

●症 例

神経内分泌分化を起こした前立腺癌が肺転移したと考えられた1例

古川 陽介^a 原 悠^{a,b} 新海 正晴^a 後藤 秀人^a 星野 昌子^a
 渡邊 恵介^a 山口 展弘^a 川名 明彦^b 石ヶ坪良明^c 金子 猛^a

要旨：症例は71歳の男性。2007年7月、前立腺癌の診断にて他院泌尿器科にて内分泌療法（maximum androgen blockade 療法）を開始し、治療前高値を示していた血清PSAは、2009年2月には正常化した。2010年2月頃に乾性咳嗽が出現し、胸部X線写真にて左肺に腫瘤影を認めたため、2010年5月、横浜市立大学附属市民総合医療センター紹介初診。経気管支腫瘍生検により小細胞癌の診断を得た。一方で、血清PSAは正常であったが、前立腺腫瘍は内分泌療法中にもかかわらず増大しており、血清neuron-specific enolase (NSE)も高値を示していた。再度、前立腺生検標本の免疫染色を施行したところ、synaptophysin染色陽性であり小細胞癌の特徴を有し、肺腫瘍の病理所見と酷似していた。さらに内分泌療法前の前立腺生検標本を再評価したところ、synaptophysin染色陰性であり、本症例は臨床経過と合わせて、前立腺癌が内分泌療法後、神経内分泌分化（neuroendocrine differentiation：NED）を起こし、肺転移をきたしたと考えられた。前立腺癌の内分泌療法中に肺に出現した小細胞癌は、NEDを起こした前立腺癌の肺転移を念頭に置くことが必要である。

キーワード：前立腺癌，神経内分泌分化，転移性肺腫瘍，小細胞癌

Prostate cancer, Neuroendocrine differentiation, Metastatic lung tumor, Small cell carcinoma

緒 言

前立腺小細胞癌はまれな疾患であり、前立腺上皮性腫瘍の中でも0.5～2%の頻度である¹⁾²⁾。我が国では、2006年、影山らの82例の報告をはじめとして、現在までに約120例が報告されている³⁾⁴⁾。また、近年、前立腺癌に対する内分泌療法の経過中に神経内分泌変化（neuroendocrine differentiation：NED）を起こし、病理学的に小細胞癌と診断される症例報告が散見される⁵⁾。今回、我々は、NEDを起こした前立腺小細胞癌が肺に転移したと考えられた症例を経験した。前立腺癌の内分泌療法中に出現した肺の小細胞癌は、NEDを起こした前立腺癌の肺転移の可能性も考慮する必要があると考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳，男性。

主訴：乾性咳嗽。

現病歴（Fig. 1）：2007年7月、近医泌尿器科にて前立腺癌（Stage IV（T3bN0M1），Gleason score 4+4=8）に対し内分泌療法（maximum androgen blockade 療法）を開始し、治療開始時高値を示した血清PSA（226 ng/dl）は2009年2月には正常化して外来経過観察中であった。しかし、2010年2月頃に乾性咳嗽が出現し、胸部X線写真にて左中下肺野に腫瘤影を認めたため、原発性肺癌疑いで2010年5月、横浜市立大学附属市民総合医療センターに紹介入院となった。

既往歴：69歳より異型狭心症、高血圧にて内服加療中。
 喫煙歴：10本/日、20歳から71歳まで。

入院時現症：意識清明、身長170 cm、体重65.0 kg、体温37.0℃、血圧140/80 mmHg、脈拍100回/min、呼吸数22回/min、胸部聴診で心音清、肺に雑音なし、左呼吸音減弱、腹部異常なし。

検査所見（Table 1）：白血球5,180/μlと正常範囲で、Hb 9.8 g/dlと貧血を認めた。LDH 1,267 IU/Lと高値を示し、CRP 1.3 mg/dlと軽度の炎症反応も認めた。血清腫瘍マーカーは、ProGRP 22.7 pg/mlと正常範囲であっ

連絡先：新海 正晴

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟4-57

^a横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

^b防衛医科大学校内科学講座2 感染症・呼吸器

^c横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学

(E-mail: shinkai@yokohama-cu.ac.jp)

(Received 30 Sep 2011/Accepted 15 Feb 2012)

