

内分泌療法中に発生した前立腺小細胞癌の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小川 修教授)

前野 淳^{*1}, 賀本 敏行, 北村 健^{*2}寒野 徹^{*3}, 奥野 博, 寺井 章人笥 善行^{*4}, 寺地 敏郎^{*5}, 小川 修

京都大学医学部附属病院病理部 (主任: 山邊博彦教授)

松 城 尚 憲

PROGRESSION FROM ADENOCARCINOMA TO SMALL CELL
CARCINOMA OF THE PROSTATE DURING ENDOCRINOTHERAPY:
A CASE REPORT

Atsushi MAENO, Toshiyuki KAMOTO, Ken KITAMURA,

Toru KANNO, Hiroshi OKUNO, Akito TERAJ,

Yoshiyuki KAKEHI, Toshiro TERACHI and Osamu OGAWA

From the Department of Urology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Hisanori MATSUSHIRO

From the Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

A 72-year-old man had undergone surgical castration for metastatic prostate cancer (stage D2, the PSA value was 4,300 ng/ml) in September, 1997. He was well clinically for 16 months with undetected level of PSA. However, he presented with general malaise and gross hematuria in May, 1999. After admission to our hospital his condition rapidly deteriorated and he died one week later with respiratory failure. Autopsy revealed extensive involvement of the prostate and bladder by solid tumor with multiple metastases in lungs, liver, spleen, kidneys and bone. Histological examination revealed pure small cell carcinoma of the prostate.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 591-593, 2001)

Key words: Small cell carcinoma, Prostate carcinoma

緒 言

前立腺原発の小細胞癌は比較的稀な疾患であり, その発生母地に関しては諸説がある. 今回われわれは前立腺腺癌の治療経過中に発生した前立腺小細胞癌を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 72歳, 男性

主訴: 全身倦怠感, 肉眼的血尿

既往歴: 脳梗塞 (57歳), 間質性肺炎 (71歳)

経過: 1997年9月全身倦怠感のため近医受診, 高度

の貧血と血液像の異常を指摘され当院血液内科を紹介された. PSA=4,300 ng/ml と高値を示し, 骨シンチにて多発性骨転移を認めた. 前立腺生検で adenocarcinoma Gleason score 5+4 を認め, 前立腺癌 stage D2 の診断のもと同年12月 castration を施行した. 術後 PSA は 0.2 ng/ml 以下となり以後上昇を認めなかった.

現病歴: 1999年5月13日全身倦怠感, 肉眼的血尿を訴え外来受診. 腹部超音波断層法で膀胱内に腫瘍性病変を認め, 膀胱腫瘍を疑い精査加療目的で入院となった.

入院時検査所見: 血液検査; RBC $3.01 \times 10^9/l$, Ht 25.9%, PLT $27 \times 10^9/l$, CRE 1.4 mg/dl, Ca 15.1 mg/dl (9.0~10.5 mg/dl), PSA <0.010 ng/ml, NSE 194 ng/ml. 身体所見; 眼瞼結膜は貧血様, 直腸診にて前立腺は萎縮しておりほとんど触知せず 尿細胞診; class V (N/C 比のきわめて大きな細胞の集塊).

^{*1} 現: 国立京都病院泌尿器科^{*2} 現: 洛和会音羽病院泌尿器科^{*3} 現: 公立豊岡病院泌尿器科^{*4} 現: 香川医科大学泌尿器科学教室^{*5} 現: 天理よろづ相談所病院泌尿器科

入院後経過：腹部超音波断層法上膀胱右壁に腫瘤像を認め、膀胱鏡では前立腺部尿道および膀胱頸部の粘膜面は正常であったが、膀胱右壁に粘膜下腫瘍様の隆起性病変があり一部破綻し出血を認めた。以上の所見より膀胱腫瘍と考え、生検を行った。生検直後より腫瘍からの出血は止血困難であり持続灌流を要した。2日目より意識レベル低下し6日目にはDICとなり入



Fig. 1. Microscopic findings. The tumor occupied the prostate (P) extending to the bladder (B) (arrows).

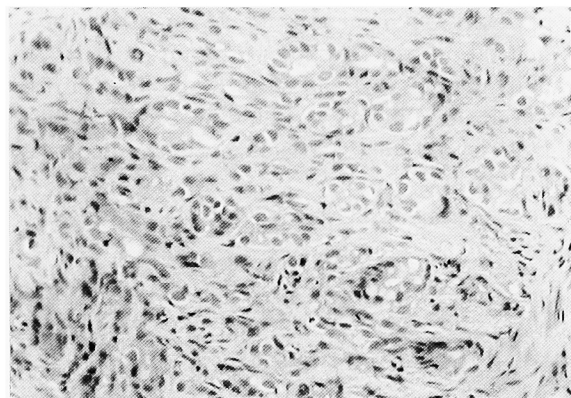


Fig. 2a. Microscopic findings of a biopsy specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma ($\times 40$).

