

前立腺癌に対するホルモン療法中に 異所性 ACTH 症候群を発症した 1 例

関井 洋輔¹, 吉永 光宏¹, 中川 勝弘¹
岸川 英史¹, 岡 一雅², 西村 憲二¹
¹県立西宮病院泌尿器科, ²県立西宮病院病理科

DEVELOPMENT OF ECTOPIC ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE SYNDROME IN A PATIENT WITH PROSTATE CANCER DURING COMBINED ANDROGEN BLOCKADE THERAPY

Yosuke SEKII¹, Mitsuhiro YOSHINAGA¹, Masahiro NAKAGAWA¹,
Hidefumi KISHIKAWA¹, Kazumasa OKA² and Kenji NISHIMURA¹

¹The Department of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

²The Department of Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

A 74-year old man presented to us with difficulty urinating. The laboratory examinations revealed an elevated prostate-specific antigen (PSA) level. A prostate biopsy revealed prostate adenocarcinoma. The computed tomography scan showed metastasis to lymph nodes in the pelvic cavity and both adrenal glands. Combined androgen blockade therapy was started, and PSA levels began to decrease gradually. However, 2 months later, he was hospitalized for treatment of cellulitis and was found to have hypertension, hyperglycemia, and hypokalemia. Endocrinological studies showed elevated serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and serum and urinary cortisol levels. The plasma cortisol level was not reduced by either the 1 mg or 8 mg dexamethasone suppression test, and the plasma cortisol and ACTH levels did not respond to the corticotropin-releasing hormone test. Computed tomography indicated increased metastasis, and endocrinological studies and other examinations suggested a diagnosis of ectopic ACTH syndrome. Combined androgen blockade therapy was continued, and inhibitors of adrenocortical synthesis were also administered. However, 16 weeks later, he died of prostate cancer. On autopsy, the histological examination revealed small cell carcinoma in the prostate and adrenal glands and other sites of metastasis, while immunohistochemistry findings revealed that the tumors in the prostate and adrenal glands were strongly positive for ACTH.

(Hinyokika Kyo 64: 175-179, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_4_175)

Key words: Prostate cancer, Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome

緒 言

異所性 ACTH 症候群は非下垂体由来の腫瘍からの ACTH 分泌異常を来す症候群であり、肺癌などによるものが多い¹⁾。前立腺原発の異所性 ACTH 症候群は本邦においては1992年に与那嶺ら²⁾によって初めて報告され、欧米においても散発的に報告がある程度できわめて稀である³⁾。今回われわれは前立腺癌に対するホルモン療法中に異所性 ACTH 症候群を発症した1例を経験したので、剖検所見と併せ、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 74歳, 男性
主 訴 : 排尿困難
既往歴 : 特記事項なし

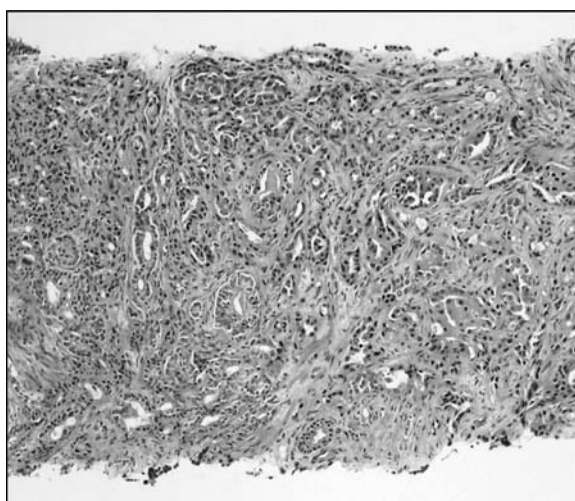


Fig. 1. Microscopic image of hematoxylin and eosin staining showing adenocarcinoma of the prostate.

