

前立腺小細胞癌の1例

佐々木光晴^{1*}, 小林 孝至^{1**}, 小野久仁夫¹
菅野 理¹, 笹生 俊一², 星 宣次¹

¹山形県立中央病院泌尿器科, ²山形県立中央病院病理科

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE: A CASE REPORT

Mitsuharu SASAKI¹, Takashi KOBAYASHI¹, Kunio ONO¹,
Osamu SUGANO¹, Syunichi SASAO² and Senji HOSHI¹

¹The Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital

²The Department of Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital

A 79-year-old man was admitted to our department with a chief complaint of urinary incontinence. The prostate was enlarged (145 cc), although the serum level of prostate specific antigen (PSA) was within the normal range (1.09 ng/ml). Digital rectal examination showed an enlarged, irregular prostate with stony hardness. We performed a prostate biopsy and histological examinations indicated poorly differentiated adenocarcinoma with a Gleason score of 5+5=10. A computed tomographic (CT) scan revealed a prostatic tumor invading the bladder, seminal vesicle and rectum. He was diagnosed with a stage T4N1M0 adenocarcinoma of the prostate. He was started on hormonal therapy, but died one month from the start of treatment. Histological and immunohistological examinations were repeated; suggesting small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate.

(Hinyokika Kyo 52 : 719-721, 2006)

Key words: Prostate tumor, Small cell carcinoma

緒 言

前立腺小細胞癌は稀な疾患で、前立腺悪性腫瘍の中でも、1%を占めるにすぎない。

今回、われわれは、PSAが上昇することなく、急速に進行し、不幸な転帰をとった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：79歳，男性

主訴：尿失禁

既往歴：C型肝硬変（72歳より），神経症，急性膵炎，多発脳梗塞（73歳より），パーキンソン症候群（74歳より），腹部大動脈瘤（79歳より）

家族歴：癌なし

経過：1998年10月22日，排尿困難を主訴に来院した。前立腺体積 20 cc，PSA 0.89 ng/ml，直腸診にて弾性硬，前立腺中央部に small nodule を触知したが，PSA が低いこともあり経過観察となった。前立腺肥大症の診断で α -1 blocker を内服となった。2000年7月には α -1 blocker 投薬が終了し，年1回の経過観察

となった。2004年10月，尿失禁を主訴に再受診した。直腸診にて石様硬の所見あり，前立腺癌が強く疑われたため，入院の上精査を行うこととなった。

入院時現症：身長 165 cm，体重 65 kg，血圧 142/80 mmHg，脈拍 60/min 整。胸腹部理学的所見異常なし。直腸診は鵝卵大，石様硬で表面不整であった。

入院時検査所見：RBC 287万/ μ l，Hb 7.0 g/dl と貧血所見を認め，BUN 26.6 mg/dl，Cr 1.5 mg/dl と軽度の腎機能不全を認めた。PSA は 1.09 ng/ml と正常範囲内であった。

画像診断：超音波検査にて前立腺体積は 145 cc，辺



Fig. 1. Abdominal CT showed a prostatic tumor invading to bladder, seminal vesicle and rectum.

* 現：いわき市立総合磐城共立病院泌尿器科

** 現：酒田市立病院泌尿器科

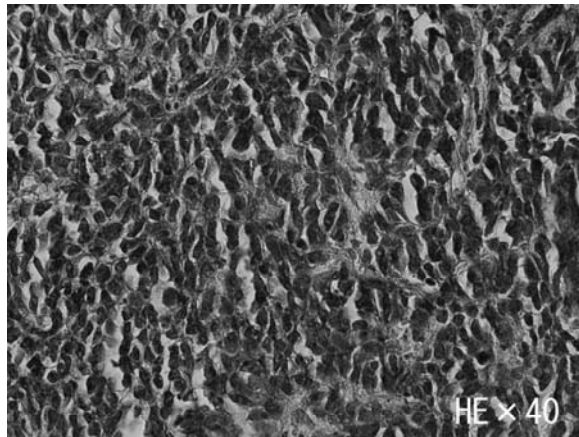


Fig. 2. Pathological specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma.

