前立腺原発小細胞癌の1例

¹⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室

²⁾神戸大学医学部第一病理学教室

岡田 弘 龍見 昇 中野 康 後藤 章暢
江藤 弘 荒川 創一 守殿 貞夫¹⁾ 埴岡 啓介²⁾

新須磨病院泌尿器科

原 田 益 善 柯 昭 仁*

SMALL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE

Hiroshi Okada¹⁾, Noboru Tatsumi¹⁾, Yasushi Nakano¹⁾, Akinobu Gotoh¹⁾, Hiroshi Eto¹⁾,
Soichi Arakawa¹⁾, Sadao Kamidono¹⁾ and Keisuke Hanioka²⁾

Department of Urology¹⁾, First Department of Pathology²⁾, Kobe University School of Medicine

Masuyoshi Harada and Akihito Ka*

Department of Urology, Shinsuma Hospital

*Present: Hyogo Prefectural Awaji Hospital

Small cell carcinoma of the prostate is a rare disease, since only about 50 cases in the English literature and two cases in Japanese literature have been reported. Here we report a case that is the youngest ever described in the literature.

A 24-year-old man was referred to our hospital with right dull lumbago and dysuria. He had the same symptom for one and half year before referral. IVP showed right non-visualizing kidney and left hydronephrosis. Form abdominal CT scans and cystoscopic findings a retrovesical tumor was highly suspicious. Transperineal needle biopsy specimens revealed an undifferentiated malignant tumor. His serum Neuron Specific Enolase (NSE) and LDH were remarkably high and whole body CT scan and upper GI tract examination demonstrated no lesion. He developed ileus and underwent exploratory laparotomy and colostomy was constructed. There was a large mass arising from the prostate which invaded into the peritoneal cavity, and multiple metastases were seen on the omentum and mesenteric lymph nodes. Specimens from the mass arising from the prostate and lymph nodes revealed small cell carcinoma pathologically. A panel of antibodies were used to seek potential tumor markers and to identify substances produced by the tumor cells including enzymes, cytoskeletal components and hormones. And stains were positive for the NSE and chronogranin.

An intensive anti-cancer chemotherapy with VP-16 and CDDP was done with minor response (MR) and the serum tumor marker, LDH and NSE, decreased markedly. However, he had expired on the 58th hospital day.

A cell line derived from this patient was established in our laboratory, and this cell line will contribute to a new therapy of this lethal disease.

Key words: small cell carcinoma of the prostate, immunohistochemical staining, chemotherapy

要旨: 前立腺小細胞癌はまれな疾患であり, 欧文で約50例, 和文で2例の報告があるに過ぎない. 我々は, 文献上最年少の24歳男子に発生した前立腺小細胞癌を経験したので報告する.

症例は24歳男子, 1年半続いている右背部痛と排尿困難を主訴に紹介された. IVP 上下無機能腎左水腎症であった. 腹部CTと膀胱鏡で膀胱後部腫瘍が疑われた. 経会陰式針生検組織は未分化悪性腫瘍であった. 血清NSE, LDHは異常高値であった. 全身CT, 上部消化管内視鏡検査の結果異常はなかった. 患者はイレウスが進行するため試験開腹, 人工肛門造設術を行った. このときの所見では, 膀胱後部に

*現: 兵庫県立淡路病院泌尿器科

腹腔内へ浸潤する前立腺由来と見える大きな腫瘍を認め、大網ならびに腸間膜リンパ節に多発性転移を認めた。腫瘍とリンパ節の病理組織診は前立腺小細胞癌であった。免疫組織化学染色による腫瘍マーカーの検索の結果NSEとクロモグラニンが陽性であった。VP-16, CDDPによる抗癌化学療法を行いMRを得、LDH, NSEも著明に低下したが第58病日死亡した。我々の研究室で本患者より前立腺小細胞癌株が樹立された。この細胞株は致死的な本疾患の新しい治療法の確立に寄与するものと考えられる。

キーワード：前立腺小細胞癌，免疫組織化学染色，抗癌化学療法

結 言

前立腺小細胞癌は、極めてまれであり、その発生母地に関して諸説がある。また、近年その発癌の機構上興味もたれている。今回我々は、文献上報告されている中では本邦第3例目、和文ならびに欧文献上最も若年発症の前立腺原発小細胞癌を経験したので、その臨床経過を報告する。

症 例

24歳，男性，会社員。

主訴：両背部痛と排尿困難。

既往症：特記すべきものなし。

家族歴：弟に精神発達遅延。

現病歴：1989年8月ごろより時々排尿困難や右背部に鈍痛を自覚していたが放置していた。1991年10月17日右背部痛と排尿困難が増強してきたため、近医泌尿器科を受診した。IVPにて右腎は摘出されず、左腎は水腎を呈し、膀胱鏡上膀胱後部腫瘍が疑われた。尿管の閉塞症状が増強するため両側尿管にW-Jカテーテルを留置され、同年11月7日神戸大学医学部泌尿器科へ転院した。この間肉眼的血尿は認めなかったが、37℃台の発熱がつづいていた。

