

前立腺小細胞癌の1剖検例

清水 信貴^{1*}, 宮武竜一郎^{1**}, 江左 篤宣¹, 石川 泰章²¹NTT 西日本大阪病院泌尿器科, ²石川泌尿器科

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE: AN AUTOPSY CASE REPORT

Nobutaka SHIMIZU¹, Ryuichiro MIYATAKE¹, Atsunobu ESA¹ and Yasuaki ISHIKAWA²¹The Department of Urology, NTT West Osaka Hospital²The Department of Urology, Ishikawa Clinic

An 83-year-old man was admitted to our hospital with complaints of dysuria and backache. The patient had been treated with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue for 2 years. An enlarged, hard and nodular prostate was palpable on digital rectal examination. Serum level of prostate specific antigen (PSA) was 1.7 ng/ml (0-4) and that of neuron-specific enolase (NSE) were 263.2 ng/ml (0-10). Multiple bone and liver metastases were seen on CT and MRI. After hospitalization, the liver function worsened markedly. The patient died on the 34th hospital day, and was diagnosed with primary small cell carcinoma of prostate on autopsy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 399-402, 2005)

Key words : Prostatic cancer, Small cell carcinoma

緒 言

前立腺小細胞癌は稀な疾患であり, 前立腺癌中 0.5~2%を占めるにすぎない¹⁾ われわれは PSA 値の上昇がなく, 急速な臨床症状の悪化により死亡し, 病理解剖にて前立腺原発小細胞癌と診断した症例を経験したので, 本邦報告65例を集計し, 若干の文献的考察を加えて分析した.

症 例

患者: 83歳, 男性

主訴: 排尿困難, 背部痛

既往歴: 気管支喘息, 痔核

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2000年8月夜間頻尿, 排尿痛を主訴に近医泌尿器科を受診した. 直腸診にて前立腺は中等度肥大し, 石様硬に触れた. PSA は 12.8 ng/ml, 前立腺エコーにて低エコー域を認め前立腺癌を強く疑ったが, 生検に同意を得られず, 臨床的に前立腺癌と診断し, 臨床効果を評価する目的で2000年9月より内分泌療法としてLH-RH アナログ投与を開始した. 治療開始後, PSA は 0.8 ng/ml と低下し, その後も1以下を保っていたが, 2002年6月 PSA は 1.4 ng/ml と軽度上昇し, 排尿症状悪化, 背部痛, 腰痛も出現した. 排泄性腎盂造影では下部尿管の拡張が認められた. 入院精査を拒否していたが背部痛高度となり精査治療目的

で2002年7月19日当院入院となった.

入院時現症: 体格小柄, 腹部触診にて肝3横指触知. 前立腺は鶏卵大で両葉に石様硬結を触れた.

入院時検査所見: RBC 297万/mm³, Hb 9.9 g/dl, Ht 30.1%と中等度貧血を認めた. 生化学においては, BUN 16 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl と腎機能は問題なく, GOT 106 IU/l, GPT 59 IU/l, ALP 1,579 IU/l, LDH 454 IU/l が高値を示した. PSA は 1.7 ng/ml であった.

画像所見: 胸部 X-P, MRI ; Th4, Th7, Th9 に圧迫骨折が認められ, 椎体に多発性に低吸収域が認めら

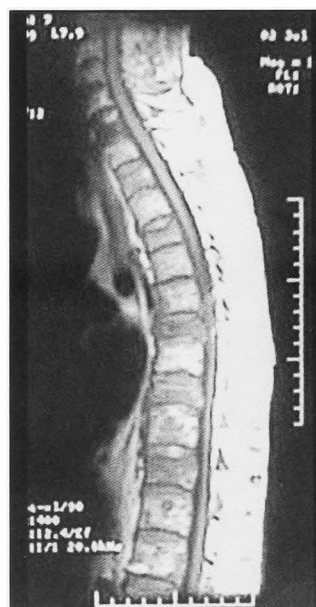


Fig. 1. Bone metastases were detected in Th4, 7 and 9.

