前立腺乳頭状腺癌の臨床的検討

徳島大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒川一男教授）

香川 征 藤沢 明彦 上間 健造

滝川 浩 黒川 一男

徳島大学医学部第一病理学教室（主任：桧沢一夫教授）

佐 野 寿 昭

小松島赤十字病院泌尿器科（部長：桜井紀嗣）

桜 井 紀 嗣

PAPILLARY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE

Susumu Kagawa, Akihiko Fujisawa, Kenzo Uema, Hiroshi Takigawa and Kazuo Kurokawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. K. Kurokawa)

Toshiaki Sano

Department of 1st Pathology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. K. Hizawa)

Noritsugu Sakurai

Department of Urology, Komatsushima Red Cross Hospital

(Director: N. Sakurai)

Five cases of papillary adenocarcinomas of the prostate were studied for the clinical features, histologic characteristics and immunohistochemical nature of prostatic specific antigen, and one case of them was studied by electron microscopy.

Our results, as well as those presented previously, demonstrate the prostatic origin of this tumor, and these lesions should be called "Prostatic ductal adenocarcinoma with endometrioid features". In accordance with the observations of other authors, antiandrogen therapy for these patients was considered justifiable.

要旨：5例の前立腺乳頭状腺癌について臨床所見，組織学的所見，前立腺特異抗原（PSA）に対する免疫組織学的所見について検討し，うち1例においては電顕的所見も検討した。

PSAは全例に染色され，これらの乳頭状腺癌は前立腺由来であることが判明し Endometrial carcinoma of prostate と呼称するのは適当でなく，Zaloudek らの Prostatic ductal adenocarcinoma with endometrioid feature とよぶのがより適切であると思われた。また治療に関しては抗男性ホルモンによる治療も有効であり，通常の前立腺癌と同じ治療法でよいと思われた。

はじめに

前立腺乳頭状腺癌は1967年 Melicow と Pachter¹⁾により，乳頭状に増殖し，その形態が子宮内膜腺癌と類似することから男性子宮由来の "Endometrial carcinoma of prostatic utricle" として報告された。そのためこのような前立腺乳頭状腺癌の治療には，抗男性ホルモン療法は禁忌とされた。しかし，その後前立腺

乳頭状腺癌にも男性子宮由来ではなく前立腺小管由来のものがあるとする報告が多くみられるようになった²⁾³⁾。

今回，われわれは前立腺乳頭状腺癌と診断された5例について，その臨床経過と前立腺特異抗原に対する免疫組織学的検討ならびに電顕的検討を行い，診断，治療について文献的考察を行った。

表 1 乳頭状腺癌の臨床所見

Case	主訴	尿道造影 (前立腺部尿道)	Acid-P PAP	生検	直腸診	Acinar type の 合 併	治 療	予 後
1. S. O. 72y.	肉眼的 血尿	不規則	正常	BPH	BPH	—	Retro+ホルモン +放射線	骨転移にて 死亡(3y. 3m.)
2. M. K. 76y.	肉眼的 血尿	延長・前傾	正常	施行せず	BPH	+ 低分化型腺癌	Supra+放射線	骨転移にて 死亡(1y. 8m.)
3. Y. A. 80y.	肉眼的 血尿	延長・前傾 壁不整	正常	乳頭腺癌	硬結(+)	+ 高分化型腺癌	TUR+ホルモン +放射線	生存(3y.)
4. S. J. 78y.	尿 閉	狭小化 硬 化	正常	施行せず	BPH	—	Supra+ホルモン	不 明
5. H. O. 55y.	排尿困難	陰影欠損	正常	乳頭腺癌	硬結(+)	+ 低分化型腺癌	TUR+ホルモン	生存(6m.)

対象と方法

対象症例は 5 例で、年齢は55歳～80歳(平均72.2歳)である。

免疫組織学的検討は Peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法にて Prostate-specific antigen (PSA) の染色性を DAKO PAP KIT_{TM}を用い検討した。パラフィン切片を脱パラ後、内因性ペルオキシターゼを阻止し、swine serum で非特異的染色を減少させた。ついで抗ヒト PSA 抗体と20分間インキュベーション、その後抗ラビット Swine antiserum と30分 インキュベーション、ついで Peroxidaserabbit antihorseradish Peroxidase complex と30分インキュベーションし、Diaminobenzidine にて発色させ、ヘマトキシリンにて染色を行った。また、5 例中 1 例に電顕的観察を行った。

結 果

1) 臨床所見 (表 1)

