

## Neuroendocrine differentiation を伴った 前立腺低分化腺癌の 1 例

横須賀共済病院泌尿器科 (部長 : 里見佳昭)

三好 康秀, 井上雄一郎, 松崎 純一

福田 百邦, 里見 佳昭

横須賀共済病院病理部 (部長 : 赤羽久昌)

赤 羽 久 昌

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 村井 勝教授)

斎 藤 史 郎

### A CASE OF POORLY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF PROSTATE WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION

Yasuhide MIYOSHI, Yuichiro INOUE, Jyunichi MATSUZAKI,

Momokuni FUKUDA and Yoshiaki SATOMI

*From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital*

Hisamasa AKAHANE

*From the Department of Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital*

Shiro SAITO

*From the Department of Urology, School of Medicine Keio University*

A 59-year-old man was diagnosed with clinical stage D1 poorly differentiated prostatic adenocarcinoma (PAC). The patient was treated with total androgen blockade therapy. The tumor recurred 18 months later. Digital rectal examination revealed a large, stony-hard prostate. The serum PSA level was within normal limits. Pathological examination of the prostate revealed conventional adenocarcinoma with large numbers of neuroendocrine (NE) cells. The patient died 3 months after the diagnosis of PAC with NE differentiation, 22 months after the initial diagnosis of prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 113-116, 1998)

**Key words:** Neuroendocrine differentiation, Prostatic adenocarcinoma

#### 緒 言

今回われわれは前立腺低分化腺癌と診断されホルモン治療を開始し、ホルモン感受性が認められ一時は前立腺が縮小したもののその後ホルモン不応性となり急激に増大、進行した neuroendocrine (NE) differentiation を伴った前立腺低分化腺癌を経験した。NE differentiation を伴った前立腺癌はホルモン抵抗性で非常に進行が早く、予後不良であることが大きな特徴である。この稀な症例について若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

患者 : 59歳, 男性

主訴 : 頻尿

既往歴 : 45歳, 早期胃癌にて胃亜全摘 (完治). 55

歳, 癒着性イレウスにて開腹術

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 頻尿のため1994年11月2日慶応大学医学部付属病院泌尿器科受診。血中 PSA 140.5 ( $\leq 4.0$ ), PAP 3.5 ( $\leq 1.0$ ) と高値であった。neuron-specific enolase (NSE) は3.6 ( $\leq 10.0$ ) と正常値であった。前立腺針生検の結果、前立腺低分化腺癌であった。MRI (Fig. 1A) にて直径 1 cm の閉鎖リンパ節転移が疑われたが骨転移は認められず、臨床病期 D1 であった。1995年1月20日より chlormadinone acetate (CMA), leuplorelin による total androgen blockade (TAB) 療法を開始した。PSA は正常となり、治療開始より10カ月後の MRI (Fig. 1B) では前立腺は明らかに縮小していた。その後 CMA を flutamide に変更し、18カ月間 TAB 療法を行った。

