

原発性前立腺移行上皮癌の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

(主任：岡島英五郎教授)

佐々木 憲 二・三 馬 省 二・橋 本 雅 善
塩 見 努・平 尾 佳 彦・平 松 侃
岡 島 英五郎PRIMARY TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE
PROSTATE: REPORT OF A CASEKenji SASAKI, Shoji SANMA, Masayoshi HASHIMOTO, Tsutomu SHIOMI, Yoshihiko
HIRAO, Tadashi HIRAMATSU and Eigoro OKAJIMA*From the Department of Urology, Nara Medical University**(Director: Prof. E. Okajima, M.D.)*

A case of primary transitional cell carcinoma of the prostate was reported. The patient was a 64-year-old man who had complained of the pain in the right lower abdomen and the right leg. Initially it was confirmed that the patient had a metastatic adenocarcinoma of the ischial bone by its biopsy in the other clinic and he was sent to our hospital.

The histological diagnosis was mixed type of transitional cell carcinoma with adenocarcinoma by needle biopsy and transurethral resection of the prostate. Nonneoplastic change of the bladder epithelium was found by random transurethral cold punch biopsy of the urinary bladder.

Initially, the treatment consisted of orchiectomy and intravenous administration of diethylstilbestrol diphosphate. Oral administration of N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and intramuscular injection of picibanil were added after the confirmation of histological diagnosis.

About 2 months later, this treatment proved to be noneffective histologically despite of decrease in serum acid phosphatase and prostatic acid phosphatase. Accordingly doxorubicin hydrochloride was administered for the next treatment. Doxorubicin hydrochloride was effective on the primary lesion, but did not effect on the osseous metastatic lesions. Then finally he was treated with cis-diamminedichloroplatinum. The complete disappearance of primary and osseous metastatic lesions were shown by roentgenography and bone scanning. Cis-diamminedichloroplatinum appears to be the most effective drug for the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the prostate.

は じ め に

前立腺癌は腺癌がそのほとんどを占めており、移行上皮癌としては膀胱癌の前立腺への浸潤、過去に膀胱腫瘍があって前立腺部での再発、多発性尿路粘膜上皮癌の一部分症状としてのものおよび原発性移行上皮癌などがあり、なかでも原発性前立腺移行上皮癌はきわめてまれであることはよく知られている。われわれは

組織学的には腺癌と移行上皮癌の混合型の原発性前立腺移行上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：松○音○郎，64歳，男性，土木業
初 診：1978年12月4日
主 訴：頻尿，右下腹部痛および同側下肢痛
家族歴：特記すべきことなし

既往歴：梅毒（発症時不詳）

現病歴：4～5年前より頻尿に気付いていたが、1978年9月中旬頃より右下腹部痛および同側下肢痛がみられるようになり、同年10月4日某病院整形外科へ入院した。左恥骨の骨生検により転移性骨盤腫瘍（腺癌）と診断されて、原発巣精査のため1978年12月4日当科へ紹介され、1979年1月12日当科へ転入院した。

現症：体格は中等度で栄養状態は良好、脈拍は整にて、眼瞼結膜に貧血を認めず、胸腹部に理学的に異常所見を認めず、頸部、腋窩および鼠径リンパ節など表在リンパ節の腫脹は触知しなかった。直腸内触診で前立腺は鶏卵大、表面平滑で境界は明瞭であったが、前立腺溝は不明瞭で石様に硬く触知された。

入院時検査所見：入院時諸検査結果は、Table 1に示すごとくで、貧血などはなく、BUNが21.2 mg/dl、creatinineは1.0mg/dlであったが、血清アルカリフォスファターゼ値が11.9 KA-uと若干高い傾向がみられ、血清フォスファターゼ値が25.5 KA-u前立腺性酸フォスファターゼ値115.1KA-uと著しく高値を