現病歴：2014年8月排尿困難があり近医を受診，PSA 110 ng/ml と高値であることから当院へ紹介された。同年11月に前立腺生検を施行し，病理組織学的所見は adenocarcinoma グリソンスコア 4+5 であった (Fig. 1)。全身検索により骨盤リンパ節転移および両側副腎転移 (Fig. 2) があり，cT3bN1M1 の前立腺癌と診断した。複合アンドロゲン遮断療法を開始し，PSA は低下傾向であったが2015年1月左下肢の蜂窩織炎で入院した。

初診時現症：血圧 130/86 mmHg，明らかな身体所見なし

初診時血液生化学検査：WBC 6,500/ μ l, RBC 3.50×10^6 / μ l, Hb 12.8 g/dl, Plt 2.20×10^5 / μ l, Na 142 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Glu 130 mg/dl

入院時現症：血圧 163/92 mmHg, 脈拍73/分, 体温 37.2°C, 酸素飽和度：98%

中心性肥満なし。赤色皮膚線条なし。左下肢に発赤，浮腫あり。

入院時血液生化学検査：WBC 8,800/ μ l, RBC 4.60×10^6 / μ l, Hb 14.8 g/dl, Hct 44.5%, Plt $1.83 \times$

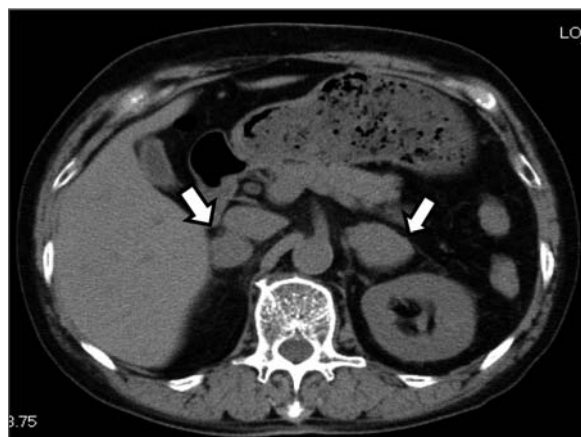


Fig. 2. Computed tomography scan showing metastasis to both adrenal glands before combined androgen blockade therapy was started (arrows indicate the mass).

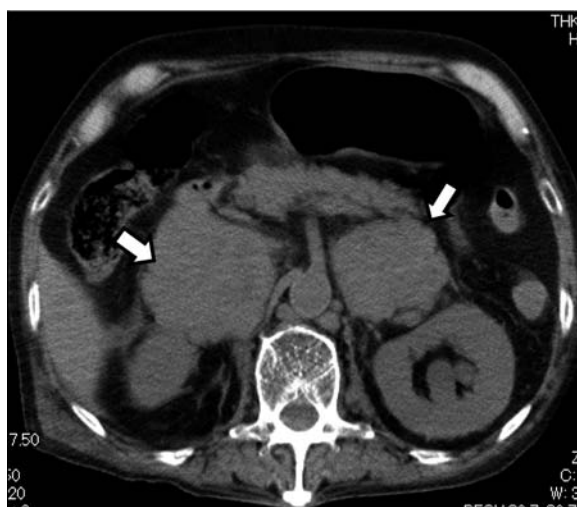


Fig. 3. Computed tomography scan showing enlarged adrenal glands with metastases when the patient was hospitalized (arrows indicate the mass).

