

前立腺癌ホルモン治療中に増悪する骨病変を契機に 発見された多発性骨髄腫の2例

吉永 敦史, 岡田 洋平*, 一柳 暢孝, 鎌田 成芳
草加市立病院泌尿器科

MULTIPLE MYELOMA DIAGNOSED DURING HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER : REPORT OF TWO CASES

Atsushi YOSHINAGA, Yohei OKADA, Nobutaka ICHIYANAGI and Shigeyoshi KAMATA
The Department of Urology, Soka Municipal Hospital

Case 1 : A 73-year-old man presented with a serum prostate specific antigen (PSA) level of 30.2 ng/ml, and was diagnosed with prostate cancer (cT3aN0M1, stageD2), for which hormonal therapy (maximal androgen blockade : MAB) was commenced. Nine months later he developed back pain, and osteolytic bone lesions progressed despite a stable, low PSA level (0.087 ng/ml). He was diagnosed with multiple myeloma on the basis of positive M protein on immunoelectrophoresis. MP combination therapy (melphalan and prednisolone) was commenced, but the patient died of multiple myeloma 33 months later. Case 2 : A 70-year-old man was diagnosed with prostate cancer (PSA 19 ng/ml) at another hospital 5 years ago, and underwent hormonal therapy (luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist only). He was referred to our hospital and underwent bicalutamide + MAB combination therapy due to a raised PSA level (58 ng/ml) and multiple bone metastases. His PSA level dropped to around 20 ng/ml, but 2 years later he developed back pain, and bone metastases with osteolytic change were seen in the skull, ribs, and limbs. Needle aspiration biopsy of a fist-sized soft tissue mass in the chest wall showed multiple myeloma. Although chemotherapy with melphalan was commenced, the patient died of multiple myeloma 8 months after its diagnosis. Both these cases exhibited rapidly progressing bone lesions, regardless of an absence of any large fluctuations in serum PSA levels, during hormonal therapy for prostate cancer. Further investigations yielded the diagnosis of multiple myeloma. If progression of bone lesions does not match the status of prostate cancer as surmised from the serum PSA level, we should consider the possibility of multiple myeloma, and biopsy of one of the bone lesions.

(Hinyokika Kiyō 58 : 243-247, 2012)

Key words : Prostate cancer, Multiple myeloma

緒 言

前立腺癌に対するホルモン療法中、血清 PSA 値の大きな変動がないにもかかわらず骨病変のみが増悪し、精査の結果多発性骨髄腫と診断された2例を経験したので報告する。

症 例

患者1 : 73歳, 男性

主訴 : 背部痛

既往歴 : 高血圧

現病歴 : 2007年3月血清 PSA 高値を主訴に当科受診。PSA 38.7 ng/ml にて前立腺生検を施行し、前立腺癌 (Gleason score 4+4=8) を検出した。骨シンチグラフィにて Th5 および肋骨に高集積あり (EOD1) (Fig. 1A), 前立腺癌 cT3aN0M1 (OSS) (stage D2) の

診断で酢酸リュープロレリンおよびビカルタミドによる MAB 療法を開始した。なお初診時の総蛋白 (TP) は 7.7 g/dl と高値であった。PSA は順調に低下し、10月には PSA 0.087 ng/ml となったが、12月初旬より高度の背部痛が出現したため、当科入院となった。

検査所見 1

血液生化学所見 : 白血球数 7,800/ μ l, 赤血球数 323×10^4 / μ l, 血小板 24×10^4 / μ l, TP 9.0 g/dl, Alb 4.0 g/dl, BUN 46 mg/dl, Cr 4.92 mg/dl, 血清カルシウム 9.7 mg/dl, CRP 3.40 mg/dl.

