

多発性肺転移が発見の契機となり Complete androgen blockade (CAB) 療法が奏効した前立腺癌の1例

医療法人仁友会石田病院泌尿器科 (院長 : 石田裕則)

徳光 正行*, 稲田 文衛, 北原 克教, 川上 憲裕
増井 則昭, 石田 裕則, 石田 初一

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 八竹 直教授)

佐賀 祐司, 橋本 博, 八竹 直

SUCCESSFUL COMPLETE ANDROGEN BLOCKADE (CAB) THERAPY FOR PROSTATIC CANCER DETECTED FROM MULTIPLE LUNG METASTASES: A CASE REPORT

Masayuki TOKUMITSU, Fumie INADA, Katsunori KITAHARA, Norihiro KAWAKAMI,
Noriaki MASUI, Hironori ISHIDA and Hatsuichi ISHIDA

From the Department of Urology, Ishida Hospital

Yuji SAGA, Hiroshi HASHIMOTO and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Prostatic cancer is rarely diagnosed by detection of lung metastases. We report a case of prostatic cancer in a 73-year-old man detected by abnormalities in chest X-ray and serum prostate specific antigen (PSA) level. He was initially admitted to our hospital due to elevation of PSA level. On the first transperineal prostatic needle biopsy, prostatic cancer was not detected and he was followed. Seven months after the first biopsy, chest X-ray revealed multiple abnormal nodules in the lung fields bilaterally and PSA level was again elevated. A second prostatic biopsy and whole-body examination were performed, and he was diagnosed with moderately differentiated prostatic adenocarcinoma with multiple lung metastases. Complete androgen blockade therapy was performed immediately. Two months after the beginning of treatment, PSA level was normalized and the multiple lung metastases had completely disappeared. There has been no evidence of recurrence or PSA relapse 24 months after detection of the prostatic cancer. This is the 26th case of prostatic cancer diagnosed in Japan following detection of multiple lung metastases.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 59-62, 2001)

Key words: Prostatic cancer, Multiple lung metastases, Complete androgen blockade therapy

緒 言 症 例

前立腺癌は初診時に遠隔転移, 特に骨転移を有する頻度が比較的高いが, 肺転移を有する症例は少なく^{1,2)}, さらに肺転移の存在が癌発見の契機となった症例はごく少数である。

今回われわれは, 胸部X線検査と prostate specific antigen (PSA) 値の異常を契機に発見された多発性肺転移巣を有する前立腺癌に complete androgen blockade (CAB) 療法を施行し, 長期間の寛解を得た症例を経験したので, 文献的考察を加え報告する。

患者: 73歳, 男性

主訴: 胸部X線検査と血清 PSA 値異常の精査。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1997年12月, 旭川がん検診センターにて PSA 値異常を指摘され, 精査目的に当院受診。PSA 値が 19.0 ng/ml (コスメディ F-PSA, 国際試薬, 正常3以下) と上昇あり, 12月11日, 経会陰式前立腺針生検施行。病理学的に腫瘍性病変は検出されず, 慢性前立腺炎として外来観察となる。1998年7月, 定期検診の胸部X線検査にて異常陰影を指摘され, PSA 値も依然として異常を示すため, 7月21日, 肺病変と前立腺の精査目的に入院となる。

現症: 胸腹部異常なし。前立腺は超クルミ大, 弾性

* 現: 旭川医科大学泌尿器科学教室

で、右葉が若干大きく触知された。

入院時検査所見：PSA 値が 29.7 ng/ml であった以外、血液、尿および尿細胞診検査に異常を認めなかった。前立腺超音波、骨盤部 CT 検査では約 17 g に腫大した前立腺が描出されたが、腫瘍の存在を疑わせる所見はなく、腹部超音波、CT 検査、骨シンチにおいても異常を認めなかった。胸部 X 線および CT 検査にて、初回の生検時に存在しなかった、多発性結節性異常陰影を両肺野に認めた (Fig. 1-A, B, C)。

組織学的検査：初回生検より 7 カ月目の 7 月 23 日、2 回目の経会陰式前立腺針生検を施行し、6 検体を採取した。前立腺右葉からの 1 検体より中分化型腺癌が検出された。

