

放射線治療が奏効した前立腺未分化癌の1例

刑部 博人¹, 田村 賢司¹, 山崎 一郎¹深田 聡¹, 蘆田 真吾¹, 弘井 誠²谷村 正信³, 井上 啓史¹, 執印 太郎¹¹高知大学医学部泌尿器科学教室, ²高知大学医学部附属病院病理診断部³近森病院泌尿器科UNDIFFERENTIATED PROSTATE CANCER
TREATED WITH RADIATION THERAPYHiroto OSAKABE¹, Kenji TAMURA¹, Ichiro YAMASAKI¹,
Satoshi FUKATA¹, Shingo ASHIDA¹, Makoto HIROI²,
Masanobu TANIMURA³, Keiji INOUE¹ and Taro SHUIN¹¹The Department of Urology, Kochi Medical School, Kochi University²The Laboratory of Diagnostic Pathology, Kochi Medical School Hospital, Kochi University³The Department of Urology, Chikamori Hospital

We describe a 75-year-old man with undifferentiated prostate cancer that was treated with radiation therapy. He presented at a nearby general hospital with dysuria and pain upon micturition. He was diagnosed with undifferentiated prostate cancer by a needle biopsy and referred to our hospital for further examination and treatment. Enhanced computed tomography and magnetic resonance images showed prostate cancer and right obturator lymph node metastasis measuring 2.5 cm. Cystoscopy and colonoscopy revealed direct invasion of the urinary bladder and rectum. We constructed a vesical fistula and an artificial anus, and then treated the primary tumor and lymph node metastasis with radiation. Undifferentiated prostate cancer is extremely rare and to our knowledge only a few cases have been reported. We suggest that radiation might be effective for treating undifferentiated prostate cancer with or without local invasion and/or metastasis along with total body control.

(Hinyokika Kiyo 62 : 599-604, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_11_599)

Key words : Prostate cancer, Undifferentiated carcinoma, Radiation therapy

緒 言

前立腺癌の中で、未分化癌は非常に稀な病理組織型であり、その治療法には確立したものがない。われわれが調べた限り、過去に症例報告や学会報告が散見される程度であった。45歳以下の若年性前立腺癌での報告例¹⁾が多く、自験例のような高齢者での報告は稀である。今回われわれは、放射線治療により病勢のコントロールが可能であった前立腺未分化癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 75歳, 男性

主 訴 : 排尿困難, 尿路感染症

既往歴 : 高血圧, 左鼠径ヘルニア

家族歴 : 胃癌 (兄)

現病歴 : 2015年1月13日に排尿困難, 排尿時痛を主訴に近医を受診した。PSA 9.031 ng/ml と高値を認めたため、15日に経直腸の前立腺針生検が施行され、前

立腺未分化癌と診断された。さらに軟性膀胱鏡検査ならびにCT検査にて、前立腺癌の尿道浸潤ならびに右閉鎖リンパ節の腫脹が認められた。病理診断およびPSA値から、未分化癌に腺癌が混在するとの判断がなされ、直ちに抗アンドロゲン剤であるbicalutamideとchlormadinone acetateの投与が開始された。Chlormadinone acetateは、前立腺体積の縮小、フレアアップ現象に伴う一時的症状増悪を緩和することを目的として投与された。癌のステージングを進めながら、29日からはLH-RHアゴニストであるleuporelin acetateの投与も開始された。以後、排尿状態は改善し、4月23日にはPSA 0.697 ng/mlまで低下した。未分化癌であるため、放射線治療や化学療法の相談をしていたが、仕事が多忙のため治療が先送りになっていた。7月にCT検査にて前立腺局所の再腫大を認めた。8月に入り体調不良を訴え、21日に血尿、尿閉そして全身倦怠感が出現し、再度CT検査を行ったところ、前立腺癌病変の著明な増大およびガス像を認めたため、精査加療目的に9月1日当科紹介入院となった。

