

ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を 来たした前立腺癌の 1 例

瀬川 直樹¹, 稲元 輝生¹, 伊夫貴直和¹, 水谷 陽一¹

東 治人¹, 辻 求², 勝岡 洋治¹

¹大阪医科大学応用外科学講座泌尿器科学, ²大阪医科大学付属病院病理部

NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE DURING HORMONAL TREATMENT: A CASE REPORT

Naoki SEGAWA¹, Teruo INAMOTO¹, Naokazu IBUKI¹, Yoichi MIZUTANI¹,
Haruhito AZUMA¹, Motomu TSUJI² and Yoji KATSUOKA¹

¹The Department of Urology, Osaka Medical College

²The Department of Surgical Pathology, Osaka Medical College

A case of neuroendocrine (NE) differentiated prostate cancer is reported herein, which was progressed with NE differentiation during hormonal treatment in adenocarcinoma of the prostate. A 65-year-old man was admitted to our department with increased serum prostate specific antigen (PSA) (150 ng/ml). A prostate biopsy was performed and histological examinations indicated poorly differentiated adenocarcinoma with a Gleason score of 5 + 4 = 9. Further examinations showed metastases to systemic bones. The clinical stage was T3bN0M1b and hormonal therapy using leuporelin was started. Eighteen months after hormonal therapy, the serum PSA level declined to 1.702 ng/ml. He subsequently experienced edema in his legs. Computed tomography (CT) demonstrated enlargement of the prostate and swelling of multiple pelvic lymph nodes. Immunohistochemical examination of a re-biopsy specimen revealed a neuroendocrine carcinoma. The neuron-specific enolase (NSE) level was 50.9 ng/ml. The treatment measure was changed from hormonal therapy to combination chemotherapy comprising cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-11). Pelvic radiotherapy (50 Gy) was then performed. Two courses of the chemotherapy resulted in a great reduction of the tumor volume. However, he had liver metastases 3 months later. His condition worsened rapidly and he died at 8 months after definite diagnosis.

(Hinyokika Kyo 56 : 49-54, 2010)

Key words : Prostate, Neuroendocrine differentiation, Neuroendocrine carcinoma

緒 言

Neuroendocrine differentiation (NED) を伴った前立腺癌は稀な疾患であり¹⁾, 本邦での報告例は少数である。今回, 前立腺腺癌と診断された後, ホルモン治療中に NED を来たした前立腺癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 65歳, 男性

主訴 : 血清 PSA 異常高値

既往歴 : 高血圧症, 高脂血症にて内服治療中

家族歴 : 特記すべき事なし

現病歴 : 2006年 1 月, 血清 PSA 異常高値 (150 ng/ml) にて他院より当科紹介された。1 月25日前立腺生検を施行, 病理組織学的所見は小型の融合腺管あるいは篩状構造を呈し間質への浸潤をみる poorly

differentiated adenocarcinoma (Gleason score : 5 + 4 = 9) であった (Fig. 1a)。画像診断の結果, 前立腺被膜外浸潤, 精嚢浸潤, 多発骨転移を認めた。臨床病期は T3bN0M1b と診断し (UICC 第 6 版, 2002 年)²⁾, maximum androgen blockade (MAB) 療法 (leuporelin/bicalutamide) が開始された。両剤投与中, 肝機能の悪化を認め, LH-RH アナログ製剤の単独療法とした。2007年 9 月, PSA 1.702 ng/ml に順調に低下し nadir 値を示し, 骨転移巣の縮小を認めた。その後, PSA 値は漸増し 5 ng/ml 台となり, 2008年 5 月より flutamide を追加投与した。3 ng/ml まで下降したが, 6 月に他院での採血にて, CEA 17 ng/ml (基準値 : 5.0 ng/ml 以下) と高値を指摘され, 上・下部消化管検査を行ったが著変はなかった。8 月26日 PET-CT にて前立腺 (maximum standardized uptake value: SUVmax = 12.6), 骨盤内リンパ節 (SUVmax = 7.08) に異常集積を認めた。また, 同検査にて前立腺高度腫

