

前立腺小細胞癌の1例

宮崎医科大学泌尿器科学教室 (主任:長田幸夫教授)

月野 浩昌, 長野 正史, 竹原 俊幸
濱砂 良一, 蓮井 良浩, 長田 幸夫SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE:
A CASE REPORTHiromasa TSUKINO, Masafumi NAGANO, Toshiyuki TAKEHARA,
Ryoichi HAMASUNA, Yoshihiro HASUI and Yukio OSADA
From the Department of Urology, Miyazaki Medical College

A 81-year-old man was admitted to our department with the chief complaints of pollakisuria and difficulty in voiding. He presented with increased serum PSA level (over 100 ng/ml). We performed biopsy of the prostate and found a moderately differentiated adenocarcinoma. Various urological examinations showed metastases to paraaortic lymph nodes and systemic bones. He was started on hormonal therapy. Nine months from the start of hormonal therapy, this therapy was effective and the serum PSA level was decreased to 14 ng/ml. Thereafter, the serum PSA level and the tumor volume were increased and he died 29 months from the start of treatment. The autopsy revealed small cell carcinoma with adenocarcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 47: 113-116, 2001)

Key words: Small cell carcinoma, Prostate

緒 言

前立腺原発の小細胞癌は稀な疾患であり, その悪性度は高く致死的な臨床経過をとるものがほとんどである. 今回われわれは前立腺癌の診断で治療を行い, 死亡後剖検にて前立腺小細胞癌と診断された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: 81歳, 男性

主訴: 頻尿, 排尿困難

家族歴 既往歴: 特記事項なし

現病歴: 1992年頃より頻尿を自覚し, 1996年3月に近医泌尿器科を受診した. 前立腺の腫大を指摘され, 1996年4月11日当科を受診し, 直腸診にて前立腺は超クルミ大で石様硬に触れ, 採血にて前立腺特異抗原(以下 PSA と略す) 100 ng/ml 以上と PSA 値の上昇を認めたため前立腺針生検を施行した. 病理組織学的に中分化型腺癌と診断され, 4月22日精査加療目的にて当科入院となった.

入院時現症: 体格中等度, 胸腹部触診異常なし. 直腸診にて前立腺は鶏卵大, 石様硬に触れ, 右鼠径部に小指頭大のリンパ節を触知した.

入院時検査成績: RBC 361万/mm³, Hb 11.2 g/dl と軽度の貧血を認めた. その他一般生化学検査, 尿所

見には異常認めず, 血清 PSA 値は 100 ng/ml 以上であった.

入院後経過: 超音波走査法にて前立腺は重量 51 g に腫大しており peripheral zone に低エコー域を認めた. 被膜エコーは不整であった. CT にて前立腺の辺縁は不正であり内部は不均一に造影された. また傍大動脈周囲リンパ節の腫大を認め, 骨シンチグラフィにて胸椎, 腰椎, 骨盤に多発性の骨転移を認めた. 以上より前立腺中分化型腺癌, stage D2 の診断にて1996年5月より内分泌療法として酢酸リュープロレリン投与を開始した.

退院後経過: 1997年2月には血清 PSA 値が 14 ng/ml まで低下したが, その後再燃し様々な内服治療を試みたが血清 PSA 値は徐々に上昇してきた (Fig. 1). そのため1998年7月には化学療法の施行を前に, 肝機能への負担を軽減する目的で酢酸リュープロレリンを中止し外科的去勢術を施行した. しかしその後, 血清 PSA 値は急激に上昇し, 画像上も腫瘍は急激に増大してゆき (Fig. 2), 1998年9月には腫瘍の増大による両側水腎症, 腎後性腎不全, 単純性イレウスを発症し当科入院となった. 右腎瘻造設術, 人工肛門造設術施行したが全身状態徐々に悪化し1998年10月21日(治療開始より29カ月後)に死亡した. 同日剖検を施行したところ, 原発の前立腺腫瘍は膀胱, 精囊, 尿管, 直腸を巻き込んで増大し, また肺, 肝, 腎, 副腎, 膵臓,

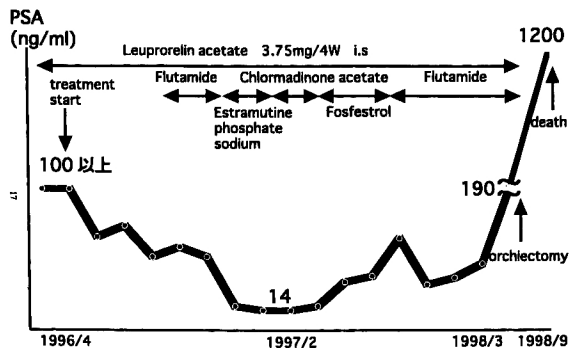


Fig. 1. Clinical course and serum PSA level.