検査所見：RBC $313 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ht 27.2%, Hb 9.3 g/dl, Plt $72.2 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC 17,400/ μl (neutrophil 77.9%), TP 7.0 g/ml, Alb 3.2 g/dl, Glu 99 mg/dl, ALP 677 IU/l, T-Bil 0.3 mg/dl, r-GTP 199 IU/l, ALT 20 IU/l, AST 26 IU/l, LDH 224 IU/l, CPK 54 IU/l, Cr 1.14 mg/dl, BUN 11 mg/dl, UA 5.2 mg/dl, AMY 49 IU/l, CRP 5.1 mg/dl/l, Na 129 mEq/l, K 4.9 mEq/l, Cl 97 mEq/l, Ca 9.4 mg/dl, P 5.0 mg/dl.

腫瘍マーカー；G-CSF 59.4 pg/ml, NSE 13.3 ng/ml, CEA 1.8 ng/ml, Pro-GRP 36.9 pg/ml, PSA 3.461 ng/ml.

尿沈渣；RBC $>100/\text{HPF}$, WBC $>100/\text{HPF}$.

尿培養；E. coli 10^5 cfu/ml

骨髓穿刺所見；異常なし

画像所見：入院時に施行したCT検査では、巨大な骨盤内腫瘍を認め、膀胱および直腸への浸潤が疑われた。また右外腸骨動静脈の背側に径2.5 cm程度のリンパ節腫脹を認めた (Fig. 1a, b)。MRでは、膀胱背側から尿道部背側にかけて巨大腫瘍を認め、T2WIで不均一な低信号を呈しており、DWIでも不均一な高信号を呈していた (Fig. 1c)。PET-CTでは、腫瘍の辺縁部優位にFDGの不均一な集積を認め、腫瘍内部は一部空洞化を伴う集積欠損があり、変性壊死を来していることが疑われた。また、右閉鎖リンパ節にFDG集積を認めたが、他部位への異常集積は認めなかった (Fig. 1d)。さらに血尿・糞尿を認めたため、