示していた。

尿道膀胱鏡所見：前部尿道には異常所見はなく、尿道前立腺部においては中葉の突出が著明で、左葉および右葉ともにその表在は結節状となり、ことに内尿道口近接部に著しい変化がみられた。膀胱は頸部から三角部にかけて膀胱粘膜の浮腫状腫脹による隆起性変化がみられたが、膀胱内に腫瘍性変化は認められなかった。

尿細胞診：カテーテル尿および膀胱洗浄液ともにPapanicolaou Class IIであった。

X線所見：胸部X線像では肺紋理の軽度の増強以外異常所見なし。全身の骨X線像では胸腰部に脊柱側弯を認め、また骨盤部においては恥骨および坐骨に明らかな増骨性変化と溶骨性変化が認められた (Fig. 1)。静脈性尿路造影では上部尿路に異常所見はなく、尿道膀胱造影にて尿道前立腺部は延長して屈曲し、不整な陰影欠損像が認められた (Fig. 2)。精囊腺造影にて右側精管膨大部および精囊腺は左方向に圧排され、正中線部で縦に直立した異常所見を示した。リンパ管造影

Table 1. Changes of laboratory data during the treatment

		Before treatment	After hormone manipulation	After immunochemotherapy ADM + FT Cis-platinum + FT	
RBC	($\times 10^4$)	448	403	248	341
Ht	(%)	40	38	24	35
Hb	(g/dl)	132	129	8.7	11.6
WBC		7300	4700	3600	4100
Lymphocyte		2920	2209	936	2788
TB cell	(%)		T:91 B:20	T:94 B:14	T:94 B:8
Al-p	(KA-u)	11.9	14.2	6.4	9.1
Acid-p	(KA-u)	125.5	4.3	3.1	2.8
P-Acid-p	(KA-u)	115.1	0.7	0.2	0.4
GOT	(K-u)	26	32	42	21
GPT	(K-u)	18	19	23	18
LDH	(W-u)	292	180	304	362
LAP	(GR-u)	169	189	176	72
BUN	(mg/dl)	21.2	14.0	17.3	27.0
Cr	(mg/dl)	1.0	1.0	1.2	1.4
Ca	(mg/dl)	10.4	9.8	9.6	10.0
i-p	(mg/dl)	3.6	2.8	3.8	3.4
Total P	(g/dl)	7.6	7.2	6.3	7.4
Albumine	(%)	64.2	50.0	46.0	67.8
Gl. α_1	(%)	2.9		3.4	2.7
α_2	(%)	5.8		5.1	7.8
β	(%)	10.8		8.9	6.2
γ	(%)	16.1		18.3	15.5
CEA · Z-ge1	(ng/ml)	3.75		2.19	1.60
IgG	(mg/dl)	1250.2	1388.1	1685.2	1004.2
IgA	(mg/dl)	116.9	91.4	297.4	129.2
IgM	(mg/dl)	162.9	188.3	205.7	163.5
CRP	(-)	(-)	(-)	(1 +)	(-)
ESR 1°/2°	(nn)	20/41	40/46	17/49	15/25
PHA skin test	(nn)	0x0	23x20	13x14	55x45
Cr. clearance	(ml/min)	98			

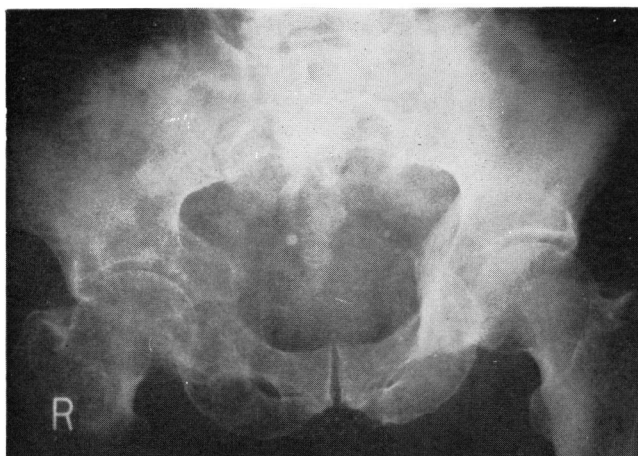


Fig. 1. Osteolytic or osteoblastic changes are found in the pubic bone.



