

## 前立腺小細胞癌の3例

—本邦報告例による予後解析—

影山 進, 成田 充弘, 金 哲將\*, 花田 英紀\*\*  
 坂野 祐司\*\*, 岩城秀出洙, 吉貴 達寛, 岡田 裕作  
 滋賀医科大学泌尿器科学講座

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE : A REPORT OF  
 THREE PATIENTS AND A PROGNOSTIC ANALYSIS  
 OF CASES REPORTED IN JAPAN

Susumu KAGEYAMA, Mitsuhiro NARITA, Chul Jang KIM, Eiki HANADA,  
 Yuji SAKANO, Hideaki IWAKI, Tatsuhiko YOSHIKI and Yusaku OKADA  
*The Department of Urology, Shiga University of Medical Science*

Small cell carcinoma (SCC) originating from the prostate is rare. We report three cases of SCC of the prostate. Case 1 : A 29-year-old man with large pelvic mass and pelvic lymph node metastases was diagnosed as having pure SCC of the prostate. Chemo-radiotherapy resulted in a great reduction of the tumor volume. However, the disease recurred immediately, and he died of disease 17 months after diagnosis. Case 2 : A 65-year-old man presented with pure prostatic SCC with lung metastases. Although cystoprostatectomy combined with pre- and post-operative chemotherapy ended with no evidence of disease, he died after 16 months because of multiple metastases and local recurrence. Case 3 : A 73-year-old man was diagnosed as having SCC and poorly differentiated adenocarcinoma of the prostate simultaneously. Chemo-endocrine therapy and pelvic irradiation were performed, achieving partial remission. However, he developed multiple distant metastases, and died of disease 15 months after diagnosis.

We reviewed 82 cases previously reported in Japan. Patient's ages ranged from 24 to 86 years (mean 68.7 years). Many patients had lymph node or distant metastases (stage D, 73%). Thirty-seven (45%) were pure SCCs and 45 (55%) were associated with adenocarcinoma. The prognosis after the recognition of SCC is very poor, and the 1- and 2-year survival rates were 27% and 10%, respectively. Survival did not differ in patients with pure SCC or mixed glandular and small cell carcinoma. Higher elevation of pretreatment serum NSE value was associated with the poor prognosis.

(Hinyokika Kiyo 52 : 809-815, 2006)

**Key words :** Prostate, Small cell carcinoma

## 緒 言 症 例

前立腺小細胞癌は比較的稀な腫瘍である<sup>1)</sup>。腺癌とは異なり非常に早い速度で進行し、診断時すでに骨・肝・肺などに広汎な転移を有することが多く、内分泌療法には無効で予後はきわめて不良である。剖検で初めて確定診断を得た例も少なくない<sup>2)</sup>。

当科で経験した前立腺小細胞癌の3例を報告し、本邦報告例79例と併せて検討する。

患者1 : 29歳, 男性

主訴 : 右側腹部痛

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 1998年1月, 右側腹部痛を自覚し近医を受診。腹部CTにて骨盤内腫瘍および両側水腎症を認め、両側尿管ステントを留置の後に当科に紹介となった。

入院時現症 : 身長 172 cm, 体重 48 kg。下腹部に腫瘤を触知。両側精巣は小。直腸診で高度に腫大した石様硬の前立腺を触れた。

入院時検査所見 : 血液一般検査で Ht 32.4%, Hb 10.3 g/dl, RBC  $3.47 \times 10^6/\text{mm}^3$  と軽度貧血を, 生化

