

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

泌尿器科紀要 (2006.01) 52巻10号:781～784.

内分泌療法後の前立腺癌組織の検討

安住誠, 佐賀祐司, 橋本博, 柿崎秀宏

内 分 泌 療 法 後 の 前 立 腺 癌 組 織 の 検 討

旭 川 医 科 大 学 泌 尿 器 科 学 講 座

(主 任 : 柿 崎 秀 宏 教 授)

安 住 誠 、 佐 賀 祐 司 、 橋 本 博 、 柿 崎 秀 宏

筆 頭 者 : 安 住 誠

running title: 前 立 腺 癌 、 内 分 泌 療 法

Histological investigation of prostate
cancer treated by hormonal agents

Makoto Azumi, Yuji Saga, Hiroshi

Hashimoto, and Hidehiro Kakizaki

From the Department of Urology, Asahikawa

Medical College

Key Words: prostate cancer,

hormonal therapy, cytokeratin

英文抄録

The histological diagnosis of prostate cancer treated by hormonal agents is often difficult because of various morphological changes induced by androgen ablation. To prevent the underdetection of cancer cells, immunostaining of cytokeratins may be useful.

We examined prostatic specimens with histological diagnosis of pT0 11 patients who had undergone neoadjuvant endocrine therapy followed by radical prostatectomy. Anti-cytokeratin antibody, AE1/AE3 was used to detect the prostatic epithelial cells. Anti-cytokeratin antibody, 348E12 was used to detect the prostatic basal cells. The loss of basal cells indicates the acini to be cancer. The immunostaining with these antibodies revealed that 2 out of 11 cases had residual cancer and were not pT0.

The immunostaining of cytokeratins was useful to detect the residual prostatic cancer after endocrine therapy.

英文抄録の和訳

アンドロゲン除去によって引き起こされる種々の修飾が加わる内分泌療法後の前立腺癌組織の診断はしばしば困難とされている。癌細胞の見落としを避けるため、サイトケラチンを用いた免疫染色が有用である可能性がある。

ネオアジュバント内分泌療法後に前立腺全摘除術を行い、pT0 と診断された 11 例を対象とした。抗サイトケラチン抗体 AE1/AE3 は前立腺分泌細胞を認識するのに用いられた。抗サイトケラチン抗体 34 β E12 は前立腺基底細胞を認識するのに用いられた。基底細胞の消失はその腺管が癌であることを意味している。これらの抗体を用いて行った免疫染色によって 11 例中 2 例に残存癌が明らかとなり、pT0 ではなかった。

サイトケラチンを用いた免疫染色は内分泌療法後の残存前立腺癌の検出に有用であった。

緒言

根治的前立腺全摘除術に先立ち内分泌療法を施行することがあるが、内分泌療法施行後の前立腺全摘標本では前立腺腺管の萎縮などにより癌細胞の観察がしばしば困難になるとされている^{1) - 3)}。このため全摘標本が組織学的治療効果判定基準⁴⁾にて癌細胞を認めないグレード3bと分類された症例でも、詳細に検討するとviableな細胞が存在し、症例によってはPSA failureが起こることもあるとされている⁵⁾。また今後の前立腺癌治療の展開を考えた時、非観血的治療の組織学的効果を正しく評価することは、きわめて重要なことと思われる。

治療により何らかの変化を来たした上皮組織を的確に捉えるには、代表的な上皮マーカーであるサイトケラチンの利用が考えられるが、実際にBazinetらはH-E染色にサイトケラチン染色を併用することでより正確な病理学的診断が施行できたと報告している⁶⁾。

今回われわれは、内分泌療法施行後に前立腺全摘除術を行った症例において、Bazinetら⁶⁾の報告を参考にサイトケラチンを免疫組織化学的に染色し、その意義につき検討したので報告する。

