

## 尿管小細胞癌の1例

東京女子医科大学 医学部 泌尿器科学 (主任: 東間 紘教授)

\*東京女子医科大学東医療センター 泌尿器科

イイツカ	ジュンペイ	コバヤシ	ヒロヒト	トウマ	ヒロシ	マエダ	ヨシコ*
飯塚	淳平・	小林	博人・	東間	紘・	前田	佳子*
コバヤシ	ヒロシ	トモエ	ヒカル*	キハラ	タケシ	ナカザワ	ハヤカズ
小林	裕*	巴	ひかる*	木原	健*	中澤	速和*

(受理 平成17年11月7日)

## Small Cell Carcinoma of the Ureter: A Case Report

**Jumpei IIZUKA, Hirohito KOBAYASHI, Hiroshi TOMA,  
Yoshiko MAEDA\*, Hiroshi KOBAYASHI\*, Hikaru TOMOE\*,  
Takeshi KIHARA\* and Hayakazu NAKAZAWA\***

Department of Urology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine  
\*Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

A 69-year-old man visited our hospital with a chief complaint of asymptomatic gross hematuria. Retrograde pyelography revealed a tumor in the right mid ureter, and right nephroureterectomy was performed. Histological examination revealed small cell carcinoma (pT2, N0, M0). Histologically, the tumor had invaded the muscle layer of the ureter, and combination chemotherapy with cisplatin and etoposide (EP therapy) was administered. Twelve months after the operation, the patient was admitted to our hospital with local recurrence. TUR-Bt was performed and histological examination revealed transitional cell carcinoma. Lymph node metastasis was identified after TUR-Bt. Another course of EP therapy was administered along with irradiation to the pelvis. However, multiple liver and lung metastases appeared and the patient died 3 years after nephroureterectomy.

**Key words:** small cell carcinoma, ureter

## 緒 言

小細胞癌は肺癌の10~15%を占めるが肺外発生は非常に稀とされ、予後は極めて不良である。尿路原発の小細胞癌は膀胱、前立腺に多く尿管は稀である。今回我々は、尿管原発小細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者: 69歳, 男性。

主訴: 無症候性肉眼的血尿。

現病歴: 2002年4月より反復する肉眼的血尿を主訴に近医を受診し右尿管腫瘍が疑われ、精査・加療目的に同年6月当院紹介となった。

既往歴: 脳梗塞, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症に対し内服治療および食餌療法を受けていた。

初診時現症: 身長163cm, 体重70kg, 体温36.5℃,

血圧124/52mmHg, 脈拍62/分。胸腹部理学的所見に特記すべき異常はない。表在リンパ節は触知しなかった。

血液生化学検査所見: WBC  $1.18 \times 10^4/\mu\text{l}$ , RBC  $398 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 12.7g/dl, Ht 38.3%, Plt  $38.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ , BUN 19.7mg/dl, Cre 1.38mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.0mEq/l その他特記すべき異常を認めなかった。前医で測定された腫瘍マーカーはCEA (EIA) 6.8ng/ml, CA19-9 64U/ml と高値を認めた。neuron specific enolase (NSE) は測定していなかった。