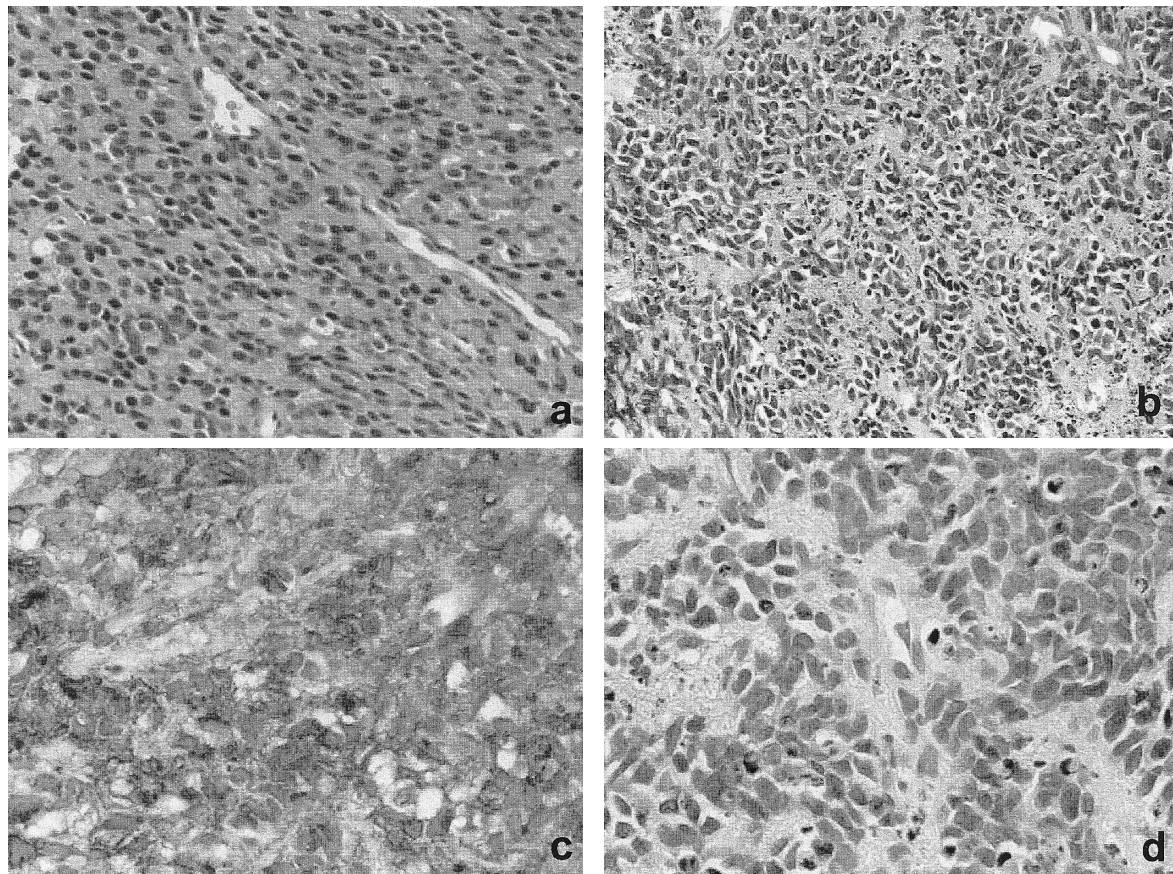


Fig. 1. Microscopic findings of an initial biopsy specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma, Gleason score 4 + 5 = 9 (HE stain, $\times 100$) (a). Microscopic findings of re-biopsy specimen (HE stain, $\times 100$) (b). Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for chromogranin A (c) and negative for PSA (d) ($\times 200$). That demonstrates neuroendocrine nature of the tumor.