対象と方法

1994年7月から2005年2月までの間に、3ヶ月以上の内分泌療法後に前立腺全摘除術を行った33例中pT0と診断された11例を対象とした(Table 1)。内分泌療法はLH-RHアナログ(leuprorelin acetate or goserelin acetate)単独投与または抗アンドロゲン剤(flutamide or bicalutamide)と併用投与が行われていた。これらの全割標本の各切片についてサイトケラチンの局在を観察した。Bazinetら⁶⁾が用いたサイトケラチンは上皮細胞を広く捉えるもの(AE1/AE3)のみであったが、われわれは基底細胞マーカーである34βE12も併用して、AE1/AE3で捉えた細胞が癌細胞か正常細胞なのかを鑑別しやすいように

工夫した。

サイトケラチン染色法として酵素抗体法 (ABC法: avidin-biotin-peroxidase complex) を用いた。一次抗体には抗ヒトサイトケラチンマウスモノクローナル抗体 (AE1/AE3 および 34 β E12、いずれも DAKO 社) を使用した。AE1/AE3 は サイトケラチン 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 15, 16, 19 に活性を有し、34 β E12 は サイトケラチン 1, 5, 10, 14 に活性を有し、組織内のこれらの抗原に反応するものである。一次抗体以降の反応はヒストファイン SAB-PO(M) キット (ニチレイ社) を用い、発色反応はヒストファイン DAB 基質キット (ニチレイ社) を用いて行った。

結果

病理学的に残存癌を認めないとされた 11 例中 9 例ではサイトケラチン染色によっても癌病巣を見出すことはできなかったが、2 例 (Table 1 の症例 2 と 7) において残存癌が検出された。以下その 2 例を供覧する。

症例 2 : 64 歳、男性

1997 年 9 月 17 日 PSA 8.1 ng/ml にて経直腸的前立腺生検施行。低分化型腺癌の診断 (c-T1cN0M0) のもと MAB 療法を 4 ヶ月間行った後 1998 年 2 月 23 日根治的前立腺全摘除術施行。病理学的に残存癌なし (pT0) との報告をうけ経過観察していたが、PSA failure のため 2000 年 1 月より抗アンドロゲン剤の内服を開始した。今回の検討では、H-E 染色だけでは認識しにくい部位に AE1/AE3 陽性の腺管構造を認め、同時に行った 34βE12 染色は陰性で (基底細胞を認めず)、この病巣は残存した癌病巣と診断した (Fig. 1a、b、c)。

症例 7 : 58 歳、男性

2003 年 3 月 5 日 PSA 10.5 ng/ml にて経直腸的前立腺生検施行。中分化型腺癌の診断 (c-T1cN0M0) のもと MAB 療法を 5 ヶ月間行った後 2003 年 9 月 8 日根治的前立腺全摘除術施行。残存癌なしとの報告をうけ経過観察中で、現在まで PSA failure は認めていない。今回の

検討では、H-E染色では認識しにくい小腺管構造がAE1/AE3染色にて多数確認でき、34βE12染色陰性のため残存癌と診断した(Fig. 2a、b、c)。

考 察

サイトケラチンは上皮性細胞の細胞骨格を成す中間径フィラメントで、複数の遺伝子に支配される分子量40-68kDの蛋白群の総称である。分子量や生化学的分析によって20種類ほどの異なる蛋白に分類され、前立腺上皮に関してはこれまでにサイトケラチン5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19の存在が確認されている^{7), 8)}。また免疫組織化学染色により前立腺分泌細胞と基底細胞では異なったサイトケラチンの存在が証明されており、基底細胞には高分子量のサイトケラチンが存在するという特徴がある。抗ヒトサイトケラチンAE1/AE3は酸性サブファミリーを認識するAE1と塩基性サブファミリーを認識するAE3という2つの異なるクローンを混合した

もので、パンサイトケラチンとも呼ばれており、サイトケラチン 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 15, 16, 19 を認識でき、前立腺分泌細胞および前立腺基底細胞ともに陽性所見を示し、正常前立腺腺管構造の二層性を確認できる。Bazinet ら⁶⁾はこの抗体を使用して萎縮した前立腺腺管を検出するのに有用であることを示した。しかし癌細胞であることを認識するにはこれのみでは不十分であるため、我々は抗ヒトサイトケラチン 34 β E12 も併用した。