縁不正の低エコー領域を認めた。腹部 CT にて、膀胱頸部から後壁にかけて、腫瘍の浸潤所見を認め、また精嚢や直腸への浸潤も疑われた (Fig. 1)。腫瘍の他に腹部大動脈瘤も同時に認めた。骨シンチグラフィでは明らかな骨転移所見はなかったが、前立腺癌の進展が原因と考えられる左水腎症を認めた。

入院後経過：入院後の10月20日、前立腺生検を施行した。結果は著しい低分化腺癌の診断で、Gleason score 5+5=10 の診断であった (Fig. 2)。2004年11月10日、精巣摘除術施行し、一時的に退院となったが、同年11月25日、血尿、尿閉と下腹部痛、体調不良を訴え、当院救命救急センター外来受診し再入院となった。入院後より、食事の摂取ほとんどなく、尿閉、膀胱タンポナーデを繰り返し、下腹部も疼痛改善なく、2004年12月3日突然、心肺停止状態となった。家族の同意が得られず剖検は行えなかった。そのため直接死因は不明であるが、肺梗塞、肺血栓などによる呼吸不全が最も疑われた。後日前立腺生検標本の再検討で、免疫学的組織診断により小細胞癌の診断に至った (Fig. 3)。

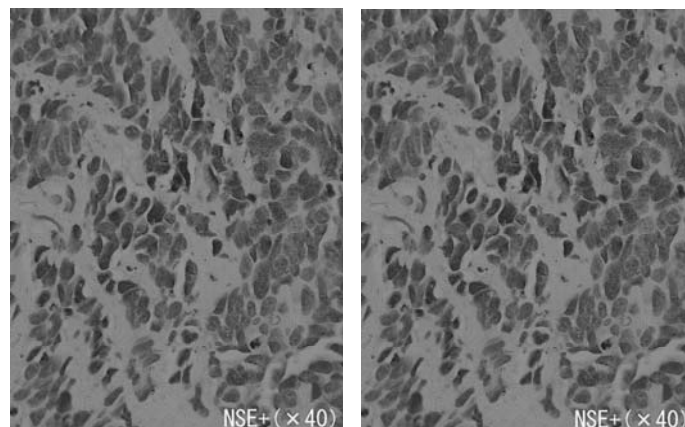


Fig. 3. Immunohistological staining. The small cell carcinoma was stained positive for NSE and chromogranin A, indicating small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate.

考 察

前立腺小細胞癌は稀な疾患であり、通常ホルモン療法や化学療法に反応せず、予後不良な疾患であると考えられている¹⁾。

前立腺小細胞癌症例は村尾ら²⁾の報告以来、橋本³⁾らが集計した18例とその後の報告を加えて、古川ら⁴⁾は22例目の報告があるとしたが、一方で、石津ら⁵⁾は本邦で56例とし、諸説ある状態である。われわれが検索した限りでは自験例を含み47例の報告があった。平均年齢68歳、その内70%が stage D2 で平均生存期間7.1カ月であった。海外では Abbas ら⁶⁾が、前立腺小細胞癌90例を報告し、その報告によると臨床的特徴としては、診断時は平均年齢65歳、その内74%が stage D2、平均生存期間9.8カ月としている。本邦報告47例の分化型については、小細胞癌19例、小細胞癌と腺癌の混在型が23例 (中分化腺癌と混在12例、低分化腺癌と混在が6例、中分化腺癌+低分化腺癌と混在した例が5例)、低分化腺癌から小細胞癌へ移行した例が5例となっている。石津ら⁵⁾の報告によると、初回組織検査より小細胞癌だけが認められた症例が23例、初回組織検査より通常の前立腺癌と小細胞癌が混在して認められた症例が22例、初回組織検査では通常の前立腺癌しか認めなかったが、経過中の組織検査で小細胞癌が認められた症例が11例としている。

一方で Tanaka ら⁷⁾の報告では、生検時腺癌と診断され前立腺癌で死亡した20例を病理解剖したところ4例に小細胞癌が検出され、小細胞癌症例では再燃後、血清 PSA はほとんど上昇せず、解剖時血清 PSA は 0.1 ng/ml から 0.7 ng/ml と低値であったと報告していることから、われわれが腺癌と診断し経過を見てきた症例のなかにも、潜在的に小細胞癌が多数存在していることが示唆されている。

腫瘍マーカーについては、橋本ら³⁾によると、診断に関して、血清 PSA は全体の約25%でのみ上昇を認

めるだけで有用なマーカーとはならないとしている。Aygum¹¹⁾らは免疫組織学的検討において、マーカーとしてはNSE, chromogranin Aは高率に陽性であり、腺癌が混在するものを除いてPSAは陰性であるとも報告している。本症例では、再検討後の最終診断でNSE, chromogranin Aに陽性の可能性があるとして診断されたものの、採取された前立腺生検標本だけでは情報が十分ではなく、診断に困難を極めた。また石津ら⁵⁾によるとproGRP(ガストリン分泌ペプチド前駆体)が有効との報告もあった。

