

膀胱小細胞癌の2例

JCHO 諫早総合病院泌尿器科¹⁾ JCHO 諫早総合病院病理診断科²⁾

手島和音^{*1)}・計屋知彰¹⁾・青木大勇¹⁾・西村直樹¹⁾・佐藤俊輔²⁾

(受付日: 2025 年 7 月 3 日, 受理日: 2025 年 10 月 8 日)

抄録:

症例 1 は 74 歳, 男性。肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡, 骨盤部 MRI にて左側壁に 1.4 cm 大の腫瘤性病変を認めた。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) を施行したところ小細胞癌を認め, 尿路上皮癌成分や腺癌成分も少数認めた。筋層浸潤を認めており, 胸腹部 CT にて転移は見られなかったため cT2N0M0 と診断した。術前化学療法としてカルボプラチン + エトポシド併用療法を 3 コース施行後にロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術 + 骨盤内リンパ節郭清術 + 回腸導管造設術を施行した。摘出標本は ypT0 であった。術後 5 カ月経過するも明らかな再発転移を認めない。症例 2 は 75 歳, 男性。肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡, 骨盤部 MRI にて左側壁に 4 cm 大の腫瘤性病変を認めた。TURBT を施行したところ小細胞癌と尿路上皮癌の混在を認めた。2nd TURBT まで施行し筋層浸潤は認めず, 胸腹部 CT にて転移は見られなかったため cT1N0M0 と診断した。ADL 低下を考慮し, 放射線単独療法を施行した。治療後 8 カ月経過するも明らかな再発転移を認めない。

膀胱小細胞癌は膀胱腫瘍の 0.35-0.7% と発症頻度が低く稀な疾患であり, 診断時にはすでに進行している症例が多く予後不良である。今回膀胱小細胞癌の 2 例を経験したので報告する。

(西日泌尿. 88 : 98-104, 2025)

キーワード: 小細胞癌, 膀胱

緒言

膀胱小細胞癌は膀胱腫瘍の 0.35-0.7% と発症頻度が低く稀な疾患である¹⁾。診断時にはすでに進行している症例が多く, 5 年生存率は 16% と報告されており, 予後不良な疾患である²⁾。今回当院で膀胱小細胞癌の 2 例を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例 1 74 歳, 男性

主訴 肉眼的血尿

既往歴 関節リウマチ, 間質性肺炎, 薬剤性肝炎 (被疑薬: リウマトレックス, メトトレキサート), 高血圧症

家族歴 悪性腫瘍の家族歴なし

現病歴 関節リウマチ, 間質性肺炎に対してプレドニ

ゾロン, タクロリムスなど内服中であった。2024 年 X 月に肉眼的血尿を自覚し, 同月に当科紹介受診。

血液学的所見 BUN 24 mg/dl, クレアチニン 1.11 mg/dl と腎機能低下を認めた。その他異常所見は認めなかった。

尿検査所見 定性にて蛋白 (±), 沈渣にて赤血球 >100 /RPF, 白血球 10-19 /RPF であった。細胞診では悪性所見を認めなかった。

画像検査所見 膀胱鏡では, 左側壁に広基性腫瘤を認めた (Fig. 1)。骨盤部 MRI では, 同部位に 1.4 cm 大の腫瘤性病変を認め, 明らかな筋層浸潤は認めなかった (Fig. 2 A-B)。

臨床経過 2024 年 X+1 月に TURBT を施行した。病理診断では, HE 染色にて N/C 比の高い異型細胞がシート状に増殖しており, 筋層浸潤を認めた (Fig. 3 A)。免疫組織染色にて synaptophysin, chromogranin A, insulinoma-associated protein 1 (INSM1) は陰性であったが CD56 は陽性であり (Fig. 3 D), 小細胞癌と考えられた。Ki-67 指数は 90% であった (Fig. 3 E)。また, 少数ではあるが Grade 2-3 の尿路上皮癌成分や腺癌成分

