

Docetaxel 療法の効果を認めた原発性前立腺扁平上皮癌の 1 例

森山 浩之¹, 梶原 充¹, 米原 修治²¹JA 尾道総合病院泌尿器科, ²JA 尾道総合病院病理研究検査科

PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE IN WHICH DOCETAXEL THERAPY WAS EFFECTIVE: A CASE REPORT

Hiroyuki MORIYAMA¹, Mitsuru KAJIWARA¹ and Shuji YONEHARA²¹The Department of Urology, JA Onomichi General Hospital²The Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

The patient was a 73-year-old man who visited our hospital with asymptomatic gross hematuria. Cystoscopy revealed a bladder tumor in two places. Serum prostatic specific antigen was normal (2.535 ng/ml). Transurethral resection of bladder tumors was performed. In order to complete resection of bladder tumor, transurethral resection of right lobe of the prostate which had protruded into the bladder, was needed. Histology of the prostatic tissue revealed squamous cell carcinoma with no glandular and acinar structures. Serum SCC-antigen level was evaluated (6.2 ng/ml) after establishment of the diagnosis. Thoraco-abdominal computed tomography and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) showed prostate cancer and multiple metastases in the lymph nodes, such as right external iliac, right common iliac, para-aortic and left supraclavicular region. The patient received external radiation therapy to the prostate and underwent systemic chemotherapy using docetaxel. After 2 courses of docetaxel therapy, multiple lymph nodes metastases were reduced and serum SCC-antigen level was normalized. Docetaxel therapy could not be continued because of a side effect of interstitial pneumonia.

(Hinyokika Kiyo 62 : 259-264, 2016)

Key words : Prostate cancer, Squamous cell carcinoma, Docetaxel therapy

緒 言

前立腺扁平上皮癌は非常に稀な癌であり, 通常の腺癌と比較して予後がきわめて不良とされる. 今回われわれは膀胱癌に対する手術の際に偶然に発見された前立腺扁平上皮癌の 1 例を経験したが, 本例では docetaxel (DTX) 療法が有効であったと考えられたので本症に対して若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 73歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 高血圧, 糖尿病にて治療中. 5 カ月前急性心筋梗塞を発症し, 以後抗血小板剤の内服中.

現病歴 : 無症候性肉眼的血尿が出現したため近医を受診. 腹部超音波検査にて膀胱腫瘍が疑われ, 精査目的にて当科を紹介受診した.

現 症 : 身長 168 cm, 体重 65.7 kg. 血圧 120/68 mmHg, 脈拍 80/分. 体温 36.4°C. 胸腹部, 外陰部には特記すべき異常所見なし. 直腸診では, 前立腺の腫大を認めるものの癌を疑わせる所見はなかった.

入院時検査所見 : 末梢血液検査, 血液生化学検査で

は, RBC 356万/ μ l, Hb 12.5 g/dl と軽度の貧血を認める以外異常値はなかった. PSA は 2.535 ng/ml (正常 4.0 以下) と正常値であった. 尿沈渣では RBC 10~19/HPF と顕微鏡的血尿を認めた.

軟性膀胱鏡所見 : 膀胱内には 2 カ所の乳頭状膀胱腫瘍を認めた. これらの病変以外, 膀胱内には異常所見

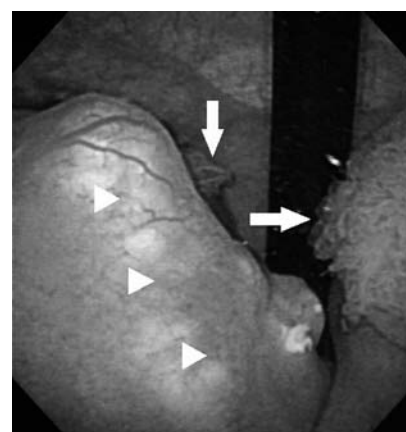


Fig. 1. Cystoscopic examination. Cystoscopy showed two bladder tumors (arrows) and the right lobe of the prostate which protruded into the bladder (arrow head).