大、骨盤内リンパ節腫大、左水腎症を指摘された。9月中旬より頻尿、腹圧排尿をきたすようになり、下腿浮腫著明、尿閉状態となり、尿道カテーテルを留置した。

直腸診にて前立腺は高度腫大、石様硬、表面凹凸不整で腫瘤形成を認め、膀胱鏡検査では膀胱三角部～後壁にかけて浸潤像がみられた。尿細胞診は陰性であった。以上の結果と PSA 低値にもかかわらず病勢が進行していることより、前立腺癌の NED を疑い、10月3日前立腺再生検を施行した。

病理組織検査所見：初回生検時の組織像は低分化型腺癌であり、PSA 染色陽性、クロモグラニン (Cg) A 染色陰性であった。再生検時、4カ所中3カ所の検体において N/C 比の高い異型細胞の集簇を認め、PSA 染色陰性、Cg A は陽性であった (Fig. 1b, 1c, 1d)。以上の結果より、NE carcinoma と診断した。10月下旬より会陰部痛を自覚し、NSAID から変更して麻薬製剤の内服を開始した。その後、低アルブミン血症をきたし、両下腿浮腫はさらに顕著になった。11月10日より放射線外照射療法を開始し11月下旬、加療目的にて入院した。

入院時現症：身長 169 cm、体重 74.8 kg、血圧

142/80 mmHg、脈拍72/分、整。栄養状態は良好。理学的所見は眼球結膜に黄疸なく、眼瞼結膜に貧血あり。胸腹部に異常なく、表在リンパ節も触知しなかった。また、顔面、両下肢の浮腫は著明であった。

入院時検査所見：Hb 12.4 g/dl、Ht 25.0%と貧血を認め、Alb 2.7 g/dl と低アルブミン血症を認めた。また、LDH 272 IU/l と軽度上昇し PSA 3.321 ng/ml であった。

画像所見：前立腺から膀胱にかけて腫瘍性病変を認め、左水腎・水尿管を呈していた (Fig. 2a, 2c)。右閉鎖、内外腸骨、総腸骨リンパ節腫大、左外腸骨リンパ節腫大を認めた。その他、他部位への転移はなかった。

入院後経過：11月27日より CDDP + CPT-11 療法 (CDDP 30mg/m², CPT-11 60 mg/m²) を開始した。血清 NSE は化学療法前 50.9 ng/ml (基準値：12.0 ng/ml 以下) と上昇を認めたが、2コース終了後、31.4 ng/ml と低下し、その後 10.4 ng/ml と正常化していた。また、化学療法に先行して前立腺部および骨盤腔内に対し放射線療法を併用した (50 Gy/25分割/5 W の外照射) (11/10～1/7)。腫瘍は著明に縮小し、骨盤内リンパ節腫大は消失した (Fig. 2b, 2d)。排尿