画像所見

CT : 胸椎および肋骨に抜き打ち像を伴う骨融解像あり (Fig. 2)。

骨シンチグラフィ : 胸椎および腰椎, 右肩甲骨, 肋骨に高集積あり, 増悪がみられた (EOD3) (Fig. 1B)。

血清 TP 高値および抜き打ち像を伴う骨病変から多発性骨髄腫が疑われたため追加検査を行い、下記の結果を得た。

* 現 : 埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

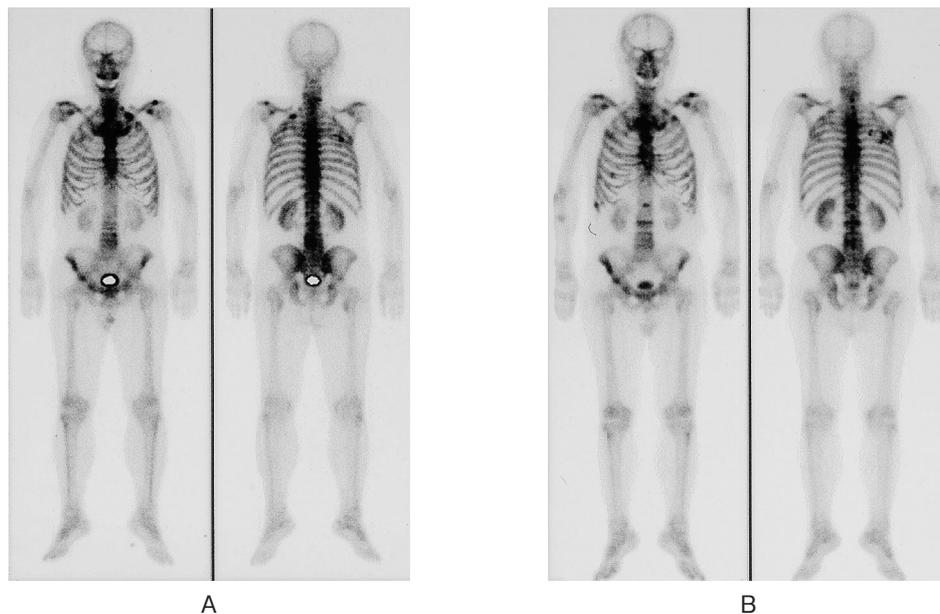


Fig. 1. A: Bone scintigraphy revealed high accumulations in Th5 and costae (March, 2007). B: Bone scintigraphy revealed multiple high accumulations in thoracic and lumbar vertebra (December, 2007).

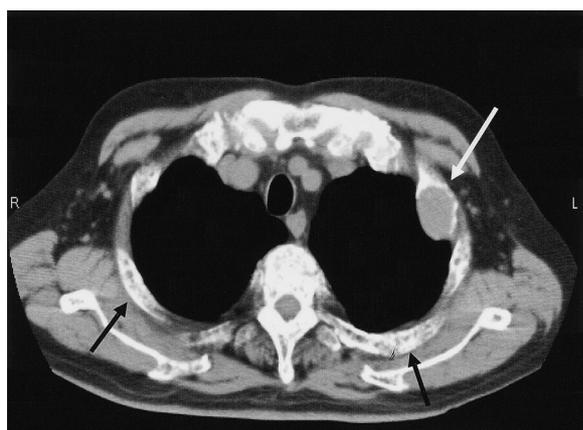


Fig. 2. Computerised tomography revealed a soft tissue mass (white arrow) and osteolytic change with punched out lesions in thoracic spine and costae (black arrows).

検査所見 2

免疫電気泳動：M蛋白陽性。

免疫検査所見：IgG 2,954 mg/dl (正常値 870~1,700 mg/dl), IgA 32 mg/dl (正常値 110~410 mg/dl), IgM 18 mg/dl (正常値 33~190 mg/dl)。

治療経過：上記の結果から多発性骨髄腫と診断し、2007年12月よりMP療法(メルファラン+プレドニゾン)を行った。前立腺癌については2010年4月PSA 0.362 ng/mlと安定していたが、多発性骨髄腫の増悪により通院困難となり、多発性骨髄腫の診断から33か月後死亡された(Fig. 3)。

なお本症例において前立腺癌診断時のCTですでに肋骨の骨融解像が出現しており、TP高値であったこ

とから多発性骨髄腫と前立腺癌がほぼ同時に生じていた可能性が考えられた。

患者2：70歳、男性

主訴：左胸部腫瘍

既往歴：左鼠経ヘルニア、糖尿病

現病歴：2001年5月前医においてPSA 19 ng/mlにて前立腺生検が施行され、前立腺癌 stage B2の診断にて酢酸リュープロレリン単独のホルモン療法が開始されたが、通院は不規則で治療が不十分な状態であった。前医通院困難にて2006年5月当科初診。PSA 58 ng/ml、骨シンチグラフィにてTh6、L3および仙腸関節に散発性の高集積を認めた(EOD2)(Fig. 4A)。なお初診時のTPは8.0 g/dlと高値であった。酢酸リュープロレリンおよびビカルタミドによるMAB療法を開始したが、2007年6月PSA 17.2 ng/mlがnadirであり、その後緩徐にPSAの上昇が認められた。2008年4月初めより左胸部の腫瘍および疼痛が出現したため精査を行った。なおこの間骨シンチグラフィは施行していなかった。