* 〒 854-8501 長崎県諫早市永昌東町 24 番 1 号
TEL 0957-22-1380, FAX 0957-22-1184

も認めた (Fig. 3 B-C)。胸腹部 CT では明らかな転移所見はなく、膀胱小細胞癌 cT2N0M0 の診断とした。術前化学療法としてカルボプラチン + エトポシド併用療法を 3 コース施行した後に、2024 年 X+4 月にロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術 + 骨盤内リンパ節郭清術 + 回腸導管造設術を施行した。全摘後の標本では尿路上皮に軽度の核腫大、極性不整を認めるも癌腫と思わしき病変の残存はなく、前立腺、尿管、骨盤内リンパ節に悪性所見を認めなかった。術前化学療法により ypT0 と治療効果を認めた。経過良好であり、術後 18 日目に退院となった。術後 5 カ月経過するも明らかな再発転移を認めない。

症例 2 75 歳、男性

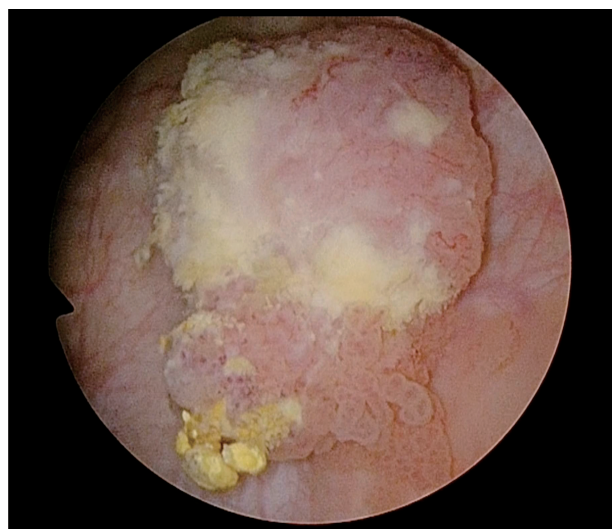


Fig. 1 Cystoscopy during transurethral resection reveals a sessile tumor on the left lateral wall of the bladder.

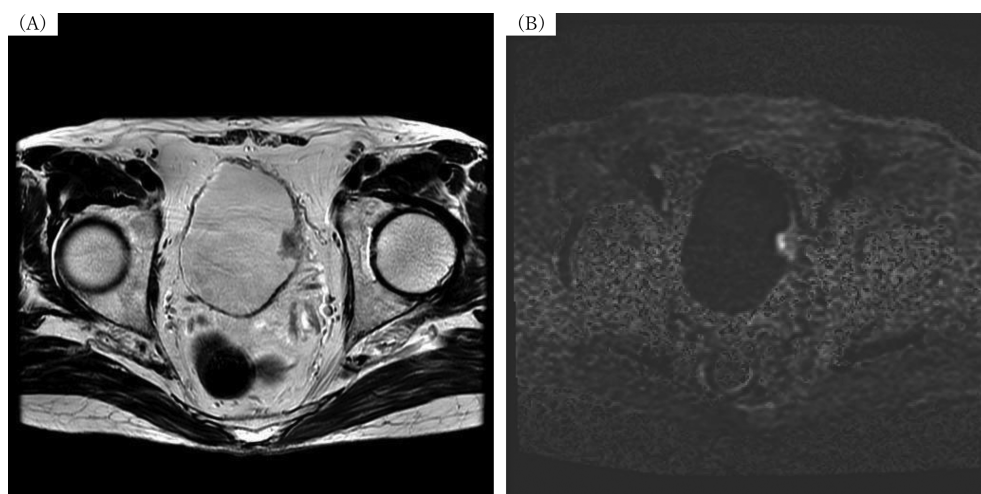


Fig. 2 (A) T2-weighted imaging shows a sessile tumor on the left lateral wall of the bladder, measuring approximately 1.4 cm in diameter. (B) No evidence of muscle invasion is evident on diffusion-weighted imaging.