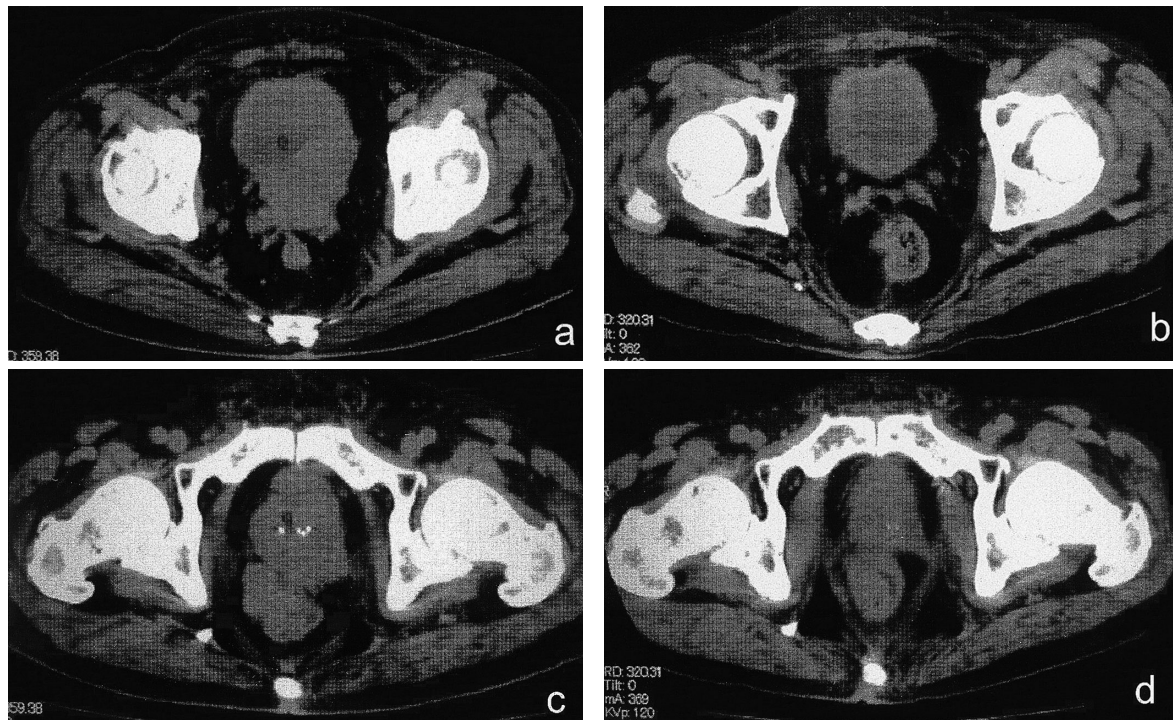


Fig. 2. At the time of pre-chemotherapy, CT scan image of the pelvis showed a marked enlarged prostatic tumor invading to bladder, seminal vesicle and rectum (a) (c). The prostatic lesions are remarkably reduced after 2 courses of chemotherapy (b) (d).

管理については尿道カテーテル留置を余儀なくされた。腫瘍の著明な縮小により会陰部痛は軽減したが、排尿状態は改善せず、尿道カテーテル留置を継続した。以後、さらなる合併症を認めず当科では経過観察

中であった。3カ月後、2009年3月に多発性肝転移が出現し、血清NSEの再上昇(95.7 ng/ml)を認めた。3月下旬よりCDDP+CPT-11療法3コース目を施行したが、白血球数 380 mm^3 (grade 4 相当)³⁾ と高度骨

