症 例

前立腺原発神経内分泌癌の1例

京浜予防医学研究所診断病理センター¹⁾, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院病理部²⁾

帝京大学医学部附属溝口病院臨床病理科³⁾

森 裕二¹⁾ 品川 俊人²⁾ 木村 文一¹⁾ 鈴木 文子¹⁾

南出めぐみ¹⁾ 吉元 真³⁾ 水口 國雄³⁾

背景: 前立腺のまれな腫瘍である神経内分泌癌: Neuroendocrine carcinoma (以下 NEC) を経験したので報告する。

症例: 患者は78歳, 男性, 頻尿を主訴に来院した。前立腺針穿刺組織検査で高分化腺癌が認められた。尿細胞診においても腺癌を疑う異型細胞がみられた。治療を開始し経過観察を行った。その後尿細胞診では異型細胞の出現は認められなかったが, 3年5ヵ月後に排尿困難を訴え TUR を施行, 組織学的に一部腺癌を含む NEC が認められた。ほぼ同時に施行された尿細胞診では腺癌由来の細胞は認められなかったが, 小型で N/C 比が高く, クロマチンの増量した裸核状異型細胞が小集塊, 孤立散在性, また一部ではインディアンファイル状配列を呈して認められ, NEC 由来の腫瘍細胞と診断した。免疫組織化学的に NEC は neuron specific enolase (NSE), synaptophysin, chromogranin A が陽性であり, 腺癌部分では prostatic specific antigen (PSA), prostatic acid phosphatase (PAP) が陽性であった。

結論: 尿細胞診スクリーニングにあたっては腺癌の既往歴を有しても NEC 細胞が出現する可能性のあることを考慮することが重要と思われた。

Key words: Prostate—Urinary cytology—Adenocarcinoma—Neuroendocrine carcinoma—Case report

I. はじめに

前立腺原発 NEC は前立腺悪性腫瘍に占める発生頻

A case of neuroendocrine carcinoma of the prostate

Yuji MORI¹⁾, C.T., I.A.C., Toshihito SHINAGAWA²⁾, M.D.,
Fumikazu KIMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Ayako SUZUKI¹⁾, C.T.,
I.A.C., Megumi MINAMIDE¹⁾, C.T., I.A.C., Makoto YOSHIMOTO³⁾, C.T., I.A.C., Kunio MIZUGUCHI³⁾, M.D.

¹⁾Diagnostic Pathology Center, Keihin Medical Laboratory

²⁾Division of Pathology, St. Marianna University, Yokohama Seibu Hospital

³⁾Department of Clinical Pathology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine

論文別刷請求先 〒211-0042 川崎市中原区下新城1の13の

15 京浜予防医学研究所診断病理センター 森 裕二

平成12年7月10日受付

平成12年11月2日受理

度が約1%とまれであり, 細胞診に関する報告は少ない。われわれは自然尿中に腺癌を疑う異型細胞を見出し, 以来, 自然尿細胞診において経過観察を行い3年5ヵ月後に NEC 細胞の出現を認めた症例を経験したので, 細胞像, 組織像, 免疫組織化学的所見およびその組織発生について報告する。

II. 症 例

患 者: 78歳, 男性

主 訴: 頻尿

既往歴: 特になし

現病歴: 1994年12月, 頻尿のため泌尿器科を受診。直腸診より石様硬の前立腺を触知し, 前立腺癌が疑われた。

経過: 1994年12月, 血中のPSAが高値のため前立腺針生検を施行し, 組織学的に高分化腺癌が認められた(この時点では転移巣は認められていない). リン酸ジエチルベストロール500mgを2週間投与し, その後LH-RHアナログ+フルタマイドで治療を行い, 外来(尿細胞診を含む)で経過観察を続けていた. 1998年5月, 初回の針生検から3年5ヵ月後, 排尿困難を訴えたため, 膀胱鏡にて精査したところ, 非乳頭状の腫瘍が前立腺から膀胱に至るまで認められたことより, TURを施行した. 組織学的に一部腺癌を含むNECの像が認められた. また尿細胞診においても裸核状異型細胞がみられNECと診断された. 治療はホルモンとドキシフルリジン600mgの内服薬にて行った. 1999年3月, 初回生検から4年3ヵ月後, 後腹膜リンパ節転移を認め, その後同年11月には傍大動脈リンパ節, 仙骨と第5腰椎の骨転移, さらに転移巣の増大がみられた. 血清腫瘍マーカー値はPSA 36.6 ng/ml, neuron specific enolase (NSE)

160.6 ng/mlと高値であった. また, 右下肢のしびれ, 筋力低下に対して1999年11月~12月, 放射線照射(48 Gy)を行ったが, その後も症状は改善せずNEC発見から23ヵ月後の2000年4月に永眠された.

III. 細胞所見

受診初回の自然尿: 炎症性背景に腺房状集塊および散在する円柱状異型細胞が少数認められた. 個々の異型細胞は細胞質が広く, ライトグリーンに淡染し, 泡沫状であった. 核は偏在性, クロマチン増量し, 明瞭な核小体を認めた(Photo. 1). 以上の所見より前立腺癌を疑う腺系異型細胞と診断した.