はなかった。前立腺右葉は膀胱内へ突出しており、一部白色に見える部分はあるものの粘膜面には不整は認めなかった (Fig. 1)。

以上より膀胱癌と診断して、経尿道的切除術を施行した。

術中所見：左尿管口部の膀胱腫瘍は手術用切除鏡にて容易に視認できたため通常通り切除できたが、軟性膀胱鏡による観察では膀胱頸部右側にあるはずのもう1つの膀胱癌は切除用膀胱鏡では前立腺右葉の膀胱内突出の陰になり確認できなかった。そこで、前立腺右葉の膀胱内突出部の切除を行い膀胱頸部右側の膀胱癌を視認できる状態にしたうえで、この腫瘍の切除を行った。合併切除した前立腺は脆い白色顆粒状の組織であり、通常の前立腺肥大症とは異なる所見であった。

経尿道的切除組織の病理組織学的所見：膀胱腫瘍組織については、異型な尿路上皮が毛細血管からなる間質を伴って乳頭状に増殖する像を認め、尿路上皮癌、

G2 の像と見なされた。明らかな粘膜下層への浸潤は認めず、pTa と考えられた。合併切除した前立腺組織では、表面の尿路上皮には異型を認めず、粘膜下に

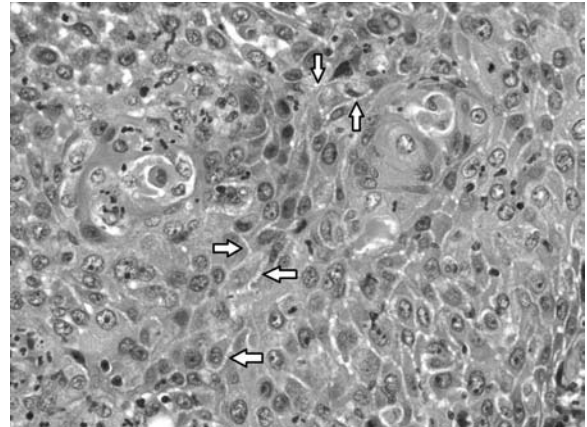
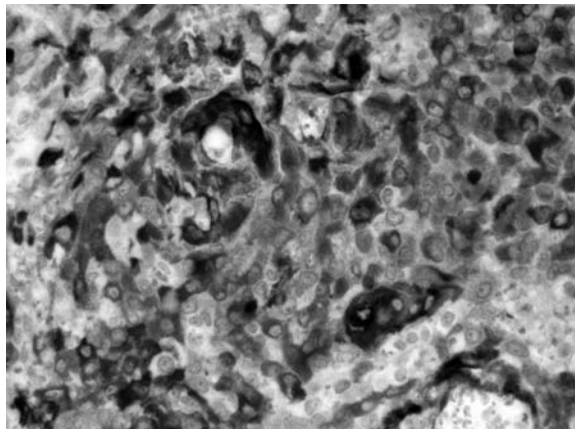
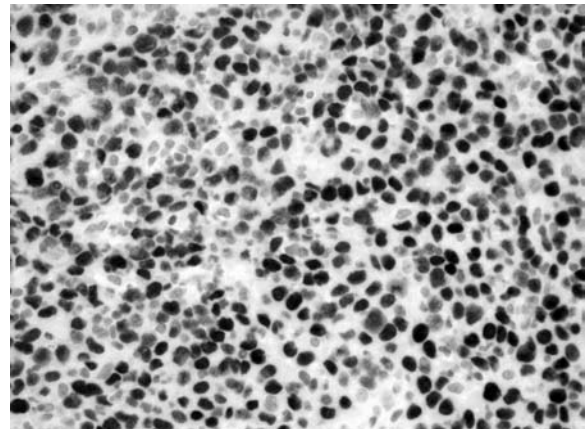


Fig. 2. Histological appearance (HE, ×40). There were intracellular bridge formations (arrows) in the tumor lesion.



A



B

Fig. 3. Immunohistochemical staining. Immunohistochemical staining demonstrated that tumor cells were positive for involuculin (A) and p63 (B).



A



B

Fig. 4. CT. A: In enhanced CT, the prostate showed a region showing the enhancement of contrast effect. B: Para-aortic lymphnodes were swoller (arrows).