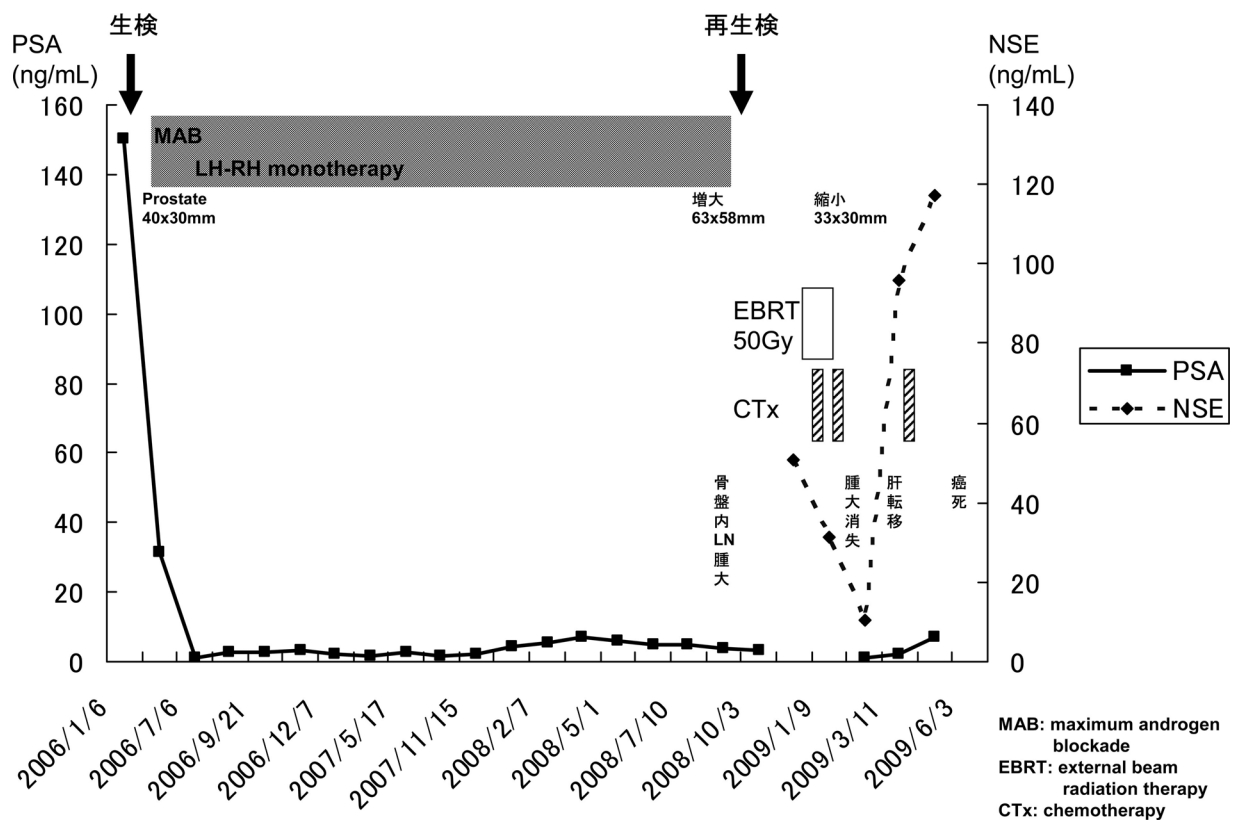


Fig. 3. Clinical course and serum levels of PSA and NSE.

髄抑制を来し、食欲不振も増強したため追加治療は断念した (Fig. 3)。癌性疼痛が増強し、その後、緩和医療に変更せざるをえず、6月3日悪液質のため死亡した。

考 察

神経内分泌 (neuroendocrine: NE) 細胞は正常前立腺にも存在し、セロトニン、カルシトニン、ボンベシン様物質、ソマトスタチンなどの成長因子が内分泌される。また、NE 細胞はアンドロゲンレセプター (AR) を欠き、これらの成長因子の作用で前立腺細胞の分化、増殖に関与していると考えられている⁴⁾。

一方、NE carcinoma (NE 癌) は病理組織学的には、①小細胞癌、②カルチノイドまたはカルチノイド様腫瘍、③前立腺癌に NED を伴ったものの3つに分類される⁴⁾。その内、前立腺に発生する NE 癌は稀であり、前立腺上皮性腫瘍の1%以下にすぎない¹⁾。臨床的には前立腺全体は巨大に腫大し、高度排尿困難を伴う。この起源も明らかではないが、発見の契機および組織学的構築から、①純粋な前立腺 NE 癌として発見される場合、②初診時より腫瘍と NE 癌が混在する場合、③腫瘍に対する内分泌療法の経過中に NE 癌の発現を認める場合に大別される。Mayo Clinic の統計では、①67%、②19%、③14%の割合であったとしている¹⁾。本症例は③に該当し、アンドロゲン除去による腫瘍の NE 様変化の関与が推測される。ただし前立腺癌における NED は予後因子としては十分検討されていない項目であり、議論のあるところである³⁾。

NED の診断は NSE, chromogranin A, synaptophysin, NCAM (neural cell adhesion molecules) などの組織中での証明が有用である⁶⁾。