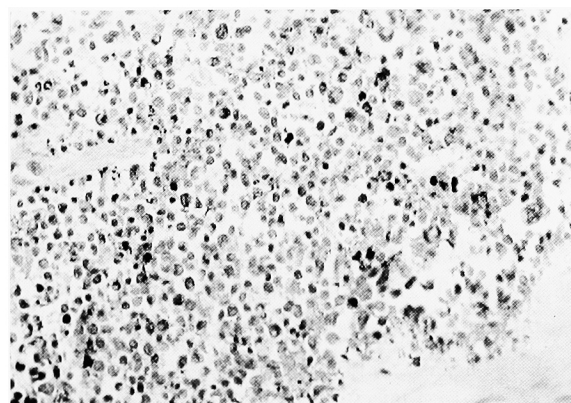


Fig. 2b. Microscopic findings of a autopsy specimen. Immunostaining for NSE is present in tumor cells ($\times 20$).

院1週間後の6月1日、生検の結果を待たずして呼吸状態悪化のため死亡した。

剖検所見：肝、肺、脾、腎、骨髄に転移を認め特に肝では黄白色網目状の転移巣を広範に認めた。前立腺はすべて腫瘍で置き換わっており、膀胱の病巣は前立腺からの連続的な浸潤と考えられた (Fig. 1)。

病理組織学的所見：初発時 HE 染色では僅かな腺管構造を有し Gleason score 5+4 の腺癌と診断されていた (Fig. 2a)。しかし、剖検時に認められた腫瘍組織は、ほとんど細胞を有しない未分科な腫瘍細胞が充実に増生しており、小細胞癌と診断された。

初発時に認められた腺癌は chromogranin A, NSE 染色にて陰性であったが、再発時の小細胞癌には顆粒状に強く陽性に染色された (Fig. 2b)。PSA 染色では、初発時陽性であったが再発時には一部に認められた腺癌成分以外的小細胞癌は陰性であった。転移巣はすべて小細胞癌であった。

考 察

前立腺小細胞癌は前立腺癌中0.5～2%と比較的稀で、自験例を含め本邦19例、欧米約130例が報告されている^{1,2)}

臨床経過より見ると①初発時より小腎胞癌のみ認めるもの、②初発時より腺癌と小細胞癌の混在するもの、③初発時は腺癌のみでその経過中に小細胞癌を生じたもの、のように3種類の報告がある。自験例は③にあたり、これは本邦、欧米を含めた全体の約33%である。

Abbas らの報告によると臨床的特徴として診断時、平均年齢65歳と比較的若く、その内74%が stage D2 であった。予後は悪く平均生存期間は約17カ月である²⁾。診断に関して PSA は全体の約25%でのみ上昇を認め、有用なマーカーとならない³⁾。自験例においても PSA は経過中、感度以下だった。

免疫組織学的特徴として、PSA, androgen receptor は陰性であり、NSE, chromogranin A で陽性を示す

PSA が高値であり、免疫染色において PSA 陽性 NSE, chromogranin A 陰性であっても、組織像のみで小細胞癌として報告されている症例もあるが、現在では小細胞癌と区別して undifferentiated adenocarcinoma with small cell feature として分類している報告もある⁴⁾

治療に関しては、前立腺腺癌に一般的に用いられる内分泌療法は無効である。中には肺小細胞癌に準じた化学療法 (vincristin, doxorubicin, cyclophosphamide or etoposide, cisplatin) で CR 10%, PR 52% という結果を得たという報告もあるが⁵⁾、効果は定まっていない。

前立腺小細胞癌の発生については3つの説がある。すなわち小細胞癌が内分泌顆粒を有し分泌機能を有するものがあることや前立腺組織中に neuroendocrine cell が存在し、また前立腺癌の約47%にも同様の組織を認めたとの報告もあることから neuroendocrine cell が悪性化することにより小細胞癌が発生するとの説^{2,4,6)}がある。次に前立腺小細胞癌は約40%が腺癌と混在しており、約33%が前立腺腺癌の治療経過中に発生している。また、腺癌から小細胞癌への移行像を示すものもあり腺癌の脱分化により発生するとの説がある^{2,4)}。最後に multipotential prostatic epithelial stem cell より発生するとの説^{2,4)}であるが、自験例においては、初発時腺癌だけであったものが転移巣を含めすべて小細胞癌に置き換わっていたことから、前立腺より生じた小細胞癌が急速に全身に進展したものと考えられ、この説を支持するものと思われる。

今回の症例では、内分泌療法後の経過中に PSA は常に感度以下であった。前立腺腺癌の経過観察中に PSA 低値のまま再燃様症状をきたした場合は小細胞癌の可能性を考慮すべきである。

結 語

前立腺腺癌の内分泌療法中に発症した前立腺小細胞

癌の1例を経験した。

なお、本症例の要旨は第170回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) 橋本義孝, 木村 剛, 坪井成美, ほか: 前立腺小細胞癌の1例. 泌尿紀要 **46**: 425-427, 2000
- 2) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. Urology **46**: 617-630, 1995
- 3) 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
- 4) Helpap B and Kollermann J: Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features. Virchows Arch **434**: 385-391, 1999
- 5) Amato RJ, Logothetis CJ, Halltman R, et al.: Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J Urol **147**: 935-937, 1992
- 6) di Sant' Agnese PA and de Mesy Jensen KL: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Hum Pathol **18**: 849-856, 1987

(Received on January 4, 2001)

(Accepted on March 14, 2001)