転院時現症：体格中等度，栄養状態良好，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染もなかった。胸部に理学的不正常所見なし。腹部は膨隆し腸管雑音は非常に弱かった。両側CVAに軽度圧痛を認めるも、Blumberg徴候は認めなかった。外陰部に異常なく，直腸指診で前立腺部に石様硬，表面凹凸不整，可動性のない腫瘍を触知し，膀胱後部へ連続していた。

入院時検査所見

末梢血検査：軽度の貧血。

血液生化学検査：LDH 3,624IU/lと高値であった以外は正常範囲内，LDH分画LDH₁ 14.1%，LDH₂ 38.1%，LDH₃ 30.9%，LDH₄ 11.6%，LDH₅ 5.3%，腫瘍マーカーCEA<1.0ng/ml，CA19-9<7U/ml，γ-セミノプロテイン1.0ng/ml，PAP 1.6ng/ml，NSE 200 ng/ml。

X線学的検査

胸部単純および胸部断層で腫瘍陰影を認めず，胸部CTにも異常所見はなかった。腹部単純，多数のnivo形成があった。前医でのIVPでは右腎は摘出されず，左腎は軽度の水腎を呈していた。RP上，両側尿管は小骨盤内で外側に圧排されているが，尿管壁に異常所見はなかった。

腹部CT：前立腺から膀胱後部に巨大な腫瘍を認めた。また腸管は膨張し，腹水が貯留していた(Fig. 1)。

腹部MRI矢状断画像：膀胱後部に最大径16.5×12 cmの腫瘍を認めた(Fig. 2)。

精管精囊造影：両側精管に通過障害なく精囊にfilling defectはないが，両側精囊は後方より外側方に圧排偏位していた。

入院後経過

上部消化管内視鏡検査上著変ないが，Ileus症状が増強するため，Ileus tubeを留置し中心静脈栄養管理下におかれた。精管精囊造影時に施行した前立腺生検で未分化悪性腫瘍の診断を得た。Ileus症状改善しないため，第7病日全身麻酔下に試験開腹術を施行した。手術所見では，膀胱後部前立腺部に一塊となった腫瘍が存在し一部は腹膜を越えて腹腔内に浸潤していた。腹

Fig. 1 Abdominal CT scan shows dilated intestines and retention of ascites. Arrows indicate D-J catheters.

Fig. 2 MRI shows a retrovesical tumor sized 16.5×12cm. (indicated by arrowws) Bladder (indicated by ★) is compressed by the tumor.

腔内に血性腹水500mlを認めた。腸間膜リンパ節と大網に多数の転移巣を認めたため、この一部と膀胱後部前立腺部の腫瘍の一部を切除し、下行結腸部で人工肛門を造設した。摘出組織の病理組織学的診断が前立腺小細胞癌であったため、肺小細胞癌に準じてCDDP VP-16による抗癌化学療法を1コース施行し minor responseを得るも、第58病日死亡した。

免疫組織化学的検討

HE染色標本では核細胞質比の大きい類円形の核を有し、リンパ球大の小細胞がシート状配列していた (Fig. 3)。

Table 1に示すような種々の抗体を用いてABC法⁸⁾に準じて免疫組織化学的染色をおこなった。LCA, EMA陰性であったが、NSE, クロモグラニン染色が陽性でneuroendocrine originと考えられた。

考 察

前立腺小細胞癌 (SCC) は非常にまれな疾患で本邦では文献上村尾ら¹⁾, 小川ら²⁾の2例以外報告がなく、欧文献上でも約50例を数えるのみである。また本症例は24歳と最若年に発生した1例である。

Fig. 3 A pathological section of the tumor arose from the prostate shows compact dark-staining elongated tumor cells. Notice the lack of glandular differentiation of the neoplasm and large nucleus and cytoplasm ratio.