Fig. 2. UCG: It shows that prostatic urethra is crooked and narrow.

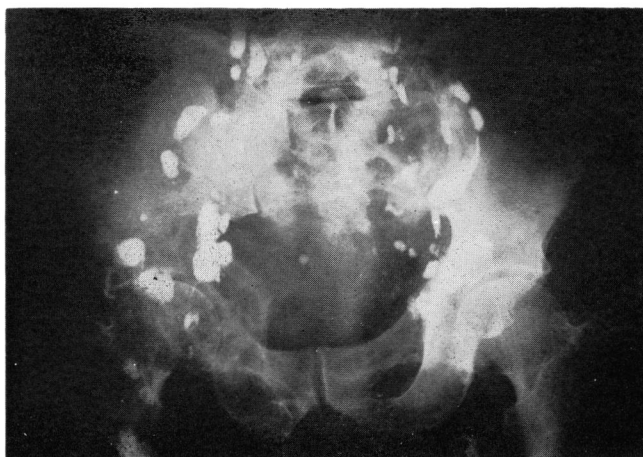


Fig. 3. Lymphography: Abnormal findings in the left pelvic region.

とほぼ同様であったが、膀胱頸部および三角部に膀胱粘膜の浮腫状腫脹による隆起は若干消失していた。また膀胱各所より採取した膀胱粘膜組織片は筋層表層まで採取されていたが、すべての組織片に腫瘍性変化は認められず、膀胱頸部の粘膜下組織においても浮腫と炎症性細胞浸潤が認められるのみであった。したがって、前立腺の組織学的診断を明確にするために2週間後の1979年2月27日に診断的経尿道的前立腺切除術を施行した。その結果は移行上皮癌 grade II で、抗男性ホルモン療法および免疫化学療法の併用療法による効果はほとんど認められなかった。

その後、自覚症状の改善および血清学的所見（1979年3月16日）も、アルカリフォスファターゼ値はなお18.8 KA-u と高値を示したが、酸フォスファターゼ値4.0 KA-u、前立腺性酸フォスファターゼ値0.5 KA-u

と著明に改善してきたので、ホルモン療法と免疫化学療法の併用療法を継続した。ホンバン投与後の前立腺の直腸診による大きさおよび硬さは不変で、また腎膀胱単純写真、骨シンチグラフィーによる骨転移巣の所見も著明な改善はみられなかった。

1979年3月27日に再び前立腺針生検と経尿道的に組織生検鉗子を用いて前立腺および膀胱粘膜の生検を施行したが、前立腺部組織には組織学的に移行上皮癌がなお確認された。したがってホルモン療法を中止して adriamycin 30 mg/day を3日間連日静脈内注射を1 course とする adriamycin 治療と futraful および Picibanil による免疫化学療法の併用療法を開始した。約2～3週間の間隔で adriamycin 治療を3 course 施行した。adriamycin 治療3 course 終了後、前立腺は著明に縮小し直腸診にても前立腺は平坦で拇指頭大に

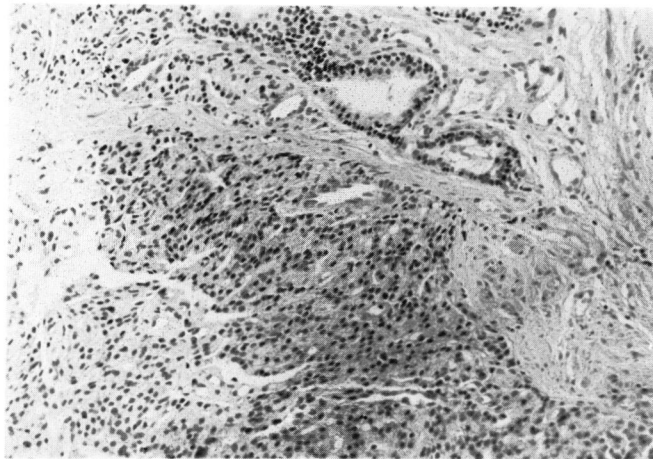


Fig. 6. Histology before therapy: Primary transitional cell carcinoma with adenocarcinoma.