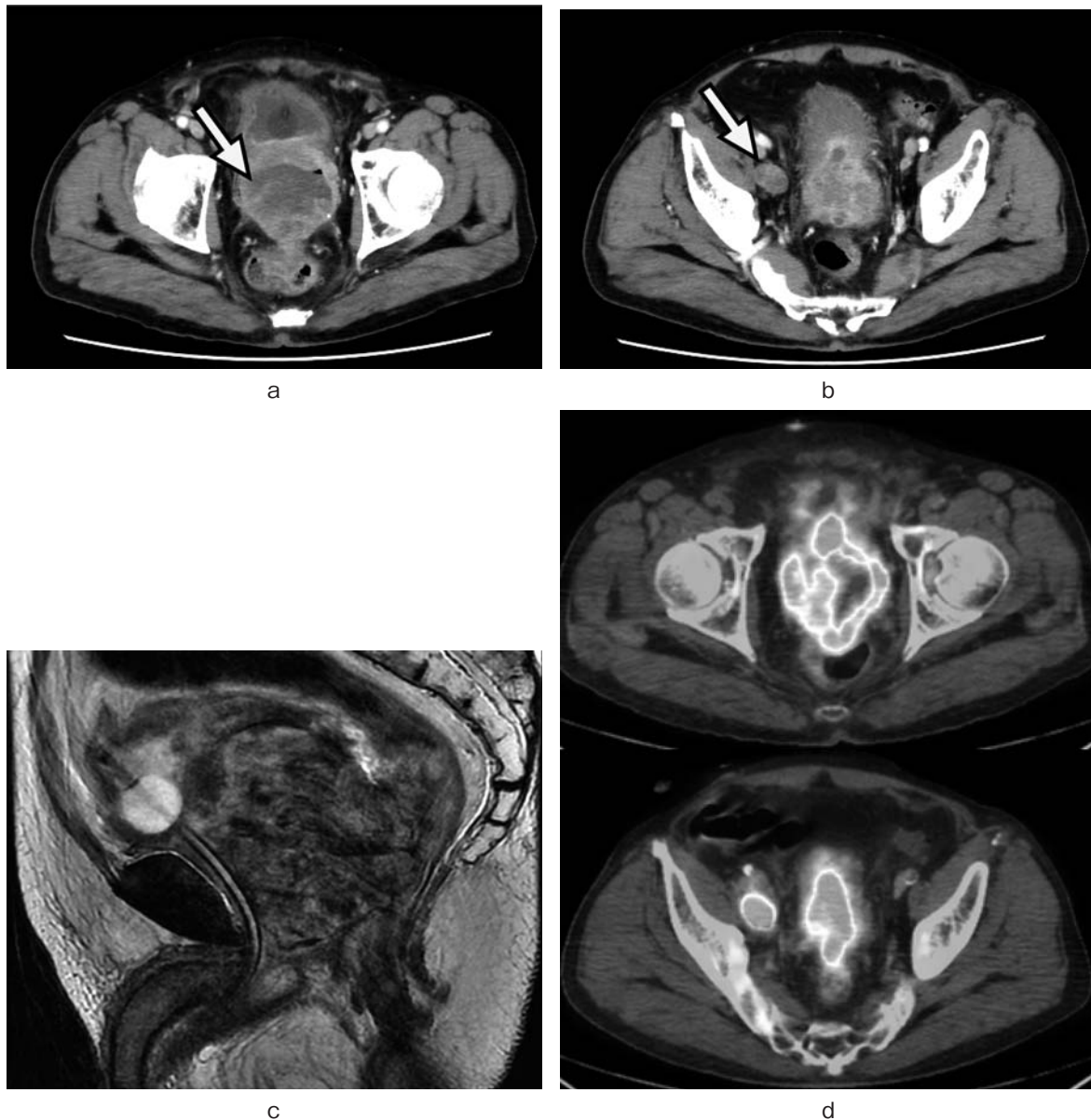


Fig. 1. Enhanced CT and MR showed a big pelvic tumor that invaded urinary bladder and rectum (a, c), and enlarged right obturator lymph node, measuring 2.5 cm (b). Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed abnormal FDG uptake localized to the pelvic tumor and right obturator lymph node (d).