経過観察中: 初回より3年5ヵ月にわたり計26回の尿細胞診を行ったが, 異型細胞は認められず, 非腫瘍性細胞のみみられた.

排尿困難後の自然尿: 出血性背景に小型腫瘍細胞が散在性または不規則重積性集塊として多数認められた(Photo. 2). 個々の異型細胞は細胞質がほとんどみられず, N/C比は著しく高く, 裸核状であった. 核は円形~不整形, 大小不同を呈し, クロマチンは細顆粒状増量あるいは濃縮状で核縁は薄く, 小型核小体が目立つものもみられた. 特徴的な所見としてpair cellやインディアンファイル状配列(Photo. 3)が認められ, NECを強く疑うと診断した.

IV. 病理組織所見

初回の針生検像: 極性の乱れた立方状ないし円柱状細胞から成る腺房構造を呈す高分化型腺癌の増生が認

Photo. 1 Urinary cytology showed suspected adenocarcinoma cells (a, b) (a, b: Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 2 Naked small tumor cells scattered and occasionally forming small clusters (Pap. stain, $\times 20$).

Photo. 3 Single-file (Indian-file) arrangements and nuclear molding of tumor cells (a, b) (a, b: Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 4 Well-differentiated adenocarcinoma of the prostate determined by needle biopsy (H-E stain, $\times 10$).

Photo. 5 Neuroendocrine carcinoma of the prostate by TUR (H-E stain, $\times 20$).

Photo. 6 NEC cells positive for (a) NSE, (b) synaptophysin, and (c) chromogranin A (a : NSE stain, $\times 20$, b : synaptophysin stain, $\times 20$, c : chromogranin A stain, $\times 20$).

められた (Photo. 4)。免疫組織化学的に PSA, PAP は陽性であった。

排尿困難後の TUR 像：壊死巣や出血巣が拡がり、高分化～低分化型腺癌と伴に一部にやや紡錘状の細胞

を認めたが、主体は小円形細胞の充実性増殖を呈す NEC 像であった (Photo. 5)。免疫組織化学的に NEC は NSE, synaptophysin, chromogranin A は陽性 (Photo. 6) であり、腺癌部分では PSA (Photo. 7),

Photo. 7 Well-differentiated adenocarcinoma of the prostate (a) by TUR, and (b) positive for PSA (a: H-E stain, $\times 10$, b: PSA stain, $\times 10$).

PAPが陽性であった。腺癌部とNEC部の間には互いに密に混在し、移行を思わせる像がみられた。

V. 考 察

前立腺原発のNECは1977年Wenkらがはじめて報告したまれな腫瘍であり¹⁾、予後が悪く平均生存期間は7～17ヵ月という報告がされている^{2,3)}。本邦の「前立腺癌取扱規約」ではまれな腺癌の1型に分類され、いわゆる小細胞癌に相当し、形態学的にも肺小細胞癌と同様の像を呈する。

前立腺悪性腫瘍に占めるNECの割合は規約分類のその他の腫瘍の項に含まれるcarcinoid様腫瘍とともに神経内分泌腫瘍として一括されており、約1%を占める。一方、通常の前立腺癌においてその一部にcarcinoid様あるいはsmall cell carcinoma様の像を認めることはまれではなく、10～50%にみられると報告されている⁴⁻⁶⁾。しかし、腫瘍細胞の50%以上が神経内分泌分化を呈し巣状増殖する例はまれであり、本症例もこれに相当すると考えられる。

NECの発生起源としてはさまざまな考えがなされてきたが、DNES (diffuse neuroendocrine system)⁷⁾を構成する神経内分泌細胞由来が挙げられる。前立腺組織において神経内分泌細胞は腺上皮に介在して散在

性に認められ、その働きとして産生ペプチドがオートクリン・パラクリン的に前立腺上皮の増殖制御にあずかっている可能性が示唆されている⁸⁾。これら正常組織に存在する神経内分泌細胞が直接悪性化する考え¹⁾と、一方、腺癌細胞などが増殖する過程で多分化能異方向へ分化し、NECへと変貌を遂げる考え^{2,9)}がなされているが、現在まで症例数も少ないこともあり詳細な点は未だ解明されておらず、今後遺伝子レベルなどさまざまな検討が望まれている。しかし、最近の知見としては神経内分泌細胞には通常分裂像がみられず終末分化細胞とみなされ、後者の説にあたる腺癌の終末進行期と考えられている⁹⁾。

