

内分泌療法中に小細胞癌に脱分化した前立腺癌の1例

山本 奈恵¹, 木下 秀文¹, 井上 貴昭¹, 川喜多繁誠¹大口 尚基¹, 六車 光英¹, 河 源¹, 坂口 雄沢²足立 靖², 坂井田紀子³, 植村 芳子³, 松田 公志¹¹関西医科大学泌尿器科学講座, ²関西医科大学病理学第一講座, ³関西医科大学附属病院病理部

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE: A CASE REPORT

Nae YAMAMOTO¹, Hidefumi KINOSHITA¹, Takaaki INOUE¹, Shigenari KAWAKITA¹,Naoki OGUCHI¹, Kouei MUGURUMA¹, Gen KAWA¹, Yutaku SAKAGUCHI²,Yasushi ADACHI², Noriko SAKAIDA³, Yoshiko UEMURA³, Tadashi MATSUDA¹¹The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University²The First Department of Pathology, Kansai Medical University³The Department of Surgical Pathology, Kansai Medical University Hospital

A 76-year-old man had been treated with maximum androgen blockade therapy for a poorly-differentiated prostate adenocarcinoma (T3cN1M0, prostate specific antigen (PSA) 65 ng/ml, Gleason Score 4+5=9) since September 2002. By August 2003, his serum PSA levels were undetectable and the lymph node swelling had vanished. However, in December 2004, his serum PSA levels started rising gradually up to 0.66 ng/ml. Radiation therapy on the prostate was then performed (66 Gy). At that time, no metastasis was detected by computed tomography and bone scintigraphy. In August 2005, multiple bone metastases were detected. Immunohistochemical examination of a biopsy specimen from the bone lesion revealed a small cell carcinoma/neuroendocrine cell carcinoma. He died with undetectable PSA levels (less than 0.008 ng/ml) in December 2005. The autopsy showed multiple organ metastases including bone, liver, lungs and others. The immunohistochemical examination revealed pure small cell carcinoma in all metastatic lesions. A precise histological examination of the lungs using a 1 cm serial section could not reveal any tumors compatible with primary lung cancer. We concluded from the clinical history and autopsy findings that his initial poorly-differentiated adenocarcinoma of the prostate dedifferentiated into a pure small cell carcinoma with neuroendocrine differentiation.

(Hinyokika Kyo 53 : 665-669, 2007)

Key words : Prostate cancer, Small cell carcinoma

緒 言

前立腺癌における小細胞癌は稀であり、予後はきわめて不良である¹⁾。今回われわれは、低分化型前立腺癌に対するホルモン療法中に、PSAの上昇を伴わず急速に進行し、死亡に至った症例を経験した。生前の骨生検で小細胞癌を認め、他臓器原発の小細胞癌を疑ったが、精査、剖検の結果から、既存の前立腺癌が小細胞癌に脱分化したものと考えられた。本症例について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 76歳, 男性

主訴 : 頻尿, 排尿困難

既往歴 : 脳血管性パーキンソン症候群

家族歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 2002年7月, 頻尿, 排尿困難を主訴に当科

を受診した。PSAは65 ng/mlで前立腺生検を施行し、低分化型前立腺癌, Gleason score 4+5 (Fig. 1)

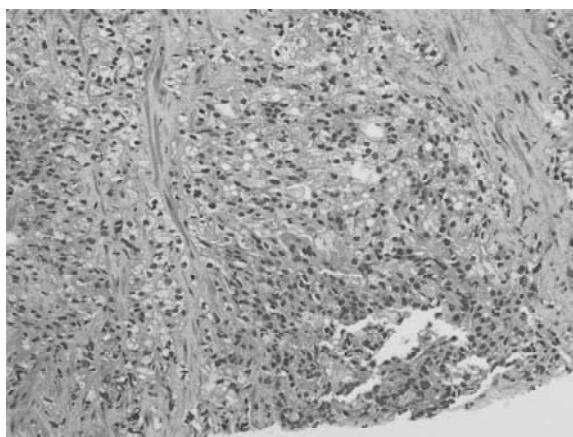


Fig. 1. Microscopic findings of a biopsy specimen of the prostate at the time of initial diagnosis showed a poorly-differentiated adenocarcinoma, Gleason score 4+5=9.

