神経分泌顆粒を有する膀胱原発性小細胞癌の1例

北里大学泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

岩村 正嗣 増井 則昭 西村 清志

内田 豊昭 石橋 晃 小柴 健

国立横浜病院泌尿器科

渋谷 宗 則

SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Masatsugu Iwamura, Noriaki Masui, Kiyoshi Nishimura, Toyoaki Uchida,
Akira Ishibashi and Ken Koshiba

Department of Urology, Kitasato University School of Medicine
(Director: Prof. Ken Koshiba)

Munenori Shibuya
Department of Urology, Yokohama National Hospital

The patient is a 60 years old female who visited our hospital complaining of vesical irritability and gross hematuria for the preceding 3 months. Cystoscopy, intravenous urography and computed tomography revealed a nodular and apparently invasive tumor at the posterior wall of the bladder without evidence of distant metastasis. The patient underwent radical cystectomy including hysterectomy.

Histopathological and electromicroscopic study revealed a small cell carcinoma with neurosecretory granules. The postoperative course has been uneventful without any evidence of tumor recurrence for 9 months up to present.

要旨: 症例は60歳女性。3カ月前から持続する膀胱刺激症状と肉眼的血尿を主訴に来院した。

膀胱鏡, 排泄性尿路造影, CT スキャンにて膀胱後壁に巨大な非乳頭状広基性腫瘍を認めた。諸検査の結果, 明らかな転移は認めなかった。

膀胱全摘出術及び子宮摘出術を施行し, 病理組織学的に神経分泌顆粒を有する膀胱原発性小細胞癌と診断した。

術後9カ月を経過した現在, 明らかな転移再発所見は認められていない。

緒 言

いわゆる extrapulmonary oat cell carcinoma は腫瘍電子顕微鏡学の進歩に伴い, 咽頭, 耳下腺, 子宮頸部, 前立腺, 膵臓, 腸管, 胃, 食道, 鼻腔, 胸腺, 乳腺, 皮膚等で報告されて来た¹⁾。

今回われわれは血尿を主訴として来院し, 浸潤性膀胱癌と診断, その全摘標本より電顕的に神経分泌顆粒を証明し得た極めて稀な膀胱原発性小細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。なお著者らが調査しえた限りでは, 外国文献にも本症の9例を認めるのみで, 国内文献には未だ1例も見出せない。

症 例

患者: 60歳, 女性。

主訴: 肉眼的血尿。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 高血圧症, 高尿酸血症。

現病歴: 昭和61年1月中旬, 膀胱刺激症状を伴う肉眼的血尿が出現したため近医を受診した。膀胱鏡を施行したところ, 膀胱左側壁を中心とした巨大な非乳頭状広基性腫瘍を認め, 排泄性尿路造影では左腎無造影であった (Fig. 1)。尿細胞診を施行したところ class V を得たため4月7日, 当院泌尿器科に精査, 治療目的で入院となった。

Fig. 1 左腎は無造影，右側も下部尿管の通過障害を認める。矢印は膀胱内の陰影欠損を示す。

Fig. 2 経尿道的超音波断層法。膀胱の compliance は低下し，浸潤度の高い巨大な腫瘍が膀胱後壁に存在する。

入院時現症：体温37.8℃，血圧150/100mmHg，脈拍90/分であった。腔双合診にて可動性に乏しい膀胱を触知した以外，理学的異常所見は認めなかった。

一般検査成績：尿検査では毎視野に多数の赤血球を認めた。便潜血反応は陰性であった。末梢血液像，血液生化学的検査に異常は認めなかった。腫瘍マーカーとしてはCEAが6.07μg/mlと軽度の上昇を示した。

内視鏡検査：膀胱鏡を施行したところ，左側壁を中

Fig. 3 CT. 膀胱後壁から直腸前壁にかけ，巨大な腫瘤形成を認める。子宮は不明瞭である。

Fig. 4 骨盤内動脈造影，膀胱左側を中心に腫瘍血管の著明な増生を認める。両側の水腎症に対し腎瘻造設術を施行した。

心とし，全周の2/3を占める非乳頭状基底性腫瘍を認めた。左尿管口は確認不能であったが，右尿管口は比較的正常に保たれていた。

超音波検査：膀胱の伸展性は低下し，腫瘍の広範な筋層内浸潤を思わせた (Fig. 2)。

X線検査：排泄性尿路造影では左腎は無造影，右尿管も拡張を示し膀胱内に大きな陰影欠損を認めた。CT scanでは膀胱後壁より直腸前壁に至る巨大な腫瘤形成を認め，子宮，腔との境界は不明瞭であった (Fig.

Fig. 5 摘出標本 (T: 腫瘍, U: 子宮)

Fig. 6 光学顕微鏡所見(×400). クロマチンの増加した大きい核, 薄い細胞質を有し, 細胞間の結合は粗である.

3). 血管造影では腫瘍に一致した新生血管の増生を認めた (Fig. 4).

