

前立腺小細胞癌の1例

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (部長: 住吉義光)
橋根 勝義, 中達 弘能, 辛島 尚*, 住吉 義光

国立病院四国がんセンター臨床研究部 (部長: 万代光一)
万 代 光 一

秦皮膚泌尿器科 (院長: 秦 敦)
秦 敦

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE:
A CASE REPORT

Katsuyoshi HASHINE, Hiroyoshi NAKATSUJI, Takashi KARASHIMA* and Yoshiteru SUMIYOSHI
From the Department of Urology, National Shikoku Cancer Center Hospital

Koichi MANDAI
From the Department of Clinical Research and Pathology, National Shikoku Cancer Center Hospital

Atsushi HATA
From the Hata Clinic

A 57-year-old man was admitted with the chief complaint of macrohematuria. Digital rectal examination showed a slightly enlarged, irregular prostate with stony consistency. Serum levels of prostate specific antigen (PSA), neuron-specific enolase (NSE) and progastrin-releasing peptide (ProGRP) were elevated. Transurethral resection (TUR)-biopsy of the prostate revealed small cell carcinoma with poorly differentiated adenocarcinoma. Various radiological examinations revealed metastases to pelvic lymph nodes and liver. He was treated with chemoendocrine therapy consisting of cisplatin, etoposide, flutamide and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. The primary tumor and metastatic lesion decreased and serum PSA, NSE and ProGRP levels were decreased to normal ranges after 5 cycles of chemotherapy. After the 5-cycle chemotherapy, TUR-biopsy proved viable tumor cells. During the additional chemotherapy, tumor markers increased and 4 months later liver metastasis progressed. He died 13 months after diagnosis of small cell carcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 44: 607-610, 1998)

Key words: Small cell carcinoma, Prostate, Progastrin-releasing peptide

緒 言

小細胞癌は通常、肺癌によく見られる組織像で肺外には稀とされているが、最近、泌尿器科領域でも、膀胱、前立腺など肺外原発の報告が散見される¹⁻⁵⁾。今回われわれも、前立腺原発小細胞癌を経験したので報告する。

症 例

患者: 57歳, 男性
主訴: 肉眼的血尿
家族歴 既往歴: 特記すべきことなし
現病歴: 1996年4月, 肉眼的血尿を認めたため近医

受診, 膀胱腫瘍疑いにて当科紹介された。

入院時現症: 直腸診で前立腺は軽度腫大し表面不整で石状硬であった。

検査所見: 血算 血液生化学検査に異常を認めず
ESR 8 mm/hr, CRP 0.19 mg/dl, PSA; 5.1 ng/ml, progastrin-releasing peptide (ProGRP); 77.2 pg/ml (正常値 46 pg/ml 未満), neuron-specific enolase (NSE); 6.3 ng/ml (正常値 10 ng/ml 未満)。尿中細胞診は class V (TCC, grade 3) であった。

膀胱鏡検査: 前立腺部より膀胱頸部に連続する非乳頭状腫瘍を認めた。

画像検査: 尿道造影では, 前立腺部尿道および膀胱頸部の不整像が見られ, 前立腺からの浸潤が疑われた (Fig. 1)。MRI でも, 前立腺部から膀胱頸部にかけて連続する腫瘍を認めた (Fig. 2)。また, 閉鎖リンパ

* 現: 高知医科大学泌尿器科学教室



Fig. 1. Urethrography shows irregularity of the prostate urethra and bladder neck.



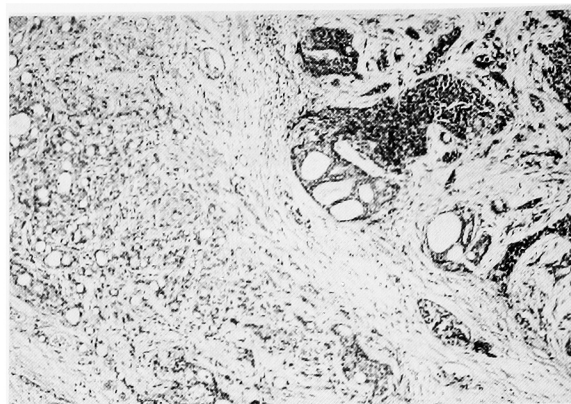
Fig. 2. MRI shows the tumor in the prostate.

