

ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を きたした前立腺癌の 1 例

大阪回生病院泌尿器科 (部長 : 影林頼明)

松本 吉弘*, 壬生 寿一**, 影林 頼明***

NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE DURING HORMONAL TREATMENT: A CASE REPORT

Yoshihiro MATSUMOTO, Hisakazu MIBU and Yoriaki KAGEBAYASHI

From the Department of Urology, Osaka Kaisei Hospital

Neuroendocrine (NE) cells are widely distributed in the acini and ducts of the normal prostate gland and produce neurosecretory products, which affect growth, differentiation and regulation of secretory function. Prostatic NE carcinoma is a rare situation and the NE differentiation in prostate adenocarcinoma appears to be characterized by poor prognosis, rapid tumor progression and the androgen-independent state, for which there is currently no successful therapy. We report a case of NE differentiated prostatic carcinoma, which was diagnosed as adenocarcinoma initially and the tumor progressed rapidly with NE differentiation during androgen suppression therapy.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 813-815, 2004)

Key words: Prostate cancer, Neuroendocrine differentiation

緒 言

前立腺癌における neuroendocrine (NE) differentiation (神経内分泌分化) は稀な疾患であるが、予後不良因子として最近注目されてきている。今回われわれは、前立腺癌のホルモン療法中に NE differentiation をきたし、ホルモン不応性となって急速に増大、進行した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 80 歳, 男性

主訴 : 排尿困難, 夜間頻尿

家族歴 既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 2001 年 9 月排尿困難, 夜間頻尿を主訴に当科を初診。初診時の PSA が 82.2 ng/ml と高値のため前立腺針生検を施行。病理診断は中分化型腺癌であった。諸検査にて前立腺癌 stage D2 (骨転移) と診断し, 2001 年 11 月 1 日より LH-RH アゴニストとビカルタミドによる MAB 療法を開始した。MAB 療法開始後 PSA は速やかに低下し 2002 年 5 月 17 日には 0.02 ng/ml 以下となり, 同年 5 月 25 日の MRI にて前立腺容積の縮小も認めた。2002 年 7 月, 痔核にて当院外科受診した際, スクリーニング目的で測定した

CEA が 19.6 ng/ml (基準値 5.0 以下) と高値であったため上下消化管検査, CT などにて精査されるも異常所見を認めず, その後 CEA は上昇し続け, 2003 年 1 月 17 日には CEA は 159 ng/ml となった。同年 1 月 24 日の PSA 値は 0.015 ng/ml と低値であったが, 1 月 29 日に施行された骨盤 MRI 上前立腺癌局所再発と右内腸骨リンパ節転移が疑われたため, 前立腺針生検目的に 2003 年 2 月 17 日当科入院となった。

入院時現症 : 直腸診上前立腺は腫大し, 石様硬, 表面凹凸不整であった。胸腹部に理学的異常は認めなかった。

入院時検査所見 : 血算では赤血球 $289 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と軽度の貧血を認め, 生化学では CRP 1.7 mg/dl と軽度上昇を認めたが肝・腎機能に異常は認めなかった。腫瘍マーカーは PSA 0.012 ng/ml, CEA 239 ng/ml (基準値 5.0 以下), CA19-9 16 U/ml (基準値 37 以下), NSE 17.7 ng/ml (基準値 10.0 以下) であった。検尿では異常は認めなかった。

画像所見 : 骨盤 MRI では, 前立腺右葉に径 6 cm の腫瘍を認め, 精嚢右葉に浸潤し直腸を圧排していた。また右内腸骨リンパ節腫脹を認めた。CT 上, 肺転移, 肝転移などは認めなかった。

病理組織所見 : 初回生検時の組織型は中分化型腺癌 (Fig. 1A), PSA 染色は強陽性であったが, CEA, NSE, chromograninA, synaptophysin, NCAM (neural cell adhesion molecules) 染色はすべて陰性であった。再生検時の組織は低分化型腺癌で (Fig.

* 現 : 松阪中央総合病院泌尿器科

** 現 : 国保中央病院泌尿器科

*** 現 : 高の原中央病院泌尿器科

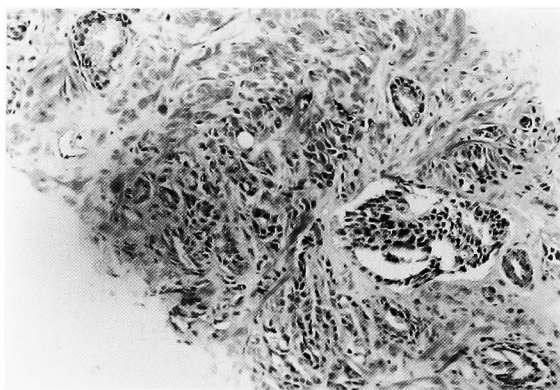


Fig. 1A. The first biopsy revealed moderately differentiated adenocarcinoma of the prostate (HE ×100).