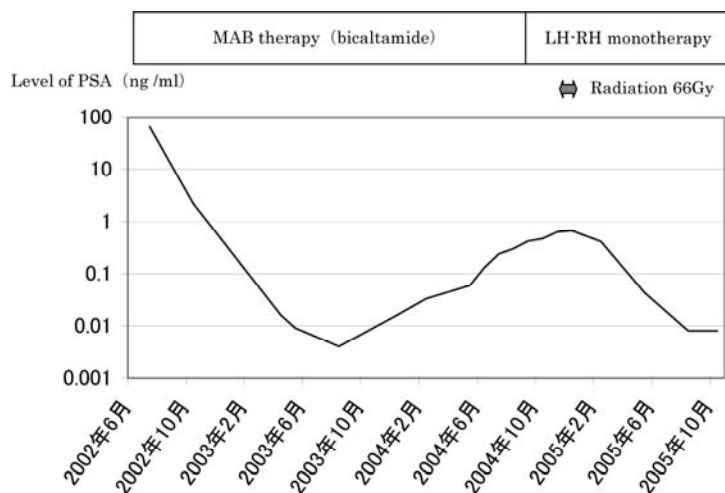


Fig. 2. Clinical course and serum levels of PSA.

の診断をえた。CTにて左外腸骨リンパ節腫脹を認めたが、骨シンチでは異常集積を認めなかった。臨床病期 T3cN1M0, Stage D1 で、2002年9月から goserelin acetate と bicalutamide による maximum androgen blockade (MAB) 療法を開始した。MAB 療法開始後から PSA は低下し (Fig. 2), 2003年8月には PSA 0.004 ng/ml となり、CT 上リンパ節腫脹の消失を認めた。しかし、その後 PSA が徐々に上昇し始めたため bicalutamide を中止した。antiandrogen withdrawal syndrome (AWS) を認めず、2004年12月には PSA 0.66 ng/ml となった。この時点では、CT、骨シンチ上転移を認めなかった。前立腺癌の局所での再燃の可能性を考え前立腺に 66 Gy 放射線照射を施行したところ、PSA は低下し2005年5月には PSA 0.043 ng/ml となった。2005年8月腰背部痛出現し、疼痛による歩行困難、嘔吐、食事摂取困難にて2005年9月当科緊急入院となった。

入院時現症：骨シンチ、MRI で多発骨転移を認めた。CT ではリンパ節転移などを認めなかった。

血液検査所見は ALP 484 U/l, Testosterone 0.29 ng/ml, PSA 0.008 ng/ml, NSE 20.6 ng/ml (正常値 0.0 ~ 15.0 ng/ml), CEA 12.5 ng/ml (正常値 0.0 ~ 5.0 ng/ml) であった。

FDG-PET にて、骨以外の病変として右肺尖部、S状結腸にそれぞれ SUV (standard uptake value) 3.6, 7.7の集積を認めた。CT でも右肺尖部結節影を認めたが、SUV の値より炎症性変化が疑われた。抗生剤を投与したところ結節影は消失した。S状結腸については、CT、大腸内視鏡検査にて明らかな腫瘍性病変を認めなかった。重複癌からの転移の可能性も考え、2005年10月、骨に対し CT ガイド下針生検を施行した。病理結果は、AE-1 陽性、CD56 陽性、synaptophysin 陽性、PSA および PAP は陰性の小細胞癌 (neuroendocrine cell carcinoma) であった (Fig. 3a, 3b)。肺小細胞癌に準じた化学療法を考慮したが

