

デュタステリドが腫瘍進行に抑制的に影響したと 考えられた高悪性度進行性前立腺癌の1例

山田 祐也, 藤原 裕士, 宗宮 伸弥, 藤川 祥平
 上山 裕樹, 玉置 雅弘, 金岡 俊雄
 日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科

DELAY IN HIGH-GRADE METASTATIC PROSTATE CANCER PROGRESSION BY DUTASTERIDE: A CASE REPORT

Yuya YAMADA, Hiroshi FUJIWARA, Shinya SOMIYA, Shohei FUJIKAWA,
 Yuki KAMIYAMA, Masahiro TAMAKI and Toshio KANAOKA

The Department of Urology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

An 84-year-old man was referred to our hospital with swollen right cervical lymph nodes. Computed tomography showed right supraclavicular and mediastinal lymph node enlargement, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography showed multiple areas of abnormally increased radioactivity in the right supraclavicular and mediastinal lymph nodes, right ninth rib, and left fifth and seventh ribs. Biopsy of the right supraclavicular lymph node revealed metastatic adenocarcinoma with partial immunohistochemical staining for prostate specific antigen (PSA). Serum PSA levels were not elevated (2.01 ng/ml). An 8-core transrectal prostatic biopsy was negative. Thus, we could not determine the primary site of the adenocarcinoma. The patient was diagnosed with carcinoma of an unknown primary site and followed without chemotherapy. Four years later, he was referred to our hospital due to right hydronephrosis. Serum PSA level was 31.1 ng/ml. The tumor was not palpable by rectal examination. A 12-core transrectal prostatic biopsy revealed a poorly differentiated adenocarcinoma. Computed tomography revealed metastases in the left axilla, para-aortic, and pelvic lymph nodes as well as in the lung. We diagnosed the patient with prostate cancer, and combined androgen blockade (CAB) was administered. Metastases in the lymph nodes, lung, and bone were reduced on imaging after 1 month of therapy. Therefore, a definitive diagnosis of prostate cancer T1cN1M1c was made. Dutasteride had been administered as a benign prostate hyperplasia treatment 2 years before his first visit, which may have made the definitive diagnosis of prostate cancer difficult. In contrast, dutasteride may have delayed the progression of prostate cancer in this patient.

(Hinyokika Kiyō 64 : 187-192, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_4_187)

Key words : Prostate cancer, Dutasteride

緒 言

デュタステリドは前立腺肥大症治療薬として本邦では2010年10月より保険適応となっている。作用機序としてテストステロンをより活性の強いジヒドロテストステロン (DHT) へと変換する酵素であるⅠおよびⅡ型 5α還元酵素を阻害し血清および前立腺組織中のジヒドロテストステロンを低下させることで前立腺縮小作用を呈する。DHT 活性は前立腺癌の増殖にも関わっていることからデュタステリドは前立腺癌に対する化学的予防効果についても報告されている。REDUCE 試験¹⁾では前立腺癌ハイリスク群にデュタステリドを投薬することで生検での前立腺癌検出率が23%低下したと報告された。また REDEEM 試験²⁾では active surveillance を行っている低悪性度限局性前立腺癌に対しデュタステリドを投薬した群において、癌

の臨床学的・病理学的進行を抑制され AS 継続率が上昇したとの結果が示された。

デュタステリドによる前立腺癌の制癌効果については ART 試験³⁾において前立腺癌根治術後に生化学的再発を来した患者群に対しデュタステリドはプラセボと比較して PSA の倍加を有意に抑制すると報告された。一方で進行性前立腺癌に対してデュタステリド投与のみで長期に経過がみられた報告は今までにない。今回われわれは、右鎖骨上窩および縦隔リンパ節腫瘍を主訴とする男性高齢者の原発巣検索の過程で、そのリンパ節生検から前立腺癌の転移を疑われながらも初診時に PSA 上昇を認めず、また前立腺生検でも癌が検出されなかったことから診断に至らなかったため原発不明癌として4年間もの長期にわたり無治療で経過観察されることとなった高悪性度進行性前立腺癌の1例を経験した。前立腺肥大症治療薬として投薬さ

