

治療反応性の異なる前立腺小細胞癌の2例

吉田 栄宏¹, 西村 健作¹, 植村 元秀¹, 中川 勝弘^{*1}
 原田 泰規^{**1}, 菅野 展史^{***1}, 三好 進¹, 川野 潔²
¹大阪労災病院泌尿器科, ²大阪労災病院臨床病理科

 PROSTATE SMALL CELL CARCINOMA: REPORT OF TWO CASES
 THAT DIFFERED IN TREATMENT RESPONSIVENESS

Takahiro YOSHIDA¹, Kensaku NISHIMURA¹, Motohide UEMURA¹, Katsuhiko NAKAGAWA¹,
 Yasunori HARADA¹, Nobuhumi KANNO¹, Susumu MIYOSHI¹ and Kiyoshi KAWANO²

¹The Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

²The Department of Pathology, Osaka Rosai Hospital

Case 1: A 76-year-old man with a chief complaint of dysuria had an elevated prostate specific antigen (PSA) level of 24.9. He underwent a transperineal needle biopsy of the prostate, and the histopathological diagnosis was prostatic small cell carcinoma. The cancer was clinically diagnosed as T3bN1M1 with multiple lung metastases. He started receiving hormonal therapy. After three months of hormonal therapy, the multiple lung metastases disappeared. Thereafter, the serum PSA level and the tumor volume increased and he died 12 months from the start of therapy.

Case 2: A 79-year-old man was referred to our hospital with a chief complaint of dysuria. The serum level of PSA was elevated to 10.4. Transperineal prostate biopsy revealed prostatic small cell carcinoma. The cancer was clinically diagnosed as T3bN1M1, and hormonal therapy was started. Subsequently, although his serum PSA level declined, his condition worsened rapidly and he died five months after the start of therapy.

(Hinyokika Kyo 52 : 891-000, 2006)

Key words: Prostate cancer, Small cell carcinoma

緒言

今回われわれは治療反応性の異なる前立腺小細胞癌の2例を経験したので報告する。

症例

患者1: 76歳

主訴: 排尿困難

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 65歳, 慢性硬膜下血腫

現病歴: 2003年3月, 排尿困難を主訴に近医受診した。PSA 高値のため前立腺癌が疑われ, 2003年4月, 当科紹介受診となった。検査入院予定であったが, 血痰を認めたため近医入院となり, 多発性転移性肺腫瘍と診断され当科紹介された。

初診時現症: 直腸診では前立腺は鶏卵大, 石様硬であった。

初診時検査所見: 末梢血検査, 血液生化学検査では

LDH 461 IU/l, CRP 4.85 mg/dl が高値を示した以外に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは PSA が 24.9 ng/ml, NSE が 75 ng/ml (<10) と高値であった。

画像検査所見: 胸部単純写真では両側肺野に多発性腫瘍陰影を認めた。骨盤 MRI (Fig. 1A) では前立腺のほぼ全体を占める腫瘍を認め, 被膜外および精嚢へ浸潤していた。腹部骨盤 CT では両側腸骨リンパ節, 左鼠径リンパ節腫大を認めた。胸部 CT (Fig. 2A) では両肺に最大 3 cm の多発性腫瘍を認めた。骨シンチグラフィでは多発性に異常集積を認めた。

6月24日, 経会陰的前立腺針生検を施行した。

病理組織学的所見: 小型で N/C 比が高く, 濃染した核を有する腫瘍細胞を認めた (Fig. 3A)。腺癌の混在は認めなかった。免疫組織染色では NSE が陽性であった。以上より前立腺小細胞癌と診断した。

前立腺癌 T3bN1M1, stage D2 と診断し, LH-RH analog, bicalutamide による MAB 療法を開始した。治療開始 1 カ月後, PSA は 3.15 と, 経過中最も低値を示した。3 カ月後, 胸部 CT (Fig. 2B) では多発性肺転移が消失していた。その後, 再燃をきたし, 9 カ月後には肺転移巣の再発を認めた。全身状態は徐々に悪化し, 12 カ月後の 2004 年 7 月 2 日に死亡した。死亡

