初診時 DIC を併発した前立腺癌の検討

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：山中英壽教授）
大竹　伸明，栗田　　晋*，深堀　能立
今井　強一，山中　英壽

群馬県立がんセンター泌尿器科（部長：佐藤　仁）
中田　誠司**，佐藤　　仁

日高病院泌尿器科（部長：猿木和久）
真下　正道，関原　哲夫，猿木　和久

本島総合病院泌尿器科（部長：岡部和彦）
土屋　清隆，岡部　和彦

原町赤十字病院泌尿器科（部長：栗原　潤）
栗　　原　　潤

足利赤十字病院泌尿器科（部長：高橋溥朋）
川島　清隆，高橋　溥朋

有馬クリニック（院長：神保　進）
神　　保　　進

利根中央病院泌尿器科（医長：栗田　誠）
栗　　田　　誠

CLINICAL STUDY ON PROSTATE CANCER INITIALLY PRESENTING WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION SYNDROME

Nobuaki OHTAKE, Susumu KURITA, Yoshitatsu FUKABORI,
Kyoichi IMAI and Hidetoshi YAMANAKA
From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Seiji NAKATA and Jin SATO
From the Department of Urology, Gunma Cancer Center Hospital

Masamichi MASHIMO, Tetsuo SEKIHARA and Kazuhisa SARUKI
From the Department of Urology, Hidaka Hospital

Kiyotaka TSUCHIYA and KAZUHIKO OKABE
From the Department of Urology, Motojima General Hospital

Jun KURIHARA
From the Department of Urology, Haramachi Red Cross Hospital

Kiyotaka KAWASHIMA and Hirotomo TAKAHASHI
From the Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital

Susumu JIMBO
From the Arima Clinic

Makoto KURITA
From the Department of Urology, Tone Chuo Hospital

We experienced five patients with prostate cancer with disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) at the first presentation at Gunma University Hospital and affiliated institutions between 1991 and 1997. Their average age was 68 years, average DIC score at the first presentation was 10 and prostate specific antigen (PSA) level was more than 700 ng/ml. All of them had multiple bone metastases. The therapy for DIC and hormonal therapy for prostate cancer were simultaneously started at the first presentation before prostate needle biopsy, but all patients died. The average number of days from the start of DIC to death was 685 days. The patients initially showed a good response to therapy, but their conditions soon aggravated. The prognosis was extremely poor, but some proper therapies lead to the prognosis which was equal to that of prostate cancer in Stage D_2 without DIC.

(Acta Urol. Jpn. **44**: 387–390, 1998)

Key words: Prostate cancer, DIC, Multiple bone Metastases, Prognosis

* 現：東葛病院泌尿器科
** 現：伊勢崎市民病院泌尿器科

緒　　言

播種性血管内凝固症候群（DIC）の原因としては悪性腫瘍がもっとも多いといわれている[1,2]　泌尿器科領域でも前立腺癌の治療中に DIC に陥るのは日常われわれがよく経験するところである．しかし，初診時より DIC を合併している前立腺癌は稀である．今回われわれはそのような症例を渉猟し，特徴と予後について検討したので報告する．

対象と方法

1991年7月より1996年12月までに群馬大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連施設において5例の初診時 DIC 併発前立腺癌を経験した．これらの症例について，1）初診時の年齢，2）初発症状，3）初診時の DIC スコア，4）最初に測定した前立腺特異抗原（PSA）の値，5）前立腺癌組織学的分化度，6）初診時の血清アルカリフォスファターゼ（ALP），7）EOD（extent of disease）grade[3]，8）治療経過，9）予後について検討を加えた．DIC の診断については前川らの作製した診断基準[4]を用いた．PSA については各症例で測定キットが異なるため，栗山ら[5]の提唱する換算式ですべて TANDEM-R に統一した．症例数が少なく，腫瘍マーカーなどの測定方法が異なっているため，統計学的検定は施行しなかった．