小細胞癌の組織発生については大別すると、次のような3通りの説がある¹⁾。

①正常な前立腺に存在し、その産生ペプチドがアンドロゲン調節機構を介して前立腺上皮の外分泌機能、増殖、分化に関与していると考えられている argyrophil cell や argentaffin cell に由来するという説

②腺癌の脱分化により発生するとする説

③上皮と神経内分泌型の両方の癌へと分化しうる multipotential prostatic epithelial stem cell に由来するとする説

諸説には賛否両論あり、決着はついていない。

治療についてであるが、ホルモン療法は効果がなく化学療法、放射線療法が有効であるとの報告が多い。

Amatoら⁸⁾は肺小細胞癌に準じた vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, cisplatin, etoposide を用いた化学療法で、約60%にCR またはPRをえられたとの報告をしているが、一方でPDは30%であると報告しており決定的な方法ではない。

肺小細胞癌は化学療法および放射線療法に高い感受性を示すとされており、特にシスプラチンとエトポシドは相乗効果を有し⁹⁾、シスプラチンは放射性増感剤として作用¹⁰⁾するため、両剤を使用した全身化学療法と放射線療法の同時併用療法が標準的治療になっている。現時点での前立腺小細胞癌の治療は、この肺小細胞癌の化学療法および放射線療法の治療法に準じて行わなければならない状況にある。このプロトコールにのっとり化学療法併用放射線療法により良好な結果を得られた前立腺小細胞癌症例報告も散見される^{11, 13)}。

限局型肺小細胞癌では、現時点では、治療により50%の症例で完全寛解が得られるが、3年生存率は30~40%に低下する¹²⁾とされている。前立腺小細胞癌でも治療により完全寛解が得られた後に再発をきたした症例¹³⁾も報告されているので、希望がないわけではないが、実際のところ予後改善に貢献したと言えるまでに至ってはいない。Oesterlingら¹⁾の報告で平均生存期間は17.1カ月、Abbasら⁶⁾によると、平均生存期間は9.8カ月で、2, 3, 5年生存率はおのおの3.6, 1.8, 0.9%であり、治療開始後1~2カ月での死亡も

稀ではない。現在のところ確立した治療法は存在せず、予後に影響をあたえる効果的な治療が望まれているというのが実情である。

結 語

前立腺腺癌の経過観察中にPSA低値のまま再燃様症状をきたしている場合は、小細胞癌の可能性も念頭におき、NSE, pro GRPの採血、生検など積極的な診断を行い早期診断に努める必要がある。

本論文の要旨は第232回日本泌尿器科学会東北地方会にて発表した。

文 献

- Oesterling JE, Hauzeur CG and Farrow GM: Small cell anaplastic carcinoma of prostate: a clinical, pathological and immunohistological study 27 patients. *J Urol* **147**: 804-807, 1992
- 村尾 烈, 棚橋豊子: 前立腺原発の小細胞癌の1例. *癌の臨* **34**: 1624-1628, 1988
- 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
- 古川正隆, 津田 聡, 前田兼徳, ほか: 前立腺腺癌経過中に出現した前立腺小細胞癌の1例. *西日泌尿* **66**: 18-22, 2004
- 石津和彦, 都志見睦生, 島尻正平, ほか: 化学療法併用放射線療法が有効であった前立腺小細胞癌の1例. *泌尿紀要* **48**: 97-100, 2002
- Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- Tanaka M, Suzuki Y, Takaoka K, et al.: Progression of prostate cancer to neuroendocrine cell tumor. *Int J Urol* **8**: 431-436, 2001
- Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinay R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* **147**: 935-937, 1992
- Schabel FM, Trader MW and Laster WR: Cis-dichlorodiammineplatinum (II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumor of mice. *Cancer Treat Rep* **63**: 1459-1473, 1979
- Nias AH: Radiation and drug platinum in interaction. *Int J Radiat Biol* **48**: 297-314, 1985
- Aygun C: Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Md Med J* **46**: 353-356, 1997
- 根来俊一: 小細胞肺癌化学療法. *癌と化療* **24**: 398-404, 1997
- 宮崎 淳, 榎本 裕, 小山康弘, ほか: 放射線療法と少量 Etoposide 内服が著効した前立腺小細胞癌の1例. *西日泌尿* **60**: 351-353, 1998

(Received on January 5, 2006)

(Accepted on April 17, 2006)