* 現: 大阪船員保険病院泌尿器科

** 現: 大阪医療センター泌尿器科

*** 現: 菅野クリニック

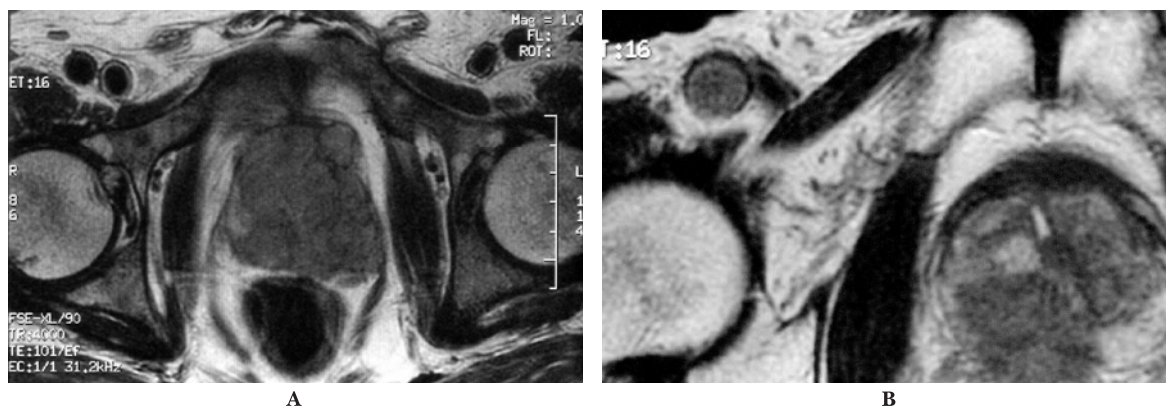


Fig. 1. T2-weighted MR image of the pelvis showing low-intensity tumor of the prostate in case 1 (A) and 2 (B).

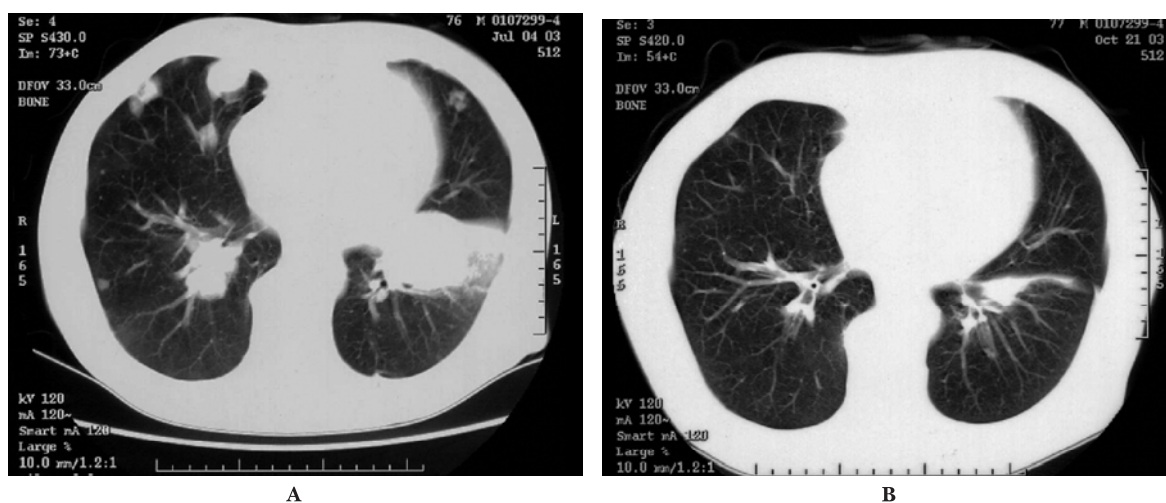


Fig. 2. (A) Chest CT scan showing multiple lung metastases in case 1. (B) No lung metastases were observed on chest CT scan three months after hormonal therapy.

より2カ月前のPSAは60.5, NSEは140であった。
Fig. 4Aに臨床経過を示した。

患者2: 79歳

主訴: 排尿困難

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 高血圧

現病歴: 2003年3月, 排尿困難を主訴に近医受診した。PSA高値のため前立腺生検施行されたが悪性所見を認めなかった。以後, 前立腺肥大症に対しallylestrenolによる薬物療法にて経過観察されていた。排尿困難は改善せず, 2004年10月, 当科紹介受診となった。