自験例は初診時に採取された前立腺生検組織内には NED を疑わせる所見はなかったが、ホルモン療法開始時から NE 癌の混在は完全には否定できない。再生検時の所見では前立腺は NE 癌に置換されており、ホルモン療法中に NED を来たしたと考えるのが妥当である。

血清マーカーでは NSE および pro-GRP が役立ち、腫瘍量や病勢を反映するとされている⁷⁾。NSE 値と生存期間の間に有意な相関を認めたという報告もある⁸⁾。また、高 LDH 血症、低アルブミン血症は前立腺小細胞癌の PFS (progression-free survival), DSS (disease-free survival) と相関し、予後因子として有用で病勢を示す血清学的マーカーとしている⁹⁾。今回は CEA 高値が病態診断にいたる契機となり、化学療法の遂行により劇的な腫瘍縮小効果が得られ、腫瘍マーカーとして病勢を反映する NSE 低下も伴っていた。加えて、NED 判明前にアルブミン低値を示しており、病態を予見するデータであった。

診断については生検にて病理組織を確認することは重要であるが、今回は FDG-PET で前立腺部および骨盤内リンパ節に異常集積を認め、再生検をする根拠となり有用であった。悪性腫瘍の検出に威力を発揮する FDG-PET は前立腺癌の大半を占める腺癌の診断には有用ではないが、前立腺小細胞癌に関してはその有用性が報告されている。前立腺小細胞癌の FDG-PET に関する報告は原発巣、転移巣で1報ずつあり、腺癌の場合、前立腺肥大症 (BPH) と同程度に弱く、FDG-PET の診断的価値は低いとされている^{10,11)}。肺小細胞癌では腺癌より FDG の集積が強く (平均 SUVmax 9.3)、原発巣、転移巣の検出率が非常に高く、FDG-PET は病期の決定に有用であるとされている¹²⁾。自験例での FDG の強い集積は小細胞癌という組織由来した可能性があり、補助診断となった。

NED を伴った前立腺癌は一般に内分泌療法は無効である。治療としては肺小細胞癌に使用される CDDP, etoposide (VP-16) が行われるがまだ有効な治療法は確立していない¹³⁾。その他、CDDP と CPT-11 の併用療法が行われており、優れた近接効果が報告されている (CDDP+VP-16 に比して奏効率84.8% vs 67.5%)¹⁴⁾。また、小細胞癌自体は放射線感受性の高い腫瘍であり、併用することにより集学的治療となる。そして、シスプラチンの放射線増感剤としての作用を考慮し、自験例でも放射線療法を併用した CDDP+CPT-11 療法を選択した。肺小細胞癌では2次療法としてアムルビシンを用いた報告があり、前立腺癌でも用いられ¹⁵⁾、自験例でも考慮されたが急速な病勢の進行により使用不可能であった。

予後については、前立腺小細胞癌としては Oesterling らの報告では平均生存期間は17.1カ月であり、Abbas らによると平均生存期間は9.8カ月で、2, 3, 5年生存率はおおの3.6, 1.8, 0.9%で、治療開始後1~2カ月での死亡も稀ではない^{1,16)}。2001年以降、本邦における内分泌療法後に NED を来した前立腺癌症例を集計した (Table 1)^{6,11,17-25)}。診断時、進行癌が多く、NED 判明は1~2年の内分泌療法後が多い。NSE が腫瘍マーカー、特に NED マーカーとして有用である。転帰としては癌死例が大部分を占め、1年以内の短期での急速進行をうかがわせる。そのため十分な加療が行えず剖検にて NED が判明する症例がみられる。自験例では化学療法については短期間であるが奏効期間がえられ治療効果がみられた。しかし、時を待たずして肝転移など新たな転移巣の出現により最終的には予後改善には寄与しなかった。血清 PSA の低値と臨床症状の悪化が合致せず、病態把握のため再生検を施行し、診断に至ったことは有用であった。