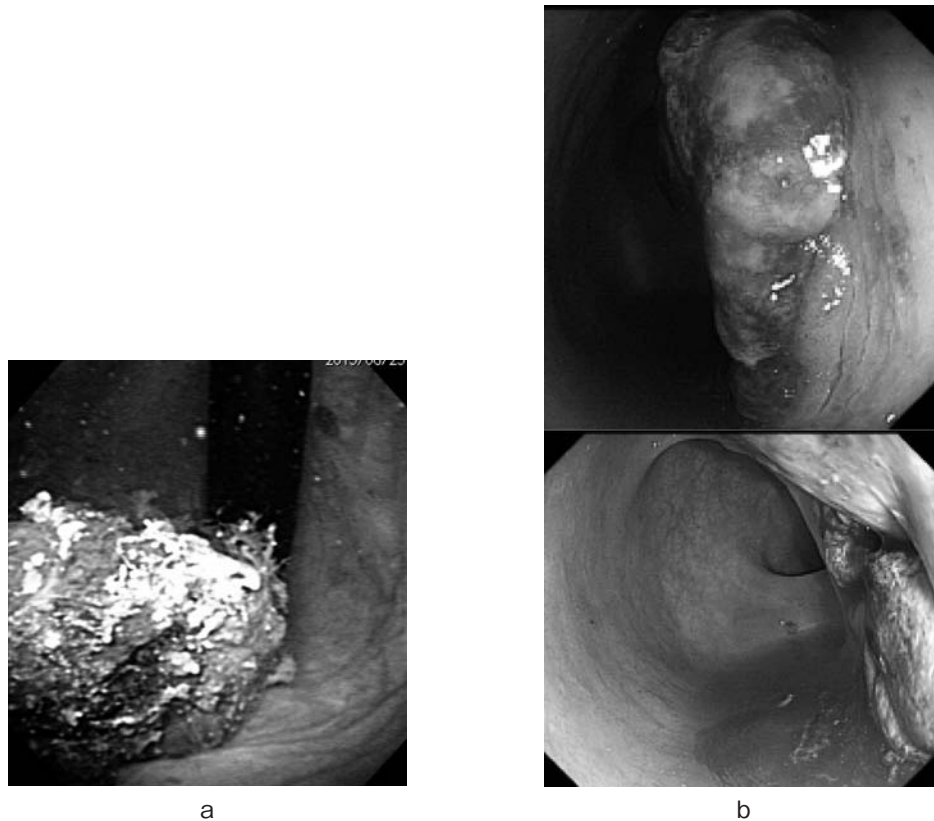


Fig. 2. Cystoscopy and colonoscopy demonstrated direct invasions of prostate cancer into urinary bladder and rectum (a, b).

膀胱鏡検査および大腸内視鏡検査を施行したところ、前立腺癌の直腸浸潤が確認された (Fig. 2a, b).

血清腫瘍マーカー: PSA 3.461 ng/ml, NSE 13.3 ng/ml (基準値 16.3 以下), CEA 1.8 ng/ml (基準値 3.4 以下), Pro-GRP 36.9 pg/ml (基準値 80 以下) であった。

病理所見: HE 染色では核/細胞質比の高い異型の強い細胞が、シート状・大型胞巣状を呈して増殖しており、核分裂像が多数認められた (Fig. 3a, b). 異型腺管の形成を示さず、組織分化を認めなかった。免疫組織染色では、上皮マーカーである AE1/3 が陽性であったことから carcinoma の像ではあるが、PSA 染色や p63 染色がいずれも陰性であったことから、腺癌や尿路上皮癌は否定された (Fig. 3c~e). また血清腫瘍マーカーも正常範囲内であり、chromogranin A 染色陰性, synaptophysin 染色陰性, TTF-1 染色陰性であったことから、神経内分泌癌や小細胞癌は否定された。NSE の免疫染色は、施設に抗体がなく施行できなかった。以上の血清腫瘍マーカー・病理学的所見から、自験例は前立腺原発の未分化癌の診断に至った。

治療経過: 以上の検査により、前立腺未分化癌 cT4N1M0 と診断した。前立腺癌の直腸浸潤による血尿と糞尿に対して、貧血の進行抑制と感染コントロールを目的として大腸ストーマと膀胱瘻を造設した。2015年9月24日より前立腺原発巣と右閉鎖リンパ節転

移巣に対して IMRT (強度変調放射線治療) を開始し、合計 70 Gy の照射を施行した。IMRT 施行後の画像所見では、前立腺原発巣は RECIST 基準による効果判定で約47%の縮小を認め、右閉鎖リンパ節転移巣では約30%の腫瘍縮小効果が得られた (Fig. 4). ホルモン治療に関しては、入院時の血清 PSA 値が低く、免疫組織染色で PSA が陰性であったことから、治療効果は期待できないと判断し、MAB 療法を中止した。また白血球および血小板増多の精査目的に当院血液内科を紹介した。骨髓穿刺では異常所見を認めず、血液疾患は否定されたため、腫瘍による影響が疑われた。そのため血清 G-CSF 値を調べたところ、59.4 pg/ml (基準値 4.7~18.1) と高値を認めた。しかし、抗 G-CSF 抗体を用いた免疫組織染色では、生検標本は G-CSF が陽性に染色されなかった。IMRT 治療後の G-CSF 値は 36.9 pg/ml と治療前よりも低下した。以上の結果より、前立腺原発の未分化癌と最終的に診断した。血小板増多症に対してはバイアスピリン内服で経過をみることになった。放射線治療の開始後、全身状態の改善がみられたため、入院期間 2 カ月で退院となり、後半の放射線治療は外来通院にて施行した。治療終了から 2 カ月後の 2016 年 1 月に CT 検査を施行したところ、新たに傍大動脈リンパ節に径 15 mm 程度の腫大を認めた。その他臓器には遠隔転移を認めなかった。リンパ節転移と診断し合計 60 Gy の外照射