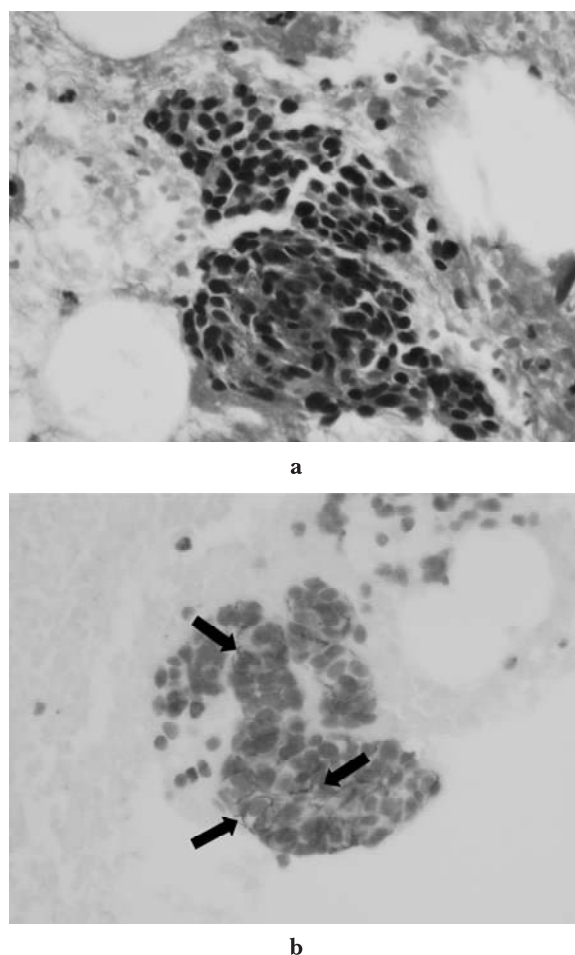


Fig. 3. a: A CT-guided biopsy of the bone lesion showed metastatic small cell carcinoma. b: Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for CD56, AE-1, and synaptophysin, and negative for PSA and PAP. The tumor cells expressed CD56 on cell membrane (arrows). That demonstrates neuroendocrine nature of the tumor.

全身状態不良にて施行できないまま急速に病状悪化し、症状出現から約3カ月後の2005年12月死亡した。

剖検所見：脳以外について剖検を施行した。肺、肝

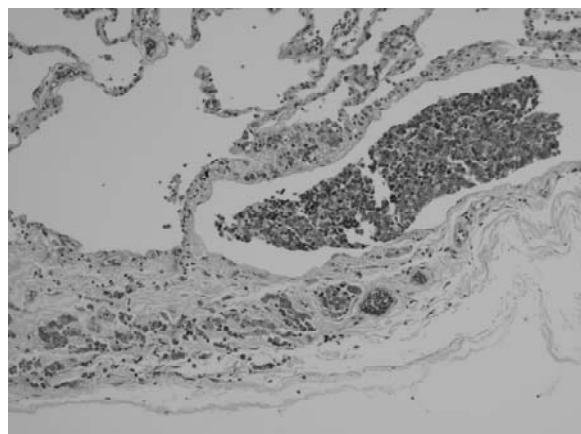


Fig. 4. Microscopic findings of a lung autopsy specimen (H & E stain). The autopsy specimen of the lung revealed metastatic tumor, which cells were scattered along vessels. The precise histological examination of the lung using a 1 cm serial section could not find any tumor compatible with the primary lung cancer.

臓、脾臓、甲状腺、腎臓、副腎、骨、気管分岐部リンパ節の多臓器にわたる遠隔転移、癌性胸腹膜炎を認めた。組織はいずれも PSA 陰性で、臓器により染色性の違いはあるものの特殊染色 (synaptophysin, chromogranin A (以後 CgA), CD56, CEA, グリメリウス, EMA など) が陽性であり, neuroendocrine differentiation を呈する小細胞癌であった。前立腺周囲の骨格筋内, および脈管内とその周囲には腫瘍を認めたが, 前立腺全割で前立腺に癌は認めなかった。肺原発小細胞癌が最も疑われたため, 肺は 1 cm 間隔で全割した。肺には肉眼的に結節を認めず, 顕微鏡的には肺野末梢に散在性に脈管より広がる腫瘍を認めた (Fig. 4)。肺原発の所見は認められず, 転移性腫瘍の所見であった。腺癌の成分はいずれの組織でも認めなかった。

剖検所見から, 本症例は低分化型前立腺癌が脱分化をきたし多臓器に転移したものと考えられた。原発巣である前立腺の腫瘍は放射線療法によって消失したと考えられた。

考 察

前立腺小細胞癌の頻度は前立腺癌の 0.5~2% と稀であり²⁾, 著者が検索したところでは本邦での報告例は 90 年以後 40 例であった (Table 1, 学会抄録は除く)。