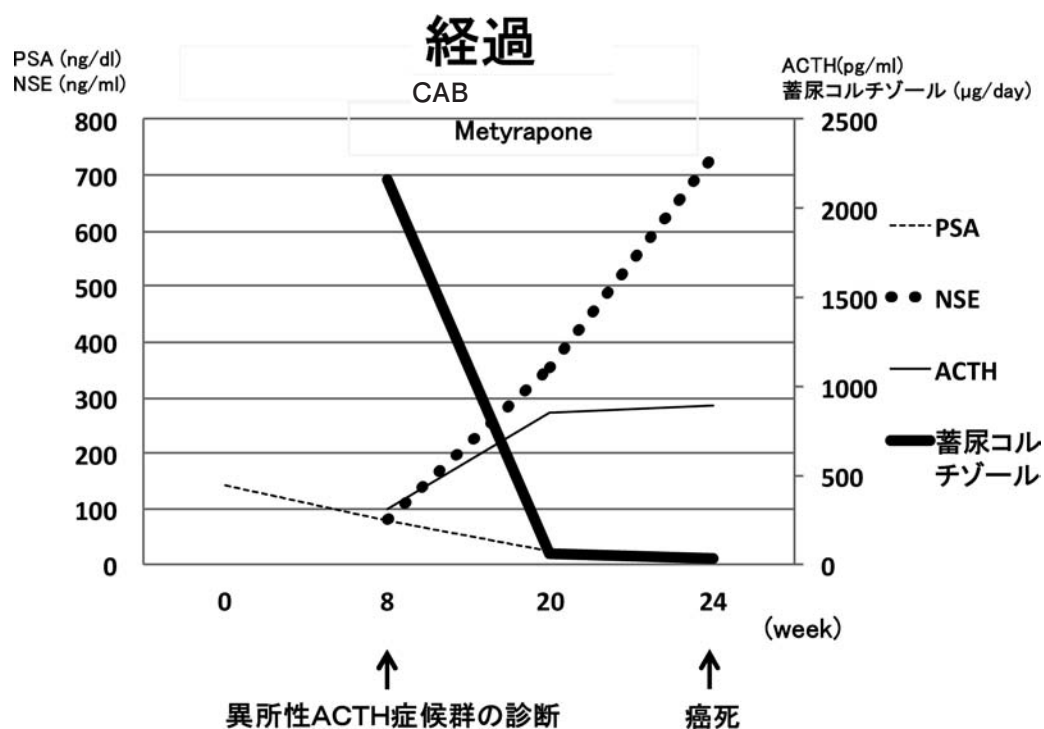


Fig. 4. Clinical course of the present patient. CAB: combined androgen blockade therapy, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, PSA: prostate-specific antigen, NSE: neuron-specific enolase.

$10^5/\mu\text{l}$, Na 147 mEq/l, K 2.5 mEq/l, Cl 98 mEq/l, Glu 311 mg/dl, HbA1c 8.9%, T-Bil 0.5 mg/dl, ALB 2.5 g/dl, AST 33 U/l, ALT 42 U/l, LDH 645 U/l, CPK 126 U/l, BUN 22 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl, CRP 7.54 mg/dl, (腫瘍マーカー) PSA 76.8 ng/dl, NSE 80.4 ng/ml (0~16.3 ng/ml), CA19-9 42.6 U/ml (0~40 U/ml), (内分泌学的検査) 血中コルチゾール 52.4 $\mu\text{g/dl}$ (4.0~23.3), 尿中コルチゾール 1,250 $\mu\text{g/day}$ (26.7~187.0), 血中 ACTH 263 pg/ml (>5.0)

デキサメタゾン抑制試験：血中コルチゾール 52.4~52.8~56.9 $\mu\text{g/dl}$ (投与前-0.5 mg 投与後-8 mg 投与後), CRH 負荷試験：血中 ACTH 266-236-212-211 pg/ml, 血中コルチゾール 23.8-23.8-23.5-23.7 (投与前-30分後-60分後-90分後)

画像所見：全身単純 CT：骨盤リンパ節および両側副腎転移は増大傾向であった (Fig. 3).

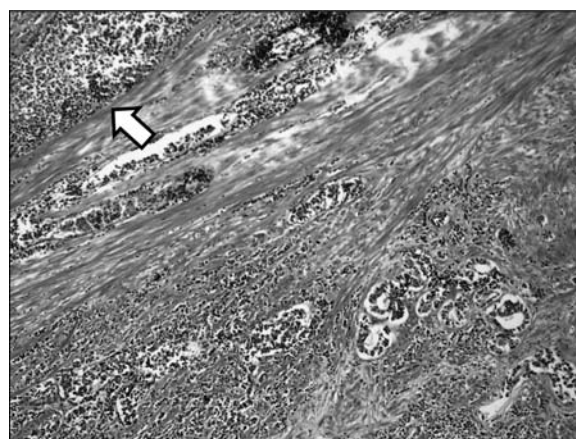
経過：入院時に高血圧, 高血糖, 低カリウム血症を示したことから Cushing 症候群を疑い精査を開始した. 血中, 尿中コルチゾール, 血中 ACTH は高値で, デキサメタゾン抑制試験, CRH 負荷試験で無反応であったことから異所性 ACTH 症候群と診断した. 前立腺癌の小細胞癌化と考え, 化学療法の施行について説明するも同意は得られず, 外科的加療も前立腺癌の多発転移があり全身状態が PS2 と悪く困難と考え, 複合アンドロゲン遮断療法の継続および高コルチゾール血症の改善のため metyrapone による治療を行った. その後, PSA, 高コルチゾール血症, 血糖値の改善はみられたが, NSEは著明に増加し, 前立腺癌による全身状態の悪化を認め, 2015年5月癌死した (Fig. 4).