節（単発）および肝（直径 25 mm, 単発）に転移を認めた。胸部写真には異常なく、骨 脳転移も認めなかった。

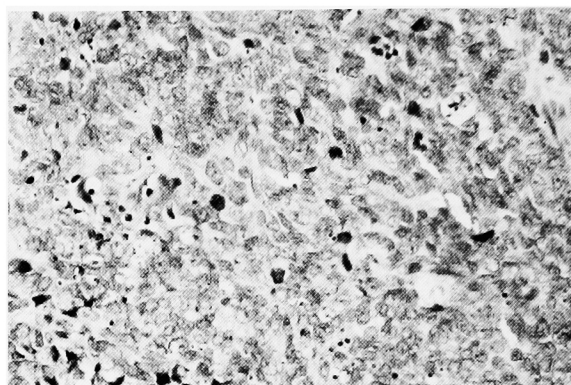
組織診断：前立腺生検では低分化腺癌であったが、同時に施行した TUR-biopsy では低分化腺癌の成分のほかに、N/C 比の大きな比較的小型の腫瘍細胞が、特定の構造を示すことなく増殖しており、小細胞癌と診断した (Fig. 3)。免疫染色では NSE はごく一部に陽性、クロモグラニンは陰性、グリメリウスも陰性、PSA は小細胞癌の成分以外のところで、一部染色された。

以上より低分化腺癌に混在した前立腺原発小細胞癌、臨床病期 T4N1M1 と診断した。

経過：治療は、肺小細胞癌で行われている化学療法に準じ、シスプラチン (CDDP, 30 mg/body, day 1~5) とエトポシド (VP-16, 100 mg/body, day 1~5) による PE 療法を施行した。ただし、CDDP は前



A



B

Fig. 3. A; Two histological types, poorly differentiated adenocarcinoma (left area) and small cell (right area) carcinoma, are seen in the TUR specimens (HE stain, $\times 25$). B; Microscopic findings of small cell carcinoma (HE stain, $\times 100$).

立腺への高濃度流入を目的とし、動注とした。動注はこれまで浸潤性膀胱癌に対して行ってきた手技に準じ、リザーバーを留置してから行った⁶⁾ また LH-RH アゴニストおよびフルタマイドによる内分泌治療を併用した。化学療法 2 コース終了後 PSA および ProGRP は正常化し、5 コース終了時では肝転移およびリンパ節転移は画像上消失した。しかし、この時行った TUR-biopsy での組織学的効果は前立腺癌取扱い規約⁷⁾の grade 2, いぜん 1/3 は viable cell で小細胞癌が大半を占めていた。その後 2 コースの PE 療法を追加したが、7 コース終了後より ProGRP の上昇を認め、前立腺針生検でも、大半が viable cell でしめられ (effect grade 1)、化学療法は無効と判断、局所のコントロールのために放射線治療を開始した。しかし、ProGRP は引き続き上昇し、化学療法の副作用（下肢のしびれ）や放射線療法の副作用（直腸炎）が出現したため、QOL を考慮し、放射線治療は 20 Gy で中止し、1997 年 1 月からは外来で経過観察とした (Fig. 4)

その後も腫瘍マーカー (ProGRP, NSE) は上昇

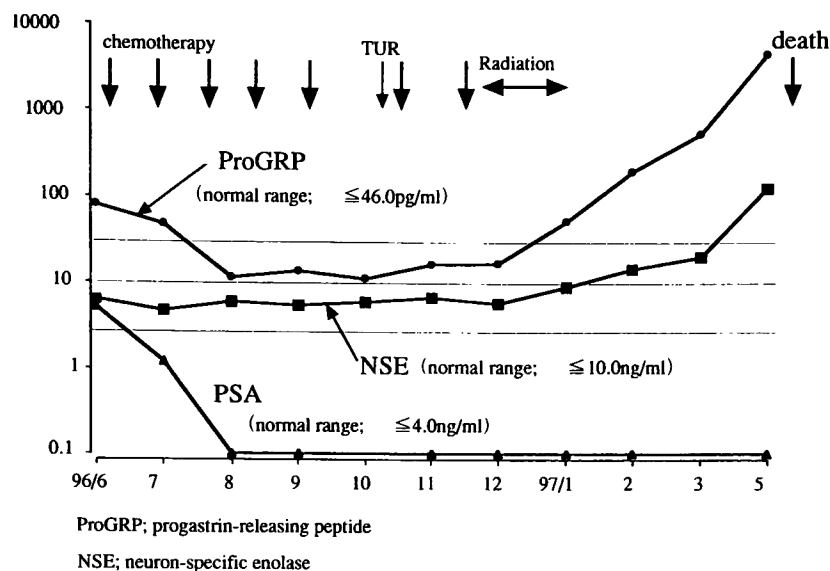


Fig. 4. Clinical course and tumor markers.