主訴は 5 例中 3 例が肉眼的血尿で 1 例が尿閉、1 例が排尿困難であり、尿道造影では 1 例を除き前立腺部尿道の硬化、下規則、陰影欠損像等を認めた。総酸性フォスファターゼあるいは、前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) は全例正常であった。直腸診では 5 例中 2 例に硬結を認め、生検は硬結をふれた 2 例を含む 3 例に行われ 1 例は BPH、硬結をふれた 2 例は、乳頭状腺癌の診断であった。術前診断は BPH が 3 例、前立腺癌 2 例であった。治療として全例に手術が行われ、抗男性ホルモン療法は 4 例に、放射線療法(5,000rads)が 3 例に行われていた。手術の内訳は TUR-P 2 例、恥骨上式前立腺摘出術 2 例、恥骨後式前立腺摘出術 1 例であった。抗男性ホルモン療法は diethylstilbestorol diphosphate, chrolmadinone acetate, estramustine phosphate が投与されていた。

図 1 Case 2. 広く明るい細胞質と比較的異型性の強い核からなる腫瘍細胞が一層に配列しており刷子縁は認められない。(H.E 染色, ×200)

予後は 5 例中 2 例がそれぞれ39カ月、20カ月で骨転移のため死亡、2 例は術後36カ月、6 カ月の現在転移等の徴候はなく生存、1 例は不明であった。

2) 組織学的所見

a) H.E. 染色

5 症例とも主な組織構築は乳頭状増殖を呈する腺癌であり、このうち Case 2, 3, 5の 3 例で acinar type の癌が併存し Case 2, 5は低分化、Case 3では高分化腺癌であった。

乳頭状腺癌の組織所見として Case 2のごとく広く明るい細胞質と比較的異型性の強い核からなる腫瘍細胞が一層に配列しており刷子縁は認めないものと (図 1), Case 4のごとく暗い好塩基性の細胞質と大きさのよく似た核をもつ腫瘍細胞が多層になって配列し刷子縁が観察されるもの(図 2)に大別され、Case 1と Case 5は前者の所見に類似し、Case 3は後者の所見に類似し

ていたが刷子縁は認めなかった。

b) PSA 免疫染色 (図3)

すべての症例において乳頭状腺癌の部分に PSA 陽性像を認めたがその程度は各症例で差が認められた。また陽性細胞と陰性細胞が混在していた。

c) 電顕所見 (図4)

図2 Case 4. 暗い好塩基性の細胞質と大きさのよく似た核をもつ腫瘍細胞が多層になって配列し刷子縁が観察される。(H.E 染色, $\times 200$)

リビッド, 分泌性空胞, ライソゾームを含む明るい円柱細胞で, 細胞質に多くの空胞化がみられ, さらに大きな核と明瞭なる核小体をもっていた。また暗細胞は空胞はほとんどなく比較的電子が密な細胞質をもっていた。

考 察

Melicow & Pachter¹⁾により報告された前立腺乳頭状腺癌は, その発生母地から考え, 通常の前立腺癌に

図3 Case 2. PSA がほぼ全体に染色されている。(ABC 染色, $\times 100$)

図4 リビッド, 分泌性空胞, ライソゾームを含む明るい円柱細胞で, 細胞質に多くの空胞化がみられ, さらに大きな核と明瞭なる核小体をもっている。また暗細胞は空胞はほとんどなく比較的電子が密な細胞質をもっている。(右4,000 $\times$, 左8,000 $\times$)

表 2

1) Dube の分類
Type 1 : Ordinary acinar carcinoma
Type 2 : pure ductal adenocarcinoma (Primary or secondary)
Type 3 : mixed acinar and ductal carcinoma
2) Zaloudek の分類
1. Adenocarcinoma of acinar origin.
2. Carcinoma of ductal origin.
A. Primary ductal carcinoma
B. Secondary duct adenocarcinoma
C. Ductal adenocarcinoma with endometrioid features
D. Transitional carcinoma
E. Squamous carcinoma
3. Carcinoma of undetermined origin.
A. Extensive carcinoma
B. Poorly differerentiated or undifferentiated carcinoma
C. Adenoid cystic