抗ヒトサイトケラチン 34 β E12 は高分子量のサイトケラチン 1, 5, 10, 14 を認識するものであり、前立腺基底細胞の細胞質を染色し、分泌細胞では陰性となる。すなわち、前立腺基底細胞層が保たれている正常前立腺組織では陽性所見が得られるが、基底細胞層が消失している前立腺癌では陰性所見を示し、これらの鑑別に有用である。

われわれはまず AE1/AE3 染色を行って広く

サイトケラチンを検出し、H-E染色では認識しにくい腺構造が少なからず存在することを確認した。その後34βE12染色により基底細胞消失の有無を観察し、AE1/AE3で認識された構造が癌組織であるか否かを検討した。この結果当初pT0と診断された11例中2例に癌組織が残存していることを見出した。この方法は種々の修飾が加わる非観血的治療後の組織診断において有効なものと思われた。

最近前立腺の基底細胞核に存在する抗原であるp63を用いた検討や、また前立腺癌特異マーカーの可能性のある抗原としてα-methylacyl-CoA racemase (AMACR)による検討が報告されており、前立腺癌の組織診断がより精密なレベルで行われようとしている。一方われわれの用いたAE1/AE3や34βE12はそれぞれの意義は確立しており、質の高い抗体が市販されている点からも、現時点では実際的な組み合わせではないかと考えられる。

結 語

ある種のサイトケラチンの局在を観察することにより、内分泌療法後にpT0と診断されていた前立腺癌症例の一部で癌細胞が残存していることを見出した。種々の修飾を受けている非観血的治療後の前立腺癌組織を的確に診断することは容易ではなく、われわれの行ったような免疫染色法はその一助になると思われた。

本論文の要旨は第93回日本泌尿器科学会総会（東京都、2005年）において発表した

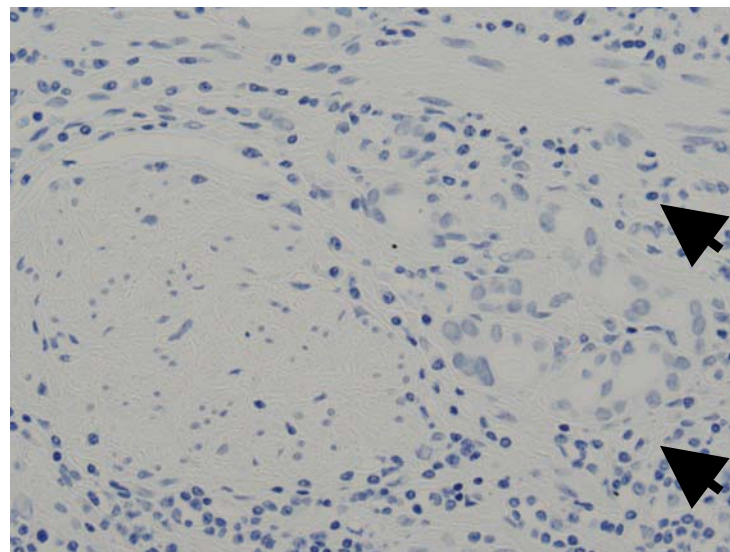
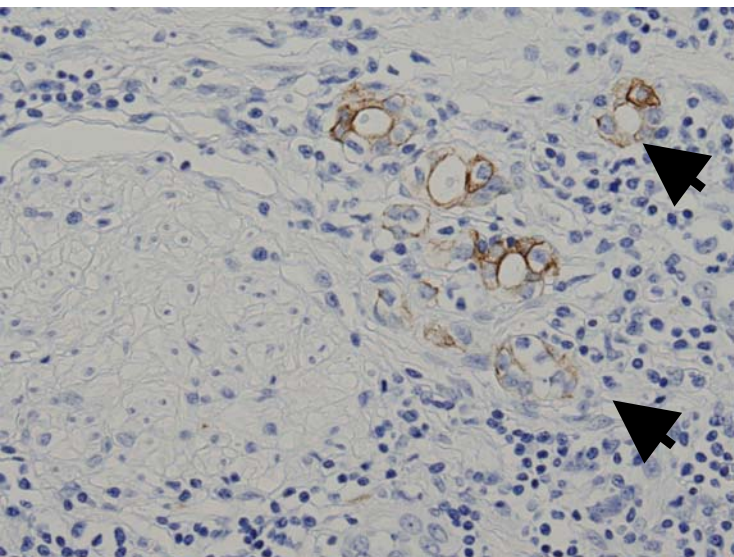
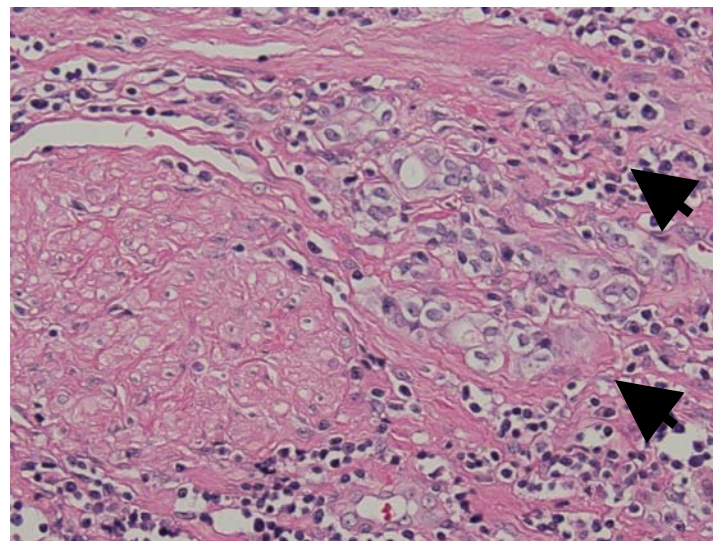