経過: 腫瘍の増大速度は極めて速く, 4月12日, 右尿管口閉塞によると考えられる無尿となり, 急性腎後性腎不全に陥ったため, 超音波ガイド下にて右腎瘻造設術を施行した. 腎機能が正常化するのを待ち, 4月17日に根治的手術を施行した.

手術所見: 腹部正中切開にてまず左腎を摘出した.

Fig. 7a 電子顕微鏡所見(弱拡大). 狭く辺縁不正な胞体内に多量の神経分泌顆粒を認める.

Fig. 7b 電子顕微鏡所見 (強拡大). 神経分泌顆粒 (矢印) を示す.

膀胱前壁，両側壁に癒着はなく頂部の剝離も容易であった。しかし後壁は子宮，膣とは強固に癒着していたため，これらを一塊として摘出した。骨盤内リンパ節廓清を行ない右尿管皮膚瘻を形成して手術を終えた。

病理組織学的所見：膀胱には底部から後壁にかけて10×8cm大の下方に突出する腫瘍を認め，中心部には壊死巣を有していた。膀胱壁より膣にかけ腫瘤を形成していたが，子宮への浸潤は認められなかった（Fig. 5）。組織学的には腫瘍の大部分は小細胞癌であったが一部に低分化な移行上皮癌と角化のみられる扁平上皮癌を有していた（Fig. 6）。小細胞癌部を電顕的に検索した結果，狭い細胞質内に多量の神経分泌顆粒の存在を認めた（Fig. 7a, b）。

術後経過：直ちに原発巣の検索を施行したが，肺をはじめとする他臓器に異常所見は認められず，膀胱原発性小細胞癌と診断した。5月24日，患者は退院し，以後定期的な外来経過観察を行なっているが，術後9ヵ月を経過した現在，明らかな局所再発ないしは遠隔転移所見は認められていない。

考 察

Cramer ら²⁾は1981年，従来の原発性膀胱癌に比べ著しく悪性度が高く，肺の小細胞癌に極めて類似した病理学的所見を有する膀胱原発性小細胞癌の一例を報告し，以後，諸家における本症の報告例が散見される^{1)~5)}。

今回われわれは，癌細胞内に肺の小細胞癌と同様，それが APUD(amine precursor uptake decarboxylation)細胞由来である証左となると言われる⁶⁾神経分泌顆粒を証明し得た一例を経験した。

膀胱粘膜には通常，神経分泌能を有する細胞は存在しないとされ⁷⁾⁸⁾，本症の起源は当初 neural crest 由来の迷入細胞の癌化とされていたが⁹⁾，最近では metaplastic epitherium 内に多く存在すると言われ multipotential epitherial reserve cell の癌化説¹⁾³⁾⁹⁾¹⁰⁾が有力なようである。Davis ら³⁾はその根拠として，本症の4例中2例が metaplastic change を生じやすい膀胱憩室壁より発生したことを挙げている。

本症の病理組織学的所見は，いわゆる低分化型の移行上皮癌とは明らかに異なるといわれ，光顕的にみると膀胱粘膜は比較的正常に保たれているものの，シー

表1 神経分泌顆粒を有する膀胱原発性小細胞癌

	報告者	年代	年齢	性別	初発症状	内分泌症状	初診時遠隔転移の有無	治 療 法	予 後
1	Cramer ら	1981	69	♂	血 尿 排 尿 困 難	低リン血症	な し	膀胱部分切除	生 存 14か月
2	Davis ら	1983	69	♂	血 尿	な し	な し	放 射 線 療 法 膀 胱 全 摘 化 学 療 法	骨髄転移＋ 死 亡 11か月
3	Davis ら	1983	60	♂	血 尿	な し	な し	放 射 線 療 法 膀 胱 全 摘 化 学 療 法	左後腹腰腔転移＋ 生 存 23か月
4	Davis ら	1983	79	♂	血 尿	な し	な し	膀胱部分切除 放 射 線 療 法	生 存 28か月
5	Ibrahim ら	1984	75	♂	血 尿	な し	な し	放 射 線 療 法	肝転移＋ 死 亡 4.5か月
6	Reyes ら	1985	64	♂	血 尿	高カルシウム血症	な し	TUR-Bt	肝，腰椎，リンパ節転移＋ 死 亡 5か月
7	Reyes ら	1985	40	♂	下腹部腫瘍	高カルシウム血症	後腹膜腔転移 癌性腹膜炎	な し	死 亡
8	Reyes ら	1985	66	♂	血 尿	な し	な し	放 射 線 療 法 膀 胱 全 摘	生 存 36か月
9	Williams ら	1986	69	♂	血 尿	な し	な し	膀 胱 全 摘	生 存 24か月
10	自 験 例	1987	60	♀	血 尿	な し	な し	膀 胱 全 摘	生 存 9か月

ト状に配列した癌細胞が粘膜下から筋層内へ広く深く浸潤し、極めて aggressive な像を呈するとされる。個々の細胞の結合は粗で、クロマチンの増加した核が目立ち、辺縁の不明瞭な薄い細胞質を有するといわれる。

電顕的には free ribosome が大量に認められ、滑面小胞体とゴルジ体が粗面小胞体に比べて多く存在し、かつ狭い胞体内の神経分泌顆粒を認めることが本症の特徴であるといわれている²⁾。