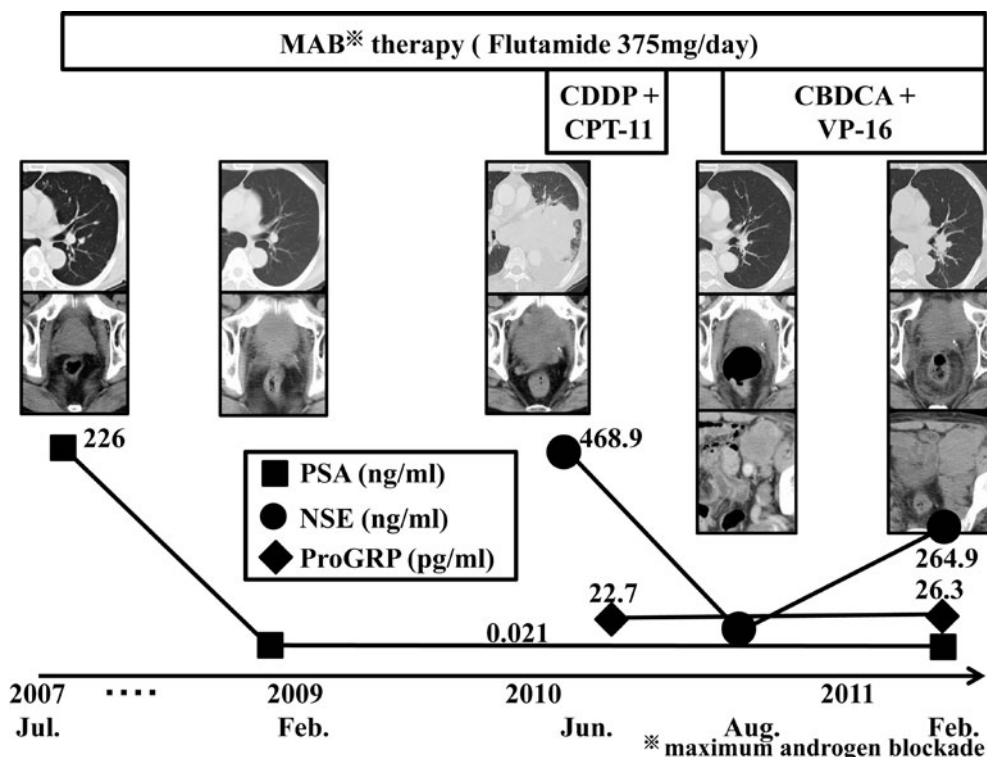


Fig. 1 Long-term clinical course.

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Serology		
WBC	5,180/mm ³	AST	67 IU/L	CRP	1.3 mg/dl	
Neu	69.7%	ALT	25 IU/L	Tumor marker	CEA	0.9 ng/ml
Lym	19.5%	LDH	1,267 IU/L		CYFRA	1.8 ng/ml
Mon	8.9%	ALP	195 IU/L		ProGRP	22.7 pg/ml
Eos	1.9%	BUN	16 mg/dl		NSE	468.9 ng/ml
Bas	0%	Cr	0.87 mg/dl	PSA	0.013 ng/ml	
RBC	302 × 10 ⁴ /mm ³	Na	141 mEq/dl			
Hb	9.8 g/dl	K	4.7 mEq/dl			
Hct	29%	Cl	106 mEq/dl			
Plt	28.3 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	3.6 g/dl			

たが, neuron-specific enolase (NSE) 468.9 ng/ml と高値を示した。なお, PSA は 0.013 ng/ml と正常範囲内であった。

画像所見 (Fig. 2A, B) : 入院時胸部 X 線写真では, 左中下肺野に腫瘤影と左心横隔膜角の鈍化を認め, 胸部 CT では, 左下葉に広範囲に及ぶ腫瘤影と左胸水貯留を認めた。腹部 CT では, 前立腺の不整な腫瘤性病変, 腸間膜・傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。FDG-PET 検査においては, 肺腫瘤影に一致した集積に加え, 縦隔・両側鎖骨上窩・左頸部リンパ節と前立腺への集積を認めたが, その他骨・脳・副腎等への集積は認めなかった。

臨床経過: 経気管支腫瘍生検 (TBB) を施行したと

ころ, 小細胞癌の所見を得た (Fig. 3A)。一方, 前立腺病変は, 内分泌療法中にもかかわらず 2007 年から現在にかけて増大を認めた (Fig. 1) ため, 前立腺生検も施行した。肺病変 (Fig. 3B) と前立腺生検組織標本 (Fig. 3C, D) は synaptophysin 染色陽性であり, 小細胞癌の特徴を有しており, 互いに類似した所見を呈していた。さらに, 内分泌療法前の前立腺生検組織標本を再評価したところ, 通常の前立腺癌の病理所見であり synaptophysin 染色も陰性であった (Fig. 4, Table 2)。肺病変は, 前立腺病変の増大の後に出現していることから (Fig. 1), 本症例は 2007 年発症の前立腺癌が, 内分泌療法を施行したことにより NED を起こし, 肺へ転移したことが示