有効である除睾術や抗男性ホルモン療法を行うと逆効果であるとされてきた。しかし、臨床上、乳頭状腺癌と診断された症例で除睾術により前立腺の縮小をみたり、さらには転移巣の改善をみたという報告が散見されるようになり⁴⁾⁷⁾、乳頭状腺癌の origin が男性子宮であるという仮説に疑問がもたれるようになり、除睾術が有効であった症例では acinar type の癌を合併しているのではないかと推測された。しかし、Dube ら³⁾は乳頭状腺癌が前立腺小管中に in situ に存在することを確認し、さらには PSA や PAP による免疫組織学的検討からも乳頭状腺癌が前立腺由来であるという証明がなされている^{6)~8)}。また、電顕像においても、1) Well-developed glands with distinct basal lamina, 2) Luminal micro villi, 3) Large nuclei with prominent nucleoli, 4) Desmosomes, 5) Secretory droplets, 6) Lysosomes, 7) Abundant rough endoplasmic reticulum 等の所見から子宮内膜癌とは全く異なり、やはり前立腺由来と報告されている²⁾⁵⁾。その名称についても Melicow らの唱えた endometrial carcinoma of prostatic utricle に対し Zaloudek ら²⁾、Bostwick ら⁵⁾は prostatic ductal adenocarcinoma with endometrioid features あるいは endometrioid carcinoma とよぶべきであると報告しており、Walker ら⁸⁾も従来使われていた endometrial adenocarcinoma という呼称はさけるべきであるとのべ、さらに、Dube ら³⁾、Zaloudek ら²⁾はそれぞれ表 2 のような分類を提唱している。

以上のことをふまえ前立腺乳頭状腺癌の診断、治療等について文献的に検討した。

まず頻度であるが、本邦では原著として報告されているのは一条ら⁹⁾の報告以来、自験例を含め10例^{10)~13)}と少ない。しかし Dube ら³⁾は4,286例の前立腺癌を再検討し、55例 (1.3%) に purely ductal adenocarcinoma が、207例 (4.0%) に acinar type と ductal type の混合例が発見されたとしている。したがって乳頭状腺癌は前立腺癌の6.3%にみられたことになるが、精阜のみに局在する乳頭状腺癌に限るとその頻度は0.2~0.8%と報告されている。通常の前立腺癌との合併について、Walther ら⁷⁾は16例の集計のうち6例、Bostwick ら⁵⁾は13例中10例に認められたと報告しているが、本邦での10例では4例に認められている。年齢は70歳前後とされ、本邦平均も69.4歳であった。

症状は排尿困難と血尿が多く、通常の前立腺癌と比較して血尿の割合が多いのが特徴と思われる。本邦報

告例では10例中4例が肉眼的血尿であった。直腸診所見は Dube ら³⁾は acinar type の癌の合併を除いた pure ductal carcinoma のうち primay duct 由来のものでは4/8 (50%) が良性と診断されたが secodary duct 由来の47例ではわずか4例のみが良性と診断されたにすぎないと報告している。また Bostwick ら⁵⁾は13例中10例に前立腺腫大を認め、そのうち3例に硬結、5例に前立腺全体が硬く触診されたと報告している。本邦では10例中6例が BPH と診断されていた。膀胱尿道鏡では Walther ら⁷⁾は16例の集計例で精阜を含んで乳頭状腫瘍を認めるものが8例、精阜が正常で他部位に乳頭状腫瘍を認めたもの7例と報告しており、Dube ら³⁾は正常にみえるものから浸潤癌と思われるものまで様々なタイプが存在するとしている。

血清前立腺性酸性フォスファターゼに関してはほとんどが正常であり、転移例にのみ上昇するとされている。本邦例でも1例を除きすべて正常であった。鑑別診断としては前立腺の移行上皮癌、ectopic prostatic tissue、増殖性乳頭状尿道炎、inverted papilloma 等があげられる。

治療は、手術療法としては TUR-P が最も多く、放射線治療、抗男性ホルモン療法も多く行われている。Walther ら⁷⁾が集計した16例のうち男性子宮由来とした症例の報告で積極的に progesterone を投与したのは1例のみで、その症例も放射線療法を併用しているため progesterone のみの効果は不明である。予後に関

しては通常の前立腺癌と比べ良いというものからむしろ悪いとするものまでさまざまである。

Dubeらはsecondary duct adenocarcinomaで5年follow-upできた症例の33例のうち32例がestrogen治療をうけ5年生存率は24.2%であり、その予後は組織学的異型度と転移の有無によく相関したと報告している。

病理組織診断所見として一般的には小管由来は乳頭状増殖に分岐が多く、単層の高円柱上皮で被われ、細胞質はあかるく単一の核を細胞基底部にもつとされている。また男性子宮由来のそれは乳頭状増殖に分岐が少なく、数層の高円柱上皮で被われ、細胞質は暗く、大きな核を通常的位置にもつとされている³⁾¹¹⁾。われわれの症例では小管由来と思われるCase 2と子宮由来と思われるCase 5がありその他は典型的な所見はなくその両者の移行型をしめしており組織型のみで小管由来か男性子宮由来かを明確に区別することはできなかった。