れていたデュタステリドが確定診断を難しくした一方で、腫瘍進行を抑制した可能性が考えられたため文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：84歳，男性

主 訴：右鎖骨上窩リンパ節・縦隔・肺門部リンパ節の腫脹

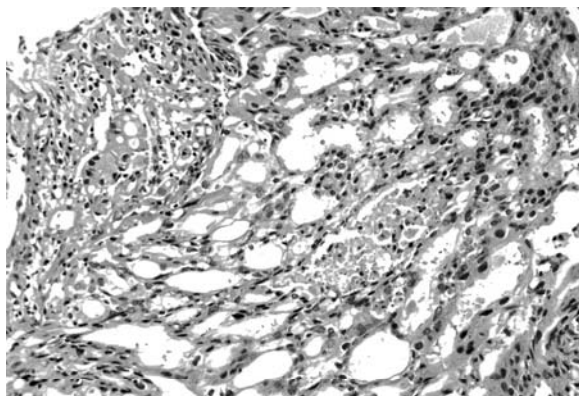
既往歴：前立腺肥大症，慢性C型肝炎，動脈弁閉鎖不全症，高血圧症

家族歴：特記事項なし

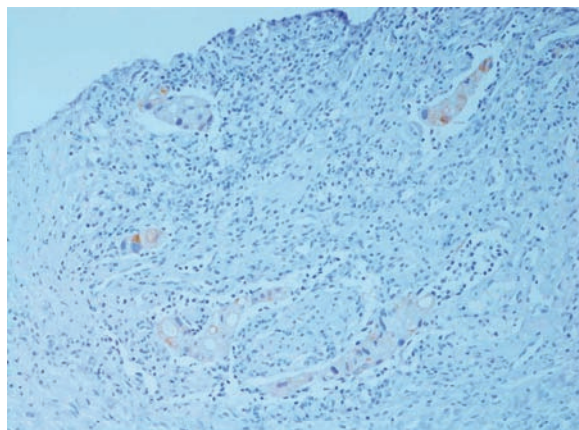
現病歴：前立腺肥大症のため近医泌尿器科クリニックへ通院していた方。2012年4月に肝細胞癌疑いにて当院消化器内科受診し造影CTを施行したところ右鎖骨上窩・縦隔・肺門部リンパ節の腫脹を指摘された。組織診断のため右鎖骨上窩リンパ節腫瘍に対してCTガイド下生検を行ったところ病理にて腺癌が検出された。その組織像から前立腺癌転移が最も疑われたため当科紹介となった。

初診時現症：その以外に特記事項なし。

初診時検査所見：WBC 4,500/ul, Hb 14.1 g/dl, Plt $18.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 7.8 g/dl, Alb 4.13 g/gl, ALP 265 IU/l, AST 45 IU/l, ALT 38 IU/l, LDH 249 IU/l, T-



a



b

Fig. 1. HE (a) and immunohistochemical staining for PSA (b).

Bil 0.4 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cre 0.6 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 99 mEq/l, CRP 0.02 mg/dl, PSA 2.01 ng/ml, NSE 11.4 ng/ml, CEA 2.1 ng/ml, CA19-9 19.8 U/ml, IL-2R 377 U/ml

右鎖骨上窩リンパ節 CT ガイド下生検：HE 染色にて異型細胞が篩状構造で増殖浸潤する腺癌 (Fig. 1a) が認められ Gleason's score 4+4 相当であった。免疫染色では PSA 弱陽性 (Fig. 1b) を示し前立腺癌転移



a



b

Fig. 2. Computed tomography of right supraclavicular (a), mediastinal (b), and pelvic lymph nodes.