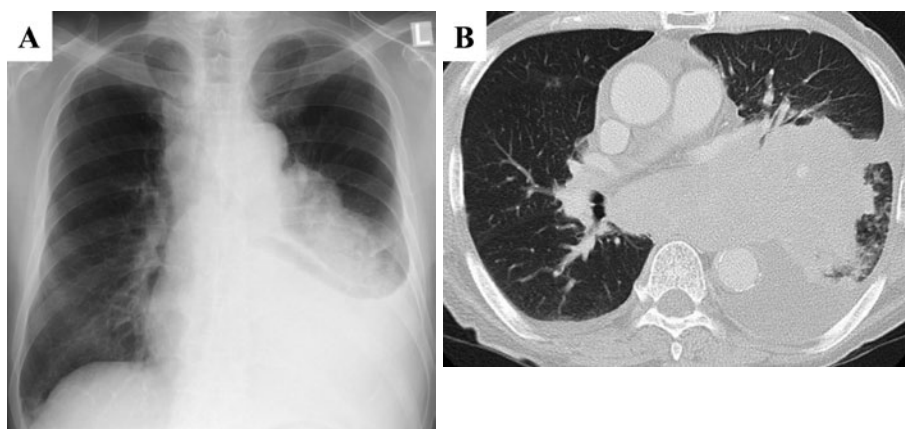


Fig. 2 (A) Chest radiograph obtained on admission revealed an ill-defined mass in the middle and lower fields of the left lung, and the left costophrenic angle was dull. (B) Chest CT revealed a mass in the left lower lobe and left pleural effusion.

