

Title	溶骨性転移を示した前立腺癌の1例
Author(s)	右田, 敏郎; 前田, 幸四郎; 尾形, 信雄
Citation	泌尿器科紀要 (1999), 45(5): 371-374
Issue Date	1999-05
URL	http://hdl.handle.net/2433/114038
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

溶骨性転移を示した前立腺癌の1例

大分県立病院泌尿器科 (部長: 尾形信雄)
右田 敏郎, 前田幸四郎, 尾形 信雄

A CASE OF PROSTATE CANCER ASSOCIATED WITH OSTEOLYTIC BONE METASTASES

Toshiro MIGITA, Kohshiro MAEDA and Nobuo OGATA
From the Department of Urology, Oita Prefectural Hospital

It is well known that prostate cancer metastasizes bone with osteoblastic change and that osteolytic change is rare. We report a case of prostate cancer that had bone metastases which were all osteolytic. A 62-year-old man was referred to our department because of abnormal prostatic acid phosphatase and pain in his right upper arm. Digital examination revealed an enlarged and hard prostate. A computed tomographic scan revealed multiple osteolytic changes and a bone scintigraphy was positive at these sites. Histopathology of both prostate and humerus showed poorly differentiated adenocarcinoma. He received castration and antiandrogen as hormonal therapy, but the patient's prostate specific antigen did not normalize. Therefore this case was suspected to be hormone-refractory prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 45: 371-374, 1999)

Key words: Metastatic prostate cancer, Osteolytic

緒 言

前立腺癌による骨転移はそのほとんどが造骨性であり, 他の癌に比べてきわめて特徴的な転移形態をとる. しかし, その造骨性転移の形成機序についてはまだ解明されていない点が多い. 今回われわれは前立腺癌の多発性骨転移例で, 骨転移巣がいずれも線所見上, 骨溶解像を示し, ホルモン療法に抵抗性を示した1例を経験したので報告する.

症 例

症例: 62歳, 男性

主訴: 右上腕部痛

家族歴 既往歴: 特記事項なし

現病歴: 1997年8月, 農作業中に右上腕部の痛みがあり, 近医を受診. 同部の単純Xpにて上腕骨骨幹部に骨透亮像を認めた. 血液検査で PAP の上昇が認められたため当科紹介となった.

現症: 身長 159 cm, 体重 57 kg, 体温 36.0°C, 脈拍 64 整, 血圧 157/84 mmHg. 胸腹部臓器に異常所見なく, リンパ節も触知しない. 直腸診では前立腺は鶏卵大に腫大し, 全体が硬い腫瘤を形成していた. 甲状腺は触診上, 異常を認めない.

入院時検査成績: 血液一般は特に異常なく, 血液生化学では ALP 646 IU/L (ALP2: 71.5%) で肝由来 ALP の軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーでは PSA

1,108.6 ng/ml (Tosoh キット. 基準値 4.0 ng/ml 以下) と異常高値を示した. 検尿は特に異常なし. 内分泌学的検査: 血清 Ca, P 濃度, PTH, カルシトニンはいずれも正常範囲. 骨形成マーカーとしての PICP, オステオカルシンは正常値を示したが, 骨吸収マーカーの ICTP 7.7 (0.6~4.9) ng/ml, 尿中ピリジノリン 96.0 (10.9~38.8) pm/mcm Cr, 尿中デオキシピリジノリン 21.3 (1.9~9.8) pm/m cm

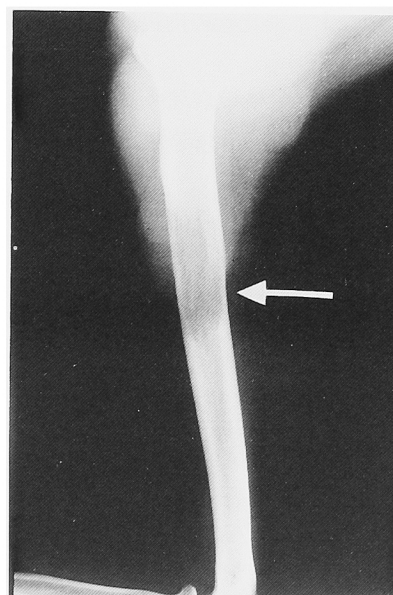


Fig. 1. Osteolytic change is seen on radiography at the right humerus.