検査所見

血液生化学：白血球数 4,800/ μ l、赤血球数 384 \times 10⁴/ μ l、血小板数 17.7 \times 10⁴/ μ l、TP 8.4 g/dl、Alb 4.0 g/dl、BUN 9.2 mg/dl、Cr 0.59 mg/dl。

腫瘍マーカー：PSA 34.6 ng/ml、Neuron-specific enolase (NSE) 9.0 ng/ml (正常値 12.0 ng/ml以下)。

免疫検査所見：IgG 4,043 mg/dl、IgA 132 mg/dl、IgM 19 mg/dl。

画像所見

骨シンチグラフィ：頭蓋骨および肩甲骨、上腕、

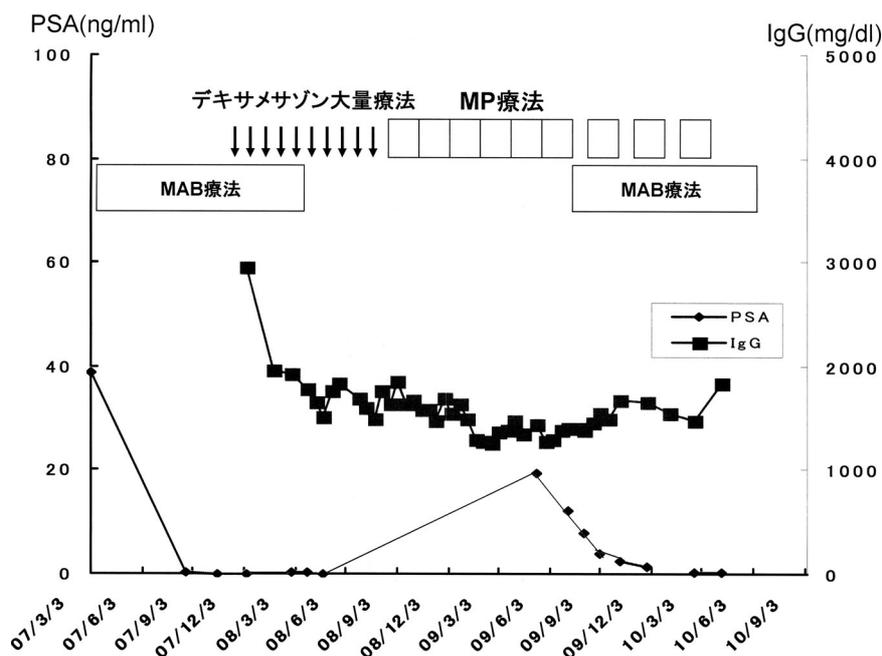


Fig. 3. Clinical events in case 1.