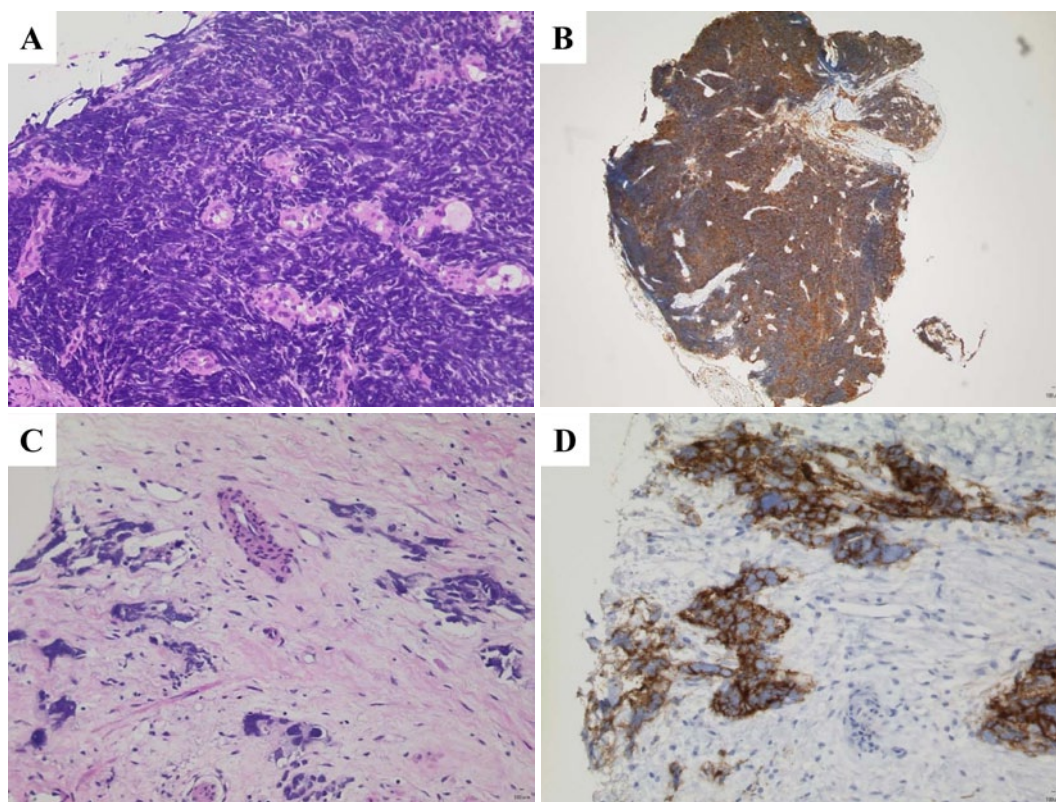


Fig. 3 (A) Histopathology of transbronchial tumor biopsy (TBB) was small cell carcinoma [hematoxylin-eosin (H-E) stain, $\times 200$]. (B) Immunohistochemical staining of synaptophysin was strongly positive ($\times 40$). (C) Histopathology of prostate needle biopsy after maximum androgen blockade (MAB) therapy (H-E stain, $\times 200$). (D) Similar to TBB specimen, immunohistochemical staining of synaptophysin was positive ($\times 200$).

唆された。診断後、肺小細胞癌に対する化学療法に準じて、一次化学療法として、シスプラチン (cisplatin: CDDP) + イリノテカン (irinotecan: CPT-11) の併用療法を行い、肺病変・前立腺病変および所属リンパ節病変は縮小、かつ、血清NSE値はいったん正常化した、

前立腺原発巣への効果は限定的であった。Grade 4の下痢 (CTCAE v4.0) を認めたため、二次化学療法として、カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) + エトポシド (etoposide: VP-16) を施行するも、肺病変は縮小を維持する一方で、血清NSEの再上昇・前立腺左側病変拡

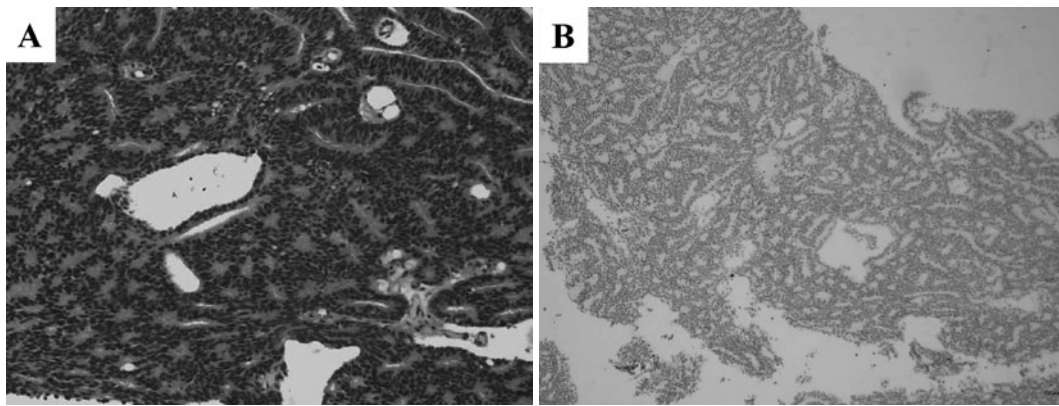


Fig. 4 (A) Histopathology of prostate needle biopsy before MAB therapy (H-E stain, ×200). (B) Immunohistochemical staining of synaptophysin was negative (×100). The pattern of staining was different from the specimen after MAB therapy.

Table 2 Immunohistochemical staining

	Lung	Prostate (pre-MAB)	Prostate (post-MAB)
Synaptophysin	+	-	+
Chromogranin A (CGA)	-	-	+/-
TTF*-1	-	-	-
PSA	not done	+	-

*Thyroid transcription factor.

大・内閉鎖筋への播種・左総腸骨動脈周囲と内・外腸骨動脈周囲リンパ節腫大がみられると同時に左水腎症は悪化し、best supportive careへ移行した (Fig. 1).

考 察

本症例は、前立腺癌が内分泌療法後にNEDを起し、肺に転移したと考えられた症例であった。

NEDを起した前立腺癌は、前立腺神経内分泌癌、前立腺小細胞癌や前立腺小細胞神経内分泌癌など、報告されている分類名はさまざまであったが、2001年前立腺癌取り扱い規約 (第3版) で表記されていた「神経内分泌癌」という分類は⁶⁾、2010年前立腺癌取り扱い規約 (第4版) では、「小細胞癌」の分類の中で「通常の前立腺癌の中で部分的にNEDを示すものは所見として記載する」といった表記に変更されている⁷⁾。本症例では、現在の取り扱い規約に準じて、前立腺小細胞癌とした。

本症例は、前立腺小細胞癌の肺転移以外に、肺小細胞癌の前立腺転移⁸⁾と前立腺小細胞癌と肺小細胞癌の二重癌の可能性も考えられた。前者の可能性は、低頻度であるだけでなく、①肺病変が、前立腺病変の増大の後に出現している点、②腹部CTでは、前立腺の不整な腫瘍性病変、腸間膜・傍大動脈リンパ節の腫大を認めている点、③FDG-PET検査でも、肺癌の遠隔転移好発部位とされ