\* 現 : 公立甲賀病院泌尿器科

\*\* 現 : 社会保険滋賀病院泌尿器科

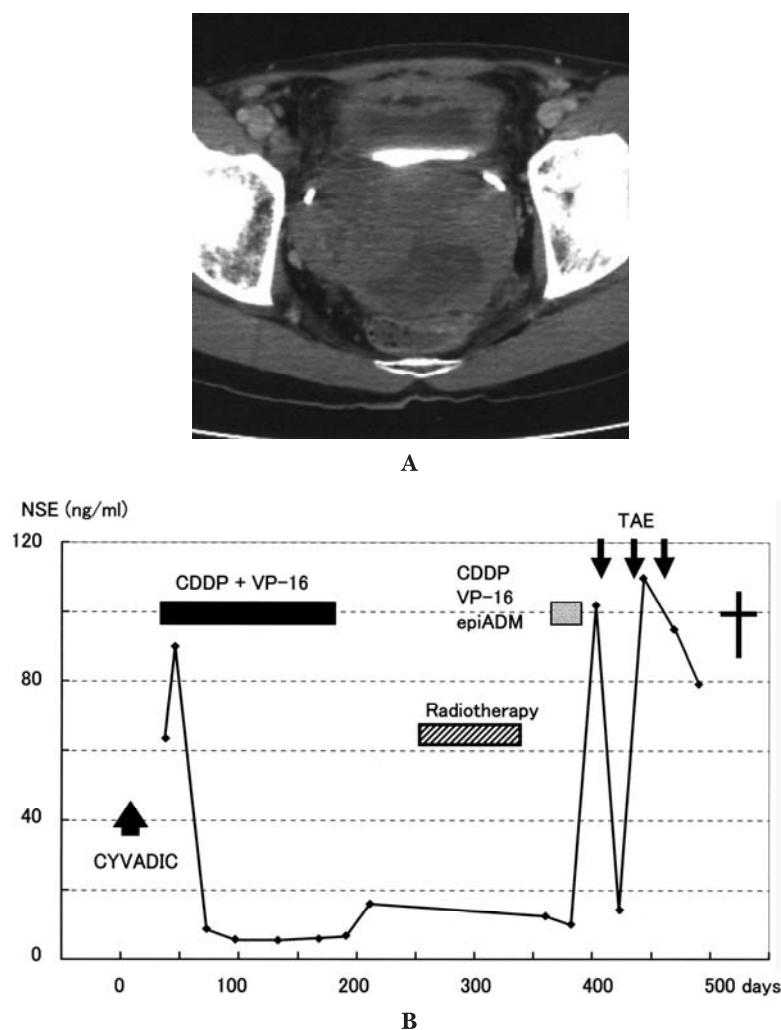


Fig. 1. CT scan image of the pelvis (A) and clinical course of case 1 (B).

学検査で LDH 1,628 IU/l と異常高値を認めた。なお、PSA は 0.25 ng/ml であった。尿細胞診は陰性であった。

画像所見：腹部 CT では小骨盤腔を占拠し膀胱および直腸を圧排する径 7 cm 大の腫瘍を認めた。また、両側骨盤リンパ節腫大も認めた。遠隔転移は見られなかった (stage D1)。

入院後経過 (Fig. 1)：精巣の發育不良と体型から性染色体異常を疑い染色体検査を行ったところ、47XXY と判明し Klinefelter 症候群と診断した。なお、血清ホルモン値はテストステロン 4.4 ng/ml, LH 35.7 mIU/ml, FSH 61.2 mIU/ml であった。経直腸的前立腺針生検を行ったところ、当初、横紋筋肉腫疑いとの診断であった。化学療法 CYVADIC (CPA, VCR, ADM, DTIC) を行ったが、腫瘍の増大が見られ無効であった。前回の採取検体が不十分と考え再生検を施行したところ、裸核状の小細胞癌類似細胞を認め、NSE (Neuron-specific enolase) および NCAM (Neural cell adhesion molecule) 染色で陽性であったため、前立腺原発の小細胞癌と確定した。なお、腺癌の

混在は認めなかった。また、血清 NSE 値は 63.5 ng/ml (基準値 <10) と異常高値であった。肺小細胞癌のレジメンに準じて CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>: day 1) と VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>: day 1~3) の併用療法とし、3~4 週ごとに計 6 コース投与した<sup>3)</sup>。NSE は基準値内となり、腫瘍も著しく縮小し近接効果は PR を得た。この時点で膀胱前立腺全摘除術を提示したが、患者は手術療法を拒否し他院での重粒子線治療を希望し退院した。しかしながら、適応外と判断されたため同院では骨盤部にリニアック照射を受け退院した。1999年2月、肝転移が出現、当院に再入院し CDDP, VP-16, epi-ADM による全身化学療法を行った。しかしながら、肝転移の増悪、原発巣の増大、NSE の急増が見られた。肝 TAE を行ったが奏効せず、治療開始から 17カ月目に癌死した。