* 現: 近畿大学医学部泌尿器科

** 現: みやたけ泌尿器科

れた (Fig. 1). 骨シンチ; 多発骨転移を認めた. 骨盤 MRI; 前立腺の左側より 2.5 cm 大の腫瘍が膀胱底を挙上していた. 仙骨, 腸骨に転移を認めた (Fig. 2). 胸腹部 CT; 両肺に多数の気腫性嚢胞, 両側胸水, 胸椎融解像が認められ, 多発性肝転移を認めた. 明らか

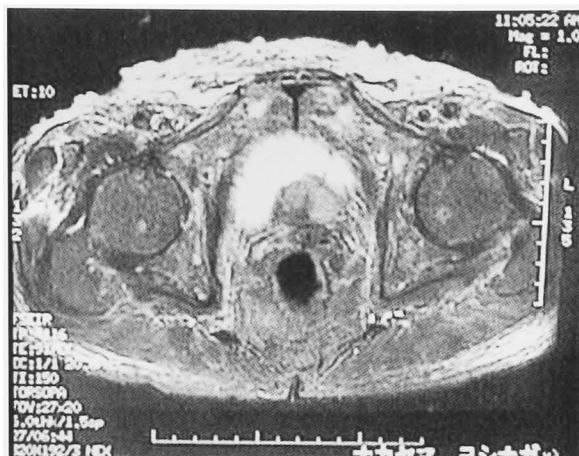


Fig. 2. Pelvic MRI demonstrates irregular prostate.



Fig. 3. Macroscopic findings. The tumor occupied the prostate extending to the bladder.

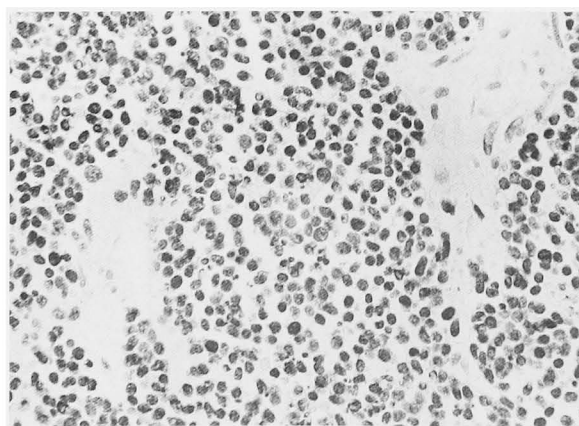


Fig. 4. Microscopic findings of a autopsy specimen of the prostate. Immunostaining for NSE is present in tumor cell ($\times 40$).

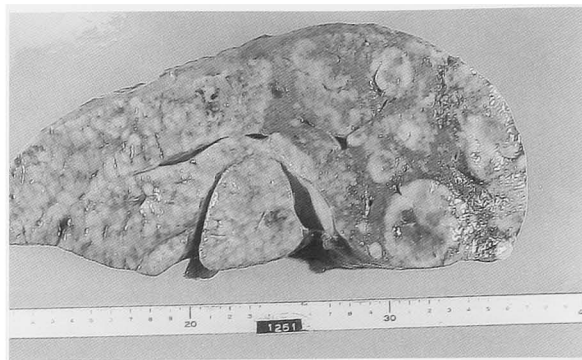


Fig. 5. Macroscopic findings show metastases in the liver.

なりリンパ節転移はなかった. Ga シンチ; 異常集積は認めず.

入院経過: これだけの全身転移を認めるにもかかわらず, PSA の上昇がみられず, 椎体の変化も前立腺癌に特徴的な骨硬化像を示さなかったため, 他の origin も考え, 腫瘍マーカー (AFP, CEA, CA19-9, SCC, TPA, PIVKA-2, TPA, NSE) を測定した. AFP 3 ng/ml (0~20), CEA 1.8 ng/ml (0~6.5), CA19-9 11 U/ml (0~37), SCC 0.7 ng/ml (0~2.0), PIVKA-2 38 mAU/ml (0~40), TPA 215 U/I (0~70), NSE 263.2 ng/ml (0~10) であった. 入院後肝機能が急速に悪化し, 肝不全にて 8 月 21 日死亡した.

剖検, 病理所見: 前立腺はサイズの著しい増大はないものの全体として硬く膀胱頸部にも硬結が及んでいた (Fig. 3). 断面では腫瘍境界は不明瞭で, 外側域から前立腺周囲の浸潤脂肪組織への浸潤が認められた.

