

## ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation をきたし 脳幹, 眼窩, 舌根部に転移を認めた前立腺癌の 1 例

杉 素彦<sup>1</sup>, 矢西 正明<sup>1</sup>, 島田 治<sup>1</sup>  
川喜多繁誠<sup>1</sup>, 室田 卓之<sup>1</sup>, 四方 伸明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>関西医大滝井病院, <sup>2</sup>関西医大滝井病院病理部

### NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION AND METASTASIZED TO BRAIN STEM, INTRAORBIT AND BASE OF TONGUE IN PROSTATE CANCER DURING HORMONAL TREATMENT: A CASE REPORT

Motohiko SUGI<sup>1</sup>, Masaaki YANISHI<sup>1</sup>, Osamu SHIMADA<sup>1</sup>,  
Shigenari KAWAKITA<sup>1</sup>, Takashi MUROTA<sup>1</sup> and Nobuaki SHIKATA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Kansai Medical University Takii Hospital

<sup>2</sup>The Department of Pathology, Kansai Medical University Takii Hospital

Prostatic neuroendocrine (NE) carcinoma is a rare disease and the NE differentiation in prostate cancer is characterized by poor prognosis, rapidly progressing tumor and an androgen-independent state, for which there is currently no successful therapy. Herein, we report a case of NE differentiated prostatic cancer, which metastasized to the base of tongue, intraorbit and brain stem. This is the first Japanese report of prostate cancer metastasis to the brain stem and base of the tongue.

(Hinyokika Kiyō 54 : 373-376, 2008)

**Key words** : Prostate cancer, Neuroendocrine differentiation, Tongue and brain stem metastasis

#### 緒 言

前立腺癌における neuroendocrine (NE) differentiation は稀な疾患で, ホルモン療法抵抗性となり, 予後不良因子とされている<sup>1)</sup>. 今回ホルモン療法中に NE differentiation および脳幹, 眼窩, 舌根部転移をきたした前立腺癌の 1 例を経験したので報告する.

#### 症 例

患者 : 64歳, 男性

主訴 : 頻尿

既往歴 : なし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2004年 9月24日近医から頻尿で紹介. PSA 5.05 ng/ml で直腸診上, 右葉に硬結を認めたため, 11月2日前立腺生検施行. 病理診断は前立腺癌, Gleason's score 5+5, 低分化腺癌であった.

両側水腎症, 膀胱浸潤, 直腸圧排像あり, T4N0M0 と診断し12月10日から MAB 療法を開始した (Fig. 1).

PSA nadir は 0.05 ng/ml (治療開始26週目) で, 水腎症に対し留置していた尿管ステントも抜去可能となったが, 2006年 1月ごろから PSA 0.159 ng/ml と上昇傾向を認めた. 腹部CT, 骨シンチ検査を施行するも遠隔転移, リンパ節転移は認めなかった. 8月ごろよ

り PSA は 3.03 ng/ml とさらに上昇し, ふらつき, 手の震え, 呂律困難を認めるようになった. 神経症状が継続するため神経内科に入院した. 髄液検査では異常を認めず, CT, MRI でも脳転移は認めず, 傍腫瘍症候群としてステロイド,  $\gamma$ -グロブリン療法を施行したが, 効果は認められなかった.

10月, 腹部 CT 上局所の増大および骨盤内リンパ節転移を認め, 会陰部痛が出現し, 尿閉となったため, 再生検および放射線治療目的で入院となった. また骨シンチでは左肋骨, 左仙腸関節に転移を認めた. 入院時現症 : NEを疑い各種腫瘍マーカーを精査したところ, PSA 4.96 ng/ml, CEA 30.2 ng/ml (正常値 : 0~5), NSE 21.5 ng/ml (正常値 : 0~15), s-IL2-R 1,100 U/ml (正常値 : 220~530) と著明に上昇していた. 10月27日, 前立腺再生検を施行した. 病理診断は前立腺癌, Gleason's score 5+5 で, 免疫染色を施行したところ, 初回の生検標本では PSA 染色は陽性, CEA, chromogranin A 染色は陰性であったが, 今回の生検標本では, PSA 染色は陰性, CEA, chromogranin A (CgA), synaptophysin, CD56 染色が陽性であった (Fig. 2). 腫瘍縮小, 除痛目的で小骨盤に計 60 Gy の放射線照射を行った. PSA は 3.5 ng/ml と低下し退院となった. 12月ごろから右眼球の浮腫, 腫脹, 多数の皮下結節を認め, MRI 検査で両側眼窩転移, 副鼻腔内の腫瘍を指摘. 2007年 1月耳鼻科に入院し精