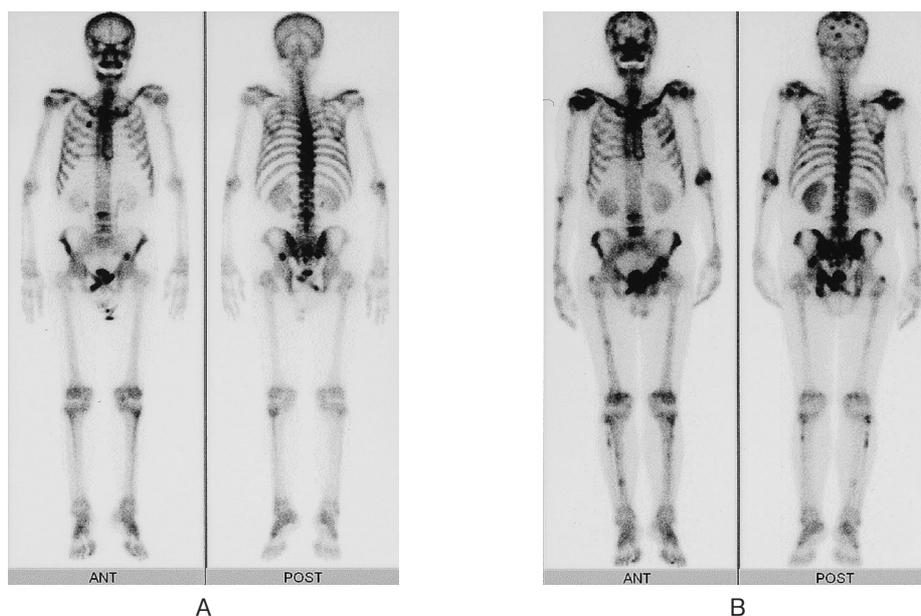


Fig. 4. A: Bone scintigraphy revealed high accumulations in Th6 and L3 (May, 2006).
 B: Bone scintigraphy revealed multiple new high accumulations in the cranium, scapula, humerus and tibia (April, 2008).

下腿に新たな高集積の多発が認められた (EOD3) (Fig. 4B).

CT (Fig. 5): 胸壁に軟部腫瘤影が認められた.

血清 PSA 値の急激な上昇がないにもかかわらず骨病変の著明な増悪が認められ, また骨転移の分布が典型的な前立腺癌のそれと異なること, さらに胸壁転移は手拳大の腫瘤形成を認めたことから, 2008年6月19日胸壁腫瘤に対し針生検を施行した.

病理学的検査所見: 比較的小型で少量の細胞質を持つ腫瘍細胞が筋組織内に広汎に浸潤していた. また免

疫染色ではサイトケラチン AE1/3 および PSA, シナプトフィジン, クロモグラニン陰性である一方, CD38, CD79a 陽性であり, 多発性骨髄腫と診断した (Fig. 6).

治療経過: 当院血液内科にて評価を行ったが, 空腹時血糖 294 mg/dl, Hb_{A1C} 9.9%とコントロール不良の糖尿病のためステロイド投与困難と判断し, メルフェラン単剤による治療を行った. しかし治療に対する反応は見られず, 2009年1月には脳転移が出現し, 多発性骨髄腫診断後8カ月で死亡された. なお前立腺癌に

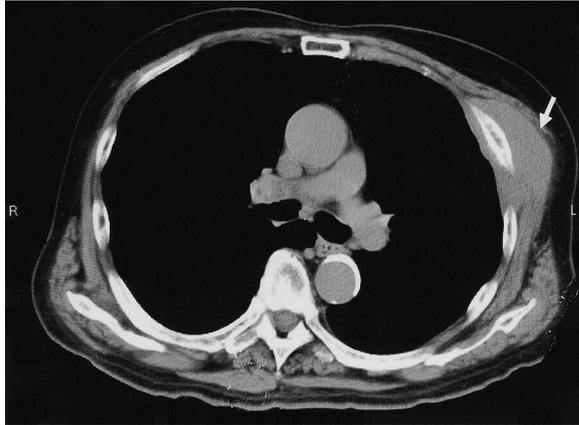


Fig. 5. Computerised tomography revealed soft tissue mass in the chest wall.

ついて、最終血清 PSA 値は 44 ng/ml (2009年1月7日)であり、経過中に大きな変動は見られなかった

(Fig. 7).

考 察

内分泌抵抗性前立腺癌 (HRPC) の経過中、PSA 上昇が見られない、あるいは軽度にとどまるにもかかわらず、症状や画像所見から見た病勢が急速に増悪する場合、まず念頭におかなければならないのは神経内分泌分化 (NED: neuroendocrine differentiation) である¹⁾。

NED のマーカーとして代表的なものに、NSE, chromogranin A (CgA), progastin releasing peptide (proGRP) などがある。これらを生検標本において免疫組織化学的に検出したり、末梢血液中における濃度測定により NED の程度を評価し、前立腺癌の予後予測に有用であるとの報告が多い²⁾。PSA 値の推移に一致しない病勢悪化を来した HRPC 症例では、しばしばこのような NED マーカーの異常が見られ、病勢