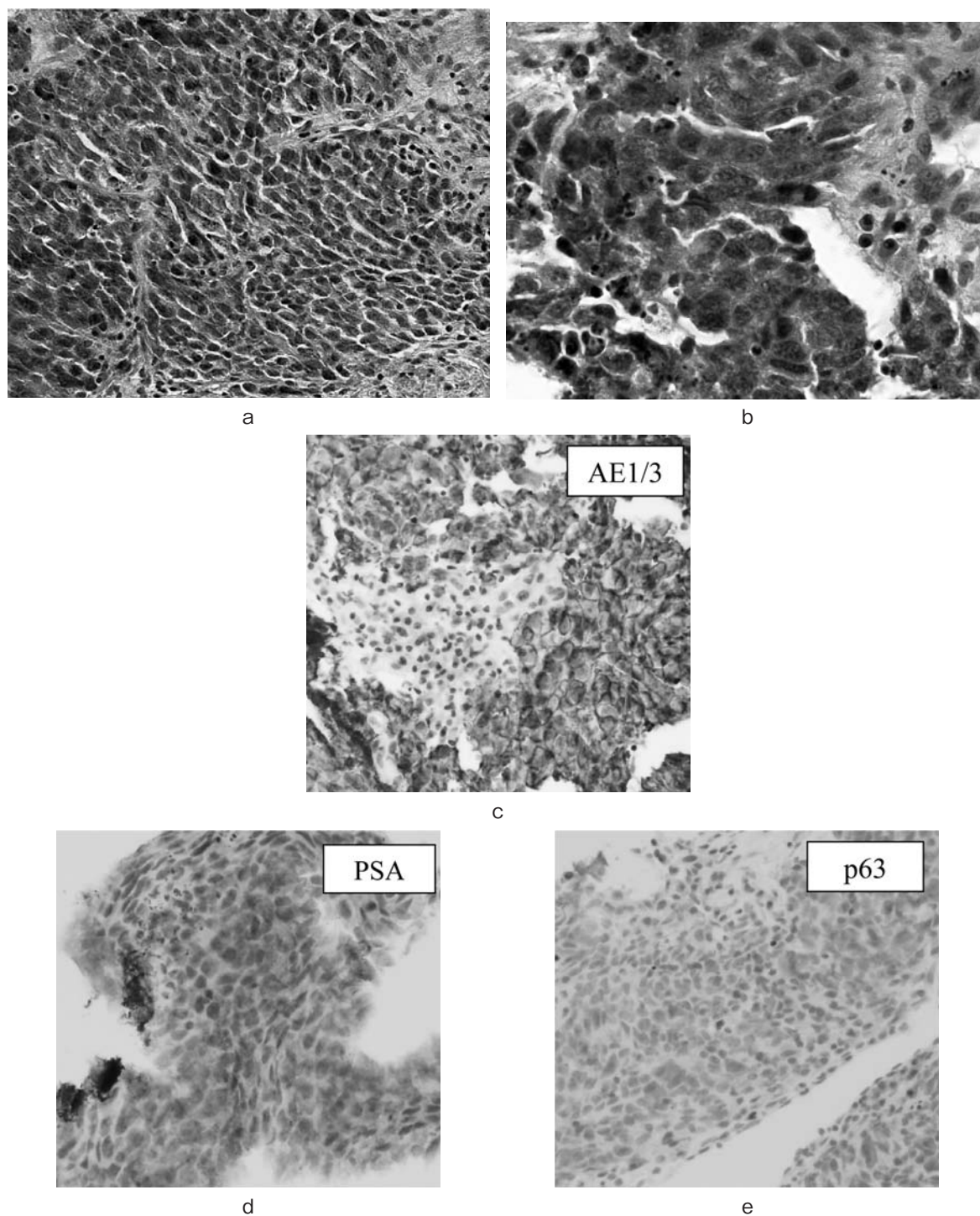


Fig. 3. Histopathological examination (Hematoxylin and Eosin Staining) revealed a proliferation of atypical cells with high N/C ratio and many mitotic figures [$\times 100$ (a) and $\times 400$ (b)]. Immunohistochemical staining demonstrated that tumor cells were positive for AE1/3, but negative for PSA and p 63 [(c)-(e)].

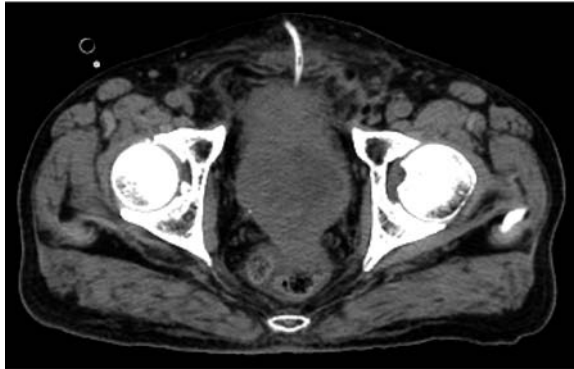
を外来通院にて施行し、2月末に終了した。現在は全身状態良好であり、1カ月ごとの膀胱瘻留置カテーテルの交換、血液検査にて経過観察中である。治療終了から3カ月ごとに画像評価を予定している。

考 察