患者 2：65歳、男性

主訴：尿閉。

既往歴：頸椎症術後

家族歴：特記事項なし

現病歴：2004年4月、尿閉のため近医を受診。前立

腺肥大症を疑われ尿道カテーテルを留置された。その10日後、乏尿と浮腫を呈し、両側水腎症と急性腎不全と診断され、当科に紹介となった。

入院時現症: 全身に浮腫を認めた。直腸診では表面不整で左方に突出した石様硬の前立腺を触れた。

入院時検査所見: 血液一般検査では異常なし。生化学検査では BUN 44 mg/dl, Cre 8.99 mg/dl, UA 9.5 mg/dl と腎機能異常を認めた。腫瘍マーカーは PSA 3.00 ng/ml, NSE 12 ng/ml, proGRP (pro-gastrin releasing peptide) 82.9 pg/ml (基準値<46) であった。尿細胞診はクラスⅣで、細胞形態から小細胞癌を疑われた。

画像所見: 胸腹部 CT および腹部 MRI では左方に突出する前立腺腫瘍が見られ、膀胱三角部から後壁にかけての浸潤が見られた。また、骨盤リンパ節腫大および両肺に複数の小結節陰影を認め、stage D2 と判断した。

膀胱鏡所見: 三角部に強い浮腫状の変化が見られた。

経直腸的針生検 (Fig. 3): 小細胞癌のみで腺癌の合併はなかった。免疫組織化学では synaptophysin 陽性, chromogranin A 陰性であった。

入院後経過 (Fig. 2): 急性腎不全に対して経皮的腎瘻造設術を行い、腎機能の改善を図った後に CDDP + VP-16 を 2 コース投与した。前立腺腫瘍は NC であったが肺転移は消失した。NSE, proGRP も基準値内となったが尿閉状態が持続したため、mass reduction および尿路変向の目的で膀胱前立腺全摘除術を行った。摘出標本では広汎に viable cell を認め、また、左右の閉鎖リンパ節転移を認めた。化学療法をさらに 2 コース追加し NED となり退院した。しかし、2005年1月、腫瘍マーカーの再上昇、肺・肝・骨転移を認めた。CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>: day 1) + CPT-11 (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 15)<sup>3)</sup> を 3 コース、CDDP + VP-16 を 1 コース行ったが肝転移の増大と骨盤内局所再発が出現した。近年、肺小細胞癌に用いられている amurubicin (AMR, 35 mg/m<sup>2</sup>, day 1~3)<sup>4)</sup> を使用し、マーカーの著しい低下を得たが画像上は NC であった。以後、全身状態が徐々に不良となり、治療開始から16カ月目に癌死した。