組織学的には, 濃染核を持ち胞体の乏しい小型細胞のびまん性浸潤増殖像で, 緩やかな結合性を示しシート状ないし小胞巣, 孤立性に浸潤していた. 腫瘍変性, 壊死が強く, 血管内への侵襲像が高度に認められた.

腫瘍の一部には篩状構造を示す管内増殖像 (腺癌の合併を意味する) やバサロイド癌様の形態もわずかながら認められた.

免疫組織学的には腫瘍細胞は NSE+, クロモグラニーン-EMA- の性格を持ち, 肺で見られる小細胞癌と同様な形質を発現し, 前立腺小細胞癌と診断した (Fig. 4). 肝には肝の大部分を占める小細胞からなる多発性の結節転移が (Fig. 5), 肺には散在性の腫瘍塞栓が, 腰椎には骨破壊性の転移が確認されたが, 調べた範囲でリンパ節転移は見られなかった. 直接死因は, 肝への広範な腫瘍転移 (肝不全), 近位尿細管壊死 (腎不全), 肺腫瘍塞栓症 (呼吸不全) が挙げられる. 肺そのものに小細胞癌は存在しなかった.

考 察

前立腺小細胞癌は稀な疾患であり, 前立腺癌中 0.5~2% で欧米では約130例が報告されている¹⁾。筆者が本邦報告例を検索した結果では, 学会抄録を含めて65例あり²⁻²⁰⁾, 自験例を含めその特徴を分析してみた。

平均年齢は68.4歳 (24~86歳) であった。腺癌との合併を示したものは59人中37人 (63%), 小細胞癌のみは22人 (37%) であった。しかし小細胞癌のみの患者においては最初から小細胞癌であったのか, 腺癌経過中に小細胞癌に置き換わったのかは詳細不明である。文献的には初診時より小細胞癌のみの組織型を示すものは50~67% で, 約半数は通常の腺癌との併存または小細胞癌の診断に先だって通常の腺癌が認められているようである²¹⁾。

生存期間は, 小細胞癌と診断がついてから平均5.7カ月 (1~24カ月, 36人), Tetu ら²²⁾ による報告では5カ月で非常に予後不良である。死後, 小細胞癌と判明した者は5人であった。

来院時主訴は66人中, 排尿困難が19人 (28%), 血尿が9人 (13%), 尿閉が8名 (12%), 頻尿が7人 (10%) と排尿症状を訴える場合が多いようである。21人を集計した Amato ら²³⁾ の報告でも急速に出現する排尿困難が最も多いようである。

転移巣は55人中, 肝28人, 骨28人 (50%), 肺25人 (45%), リンパ節22人 (40%) と腺癌に比して骨以外の臓器にも早期から転移を認める場合が多い。Abbas¹⁾ らの90人の分析では骨 (55%), リンパ節 (52%), 肝 (48%), 肺 (34%), 骨髄 (12%), 軟部組織 (11%), 脳 (9%) であった。

免疫組織学的には NSE が41人中35人 (85%) で陽性, クロモグラニンが21人中12人 (57%) で陽性, CEA が10人中8人 (80%) で陽性, シナプトフィジンが4人中4人 (100%) で陽性とこの4つが特に陽性率が高く, 2種類以上のマーカー陽性例も45人中18人 (40%) と少なくない。PSA は19人中1例で陽性, PAP は14例中陽性例はなかった。他, グリメウス (4人中2人), セロトニン (4人中2人), カルシトニン (1人中1人), サイトケラチン (6人中2人), EMA (5人中2人) の陽性例があった。

治療に関しては, 64人中ホルモン療法が29人, 化学療法が33人, 放射線療法が14人, 無治療が7人, 去勢術が5人, 前立腺全摘除術が2人, であるが, 肺小細胞癌の治療に準じて化学療法と放射線療法の併用している者が11人あり, その内4人は奏効していた (ただし, すべてが小細胞癌と診断がついてからの治療法ではない)。小細胞癌ではホルモン療法の効果はないといわれており²¹⁾, 化学療法あるいは放射線療法が治

