学療法が基本となるが、限局型膀胱小細胞癌に対しては膀胱全摘術を中心とした手術治療、化学療法、放射線治療を組み合わせた集学的治療が必要とされる。Chengら¹²⁾は膀胱全摘施行症例群と非施行症例群を比較し、疾患特異的生存率に有意差を認めなかったことから局所治療単独では治療効果が不十分と報告している(5年疾患特異的生存率18% vs 16%, P=0.65)。Kaushikらは術後補助化学療法を施行した群で5年overall survivalが有意に改善したと報告している(施行群43% vs 非施行群20%, P=0.03)¹⁰⁾。またSifker-Radtkeら¹³⁾は術前補助化学療法の有効性を報告し、非施行群の5年癌特異的生存率が36%あったのに対し施行群で78%と有意に良好であったと報告している。その報告のなかで術前化学療法のレジメンに関して神経内分泌腫瘍に対するレジメン(シスプラチン+エトポシドもしくはイフォスファミド+ドキソルビシン)を使用した12例では膀胱全摘標本で小細胞癌が消失を認め、尿路上皮癌に対するレジメン(MVAC)を使用した9例では3例で消失を認めたとしており、膀胱小細胞癌に対しても小細胞癌に対するレジメンの有効性を報告している。2014年

版 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の膀胱癌ガイドラインでも膀胱小細胞癌に対する治療として、小細胞癌肺癌と同様のレジメンによる術前補助化学療法および局所治療（膀胱全摘術または放射線治療）が記載されている¹⁴⁾。一方で、術前補助化学療法のデメリットとしては組織診断に修飾が加わることや根治治療が遅れるという可能性が挙げられる¹⁵⁾。本症例では膀胱に限局した膀胱小細胞癌と診断のうえ根治治療の遅延を危惧し、膀胱全摘術を優先し術後補助化学療法を施行する方針とした。化学療法に関しては術後のPS低下、腎機能の面からシスプラチン+エトポシドの分割投与レジメン（SPE療法）を用いた。しかし、膀胱全摘時にはリンパ節転移を認めており、術前にすでに micrometastasis が存在したと考えられた。そのため術前補助化学療法が有効であった可能性も考えられた。一方で術後補助化学療法施行したにもかかわらずリンパ節転移の急速な増大を認めたことから、結果的には術前に SPE療法を行っていたとしても無効であった可能性が危惧される。今回、PSの低下がなければ、進展型肺小細胞癌における EP療法と同様に標準治療として推奨されているシスプラチン+イリノテカン（IP療法）を2nd line 化学療法として用いるべきであったが、本症例はPSの低下から化学療法は困難と考え、BSCに切り替えた。

膀胱原発小細胞癌は進行が速い腫瘍であるが、疾患が稀であるため確立した治療法は存在しない。肺小細胞癌と同様に臨床的に限局癌であっても micrometastasis が存在していることを念頭に置き治療法を検討する必要がある。症例の蓄積により周術期化学療法のレジメンの確立が望まれる。

文 献

- 1) Koay EJ, Teh BS, Paulino AC, et al.: A surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis of Small Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer*, 117 : 5325-5333, 2011
- 2) Gennatas S, Noble J, Stanway S, et al.: Patterns of relapse in extrapulmonary small cell carcinoma: retrospective analysis of outcome from two cancer centres. *BMJ OPEN*, 5 : e006440, 2015
- 3) 高田 聡, 細川幸成, 林 美樹, 他: 術前の尿細胞診より疑われた膀胱小細胞癌の1例. *泌紀*, 56 (3) : 173-175, 2010
- 4) Simsek GG, Guresci S, Oguz U, et al.: Cytological Diagnosis of Small Cell Carcinoma of Urinary Bladder in a Patient with CLL. *CELL J*, 16 : 95-98, 2014
- 5) 森合博一, 二木照美, 松木浩子, 他: 膀胱原発小細胞癌の4例. *医学検査*, 64 : 307-311, 2015
- 6) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*, 46 : 617-630, 1995
- 7) 逢坂公人, 野口純男: 膀胱小細胞癌. *西日泌*, 73 : 594-600, 2011
- 8) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 2011
- 9) Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS: Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *The Mayo Clinic Experience. Cancer*, 103 : 1172-1178, 2005
- 10) Kaushik D, Frank I, Boorjian SA, et al.: Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*, 22 : 549-554, 2015
- 11) Pasquier D, Barney B, Sundar S, et al.: Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 : 904-910, 2015
- 12) Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al.: Small Cell Carcinoma of Urinary Bladder. A Clinicopathologic Analysis of 64 Patients. *Cancer*, 101 : 957-962, 2004
- 13) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al.: Evidence Supporting Preoperative Chemotherapy for Small Cell Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Review of The M.D. Anderson Cancer Experience. *J Urol*, 172 : 481-484, 2004
- 14) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Bladder Cancer v2*, 2014
- 15) 日本泌尿器科学会編: 膀胱癌診療ガイドライン, 2015年版, 医学図書出版, 東京, 2015