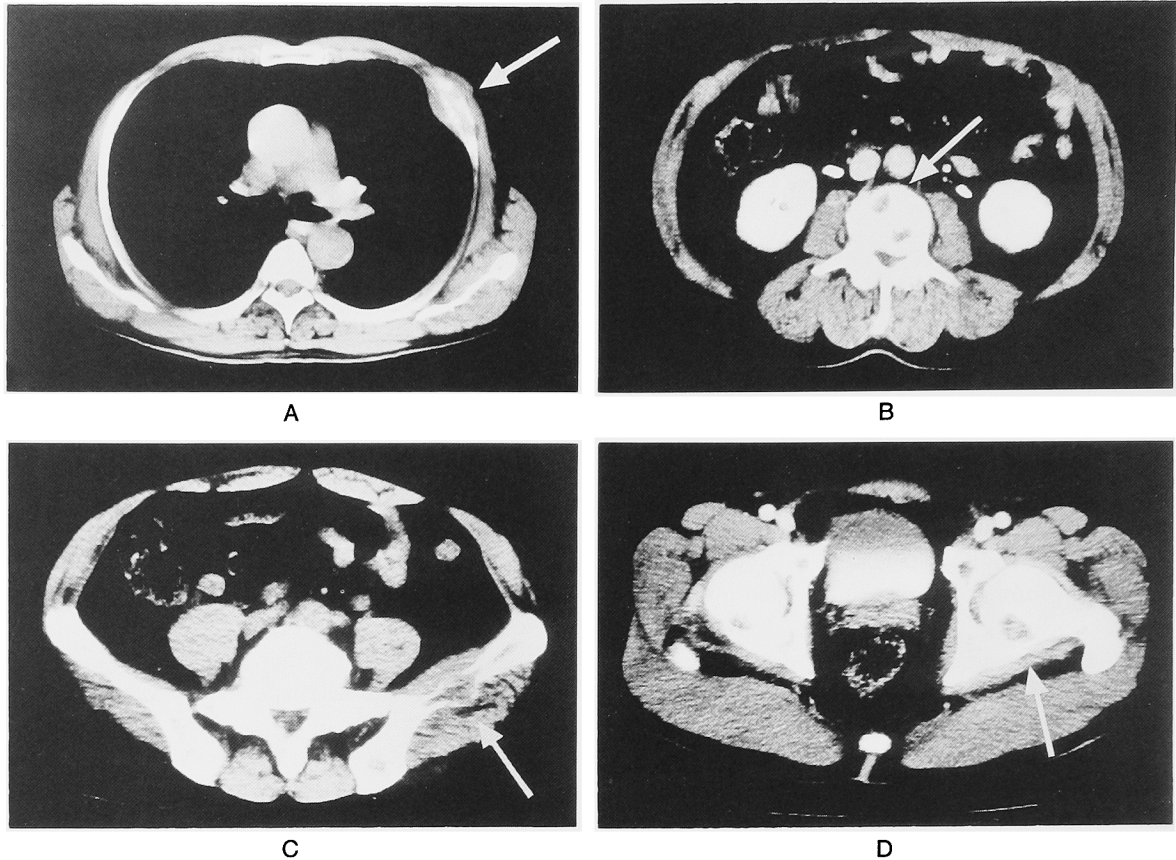


Fig. 2A-D. The CT scan reveals multiple osteolytic changes, concluded rib, vertebra, iliac bone, and femur.

Cr が異常を示した。

画像検査：胸部単純撮影 KUB では明らかな骨病変はみられないが、右上腕骨単純撮影では骨幹部に骨透亮像を認めた (Fig. 1)。骨シンチグラムでは多発性の異常集積像を認め、CT 所見では、骨シンチグラムの異常部位に一致して左第 5 肋骨、第 2 腰椎、左腸骨、左大腿骨頭などに骨融解像を認めた (Fig. 2A~D)。この他、上部消化管内視鏡検査では異常を認めなかった。

経直腸的前立腺生検の病理所見：低分化型腺癌、Gleason score 5+4=9 (Fig. 3)。

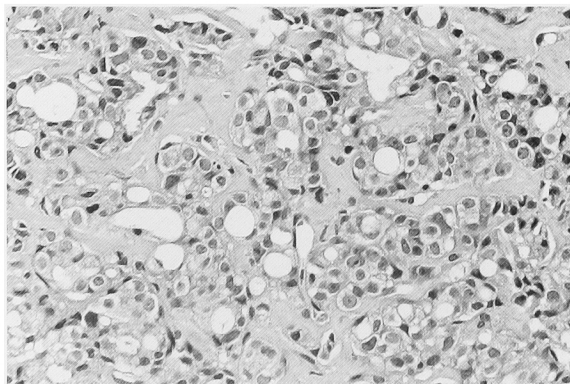


Fig. 3. Microscopic examinations of the prostate demonstrate poorly differentiated adenocarcinoma (H.E., $\times 40$).