主訴 肉眼的血尿

既往歴 高血圧症、2 型糖尿病、慢性下肢動脈閉塞症、緑内障、十二指腸潰瘍術後、虫垂炎術後、胆嚢摘出術後

家族歴 父、胃癌

現病歴 ADL は車椅子移動レベルで自立歩行は困難。2024 年 Y-1 月に肉眼的血尿を自覚し近医を受診。精査加療目的に同年 Y 月に当科紹介受診。

血液学的所見 BUN 21 mg/dl, クレアチニン 1.17 mg/dl と腎機能低下を認めた。その他異常所見は認めなかった。

尿検査所見 定性にて蛋白 (±), 沈渣にて赤血球 10-19 /RPF, 白血球 20-29 /RPF であった。細胞診では high-grade urothelial carcinoma を認めた。

画像所見 膀胱鏡では、左側壁に巨大腫瘤を認めた (Fig. 4)。骨盤部 MRI では、同部位に 4 cm 大の有茎性腫瘤を認め、明らかな筋層浸潤は認めなかった (Fig. 5 A-B)。

臨床経過 2024 年 Y+1 月に TURBT を施行した。病理診断では、免疫組織染色にて synaptophysin, chromogranin A, Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) が陽性を呈する小細胞癌と尿路上皮癌の混在を認めた (Fig. 6 A-D)。筋層成分は観察範囲に含まれておらず、筋層浸潤の有無は不明だった。術後 26 日目に 2nd TURBT を施行したが、切除範囲に悪性所見は認めなかった。胸腹部 CT では明らかな転移所見はなく、膀胱小細胞癌 cT1N0M0 の診断とした。ADLなどを考慮し外科的治療や化学療法は行わず、2024 年 Y+2 月に放射線単独療法を施行した (50 Gy / 25 Fr.)。治療後 8 カ月経過するも明らかな再発転移を認めない。

考 察

膀胱小細胞癌は、1981年にCramerら³⁾によって小細胞肺癌に極めて類似した病理学的所見を呈する疾患として報告された。前述の通り膀胱小細胞癌は稀な疾患であり、男女比は3:1と男性に多く、年齢は60代が最も多い。65%が喫煙歴を有し、尿路上皮癌同様に喫煙との因果関係が示唆されている⁴⁾。発生機序に関しては諸説あるが、1) neural crest originの迷入細胞の癌化、2) 正常膀胱粘膜内に存在するneuroendocrine cellの癌化、3) 尿路上皮内に存在するmultipotential epithelial reverse cellの癌化、4) 先行した腺癌からの内分泌細胞癌への分化などが考えられる⁵⁾⁶⁾。組織型に関しては小細胞癌単独の症例は61%、他の組織型(尿路上皮癌、腺癌、扁平上皮癌)が混在した症例は39%であり、混在の有無で予後に有意差はないとされている¹⁾⁴⁾。自験

例では2例とも他の組織型の混在を認めており、症例1に関しては複数の組織型の混在を認めた。膀胱小細胞癌の初発症状としては一般的な尿路上皮癌と同様に血尿が多く、膀胱刺激症状や疼痛を認めることもある。一方で、顕微鏡的血尿も認めず偶然発見された症例報告も見られる⁵⁾。また、稀ではあるが神経内分泌腫瘍の性質を持ち、高カルシウム血症やクッシング症候群などの腫瘍随伴症候群を認める場合もある⁷⁾。

前述の通り通常の膀胱尿路上皮癌と比較すると予後不良であり、Koayら⁸⁾の報告によると、診断時の臨床病期はStage II～IVでそれぞれ32%、14%、36%であり、初診時点で浸潤癌あるいは転移癌である症例が多い。転移部位としてはリンパ節が最も多く(28.6%)、次いで肝臓、骨(共に23.8%)、肺(9.5%)、脳(7.9%)と続く。膀胱小細胞癌の脳転移の頻度は尿路上皮癌の3-9倍である一方で、小細胞肺癌では初回治療後2-3年