は充実性胞巣を形成して増殖する腫瘍組織を認めた。細胞間橋を認め、低分化型扁平上皮癌と考えられた (Fig. 2)。免疫組織染色では、扁平上皮のマーカーである involucrin, p63 が陽性所見を呈した (Fig. 3)。なお、切除された前立腺組織の中には腺癌の組織像を示す部分は認められなかった。

前立腺扁平上皮癌が確認されたことから、以下の病期診断検査を行った。

胸腹部 CT：前立腺には造影効果の亢進を示す領域を認め、前立腺腫瘍が疑われた (Fig. 4A)。骨盤部リンパ節や腎血管レベル上下の両側腹部大動脈周囲リンパ節 (Fig. 4B)、左鎖骨上窩にリンパ節の腫大を認め、転移が疑われた。

^{18}F -FDG PET/CT：前立腺は軽度腫大し、右内腺部主体に異常集積を認めた (Fig. 5A)。右外腸骨・右総腸骨動脈沿い (Fig. 5B) および腎血管レベル上下の両側腹部大動脈周囲 (Fig. 5C) に多発するリンパ節腫大があり、同部に異常集積を認めることからリンパ節転移と考えられた。その他、左鎖骨上窩に小リンパ節が3個あり、異常集積を認め転移と考えられた (Fig.

5D)。なお、骨転移を疑う異常集積はなく、膀胱の異常は PET/CT 上認められなかった。

以上の検査結果から、前立腺の病変については原発性前立腺扁平上皮癌 cT2bN1M1a と診断した。病理組織診断確定後に血清 SCC 抗原を提出したところ、6.2 ng/ml (正常 1.5 以下) と高値であった。

経過：文献的に検索したところ、抗男性ホルモン療法を含め前立腺扁平上皮癌に対して有効性の確認された治療法がないことから、自験例では近年去勢抵抗性前立腺癌に対して用いられている monthly DTX (70 mg/m²) 療法を全身的治療として開始し、前立腺原発部については放射線療法 (60 Gy/30 fr) を行った。Monthly DTX 療法2コース目開始9日後に高度な発熱性好中球減少症が出現し、G-CSF や抗生剤の投与を必要とした。好中球減少症に対する治療中高度な呼吸困難が出現し、SpO₂ は83%まで下降していた。呼吸器内科に受診したところ間質性肺炎と診断され、この際の KL-6 は 654.0 U/ml (正常 105.3~401.2) と高値をとっていた。呼吸器内科へ転科となりステロイド療法が行われた結果、呼吸困難は徐々に