患者 3: 73歳, 男性。

主訴: 全身倦怠感, 食欲不振。

既往歴: 十二指腸潰瘍, C型肝炎, 脳梗塞。

家族歴: 特記事項なし。

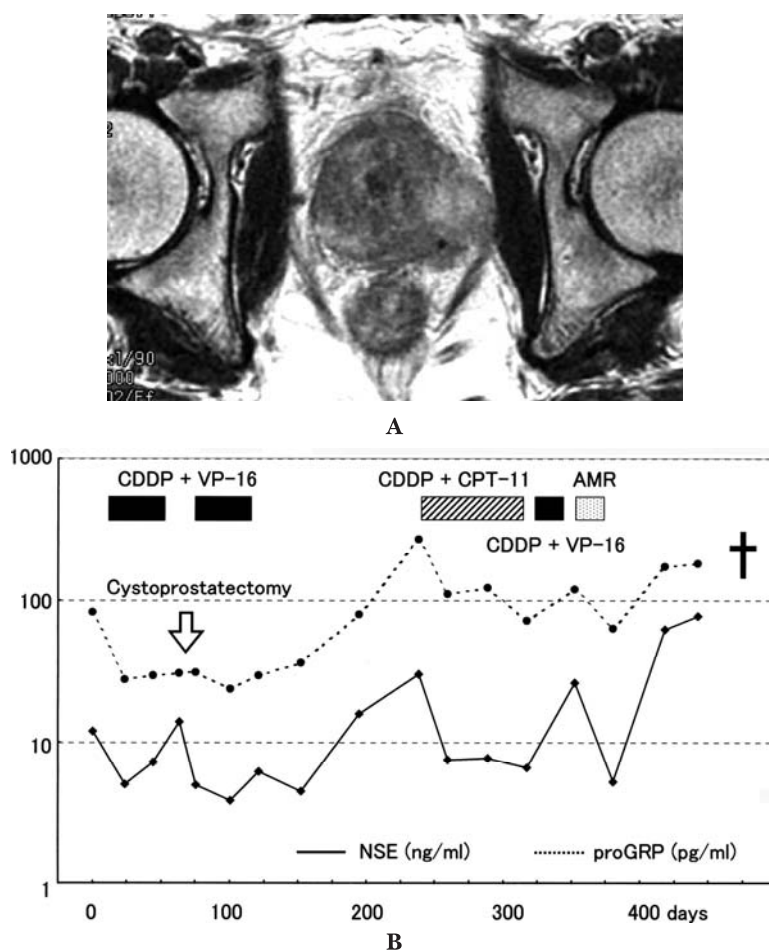
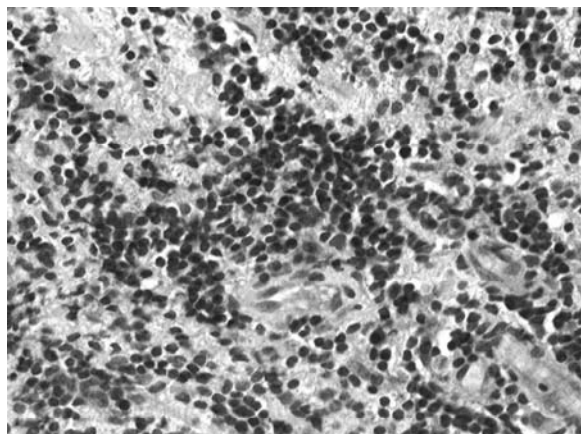


Fig. 2. MRI T2-weighted image of the prostate (A) and clinical course of case 2 (B).



**Fig. 3.** Biopsy specimen revealed pure small cell carcinoma. (HE,  $\times 400$ ).

現病歴：前立腺癌検診で PSA 高値 (18.4 ng/ml) を指摘され、2004年9月11日、近医を受診。前立腺生検で低分化腺癌と診断され、MAB 療法が開始された。10月27日、高度の全身倦怠感が出現し、翌28日に当科に紹介となった。

入院時現症：直腸診で著しく腫大した石様硬の前立腺を触知した。

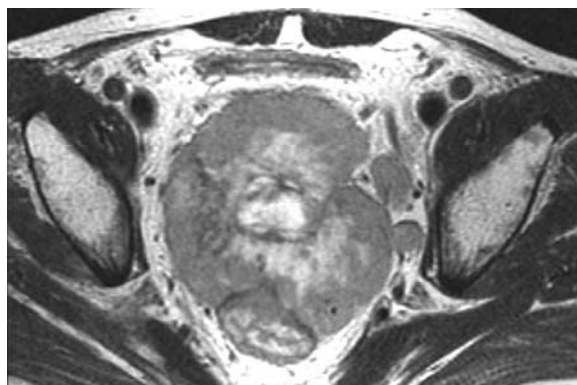
入院時検査所見：血液一般検査には異常を認めなかった。生化学検査では GOT 109 IU/l, GPT 96 IU/l, LDH 388 IU/l, BUN 22 mg/dl, Cre 1.36 mg/dl,

UA 9.6 mg/dl, CRP 5.30 mg/dl とそれぞれ異常値を認めた。腫瘍マーカーは PSA 0.6 ng/ml, NSE 55 ng/ml, proGRP 16.6 pg/ml であった。