1996年5月より頻尿が再度出現し5月30日当科を受

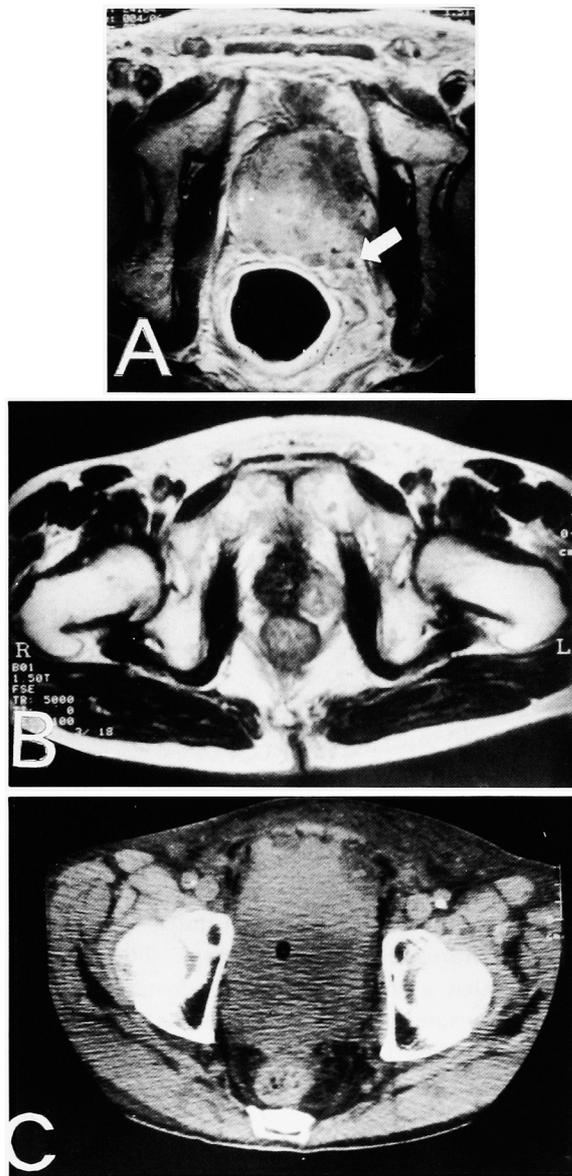


Fig. 1. A; Before the treatment, MRI indicated prostatic tumor. Intrapelvic lymph node metastasis (arrow) was suspected. B; Ten months after TAB therapy, MRI revealed regression of prostatic tumor. C; Eighteen months after the treatment, CT scan indicated recurrence of prostatic tumor.

診し、精査目的に6月10日入院となった。

入院時現症：身長 165 cm, 体重 65 kg. 体格中程度。両下肢に若干の浮腫を認める。触診にて表面凹凸不整、石様硬の腫大した前立腺を触れた。

入院時検査所見：末梢血、生化学検査は異常なし。PSA 0.5, PAP 1.0 と正常であった。NSE は59.3 と高値であった。尿細胞診は class V, 腺癌であった。

入院後経過：CT (Fig. 1C) にて腫大した前立腺、傍大動脈リンパ節転移、骨盤内リンパ節転移およびそれに起因する左水腎症を認めた。骨シンチグラフィにより骨転移は認められなかった。1996年6月14日前

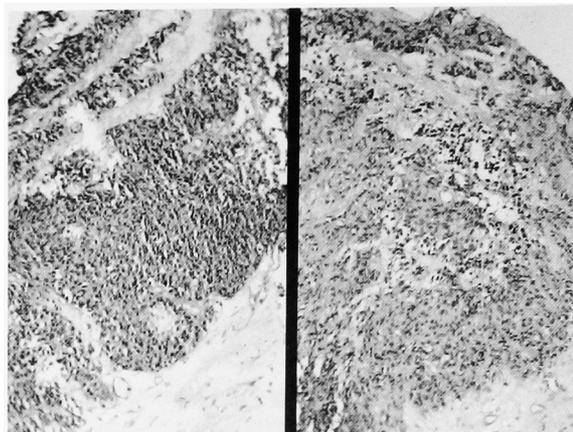


Fig. 2. A poorly differentiated prostatic cancer with numerous NE cells visualized by means of NSE immunoreactivity (left). Chromogranin A positive cells are also identified by means of anti-chromogranin A stain (right).

立腺針生検施行。病理組織学的診断は前立腺低分化腺癌であった。血清 PSA は0.5 と低く、血清 NSE は59.3 と高値を示していたため免疫組織学的染色を行ったところ NSE と chromogranin A 陽性細胞が多数証明された (Fig. 2)。PSA 染色は陰性であった。治療開始前に慶応大学医学部付属病院泌尿器科で施行された前立腺針生検検体では免疫組織学的染色により NSE と chromogranin A 陽性細胞および PSA 陽性細胞が証明された。以上より TAB 療法開始前より NE differentiation を伴った前立腺低分化腺癌であることが判明した。ホルモン抵抗性であることが想定され化学療法の施行を予定していたが、リンパ節転移による両側水腎症が出現し腎後性腎不全が急速に進行したため、7月19日両側尿管皮膚瘻造設術を施行。患者の希望にて一時退院となった。退院時の血清 NSE は125.2まで上昇していた。その後他院にて放射線療法を行ったが1996年9月20日死亡した。前立腺低分化腺癌と初めて診断されてから22カ月、NE differentiation を伴った前立腺低分化腺癌であることが判明してから3カ月という早い転帰であった。

## 考 察

前立腺の NE cell は basal cell, exocrine cell とならび前立腺上皮細胞の1つである<sup>1)</sup>。正常前立腺において NE cell はセロトニン、カルシトニン、ボンベシン様物質、ソマトスタチンなどを含み、分泌することにより前立腺腺細胞の成長と分化を調節する機能があると考えられている<sup>1)</sup>。

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、そして (3) 前立腺腺癌に NE differentiation を伴ったもの、の3型に分類される<sup>1)</sup>。いずれもホルモン抵抗性で非

Table 1. Reports of prostatic cancer with neuroendocrine differentiation in Japan