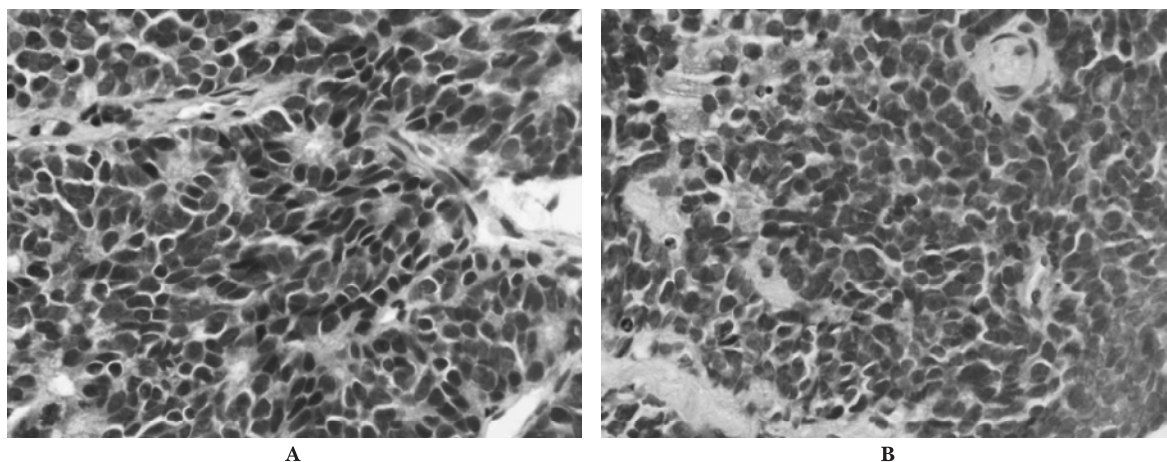


Fig. 3. Histopathological examinations in case 1 (A) and 2 (B) revealed proliferation of small cells which had a high nucleus-cytoplasm ratio (HE staining, $\times 400$).

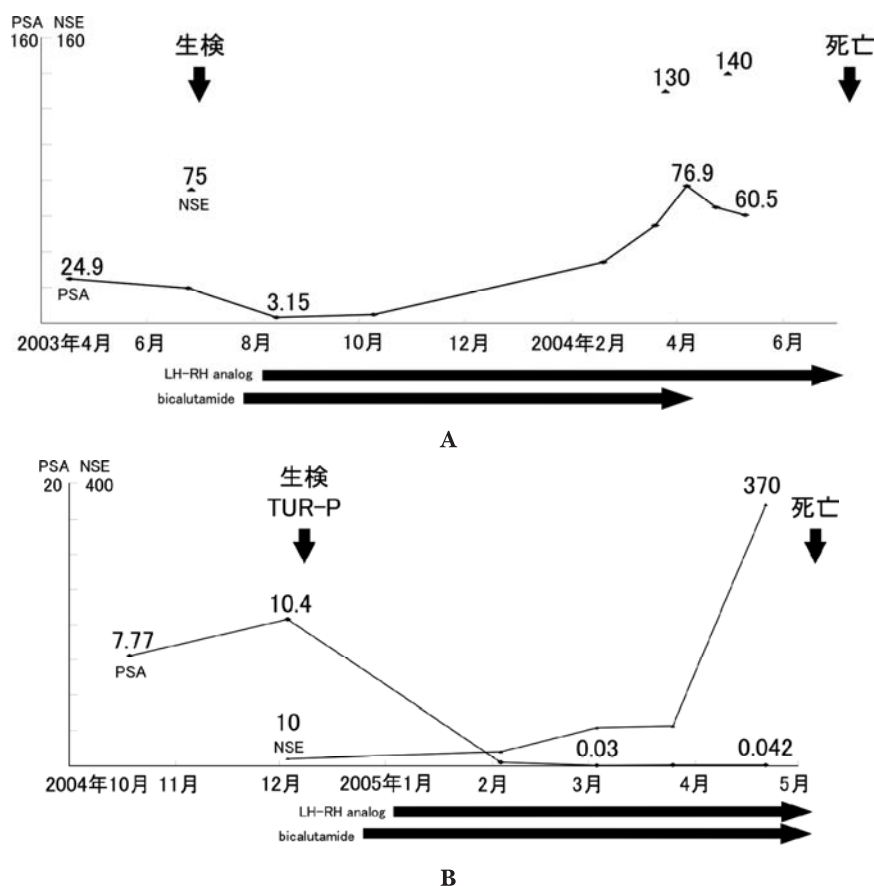


Fig. 4. Clinical course of case 1 (A) and 2 (B).

初診時現症：直腸診では前立腺は鶏卵大，石様硬であった。

初診時検査所見：末梢血検査，血液生化学検査ではとくに異常を認めなかった。腫瘍マーカーはPSAが10.4 ng/ml，NSEが10 ng/mlであった。尿細胞診はclass Vであった。

画像検査所見：骨盤MRI (Fig. 1B) では前立腺右葉辺縁領域を中心に径3 cmの腫瘍を認め，被膜外および精嚢へ浸潤していた。腹部CTでは両側腸骨リンパ節腫大を認めた。骨シンチグラフィでは右上腕骨，前腕骨に異常集積を認めた。

12月10日，経会陰的前立腺針生検および排尿障害の改善を目的とした経尿道的前立腺切除を施行した。

病理組織学的所見：小型でN/C比が高く，濃染した核を有する腫瘍細胞を認めた (Fig. 3B)。腺癌の混在は認めなかった。免疫組織染色ではNSE，synaptophysin，NCAMが陽性であった。以上より前立腺小細胞癌と診断した。