経過：喀痰喀養、細胞診検査では、肺原発腫瘍や肺炎炎症性疾患の存在は否定された。転移性肺腫瘍の原発巣検索のため各種腫瘍マーカー、画像、消化管内視鏡検査なども施行したが、異常は見られなかった。以上より前立腺癌とその多発性肺転移、T1cN0M1c, stage IV³⁾ と診断し、7 月 30 日より Flutamide (OdyneTM, 日本化薬) 375 mg 連日投与、8 月 6 日より 4 週毎の Goserelin acetate (ZoladexTM, ゼネカ) 3.6 mg 皮下注の CAB 療法を開始した。

治療開始後 PSA 値はすみやかに下降し、2 カ月後には 0.1 ng/ml 以下となり、胸部 X 線、CT 検査

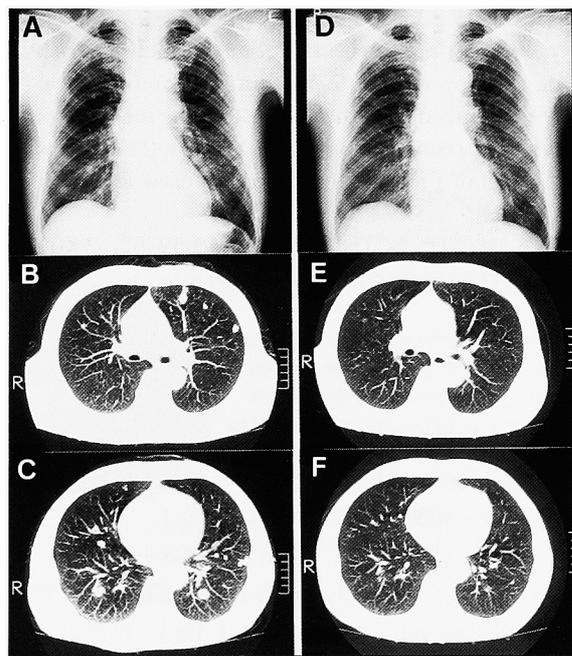


Fig. 1. A, B, C—chest X-ray (A) and chest CT (B, C) demonstrate multiple abnormal nodules (arrows) in bilateral lung fields before treatment. D, E, F—there was no abnormal findings in the lung lesion in chest X-ray (D) and chest CT (E, F) two month after the beginning of complete androgen blockade therapy.

(Fig. 1-D, E, F) では、異常陰影は消失した。この時 Flutamide の副作用と思われる軽度の肝機能障害が見られたが、投与中止にて正常化した。治療開始から 24 カ月目の 2000 年 7 月現在、Goserelin acetate のみの投与で PSA 値は 0.1 ng/ml 以下。胸腹骨盤部 CT 検査でも異常なく、継続治療中である。

考 察

前立腺癌の肺転移は剖検例においては報告により差があるものの、その頻度は約 25~74% と比較的多くの症例に認められる⁴⁾。一方、初診時に転移を有する前立腺癌症例は全体の約 25% と報告され、骨転移を有するものがその 80% 前後を占めるのに比べ、肺転移を有するものは 5~8% と、臨床的には稀である^{1,2)}。

これまでに胸部 X 線検査異常や胸部症状が前立腺癌発見の契機となった詳細の明らかな症例は、宮島ら⁵⁾ から三方ら⁶⁾ の報告に自験例を加え 26 例で (Table 1)、転移が肺のみのものは自験例が 9 例目であった。

年齢は平均 71.9 歳と他の統計とほぼ同様の分布で^{2,7)}、病理組織学的には高分化 3 例、中分化 12 例、低分化 7 例、不明 4 例であった。ほぼ全例に対し内分泌療法を中心とした治療が施行され、内訳は内分泌単独 15 例、内分泌化学併用 8 例、内分泌放射線併用 1 例、無治療と不明が各 1 例であった。肺病変に対する奏効度は、治療がある程度有効であったもののみが報告されているという偏りはあると考えられるが、著効 10 例、有効 9 例、進行 4 例、不明 3 例で、著効 10 例中 7 例および有効 9 例中 4 例は内分泌単独治療例であった。吉本ら⁷⁾ は肺転移を有する未治療前立腺癌の原発巣の病理組織型別治療有効率を検討し、高分化型に対して内分泌療法を、その他には化学内分泌併用療法を選択すべきと述べている。しかし前述の如く、いずれの分化型においても内分泌療法単独でも効果が得られる症例の存在することや、対象には高齢者も多く、化学療法剤の副作用の強い発現も想定されることを考慮し、治療法を選択する必要があるであろう。自験例は中分化型腺癌であったが、CAB 療法により速やかに寛解に至った。今回の集計症例中 CAB 療法施行例は自験例のみであったが、進行性前立腺癌に対する従来の内分泌療法に比べ有効で副作用も少ないともいわれ⁸⁾、今後も治療法の 1 つとして選択されうると考えられた。