る脳・骨・副腎への病変は認めなかった点から低いと考えられ、さらに、④血清ProGRPが終始正常であった点、⑤前立腺と肺生検組織における免疫組織染色所見の高い相同性から後者の可能性も低いと考えられた。前立腺小細胞癌は、組織学的には、以下の3つのパターンに分類できるとされている。すなわち、①純粋な小細胞癌、②小細胞癌/腺癌混合癌、③初診時腺癌で経過観察中に小細胞癌に変化した病態であり⁹⁾¹⁰⁾、それぞれの頻度は、35.4%・17.7%・46.9%であると報告されている⁹⁾。本症例は、内分泌療法前の病理診断は典型的な腺癌であり、synaptophysin染色も陰性であり、③に該当すると考えられた。しかしながら、内分泌療法前の血清NSE値が不明であり、たまたま内分泌療法前の生検にて腺癌部分しか採取できなかった可能性、もしくは、ごくわずかな小細胞癌しか混在していなかった可能性があるため、②を完全に否定することは困難である。また、前立腺小細胞癌の由来として、もともと①前立腺に存在していたneuroendocrine cellの悪性化、および②腺癌の脱分化、③多方向に分化可能な未熟な細胞 (組織特異的幹細胞) からの発生などの仮説が存在する¹¹⁾が、本症例の由来は不明である。

NSE・chromogranin-A (CGA)・synaptophysin・neural cell adhesion molecules (NCAM)などは、前立

腺癌における NED の免疫組織染色のマーカーとして重要である¹²⁾¹³⁾。本症例では、肺組織ならびにホルモン療法後の前立腺生検組織とともに、CGA 染色は陽性所見に乏しく synaptophysin は著しく陽性であるという、特徴的な所見を共有していた。これに関して Jensen らは、前立腺の神経内分泌癌では、CGA に比較して synaptophysin が特異的マーカーとしての感度が高いことを報告しており¹⁴⁾、本症例と一致していた。これらから、本症例では肺と前立腺の二重癌の可能性は低く、NED を起こした前立腺癌の肺転移の可能性が高いことが示唆された。

一般的に小細胞癌の肺外原発巣として、女性生殖器や消化器の頻度が高く、「extensive disease」症例の中央生存率は 0.7 年程度といわれている。NED を起こした前立腺癌に関しても、一般に内分泌療法が無効であり、低頻度であることから、標準治療は確立されておらず、通常肺小細胞癌の化学療法に準じた治療となる。また、肺外原発の「limited disease」小細胞癌については予防的全脳照射の有用性が示唆されている¹⁵⁾。Noda らは、肺小細胞癌において従来の化学療法レジメンであった cisplatin + etoposide (PE 療法) に比較して、cisplatin + irinotecan (IP 療法) が有意に平均生存期間を延長したことを報告しており (9.4ヶ月 vs. 12.8ヶ月)¹⁶⁾、前立腺小細胞癌においても IP 療法の有用性の報告が散見される¹⁷⁾。本症例でも、IP 療法は、肺病変ならびに前立腺小細胞癌に奏効した。しかしながら、NED を起こした前立腺癌はきわめて進行が速く予後不良と考えられている。前立腺小細胞癌における Abbas らの検討では、平均生存期間は 9.8ヶ月で、初診時転移症例では 7.3ヶ月とし¹⁾、影山らによる我が国での 82 例の検討では、1 年生存率 27%、2 年生存率 10%とされている³⁾。また、血清 LDH・CGA・NSE が高値を示す症例の予後はとりわけ不良であることもいわれており¹⁸⁾¹⁹⁾、本症例では、診断時、血清 LDH ならびに NSE が著明に高値を示し、肺への転移病巣を認めたことから、予後不良群であることが推察された。

前立腺癌に対するホルモン療法後に NED を起こし、肺転移をきたしたと考えられた症例を経験した。前立腺癌の内分泌療法中に肺に出現した小細胞癌の原発巣として、NED を起こした前立腺癌を念頭に置くことが必要である。さらに NED の病態の解明ならびに NED を生じた前立腺癌の治療法の確立が急務であると考えられた。