前立腺癌T3bN1M1，stage D2と診断し，LH-RH analog，bicalutamideによるMAB療法を開始した。治療開始後，PSAは0.03まで低下したが，NSEは上昇を続けた。治療開始1カ月後より下血，会陰部痛が出現。全身状態は悪化し，5カ月後の5月6日，死亡した。死亡より2週間前のPSAは0.042であったが，

NSEは370と高値であった。Fig. 4Bに臨床経過を示した。

考 察

前立腺小細胞癌は稀な疾患で，本邦では2005年までに65例の報告がある¹⁾。前立腺小細胞癌の明確な定義はなく，前立腺癌取り扱い規約²⁾では小細胞癌，神経内分泌癌，カルチノイドの異同に統一見解はないとしている。また，前立腺の神経内分泌性腫瘍という場合には，小細胞癌，部分的に神経内分泌性細胞が存在する通常腺癌，カルチノイドなどの異なるいくつかの腫瘍を包括していると考えられる³⁾。

肺原発小細胞癌の診断は病理組織像で行われ，免疫組織染色は必須ではない⁴⁾。前立腺原発については，病理組織像のみで小細胞癌としている報告もあるが，免疫組織染色でNSEなどの神経内分泌マーカーが陽性である場合に小細胞癌と診断されていることが多い。病理組織像だけでは低分化腺癌や未分化癌との鑑別が困難な場合があるためと考えられる。実際，形態的には小細胞癌であっても免疫組織染色でPSA陽性例は低分化型腺癌であるとする報告³⁾や，PSAとアンドロゲンレセプター (AR) と神経内分泌マーカーの有無でundifferentiated carcinoma with small cell featuresとしてsmall cell carcinomaと区別している報

告⁵⁾もある。肺原発と異なり病理組織像のみで小細胞癌と診断するのは困難であると考えられる。

自験例では、病理組織像は2症例とも小細胞癌の形態であり、免疫組織染色でNSEなどの神経内分泌マーカーが陽性であったことから小細胞癌と診断した。臨床経過を比較すると、症例1では内分泌療法によりPSAは低下、肺転移巣は消失し、通常腺癌と同じ反応性があったと考えられた。症例2では内分泌療法により腫瘍はまったく縮小することなく、抗腫瘍効果は得られなかった。またPSAは低下したが、NSEは上昇し続けた。今回の報告に際して免疫組織学的検討を行ったところ、症例1はPSA陽性、AR陽性であったが、症例2はともに陰性であった。ともに小細胞癌と診断したが、症例1と2は生物学的特性が異なる腫瘍であった可能性がある。

前立腺小細胞癌の治療は確立されたものがなく、内分泌療法や、肺小細胞癌に準じた化学療法や放射線療法が行われている¹⁾。Amatoら⁶⁾やMooreら⁷⁾は、化学療法あるいは化学療法と内分泌両方の併用により6～7割の奏功率があったと報告している。奏功例の化学療法のregimenにはcisplatinやetoposide, doxorubicinが用いられていた^{1, 6, 7)}。自験例において、症例2では、ARを認めなかったことから、内分泌療法よりも化学療法を選択すべきであったと考えられた。しかし、全身状態不良で施行できなかった。一方、症例1のように、前立腺小細胞癌と診断した症例に対し内分泌療法が奏功する例も存在する。本症例ではPSA、ARが陽性であった。前立腺小細胞癌の治療法として、内分泌療法や化学療法、もしくはその併用を、PSAやARについての免疫組織染色に基づき検討すべきと考えられた。

前立腺の小細胞癌や神経内分泌腫瘍の特徴についてはいまだ不明な点が多い。今後症例数が増え、より細

分化された病理組織学的な診断基準により治療方針が明確になることが期待される。

以上、治療反応性の異なる前立腺小細胞癌の2例を経験したので報告した。

結 語

治療反応性の異なる前立腺小細胞癌の2例を経験した。

本論文の要旨は、第193回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) 清水信貴, 宮武竜一郎, 江佐篤宣, ほか: 前立腺小細胞癌の1剖検例. 泌尿紀要 **51**: 399-402, 2005
- 2) 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3版. 東京: 金原出版, 2001
- 3) 原田昌興: 非内分泌臓器に発生する神経内分泌腫瘍—前立腺に発生する神経内分泌腫瘍—. 病理と臨 **17**: 1269-1273, 1999
- 4) 石川雄一: 肺の神経内分泌性腫瘍の分類: 病理組織学と発現解析. ホルモンと臨 **52**: 50-55, 2004
- 5) Helpap B and Kollermann J: Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. Virchows Arch **434**: 385-391, 1999
- 6) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostate origin. J Urol **147**: 935-937, 1992
- 7) Moore ST, Reinberg Y and Zhang G: Small cell carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. Urology **34**: 411-416, 1992

(Received on February 23, 2006)

(Accepted on June 2, 2006)