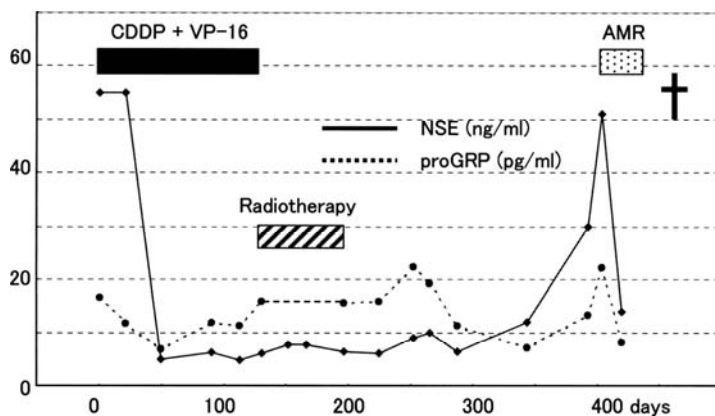
画像所見：腹部 CT/MRI では骨盤腔を占拠し、膀胱・直腸に浸潤する巨大な腫瘍と骨盤リンパ節転移を認めた。全身検索では遠隔転移を認めず、stage D1 であった。

入院後経過 (Fig. 4)：PSA の低下も見られ、腺癌の経過として合致しないため、前医の生検標本を再検討したところ、低分化腺癌に混在して小細胞癌が広く認められた。免疫組織化学では NSE, chromogranin A および synaptophysin で陽性であり、腺癌に合併した前立腺小細胞癌と診断した。本例も症例2と同様に急性腎後性腎不全となったため、経皮的腎瘻造設術を先行した。腎機能回復後、CDDP+VP-16 を導入した。

4コース後に腫瘍は著明に縮小し、NSE も基準値内となり PR を得た。直腸への直接浸潤が広汎であったため手術は行わず、後療法として放射線照射 (全骨盤腔 46 Gy, 前立腺部 14 Gy) を追加、腫瘍はさらに縮小した。腺癌に対しては LH-RH アナログ単独で加療継続し、自然排尿も回復したため腎瘻を抜去した。2005年11月、NSE の再上昇、原発巣の再増大、肺、肝、骨への転移が出現した。AMR (30 mg/m<sup>2</sup>, day 1~3) を2コース行ったが奏効せず、治療開始から15



**A**



**B**

**Fig. 4.** MRI T2-weighted image of the pelvis (A) and clinical course of case 3 (B).

**Table 1.** Clinical characteristics of 82 Japanese cases with small cell carcinoma of the prostate

|                |              |
|----------------|--------------|
| 平均年齢：          | 68.7 (24-86) |
| 発症様式：          |              |
| 小細胞癌のみ         | 37           |
| 腺癌を合併          | 45           |
| 同時発生           | 18           |
| 異時発生（腺癌→小細胞癌）  | 27           |
| 腺癌の分化度：        |              |
| 高分化            | 2            |
| 中分化            | 21           |
| 低分化            | 17           |
| 不 明            | 5            |
| 免疫組織化学：        |              |
| NSE            | 40           |
| Chromogranin A | 23           |
| Synaptophysin  | 11           |
| CEA            | 7            |
| PSA            | 5            |
| EMA            | 3            |
| CK             | 2            |
| NCAM           | 2            |
| Serotonin      | 2            |
| CA19-9         | 1            |
| Calcitonin     | 1            |
| 治 療：           |              |
| 内分泌療法          |              |
| な し            | 32           |
| あ り            | 49           |
| 不 明            | 1            |
| 化学療法           |              |
| な し            | 29           |
| あ り            | 53           |
| CDDP+VP-16     | 26           |
| VP-16          | 6            |
| CDDP+CPT-11    | 3            |
| CBDCA+VP-16    | 3            |
| CBDCA+CPT-11   | 3            |
| その他            | 22           |
| レジメン不明         | 4            |
| 放射線療法          |              |
| な し            | 51           |
| あ り            | 29           |
| 原発巣            | 27           |
| 転移巣            | 6            |
| 不 明            | 2            |
| 手術療法           |              |
| な し            | 68           |
| あ り            | 14           |
| TUR            | 10           |
| 前立腺全摘除術        | 2            |
| 膀胱前立腺全摘除術      | 2            |