療の中心となっている²³⁻²⁵⁾。効果があった4例では, シスプラチン, ピラルビシン, ドキソルビシン, エトポシドを用いていた。

前立腺原発小細胞癌の組織発生に関しては, 正常の前立腺に存在する神経内分泌細胞を由来とする説と, 多分化能を有する幹細胞の異方向への分化による説の2つがある。自験例では, 内分泌療法前の生検標本がないのが残念であるが, 剖検時の標本で篩状構造を示す管内増殖像を示していたことより, 後者の説を支持する。しかし前者の神経内分泌細胞も従来の神経堤に由来する細胞との考え方は否定的で, 基底細胞, 分泌上皮と同じく, 幹細胞に由来する上皮細胞が神経内分泌化したものという考えもある²⁾。

今回の分析で転移経路にリンパ節が22人 (40%) で認めたが, 本症例ではリンパ節転移は認められず, 肝や肺への転移は血行性であることが分かった。

自験例では入院後, 肝機能が急速に悪化し肝不全で亡くなったため, 死後剖検で小細胞癌と判明した。小細胞癌は PSA の上昇がないため診断が難しく, 腺癌と比べると予後や治療法が大きく異なる。前立腺癌の治療中に症状が急速に悪化した場合は, 常に小細胞癌への転換を考慮しておく必要がある。

結 語

前立腺小細胞癌の1剖検例を本邦報告65例と比較し, 若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は, 第182回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 2) 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
- 3) 和田瑞隆, 今川全晴, 中川昌之, ほか: 前立腺原発小細胞癌の1例. *西日泌尿* **55**: 1582-1586, 1993
- 4) 太田秀一, 川瀬紀夫, 沖 浩佳, ほか: 前立腺小細胞癌の1剖検例. *癌の臨* **39**: 501-506, 1993
- 5) 舟橋信司, 朝隈蓉子, 千野秀教, ほか: 前立腺原発小細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* **32**: 1052-1057, 1993
- 6) 石原八十士, 笠原敏男, 富士幸蔵, ほか: 前立腺小細胞癌. *臨泌* **48**: 683-686, 1994
- 7) 谷口明久, 田中 博, 森田 肇, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. *臨泌* **49**: 1043-1046, 1995
- 8) 山中正人, 橋本寛文, 寺尾尚民, ほか: 前立腺原発小細胞癌の1例. *西日泌尿* **57**: 206-209, 1995
- 9) 岡田 弘, 竜見 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) 加藤正博, 神田静人, 高橋洋一, ほか: 癌胎児性抗原の高値を伴った前立腺小細胞癌. 臨泌 **48**: 247-250, 1994
- 11) 我喜屋宗久, 島袋修一: 前立腺小細胞癌の1例. 西日泌尿 **61**: 742-744, 1999
- 12) 里 悌子, 櫻井宏治, 下田直彦, ほか: 腺癌から小細胞癌に transform したと考えられた前立腺癌の1剖検例. 病院病理 **16**: 111, 1999
- 13) 小林雄一, 池田龍介, 川村研二, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿器外科 **11**: 1377-1379, 1998
- 14) 橋根勝義, 中遠弘能, 辛島 尚, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **44**: 607-610, 1998
- 15) 宮崎 淳, 榎本 裕, 小山康弘, ほか: 放射線療法と少量 Etoposide 内服が著効した前立腺原発小細胞癌の1例. 西日泌尿 **60**: 351-353, 1998
- 16) 狩野武洋, 伊野部拓治, 林 秀樹, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿器外科 **12**: 1493-1496, 2000
- 17) 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
- 18) 安土正裕, 鈴木一実, 徳江章彦: 巨大な前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **47**: 55-57, 2001
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of prostate. Cancer **59**: 1803-1809, 1987
- 23) Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J Urol **147**: 935-937, 1992
- 24) Hagod PG, Johnson FE, Bedrossian CW, et al.: Small cell carcinoma of the prostate. Cancer **67**: 1046-1050, 1991
- 25) Moore SR, Reinberg Y and Zhang G: Small cell carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. Urology **34**: 411-416, 1992

(Received on September 22, 2004)
(Accepted on February 21, 2005)