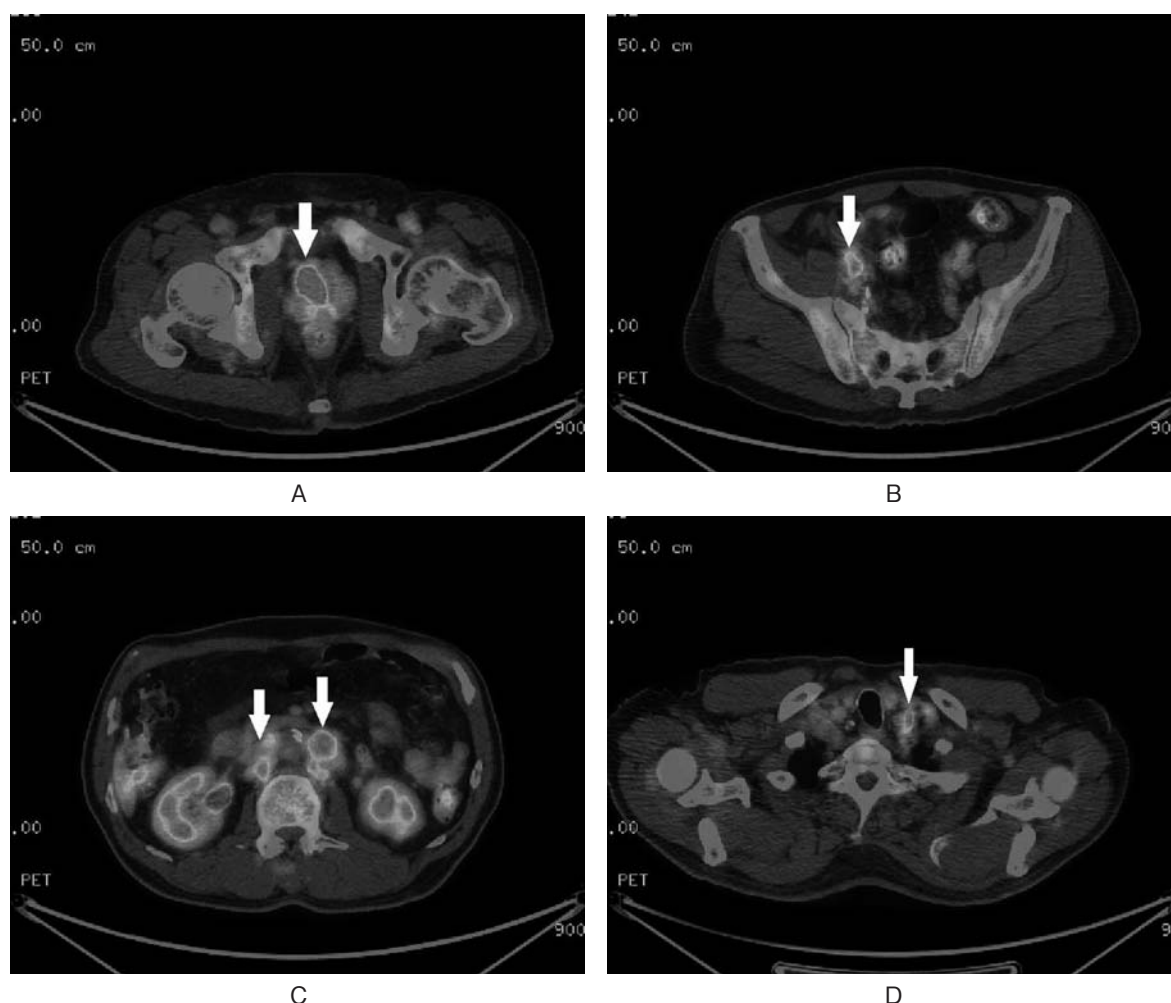


Fig. 5. ^{18}F -FDG PET/CT. A: prostate. B: right common iliac region. C: para-aortic region. D: left supraclavicular region. The portions indicated by the arrow, showed accumulation of FDG.



Fig. 6. CT after 2 courses of monthly docetaxel therapy. The swelling of para-aortic lymph nodes was reduced.

改善していった。間質性肺炎の原因については、呼吸器内科では DTX を強く疑うという見解であった。2 コースの DTX 療法および放射線療法終了時の CT では、治療前に両側腹部大動脈周囲に多発していたリンパ節腫大は縮小し (Fig. 6)、前立腺の造影増強効果も治療開始前より縮小していた。また、治療前には異常値であった血清 SCC 抗原は 0.7 ng/ml (正常 1.5 以下) と正常化していた。これらの所見から DTX 療法は自験例では有効であると思われたが、間質性肺炎再発の可能性から継続することは危険と判断された。その後の治療としては、患者側からの希望により LH-RH agonist と抗男性ホルモン剤による CAB 療法を行った。CAB 療法 2 カ月後には PSA は 0.133 ng/ml と低値であったが、血清 SCC 抗原は 2.4 ng/ml (正常 1.5 以下) と上昇した。この時点では、CT 上はリンパ節の再増大は認めていない。患者の希望によりその後も CAB 療法を継続しているが、CAB 療法 4 カ月後、monthly DTX 療法の開始からは 6 カ月を経過する現在、血清 SCC 抗原は 4.3 ng/ml (正常 1.5 以下) と上昇している。