カ月目に死亡した。

## 考 察

前立腺に発生する小細胞癌は前立腺癌取扱い規約第3版では神経内分泌癌として分類されている。神経内分泌癌には、①小細胞癌のほかに、②カルチノイド、③通常の腺房性腺癌で散在性ないしは巣状の神経内分泌細胞の認められるものも含まれ<sup>5)</sup>、それぞれの異同に統一した見解はないとされている。本邦では1988年の村尾ら<sup>6)</sup>の報告以来、2005年12月までに学会抄録を含め79例の報告がなされており、近年は年間5～11例が報告されている。前立腺小細胞癌の特徴はその高い悪性度であり、診断時にすでに転移を有するものが多く、短期間のうちに致死的な経過を辿る<sup>1)</sup>。

前立腺における小細胞癌発生の諸説については他に譲るとして<sup>1,2,7,8)</sup>、本稿では本邦報告例79例に自験例3例を加えた計82例における、臨床的側面につき考察を行う (Table 1)。

診断時年齢は平均68.7歳である。若年者にも発症しうるのが特徴で20歳代の発症は自験例を含め2例あり、最年少は24歳である<sup>9)</sup>。

初発症状で最も多いのが排尿困難、尿閉など下部尿路閉塞症状で32例 (39%)に見られた。続いて肉眼的血尿が15例 (18%)、頻尿など下部尿路刺激症状が14例 (17%)であった。尿路以外の症状としては肛門部痛、排便困難、血便などの肛門部症状が8例 (10%)に、骨転移あるいは水腎症に由来すると思われる腰痛、背部痛、側腹部痛は9例 (11%)に見られた。また、倦怠感、食欲不振などの全身症状が12例 (15%)にみられ、さらには初発時から高カルシウム血症やSIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) など paraneoplastic syndrome を呈すものも報告されている<sup>10,11)</sup>。なお Klinefelter 症候群には種々の悪性腫瘍が合併することが知られているが、同症候群に合併した前立腺小細胞癌の報告は自験例1のみである<sup>12)</sup>。

確定診断は病理学的検索に委ねられる。特に免疫組織染色は診断に有用な情報となり<sup>13)</sup>、NSE, chromogranin A, synaptophysin などの神経系マーカーに陽性を呈することが多い。また、自験例2でも見られたとおり、膀胱浸潤をとまなう症例では尿細胞診が診断に有用な場合がある<sup>14)</sup>。血清マーカーでは NSE および proGRP が役立ち、tumor bulk や病勢を反映する。

比較的大きな腫瘤を形成するため、原発巣における画像診断は容易である。特異的な所見は少ないが、MRI T2 強調画像において腺癌が低信号を呈すのに対し、小細胞癌は高信号を呈すと言われている<sup>15)</sup>。しかしながら、肉腫も同様に高信号を示すため病理診断は必須である。

腺癌との合併はおよそ半数の症例で見られる<sup>1)</sup>。さらにこれらは初発時点から小細胞癌と腺癌の同時発生と考えられるものと、腺癌が先行して存在し、その治療中に小細胞癌が異時発生したと思われる場合の二つに分類される。本邦報告例の内訳は Table 1 に示したとおりである。

先述のとおり転移は初診時から高頻度に見られ、83例のうち病期Dが60例 (73%)、Cが10例 (12%)、不明12例 (15%) であった。転移臓器はリンパ節、骨、肝、肺に多かった。

治療は肺小細胞癌に準じて行われ、化学療法が第一選択である。近年の肺小細胞癌標準レジメンはCDDP と VP-16、または CPT-11 との併用療法である<sup>3)</sup>。また、2002年より保険収載されているアントラサイクリン系の新規抗癌剤 amurubicin (AMR) は、未治療進展型肺小細胞癌において76%もの高い奏効率を示しており、今後の発展が期待される薬剤である<sup>4)</sup>。Table 1 に示すように前立腺小細胞癌においても白金製剤と VP-16 または CPT-11 の併用が多くなされている。近接効果は比較的良好であるが、治療後