前立腺小細胞癌は WHO 分類では, neuroendocrine tumor (以下 NE tumor) の 5 つの病型の 1 つとして分類されている³⁾。しかし, 本邦の前立腺癌取り扱い規約では, 神経内分泌癌, 小細胞癌, カルチノイドの異同に必ずしも統一された見解はないとして, 神経内分泌癌としてとりあげられている⁴⁾。このため, 症例収

集にあたり神経内分泌癌と表現されているものであっても, 組織形態より小細胞癌であろうと判断されるものについては上述の症例数に含めた。

前立腺小細胞癌の由来は, 1) もともと前立腺に存在していた neuroendocrine cell (以後 NE cell) が悪性化, 2) 腺癌の脱分化, 3) multipotential prostatic epithelial stem cell より発生, とする 3 つの仮説が考えられている²⁾。本症例では, 初診時前立腺生検組織では NE cell は認めず, 剖検時の病理組織とはまったく異なるものであった。臨床経過も含め考えると, 本症例では腺癌の未分化な成分が pure small cell carcinoma に脱分化した, すなわち, 2) の説を支持するものと考えられる。本症例以外にも, 2) を支持するものとして, 前立腺原発小細胞癌で腺癌と小細胞癌の移行領域を認めたとの報告がある^{5, 6)}。正常前立腺において, NE cell は腺上皮, 基底細胞に次ぐ 3 番目の上皮であり, 生下時には前立腺全体に存在しているが, 生後数カ月以内に急速に減少し消失した後, 思春期に再び増加し 25~54 歳頃で最も高率に認められる^{7~10)}。また, 尿道周囲に多く分布している。NE cell の機能は, 種々のホルモンを分泌することから前立腺の増殖と分化に関与していることが示唆されている^{10~11)}。前立腺の NE cell にはアンドロゲン受容体が発現していないため, その機能はアンドロゲン非依存的である¹²⁾。

前立腺小細胞癌はホルモン療法の既往がある患者に多く, 血清 PSA レベルは低値あるいは測定感度以下であることが多い^{3, 13~14)}。約 50% の症例では腺癌と小細胞癌の混在が認められる³⁾。Tetu らによると前立腺小細胞癌には, a) 初診時から小細胞癌のみ認めるもの, b) 初診時から腺癌と小細胞癌を認めるもの, c) 初診時は腺癌であったものが治療経過中に小細胞癌を認めるようになったもの, の 3 つに大別される⁵⁾。本邦の 40 例について検討してみると, a) 11 例, b) 14 例, c) 14 例, 不明 1 例であった (Table 1)。c) の 14 例のうち 4 例では, 腺癌成分を認めないと明記されている, すなわち pure small cell carcinoma に脱分化したものと考えられ, 本症例はこのタイプの 5 例目にあたると考えられる。

小細胞癌を含む NE tumor の診断として, NE cell の活動性を反映する血清中の CgA の測定の重要性が指摘されているが, より低分化な癌である場合は chromogranin B が優位に高くなるなど^{15~16)}, マーカーだけでの診断は困難であることが伺える。しかし, CgA は転移性前立腺癌やアンドロゲン非依性前立腺癌で高値を示す傾向があり, 早期の増悪を予測する因子となる可能性があるとの報告されている¹¹⁾。残念ながら本症例ではこれらは測定できなかった。マーカーとして使用するには経時的な変化を追う必要

Table 1. Cases of small cell carcinoma of the prostatic reported since 1990 in Japan