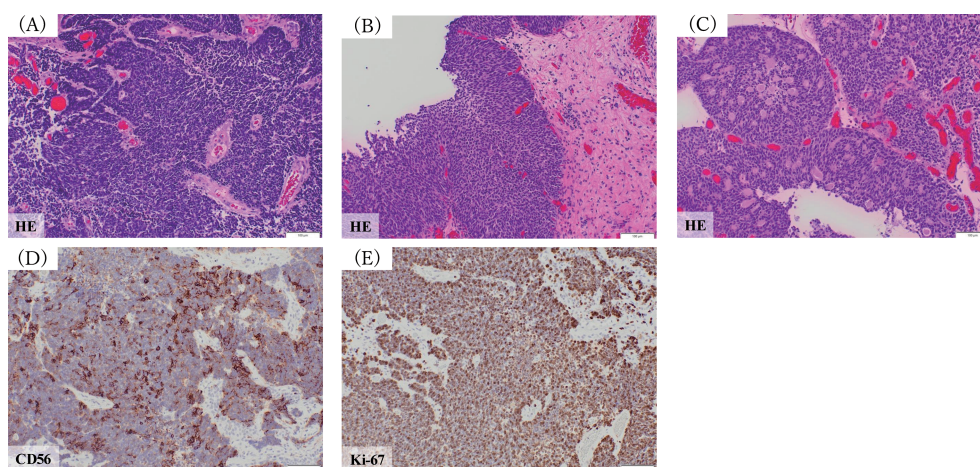


Fig. 3 Hematoxylin and eosin staining of the surgical specimen reveals (A) small cell carcinoma, (B) urothelial carcinoma, and (C) adenocarcinoma. (D) Immunostaining for CD56 was positive. (E) The Ki-67 index was 90%.

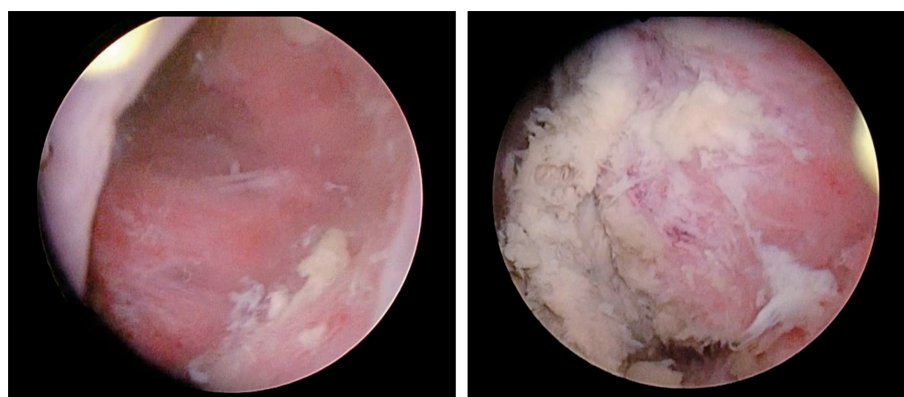


Fig. 4 Cystoscopy during transurethral resection reveals a large mass occupying the bladder, originating from the left lateral wall.

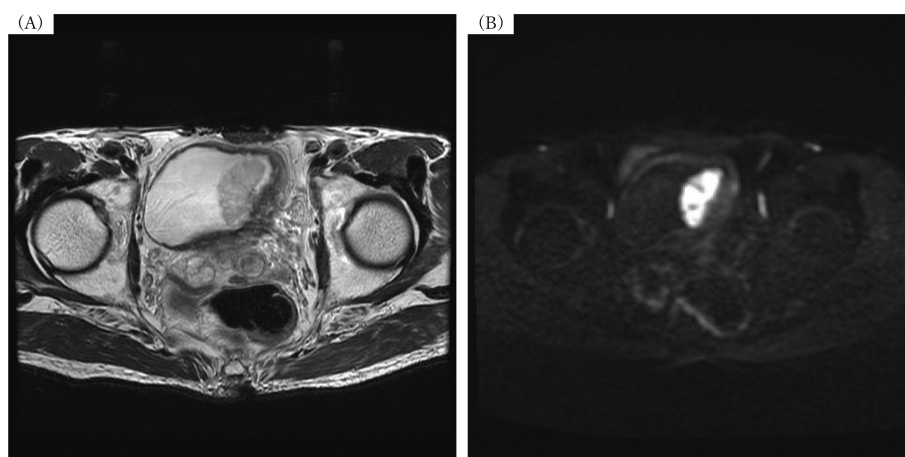


Fig. 5 (A) T2-weighted imaging shows a pedunculated tumor on the left lateral wall, measuring approximately 4 cm in diameter. (B) Diffusion-weighted imaging shows no evidence of muscle invasion.