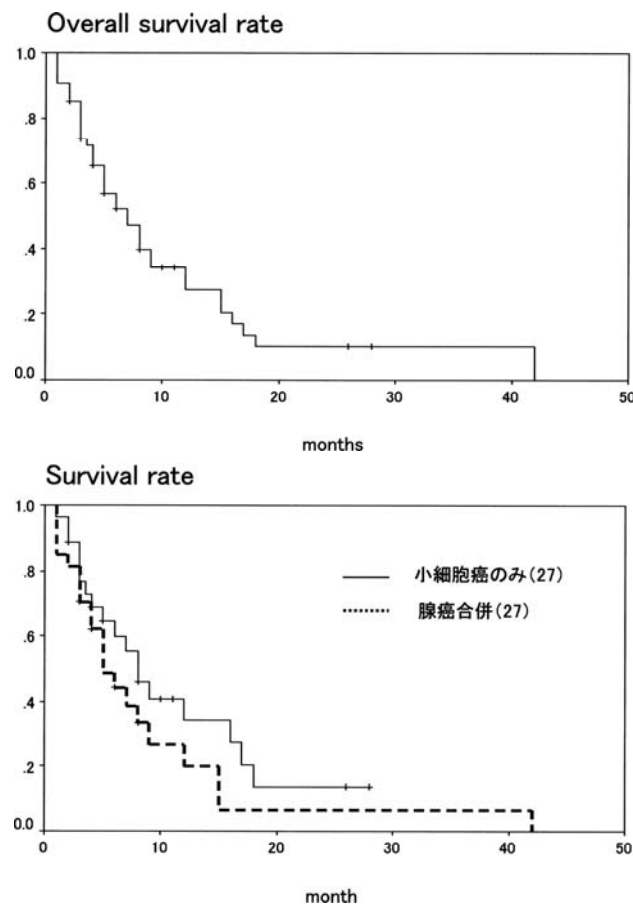


Fig. 5. Cumulative survival curve of Japanese patients with prostatic small cell carcinoma (N=54).

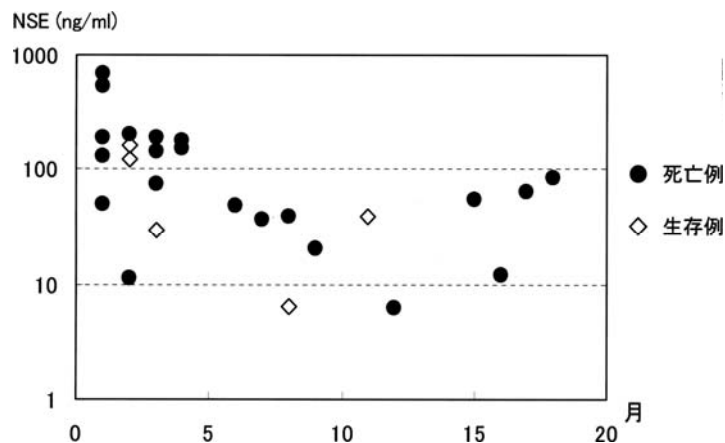


Fig. 6. Correlation between survival period and serum NSE value at initial diagnosis (N=26).

短期間のうちに再発し長期成績は不良である。新規薬剤 AMR は自験例 2 および 3 において投与を行ったが、すでに全身状態が低下し始めてからの投与であったため、効果を評価するには不十分であった。

一方、放射線療法や手術療法といった局所療法の意義は低い。幸いにも早期に発見された一部の症例では有効と考えられるが、大半の症例では根治的治療とはなり得ず、症状緩和目的として施行されている。しかしながら、自験例でも見られたとおり、局所再発あるいは再増大を短期のうちに認め治療効果はごく短い間に限られることが多い。