Table 1 Immunohistochemistry

antibody against	results
CEA ⁽¹⁾	—
NSE ⁽²⁾	+
Chromogranin A	+
ACTH ⁽³⁾	—
Calcitonin	—
Serotonin	—
Gastrin	—
Insulin	—
Glucagon	—
LCA ⁽⁴⁾	—
EMA ⁽⁵⁾	—
PAP ⁽⁶⁾	—
PSA ⁽⁷⁾	—

+ : intensely positive — : negative

(1) Carcinoembryonic antigen

(2) Neuron specific enolase

(3) Adrenocorticotrophic hormone

(4) Leucocyte common antigen

(5) Epithelial menbrane antigen

(6) Prostatic acid phosphatase

(7) Prostate specific antigen

Extrapulmonary SCCは食道、乳腺、頭頸部、皮膚、下部消化管等に発生する事が知られている³⁾が、前立腺小細胞癌は、前立腺悪性腫瘍の1%以下と報告されている⁴⁾。これまでの報告例の病理組織学的検査結果をまとめると、小細胞癌のみから成るもの、前立腺癌が混在するものの2種類が知られている。

臨床経過よりみると、①前立腺癌の治療経過中に行った複数回の前立腺生検の間に、SCC組織の混在を

認めるようになったもの、②初回の前立腺生検または手術材料の組織診で前立腺癌(PCa)とSSCが混在していたもの、③初回診断時よりSCCのみから成るものの3種類の報告がある⁴⁾。本症例は③に相当すると考えられる。小川ら²⁾の1例は前立腺癌の経過中にホルモン抵抗性となったため生検を行ったところ、前立腺小細胞癌成分を認めたもので①に相当すると考えられる。

SCCの発生母地に関して種々の説が挙げられるが、免疫組織学検討において、Neurone Specific Enolase(NSE)やクロモグラニン陽性のものが多く、SCCの部分にはprostate specific antigen(PSA), prostate acid phosphatase(PAP)が陰性である事より、前立腺組織中に数多く存在するendocrine-paracrine cellより発生しないしはPCaがneuroendocrine differentiationした事によるとする説⁵⁾が主流となっている。これはSchronら⁶⁾の前立腺中のtotipotent cellのdivergent differentiationによるとする説を部分的に継承したものである。本症例は摘出された原発巣組織ならびに転移巣はSCCのみであった。

小細胞癌はparaneoplastic syndromeの1つとして、異所性にホルモンを分泌することが知られているが、本症例ではACTH、セロトニンの異常値はなかった。

本疾患の予後は極めて不良であり、本例でも肺小細胞癌に対する標準的なregimenにしたがい、CDDP(200mg/m² from Day 1 through Day 5), VP-16(100mg/m² on Day 1, Day 3, Day 5)を使用した計測可能病変の縮小率10%とMRであった。しかし、異常高値を示していた腫瘍マーカーのLDH, NSEは著明に低下した(Fig. 4)。Doxorubicin, VP-16, CDDPの併用療法でCRを得たという報告もある⁷⁾が、症例の母集団の小ささが充分な解析を阻んでいる。本症の治療法解明のためには樹立細胞株が有用であるが、現在のところXenograftで維持されているAPUD-PR-2⁸⁾が有るのみで、完全にin vitroで継代可能なものは存在しない。我々の教室では、本症例より樹立した細胞株の培養が1年8カ月余り続けられており⁹⁾、将来的にこの未知の悪性腫瘍治療の一助になると考えている。

結 語

1. 文献上報告されている中では最若年発症の前立腺小細胞癌の1例を報告した。

2. 免疫組織化学染色ではNSE, クロモグラニン陽

Fig. 4 Clinical course of the patient.

性であり neuroendocrine origin と考えられた。

文 献

- 1) 村尾 烈, 棚橋豊子: 前立腺原発の小細胞癌の1例. 癌の臨床, 34, 1624-1628, 1988.
- 2) 小川隆義, 田中一志, 村田 裕, 後藤章暢, 中村一郎, 岡田 弘, 松本 修, 守殿貞夫: 前立腺小細胞癌の1例. 日泌尿会誌, 投稿中, 1993.
- 3) Richardson, R.L. and Weiland, L.H.: Undifferentiated small cell carcinomas in extrapulmonary sites. Sem. Oncol., 9, 484, 1982.
- 4) Tetu, B., Ro, J.Y., Ayala, A.G., Johnson, D.E., Logothetis, C.J. and Ordonez, N.G.: Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. Cancer, 59, 1803-1809, 1987.
- 5) di Saint' Agnese, P.A.: Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum. Pathol., 23, 287-296, 1992.
- 6) Schron, D.S., Gipson, T. and Mendelsohn, G.: The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate. An Immunohistochemical study. Cancer, 53, 2478-2480, 1984.
- 7) Amato, R.J., Logothetis, C.J., Hallinan, R., Ro, J.Y., Sella, A. and Dexeus, F.H.: Therapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J. Urol., 147, 935-937, 1992.
- 8) Hsu, S.M., Raine, L. and Fanger, H.: The use of avidine-biotin-peroxidase (ABC) in immunoperoxidase technique: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J. Histochem. Cytochem., 29, 577-580, 1981.
- 9) Okada, H., Gotoh, A., Ohya, K. and Kamidono, S.: Establishment of unique cell line derived from the prostatic small cell carcinoma. Submitted for publication.

(1993年8月25日受付, 11月15日受理)