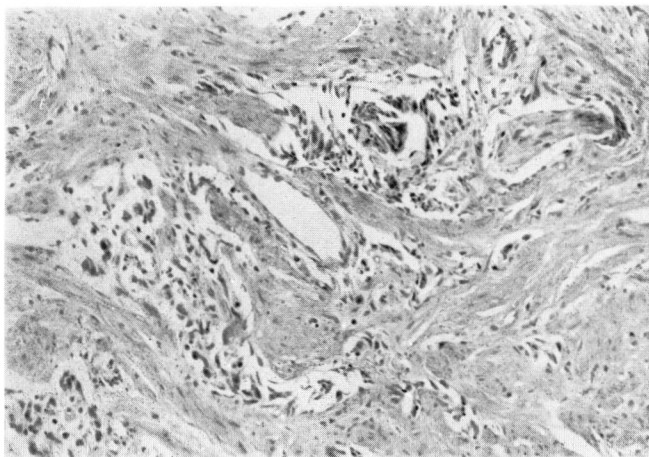


Fig. 7. Histology after therapy with adriamycin: Degenerated changes of the tumor tissues are found.

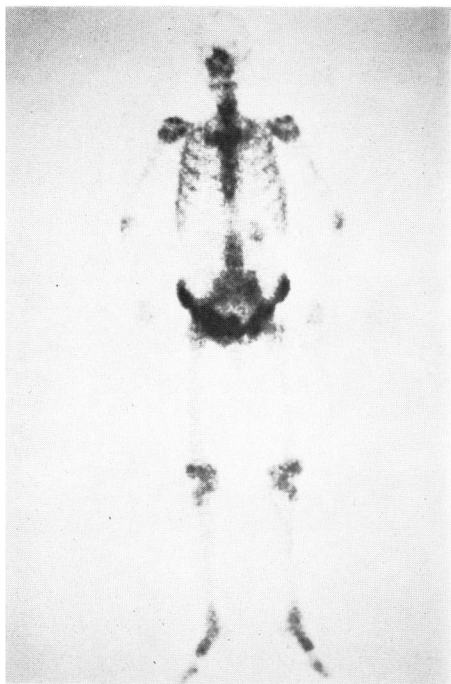


Fig. 8. Bone scintigram after the treatment with adriamycin; the lesions of iliac bone and public bone remained stable.

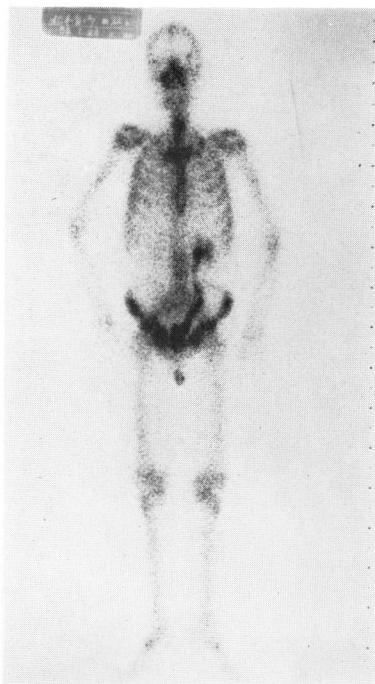


Fig. 9. Bone scintigram on January 24, '80: New lesions are found in the iliosacral joint.