前立腺乳頭状腺癌は男性子宮由来よりは前立腺小管由来のものが多く、その予後も通常の前立腺癌とほぼ同じであり、治療はacinar typeの癌と同様に扱ってもよいと思われる。さらに男性子宮はやはりestrogen dependentな組織であるという説に疑問をもつ多くの解剖学者が存在し、彼らは男性子宮上皮は早期にUrogenital sinus (ectoderm)によりおきかわっていると反論している¹⁴⁾。またBostwickは2例の正常成人男性子宮をPSA, PAPで染色し2例ともに陽性に染色されたとしている。また乳頭状腺癌のPSAの免疫組織染色において腫瘍細胞は一樣に染色されずpositive細胞とnegative細胞があり、それは腫瘍のheterogeneityを示すものと想像されている⁶⁾⁸⁾。さらに乳頭状腺癌のホルモン感受性についての報告もみあたらない。

以上のことからまだまだ不明瞭な部分が多いものの乳頭状腺癌はまずductal originと考える方が一般的であり、乳頭状腺癌の診断を得た場合、まずPSA, PAPの免疫組織染色をおこない陽性であることの証明、H.E.標本における小管内のin situ componentの存在、さらには膀胱尿道鏡にて精阜が正常なことなどの確認ができればそのstageに応じた通常の前立腺癌の治療を行うべきであると思われた。そしてBostwickらが述べている「男性子宮由来と前立腺小管由来の乳頭状癌は病理学的にも臨床学的にもならな

いと思われた」という結論にわれわれも同意したい。

文 献

- 1) Melicow, M.M. and Pachter, M.R.: Endometrial carcinoma of prostatic utricle (Uterus mesculinus). *Cancer*, 20, 1715—1722, 1967.
- 2) Zaloudek, C., Williams, J.W. and Kempson, R. L.: Endometrial adenocarcinoma of the prostate. A distinctive tumor of probable prostatic duct origin. *Cancer*, 37, 2255—2262, 1976.
- 3) Dube, V.E., Farrow, G.H. and Greene, L.F.: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *Cancer*, 32, 402—409, 1973.
- 4) Young, B.W. and Lagios, M.D.: Endometrial (Papillary) carcinoma of the prostatic utricle, Response to Orchiectomy. A case Report. *Cancer*, 32, 1293—1300, 1973.
- 5) Bostwick, D.G., Kindrachuck, R.W. and Rouse, R.V.: Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic and ultrastructural findings. *Am. J. Surg. Path.*, 9, 595—609, 1985.
- 6) Kuhajida, F.P., Gipson, T. and Mendelshon, G.: Papillary adenocarcinoma of the prostate. An immunohistochemical study. *Cancer*, 54, 1328—1332, 1984.
- 7) Walther, M.M., Nassar, V., Harruff, R.C., Mann, B.B. Jr., Finnerty, D.P. and Hewen-Lowe, K.O.: Endometrial carcinoma of the prostatic utricle: A tumor of prostatic origin. *J. Urol.*, 134, 769—773, 1985.
- 8) Walker, A.N., Mills, S.E., Fechner, R.E. and Perry, J.M.: 'Endometrial' Adenocarcinoma of the prostatic urethra arising in a villous polyp. *Arch. pathol. Lab. Med.*, 106, 624—627, 1982.
- 9) 一条貞敏, 伊達智徳, 今村 巖: 前立腺乳頭腺癌の1例. *日泌会誌*, 67, 201—204, 1976.
- 10) 福岡 洋, 出崎 彰, 北村 創: 前立腺乳頭腺癌の1例. *泌尿紀要*, 30, 663—669, 1984.
- 11) 宇山 健, 山本 洋, 森脇昭介: 前立腺乳頭腺癌の1例. *西日泌尿*, 39, 361—368, 1977.
- 12) 清水芳幸, 徳原正洋: 前立腺乳頭腺癌の1例. *西日泌尿*, 44, 113—116, 1982.
- 13) 郷司和男, 田 珠相, 浜見 学, 守殿貞夫, 斉藤博, 末光 浩: 前立腺乳頭腺癌の1例. *泌尿紀要*, 32, 113—118, 1986.
- 14) McNeal, J.E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J. Urol.*, 107, 1008—1016, 1972.
- 15) Langman, J.: *In Medical Embryology* (3rd ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, 1975, p. 181.

(1987年9月1日受理)