尿検査所見: 一般検尿および尿沈渣では異常を認めず、尿細胞診でclass Vを認めた。

画像所見: 前医でのDIPでは右腎尿管が描出されず、MR尿路造影では右腎盂尿管移行部以下の描

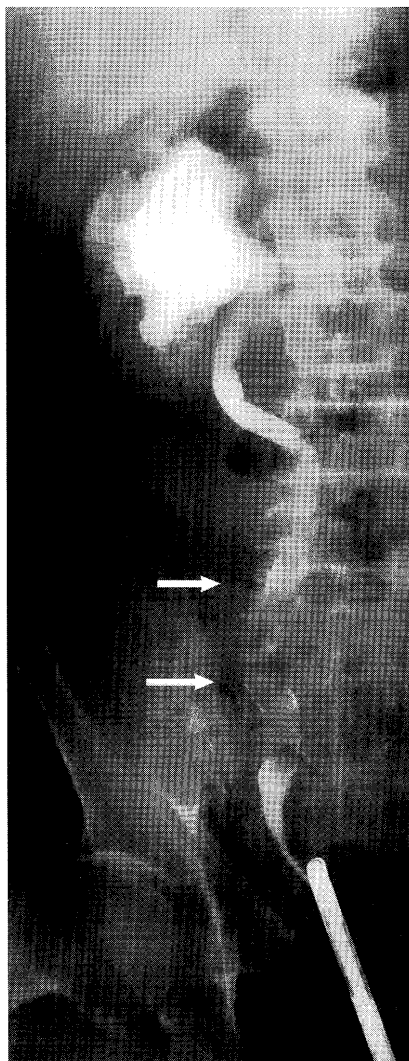


図1 逆行性腎盂造影  
右中部尿管(矢印)に充盈欠損像を認める。

出が不明瞭であった。当院で施行した逆行性腎盂造影で右中部尿管に長さ約6cmにわたる充盈欠損像を認め(図1)、右尿管カテーテルより採取した尿細胞診はclass Vを認めた。腹部骨盤CT上、腫瘍部は明らかではなかったが、リンパ節の腫大や他臓器の転移性病変は認めなかった。また胸部CTにおいて肺野、縦隔ともに異常を認めなかった。

**手術所見**：右尿管腫瘍(cT3未満, N0, M0)の術前診断で2002年7月、右腎尿管全摘術を施行した。腫瘍周囲の癒着は認めず、肉眼的に腫瘍の壁外浸潤は認めなかった。腫瘍は非乳頭状で、右中部尿管の約6cmに渡り内腔に不整形に突出し表面は灰白色で平滑であった(図2)。

**病理組織所見**：主体は、粗なクロマチンと核小体を有するN/C比の大きい類円形の細胞が結合性に乏しく無構造に増殖している小細胞癌(pT2,

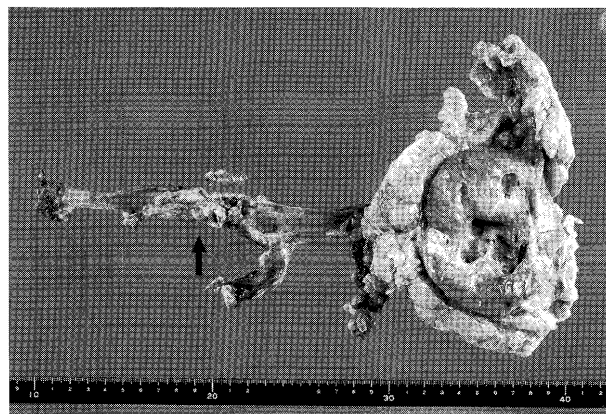


図2 摘出標本  
右中部尿管に長さ約6cmにわたる非乳頭状腫瘍を認める(矢印)。

infx, pL0, pv0, pN0)であった(図3)。一部移行上皮癌の混在を認めた。特殊免疫染色の結果、NSE(neuron specific enolase)、N-CAM(neural cell adhesion molecule)は陽性であったがchromogranin Aは陰性であった(図4)。腎実質、腎盂粘膜に異常は認めなかった。以上より尿管原発小細胞癌と診断された。

**術後経過**：後療法としてEP(etoposide, CDDP)療法を2コース施行した。以後1年間、膀胱内再発、遠隔転移なく経過していたが、2003年7月に膀胱内再発を認め経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理組織は移行上皮癌(G3, pTa)であった。2004年8月、右腸骨リンパ節の腫大を認めEP療法を再度施行後、骨盤腔に放射線照射(計46Gy)を施行した。一時的に転移巣の縮小をみたが、以後徐々に増大し2005年4月、肝、肺に多発転移巣が出現した。徐々に全身状態が悪化して同年7月死亡した。

## 考 察

一般的に肺外発生の小細胞癌は稀で組織学的に予後は不良とされる。尿路に発生した小細胞癌180例に関し検討したMackeyら<sup>1)</sup>によると、尿路の中では膀胱106例、前立腺60例の順に多かったとし、以下、腎8例、尿管6例と尿管原発は非常に稀である。前立腺を含めた尿路発生の小細胞癌は約80%が男性で、診断時すでに遠隔転移を有する進行癌が多いとされる。