結　　果

5例の1）～6）について結果を Table に示す．発症時の平均年齢は68歳であり，52歳から80歳まで分布していた．初発症状については尿路系の主訴があり最初から泌尿器科を受診したのは症例1のみで，他はすべて尿路系以外の主訴で内科を受診し，精査の結果前立腺癌による DIC が疑われ，泌尿器科紹介となったものであった．初診時の平均血小板数は 6.2万/mm^3，初診時平均 DIC スコアは10点であった．Table 1 に示す DIC スコアが正常化するまでにかかった期間（以下正常化期間という）は症例1が27日，2が7日，3が13日，4が18日，5が8日であった．初診時の血清前立腺特異抗原（PSA）はすべて 700 ng/ml 以上の高値を示した．前立腺の組織学的分化度は5例中1例が高分化腺癌，2例が中分化腺癌，2例が低分化腺癌であった．Soloway ら[3]の提唱する EOD（extent of disease）grade は全例4であった．

治療については，症例1，2，3においては DIC に対する抗凝固療法と前立腺癌に対する内分泌療法を同時に開始し，症例4と5ではまず抗凝固療法を開始したのち内分泌療法を施行した．全例前立腺生検の病理組織診断を待たずに前立腺癌に対する内分泌療法を開始した．DIC 発症から前立腺生検までの期間は症例1が26日，2が22日，3が2日，4が93日，5が19日であった．全例初期治療には反応していったんは PSA の著明な低下を見た．前立腺癌の治療を開始してから PSA がその症例での最低値に至るまでの期間は症例1が59日，2が181日，3が92日，4が329日，5が115日であった．症例3以外はすぐに PSA が再上昇し，1997年8月1日現在全例が死亡していた．死因は症例

Table 1.　Patients' profile (1)

症例番号	発症年齢	初発症状	血小板 (×10^4/ml)	FDP (μg/ml)	フィブリノーゲン (mg/dl)	プロトロンビン時間	DIC スコア
1	80	肉眼的血尿	8.4	36.4	73	1.43	9
2	52	両側肋骨痛	4.1	380	98	1.33	13
3	74	腰痛	3.8	266.8	197	1.13	8
4	74	歯肉出血	6.0	60	130	1.22	12
5	60	動悸，立ちくらみ，皮下出血	8.6	262	115	1.13	8

Table 2.　Patients' profile (2)

症例番号	初診時 PSA (ng/ml)	前立腺癌分化度	ALP (正常値)	初期治療	発症から死亡まで
1	1,678	低分化腺癌	1,802 (50～250)	メシル酸ナファモスタット　4.1 g ジエチルスチルベストロール2リン酸　10 g	509日
2	4,482	低分化腺癌	362 (70～250)	メシル酸ガベキセート　3.4 g ジエチルスチルベストロール2リン酸　2.5 g	1,336日
3	818	中分化腺癌	389 (65～240)	メシル酸ガベキセート　14 g 低分化ヘパリン　4 g ジエチルスチルベストロール2リン酸　6 g	192日
4	741	中分化腺癌	13.8 (2.7～10)	メシル酸ガベキセート　60 g ↓ ジエチルスチルベストロール2リン酸　2.75 g	594日
5	1,250	高分化腺癌	186 (70～240)	メシル酸ガベキセート　8 g ヘパリン　3万単位 ↓ ジエチルスチルベストロール2リン酸　1.5 g	794日