A

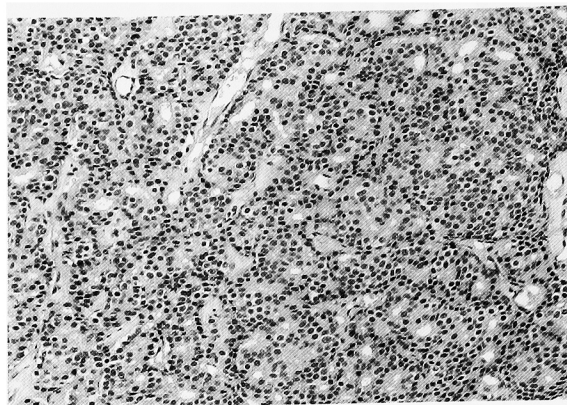


B

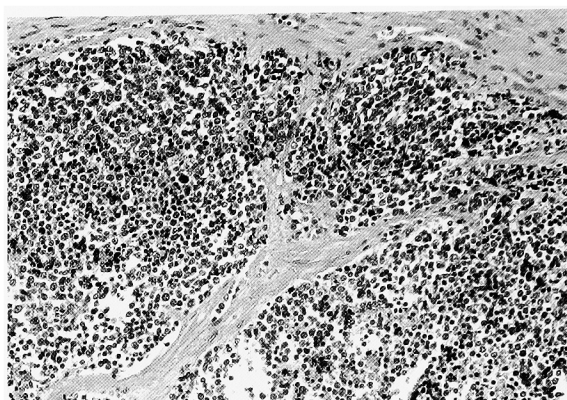
Fig. 2. The course of tumor progression on CT. The prostate was 5 cm in diameter 25 months after the start of treatment (A), but the tumor volume was increased 3 months later and the tumor had reached the abdominal wall (B).

リンパ節，骨に転移巣が認められた。

病理所見：治療前の前立腺針生検組織像では中等度分化型の腺癌が大部分を占めていた (Fig. 3A)。一部に低分化型腺癌が認められたが免疫組織染色法ではNSEもchromogranin Aも陰性であった。剖検時の前立腺組織像では，胞体に乏しい円形の腫瘍細胞がびまん性に増殖しており，この組織像より小細胞癌と診断した (Fig. 3B)。また腺癌と考えられる部分のごくわずかな部分に見られるのみであった。免疫組織染色法で腫瘍細胞はNSEおよびchromogranin Aに陽性



A



B

Fig. 3. The transition of pathologic diagnosis. The biopsy specimen before treatment showed moderately differentiated adenocarcinoma (A). The autopsy specimen showed small cell carcinoma (B).

に染色され (Fig. 4)，keratin, EMA, PSA, PAP染色は陰性であった。転移の組織像も同様に腺癌と考えられる部分のごくわずかであり大部分は小細胞癌で占められていた。

考 察

前立腺小細胞癌は非常に稀な疾患であり，本邦では最近橋本ら¹⁾が集計した18例，金網ら²⁾の1例報告に継ぎ本症例が20例目に相当するものと思われる。

Oesterlingら³⁾によると診断時の深達度はstage Cが59%，stage D2が41%と全症例が進行性の腫瘍であったと報告している。またAygünら⁴⁾の報告では診断時には既に約7割の症例に転移巣が認められており，リンパ節，骨，肝，肺，中枢神経の順に多いようである。

診断の経過は大きく分けると3通りあり，腺癌の経過中小細胞癌が出現するもの，最初から腺癌と小細胞癌が混在しているもの，最初から小細胞癌のみと診断されるものであるが，多くは腺癌と小細胞癌が混在しており腺癌は低分化型が多いようである⁴⁾