前立腺未分化癌の病理学的特徴は、WHO 分類第2版（2002年）では「いずれかの組織型に分類するに足

る分化を示さない悪性腫瘍」と記載されている。本邦前立腺癌取扱い規約第4版では、「いずれかの組織型への分化を認めない悪性腫瘍」とされている。AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) の Atlas of Tumor Pathology では、「通常の顕微鏡観察では分化を認めない高悪性度の腫瘍」と解説し、免疫組織染色にて他の組織への分化が確認された場合は、それぞれの分類カテゴリーで診断すべきとしている²⁾。さらに前立腺外

治療前



治療後

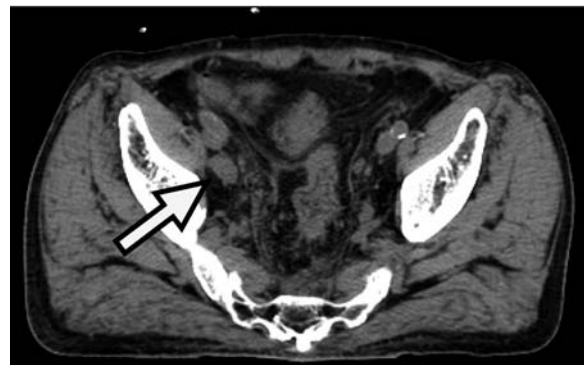
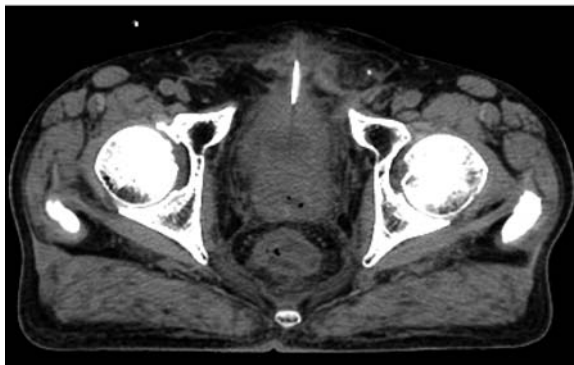


Fig. 4. CT showed reductions of 47% in the primary tumor and 30% in the right obturator lymph node metastasis.