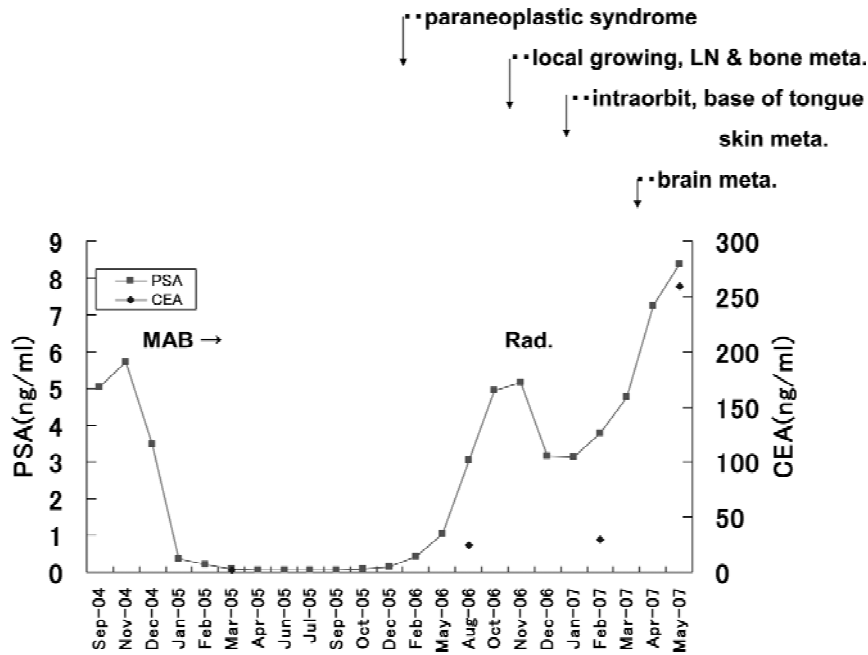


Fig. 1. Clinical course.

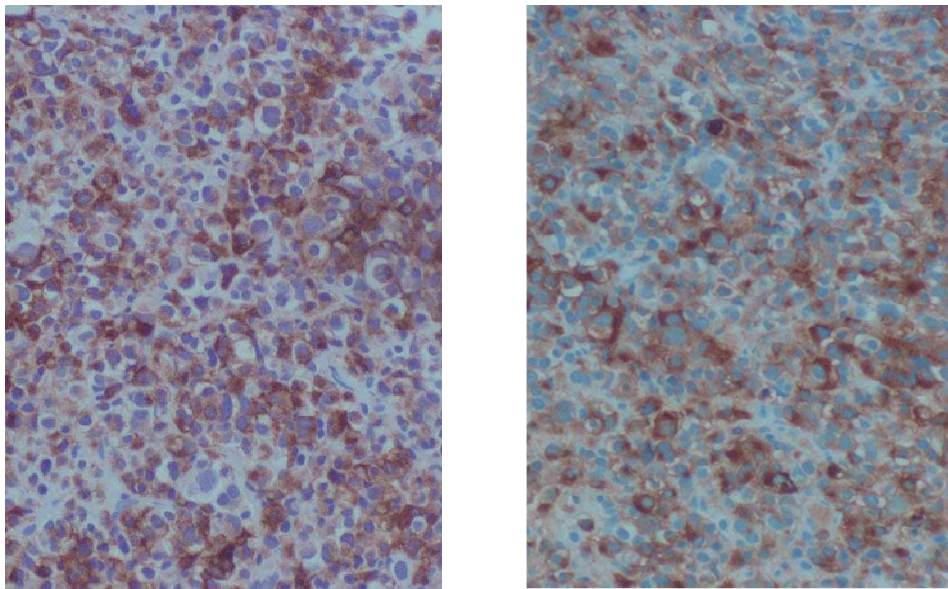


Fig. 2. A poorly differentiated prostate cancer visualized by means of PSA immunoreactivity (left). Chromogranin A positive cells are identified by means of anti-chromogranin A strain (right).