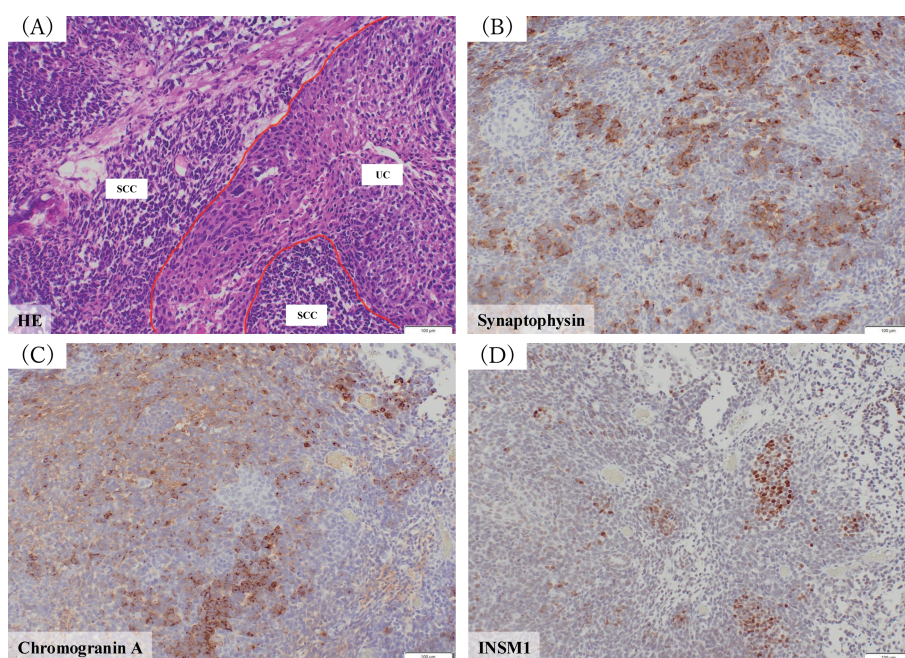


Fig. 6 (A) Hematoxylin and eosin staining reveals a mixed tumor comprising small cell carcinoma and urothelial carcinoma. (B) Immunostaining for synaptophysin was positive. (C) Staining for chromogranin A was positive. (D) Staining for insulinoma-associated protein 1 was positive.

以内に脳転移を来すリスクが約 60% とされており、これと比較すると膀胱小細胞癌の脳転移の頻度は有意に低い⁹⁾。

限局性膀胱小細胞癌の治療においては、通常の尿路上皮癌と異なり Stage I から術前化学療法とその後の膀胱全摘除術または化学放射線療法が推奨される¹⁰⁾¹¹⁾。Lynch ら¹²⁾ は、術前化学療法を施行した症例の 62 % で膀胱摘出時の病理学的病期が pT1N0 以下に改善し、

さらに術前化学療法未施行例と比較し有意に全生存期間を延長させた (159.5 カ月 vs 18.3 カ月, $p < 0.001$) と報告している。また、Kaushik ら¹³⁾ は術前化学療法が施行されなかった症例に対して術後化学療法を施行することで癌特異的死亡率および全死亡率の低下が見られたと報告している。その一方で、Oh ら¹⁴⁾ は化学療法未施行例と比較し術後化学療法にて全生存率の改善傾向は見られたが統計学的な有意差は見られなかったと報告し

ている。術後化学療法は膀胱全摘出後に小細胞癌成分が判明した症例で検討すべきと思われる。

化学放射線療法に関しては、Oh ら¹⁴⁾は術前化学療法後の膀胱全摘除術と同等の治療成績であったと報告している。その一方で、他の組織型との混在を一定の確率で認めることを考慮し、基本的には膀胱全摘術が推奨されるが耐術能が不十分な症例や膀胱温存を希望された場合に放射線治療を考慮すべきとの意見もある¹⁵⁾。自験例(2例目)では全身状態を考慮し、より低侵襲である放射線単独療法を施行した。Moretto ら¹⁶⁾は放射線単独療法が膀胱全摘除術単独療法と同等の治療成績であったと報告しているが、Akamatsu ら¹⁷⁾の多施設後向き研究では放射線単独療法と化学放射線療法と比較し後者の方がより治療成績が良好であった。また、局所療法として膀胱全摘術ではなく膀胱部分切除を行い良好な経過を辿った症例報告も見られるが¹⁸⁾、膀胱全摘除術と比較し根治性は劣ると思われ、適応症例は慎重に選択すべきと思われる。