本症例は腺癌確認後3年5ヵ月という比較的長期間経過したあとにNECの発現をみている。文献的にはNECの予後はきわめて悪いとされており、予後の点から考えると当初は腺癌のみの腫瘍であったが、その後NECへ分化し、急速に増殖したものと思われた。腺癌の治療後、尿細胞診において経過観察を定期的に行っていたにもかかわらず、排尿困難となるまでNEC細胞の発見に至らなかったのは、当初のホルモン療法により腺癌が退縮し、尿中に異型細胞が出現しなくなったためと考えられた。また、腺癌からNECへの分化が発現し増殖しても、その後尿中に認められなかったのは深部方向への浸潤のために腫瘍細胞が出現しなかったものと思われた。Tetuら¹⁰⁾はNECの臨床症状として比較的急激に出現する排尿困難が多くの例でみられることを確認しており、本症例においても腫瘍増殖能の速いことがうかがわれた。また、通常は転移も早期からみられ、NEC発見時には遠隔転移、特に骨転移をきたしている例が多く、予後は不良とされている。本症例ではNECと診断された10ヵ月後の時点で後腹膜への転移巣を認め、さらに18ヵ月後には仙骨と第5腰椎の骨転移を認めている。すなわち、この点からも初回の針生検時より腺癌とともにNECが同時に存在していた可能性もあるが、その後腺癌からNECへの分化増殖が進んだ可能性が高いと考えられた。組織学的には腺癌部とNEC部が互いに密に混在してみられたが、これが真の移行なのか単なる混在なのかは厳密には確定し得なかった。

腺癌とNECを合併する例は病理組織学的に前記のように10～50%に合併するとの報告⁴⁻⁶⁾もあり珍しくないと思われるが、これまでに尿細胞診で確認されたという症例は少ない。これはNEC細胞が尿中出现しにくいのか、出現しても腺癌にのみ注目して発見に

至っていない例があるものと考えられる。また細胞診検査において、自然尿は一般的に浸透圧の物理的な問題や尿という環境自体により細胞変性を生じやすく、NEC細胞が認められてもリンパ球との鑑別で正しい診断が困難になるためと思われた。本症例でも核クロマチン構造のはっきりしたもの、あるいはインディアンプルファイル状配列が明確なものはNECと診断しやすかったが、視野によっては核濃縮した変性細胞がみられ、散在性、集簇性に関わらずクロマチン構造および細胞配列は不明瞭であることより変性したリンパ球との鑑別は困難であった。また、変性した少数のNEC細胞しか標本上に出現しなかった場合、正確な診断は困難であろうと考えられた。逆に純粋型のNECの場合には細胞量が多いことから診断は比較的容易になると思われる。

尿細胞診スクリーニングにあたっては常にNEC細胞が出現する可能性があることを考慮するとともに、通常の腺癌のfollow up中においても癌細胞の多分化能異方向への分化を意識して臨むことが重要と思われた。

本症例の要旨は、第38回日本臨床細胞学会秋期大会（名古屋）にて発表した。

Abstract

Background : Neuroendocrine carcinoma (NEC) of the prostate is rare, with the few cases known found by urinary cytology.

Case : A 78-year-old man with pollakiuria was found to have well differentiated adenocarcinoma of the prostate by needle biopsy. Urinary cytology at that time suggested probable adenocarcinoma cells. After 3 years and 5 months, the patient underwent (TUR) due to dysuria. Histologically, tumor cells revealed NEC features with an adenocarcinoma component. Postoperative urinary cytology exhibited exclusively small cells with naked nuclei, scattered and occasionally forming small clusters arranged in single file. Tumor cells featured a high N/C ratio, hyperchromatic nuclei, and scanty cytoplasm. Immunohistochemically, NEC tumor cells were positive for neuron-specific enolase, synaptophysin, and chromogranin A. Adenocarcinoma cells were positive for prostatic-specific antigen and prostatic acid

phosphatase.

Conclusion : In the daily screening of urine cytology in prostatic adenocarcinoma follow-up, it is important to remember that even typical adenocarcinoma may undergo NEC differentiation.

文 献

- 1) Wenk, R.E., Bhagavan, B.S., Levy, R., Miller, D., Weisburger, W. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma and marked hypernatremia. *Cancer* 1977 ; 40 : 773~778.
- 2) Ro, J.Y., Tetu, B., Ayala, A.G., Ordóñez, N.G. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987 ; 59 : 977~982.
- 3) Oesterling, J.E., Hauzeur, C.G., Farrow, G.M. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate : A clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J. Urol.* 1992 ; 147 : 804~807.
- 4) di Sant'Agnese, P.A., de Mesy Jensen, K.L., Churukian, C.J. Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985 ; 109 : 607~612.
- 5) di Sant'Agnese, P.A., Cockett, A.T.K. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 1996 ; 78 : 357~361.
- 6) di Sant'Agnese, P.A. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma : A review of morphologic aspects. *Urology suppl* 5 A 1998 ; 51 : 121~124.
- 7) Pearse, A. The diffuse neuroendocrine system : an extension of the APUD concept. Taylor, S. ed. *Endocrinology*, London : Heinemann, 1972 ; 145.
- 8) di Sant'Agnese, P.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Cancer* 1995 ; 75 : 1850~1859.
- 9) Schron, D.S., Gipson, T., Mendelsohn, G. The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate. An immunohistochemical study. *Cancer* 1984 ; 53 : 2478~2480.
- 10) Tetu, B., Ro, J.Y., Ayala, A.G., Johnson, D.E., Logothetis, C.J., Ordóñez, N.G. Small cell carcinoma of the prostate. I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987 ; 59 : 1803~1809.