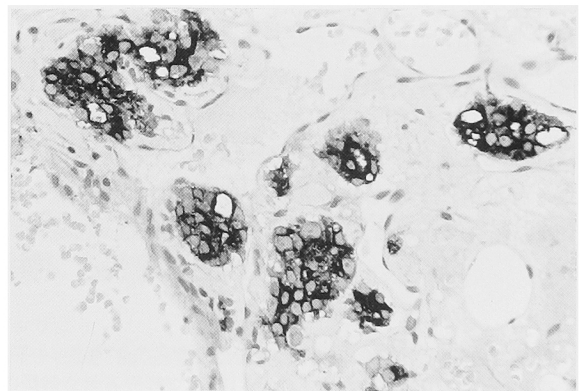


Fig. 4. Microscopic examinations of the right humerus demonstrate poorly differentiated adenocarcinoma and tumor cells positively with anti-PSA antibody (H.E., $\times 40$).

右上腕骨生検の病理所見：PAP, PSA 染色強陽性の腫瘍細胞を認めた。骨芽細胞の増殖などは明らかではなかった (Fig. 4)。以上より clinical stage T3N0M1 stage D2, 前立腺癌による多発性骨転移と診断された。

臨床経過：治療は total androgen blockade の考えから LH-RH アナログと flutamide の併用から開始した。その後、患者の同意が得られたので去勢術を施行した。PSA は 6 カ月で 74 ng/ml まで低下したが、

その後は、上昇を続けた。内服を chlormadinone acetate や estramustine phosphate に変更したが、PSA は低下しなかった。治療開始1年後の右上腕骨単純撮影では骨透亮像の一部に骨形成像を認めたが、骨シンチグラムでは up take の変化はなかった。現在、腰椎転移による腰痛のため放射線療法を施行中である。

考 察

癌の骨転移様式はX線の透過性により溶骨性と造骨性あるいは両者の混合性の3つに分類するのが一般的であるが¹⁾、X線の透過性と癌の生物学的特性の関係については未だに不明な点が多い。しかし、癌の種類により骨転移様式に一定の傾向がみられるのは事実である。一般に癌の骨転移は溶骨性に来ることのほうが多く、その機序については腫瘍細胞が物理的に骨組織を破壊するためとする説²⁾や癌が破骨細胞を介してこれらを活性化する成分を分泌するためという説³⁾がある。前者の例としては、臨床的経験から増殖速度の速い癌は溶骨性に転移する傾向があり、反対に増殖速度の遅い癌ほど造骨性に転移しやすいことが知られている。これは、doubling time が長い癌の場合、これに接する正常組織が防御反応として骨形成を行うことが可能であるが、逆に doubling time が短い癌の場合は防御機構が間に合わず、溶骨性のまま進行する⁴⁾ためと説明されている。このため、溶骨性転移をきたした症例では予後不良であることが多い⁵⁾

前立腺癌の場合、骨転移は87.3%が造骨性に転移し、溶骨性転移は2.8%と極端に少なく、他の癌に較べてきわめて特徴的な転移形態を示す⁶⁾。これは前立腺癌の骨転移では、腫瘍細胞が骨に到達し着床した後、そこから発育、進展するのに時間を要する⁷⁾という性質から、前立腺癌の骨転移は造骨性が多いと説明されている。ところが、最近の研究によれば骨転移の機序としては癌細胞による直接的破壊よりも破骨細胞を介する間接的骨破壊の説のほうが有力視されている⁸⁾。まず、癌細胞の骨への着床後、破骨細胞の増加、活性の強化が起こり、骨破壊が開始される。その後、何らかの因子によって破骨細胞が抑制されるか、あるいはそのまま刺激され続けるかによって、その後、造骨性になるか溶骨性になるかが決定されると考えられている。このため、本症例も骨転移形成過程における極早期の骨破壊の段階を偶然とらえただけという見方もできる。しかし、前立腺癌における骨転移ではほとんどの症例が臨床的に溶骨像を示さずに造骨性になることから、溶骨例では何らかの理由で破骨細胞活性が高い状態で維持されていると考えられる。本症例でも種々の骨吸収マーカーの上昇を認め、破骨細胞活性が高いことが示唆された。しかし、血清 Ca, P