また、予後を規定するのは診断時の遠隔転移の有無とされ、median survivalは尿路原発小細胞癌全体で10.5ヵ月、膀胱で13ヵ月、前立腺で7ヵ月とされる<sup>1)</sup>。Abbasら<sup>2)</sup>の報告によると膀胱小細胞癌の2年生存率は約25%、5年生存率は約8%とされ、ま

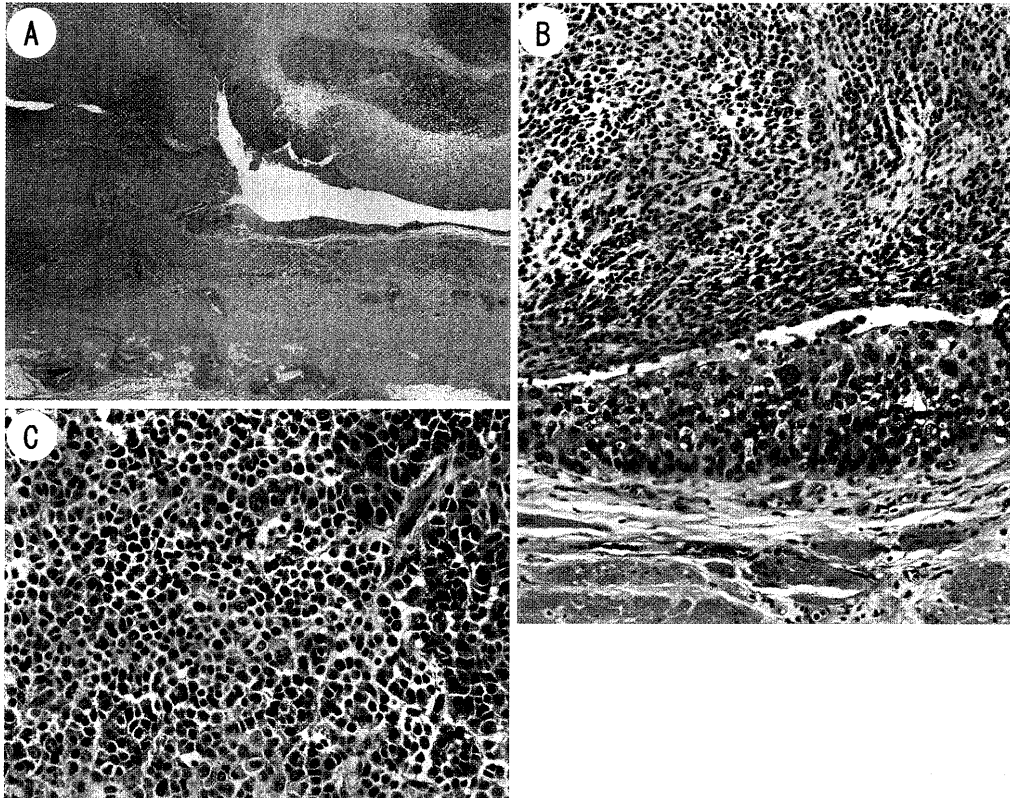


図3 病理組織標本 (hematoxylin-eosin 染色)

A : 粗なクロマチンと核小体を有する類円形の細胞が結合性に乏しく無構造に増殖している (40×), B : 小細胞癌に一部移行上皮癌の混在が認められる (200×), C : 小細胞癌 (400×).