本論文の要旨は第 193 回日本呼吸器学会関東地方会において報告した。

謝辞：病理組織学的検討を担当いただいた横浜市立大学附属市民総合医療センター野沢昭典先生、英語編集に協力いた

だいた井上依子女史に深謝いたします。

引用文献

- 1) Abbas F, Civantos F, Benedetto PJ, et al. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46: 617-30.
- 2) Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* 1992; 147: 804-7.
- 3) 影山 進, 成田充弘, 金 哲将, 他. 前立腺小細胞癌の 3 例. *泌尿紀要* 2006; 52: 809-15.
- 4) 宮内勇貴, 石黒 伸, 俊野昭彦, 他. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 動眼神経麻痺を呈した前立腺神経内分泌癌の 1 例. *西日泌* 2005; 67: 94-8.
- 5) 岡野由典, 本多登代子, 大貫新太郎, 他. 神経内分泌変化をきたし PSA 値が正常域にも関わらず増悪した前立腺癌の 3 例. *泌外* 2011; 24: 61-4.
- 6) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. *泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約*, 第 3 版. 東京: 金原出版. 2001.
- 7) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. *泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約*, 第 4 版. 東京: 金原出版. 2010.
- 8) 梶原 哲, 山内崇生, 菊池 隆, 他. 前立腺転移を来した肺小細胞癌の 1 例. *泌外* 2010; 14: 512.
- 9) Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: A case report and short literature review. *Urol Oncol* 2006; 24: 313-7.
- 10) Tetu B, Ro JU, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate Part 1. *Cancer* 1987; 59: 1803-9.
- 11) Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley JR. Paneth cell-like change and small cell carcinoma of the prostate. two divergent forms of prostatic neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1013-6.
- 12) Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 2009; 16: 37-44.
- 13) 瀬川直樹, 稲元輝生, 伊夫 貴, 他. ホルモン療法中に Neuroendocrine differentiation を来した前立腺癌の 1 例. *泌尿器科紀要* 2010; 56: 49-54.
- 14) Jensen SM, Gazdar AF, Cuttitta F, et al. A comparison of synaptophysin, chromogranin, and L-dopa decarboxylase as markers for neuroendocrine differentiation in lung cancer cell Lines. *Cancer Res* 1990; 50: 6068-74.
- 15) Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like

- small cell lung cancer? *Cancer* 2010; 116: 888-95.
- 16) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 346: 85-91.
- 17) 藤井智浩, 原 綾英, 近藤典生, 他. 前立腺小細胞癌に対する CPT-11 と CDDP もしくは CBDCA による治療経験. *泌外* 2008; 21: 1177-80.
- 18) 神谷直人, 鈴木啓悦, 川村幸治, 他. 前立腺癌における神経内分泌変化の意義. *泌外* 2008; 21: 1135-7.
- 19) Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. Treatment outcome of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer* 2007; 110: 1729-37.

Abstract

A case of pulmonary metastasis of prostate cancer presenting neuroendocrine differentiation

Yosuke Hurukawa^a, Yuu Hara^{ab}, Masaharu Shinkai^a, Hideto Goto^a,
Masako Hoshino^a, Keisuke Watanabe^a, Nobuhiro Yamaguchi^a, Akihiko Kawana^b,
Yoshiaki Ishigatsubo^c and Takeshi Kaneko^a

^aRespiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

^bDivision of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine 2,
National Defense Medical College

^cDepartment of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

The case involves a 71-year-old man. In July 2007, he began receiving maximum androgen blockade (MAB) therapy at the urology department of his neighboring hospital because of prostate cancer. Serum PSA level was normalized by February 2009, but in February 2010 he began to suffer from dry cough. He was admitted to our hospital in May 2010 because chest radiography revealed a mass lesion in the left lung. A transbronchial tumor biopsy specimen showed small cell carcinoma. Despite a normal serum PSA level, however, prostate involvement enlarged and serum neuron-specific enolase (NSE) level elevated in response to MAB therapy. Immunohistochemical staining of lung biopsy and post-MAB prostate specimens were performed, and they revealed synaptophysin (+) with the feature of a neuroendocrine tumor. Because the immunohistochemical staining of the pre-MAB prostate specimen showed synaptophysin (-), we concluded that prostate cancer had undergone neuroendocrine differentiation after MAB therapy, and pulmonary metastasis occurred through the clinical course. After diagnosis, the patient was administered cisplatin and irinotecan. Pulmonary involvement was significantly improved, and serum NSE level was normalized. On the appearance of a small cell carcinoma in the lung during MAB therapy in a case of prostate cancer, neuroendocrine differentiation of the prostate cancer should be considered as the possible primary lesion.