考 察

前立腺に発生する悪性腫瘍はほとんどが腺癌であり、扁平上皮癌は 0.2~1%^{1,2)}とされ稀である。前立腺扁平上皮癌の発生母地はいまだ明確ではないが、periurethral duct とする説^{3,4)}が有力である。そのため、通常の腺癌とは生物学的に性格が異なり、通常の前立腺癌では高値をとる血清 PSA は正常範囲の事が多く⁵⁾、抗男性ホルモン療法 (アンドロゲン除去療法) は無効とされている⁶⁾。自験例でも血清 PSA は正常値であり、また本症には CAB 療法の効果がないことが再確認される結果となった。早期例では尿道粘膜には異常は認めず、内視鏡検査で疑いを持つことは

困難である⁷⁾。自験例でも内視鏡的に前立腺部尿道粘膜には明らかな異常所見を認めず、病理所見が出るまで本症の存在を疑うことができなかった。

前立腺扁平上皮癌の診断基準として Mott¹⁾ は、1) 浸潤性増殖と退形成を示す明らかな悪性腫瘍であること、2) 角化、癌真珠形成、細胞間橋など扁平上皮癌の組織像を呈していること、3) 扁平上皮化生を伴った腺癌の組織像を示す部分がまったくないこと (glandular または acinar pattern を示す部分がないこと)、4) 腺癌に対する抗男性ホルモン療法を受けていないこと、5) 他臓器、特に膀胱に扁平上皮癌がないことをあげている。自験例ではこれらの診断基準をすべて満たしていた。

SCC 抗原が補助診断法として有効であるとされ⁸⁾、自験例でも高値をとっていた。さらに SCC 抗原は、本症においては治療経過を判断する上で非常に参考になる。

転移に関しては、骨転移は腺癌に比べ 9% と少なく⁹⁾、その多くは腺癌においてみられる骨形成型ではなく骨融解型とされる¹⁰⁾。これに対して、リンパ節、肺、肝などには比較的早期に転移を認める症例が多い⁸⁾。自験例でも、診断時には骨転移はなかったものの多発性のリンパ節転移を認めていた。Mott¹⁾ の検討によると、経過が明らかな 14 例のうち 1 年以上の生存は 3 例のみで、平均生存期間は 14 カ月と予後は不良である。

前立腺扁平上皮癌については、本邦では自験例を含めて 22 例の報告を認めるに過ぎない (Table 1)。年齢は 54~90 歳で、平均 71.5 歳であった。主訴は、排尿困難や尿閉が 22 例中 18 例 (82%) と大部分を占めていた。血清 PSA 値の記載は 16 例で確認され、14 例で正常であった。異常値であった 2 例うち 1 例は腺癌を合併していた¹¹⁾。SCC 抗原の記載は 12 例で確認され、そのうち 1 例のみ正常値であったと記載されており残り 11 例では高値をとっていた。診断は、TURP によるものが 9 例、恥骨上前立腺摘除術によるものが 2 例あり、これらは術前には前立腺肥大症と診断されていたと考えられる。これらに偶然に発見された自験例を加えた 12 例においては、術前に本症を疑うことができなかったことになる。抗男性ホルモン療法は無効であると認識されているためか用いられたものは症例 1, 2, 4 のみであり、以後の症例では使用されていない。本症に対する化学療法としては他臓器の扁平上皮癌に有効とされている BLM や PEP を中心に用いた症例が多いが、いずれの化学療法も本症に対しては有効とはいえない。本症は組織型が扁平上皮癌ではあるが前立腺から発生した癌であり、発生時から男性ホルモンには依存しない状態の前立腺癌であると考えられる。そこで自験例では、これまでの報告例には用