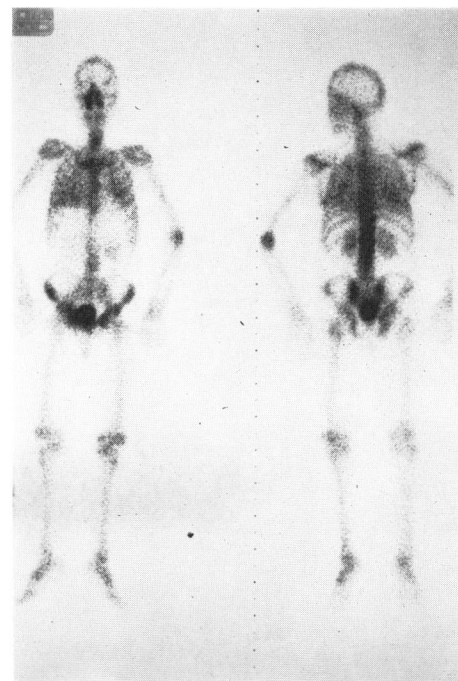


Fig. 10. Bone scintigram after the treatment with cis-diamminedichloroplatinum; all the metastatic lesions have disappeared.

触知するのみであった。よって組織学的診断を確認するため、前立腺のTURによる治療的切除を施行した。その結果、前立腺内の腫瘍細胞は核が濃縮、細胞質は空泡化して細胞間隙は粗となり退行変性を示し、間質には結合織の増生が著明にみられた (Fig. 7)。

これらの所見から adriamycin が著効を示したと考えられ、adriamycin 治療をもう 1 course 追加して治療を終了した。adriamycin 治療 4 course 後の骨シンチグラフィーでは左鎖骨、第5胸椎および坐骨の^{99m}Tcの集積像は消失したが、腸骨および恥骨にはなお著明な集積像が認められた (Fig. 8)。この時点で adriamycin と Futraful および Picibanil 治療による部分的寛解が得られたと考え、外来にて Futraful suppository と Picibanil による維持療法を行なった。

1980年1月24日の骨シンチグラフィーにて、腸骨以外に仙腸関節部に^{99m}Tcの集積像が新しく発生してきたが (Fig. 9)、腰痛および下腹痛などの自覚症状は全くなく、排尿状態も全身所見も良好で、直腸診にても前立腺の増大などの所見はみられなかった。しかし腎膀胱単純写真にても骨転移巣が明らかであり、骨転移巣に対して cis-platinum 療法を施行するため、1980年4月15日再入院した。再入院後の前立腺の経尿道的生検 (TUR) にて前立腺部組織に腫瘍細胞は全く認められなかった。

cis-platinum は 20 mg/m²/day を5日間連日静脈内点滴投与を1 course として、3週間の間隔で3 course 施行した。なお Futraful suppository 1g 投与にて食欲不振、Picibanil による軽度の発熱がみられるため cisplatinum 治療中は Futraful と Picibanil による維持療法の併用は中止した。

cis-platinum 静脈内投与に際し、まず prehydration を行ない、次に 2000 ml の補液に cis-platinum を加え、マニトール S 200 ml、フロセマイド 40 mg とともに約6時間かけ slow infusion により投与した後、posthydration を行なった。そしてこの間、嘔気を予防および抑制する目的で適時、ドロレプタン1回 0.5 mg を1日約4回静脈内注射を施行する必要があるが、

cis-platinum 1 course 終了後の骨シンチグラフィーでは^{99m}Tcの異常集積像は全く認められず、骨転移巣に対して著効を示し、続いて cis-platinum 治療 2 course および 3 course 終了後の骨シンチグラフィーにても治療前にみられた^{99m}Tcの異常集積像は全く消失し、骨転移巣は完全寛解を示唆する所見であった (Fig. 10)。