腺癌の腫瘍マーカーであるPSAは本疾患では有用

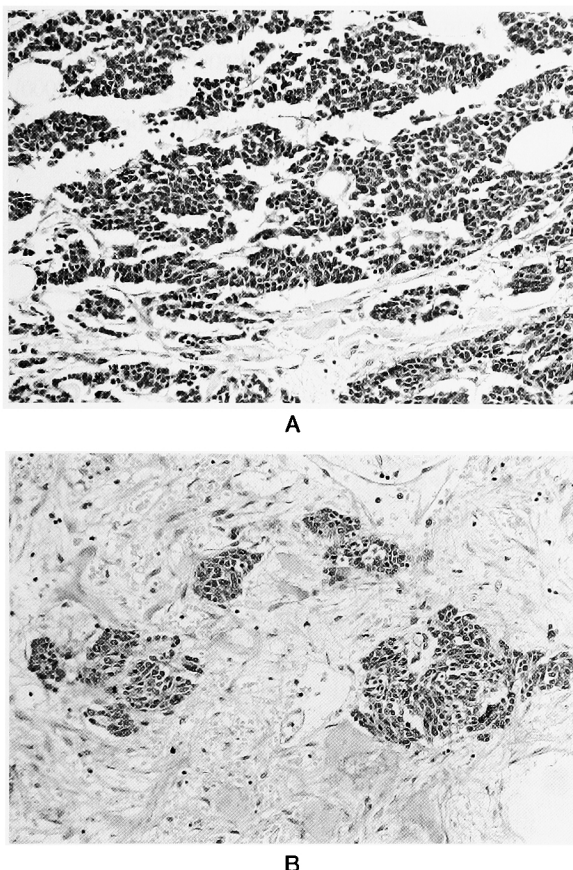


Fig. 4. Immunohistochemical staining. The small cell carcinoma was stained positive for NSE (A) and chromogranin A (B).

性が少なく Aygun ら⁴⁾は36%に上昇を認めるのみであると報告している。また小細胞癌の腫瘍マーカーとしては NSE が一般的であるが CEA や LDH が有用であるとの報告もある^{5,6)} 本症例では NSE, CEA は測定していなかったが LDH は最終的には 2,000 IU/L にまで上昇していた。

免疫組織学検討において NSE, chromogranin A は高率に陽性であり⁷⁾本症例も同様であった。PSA, PAP 染色は Oesterling ら³⁾によると腺癌が混在していないものでは全例陰性であったが、腺癌が混在しているものでは高率に陽性であったと報告している。本症例では PSA, PAP 染色は陰性であったが、血清 PSA 値は死亡時まで上昇していた。この理由としては、当初は中分化型腺癌であったものがホルモン療法中に小細胞癌に変化しながら全身への多発転移を起していったと考えられ、腫瘍全体量の急激な増加と共に腫瘍全体の中の腺癌の部分は少ないながらも、その中に含まれる腺癌の部分も増加していたために PSA 値の上昇をきたしたと推定された。

また本腫瘍は神経内分泌癌として、ACTH, TSH, カルシトニン、セロトニンなどの異所性ホルモンを分泌することが知られている⁷⁾が本邦ではまだ報告例は

ない。

小細胞癌の組織発生については3つの説があり、1) 前立腺に分布されている好銀性細胞の amine precursor uptake decarboxylation cell から由来している、2) 腺癌から分化してきた、3) 上皮と神経内分泌型の両方の癌へと分化しうる totipotent stem cells に由来するとする説であるが、現在のところ3)の説が広く受け入れられているようである⁴⁾ また前立腺癌の中の neuroendocrine cell には androgen receptor が認められないことよりホルモン療法が奏効しないのではないかと報告もある^{3,8)}

治療についてはホルモン療法はその効果が期待できないが、Amato ら⁶⁾や Moore ら⁹⁾は化学療法あるいは化学療法とホルモン療法を併用し治療することで6割から7割が有効であったと報告している。また Rubenstein ら⁵⁾も化学療法とホルモン療法を併用した全身療法を勧めているが、局所から全身へと癌が進行していく過程より手術、放射線、化学療法を含めた積極的局所治療の重要性についても述べている。しかしその生存率に現在のところ著明な改善は認められておらず今後の課題である。

結 語

前立腺腺癌の診断で治療を行い死亡後剖検にて前立腺小細胞癌と診断された1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 橋本義孝, 木村 剛, 坪井成美, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **46**: 425-427, 2000
- 2) 金網友木子: 脳, 腹壁転移で発症した前立腺原発神経内分泌癌, 腺癌合併の1例. 日泌尿会誌 **91**: 530-533, 2000
- 3) Oesterling JE, Hauzeur CG and Farrow GM: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. J Urol **147**: 804-807, 1992
- 4) Aygun C: Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. Md Med J **46**: 353-356, 1997
- 5) Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, et al.: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. Am J Clin Oncol **20**: 376-380, 1997
- 6) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J Urol **147**: 935-937, 1992
- 7) Aprikian AG, Cordo-Cardo C, Fair WR, et al.: Neuroendocrine differentiation in metastatic prostatic adenocarcinoma. J Urol **151**: 914-919, 1994

- 8) di Stant Agnese PA: Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology* **51**(Supple 5A): 121-124, 1998
- 9) Moore ST, Reinberg Y and Zhang G: Small cell

carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. *Urology* **34**: 411-416, 1992
(Received on June 16, 2000)
(Accepted on September 8, 2000)