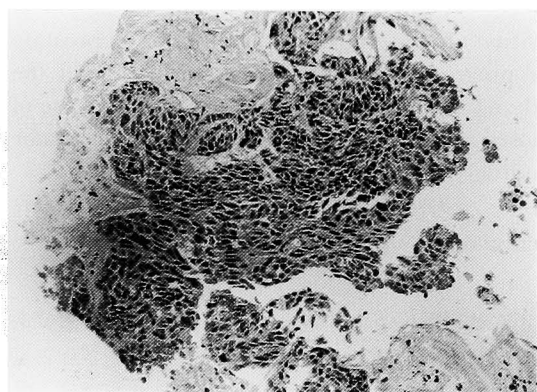


Fig. 1B. The second biopsy revealed poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate (HE ×100).

1B), 免疫染色では PSA 染色は弱陽性で, CEA, NSE, chromogranin A, synaptophysin, NCAM 染色がすべて陽性を示した。

経過: 2003年9月には, PSA 0.02 ng/ml, CEA 734 ng/ml, NSE 57 ng/ml で, CT 上多発肺転移を認めた。疼痛管理を中心とした QOL 重視の治療を行っていたが, 2004年2月癌死した。

考 察

NE differentiation を伴った前立腺癌は稀な疾患であるが, ホルモン不応性で非常に進行が速く, 有効な治療法がないため予後不良因子として最近注目されてきている¹⁾

神経内分泌細胞は正常前立腺にも存在しており, セロトニン, カルシトニン, ボンベシン様物質, ソマトスタチンなどを内分泌し前立腺細胞の分化, 増殖に関与していると考えられている²⁾

Agnese らによれば前立腺癌における NE carcinoma は, ①小細胞癌, ②カルチノイドまたはカルチノイド様腫瘍, ③前立腺腺癌に NE differentiation を伴ったもの, の3つに分類される²⁾ いずれもホルモ

ン不応性で非常に進行が速いことが特徴である。その理由として神経内分泌細胞はアンドロゲンレセプターを欠き³⁾, さらに成長因子としての作用を持つセロトニン, カルシトニンなどのホルモンを分泌することで腫瘍細胞の増殖が促されることが考えられている⁴⁾

NE carcinoma のうち③の前立腺腺癌における NE differentiation は最もよく見られる型であるが, その頻度は文献により10~92%とかなりの幅がある⁵⁾。この様な諸家による報告の違いは NE differentiation について明確な定義がないためと考えられる。NE differentiation の診断方法として NSE, chromogranin A, synaptophysin, NCAM などのホルモンの組織中での証明が有用とされている⁶⁾が, 確立された基準がなく, 確定診断は個々の病理医の判断に委ねられているのが現状である。よって本邦における NE differentiation を伴った前立腺癌の報告は少なく, われわれの調べた限りでは自験例を含め13例の報告を認めるにすぎない⁶⁾

前立腺神経内分泌癌に対する有効な治療法は確立されておらず, 治療として CDDP や VP-16 などを使用した化学療法は報告はある⁷⁾が, 診断されてからの平均生存期間は短く, 5カ月とも報告されている⁸⁾

自験例は全摘標本ではないためホルモン療法開始時から NE carcinoma が混在していた可能性は完全には否定できないが, 臨床経過と2度の針生検標本の免疫染色の変化から, ホルモン療法中に NE differentiation をきたしたものと考えられる。また本症例において, 治療当初は病勢の指標となりえた PSA が途中より感度以下のまま推移し, 代わりに CEA が病状進行のマーカーとなった点からも NE differentiation との関連性が示唆される⁹⁾。しかし, 粘液産生前立腺癌や通常型の前立腺癌でも CEA が上昇することが知られており¹⁰⁾, 前立腺癌診断時の CEA や CA19-9 の上昇を一概に NE differentiation の存在と結びつけることは危険である。前立腺癌の NE differentiation については不明な点が多くその診断方法も確立されていないが, ホルモン抵抗性前立腺癌や予後不良前立腺癌の原因の1つとも考えられ, 今後の基礎, 臨床両面からの検討が期待される。

文 献

- 1) 小杉道男, 原 智, 増田 毅, ほか: 前立腺神経内分泌癌の1例. 臨泌 **57**: 743-745, 2003
- 2) Di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Cancer **70**: 254-267, 1992
- 3) Bonkoff H, Stain U and Remberger K: Androgen receptor status in endocrineparacrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. Virchow Arch **423**: 291-295, 1993

- 4) Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* **39**: 135-148, 1999
- 5) Ather MH and Abbas F: Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Eur Urol* **38**: 535-542, 2000
- 6) 小杉道男, 花輪靖雅, 門間哲雄, ほか: ホルモン療法中に neuroendocrine differentiation をきたした前立腺癌の2例. *日泌尿会誌* **94**: 521-524, 2003
- 7) 三好康秀, 井上雄一郎, 松崎純一, ほか: Neuroendocrine differentiation を伴った前立腺低分化癌の1例. *泌尿紀要* **44**: 113-116, 1998
- 8) Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the prostate Part1. *Cancer* **59**: 1803-1809, 1987
- 9) Sella A, Konichevsky M, Flex D, et al.: Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* **38**: 250-254, 2000
- 10) 牧 佳男, 高松正武, 那須保友, ほか: CA19-9 が高値を示した前立腺粘液癌の1例. *西日泌尿* **57**: 1054-1057, 1995

(Received on March 19, 2004)
(Accepted on July 4, 2004)