3は老衰，他は癌死であった．DIC 発症から死亡までの平均生存日数は685日であった．

考　　察

播種性血管内凝固症候群（DIC）を起こす基礎疾患として最も多いのは，白血病を除く悪性腫瘍で約45%であり，ついで感染症が約16%，白血病が約15%と報告されている[4]　悪性腫瘍における DIC の誘発因子として田中ら[6]は，1）癌細胞由来のトロンボプラスチン様物質．2）腫瘍の発育に伴う宿主の組織障害．3）腫瘍細胞の血管内蔓延による内皮細胞，血球の障害．4）細網内皮系の障害．5）感染などの合併症，をあげており，前立腺癌では血中線溶能が亢進しプラスミノーゲンアクチベーターが産生されて DIC の発症に関与していると述べている．また骨転移による骨髄の血小板産生機能低下が DIC を助長することも指摘[7]されている．Lowe ら[8]は悪性腫瘍による DIC 症例の25%が前立腺癌由来であり，前立腺癌症例の13%が慢性の DIC 状態にあると述べている．久住ら[9]も前立腺癌では急激な出血や血栓症状のない，慢性の DIC の経過をたどることが多いと述べており，前立腺癌 stage D_2 症例の治療中に DIC に陥るのはわれわれ泌尿器科医がよく経験するところである．しかし初診時より DIC を併発している前立腺癌症例は稀で，われわれの検索しえたかぎり本邦では過去に2例[10,11]の報告をみたのみであった．悪性腫瘍の初期は臨床症状の現われない慢性代償性 DIC のことが多く，自験例は林ら[10]の述べる如く，この慢性代償性 DIC に何等かの危険因子（グラム陰性桿菌感染症，癌組織からのトロンボプラスチン様物質，前述のプラスミノーゲンアクチベーターなどが考えられる[1]）が加わるか，病状の進行によって急性 DIC に移行し発症したものと考えられる．

自験例の平均発症年齢は68歳であり，52歳から80歳まで分布していた．前立腺癌の発生率は加齢とともに増加することが報告[12]されている．1985年から1992年における群馬県の年齢別前立腺癌発生率（/10万人/年）は50～54歳が3，55～59歳が10で，これは80～84歳の約300に比べ極端に低い[12]　過去2例の報告の発症年齢もおのおの57歳[10]と56歳[11]であり，われわれの5例とあわせて7例中3例が50歳代で発症していることは，DIC 初発前立腺癌症例に何らかの危険因子が関与していると考えられる．危険因子の1つとして最近注目されているものの1つに前立腺癌の家族歴がある．家族歴のある患者はない患者に比べ，発症年齢がわが国において若いことが報告[13]されている．自験例では散見されなかったが，過去2例の報告のうち1例[10]は兄が前立腺癌で死亡している家族性前立腺癌家系であった．発症年齢と予後（生存期間）との関係を検討すると，発症年齢が52歳と若い症例2が1,336日と最も長く生存しており，ついで60歳で発症した症例5が794日と続いていた．他の3症例に相関はなかった．

初発症状については5例中4例が尿路系以外の主訴で発見された．これは原因不明の DIC の時には，前立腺癌も常に念頭におき診断を進めることが必要であることを示唆していると思われる．

初診時 DIC スコアと前立腺特異抗原（PSA）との関係は DIC スコアが高いほど PSA が測定値下限に達する期間は長い，という結果がでた．しかしこれは予後（生存期間）とは関係なかった．

病理組織学的には一般の前立腺癌は分化度と予後がきわめて明瞭な相関を示す[14]　しかし自験例では最も生存期間が長かった症例2は低分化腺癌であり，症例数は少ないが分化度と予後も明らかな相関はみられなかった．

治療については結果で述べたごとく前立腺癌と DIC の治療を同時に開始した群（症例1，2，3）と DIC の治療をまず行ってから前立腺癌の治療を行った群（症例4，5）に分けられる．この2つの群でも生存期間に明らかな差はなかった．特徴的なことは前立腺癌に対する初期治療として全例ジエチルスチルベストロール2リン酸（DESP）を使用していることである．これは DESP には 5-α リダクターゼ抑制作用があり，血中テストステロンが除睾レベルに達するのも早く，LH-RH 作動薬にみられるような flare up 現象[15]もなく，即効性を期待するのに最も適した薬剤と判断したためであろう．