その後, 家族同意の元, 剖検を施行した.

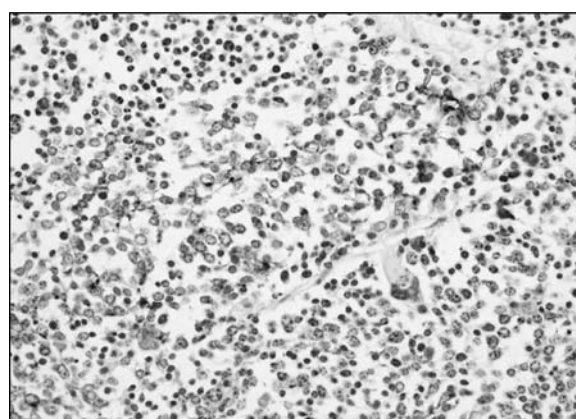
(剖検の最終診断) 前立腺：腺癌および多数の小細胞癌が存在し (Fig. 5A), 小細胞癌の部位において ACTH 染色は陽性.

副腎, 肝臓, 骨盤リンパ節, 気管支リンパ節, 傍大動脈リンパ節に小細胞癌の像を認めた. 副腎転移巣は ACTH 染色陽性であった (Fig. 5B).

前立腺生検時の標本においても chromogranin A, ACTH も陰性であり, 小細胞癌の部分は認められなかった.



A



B

Fig. 5. A. Microscopic image of hematoxylin and eosin HE staining showing small cell carcinoma of the prostate (arrows indicate small cell carcinoma). B. Immunohistochemistry findings revealing that the prostate with small cell carcinoma and adrenal glands were strongly positive for adrenocorticotrophic hormone.

考 察

異所性 ACTH 症候群は非下垂体由来の腫瘍からの ACTH 分泌異常を来す症候群である¹⁾. 本邦での 1997年の Cushing 症候群の全国推定患者数は1,250人であり, ACTH 依存性は半数以下, cushing 病は 36%, 異所性 ACTH 症候群は3.6%であり異所性 ACTH 症候群は比較的稀である⁴⁾.

本邦における異所性 ACTH 症候群の組織型は肺癌

Table 1. Summary of 4 reported cases of prostate carcinoma with ectopic ACTH syndrome in Japan

著者	報告年	年齢	iPSA	前立腺癌の治療開始から発症までの期間	ACTH	治療	発症後転帰
与那嶺 ¹⁾ ら	1992	67	7.4	0 カ月	200	去勢術	2 週間癌死
Kataoka ⁵⁾ ら	2007	78	29.5	36 カ月	181	CAB Metyrapone	癌死
山本 ⁶⁾ ら	2009	75	不明	36 カ月	252	CAB Trilostane	感染で死亡
自験例	2015	74	110	2 カ月	263	CAB Metyrapone	16週間癌死

CAB: combined androgen blockade therapy, ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

が49%と最も多く、カルチノイドが15.7%と続き以下、悪性上皮性胸腺腫が9.8%、腭ラ氏島腫が5.9%、甲状腺髄様癌が5.9%、褐色細胞腫が2.0%と続く⁵⁾。われわれが調べる限りで前立腺癌による異所性 ACTH 症候群の症例は自験例を含め4例 (Table 1) のみでありきわめて稀である。

本邦報告4例では好発年齢は70歳前後であり、iPSA は7.4 から110までと様々であり、前立腺癌の治療開始から発症までの期間も0カ月から36カ月までと様々であった。

症状はコルチゾール過剰分泌に伴う特異的症候を呈する。カルチノイドなど進行の遅い腫瘍では満月様顔貌、中心性肥満を示す一方、肺癌や前立腺小細胞癌など進行の早い腫瘍では高血圧、高血糖、低K血症を呈することが多いとされ⁷⁾、本症例でも高血圧、高血糖、低K血症を示し、満月様顔貌などは呈さなかった。

診断はデキサメタゾン抑制試験、CRH 負荷試験でコルチゾールが無反応であることから行う。局所診断は一般的にCTなどで行うことが多いが、肺カルチノイドなど腫瘍が小さいものでは、画像診断の発達にも関わらず発見されないこともあり、ヘリカルCT、FDG-PET、静脈サンプリングにより腫瘍の局所診断をしえたとの報告もある⁸⁾。本症例では画像所見および臨床的経過より前立腺および副腎などの転移巣よりACTHが産生されているものと診断した。