また治療終了後に再度前立腺の経尿道的生検 (TUR) を施行したが、この際の直腸診では前立腺は縮小扁平

化しており、硬結などは全く触知されなくなっていた。内視鏡的には尿道前立腺部は充分開大し、若干浮腫状ではあったが、腫瘍性変化は認められず、また切除組織標本にても腫瘍細胞は認められず、患者は1980年7月退院し、現在外来にて経過観察中であるが臨床的に活動性の悪性所見は認められない。

adriamycin 治療および cis-platinum 治療による副作用：adriamycin 治療による副作用は消化器症状として、全身倦怠、口内炎、食欲不振が認められたが、一過性のものであった。また軽度の脱毛がみられたが、外来における維持療法に入った時点では回復していた。骨髄機能に対しては抑制傾向がみられ、adriamycin 治療 3 course 終了2週間後には、赤血球数 320×10⁴/mm³、Ht32%、Hb 10.4 g/dl、白血球数 2400/mm³ と軽度の汎血球減少傾向がみられたが、輸血などの治療は必要とせず、さらに4～5日後には白血球数も 5400/mm³ と回復した。そのほか血液生化学的に肝機能障害などもみられなかった。

cis-platinum による副作用としては軽度の食欲不振がみられたので、嘔気や嘔吐はドロレプタンによる予防的処置にてほとんど認めなかった。骨髄機能に対しては 2 course および 3 course 終了後に白血球数がそれぞれ 2500/mm³ および 2900/mm³ と減少したが、いずれも10～14日後には 4000～5000/mm³ 代に回復していた。そのほか血液化学的に肝機能障害および腎機能障害は認められなかった。

考 察

前立腺癌はその大部分が腺癌であり、移行上皮癌はまれで、諸外国での前立腺癌全体に対する移行上皮癌の頻度は Arnheim ら¹⁾ が0.7%、Ende ら²⁾ が3.5%、Rubenstein ら³⁾ が1.5%、Green ら⁴⁾ が2.3%、Rhamy ら⁵⁾ が2.5%、Tannenbaum ら⁶⁾ が4%と報告している。また本邦では、市川ら⁷⁾ が0.9%、西田ら⁸⁾ が2.4%、森ら⁹⁾ が3.7%、北川ら¹⁰⁾ が0.2%と報告しているが、原発性前立腺移行上皮癌となるとその頻度は明確でない。すなわち前立腺移行上皮癌には、原発性前立腺移行上皮癌、膀胱移行上皮癌の前立腺への浸潤、膀胱癌治療後の前立腺部への再発、多発性尿路粘膜移行上皮癌の前立腺部のものなどがあり¹¹⁾、その鑑別や記載が明らかでないものもある。自験例は膀胱粘膜の生検組織に腫瘍は認められず、前立腺部の生検組織のみに移行上皮癌が認められたものであり、原発性前立腺移行上皮癌と診断した。

原発性前立腺移行上皮癌の発生母地に関しては Ende ら²⁾ は円柱上皮と移行上皮の移行部における尿道

周囲の前立腺管に生じると考え Ullmann ら¹²⁾ は尿道周囲の前立腺管の上皮に Hyperplasia から carcinoma in situ の症例を経験し Ende らの考えを支持した。

Karpas ら¹³⁾ は 400 例の剖検中、1 例に完全に前立腺組織内にある Grade I の移行上皮癌を見つけ、その起源を管腔上皮と基底膜の間にある reserve cell に求めた。したがって、原発性前立腺移行上皮癌はほとんどの場合腺癌をとまっており、諸家の報告^{14), 15)} でもこの mixed type が多く自験例もまた mixed type であった。

一般に前立腺移行上皮癌では酸性フォスファターゼ値の上昇はあっても軽度とされているが、自験例は腺癌との mixed type であったためか、血清酸性フォスファターゼ値が 125.5 KA-u 前立腺性酸性フォスファターゼ値も 115.1 KA-u と著しい上昇が認められた。しかし、この高値を示した血清酸性フォスファターゼ値は抗男性ホルモン療法に反応していずれも低下を示したが、生検にて組織学的には移行上皮癌組織に抗男性ホルモン療法による効果は全く認められなかった。