からの浸潤・転移を鑑別する必要もある。したがって、前立腺未分化癌は、細胞形態・免疫組織染色の所見からいずれの組織型にも分類できない腫瘍、すなわち除外診断の結果として得られる診断である。自験例では、組織学的所見としてHE染色にて腺腔構造を示さず、組織分化の方向がはっきりとしなかった。免疫組織染色や血清神経内分泌マーカーも陰性であったことから、腺癌や神経内分泌癌は否定された。以上の所見から、前立腺原発の未分化癌の診断に至った。

入院時の画像検査にて直腸浸潤とリンパ節転移を認め、さらに尿路感染症・貧血・低ナトリウム血症を合併し全身状態がきわめて不良であったことから、外科的手術は不可能と判断した。積極的に骨盤内臓器全摘除術を施行した症例報告もあるが、前立腺癌ではなく直腸癌の診断のもとで行われたものであり、この症例は手術に耐えうる全身状態であった³⁾。自験例においては、原発巣の治療の前に、直腸浸潤による血尿と糞尿が重篤であったため、貧血の進行抑制と感染コントロールを行う必要があり、まず大腸ストーマと膀胱瘻を造設した。前立腺未分化癌に対する治療については、docetaxel投与と放射線治療の併用療法が奏効したとの報告がなされているが⁴⁾、自験例においては、

骨髄抑制や感染リスクを伴う化学療法ではなく、放射線治療を選択した。

未分化癌での放射線治療については、甲状腺癌などの他癌腫で奏功した報告があり⁵⁾、また通常の前立腺癌においても有効な標準治療の1つであることから、前立腺未分化癌に対しても治療効果が期待できると考えられた。前立腺癌に対する放射線治療ガイドライン(2012年)では、前立腺への照射量を70~78 Gyと推奨している。骨盤部を照射する場合には、1回あたり1.8~2.0 Gy、総線量45~50 Gyを骨盤領域に投与した後、前立腺部に縮小すると明記されている。自験例においても、45 Gyまでは骨盤領域への照射を行い、それ以降は前立腺および右閉鎖リンパ節のみの照射へ縮小した。Kobayashiらによると、NCCNガイドラインの超高リスク群(T3b-T4)の生化学的再発率は、治療5年後で73.1%と報告している⁶⁾。しかしこれはホルモン依存性前立腺癌に関するデータであり、PSA値が病勢の評価項目とならない未分化癌では必ずしも当てはまらない可能性が高い。このため、今後の評価項目としてPSA値はあくまで補助診断とし、画像でのフォローアップが病勢や再発の評価に有用と考える。今後、遠隔転移を来したした場合、自験例のように

単発であれば救済放射線治療が有効と考える。手術切除・放射線治療が困難な症例や多発転移症例に関しては、4週ごとの docetaxel 投与や etoposide/cisplatin 併用療法、irinotecan/cisplatin 併用療法による報告^{4,7)}がある。

自験例では、入院時より白血球増多および血小板増多を認めていたため、骨髄穿刺を実施したが、白血病などの血液疾患は除外された。G-CSF 産生腫瘍による影響も疑われたため、抗 G-CSF 抗体を用いた免疫組織染色を行ったが陰性であった。腫瘍中の G-CSF 活性を証明することができなかったため、最終的に G-CSF 産生腫瘍は否定された。白血球数、CRP、G-CSF 値の低下は感染コントロールが奏功したことにより起因すると考えられた。

前立腺未分化癌は稀な疾患であるため報告も少なく、確立した治療方法が存在しない。アンドロゲン非依存性に増殖するため、ホルモン療法は無効と考える。実際に自験例においても効果を認めなかった。前立腺未分化癌は45歳以下の若年性前立腺癌での報告例¹⁾が多い。若年性前立腺癌では、未分化癌や分類不能癌、小細胞癌など特殊な組織型の割合が高い。診断時のステージは D1-D2 であり、治療法としては骨盤内臓器全摘除術や放射線治療、化学療法が施行されているが、予後は1年程度である。長期予後が期待できたのは、骨盤内臓器全摘除術後に放射線治療を施行した症例であった。