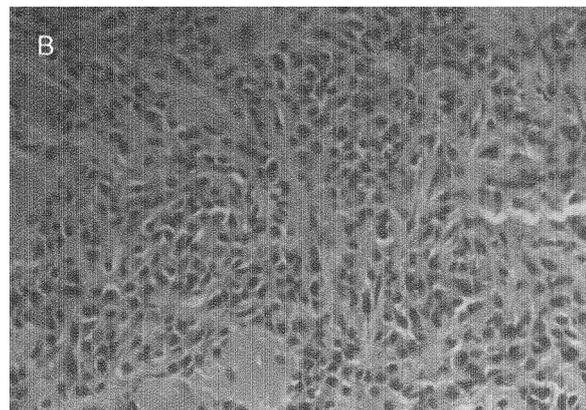
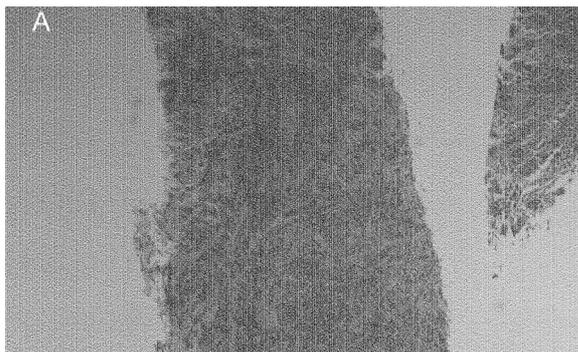


Fig. 6. Pathological examination of soft tissue mass in the chest wall revealed multiple myeloma (HE stain, A: ×40, B: ×200).

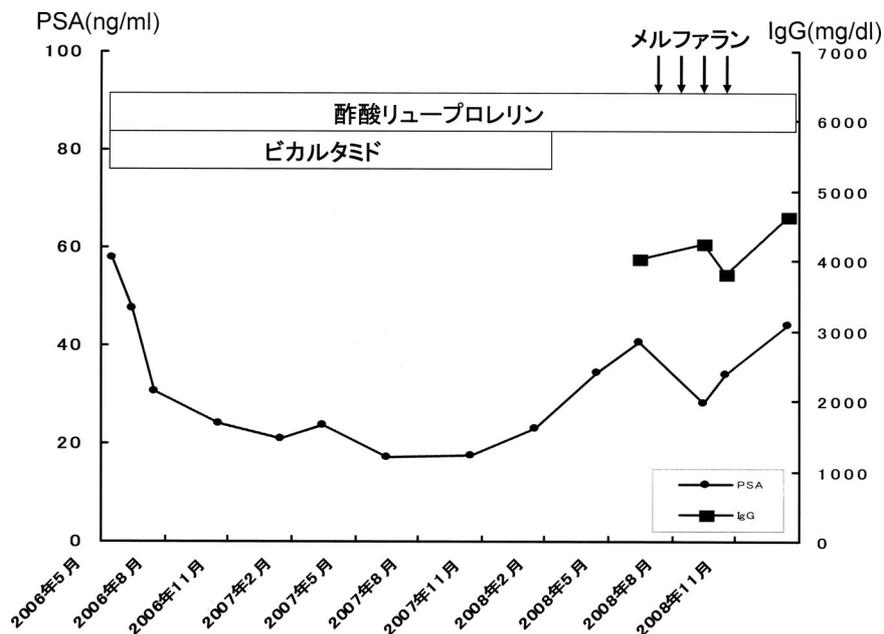


Fig. 7. Clinical events in case 2.

悪化が NED で説明されることは日常临床上よく経験されることである。

また, 明らかな NED を伴わない場合でも前立腺癌初発時の生検標本で PSA が陽性であった症例で, HRPC となった段階で組織内・血中とも PSA がまったく検出されなかった報告もある³⁾。この現象についての詳細な機序は明らかではないが, 内分泌抵抗性の獲得と, PSA 産生能や PSA 産生制御因子の障害が関連しているとする意見もある¹⁾。

一方, 前立腺癌に罹患する高齢者層は, 当然他臓器癌のハイリスク層でもあり, 前立腺癌治療中であっても重複癌の存在に常に注意を払う必要があることは言うまでもない。多発性骨髄腫も60歳代以降で罹患率が急増する疾患であり⁴⁾, 前立腺癌の好発年齢層と一致していることから, PSA 値の推移に一致しない骨病変の増悪を来した前立腺癌患者において, 鑑別診断の1つに挙げるべきものと思われる。