膀胱小細胞癌に対する化学療法は、組織学的に類似していることから小細胞肺癌の治療レジメンに準じた治療が推奨されている¹⁾¹¹⁾。膀胱小細胞癌においては、Mackey ら¹⁹⁾はシスプラチンの使用が唯一の生存予後を規定する因子であると報告しており、実際にシスプラチン+エトポシド併用療法が選択されていることが多い¹⁴⁾。また、本邦での小細胞肺癌の臨床試験において、シスプラチン+エトポシド併用療法と比較しシスプラチン+イリノテカン併用療法において全生存期間の有意な延長を認めた(12.8カ月 vs 9.4カ月)との報告があり²⁰⁾、シスプラチン+イリノテカン併用療法を選択した症例も見られるが、副作用として下痢の出現頻度が高い¹⁸⁾²¹⁾。さらに、Grignon ら²²⁾は他の組織型との混在を認める症例では、化学療法の感受性が異なる可能性を考慮しMVAC療法(メトトレキサート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+シスプラチン)を推奨している。自験例(1例目)でも小細胞肺癌のレジメンを参考にし、腎機能低下があったことや、間質性肺炎の既往があったことから術前化学療法としてカルボプラチン+エトポシド併用療法を選択した。再発性小細胞肺癌においてはアムルビシン単独療法が選択肢の1つに挙げられ、太田ら²³⁾は術後再発転移を認めた膀胱小細胞癌の3次治療としてアムルビシンを投与し転移病変の軽度縮小を認めたと報告している。また、Chung ら²⁴⁾はペムブロリズマブに関する国際共同第Ⅱ相試験であるKeynote-028試験及びKeynote-158試験を解析し、化学療法治療歴のある再発・転移性小細胞肺癌に対する前治療後の患者

において3次治療以降のペムブロリズマブの単独投与が治療選択肢となりうると報告している。膀胱小細胞癌においてもシスプラチンを含む化学療法後にペムブロリズマブを使用し奏功したとの症例報告が散見される²¹⁾²⁵⁾。2025年現在、進行性小細胞肺癌の1次療法においてPS良好の症例ではプラチナ製剤+エトポシド+PD-L1阻害薬(アテゾリズマブ、デュルバルマブ)併用療法が推奨されており²⁶⁾、転移性膀胱小細胞癌においても1次療法でのPD-L1阻害薬併用が有効である可能性があり、今後の症例蓄積が必要である。

予防的全脳照射に関しては、前述の通り膀胱小細胞癌では脳転移の頻度は高くなく、ルーチンでの施行は推奨されていない⁹⁾。一方で、StageⅢ以上の症例の50%で脳転移が見られたとの報告もあり、症例に合わせて予防的全脳照射を検討する必要があると思われる¹⁵⁾。

結 語

膀胱小細胞癌の2例を経験した。切除可能症例に対しては、術前化学療法を施行することで予後改善が期待できる。一方で、転移を認める症例においては化学療法を含めた集学的治療が必要となる。今後更なる症例蓄積が期待される。本文の趣旨は第281回日本泌尿器科学会長崎地方会で発表した。

文 献

- 1) Choong, N. W. W. et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. **103**: 1172-1178, 2005.
- 2) Cheng, L. et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. **101**: 957-962, 2004.
- 3) Cramer, S. F. et al.: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. **47**: 724-730, 1981.
- 4) 酒谷 徹・他: 膀胱原発小細胞癌の臨床的検討. 泌尿紀要. **60**: 221-225, 2014.
- 5) 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. **56**: 173-175, 2010.
- 6) 森合博一・他: 膀胱小細胞癌の4例. 医学検査. **64**: 307-312, 2015.
- 7) Mukesh, M. et al.: Small cell carcinoma of urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int*. **103**: 747-752, 2009.
- 8) Koay, E. J. et al.: A Surveillance, Epidemiology,