Table 1. Japanese cases of primary squamous cell carcinoma of the prostate

No	報告者	報告年	年齢	主訴	PSA (ng/ml)	SCC 抗原 (ng/ml)	治療	予後	文献
1	河崎屋	1959	65	排尿困難	—	—	抗男性ホルモン療法	死亡, 6ヵ月	癌の臨 5 : 101
2	畑	1981	71	尿閉	—	—	TURP, PEP	生存, 3ヵ月	日泌尿会誌 72 : 1511
3	佐々木	1983	78	排尿困難	—	—	抗男性ホルモン療法, 前立腺部分切除術, BLM	死亡, 17ヵ月	日泌尿会誌 74 : 265
4	岡村	1984	59	尿閉	—	—	去勢術, 前立腺全摘除術, RT	死亡, 15ヵ月	日泌尿会誌 75 : 979
5	濱田	1987	75	尿閉	—	—	TURP, 前立腺全摘除術	生存, 5ヵ月	西日泌尿 49 : 195
6	増田	1992	74	排尿困難	—	—	恥骨上前立腺摘除術, UFT	生存, 75ヵ月	泌尿器外科 5 : 519
7	桑原	1992	76	排尿困難	2.2	—	TURP, PEP, CDDP, RT	死亡, 9ヵ月	泌尿紀要 39 : 77
8	野本	1994	85	尿閉	3	—	RT	死亡, 10ヵ月	西日泌尿 57 : 762
9	岡本	1996	77	排尿困難	2.4	26.1 (正常 1.5 以下)	前立腺全摘除術, MTX, PEP, CDDP	死亡, 14ヵ月	泌尿紀要 42 : 67
10	客野	1996	90	尿閉	4 (…正常)	7.8 (正常 1.5 以下)	恥骨上前立腺摘除術	死亡, 3ヵ月	西日泌尿 58 : 297
11	進藤	1996	56	頻尿	1.9	—	TURP, CDDP, PEP, Epi-ADM, UFT, 骨盤内臓全摘術	生存, 4ヵ月	臨泌 50 : 959
12	Uchibayashi	1997	72	尿閉	正常	正常	TURP, RT, CDDP, BLM	生存, 21ヵ月	Scand J Urol Nephrol 31 : 223
13	Okada	2000	65	尿閉	1.1	9.66	RT, CDDP, PEP	生存, 18ヵ月	Int J Urol 7 : 347
14	Imamura	2000	54	排尿困難	1.7	27.5	膀胱前立腺全摘術, MTX, CDDP, PEP	生存, 60ヵ月	Urol Int 65 : 122
15	後藤	2001	61	排尿困難	0.1	5.1	MTX, CDDP, THP-ADM, 骨盤内臓全摘術, RT	生存, 12ヵ月	泌尿紀要 47 : 433
16	吉野	2003	64	尿閉	正常	17.6 (正常 2 以下)	RT, PEP, MTX, BLM, CDDP	死亡, 10ヵ月	西日泌尿 65 : 192
17	西村	2004	89	尿閉	0.75	5.1	TURP, RT	生存, 4ヵ月	泌尿器外科 17 : 70
18	坂野	2004	78	排尿困難	5.3 (…高値)	2 (…高値)	TURP, RT	生存, 5ヵ月	泌尿紀要 50 : 842
19	稲葉	2007	72	頻尿	0.69	6.7	TURP, UFT, RT, CDDP	死亡, 15ヵ月	泌尿紀要 53 : 39
20	森岡	2007	75	尿閉	0.64	3.2	TURP, RT	死亡, 12ヵ月	西日泌尿 69 : 563
21	小林	2008	63	頻尿, 排尿時痛	14 (腺癌の合併)	—	前立腺全摘術, MTX, CDDP, BLM, 骨盤内臓全摘術, CDDP, FU	死亡, 19ヵ月	西日泌尿 70 : 440
22	自験例	2015	73	なし (偶発癌)	2.535	6.2 (正常 1.5 以下)	DTX, RT→抗男性ホルモン療法 (無効)	生存, 6ヵ月	

TURP : 経尿道的前立腺切除術, RT : 放射線療法, PEP : Pepleomycin, BLM : Bleomycin, UFT : Tegafur Uracil, CDDP : Cisplatin, MTX : Methotrexate, Epi-ADM : Epirubicin, THP-ADM : Pirarubicin, FU : Fluorouracil, DTX : Docetaxel.

