

膀胱小細胞癌の1例

高木 公暁¹⁾ 柚原 一哉¹⁾ 南館 謙¹⁾ 岡本 清尚²⁾

1) 高山赤十字病院 泌尿器科

2) 高山赤十字病院 検査部

抄 録：症例は71歳、男性。肉眼的血尿あり前医を受診した。膀胱鏡にて膀胱腫瘍を認め、CTにて膀胱腫瘍の左尿管浸潤、骨盤内リンパ節・腹腔内リンパ節・鎖骨上リンパ節腫大を認め加療目的に当科へ紹介受診となった。TUR-BTを施行したところ神経内分泌性を有した小細胞癌の診断であった。進展型であることから根治切除は困難であるため化学療法（etoposide+carboplatin）を開始した。2コース終了時点でリンパ節、原発巣は著明に縮小しPRであったが、3コース目施行後より再燃した。セカンドラインの化学療法（amrubicin）を行ったが臨床症状の改善はみられず初診時より約5か月で死亡した。肺小細胞癌において初回化学療法が無効、もしくは有効でも3か月以内に再発するものに対してamrubicinの有用性が示されており、これに準じて本症例でもamrubicin療法を行ったがその効果を見る前に死亡した。膀胱原発の小細胞癌は比較的頻度は稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

索引用語：膀胱腫瘍、小細胞癌、神経内分泌癌、amrubicin

A case report: Small cell carcinoma of urinary bladder

Kimiaki TAKAGI¹⁾ Kazuya YUHARA¹⁾ Yuzuru MINAMIDATE¹⁾

Kiyohisa OKAMOTO²⁾

1) Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

2) Department of Pathology, Takayama Red Cross Hospital

【Summary】

This presented a case of 71-year-old man. He had gross hematuria and visited the previous doctor. Since cystoscopy revealed the tuberous tumor, which was infiltrating a lower part of left ureter, and computed tomography showed enlargement of supraclavicular lymph node, para-aortic lymph node and pelvic lymph node, he was referred to our hospital. We performed transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) and pathological examination and then found a small cell carcinoma with the nature of neuro-endocrine in urinary bladder. We started chemotherapy (etoposide+carboplatin; EC) treatment because it was developing and difficult to apply radical resection. Bladder tumor and lymph node were significantly reduced after 2 course of EC, but after the third course of EC, the disease relapsed. Then, we treated with second line chemotherapy (amrubicin) but clinical manifestation rapidly deteriorated and he died after around five months from the first visit.

I 緒言

膀胱癌の組織型は大部分が尿路上皮癌であり、小細胞癌は比較的稀である。今回我々は膀胱小細胞癌に対して肺小細胞癌に準じて化学療法を施行し、一時は奏功したがその後急速な転帰をたどった症例を経験したので報告する。

II 症例

【患者】71歳 男性

【主訴】肉眼的血尿

【既往歴】外傷性くも膜下出血

【喫煙歴】10本/日×50年間

【現病歴】肉眼的血尿を認めたため近医泌尿器科を受診し、膀胱鏡検査にて左側壁から膀胱頸部にかけて4cm大の結節状の腫瘍を認め、CT検査にて左鎖骨上リンパ節、腹腔内リンパ節の腫大を認めたため膀胱癌リンパ節転移の診断にて加療目的に当科へ紹介となった。

【血液生化学所見】LDH364IU/L BUN13.3mg/dl CRE1.24mg/dl NA140mEq/l K5.0mEq/l CL105mEq/l CRP7.65mg/dl WBC6100/ μ l Hb13.3g/dl Ht39.5%

【尿所見】潜血3+ 赤血球100以上/HPF 白血球30-49/HPF

【尿細胞診】class III

【胸腹部CT所見(図1)】左鎖骨上リンパ節腫大、傍大動脈リンパ節腫大、骨盤内リンパ節腫大を認め、膀胱腫瘍の左下部尿管浸潤及び左水腎症を認めた。

以上の所見から膀胱癌リンパ節転移の臨床診断にて、病理組織型確定のため経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。

【病理組織学的所見(図2)】類円形でN/C比の高いクロマチンの増加した細胞が充実性増殖をしめし細胞配列極性は消失している。細胞質は少なく、核異型が高度である。

【免疫組織学的所見】CD3-、CD5-、CD10-、CD20-、CD79a-、クロモグラニンA-、シナプトフィジン+、CD56+、MIB-1 index95%以上。