治療は原発巣および転移巣の外科的切除術、多剤併用化学療法などが挙げられるが、異所性 ACTH 症候群を呈する前立腺小細胞癌は非常に進行が早く⁹⁾、上記治療では治癒は困難であると考えられる。本邦の報告4例においても治療は原発巣の外科的切除や多剤併用化学療法は施行されておらず、去勢術またはホルモン療法であった (Table 1)。高コルチゾール血症による易感染性、高血圧などの合併症を防ぐ必要があり、octreotide, trilostane, metyrapone, mitotane, ketoconazoleなどが用いられる¹⁰⁾。Table 1で使用されたtrilostaneは3 β hydroxylase 阻害薬であり、コルチゾールの抑制の一方でACTHは横ばいから上昇することが予想される。また、metyraponeは11 β -hydroxylase 阻害薬でありコルチゾールの抑制のみならずACTHを低下させ、高コルチゾール血症に対し約85%の有効率を有するといわれる¹¹⁾。本邦報告の4例では高コルチゾール血症に対する治療はtrilostaneが1例、metyraponeが2例であった。発症後の転帰はいずれも数週間で癌死しており、予後不良であることが伺える (Table 1)。

本症例において、剖検所見で前立腺および副腎に小細胞癌が認められたが、前立腺生検時の標本をレビューするも小細胞癌の部分は認められなかった。ホ

ルモン療法の治療過程で、(1) 腺癌の脱分化、(2) stem cell の悪性化、(3) neuroendocrine cell の悪性化が起こった可能性もあるが¹²⁾、2カ月という短期間での経過であり、生検時に小細胞癌の部位を穿刺できていなかった可能性も考えられる。前立腺癌の小細胞癌で産生されるホルモンとして本症例のACTH以外にADHの報告もあるが稀である¹³⁾。

前立腺癌による異所性 ACTH 症候群は予後不良であるが、早期に発見し、治療できるよう今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

結 語

前立腺癌に対するホルモン療法中に異所性 ACTH 症候群を発症した1例を経験したので報告した。

本症例は第231回日本泌尿器科学会関西地方会 (京都) で報告した。

文 献

- 1) Liddle GW, Island DP, Nicholson WE, et al.: An unexpected cause of cushing's syndrome: carcinoma that secrete "ACTH". *Trans Am Clin Climatol Assoc* **74**: 92-101, 1962
- 2) 与那嶺政智, 田中 眞, 河野 保, ほか: Cushing 症候群を呈した ACTH 産生性前立腺癌の1剖検例. *日内会誌* **81**: 107-108, 1992
- 3) Alwani RA, Neggers SJ, Van der Klift M, et al.: Cushing syndrome due to ectopic ACTH production by neuroendocrine prostate carcinoma. *Pituitary* **12**: 280-283, 2009
- 4) 厚生省特定疾患『副腎ホルモン産生異常症』調査研究班報告書. p 11, 1999
- 5) Kataoka K, Akasaka Y, Nakajima K, et al.: Cushing syndrome associated with prostatic tumor adrenocorticotrophic hormone expression after maximal androgen blockade therapy. *Int J Urol* **14**: 436-439, 2007
- 6) 山本 直, 山田美保子, 須藤裕一郎, ほか: 剖検にて診断が確定した前立腺癌による異所性 ACTH 症候群の1例. *日内会誌* **98**: 176-178, 2009
- 7) 大磯ユタカ: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体障害に関する調査研究班. 2010
- 8) Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, et al.: Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling. *Endocr J* **57**: 959-964, 2010
- 9) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 10) 須江麻里子, 吉原 彩, 松井哲平: 悪性腭神経内分泌腫瘍による異所性 ACTH 症候群の1例. *東邦医会誌* **56**: 129-135, 2009
- 11) 二川原 健, 須田俊宏: 視床下部一下垂体疾患の

- 診断基準・治療のガイドライン UPDATE クッシング病. ホルモンと臨 **49** : 1039-1045, 2001
- 12) Sun Y, Niu J and Huang J : Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res* **1** : 148-162, 2009
- 13) 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
- (Received on March 27, 2017)
(Accepted on November 27, 2017)