治療効果が得られるまでの期間については、自験例では寛解まで 2 カ月であった。著効や有効であった症例についても、大部分が治療開始より半年以内と短期間で効果が得られており、初回治療法の選択の重要性が示唆された。

診断確定時の骨転移併存の有無については、骨転移あり 10 例、なし 9 例、不明 7 例であった。これら 26 症例の肺転移巣に対する治療の効果と骨転移の有無との

Table 1. Prostatic cancer patients detected by lung metastases in Japanese literature

	Author (year)	Age	Chief complaint	Pathological differentiation	Treatment	Bone meta.	Lung meta.		Outcome (month)
							Type	Response	
1	Miyashima (1979)	80	Short of breath, Palpitation	?	Ethinylestradiol	?	?	CR	alive (5)
2	Mieno (1981)	67	Cough, Sputum	?	?	Yes	L	PR	alive (1)
3	Torii (1982)	75	Abnormality of chest X-ray	mod	Castration, DESD	No	N	PR	alive (3)
4		69	Abnormality of chest X-ray	wel	Castration, DESD	Yes	N	PR	alive (2)
5	Tsukui (1982)	76	Urinary retention	?	Castration, Cryosurgery, Hormone therapy	No	N	PD	died (5)
6	Koyama (1985)	71	Cough, sputum	por	OK-432, Adriamycin, DESD	Yes	L	CR	alive (10)
7	Matsuzaki (1985)	63	Abnormality of chest X-ray	wel	Fosfestrol, Castration, Chlormadinone acetate, 5-FU	Yes	?	PR	alive (7)
8	Kohno (1985)	56	Abnormality of chest X-ray	mod	No treatment	No	L	PD	died (4)
9	Niimi (1986)	68	Dyspnea on exertion Macrohematuria	?	Hormone therapy	No	N	PR	? (?)
10	Katoh (1987)	65	Bloody sputum	por	Castration, Cryosurgery, DESD	Yes	N	CR	alive (6)
11	Miyabe (1989)	63	General fatigue, Body weight loss	mod	DESD, Castration, Chlormadinone acetate	No	N	CR	alive (16)
12	Harada (1991)	69	Lt. chest pain, Lumbago	mod	DESD, Castration, Chlormadinone acetate, UFT	Yes	N	PR	alive (16)
13	Usami (1989)	75	Abnormality of chest X-ray	mod	Hormone therapy	?	?	?	? (?)
14		64	Abnormality of chest X-ray	por	Hormone therapy	?	?	?	? (?)
15	Tsushima (1990)	81	Abnormality of chest X-ray	por	Castration, Ifosfamide, Chlormadinone acetate, UFT	Yes	?	CR	alive (16)
16	Ao (1990)	66	Pleural effusion, Leg edema	por	OK-432, Castration, DESD, Radiation	Yes	L	PD	died (15)
17		67	Abnormality of chest X-ray	mod	TUR-P, Castration, DESD	No	N	CR	alive (18)
18	Takahashi (1991)	78	Appetite loss, Lt. chest pain	mod	Estramustine phosphate, Ifosfamide	Yes	N	PR	alive (5)
19	Sakaritani (1992)	85	Nocturia, Incontinence	mod	DESD, Castration, Estramustine phosphate, UFT	Yes	N	PR	alive (3)
20	Kawakami (1994)	90	Abnormality of chest X-ray	wel	DESD, Etoposide, Estramustine phosphate	No	N	CR	alive (22)
21	Nishi (1994)	79	General fatigue, Appetite loss	mod	Etoposide, Chlormadinone acetate	No	N	PD	died (50)
22	Yamamoto (1996)	68	Abnormality of chest X-ray	por	Chemotherapy, Hormone therapy	?	?	?	? (?)
23		76	Sputum	por	Hormone therapy	?	?	CR	alive (?)
24		66	Abnormality of chest X-ray	mod	Hormone therapy	?	?	CR	alive (?)
25	Mikata (1999)	80	Abnormality of chest X-ray	mod	Castration, Chlormadinone acetate	?	N	PR	alive (5)
26	this case (2000)	73	Abnormality of chest X-ray & PSA level	mod	Flutamide, Goserelin acetate	No	N	CR	alive (24)

PSA: Prostate specific antigen. DESD: diethylstilbestrol diphosphate, L: lymphangitis type, N: nodular type, CR: complete response, PR: partial response, PD: progressive disease.