平均生存期間は 5～17.1 カ月とされている<sup>1, 16, 17)</sup>。Abbas らによると転移を有する場合で平均生存期間が 7.3 カ月、転移のない場合でも 13.2 カ月と、きわめて不良な転帰であったと報告している<sup>1)</sup>。本邦報告例の予後を明らかにするために、集計した 82 例のうち生存中に小細胞癌と診断され、かつ、転帰が明らかな 54 例において、Kaplan-Meier 法による生存率を算出した (Fig. 5)。1 年生存率は 27%, 2 年生存率は 10% であった。腺癌との合併の有無で 2 群に分けると小細胞癌単独に比べ腺癌合併群の方が生存率が低い傾向にあったが、両群間に有意差は認めなかった (logrank,  $p=0.2036$ )。また、腺癌との同時発生・異時発生の別でも比較したが有意差はなかった。

血清マーカーのうち NSE はよく用いられており、83 例のうち 36 例に NSE 値が記載されていた。このうち診断時 NSE 値と転帰の両方が明らかな 26 例につき検討した (Fig. 6)。血清 NSE 値は腫瘍量を反映していると考えられ、とくに 100 ng/ml を超える症例はすべて 4 カ月以内に死亡していた。死亡例 21 例においては NSE 値と生存期間に有意な相関を認めた (Pearson の相関係数:  $-0.457$ ,  $p=0.037$ )。

自験例では 3 例とも stage D であったにもかかわらず、15 カ月以上の比較的長期生存を得ることができた。しかしながら、決してまだ十分な生存期間と言えないばかりか、その期間の大半を治療に費やすなど患者の QOL の観点からすれば問題点が山積されている。根治ないし長期の寛解維持を目指して、治療法のさらなる発展が望まれる。

## 結 語

前立腺小細胞癌の自験例 3 例を報告するとともに、本邦報告例の臨床的特徴につき考察した。

## 文 献

- 1) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell

- carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 616-630, 1995
- 2) 酒井宏昌, 鶴田 崇, 和食正久: 前立腺小細胞癌の 1 例. *泌尿紀要* **50**: 269-271, 2004
- 3) 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, 2002
- 4) 花田充治, 野口俊弘, 村山隆夫: 全合成アントラサイクリン系抗瘍薬塩酸アムルピシン (カルセド®) の抗腫瘍作用. *日薬理誌* **122**: 141-150, 2003
- 5) 原田昌興: 前立腺に発生する神経内分泌腫瘍. *病理と臨* **17**: 1269-1273, 1999
- 6) 村尾 烈, 棚橋豊子: 前立腺原発の小細胞癌の 1 例. *癌の臨* **34**: 1624-1628, 1988
- 7) 月野浩昌, 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Hanazawa K, Higashi N, Kawachi Y, et al.: Small cell carcinoma of the prostate with hypercalcemia. *Int J Urol* **12**: 108-110, 2005
- 11) Kawai S, Hiroshima K, Tsukamoto Y, et al.: Small cell carcinoma of the prostate expressing prostate-specific antigen and showing syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: an autopsy case report. *Pathol Int* **53**: 892-896, 2003
- 12) Kim CJ, Kushima R, Okada Y, et al.: Establishment and characterization of a prostatic small-cell carcinoma cell line (PSK-1) derived from a patient with Klinefelter syndrome. *Prostate* **42**: 287-294, 2000
- 13) 大嶋正人, 大山信雄, 平松 侃, ほか: 前立腺小細胞癌の 1 例: 本邦 32 例の検討. *日生病医誌* **27**: 124-130, 1999
- 14) 多田慶子, 三井邦洋, 三田明子, ほか: 尿中に腫瘍細胞が出現した前立腺神経内分泌癌の 2 例. *日臨細胞会誌* **43**: 370-375, 2004
- 15) Munechika H, Kitanosono T, Gokan T, et al.: Small cell carcinoma of the prostate: CT and MRI findings. *Radiat Med* **13**: 137-142, 1995
- 16) Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the prostate. Part I: a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* **59**: 1803-1809, 1987
- 17) 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

(Received on March 14, 2006)

(Accepted on May 16, 2006)