値は正常であり、上皮小体機能の異常も認められなかったことから、全身の骨代謝には影響を及ぼさない、局所反応であると思われた。

森脇⁹⁾は骨転移と病理組織像について詳細に検討し造骨性は乳癌、前立腺癌、胃癌などの低分化型腺癌に多く、また、これらはホルモン依存性 産生性腫瘍に多いことを指摘した。造骨性転移をする癌にホルモン依存性、産生性の癌が多いということは、逆に溶骨性転移ではホルモン非依存性である可能性も考えられる。この分野では乳癌においてよく研究されており、乳癌の溶骨性転移例にホルモン非依存性癌が多く、明らかに予後不良であることが知られている。前立腺癌においても、その heterogeneity から androgen 非依存性癌が優位な場合、ホルモン療法によるアポトーシスのみでは完全寛解が得られず、予後不良である。本症例はホルモン療法を継続し転移巣が溶骨から造骨へ変化していったが、PSA は逆に上昇していったことから、造骨性への変化は必ずしも病勢の軽快を意味するものではなく、逆に増悪する場合もあることを表している。また、PSA は一度も正常レベルに達していないことから本症例は androgen 非依存癌が優位であった可能性が高い。

福岡ら¹⁰⁾の溶骨性転移例においてはホルモン療法により9カ月の観察期間で再燃を認めず、溶骨像は消失している。Estramustine phosphate と精巣摘除術が有効であったとしているが、その後のホルモン療法の有効期間については不明である。本症例でも同様のホルモン療法を施行したが、有効期間は6カ月であった。

比嘉ら⁷⁾は溶骨性転移を呈した前立腺癌では転移巣における修復の結果、ほとんどの症例で造骨性に変化していくとしたが、この一連の変化はホルモン療法の治療効果とは無関係に進行すると報告した。また、少数ながら、造骨性から溶骨性に変化する症例もみられ、これらは予後不良であったと述べている。

これらの事実から、溶骨性転移は骨転移の自然経過の極早期を偶然とらえたというよりも腫瘍そのものによる性質と考えられる。しかし溶骨性の変化は癌の活動性とは一致しないため、他の因子の関与が疑われるが、今回の報告では、それを特定するまでには至らなかった。

前立腺癌において初診時の溶骨性転移が必ずしも予後不良因子であるとは断定できないが、造骨性転移例に較べて androgen 非依存の factor を多く持っていることが推測される。

本症例は前立腺癌による溶骨性骨転移で発見され、骨転移巣がすべて溶骨像を呈し、ホルモン療法に抵抗性を示した稀な症例と考えられたので報告した。

結 語

多発性の溶骨性転移を呈した前立腺癌の1例を報告した。溶骨性となった原因は不明であるが、本症例はホルモン抵抗性の前立腺癌である可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第33回日本泌尿器科学会大分地方会において発表した。

文 献

- 1) 森脇昭介, 山本洋介, 高嶋成光, ほか: 転移性骨腫瘍—とくに造骨・溶骨機序について. 病理と臨 **3**: 895-904, 1985
- 2) Galasko CSB: Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature* **263**: 507-508, 1986
- 3) 尾形悦郎, 牛込新一郎, 米田俊之, ほか: 癌の骨転移をめぐる最近の話題. *The Bone* **10**: 20-37, 1996
- 4) 中瀬古健: 前立腺癌の骨転移形成機序に関する研究. *三重医* **37**: 211-217, 1993
- 5) Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al.: Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology* **134**: 577-578, 1980
- 6) 財団法人前立腺研究財団: 前立腺癌診療マニュアル: 402-409, 1995
- 7) 比嘉 傳, 秋元 晋, 島崎 淳, ほか: 前立腺癌骨転移病変の骨単純X線像. *日泌尿会誌* **82**: 734-743, 1991
- 8) Yoneda T, Alsina MM and Chavez JB: Hypercalcaemia in a human tumor is due to tumor necrosis factor production by host immune cells. *J Bone Miner Res* **4**: 826, 1989
- 9) 森脇昭介: 癌骨転移の病理. *整形外科 MOOK* **63**: 80-91, 1992
- 10) 福岡 洋, 石橋克夫, 増田光伸, ほか: 骨溶解像が主体となった前立腺癌骨転移の1例. *泌尿紀要* **34**: 1805-1809, 1988

(Received on December 25, 1998)

(Accepted on February 5, 1999)