いられていないが抗男性ホルモン療法が無効となった去勢抵抗性前立腺癌に対して効果のある DTX を緊急避難的に使用した。間質性肺炎発症のため2コースしか行うことができなかったが、DTX 療法後にはリンパ節転移は縮小するとともに SCC 抗原が正常化した。また最近、転移あるいは浸潤性の陰茎扁平上皮癌6症例に対して行われた pacritaxel, 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin 併用の抗癌化学療法にて CR + PR が83% (CR 50%) 得られたとする報告¹²⁾もあることから、タキサン系抗癌剤である DTX は本症に対しても効果が期待できる可能性があると考えられた。根治手

術 (前立腺全摘除術, 骨盤内臓全摘術, 膀胱前立腺全摘術) が行われたものは7症例あるが、このうち報告時死亡が3例で、生存が4例であった。根治手術後の死亡例での観察期間は15, 14, 19ヵ月で平均16ヵ月、生存例での観察期間は6, 4, 60, 12ヵ月であったが、60ヵ月の1例以外の観察期間は短かった。放射線療法が有効であったとする報告もあるが⁵⁾, SCC 抗原値の低下をみたものの最終的には癌死している。全症例のうち報告時に死亡していたものは11例あるが、死亡までの期間は3~19ヵ月で平均11.8ヵ月であった。報告時に生存していた症例は自験例を含め11例あ

るが、そのうち12カ月以上の生存は5例のみであった。5年以上の長期生存例は2例(60, 75カ月)のみであり、1例は前立腺肥大症として手術が行われ偶然に小病巣として摘出された症例¹³⁾、他の1例は膀胱前立腺全摘除術にMTX, CDDP, PEPの多剤化学療法を追加した症例¹⁴⁾であり、いずれも根治手術可能な状況で発見されたものと思われた。

以上から、前立腺扁平上皮癌の早期診断は困難であり、有効な治療法はいまだ確立されておらず根治手術可能な状況で発見された症例以外の予後は不良であると考えられる。自験例ではDTXの有効性が窺われたことから、今後の症例において検討されることを期待する。

結 語

膀胱癌の治療中に偶然に発見された前立腺扁平上皮癌の1例を報告し、本症に対して若干の文献的考察を加えた。自験例ではDTXの有効性が窺われた。

文 献

- 1) Mott LJ: Squamous cell carcinoma of prostate: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol* **121**: 833-835, 1979
- 2) Little NA, Wiener JS, Walther PJ, et al.: Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J Urol* **149**: 137-139, 1993
- 3) Sieracki JC: Epidermoid carcinoma of the human prostate: report of three cases. *Lab Invest* **4**: 232-240, 1955
- 4) Gray JF Jr and Marshall VF: Squamous cell carcinoma of the prostate. *J Urol* **113**: 736-738, 1975
- 5) 稲葉光彦, 朴 英寿, 田中重喜, ほか: 原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *泌尿紀要* **53**: 39-41, 2007
- 6) 岡村菊夫, 伊藤浩一, 佐藤正文, ほか: 原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *日泌尿会誌* **75**: 979-983, 1984
- 7) 岡本知士, 荻生和徳, 佐藤正嗣, ほか: 原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *泌尿紀要* **42**: 67-70, 1996
- 8) 後藤高広, 野口顕広, 濱本幸浩, ほか: 尿道直腸ろうを合併した原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *泌尿紀要* **47**: 433-436, 2001
- 9) 濱田 斉, 宇佐美道之, 清原久和, ほか: 原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *西日泌尿* **49**: 195-199, 1987
- 10) Sutton EB and McDonald JR: Metaplasia of the prostatic epithelium: a lesion sometimes mistaken for carcinoma. *Am J Clin Pathol* **13**: 607-615, 1943
- 11) 小林一樹, 河合正記, 岡島和登, ほか: 前立腺全摘出術により偶然発見されその後急速に進行した前立腺扁平上皮癌の1例. *西日泌尿* **70**: 440-442, 2008
- 12) Pizzocaro G, Nicolai N and Milani A: Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* **55**: 546-551, 2009
- 13) 増田 均, 山田拓己, 長浜克志, ほか: 原発性前立腺扁平上皮癌の1例. *泌尿器外科* **5**: 519-521, 1992
- 14) Imamura M, Nishiyama H, Ohmori K, et al.: Squamous cell carcinoma of the prostate without evidence of recurrences 5 years after operation. *Urol Int* **65**: 122-124, 2000

(Received on September 28, 2015)
(Accepted on January 14, 2016)