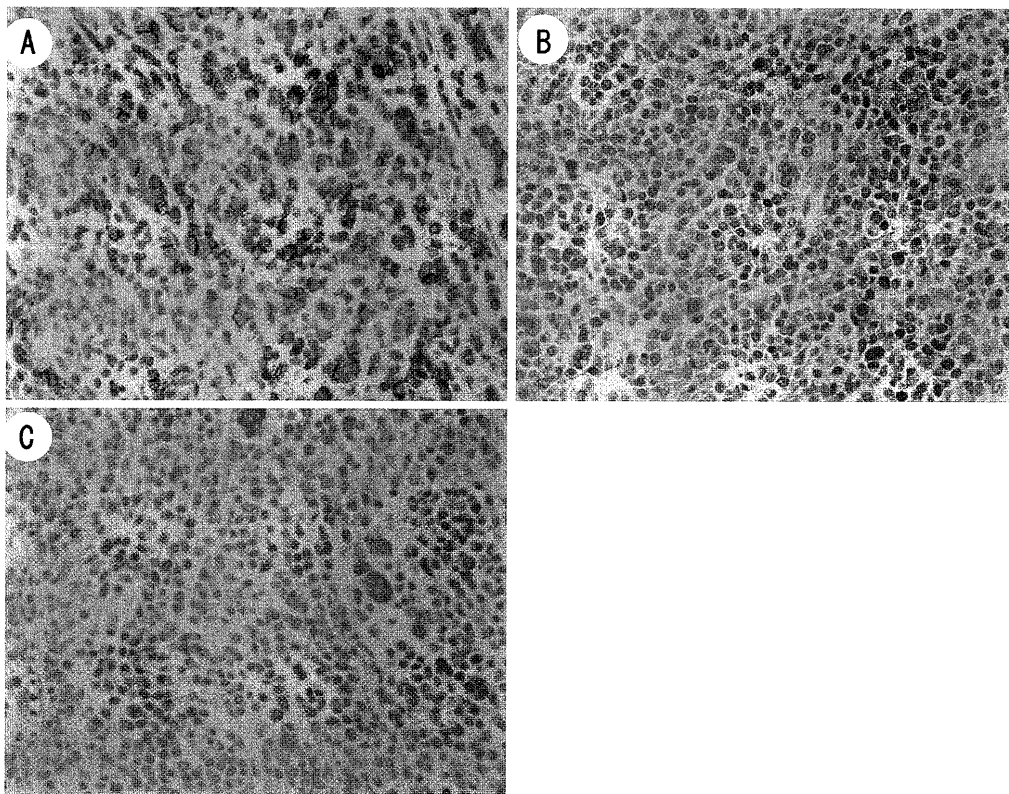


図4 病理組織標本 (特殊免疫染色)

A : N-CAM (400×), B : NSE (400×), C : chromogranin A (400×).  
NSE, N-CAM に濃染する細胞を多数認めた.

表 本邦における尿管原発小細胞癌の報告症例の特徴

報告者	年齢	性別	主訴	部位	組織型	深達度	診断時転移	治療法	予後
酒井ら <sup>15)</sup>	62	M	肉眼的血尿	左上部	SCC+TCC	pT2	有 (リンパ節)	NU+EP	再発無生存8ヵ月
坂本ら <sup>16)</sup>	64	F	上腹部痛	左下部	SCC+TCC	pT4	無	NU+TC+CAP	再発無生存8ヵ月
Tsutsumi ら <sup>24)</sup>	60	M	肉眼的血尿	右下部	SCC+TCC+ SqCC+AC+ CS+LS	pT3	無	NU+PC+Rad+ EP	癌有生存16ヵ月
前原 <sup>17)</sup>	56	M	肉眼的血尿	右上部	SCC+TCC	pT3	無	NU+Rad	再発無生存6ヵ月
井上ら <sup>18)</sup>	61	M	肉眼的血尿	右下部	SCC+TCC	pT4	無	NU+EP+Rad	再発無生存18ヵ月
神田ら <sup>19)</sup>	52	F	腹部違和感	左下部	SCC	不明	無	NU+PC+EP+ Rad	再発無生存6ヵ月
村岡ら <sup>20)</sup>	73	M	左下腹部痛	左中部	SCC+TCC	pT3	無 (右結腸癌合併)	NU+右結腸切 除	不明
能中ら <sup>5)</sup>	86	M	肉眼的血尿	右下部	SCC	pT3	無	NU+Rad	手術6ヵ月後癌死
松谷ら <sup>21)</sup>	69	M	左側腹部痛	左中部	SCC+TCC	不明	無	NU+CDDP+ VP16+Rad	手術6ヵ月後転移
石川ら <sup>6)</sup>	53	M	腹痛	左中部	SCC+TCC+ SqCC	pT3	有 (リンパ節)	MEC+NU	診断8ヵ月後癌死
大仁田ら <sup>23)</sup>	79	F	肉眼的血尿	左上部	SCC	不明	無	NU	手術2ヵ月後局所再発
永田ら <sup>22)</sup>	60	M	肉眼的血尿	右下部	SCC+TCC	pT3	有 (リンパ節)	NU+TC+ chemo+Rad	手術4ヵ月後局所再発
自験例	69	M	肉眼的血尿	右中部	SCC+TCC	pT2	無	NU+EP+Rad	診断3年後癌死