PSA 低値を示す前立腺癌の鑑別診断として、未分化癌と同様に稀な組織型として神経内分泌癌がある。近年、前立腺癌に対する内分泌療法の経過中に神経内分泌変化 neuroendocrine differentiation を起こし、病理学的に小細胞癌と診断される症例報告がある⁸⁾。現時点で腺癌や未分化癌から神経内分泌癌へ脱分化するメカニズムは解明されておらず、その予測は困難であるため、治療中に PSA が低値であっても、定期的に血清腫瘍マーカー測定や画像検査を並行して行うことが重要である。臨床的に腫瘍進展をみた場合は、神経内分泌癌の出現を念頭におき再生検を考慮すべきである。現在のところ標準治療は確立しておらず、肺小細胞癌の化学療法に準じた治療が行われている⁹⁾。

前立腺未分化癌の患者は血清 PSA 値が低いことから、早期発見が困難であり、発見された時には進行癌であることが予想される。分化度が低ければ本来の前立腺上皮の性質を失い、血中への PSA 放出量が腫瘍の進展に伴わないとする報告が見られる¹⁰⁾。このため PSA 低値であるにも関わらず、臨床症状や画像所見から前立腺癌を疑う場合は、生検で正確な組織診断を行い、早期の治療介入が重要になる。過去の報告を見ると、長期予後が期待できる治療として、全身状態

が良ければ原発巣の外科的切除もしくは化学療法、これに放射線治療を加えることが有用ではないかと考える。自験例においては、放射線照射による単独治療が有効であったが、今後、多施設多数例での大規模な治療法の検討が望まれる。

結 語

前立腺未分化癌に対して放射線治療を施行し、病勢のコントロールが可能であった1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第99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) 安田宗生, 松村直紀, 奥田康登, ほか: 若年性前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **57**: 585-588, 2011
- 2) Young RH, Srigley JR, Amin MB, et al.: Tumors of the prostatic glands, seminal vesicles, male urethra, and penis. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd series, fascicle 28, pp 242, AFIP, Washington, 2000
- 3) 横田成司, 橋本恭伸, 飯田祥一, ほか: 直腸狭窄による消化管通過障害を来した前立腺癌の2例. 泌尿紀要 **55**: 517-521, 2009
- 4) 國島康晴, 佐藤俊介, 田端秀敏, ほか: 集学的治療にて長期コントロールが可能であった G-CSF 産生前立腺癌の1例. 日癌治療会誌 **48**: 2485, 2013
- 5) 神宮啓一, 丸岡 伸, 梅澤 玲, ほか: 甲状腺がんに対する放射線治療. 癌と化療 **42**: 666-669, 2015
- 6) Kobayashi M, Hatano K, Fukasawa S, et al.: Therapeutic outcome of neoadjuvant and concurrent androgen deprivation therapy and intensity-modulated radiation therapy with gold marker implantation for intermediate-risk and high-risk prostate cancer. J Urol **22**: 477-482, 2015
- 7) 佐古真一, 中村あや, 竹中 皇, ほか: Neuroendocrine differentiation を伴った前立腺未分化癌の1例. 西日泌尿 **73**: 160, 2011
- 8) 岡野由典, 本多登代子, 大貫新太郎, ほか: 神経内分泌変化を来した PSA 値が正常域にも関わらず増悪した前立腺癌の3例. 泌尿器外科 **24**: 61-64, 2011
- 9) 瀬川直樹, 稲元輝生, 伊夫貴直和, ほか: ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を来した前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **56**: 49-54, 2010
- 10) 景山幸雄, 木原和徳, 鎌田成芳, ほか: 未治療前立腺癌における治療前 PSA 値と骨転移との関係. 泌尿紀要 **42**: 197-199, 1996

(Received on April 5, 2016)

(Accepted on July 7, 2016)