査したところ、副鼻腔内の腫瘍は炎症性変化であったが、舌根部に腫瘍を認め、生検したところ、前立腺癌の転移であった。本症例の呂律困難の一因と考えられた。2月にはCT検査で縦隔、後腹膜、腋窩、腹腔内、皮膚、右鼠径部リンパ節転移および頭頂部、左頸部、左胸部、背部、右鼠径部に皮下結節を認め、皮下結節の一部を生検したところ前立腺癌の皮膚転移であった。3月には頭部MRIで増大した両側眼窩転移、脳幹、左側頭葉、右後頭葉転移を認め (Fig. 3)、神経症状、疼痛、呼吸苦、全身倦怠感増強したため、QOL重視の治療目的にて泌尿器科転科となった。

2007年5月 PSA 8.38 ng/ml, NSE 151.1 ng/ml, CEA 259.5 ng/ml とさらに腫瘍マーカーは上昇し、全身状態も悪化、5月13日呼吸不全のため死亡した。

考 察

前立腺癌の NE differentiation は、予後不良因子の1つとして最近注目されている。前立腺の NE carcinoma は①小細胞癌、②カルチノイド、③前立腺腺癌に NE differentiation をともなったものの3つに分類される<sup>1)</sup>。NE differentiation が見られる頻度は10~92%と報告され<sup>2)</sup>、幅があるのは診断基準が明確でな

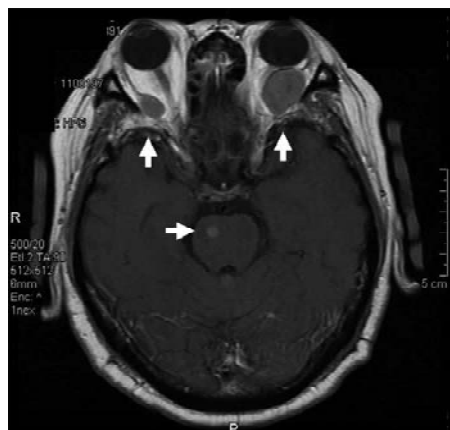


Fig. 3. Metastasis of bilateral intraorbit and brain stem was revealed.

いたためと考える。診断方法としては NSE, CgA, synaptophysin, neural cell adhesion molecules (NCAM) など各種ホルモンの尿, 血液, 組織中での検出が有用とされ, 自験例では NSE, CEA が上昇しており, 病理組織の免疫染色で, CEA, CgA, synaptophysin, CD56 染色が陽性であった。初回生検時は低分化腺癌と診断され, ホルモン療法中に NE differentiation をきたしたと考える。治療法については有効なものもなく, その理由は NE differentiation をきたした前立腺癌は, アンドロゲンレセプターを欠如する神経内分泌細胞を主たる構成細胞とし CgA, neuro specific enolase, somatostatin, serotonin, bombesin 様物質などを分泌, autocrine paracrine 機構により腫瘍細胞を増殖させるためと考えられる<sup>3)</sup>。Culine らはホルモン不応性前立腺癌 (HRPC) で CgA 高値の症例 41 例に対し docetaxel, cisplatin 併用療法を施行し, 臨床的有用性があったとしている<sup>4)</sup>。自験例では ADL が低く化学療法は困難と判断し施行しなかったが, 今後症例があれば施行したいと考える。他に試験中であるが somatostatin analogue, serotonin antagonist, bombesin antagonist, cytokine などの報告がある<sup>5)</sup>。Sciarra らは somatostatin analogue とエストロゲンを使用し NE differentiation を来たした HRPC に対し良好な成績を報告している。また間歇的内分泌療法と MAB 療法とを比較し, 間歇的内分泌療法の方が CgA の上昇する頻度が低かったとしており, MAB 療法そのものが NE differentiation を助長している可能性を示唆している<sup>6,7)</sup>。

予後因子について, Bostwick らは, category I: 重要で臨床上有用な項目, category II: よく研究されているがさらに検討を要す項目, category III: 十分な検討がされていない項目の 3 つにランク付けし (Table 1), category III の中で NE differentiation と血管新生については重要視し, 今後の検討次第ではランクアップする可能性があるとしている<sup>8)</sup>。

Table 1. College of American pathologists consensus statement 1999

Factor rank
〈Category I〉 Preoperative PSA, TNM stage, Gleason score, surgical margin status
〈Category II〉 Tumor volume, histologic type, DNA ploidy
〈Category III〉 Perineural invasion, neuroendocrine differentiation, microvessel density, nuclear roundness, chromatin texture, other kyrometric factors, proliferation markers, PSA derivatives, oncogene etc.