SCC: small cell carcinoma, TCC: transitional cell carcinoma, SqCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma,

CS: chondrosarcoma, LS: leiomyosarcoma, NU: nephroureterectomy, EP: etoposide+CDDP, TC: total cystectomy,

CAP: cyclophosphamide+ADM+CDDP, PC: partial cystectomy, Rad: radiation, MEC: MTX+epirubicin+CDDP, chemo: chemotherapy.

た、Cheng ら<sup>3)</sup>は1年生存率56%、3年生存率23%、5年生存率16%と報告しており、いずれにしても予後は非常に不良である。

尿路小細胞癌の組織学的発生機序として、化生した移行上皮に存在する multipotential epithelial reserve cell の癌化説が現在では有力とされる<sup>4)~10)</sup>。小細胞癌に移行上皮癌等の他の組織の混在を認める複合組織型が多いとされ<sup>2)</sup>、自験例でも小細胞癌の組織に移行上皮癌の混在を認めており、この説を支持するものと考えられた。

現在のところ確立された治療法は存在しないが、原発巣の根治的手術とシスプラチン中心の化学療法が生存率の改善に有効とされる<sup>1)</sup>。化学療法としては一般的に肺小細胞癌と同様シスプラチン、エトポシドによるEP療法が行われることが多く、その有効性の報告が散見される<sup>1)2)11)~13)</sup>。Lohrisch ら<sup>12)</sup>によると膀胱小細胞癌14例のうち手術療法後、化学療法(EP療法)と放射線療法を併用した10例に関し検討した結果、全体群と比較し overall survival が有意に長く、2年生存率、5年生存率も有意に高かったとしている。

また、Siefker-Radtke ら<sup>14)</sup>は膀胱小細胞癌に対するネオアジュバント療法の有効性を報告している。しかしながら MEC 療法をネオアジュバント療法として試みた石川ら<sup>6)</sup>の症例では、腫瘍の縮小を認め有

効であったと思われるものの診断後8ヵ月で死亡しており、報告されている小細胞癌の進行の早さと、予後不良であることを鑑みると、ネオアジュバント療法の適応には今後更なる検討が必要であると思われる。

以上より現在のところ、尿路上皮原発小細胞癌の治療戦略として、①原発巣に対する根治手術に加え、②シスプラチンを中心とする化学療法と、③放射線照射を併用する、ことが望ましいと考えられる。

本邦において、尿管原発の小細胞癌は自験例を含めこれまで13例の報告がある<sup>5)6)15)~24)</sup>。その特徴を表にまとめた。平均年齢64.9(52~86)歳で、男女比は10:3と男性に多い。主訴は肉眼的血尿8例、腹痛5例と全て症候性であった。診断時に転移を有するものは3例(23%)しかなく、海外報告例<sup>1)3)</sup>に比し比較的早期に診断がなされていると考えられるものの、深達度は全例pT2以上であった。組織型は、小細胞癌に移行上皮癌など他の組織を含む複合組織型が10例(77%)で、小細胞癌単独は3例(23%)のみであった。

全例手術療法が行われており、8例(62%)に放射線療法が、9例(69%)に化学療法が併用されていた。化学療法の内訳はEP療法が5例、CAP(cyclophosphamide+ADM+CDDP)療法が1例、術前MEC(MTX+epirubicin+CDDP)療法が1例、CDDP