予後については Soloway[3] は EOD grade 4 症例の2年生存率は40%であると述べており，本邦でも酒井ら[16]は内分泌療法を施行した stage D_2 の前立腺癌の5年生存率は45.8%であると述べている．症例2は発症後 Table 1 に示すような治療を行い，その後 LH-RH 作動薬単独で約2年，丸岡ら[17]の提唱する Etoposide 単独療法で約2年，と初診時 DIC を併発した前立腺癌であっても，適切な治療を行えば一般の前立腺癌の予後と変わらない成績があげられたことは興味深い．今後症例を収集し，さらに検討を進めたいと考えている．

結　　語

1）　初診時 DIC を併発した前立腺癌5例について検討した．

2）　5例の平均年齢は68歳，平均生存期間は685日であった．発症年齢は若い傾向にあった．5例中4例が尿路系以外の症状を主訴に発症した．

3）　全例多発性骨転移を伴う stage D_2 症例であった．

4) 全例病理診断を待たず，臨床的に前立腺癌と診断して治療を開始した．初期治療には全例 DESP を用いた．

5) DIC スコア，腫瘍マーカーなどを指標にして治療を開始すると，一旦は DIC スコアは正常化，マーカーも下降し，症状も軽減するが短期間のうちに再燃して予後は不良であった．

6) 適切な治療を行えば一般の stage D_2 前立腺癌症例と同じ予後が期待できる例もあることがわかった．

本論文の要旨は第60回日本泌尿器科学会東部総会で発表した．

文　　献

1) 山下　喬，樋口祐次，螺良英郎：癌と DIC．臨床病XXVIII **7**：621-626，1980
2) 平山亮夫，上原総一郎：悪性腫瘍と DIC．治療 **63**：825-828，1981
3) Soloway MS, Hardeman SW, Hicky D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer **61**: 195-202, 1988
4) 前川　正：DIC の診断．治療 **63**：783-791，1981
5) 栗山　学，河田幸道：前立腺癌における血清前立腺特異抗原．臨泌 **48**：277-288，1994
6) 田中健蔵　DIC の病理．治療 **63**：775-782，1981
7) 飯島憲司，中村克己：DIC の臨床検査．臨床病XXVIII **7**：610-614，1980
8) Lowe FC and Somers WJ: The use of ketoconazole in the emergency management of disseminated intravascular coagulation due to metastatic prostate cancer. J Urol **137**: 1000-1002, 1987
9) 久住治男：泌尿器科領域の DIC．治療 **63**：865-869，1981
10) 林　俊秀，那須保友，荒巻謙二，ほか：初診時血清酸性フォスファターゼが異常高値を示し，DIC を合併した前立腺癌の1例．西日泌尿 **51**：549-552，1989
11) 内島　豊，吉田謙一郎，小林信幸，ほか：急性型 DIC を初発症状とした前立腺癌の1例．癌の臨 **37**：89-92，1991
12) 中田誠司，栗田　誠，今井強一，ほか：群馬県における尿路性器癌の疫学特性．日泌尿会誌 **85**：1734-1742，1994
13) Ohtake N, Hatori M, Yamanaka H, et al.: Familial prostate cancer in Japan. Int J Urol **5**: 138-145, 1998
14) 原田昌興：病態からみた病理分類．臨泌 **50**（増刊号）153-159，1996
15) 中沢康夫，今井強一：長期徐放性 LH-RH agonist 製剤による前立腺癌の治療．—臨床成績と flare up 予防法について—．北関東医 **43**：39-54，1993
16) 酒井英樹，南　祐三，金武　洋，ほか：前立腺癌の内分泌療法．1980～1989年の治療成績．西日泌尿 **57**：592-595，1995
17) 丸岡正幸，宮内武彦，長山忠雄：前立腺癌の治療成績．泌尿紀要 **35**：57-63，1989

(Received on September 22, 1997
Accepted on March 14, 1998)