間歇的内分泌療法 (IAS) と MAB 療法の比較では

Table 1. Cases of NED in adenocarcinoma of the prostate during hormonal treatment since 2001 in Japan

著者	年度	年齢	PSA 前・後値	分化度, GS	病期	前治療 期間	前治療 内容	上昇 マーカー	治療内容	転帰 (NED 判明後)
月野ら	2001	81	100以上, 14	Mod	Stage D2	2 y 3 m	Mono		なし, 剖検	死亡, 2 y 5 m (2 m)
前野ら	2001	72	4,300, ≤ 0.01	GS 5+4	Stage D2	1 y 5 m	去勢術	NSE	なし, 剖検	死亡, 1 y 6 m (1 m)
Miyoshi	2001	59	140.5, 0.5	Por	T2N1M0	1 y 6 m	MAB	NSE	記載なし	死亡, 1 y 10 m (4 m)
		70	4.7, 0.4	por	T3N0M0	3 y 6 m	MAB	NSE	記載なし	死亡, 4 y 7 m (1 y 1 m)
		61	25.6, <0.49	por	T3N0M1	1 y 4 m	MAB	NSE	記載なし	死亡, 2 y 7 m (1 y 3 m)
小杉ら	2003	84	212, <0.1	Wel-mod	Stage C	3 yr	MAB	CEA	なし	死亡, 記載なし
松本ら	2004	80	82.2, 0.015	Mod	Stage D2	1 y 3 m	MAB	NSE, CEA	なし	死亡, 2 y 3 m (1 y)
Hanazawa	2005	75	10.6, 0.2	Wel-mod	T3bN1M0	1 y 4 m	MAB	CEA	なし, 剖検	死亡, 7 m (5 m)
北本ら	2005	85	7.2, ≤ 0.1	Por		11 m	MAB	NSE, Pro-GRP	無治療 (高齢)	生存, 4 m
井上ら	2007	79	2,939, 2.79	Mod, GS 4+ 3	T4N1M0	3 m	MAB	NSE	CDDP+CPT-11	生存, 記載なし
山本ら	2007	76	65, 0.043	Por, GS 4+5	T3cN1M0	2 y 4 m	MAB, RTx	NSE, CEA	なし	死亡 (3 m)
青木ら	2008	53	256.9, 正常化	GS 4+5	Stage D1	1 y 6 m	MAB	NSE	GDC	死亡 (1 y)
杉ら	2008	64	5.05, 0.05	Por, GS 5+5	T4N0M0	1 y 10 m	MAB	NSE, CEA	RTx	死亡 (7 m)

GS: Gleason score, MAB: maximum androgen blockade, RTx: radiation therapy, NSE: neuron-specific enolase, CEA: carcinoembryonic antigen, Pro-GRP: pro-gastrin-releasing peptide, CDDP: cisplatin, CPT-11: irinotecan, GDC: gemcitabine, docetaxel, carboplatin.

IAS が CgA の上昇頻度が低く, このことは MAB 療法自体の NED 助長への影響を示唆するものもあるという報告がある²⁶⁾. NED は比較的稀な病態とはいえ, 内分泌療法中は常に留意する必要がある. 現時点で腺癌の NE 癌への脱分化を予測することは困難であるため, 治療中に PSA が低値であっても, 定期的直腸診, 画像診断を並行して行うことが重要であり, 臨床的に腫瘍進展をみた場合など NE 癌の出現を念頭におき再生検を考慮するべきである.

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. 化学療法についてはまだ十分な生存期間が得られていないため, 今後, 症例の集積により根治ないし長期の寛解維持を目指して明確な診断基準とともに治療方針が確立されることが望まれる.

結 語

NED はホルモン抵抗性前立腺癌の病態として稀であり, 今後は化学療法を含めた治療戦略の開発が必要である. NED を来たし治療抵抗性であった前立腺癌の 1 例を経験したので報告した.