とVP16の併用が1例、詳細不明が1例であった。

術後1年以上の経過が判明している症例は自験例を含めて3例のみのため、詳細は不明であるが、術後1年以内の癌死が2例(15%)、転移、再発が3例(23%)あり予後不良であることが伺える。今後更なる症例の蓄積と、治療法の検討が必要であると考えられた。

### 結 語

尿管原発小細胞癌の1例を報告した。移行上皮癌の混在を認める複合組織型を呈した。根治的手術の後、化学療法(EP療法)を施行した。リンパ節転移に対しEP療法と放射線照射を施行したが診断から約3年で癌死した。

本論文の要旨は第560回日本泌尿器科学会東京地方会(2003年3月、東京)で発表した。

### 文 献

- 1) 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
- 2) Abbas F, Civantos F, Benedetto P et al: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 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) Ordonez NG, Khorsand J, Ayala AG et al: Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* **58**: 2519-2530, 1986
- 5) 能中 修, 松村欣也, 高松恒夫ほか: 原発性尿管小細胞癌の1例. *臨泌* **55**: 663-665, 2001
- 6) 石川修平, 小山敏樹, 熊谷 章ほか: SIADH様の症状を伴った原発性尿管小細胞癌の1例. *日泌会誌* **95**: 725-728, 2004
- 7) 山下康洋, 蓮井良浩, 山口孝則: 膀胱原発小細胞未分化癌の1例. *西日泌* **58**: 155-157, 1996
- 8) 今村正明, 水谷陽一, 山田 仁: 膀胱原発小細胞癌の2例. *泌紀* **42**: 595-599, 1996
- 9) 浜崎隆志, 黒須清一, 山田陽司: 神経内分泌顆粒を有する膀胱原発未分化癌の1例. *西日泌* **56**: 1203-1206, 1994
- 10) 岩村正嗣, 増井則昭, 西村清志: 神経分泌顆粒を有する膀胱原発性小細胞癌の1例. *日泌会誌* **79**: 2021-2026, 1988
- 11) Bastus R, Caballero JM, Gonzalez G et al: Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases. *Eur Urol* **35**: 323-326, 1999
- 12) Lohrisch C, Murray N, Pickles T et al: Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* **86**: 2346-2352, 1999
- 13) Chang CY, Reddy K, Chorneyko K et al: Primary small cell carcinoma of the ureter. *Can J Urol* **12**: 2603-2606, 2005
- 14) 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
- 15) 酒井直樹, 小川毅彦, 石橋克夫: 尿管原発未分化小細胞癌の1例. *泌紀* **36**: 1455-1458, 1990
- 16) 坂本直孝, 長谷川淑博, 中村元信: 尿管原発小細胞癌の1例. *臨泌* **47**: 764-767, 1993
- 17) 前原郁夫: 小細胞癌に移行上皮癌成分が合併した尿管腫瘍の1例. *泌外* **11**: 402, 1998
- 18) 井上 均, 植村元秀, 西村健作ほか: 尿管原発小細胞癌の1例. *泌紀* **46**: 673, 2000
- 19) 神田英輝, 今村哲也, 長谷川義弘ほか: 尿管原発と考えられた小細胞癌の1例. *泌紀* **46**: 597, 2000
- 20) 村岡なつ子, 井関充及, 林徳真吉ほか: 尿管に発生した混合型小細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* **40**: 431, 2001
- 21) 松谷 亮, 池田大助, 布施春樹ほか: 左尿管癌(小細胞癌+移行上皮癌)の1例. *泌紀* **49**: 247-248, 2003
- 22) 永田政義, 山田大介, 遠藤瑞木ほか: 急速な進行を認めた尿管原発小細胞癌の一例. *泌外* **18**: 164, 2005
- 23) 大仁田亨, 古川正隆, 岩崎昌太郎ほか: 尿管小細胞癌の1例. *西日泌* **67**: 463, 2005
- 24) Tsutsumi M, Kamiya M, Sakamoto M et al: A ureteral small cell carcinoma mixed with malignant mesodermal and ectodermal elements: a clinicopathological, morphological and immunohistochemical study. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 325-329, 1993