し、1997年4月の時点で肺転移は認めないものの多発性肝転移出現、その後徐々に全身状態悪化し、6月に死亡した。死亡前の腫瘍マーカーは、ProGRP; 39,400 pg/ml, NSE; 2,330 ng/mlであった。剖検は家族の同意が得られず施行できなかった。

考 察

前立腺小細胞癌は非常に稀な疾患で、本邦では文献上まだ11例の報告を見るにすぎない³⁻⁵⁾ また、診断時すでに転移を有するものがほとんどで stage D が74%を占め、転移部位は骨(55%)、リンパ節(52%)、肝(48%)、肺(34%)、骨髄(12%)、軟部組織(11%)、脳(9%)の順に多い¹⁻⁵⁾ 本症例も骨転移はないものの初診時すでにリンパ節および肝転移を認めた。また、初診時 stage A-C でも通常の前立腺癌と違い臨床経過は著しく進行性であり、その平均生存期間は9.8カ月から14.4カ月と報告されている^{1,2)} Abbas ら²⁾の報告では、130例中106例が癌死、16例が生存(うち癌なし生存は1例のみ)で、平均生存期間は9.8カ月、2年生存率3.6%、3年および5年生存率はそれぞれ1.8%、0.9%である。また、初診時転移のある症例は予後が悪く、転移のない症例の平均生存期間が13.2カ月であるのに対して、7.3カ月しかない。

治療は化学療法がおもに行われており、放射線療法や内分泌療法を併用したことが多い。化学療法としては、肺小細胞癌に準じて PE 療法や CAV 療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)がなされているが、効果的な化学療法はなく、どの治療法も、有効率は60%から70%認めるものの生存率の改善には至っていない¹⁻³⁾ 一方、内分泌療法単独では効果はほとんど認めず、平均生存期間は1.7カ月である²⁾

今回の症例は初診時に腺癌と小細胞癌が混在していたが、これまでの報告では初診時から小細胞癌のみを認めるものと、低分化腺癌に随伴して認めるもの、および腺癌の経過中に認めるものが知られている^{4,5)} Abbas ら²⁾の報告では、前立腺小細胞癌130例中、67例(52%)には小細胞癌のみを認め、52例(40%)は腺癌に随伴して存在したとし、これらのうち43例(33%)は初診時小細胞癌は認めずその後の経過中に小細胞癌を認めたとしている。また、どのタイプであっても治療に対する効果に差は認めない。

小細胞癌の腫瘍マーカーとしてこれまでは neuron specific enolase (NSE) が一般的であったが、最近新しい腫瘍マーカーとして progastrin-releasing peptide (ProGRP) が診断やモニタリングに有効であると報告されている⁸⁻¹⁰⁾ Miyake ら¹⁰⁾の報告では、肺小細胞癌患者140例中107例(76%)が ProGRP 陽性で、逆に健常者や非小細胞癌では0%から3%しか陽性を示さなかったとしている。ProGRP を小細胞癌診断のためのスクリーニング検査として用いると, sensitivity: 76%, specificity: 97%, positive predictive value: 94%, negative predictive value: 87%と良好な結果を報告している。また、ProGRP は治療に対する反応性とも相関しており、CR 症例では全例正常値になり、逆に PD 症例では上昇している¹⁰⁾ 今回の症例も ProGRP は臨床経過をよく反映しており、有用であった。

Rubenstein ら¹⁾は最近の報告で、局所のコントロールが不十分であれば遠隔転移を起こしやすいことから局所コントロールの重要性を述べており、手術、放射線、化学療法を含めた併用療法を勧めている。しかしながら、現在のところ有効な治療法は確立されておらず、今後の開発が期待される。

結 語

前立腺原発小細胞癌の1例を報告した。

本論文の要旨は第61回日本泌尿器科学会四国地方会において報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 3) Sano K, Miyai K and Yoshida S: Small cell carcinoma of the prostate: a case report. *Int J Urol* **4**: 321-323, 1997
- 4) 岡田 弘, 龍見 昇, 中野 康, ほか: 前立腺原発小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **85**: 1002-1005, 1994
- 5) 山中正人, 橋本寛文, 寺尾尚民, ほか: 前立腺原発小細胞癌の1例. *西日泌尿* **57**: 206-209, 1995
- 6) 住吉義光, 橋根勝義, 笠原高太郎, ほか: 皮下埋め込み式動注ポートによる膀胱癌 前立腺癌に対する間歇的動注化学療法. *日泌尿会誌* **87**: 682-687, 1996
- 7) 日本泌尿器科学会 日本病理学会編: 前立腺癌取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1992
- 8) Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, et al.: Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor maker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. *Clin Chem* **41**: 537-543, 1995
- 9) Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay of progastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* **86**: 698-705, 1995
- 10) Miyake Y, Kodama T and Yamaguchi K: Progastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor maker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* **54**: 2136-2140, 1994

(Received on February 12, 1998)
(Accepted on May 14, 1998)