Authors	Litarature	Age (yr)	PSA (ng/ml)	Type*	Metastasis	Autopsy
Wada, et al.	Nishinihon J Urol, 1993	62	3.8	a	—	—
Ota, et al.	Jpn J Cancer Clin, 1993	51	1.7	b	+	+
Funahashi, et al.	J Jpn Soc Clin Cytol, 1993	78	Unknown	b	+	+
Morikawa, et al.	Int Urology and Nephrology, 1993	58	Unknown	a	+	—
Okada, et al.	Jpn J Urol, 1994	24	Unknown	a	+	—
Kato, et al.	Rinsho Hinyokika, 1994	76	3.9	b	+	+
Ishihara, et al.	Rinsho Hinyokika, 1994	66	Normal	c	+	+
Yamanaka, et al.	Nishinihon J Urol, 1995	86	Normal	c	+	+
Munechika, et al.	Radiation Medicine, 1995	51	Normal	a	+	+
Munechika, et al.	Radiation Medicine, 1995	66	1.5	c	+	+
Taniguchi, et al.	Rinsho Hinyokika, 1995	77	16.3	b	+	+
Sano, et al.	Int J Urol, 1997	66	Normal	a	+	—
Miyazaki, et al.	Nishinihon J Urol, 1998	71	≤0.8	a	+	—
Kobayashi, et al.	J Jpn Urol Surg, 1998	75	4.1	c	+	—
Hashine, et al.	Hinyokika Kiyo, 1998	57	≤0.1	b	+	—
Gakiya, et al.	Nishinihon J Urol, 1999	83	8	b	Unknown	—
Kuruma, et al.	J Nati Def Med Coll, 1998	67	Normal	c	+	+
Oshima, et al.	J Nissei Hospital, 1999	79	0.2	b	+	—
Hashimoto, et al.	Hinyokika Kiyo, 2000	66	29	b	+	—
Karino, et al.	J Jpn Urol Surg, 2000	86	Normal	b	+	—
Kazama, et al.	Rinsho Hinyokika, 2000	69	2.1	b	+	—
Kanetsuna, et al.	Jpn J Urol, 2000	62	0.54	b	+	+
Azuchi	Hinyokika Kiyo, 2001	64	0.6	a	+	—
Maeno, et al.	Hinyokika Kiyo, 2001	72	≤0.010	c	+	+
Tsukino, et al.	Hinyokika Kiyo, 2001	81	190	c	+	—
Miyoshi, et al.	BJU Int, 2001	59	0.5	c	+	—
Miyoshi, et al.	BJU Int, 2001	70	0.4	c	+	—
Miyoshi, et al.	BJU Int, 2001	61	≤0.49	c	+	—
Ishizu, et al.	Hinyokika Kiyo, 2002	49	3.17	a	—	—
Kosugi, et al.	Jpn J Urol, 2003	84	≤0.1	c	+	+
Kosugi, et al.	Jpn J Urol, 2003	66	4.6	b	+	+
Kosugi, et al.	Jpn J Urol, 2003	84	37	a	+	—
Kawai, et al.	Pathology Int, 2003	68	489	c	+	+
Takahashi, et al.	J Jpn Soc Clin, Cytol. 2004	73	≤0.02	b	+	+
Furukawa, et al.	Nishinihon J Urol, 2004	72	≤0.3	b	+	—
Sakai, et al.	Hinyokika Kiyo, 2004	81	3.2	b	+	+
Miyauchi, et al.	Nishinihon J, Urol 2005	67	0.39	a	+	—
Hanazawa, et al.	Int J Urol, 2005	75	0.2	c	+	—
Shimizu, et al.	Hinyokika Kiyo, 2005	83	1.7	Unknown	+	+
Kitamoto, et al.	Hinyokika Kiyo, 2005	85	≤0.1	c	—	—

*: Pattern of existence of small cell carcinoma. a) Pure small cell carcinoma at the initial diagnosis. b) Coexistence adenocarcinoma and small cell carcinoma at the initial diagnosis. c) Adenocarcinoma at the initial diagnosis and small cell carcinoma was diagnosed thereafter.

があるが、費用などの面から考えると困難である。画像の特徴は、通常の前立腺癌と異なり MRI T2 強調画像で high intensity を呈するとされている¹⁷⁾。その他、欧米では全身ソマトスタチンシンチグラフィが新しい方法として提案されている。これはほとんどの NE tumor の細胞表面に type II ソマトスタチン受容体が過剰発現していることを利用したものである^{11, 18)}。本症例では、前立腺原発が肺からの転移で

あるのが主要な問題点であった。肺原発小細胞癌との鑑別方法としては、thyroid transcription factor-1 (TTF-1) が陽性であれば肺原発であることを示す、との報告があるがいまだ論争のあるところである³⁾。特に PSA 低値の小細胞癌をみた場合、最終的な鑑別診断として剖検が必須と考えられるが、これまで報告されている本邦40例のうち PSA が 1.0 ng/ml 以下であったものは15例で、そのうち剖検されている症例は