神経分泌顆粒の存在は、それが悪性腫瘍における異所性ホルモン分泌能を有する細胞であることを意味し、これはいわゆる APUD cell system として統一されている⁶⁾。

われわれが検索し得た本症報告例10例をまとめてみると(表1)。年齢分布は40歳～79歳で平均65.1歳であり、性別では自験例以外は全て男性であった。初発症状はほとんど血尿であり、何らかの分泌症状を有したものは3例であった。産生されるホルモンとしては ACTH¹⁾、アルドステロン⁴⁾、PTH²⁾等が報告されているが、ホルモン活性を有さない例も多いようである。自験例は内分泌症状を欠き、また分泌顆粒内容物の同定は不能であった。

治療法としては他の浸潤性膀胱癌同様、根治性を期した膀胱全摘術の施行が望まれるが、補助療法としての放射線療法や肺の小細胞癌に準じた化学療法の併用も有用なようである。Davis ら³⁾は4,150～4,500rad, Reyes ら⁴⁾は2,000radの放射線照射を施行、またDavis ら³⁾は2例に対し、Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine を用いた化学療法を施行し効果が認められたと報告している。

肺の小細胞癌は極めて早期より盛んに遠隔転移を来し、一般に手術療法の適応外とされ、病理学的にも臨床的にもその悪性度は著しく高いとされているが、膀胱原発性小細胞癌にこの性格を一元的にあてはめるには議論が多いようである。Davis ら³⁾、Reyes ら⁴⁾は肺と同様、本症の予後は極めて不良と述べた。一方、Cramer ら⁵⁾、Williams ら⁵⁾は局所への浸潤は肺と同様盛んだが、早期の遠隔転移は少なく、臨床的には肺の小細胞癌より悪性度は低いと述べている。10例の報告例をみると、初診時に明らかな転移を有した例は1例のみであった。

観察期間は記載のない症例7を除くと4.5ヵ月から36ヵ月(平均17.2ヵ月)であり、その間の死亡例は3例(33.3%)で、12ヵ月以上の生存例は5例(55.6%)

であった。

以上の結果よりその予後を肺の小細胞癌と比較検討することは症例数が少ないため困難と思われるが、膀胱原発性小細胞癌は比較的遠隔転移の時期が遅く、早期の根治的治療が可能であるなら、その予後は肺原発性小細胞癌ほど不良なものではないという傾向は認められそうである。自験例は初診時、明らかな転移巣を有さず、膀胱全摘術を施行した。術後9ヵ月を経過した現在、転移再発所見はなく生存中である。

結 語

1. 電顕的に神経分泌顆粒を証明し得た極めて稀な膀胱原発性小細胞癌の1例を報告した。

2. 諸検査の結果明らかな転移所見は認めず、膀胱全摘術を施行した。

3. 肺の小細胞癌に比較して本症は初期の遠隔転移が少ない傾向があり、予後も比較的良好であると思われる。

4. 腫瘍電子顕微鏡学の進歩に伴い、今後本症の報告例は増加していくものと思われる。

稿を終えるにあたり、今回病理組織学的な御指導をいただいた北里大学病院病理部、亀谷徹教授、笠井潔医師に深く感謝申し上げます。

本稿の要旨は第151回日本泌尿器科学会東部総会にて報告した。

文 献

- 1) Ibrahim, N.B.N., Briggs, J.C. and Corbishley, C. M.: Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer*, 54, 1645—1661, 1984.
- 2) Cramer, S.F., Masamichi, A. and Ceberin, M.: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 47, 724—730, 1981.
- 3) Davis, B.H., Ludwig, M.E., Cole, S.R. and Pastuszak, W.T.: Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: Report of three cases with ultrastructural analysis. *Ultrastruct. Pathol.*, 4, 197—204, 1983.
- 4) Reyes, C.V. and Soneru, I.: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer*, 56, 2530—2533, 1985.
- 5) Williams, M.R., Dunn, M. and Ansell, I.D.: Primary oat cell carcinoma of the urinary bladder. *Br. J. Urol.*, 58, 224—233, 1986.
- 6) Pearse, A.G.E.: The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol. Annu.*, 9, 27—41, 1974.
- 7) Battifora, H., Eisenstein, R. and McDonald, J.

- H.: The human urinary bladder mucosa-An electron microscopic study. *Invest. Urol.*, 1, 354—361, 1964.
- 8) Hicks, R.M.: The mammalian urinary bladder-An accommodating organ. *Biol. Rev.*, 50, 215—246, 1975.
- 9) Richardson, R.L. and Weiland, L.H.: Undifferentiated small cell carcinoma in extrapulmonary sites. *Semin. Oncol.*, 9, 484—496, 1982.
- 10) Kim, C.K., Lin, J.H. and Tseng, C.H.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*, 24, 384—386, 1984.
- 11) Partanen, S. and Ashikainen, U.: Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum. Pathol.*, 16, 313—315, 1985.
- (1988年9月13日受理, 特別掲載)
-