NE differentiation のマーカーとして CgA は有用であるが<sup>9-11)</sup>, 有用性を否定する報告もある<sup>12-14)</sup>。また本症例の様に CEA や NSE の上昇している症例の報告もあり<sup>15-18)</sup>, 予後因子の 1 つとして注目されている。

予後については, NE differentiation を認めない症例では, 2 年生存率は 97% で, 6 年生存率は 94% であるが, NE は differentiation をきたした症例ではそれぞれ 35, 0% である<sup>1)</sup>。

本症例では脳幹, 眼窩, 舌根部, 皮膚に転移を認めており, 前立腺癌の他臓器転移の頻度はわれわれが調べた限り脳幹転移は本邦発, 海外報告 1 例のみ<sup>19)</sup>, 眼窩転移 3.1%<sup>20)</sup>, 舌根部転移は自験例が初報告<sup>21)</sup>, 皮膚転移 0.7~2%<sup>22)</sup>であった。脳幹, 眼窩, 舌根部転移をきたした症例はいずれも転移後数カ月以内に多くが死亡しており, 転移の部位も予後因子と成り得る可能性があると考えられた。本症例の様に PSA が低値で, 画像上器質的疾患が明らかでないにもかかわらず神経症状が出現した場合は NE differentiation も念頭におく必要があると考えられた。

今後 CgA および他のパラメーターについてさらに検討し, NE differentiation を来たした場合に, 迅速に診断でき, かつ有効な治療法が確立されることが望まれる。

## 文 献

- 1) Di Sant' Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* **70**: 254-267, 1992
- 2) Ather MH and Abbas F: Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Eur Urol* **38**: 535-542, 2000
- 3) Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* **39**: 135-148, 1999
- 4) Culine S, El Demery M, Lamy PJ, et al.: Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuro-

- endocrine markers. *J Urol* **178**: 844-848, 2007
- 5) Vashchenko N and Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* **47**: 147-155, 2005
  - 6) Sciarra A, Cardi A, Dattilo C, et al.: New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. *Int J Clin Pract* **60**: 462-470, 2006
  - 7) Scjarra A, Monti S, Gentile V, et al.: Variation in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate* **55**: 168-179, 2003
  - 8) Bostwick DG, Grignon DJ, Hamond EH, et al.: Prognostic factors in prostate cancer College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* **124**: 995-1000, 2000
  - 9) Isshiki S, Akakura K, Komiyama A, et al.: Chromogranin A concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* **167**: 512-515, 2002
  - 10) Taplin ME, George DJ, Halabi S, et al.: Prognostic significance of plasma chromogranin A levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in cancer and leukemia group B 9480 study. *Urology* **66**: 386-391, 2005
  - 11) Quek ML, Daneshmand S, Rodrigo S, et al.: Prognostic significance of neuroendocrine expression in lymph node-positive prostate cancer. *Urology* **67**: 1247-1252, 2006
  - 12) Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, et al.: Is neuroendocrine cell differentiation detected using chromogranin A from patients with bone metastatic prostate cancer a prognostic factor for outcome? *Oncol Rep* **15**: 1309-1313, 2006
  - 13) Allen FJ, Van Velden DJ and Heyns CF: Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? *Br J Urol* **75**: 751-754, 1995
  - 14) Noordzij MA, van der Kwast TH, van Steenbrugge GJ, et al.: The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int J Cancer* **62**: 252-258, 1995
  - 15) Yoshiaki K, Wataru N, Tsuyoshi N, et al.: Relapsed prostate cancer with neuroendocrine differentiation and high serum levels of carcinoembryonic antigen without elevation of prostate-specific antigen: a case report. *Int J Urol* **14**: 147-149, 2007
  - 16) Feuer JA, Lush RM, Venzon D, et al.: Elevated carcinoembryonic antigen in patients with androgen independent prostate cancer. *J Invest Med* **46**: 66-72, 1998
  - 17) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* **147**: 935-937, 1992
  - 18) Nemoto K and Tomita Y: Neuroendocrine differentiation of localized prostate cancer during endocrine therapy. *Scand J Urol Nephrol* **17**: 1-3, 2007
  - 19) Gupta A, Baidas S and Cumberlin RK: Brain metastasis as the only site of spread in prostate carcinoma. *Cancer* **74**: 2516-2519, 1994
  - 20) Amemiya T, Hayashida H and Dake Y: Metastatic orbital tumors in Japan. *Ophthalmic Epidemiol* **9**: 35-47, 2002
  - 21) Madison JF, Frierson HF and Va C: Pathologic quiz case 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **114**: 570-573, 1988
  - 22) 清家 正, 広瀬康昭, 小玉 肇, ほか: 皮膚転移を認めた前立腺癌の3例. *西日皮* **62**: 325-328, 2000

(Received on September 10, 2007)  
(Accepted on November 30, 2007)