图 1

H-E (a)	AE1/AE3 (b)
	34 β E12 (c)



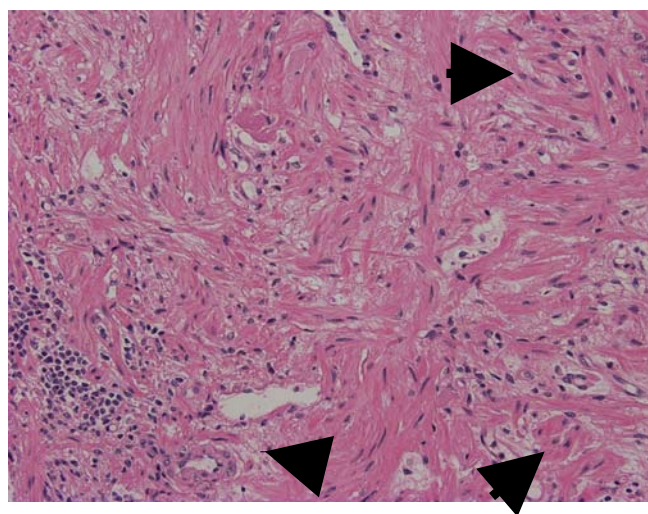
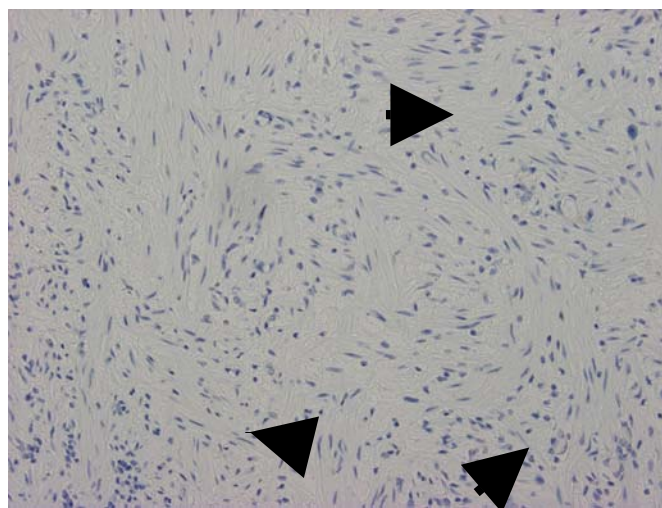
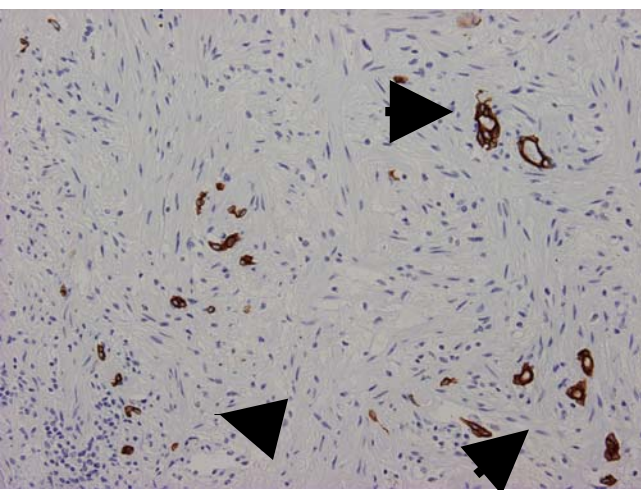