- and End Results analysis of small cell carcinoma of the bladder: epidemiology, prognostic variables, and treatment trends. *Cancer*. **117**: 5325-5333, 2011.
- 9) Bex, A. et al.: Symptomatic brain metastases from small-cell carcinoma of the urinary bladder: The Netherlands Cancer Institute experience and literature review. *Ann. Oncol.* **21**: 2240-2245, 2010.
- 10) 松山豪泰・他: 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 医学出版社, 東京, 2019.
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer Version 1, 2025.
- 12) Lynch S. P. et al.: Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur. Urol.* **64**: 307-313, 2013.
- 13) Kaushik, D. 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.
- 14) Oh, J. et al.: Small cell carcinoma of the bladder: a population-based analysis of long-term outcomes after radical cystectomy and bladder conservation with chemoradiotherapy. *Can. Urol. Assoc.* **16**: 55-62, 2022.
- 15) Siefker-Radtke, A. O. et al.: Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**: 2592-2597, 2009.
- 16) Moretto, P. et al.: Management of small cell carcinoma of the bladder: consensus guidelines from the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO). *Can. Urol. Assoc. J.* **7**: E44-E56, 2013.
- 17) Akamatsu, H. et al.: Organ-preserving approach via radiotherapy for small cell carcinoma of the bladder: an analysis based on the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. *J. Radiat. Res.* **60**: 509-516, 2019.
- 18) 滝澤弘樹・他: 膀胱憩室内に発生した小細胞癌の一例. *日泌尿会誌*. **110**: 261-265, 2019.
- 19) Mackey, J. R. et al.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J. Urol.* **159**: 1624-1629, 1998.
- 20) Noda, K. et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **346**: 85-91, 2002.
- 21) 鮎瀬知彦・他: 膀胱小細胞癌に対して Pembrolizumab が奏功した 1 例. *泌尿紀要*. **70**: 93-99, 2024.
- 22) Grignon, D. J. et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer*. **69**: 527-536, 1992.
- 23) 太田秀人・他: 膀胱小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要*. **66**: 313-317, 2020.
- 24) Chung, H. C. et al.: Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *J. Thorac. Oncol.* **15**: 618-627, 2020.
- 25) Hatayama, T. et al.: Successful treatment of recurrent small cell carcinoma of urinary bladder with pembrolizumab. *IJU Case Rep.* **3**: 252-256, 2020.
- 26) 石川 仁・他: 肺癌診療ガイドライン悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2024 年版 第 8 版. 金原出版, 東京, 2024.

SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER :
A REPORT OF TWO CASES

KAZUNE TESHIMA, TOMOAKI HAKARIYA,
DAIYU AOKI AND NAOKI NISHIMURA

Department of Urology, Japan Community Healthcare Organization
Isahaya General Hospital, Nagasaki, Japan

SHUNSUKE SATO

Department of Pathology, Japan Community Healthcare Organization
Isahaya General Hospital, Nagasaki, Japan

Abstract :

Small cell carcinoma of the bladder is an uncommon malignancy, accounting for approximately 0.35% to 0.7% of all bladder tumors. It is frequently diagnosed at an advanced stage and carries a poor prognosis. We report two cases. The first was a 74-year-old man who presented with gross hematuria. Cystoscopy and magnetic resonance imaging revealed a 1.4 cm tumor in the left wall of the bladder. Transurethral resection was performed and pathology was consistent with small cell carcinoma with minor components of urothelial carcinoma and adenocarcinoma. Muscle invasion was present but imaging showed no metastases (clinical stage, cT2N0M0). Three courses of neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and etoposide were administered, followed by robot-assisted radical cystectomy with pelvic lymph node dissection and ileal conduit diversion. The final pathology was pT0, and no recurrence has occurred. The second case was a 75-year-old man, also with gross hematuria. Cystoscopy and magnetic resonance imaging revealed a 4 cm tumor, also in the left wall of the bladder. After transurethral resection, pathology revealed a mixed tumor comprising small cell carcinoma and urothelial carcinoma. A repeat resection confirmed no muscle invasion and imaging showed no metastases (clinical stage, cT1N0M0). In consideration of the patient's decreased activities of daily living, treatment comprised radiotherapy alone. He remains free of recurrence without adverse effects. (Nishinohon J. Urol. 88 : 98-104, 2025)

key words : small cell carcinoma, bladder