診断に関しては、前立腺癌との鑑別が重要であるが、臨床的には移行上皮癌でも腺癌と同様に血清酸性フォスファターゼ値が上昇していることもあり、症状や臨床所見では腺癌とは区別しえないが、その発生母地から考えて、尿細胞診が有用であるとの報告もある。自験例では再三にわたるカテーテル尿細胞診や膀胱洗浄液による細胞診で陽性所見は得られなかったが、自尿による尿道尿の細胞診を施行すべきではなかったかと考える。

組織学的に移行上皮癌と診断したものが原発性であるか否かについて Greene ら¹⁵⁾ は前立腺の移行上皮癌は膀胱腫瘍と異なり、papillary な構造を示すことはなかったとしているが、X線および内視鏡的にみて腫瘍が前立腺に局限している場合で、自験例のごとく膀胱部の生検にて腫瘍のないことを確かめれば、前立腺原発の移行上皮癌と考えるべきであろう。

前立腺癌の転移は一般に骨、肺、肝および後腹膜リンパ節に多くみられるが、血行性骨転移が最も多い。なおこの骨転移は増骨性よりも溶骨性病変を示すものが多い^{15), 17)}。自験例は腸骨には増骨性変化、坐骨には溶骨性変化と混在してみられた。

治療については、できれば外科的に前立腺全摘出術を行なうことが最も望ましいが¹⁵⁾、この腫瘍は他臓器に浸潤、転移するなど進行癌となつてから診断されることが多い。一般に前立腺移行上皮癌は抗男性ホルモン療法の効果は期待できないとされており¹⁵⁾、放射線療法¹⁸⁾ や化学療法が行なわれる。尿路移行上皮癌に

対する有効な化学療法剤には cis-platinum, adriamycin, methotrexate, VM-26, neocarzinostatin, hexamethylmelamine, bleomycin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide などがあるが、中でも cis-platinum, adriamycin, methotrexate の3者が特に有効とされている。自験例は腺癌と移行上皮癌の混在型で、かつ血清酸性フォスファターゼ値も著しく上昇していたので抗男性ホルモン療法と Futraful suppository および picibanil による免疫化学療法を併用したが、血清酸性フォスファターゼ値が正常化しても組織学的効果がみられなかったため、adriamycin, Futraful suppository および Picibanil の併用による免疫化学療法を行ない、前立腺原発巣に対して臨床的にも組織学的にも著効を得た。しかし骨転移巣に関しては下腹部痛および下肢痛は消失し、X線学的にも RI 骨シンチグラフィにて、一部集積像の消失が認められたが、退院後外来にて経過観察中に、骨シンチグラフィにて仙腸関節部に新しい hot area の出現を認めたため、cis-platinum による治療を施行した。cis-platinum は尿路移行上皮癌に有効であり¹⁹⁾、また前立腺癌、とくに遠隔転移を有する前立腺癌に対しても著効を示すことは諸家により報告されている^{20), 21)}が、自験例は原発性前立腺移行上皮癌であったが、cis-platinum は著効を示し、骨シンチグラフィにて完全寛解を示す所見を得た。

adriamycin の副作用に関しては、そのおもなものは、化学的蜂巣炎、骨髄抑制、口内炎、脱毛症および心筋抑制であるが²²⁾、自験例では軽度の骨髄抑制と脱毛などがみられたが、いずれも一過性のものではあった。しかしながらこの薬剤を用いる場合は頻度こそ少ないが心筋抑制には特に留意すべきであろう。

cis-platinum の副作用のおもなものは、悪心、嘔吐、腎毒性、聴力障害および骨髄抑制などであるが、自験例では軽度の食欲不振はあったが、悪心、嘔吐はドレプタンなどの予防処置により防止できたし、腎毒性、聴力および心筋障害も全く認められなかった。骨髄抑制に関しては白血球減少症が認められたがこれも一過性のもので約2週間後には自然寛解した。

