

Combined androgen blockade 療法中に Neuroendocrine differentiation をきたした前立腺癌の 1 例

北本興市郎, 林 皓章, 玉田 聡, 江崎 和芳

川嶋 秀紀, 杉村 一誠, 仲谷 達也

大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN ADENOCARCINOMA OF PROSTATE DURING COMBINED ANDROGEN BLOCKADE THERAPY: A CASE REPORT

Koichiro KITAMOTO, Teruaki HAYASHI, Satoshi TAMADA, Kazuyosi EZAKI,

Hidenori KAWASHIMA, Kazunobu SUGIMURA and Tatsuya NAKATANI

The Department of Urology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Prostatic neuroendocrine (NE) carcinoma is a rare disease with a poor prognosis because of its rapid progression and the androgen-independent characteristic, for which no successful therapy is available presently. We report a case of NE differentiated prostate cancer, which was diagnosed as adenocarcinoma initially and progressed with NE differentiation during the combined androgen blockade therapy.

(Hinyokika Kiyo 51: 33-35, 2005)

Key words: Neuroendocrine differentiation, Neuroendocrine carcinoma, Prostatic carcinoma

緒 言

Neuroendocrine differentiation を伴った前立腺癌は稀な疾患であり, 本邦ではこれまで本症例を含め12例の報告をみるにすぎない¹⁾。今回, 前立腺腺癌と診断された後, ホルモン療法施行中に NE differentiation 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: 85歳, 男性

主訴: 排尿困難

既往歴: 高血圧, 不応性貧血

家族歴: 兄弟すべてに悪性腫瘍の既往

現病歴: 2000年3月排尿困難を主訴に当科受診した際, PSA 7.2 ng/ml と上昇を認め前立腺生検を施行した。結果は poorly differentiated adenocarcinoma であった。画像診断の結果 T3bN0M0 (Fig. 1A) の前立腺癌と診断し combined androgen blockage (CAB) 療法が開始された。症状は一旦軽快し, PSA は 0.1以下を維持していたが, 経過観察中の2003年10月頃より排尿困難が著明となり, 直腸診にて腫大した前立腺を触知したため, 精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 胸腹部に異常所見なく, 前立腺は直腸

診上著明に腫大しており, 板状硬であった。

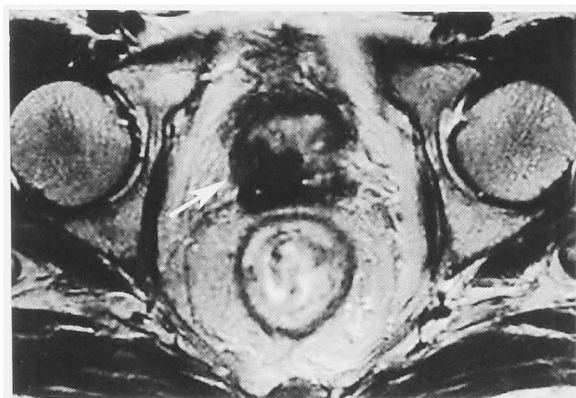
入院時検査所見: RBC $277 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 9.6 g/dl, Ht 28.8%, S-Cr 1.26 mg/dl と, 貧血と軽度の腎機能障害が認められた。

腫瘍マーカーである PSA は感度以下であり, CEA 3.9 ng/ml (正常値 0 ~ 6.5), CA19-9 45 U/ml (正常値 0 ~ 37) であった。また NSE 16.5 ng/ml (正常値 2.35 ~ 7.83), Pro-GRP 424.2 pg/ml (正常値 0 ~ 45) と著明に上昇していた。