多発性骨髄腫と前立腺癌の関連については, Kao らは700例の前立腺癌症例において4例の多発性骨髄腫の合併を報告しており, 多発性骨髄腫が産生する IGF-1, IL6, SDF1, VEGF などの多彩なサイトカインや, 多発性骨髄腫に伴う免疫不全状態が前立腺癌の発生・進展に寄与する可能性を指摘している⁵⁾。また, 多発性骨髄腫はreceptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) 産生を介して破骨前駆細胞の活性化に関わっており, 前立腺癌の骨転移プロセスに影響を及ぼす可能性が考えられる⁶⁾。Retrospective に考えてみると自験例1では, 前立腺癌診断時のCTですでに肋骨の骨融解像が出現しており, TP 高値であったことから多発性骨髄腫と前立腺癌がほぼ同時に生じている可能性が考えられたが, 骨病変の生検は施行されておらず詳細は不明であった。また自験例2についても初診時よりすでに TP 高値であったことから当科初診時には多発性骨髄腫があった可能性も考えられた。

多発性骨髄腫を特徴づける検査所見は, M蛋白産生に代表される血清蛋白異常と破骨細胞活性化による溶骨性病変であるが, 後者を画像診断のみで前立腺癌骨転移と鑑別することは容易ではない。自験例2では, 血清蛋白異常とともに肋骨部に軟部腫瘍が出現したため, 容易に経皮的針生検を施行でき, 迅速な確定診断につながった。Huang らも同様の症例報告の中で, 骨シンチグラフィやMRIに加えて, 可能であれば骨髄生検を行うことを推奨している⁷⁾。

治療に関しては, 多発性骨髄腫に対するMP療法が施行できた症例でもCR率は5%未満と低く, 生存期間の中央値も約3年とされている⁴⁾。自験例1ではMP療法が施行でき33カ月の生存が得られたが, 自験例2では糖尿病合併のためステロイド投与が困難で診断後9カ月に死亡に至った。多発性骨髄腫は高齢

者を中心で, 十分な化学療法が困難である場合が多かったが, プロテアソーム阻害薬など新規治療法の開発により, 今後予後の改善も期待されている⁸⁾。

PSA 値の推移に一致しない骨病変の増悪を見た場合, 高蛋白質血症に留意するとともに, 積極的な骨病変の生検を考慮すべきと思われる。

結 語

前立腺癌に対しホルモン治療中, 血清 PSA 値の大きな変動がないにもかかわらず骨病変の増悪が認められた場合, 鑑別診断の1つとして, 多発性骨髄腫があげられる。血清総蛋白高値や溶骨性骨転移の出現などに注意を払い, 必要に応じて骨転移巣の生検を積極的に考慮する必要があると思われる。

本論文の要旨は, 第74回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。

謝 辞

本症例における病理につきましてご指導いただいた当院病理科の明石巧先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 小島圭二, 辻 雅士, 金山博臣: PSA が正常値を示す進行前立腺癌の検討. 西日泌尿 **61**: 12-15, 1999
- 2) Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, et al.: Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. Eur Urol **44**: 309-314, 2003
- 3) Mai KT, Commons AS, Perkins DG, et al.: Absence of serum prostate-specific antigen and tissue immunoreactive prostatic markers in advanced prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy: a report of two cases. Hum Pathol **27**: 1377-1381, 1995
- 4) 島崎千尋: 多発性骨髄腫. 内科 **100**: 1336-1342, 2007
- 5) Kao J, Jani AB and Vijayakumar S: Is there an association between multiple myeloma and prostate cancer? Med Hypotheses **63**: 226-231, 2004
- 6) Zhang J, Dan J, Yao Z, et al.: Soluble receptor activator of nuclear factor κ B Fc diminishes prostate cancer progression in bone. Cancer Research **63**: 7883-7890, 2003
- 7) Huang E, Teh BS, Saleem A, et al.: Recurrence of prostate adenocarcinoma presenting with multiple myeloma simulating skeletal metastases of prostate adenocarcinoma. Urology **60**: 1111xiv-1111xvi, 2002
- 8) 木崎昌弘: 多発性骨髄腫治療の現状と展望. 血液内科 **62**: 267-272, 2011

(Received on November 7, 2011)
(Accepted on January 13, 2012)