間には関連なく、これが肺転移巣に対する治療効果の予見因子になるとはいい難かった。肺転移発生の機序として、椎骨骨盤静脈叢経由の血行性転移が一般的に考えられるが、静脈叢や骨を通過して肺にのみ転移する機序に関しては、未だ明確な説明はなされておらず、今後の検討が待たれる。

次に、肺転移巣の形態と治療効果について検討して

みる。転移巣は胸部X線検査の所見により、結節状陰影を示す nodular type と、線状網状陰影を呈する lymphangitis type とに大別される⁹⁾ 前者は無症状で、治療に反応することが多く、一方後者は咳嗽、呼吸困難などの症状や、肺性心、肺門部リンパ節腫大、胸水貯留などの所見をしばしば伴い、予後不良といわれている。今回集計した26例においては前者が14例、

後者が4例（不明8例）であった。治療効果については、病理組織型に関係なく、前者では大半の12例が有効症例で、死亡例においても50カ月の生存が得られたものも存在していたのに対し、後者では半数が早期に死に至っていた。また自験例のような肺転移のみを有する9例のうち8例は nodular type で、いずれも比較的良好的な予後が得られていた。青ら¹⁰⁾は、nodular type には内分泌療法単独を、また lymphangitis type には化学内分泌療法併用を選択することで、予後の改善が得られると述べており、今回われわれの集計からも、このような初回治療法の選択も妥当であろうと考えられた。

前述の如く、肺転移巣の奏効症例は比較的短期間に肺病変が治療に反応する特徴がある。したがって、病理組織型や胸部X線検査所見別の治療効果の特徴、対象症例の全身状態を十分考慮して初回治療法を選択し、その効果を細かく評価して、奏効せぬものには時を移さず治療法を見直すことが肝要と思われた。

いずれにしても、初診時から肺転移を有する前立腺癌症例は多くないため、吉本ら⁷⁾による報告のような未治療症例の集積をすすめ、治療の奏効率や予後を十分に把握することが有用な治療法を選択するうえで必須であり、今後のさらなる検討が望まれるところである。

結 語

胸部X線検査と PSA 値の異常を契機に発見された多発性肺転移巣を有する前立腺癌に対し、CAB 療法が奏効した1症例を報告した。さらに胸部X線検査異常を前立腺癌発見の契機とした肺転移を有する本邦報

告26症例を集計して、それらの特徴と初回治療法の重要性、ならびにその選択について考案を加えた。

文 献

- 1) 竹内弘幸：前立腺癌。市川篤二，落合京一郎，高安久男：新臨床泌尿器科全書 第7巻B. pp 30-31, 金原出版，東京，1979
- 2) 小浜常昭，三枝道尚，越智淳三，ほか：前立腺癌の臨床統計。西日泌尿 **49** : 1039-1046, 1987
- 3) Sobin LH and Wittekind C: TNM classification of malignant tumors, 5th ed., pp 170-173, Wiley-Liss, Inc., New York, 1997
- 4) 星 宣次，鈴木謙一，中角尚誉，ほか：前立腺癌肺転移に関する検討。泌尿器外科 **3** : 853-857, 1990
- 5) 宮島栄治，藤井 浩，西村隆一，ほか：肺転移を主訴とした前立腺癌の1例。日泌尿会誌 **70** : 1171, 1979
- 6) 三方律治，今尾貞夫，鈴木基文，ほか：肺転移から発見された前立腺癌。臨泌 **53** : 533-535, 1999
- 7) 吉本 純，小浜常昭，内藤誠二，ほか：未治療前立腺癌の肺転移巣に対する内分泌療法の効果。西日泌尿 **51** : 456-458, 1989
- 8) 大園誠一郎，平尾佳彦：前立腺癌の治療法，内分泌療法—TAB療法 (total androgen blockade)。日臨 **56** : 2129-2134, 1998
- 9) 小山雄三，中村 聰，飯ヶ谷知彦，ほか：胸水貯留を初発症状として発見された前立腺癌の1例。西日泌尿 **47** : 1151-1154, 1985
- 10) 青 照昭，入江 啓，宋 成浩，ほか：胸水貯留および転移性肺腫瘍を主訴とした前立腺癌の2例。泌尿器外科 **3** : 1427-1430, 1990

(Received on May 10, 2000)

(Accepted on July 24, 2000)