4例と半数以下である。肺原発の小細胞癌が前立腺に転移したという報告もされており¹⁹⁻²⁰⁾, PSA 低値で前立腺に小細胞癌を認めた場合は肺原発小細胞癌を鑑別することが重要であると考えられる。PET や通常行われないような 1 cm 間隔の肺全割など詳細な検索にもかかわらず前立腺以外の原発巣の可能性は否定的であった。以上から, 前立腺に存在していた低分化型前立腺癌が, ホルモン療法中により未分化な小細胞癌へと脱分化し, 全身転移を生じたものと考えられた。

本症例の場合, 前立腺局所の腫瘍は放射線療法によって消失したために, 前立腺周囲の結合組織内に腫瘍を認めているにもかかわらず, 前立腺には癌を認めなかったと考えられた。前立腺は肺に比し耐用線量の高い臓器であり, より高線量の放射線を照射することが可能である。さらに, 小細胞癌は放射線感受性の高い腫瘍であり, 局所にとどまっている症例であれば, 放射線療法によって予後を改善できる可能性を示唆していると考えられる。

結 語

初診時低分化型腺癌であったが, 治療経過中に PSA 感度以下, 小細胞癌へと脱分化した前立腺癌症例を経験した。PSA が感度以下で症状の増悪をみた場合, neuroendocrine differentiation の可能性について考える必要がある。小細胞癌であれば, 肺癌に準じた集学的治療をできるだけ早急に開始することが重要であると考えられた。近年, 前立腺の neuroendocrine differentiation に関連した症例報告が増加してきており¹¹⁾, 今後さらに診断と治療法の確立が重要となってくると考えられる。

文 献

- 1) 石津和彦, 都志見睦生, 島尻正平, ほか: 化学療法併用放射線療法が有効であった前立腺小細胞癌の 1 例. 泌尿紀要 **48**: 97-100, 2002
- 2) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 3) di Sant-Agnese PA, Montironi R, Egevad L, et al.: World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Eble JN, Sauter G, Jonathan I, et al. pp 207-208, IARC Press, Lyon, 2004
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理 前立腺癌取り扱い規約. 第 3 版. 金原出版, 1991
- 5) Tetu B, Ro JU, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the prostate Part 1. *Cancer* **59**: 1803-1809, 1987
- 6) 金網友木子: 脳, 腹壁転移で発症した前立腺原発神経内分泌癌, 腺癌合併の 1 剖検例. 日泌尿会誌 **91**: 530-533, 2000
- 7) 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
- 8) di Sant-Agnese PA, Davis N, Chen M, et al.: Age-related changes in the neuroendocrine (endocrine-paracrine) cell population and the serotonin content of the guinea pig prostate. *Lab Invest* **57**: 729-734, 1987
- 9) Battaglia S, Casali AM, Botticelli AR, et al.: Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study. *Virchows Arch* **424**: 164-168, 1994
- 10) Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation and hormone refractory prostate cancer. *Prostate* **6**: 3-8, 1996
- 11) 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
- 12) Nakada SY, di Sant-Agnese PA, Moyness RA, et al.: The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* **53**: 1967-1970, 1993
- 13) Slovin SF: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: a sheep in wolf's clothing? *Nat Clin Prac Urol* **3**: 138-144, 2006
- 14) Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM, et al.: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistochemical study of 27 patients. *J Urol* **147**: 804-807, 1992
- 15) Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, et al.: Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of the patients with cancer of the prostate. *Prostate* **31**: 110-117, 1997
- 16) Wu JT, Astill ME and Liu GH: Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. *J Clin Lab Anal* **12**: 20-28, 1998
- 17) Munechika H, Kitano T, Gokan T, et al.: Small cell carcinoma of the prostate: CT and MRI findings. *Radiat Med* **13**: 137-142, 1995
- 18) Spieth ME, Lin YG, Nguyen TT, et al.: Diagnosing and treating small-cell carcinomas of prostatic origin. *Clin Nucl Med* **27**: 11-17, 2002
- 19) Smedley HM, Brown C and Turner A: Ectopic ACTH-producing lung cancer presenting with prostatic metastasis. *Postgrad Med J* **59**: 371-372, 1983
- 20) Hodge GB and Carson CC: Oat cell carcinoma of lung masquerading as prostatic carcinoma. *Urology* **25**: 69-70, 1985

(Received on January 15, 2007)

(Accepted on March 12, 2007)