本腫瘍の予後に関しては一般に非常に悪いとされており^{11), 14)}、Tannenbaum⁶⁾ は1~3年としているが、自験例に関しても注意深い追跡が必要であることは言うまでもない。

結 語

原発性前立腺移行上皮癌に adriamycin を投与し、臨床的および組織学的に有効と診断され、遠隔転移巣

に対し *cis-paltinum* 治療を行ない、著効を示した症例を若干の文献的考察を加え報告した。

(本論文の要旨は第88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) Arnheim FK: Carcinoma of the prostate: A study of the postmortem findings in one hundred and seventy-six cases. *J Urol* **60**: 599, 1948
- 2) Ende N, Woods LP, Shelley HS: Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *Amer J Clin Path* **40**: 183, 1963
- 3) Rubenstein AB, Rubnitz ME: Transitional cell carcinoma of the prostate. *Cancer* **24**: 543, 1969
- 4) Greene LF, Mulcahy JJ, Warren MM, Dockerty MB: Primary transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* **110**: 235, 1973
- 5) Rhamy RK, Buchanan RD, Spalding MJ: *J Urol* **109**: 457, 1973
- 6) Tannenbaum M: Transitional cell carcinoma of prostate. *Urology* **5**: 674, 1975
- 7) 市川篤二：前立腺癌の統計的観察，日泌尿会誌 **50**: 633, 1959
- 8) 西田 亨・古田桂次・中野谷裕介：北大泌尿器科に於てとり扱った前立腺癌の統計的観察，北海道医誌 **45**: 27, 1970
- 9) 森 義則・中村麻瑳男・伊藤奏二：前立腺原発移行上皮癌の2例，泌尿紀要 **16**: 157, 1970
- 10) 北川清隆・萩中隆博：特異な転移を示した前立腺癌長期生存例，泌尿紀要 **22**: 121, 1976
- 11) Kirk D, Hinton ChE, Shaldon C: Transitional cell carcinoma of the prostate. *Brit J Urol* **51**: 575, 1979
- 12) Ullmann AS, Ross OA: Hyperplasia, atypism and carcinoma in situ in prostatic periurethral glands. *Amer J Clin Pathol* **47**: 497, 1967
- 13) Karpas ChM, Moumgis B: Primary transitional cell carcinoma of prostate gland: Possible pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethral ducts. *J Urol* **101**: 201, 1969
- 14) Wendelken JR, Schellhammer PF, Ladaga LE, El-Mahdi AM: Transitional cell carcinoma: Cause of refractory cancer of prostate. *Urology* **13**: 557, 1979
- 15) Greene LF, O'Dea MJ, Dockerty MB: Primary transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* **116**: 761, 1976
- 16) Ramzy I, Larson V: Prostatic duct carcinoma: Exfoliative cytology. *Acta Cytologica* **21**: 417, 1977
- 17) 平野哲夫・広田紀昭・折笠精一・井上和秋・国島起嗣夫：原発性前立腺移行上皮癌の1例，臨泌 **30**: 429, 1976
- 18) 米山威久・内山俊介・福井準之助：放射線療法が有効であった前立腺原発移行上皮癌の1例，臨泌 **32**: 1077, 1978
- 19) Yagoda A: Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* **45**: 1879, 1980
- 20) Merrin C, Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis diamminedichloroplatinum. *Urology* **13**: 267, 1979
- 21) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum. *J Urol* **119**: 522, 1978
- 22) Weinstein SH, Schmidt JD: Doxorubicin chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma. *Urology* **8**: 4, 336, 1976

(1981年5月6日受付)