文 献

- Oesterling JE, Hauzeur CG and Farrow GM: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* **147**: 804-807, 1992
- Sobin LH and Wittekind CH: TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed, Wiley-Liss, New York, 2002
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). *Int J Clin Oncol* **9** Supp III: 1-82, 2004
- Di Sant' Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* **70**: 254-267, 1992
- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH, et al.: Prognostic factors in prostate cancer College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* **124**: 995-1000, 2000
- 小杉道男, 花輪靖雅, 門間哲雄, ほか: ホルモン療法中に neuroendocrine differentiation を来たした前立腺癌の 2 例. *日泌尿会誌* **94**: 521-524, 2003
- Yashi M, Muraishi O and Tokue A: Prostatic small-cell neuroendocrine carcinoma with disease progression monitored by measurement of serum progastrin-releasing peptide. *BJU Int* **86**: 1091-1092, 2000
- 影山 進, 成田充弘, 金 哲将, ほか: 前立腺小細胞癌の 3 例—本邦報告例による予後解析—. *泌尿紀要* **52**: 809-815, 2006
- Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez, et al.: Treatment outcome of small cell carcinoma of the prostate. *Cancer* **110**: 1729-1737, 2007
- 森本笑子, 大倉 亨, 岡田博司, ほか: FDG-PET で異常集積を認めた前立腺小細胞癌の 1 例.

- 臨放 **53** : 928-932, 2008
- 11) 山本奈恵, 木下秀文, 井上貴昭, ほか : 内分泌療法中に小細胞癌に脱分化した前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **53** : 665-669, 2007
 - 12) Chong S, Lee KS, Kim BT, et al. : Integrated PET/CT of pulmonary neuroendocrine tumors : diagnostic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* **188** : 1223-1231, 2007
 - 13) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 85-91, 1992
 - 14) Kudoh S, Takeda M, Masuda N, et al. : Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res* **84** : 203-207, 1993
 - 15) Katou M, Soga N, Onishi T, et al. : Small cell carcinoma of the prostate treated with amrubicin. *Int J Clin Oncol* **13** : 169-172, 2008
 - 16) Abbas F, Civantos F, Benedetto PJ, et al. : Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46** : 617-630, 1995
 - 17) 月野浩晶, 長野正史, 竹原俊幸, ほか : 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **47** : 113-116, 2001
 - 18) 前野 淳, 賀本敏行, 北村 健, ほか : 内分泌療法中に発生した前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **47** : 591-593, 2001
 - 19) Miyoshi Y, Uemura H, Kitami K, et al. : Neuroendocrine differentiated small cell carcinoma presenting as recurrent prostate cancer after androgen deprivation therapy. *BJU Int* **88** : 982-983, 2001
 - 20) 松本吉弘, 壬生寿一, 影林頼明 : ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を来たした前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **50** : 813-815, 2004
 - 21) Hanazawa K, Higashi N, Kawachi Y, et al. : Small cell carcinoma of the prostate with hypercalcemia. *Int J Urol* **12** : 108-110, 2005
 - 22) 北本興市郎, 林 皓章, 玉田 聡, ほか : Combined androgen blockade 療法中に Neuroendocrine differentiation を来たした前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **51** : 33-35, 2005
 - 23) 井上省吾, 岡 清貴, 荒木映雄, ほか : Cisplatin と Irinotecan が著効した前立腺神経内分泌癌の1例. 癌と化療 **34** : 1323-1325, 2007
 - 24) 青木大志, 石戸谷滋人, 伊藤明宏, ほか : 前立腺小細胞癌に対する gemcitabine, docetaxel, carboplatin (GDC) を用いた化学療法. 泌尿器外科 **21** : 1173-1175, 2008
 - 25) 杉 素彦, 矢西正明, 島田 治, ほか : ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を来たし脳幹, 眼窩, 舌根部に転移を認めた前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **54** : 373-376, 2008
 - 26) 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

(Received on June 24, 2009)
(Accepted on July 27, 2009)