図2

H-E (a)	AE1/AE3 (b)
	34βE12 (c)

Table1. Patients characteristics

Case No.	Age (years)	Clinical stage	No.of positive/total cores	Gleason score	Serum PSA (ng/dl)	Duration of hormone therapy (months)
1	59	T1c	4/17	3+3	3.6	6
2	63	T1c	3/8	4+5	8.1	4
3	66	T1c	6/14	3+4	11	6
4	73	T1c	2/12	3+3	5.1	11
5	64	T1c	2/12	3+3	7.1	3
6	68	T1c	1/13	3+3	4.6	6
7	58	T1c	4/12	3+3	10.5	5
8	72	T2a	1/14	3+3	5.7	9
9	62	T2a	1/12	3+2	1.9	12
10	66	T2a	2/5	4+3	75.3	15
11	72	T2a	2/12	3+3	40.1	6

文献

- 1) Scolieri MJ, Altman A, and Resnick MI: Neoadjuvant hormone ablative therapy before radical prostatectomy. J Urol **164**:1465-1472, 2000
- 2) Abbas F, Scardino PT: Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin North Am **23**:587-604, 1996
- 3) Fair WR, Scher HI: Neoadjuvant hormonal therapy plus surgery for prostate cancer. The MSKCC experience. Surg Oncol Clin N Am **6**:831-846, 1997
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会 編: 泌尿器科・病理 前立腺癌取り扱い規約第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 5) Kollermann J, Caprano J, Budde A, et al.: Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. Urology **62**:476-480, 2003
- 6) Bazinet M, Zheng W, Begin LR, et al.: Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. Urology **49**:721-725, 1997
- 7) Sun TT, Tseng SC, Huang AJ et al.: Monoclonal antibody studies of mammalian epithelial keratins.: a review: Ann N Y Acad Sci. **455**:307-329, 1985
- 8) Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al.: The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured Cells. Cell **31**:11-24, 1982

図、表の説明

Table1: Patients characteristics.

Figure1: Histopathological examination of the prostate showed that there were small acini near the nerve. But it was difficult to recognize. (H-E, ×400, a). Cytokeratin AE1/AE3 immunohistochemical staining revealed small acini. (×400, b). c. Negative reactivity for cytokeratin 34 β E12 showed those acini to be cancer. (×400, c).

Figure2: There were many small acini but it was difficult to recognize. (H-E, ×400, a). Cytokeratin AE1/AE3 immunohistochemical staining revealed residual tumor with marked atrophy (×400, b). c. Negative reactivity for cytokeratin 34 β E12 in the tumor cells (×400, c).

Table1

Figure 1a, b, c

Figure2a, b, c