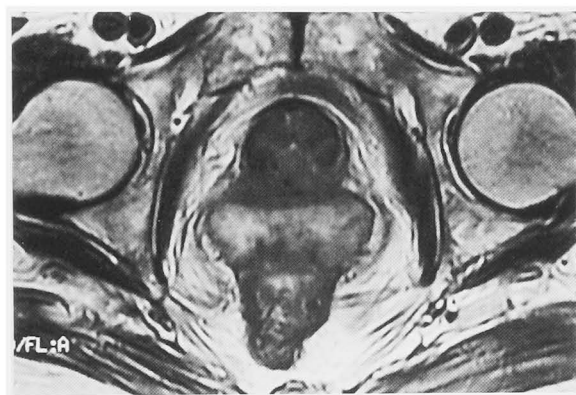
画像所見: MRI, T2 強調画像にて内部不均一な前立腺, 精嚢の著明な腫大を認め, 直腸との境界は不明瞭となっており浸潤が疑われた。骨盤内のリンパ節腫大は認められなかった (Fig. 1B)。骨シンチ, 胸腹部 CT 上, その他遠隔転移は認められなかった。

以上の結果より, 前立腺癌の NE differentiation を疑い, 再度前立腺生検を施行した。

病理組織所見: 2000年の初回前立腺癌診断時の生検組織は poorly differentiated adenocarcinoma であった (Fig. 2A)。そのすべては PSA 染色が陽性で, NSE, クロモグラニン A, グリメリウス染色は陰性であった。それに対し, 今回再燃時に施行した前立腺生検の組織像は前回のそれとはまったく異なるものであり, 8カ所生検したすべての検体において N/C 比の高い, 高度異型核を有する未分化な細胞が充実性に存在しており (Fig. 2B), PSA 染色陰性で, NSE,

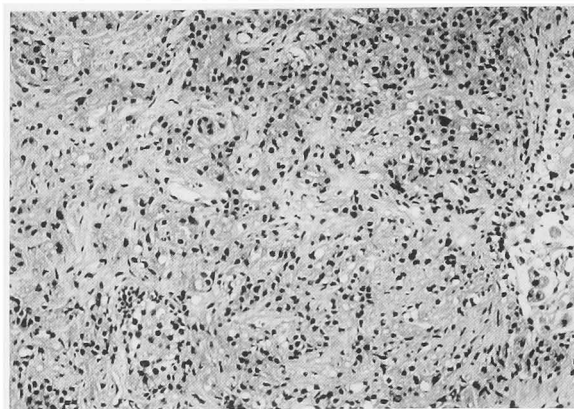


A

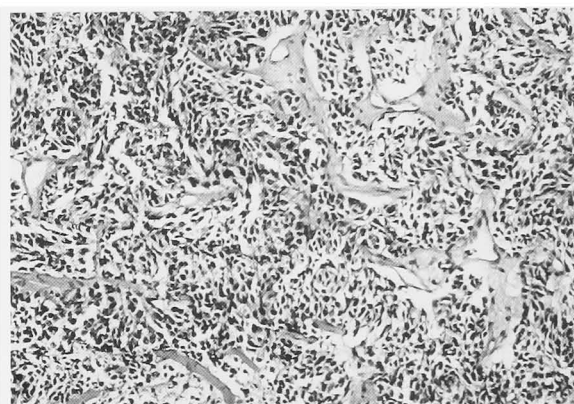


B

Fig. 1. A; At the initial diagnosis, T₂ weighed MRI showed a low-signal area suggesting that tumor existed in the right lobe of prostate and right seminal vesicle. B; At the time of re-biopsy of prostate, MRI showed that prostate was markedly enlarged.



A



B

Fig. 2. A; Microscopic findings of a biopsy specimen at the time of initial diagnosis showed poorly differentiated adenocarcinoma. B; Microscopic findings of a biopsy specimen showed small cell endocrine carcinoma in all biopsy specimens.