以上の所見から神経内分泌性をもった膀胱小細胞癌の診断であった。

III 臨床経過

診断時にすでに遠隔転移を認めており、治療は化学療法を選択した。肺小細胞癌に準じてetoposide+carboplatin (EC) 療法を開始した。2コース終了した時点でCT所見上リンパ節と膀胱原発巣の著明な縮小効果を認めた(図3)。化学療法開始時には37度台の微熱の持続と高CRP血症を認めていたが、化学療法開始後解熱し、CRPも陰性化した。引き続き3コース目を施行したが、3コース終了時点の評価では病変の増悪、発熱を認め臨床症状の悪化を認めた。

その後急速に病状は悪化し、セカンドラインの化学療法としてamrubicin (AMR) 療法を開始した。しかし、両下肢の著明な浮腫と尿量の低下、CRE3.44と上昇を認め、超音波検査上右水腎症の増悪を認めたため、腎後性腎不全と考えられ、経皮的右腎瘻造設術を施行した。その後は腎瘻から尿量の増加、腎機能の改善を認めたがその効果は一時的であり、全身状態の悪化を認め死亡した。

小細胞癌における腫瘍マーカーとしてNSE (Neuron Specific Enolase:正常値<16.3ng/ml) が挙げられる。化学療法開始前には66.0ng/mlと高値を示したが、化学療法1コース終了後9.0ng/mlと陰性化した。しかし3コース終了後の再発時には33.0ng/mlと再上昇を認め、amrubicine開始時には555ng/mlとさらに高値を示した。その他、CRP値、LDH値も臨床経過とよく相関した(表1)。

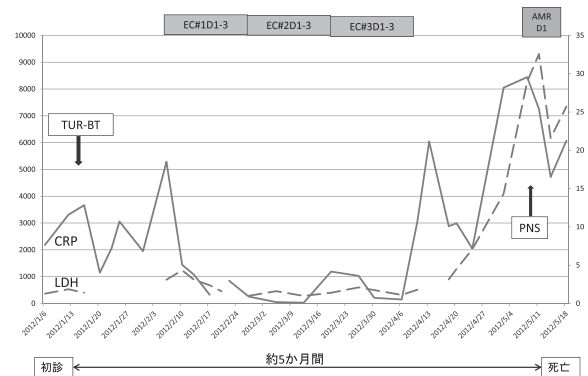
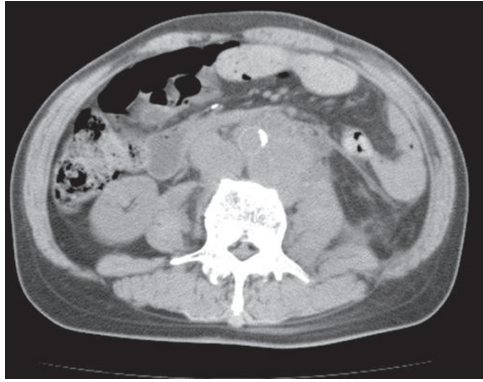