報告者	報告年	年齢	診断前の治療 <sup>*1</sup>	血液マーカー	組織染色	診断後の治療 <sup>*2</sup>	転 帰
日比ら	1993	53	内分泌化学療法	PSA 正常	グリメリウス (+) 電顕で神経内分泌顆粒	内分泌療法	3年3カ月死亡 (日赤医学)
川上ら	1996	60	なし	PSA 正常	クロモグラニン A (+) セロトニン (+) (パネート細胞様) 電顕で神経内分泌顆粒	全 摘	1年生存中 (臨泌)
古川ら	1997	86	内分泌療法	PSA 高値	NSE (+), PSA (+) グリメリウス (+) クロモグラニン A (+)	内分泌化学	3年9カ月死亡 (西日泌尿)
自験例	1997	59	内分泌療法	PSA 正常 NSE 高値	NSE (+), PSA (-) クロモグラニン A (+)	内分泌放射線	1年10カ月死亡

\*1 NE differentiation を伴った前立腺癌と診断される前の治療

\*2 NE differentiation を伴った前立腺癌と診断された後の治療

常に進行が早く、予後不良であることが大きな特徴である<sup>1-3)</sup> NE carcinoma の発生源はいまだ不明であるが前立腺上皮細胞の stem cell 由来であることが示唆されている<sup>3-5)</sup> (1) (2) は pure NE carcinoma と呼ばれ、前立腺悪性腫瘍の1~2%を占めている<sup>1)</sup> pure NE carcinoma では免疫組織染色にて組織内 PSA は常に陰性である。(3) は最もよくみられる型の NE carcinoma であり、前立腺腺癌の10~47%で認められる<sup>1,3,5,6)</sup> NE cell は正常前立腺組織においてもみられ、NE carcinoma の定義が明確でないためこのように幅のある報告が見られるものと推測される。組織内 PSA は NE differentiation の程度により陽性、陰性の場合がある。Table 1 に本邦における報告例を示す

診断方法としては NE carcinoma が分泌する各種ホルモンの尿、血液、組織中での検出が必要である。比較的よく証明されるものとしてセロトニン、TSH 様物質、ソマトスタチン、ボンベシン様物質、ACTH、ADH などがあげられる<sup>1)</sup> また電顕による内分泌型の細胞内顆粒を証明することも有効である<sup>7)</sup> NSE と chromogranin A の血液、組織中での検出も有用であり<sup>4,5,7)</sup>、特に血清 NSE は比較的簡便に調べることができ、NE carcinoma が疑われた場合には第一に調べるべきである。NSE の変動により治療効果の判定も可能であると思われる。

NE differentiation を起こした前立腺癌は非常に進行が早く、予後不良であるがその理由としてはホルモン抵抗性であり、ボンベシン様物質、セロトニン、カルシトニンなどの成長因子としての作用があるホルモンが autocrine または paracrine 機構により腫瘍細胞を増殖させているからではないかと想定されている<sup>1)</sup>

治療法は肺小細胞癌に使用される CDDP, VP-16 が選択されうるが有効例は少ない。臨床病期 B におい

て前立腺全摘した前立腺癌においては NE differentiation の有無と予後とは関連しない<sup>8)</sup> このことから NE carcinoma の早期発見と外科的治療が予後改善に有効である可能性が考えられる。またソマトスタチンアナログが他の NE carcinoma である VIPoma やグルカゴノーマに有効であるという報告やボンベシンアナログが *in vitro*, *in vivo* において小細胞癌の成長を抑制することが証明されている。前立腺の NE carcinoma についてはまだ不明な点が多く、今後さらなる臨床病理学的検討、治療法の開発が必要である。

## 結 語

非常に稀な neuroendocrine differentiation を伴った前立腺低分化腺癌の1例を報告した。

各種資料を提供していただいた慶応大学医学部付属病院泌尿器科の村井 勝教授、斎藤史郎講師に感謝致します。

## 文 献

- 1) diSant-Agnese MD: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* **70**: 254-267, 1992
- 2) Abrahamsson PA, Wadstrom LB, Alumers J, et al.: Peptidehormone- and serotonin-immunoreactive tumor cells in carcinoma of the prostate. *Pathol Res Pract* **182**: 298-307, 1987
- 3) Constantinides C, Pavlaki K, Zizi D, et al.: Clinical implication of neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinomas. *Urol Int* **55**: 134-136, 1995
- 4) Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, et al.: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. an immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker" *Pathol Res Pract* **185**: 373-380, 1989

- 5) Armen G and Aprikian MD: Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* **71**: 3952-3965, 1993
- 6) Azzopardi JG and Evans DJ: Argentaffin cells in prostatic carcinoma: differentiation from lipofusion and melanin in prostatic epithelium. *J Pathol* **104**: 247-251, 1971
- 7) 井上 康, 兼子俊男: IX. 腫瘍とホルモン多腺性腫瘍 APUD オーマ. 別冊日本臨床領域別症候群 2. pp. 316-318, 1995
- 8) Michael K, Cohen MD, Daniel A, et al.: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* **74**: 1899-1903, 1994  
(Received on August 11, 1997)  
(Accepted on November 13, 1997)