ニンA, グリメリウス染色は陽性であった。

以上から NE carcinoma, stage T4N0M0 と診断した。

85歳という高齢, 不応性貧血の既往, 前立腺の NE carcinoma に有効な治療法が確立されていないことを考慮し, 無治療にて経過観察とした。

退院より4ヵ月後の現在も生存中である。

考 察

今回われわれは前立腺癌に対してホルモン療法施行中に NE differentiation を起こした1例を経験した。

前立腺の NE carcinoma は小細胞癌, カルチノイド, 前立腺腺癌に NE differentiation を伴ったものの3つに分けられ²⁾, これらはさらに臨床経過として, ①初発時より NE carcinoma のみ認めるもの, ②初診時より腺癌と NE carcinoma を認めるもの, ③初発時は腺癌のみでその経過中に NE carcinoma を生じたもの, の3種類に分類される³⁾。

本症例は前立腺腺癌の診断でホルモン療法が施行され, PSA が低値を保っている間に腫瘍の増殖が見ら

れ, その時点の生検にて以前の前立腺腺癌の組織が存在しなかった。したがって前立腺腺癌がホルモン治療中に NE differentiation をきたし, NE carcinoma に変化したものと考えた。

NE differentiation を伴った前立腺癌を, 本症例と同様に初発時腺癌のみでその経過中にほぼ完全に NE carcinoma に変化したもののみと考えると, これは NE carcinoma 全体の約33%に当たると報告されており⁴⁾, 本邦における報告例は自験例を含め12例にすぎない非常に稀な疾患である¹⁾。

今回, 本症例を臨床症状, 腫瘍マーカー, 画像所見, 病理組織像, 免疫組織学的染色などにて診断したが, NE carcinoma の診断方法として NE carcinoma が分泌するセロトニン, TSH, ソマトスタチン, ボンベシン様物質, ACTH, ADH などのホルモンの尿, 血液, 組織中での検出²⁾, ②電子顕微鏡による内分泌型の細胞内顆粒の証明⁵⁾, ③NSE, chromogranin A, synaptophysin⁵⁻⁷⁾, neural cell adhesion molecules (NCAM)⁸⁾ などの血液, 組織中の検出な

どが有効であると考えられている。なお PSA は低値を示す

NE differentiation をおこした前立腺癌は一般に前立腺癌に用いられている内分泌療法は無効である。放射線照射と etoposide 併用が効果があったとの報告⁹⁾や、肺の小細胞癌に準じた化学療法 (vincristin, doxorubisin, cyclophosphamide, etoposido, cisplatin など) で partial response が得られた¹⁰⁾との報告もあるが、症例数の少なさのため標準的な治療法は定まっていない

前立腺の NE carcinoma は進行が非常に早く予後不良で、2年生存率は35%、6年生存率は0%であったという報告がある²⁾。

予後不良である理由としては、①腺癌に比べ発見時の病期が進行している場合が多い、②androgen receptor が存在せず、ホルモン療法抵抗性である。③セロトニン、カルシトニン、ボンベシン様物質などの成長因子としての作用があるホルモンが autocrine, paracrine 機構により腫瘍細胞を増殖させている⁶⁾などが挙げられる。

今回の症例は85歳という高齢であったこと、不応性貧血の既往があったこと、患者本人も化学療法や放射線療法を希望しなかったことを考慮し現在無治療にて外来観察中であり、退院後4カ月経過した現在も生存中である。

文 献

- 1) 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

- 2) diSant-Agnese: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* **70**: 254-267, 1992
- 3) 山中正人, 橋本寛文, 寺尾尚民, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 西日泌尿 **57**: 206-209, 1995
- 4) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 5) 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**: 316-318, 1995
- 6) Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, et al.: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker" *Pathol Res Pract* **185**: 373-380, 1989
- 7) Armen G and Aprikian MD: Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostatic adenocarcinoma. *Cancer* **71**: 3952-3965, 1993
- 8) Yaesner R: What is a neuroendocrine tumor? *Am J Surg Pathol* **24**: 319-320, 2000
- 9) 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
- 10) Aygun C: Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Md Med J* **46**: 353-356, 1997

(Received on May 21, 2004)

(Accepted on August 1, 2004)