表1：臨床経過 CRP 値と LDH 値が臨床経過とよく相関した

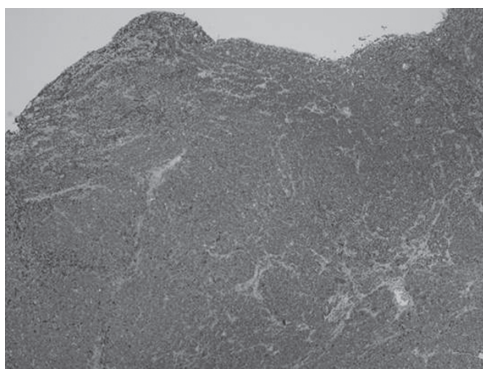


A：傍大動脈リンパ節腫大

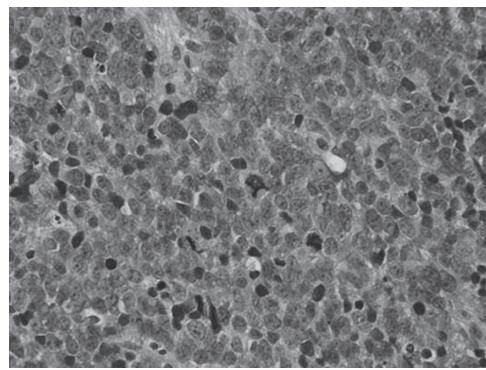


B：膀胱腫瘍

図 1：化学療法開始前腹部 CT 所見



A：HE × 2

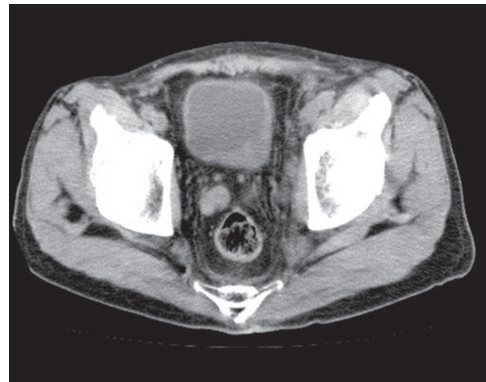


B：HE × 40

図 2：病理組織学的所見



A：傍大動脈リンパ節縮小



B：膀胱原発巣縮小

図 3：化学療法 2 コース終了後腹部 CT 所見

IV 考 察

小細胞癌の大部分は肺に発生し、尿路への発生は稀である。全膀胱腫瘍のうち小細胞癌の発生は 0.48%と報告¹⁾されている。悪性度が高く、診断時にはすでに遠隔転移を認める進行癌で発見される例が多い。Abbasらの報告²⁾では2年生存率

20%、3年生存率13.5%、5年生存率8%で、平均生存期間は9.4~19.6カ月とされており予後不良である。

膀胱小細胞癌の治療は肺小細胞癌に準じて行われ、化学療法のレジメンはetoposide+carboplatineもしくはetoposide+cisplatinが多くの症例で使用されている。本症例では膀胱腫瘍の尿管浸潤により左水腎症の状態であり腎機能障害

を認めたためetoposide+carboplatine療法を選択した。この治療の奏効率は75%³⁾と高いものの早期に再発する症例も多い。

膀胱小細胞癌に対してMVAC療法が奏功したとの報告⁴⁾もみられたが、膀胱小細胞癌の術前化学療法としてMVAC療法よりetoposide+cisplatin療法が有効であったとする報告⁵⁾もある。半数以上の小細胞癌に腺癌や尿路上皮癌、扁平上皮癌の混在を認めるとされており⁶⁾、純粋な小細胞癌に対して従来の尿路上皮癌に対してのMVAC療法が有効かどうかは不明である。

肺小細胞癌において、前化学療法が有効で、しかも化学療法終了から3カ月以上経過してからの再発をsensitive relapse、前化学療法が無効もしくは有効でも化学療法終了から3カ月未満で再発するものをrefractory relapseと定義する。前者の場合は前治療と同様のレジメンを用いても再度有効となる可能性があるが、後者の場合は前レジメンの効果は期待できないためレジメンを変更する必要がある。refractory relapse症例に対してamrubicin療法の有効性が示されている。本症例においてはファーストラインのetoposide+carboplatine療法が一時的有効であったが3コース終了直後に再燃したためrefractory relapse症例となる。そこでレジメンを変更してamrubicin療法を開始したがその効果を評価する前に死亡した。

遠隔転移を認めない限局例に対して手術療法や放射線療法、化学療法による集学的治療にて良好な予後を獲得している症例もみられるが、本症例においては手術適応はなく、またリンパ節転移も全身へ及ぶため放射線療法はその副作用を考慮し施行しなかった。進展症例において、一時的には化学療法も有効であるが、本症例と同様に急速に進行する症例も報告されており⁷⁾、いずれの治療も決定的なものではなくその効果は限定的と考えられる。

小細胞癌における腫瘍マーカーとしてNSE、pro-GRP(ガストリン放出ペプチド前駆体)が知られており、広く使用されている。本症例においてNSEは臨床経過とよく相関したがpro-GRPは全経過中陰性であった。また腎細胞癌においてはLDH値が予後因子として挙げられるが、小細胞

癌においてLDH値が予後に影響することを明らかにしたものは我々が調べ得た限りは認めなかった。しかし、本症例からはLDH値の推移が臨床経過に何らかの示唆を与えるものと思われた。

V 結 語

膀胱小細胞癌は予後不良ではあるが化学療法による予後改善も期待できる。本症例では化学療法セカンドラインのamrubicin療法を施行したがその効果をみる前に死亡した。今後amrubicinの有効性、その他分子標的薬など有効な治療法の検討が望まれる。

参考文献

- 1) Blomjous CEM, Vos W, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 64: 1347-1357, 1989
- 2) Abbas, F., Civantos, F., et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 46: 617-630, 1995
- 3) Okamoto H, Watanabe K, 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
- 4) Oesterling JE, Bremdler CB, 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) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, et al.: Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* 172: 481-484, 2004
- 6) Grignon DJ, Ro JY, et al.: Small cell

carcinoma of the urinary bladder: a
clinocopathologic analysis of 22 cases.
Cancer 69: 527-536, 1992

7) 奥田英伸、鄭 則秀、他：膀胱小細胞癌の1
例 泌尿器科紀要 54：285-287、2008