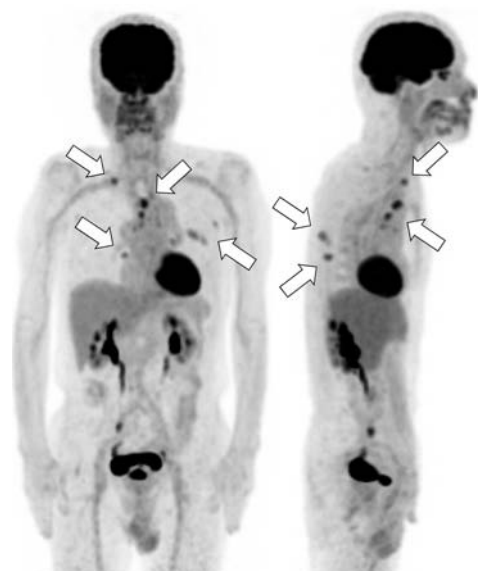


Fig. 3. FDG-PET of the ribs and right supraclavicular and mediastinal lymph nodes.

が疑われた。

画像所見: 造影 CT では右鎖骨上窩, 縦隔, 左肺門部リンパ節に 10~20 mm 大の腫脹 (Fig. 2) を認めた。骨盤内リンパ節に異常は認めなかった。FDG-PET でも同部位に SUV max=6.26 の集積を認めた。また右第 9, 左第 5, 7 肋骨に SUV max=4.19 の集積 (Fig. 3) が認められた。前立腺 MRI では T2WI, DWI とともに悪性示唆する所見は認められなかった。

臨床経過: 初診時の直腸診所見は尖部に軽度の硬結触れるが, 全体的に軟であった。経直腸的前立腺生検 8 カ所施行したが癌は検出されなかった。血清 PSA も 2.01 ng/ml と低値であることから前立腺癌の確定

に至らず原発不明腺癌として当院消化器内科にて経過観察の方針となった。前立腺癌の可能性については通院していた近医泌尿器科クリニックへ PSA フォローを依頼した。

本症例の臨床経過および PSA 推移について Table 1 に示す。PSA は 2009 年 11 月のデュタステリド開始後から低下し始めた。およそ 3 年間かけてベースラインの 11.6 ng/ml から 2012 年 9 月の nadir 値 1.27 ng/ml まで約 89% 低下した。頸部リンパ節腫瘍および全リンパ節腫瘍最大径の和の推移について Table 2 に示す。腫瘍は PSA の低下に合わせて縮小を示したが 2012 年 12 月頃から PSA が上昇に転じた後は腫瘍も増大傾向

Table 1. Clinical course and PSA levels

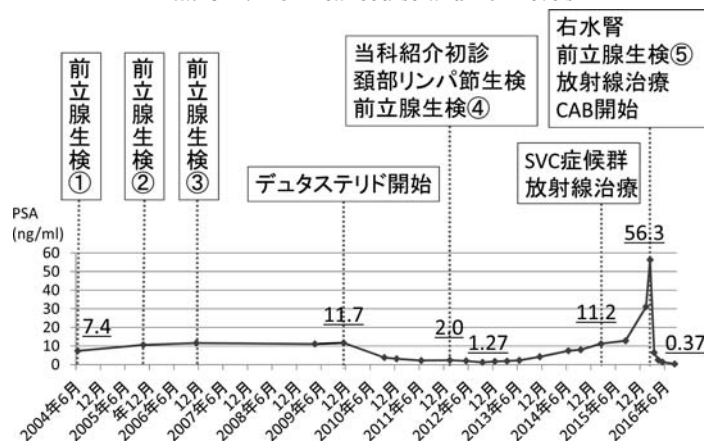
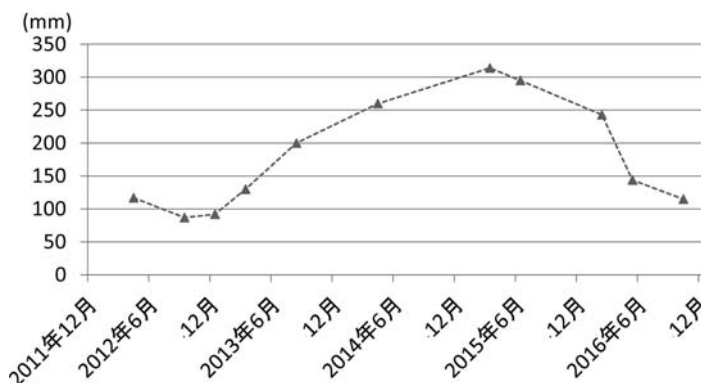
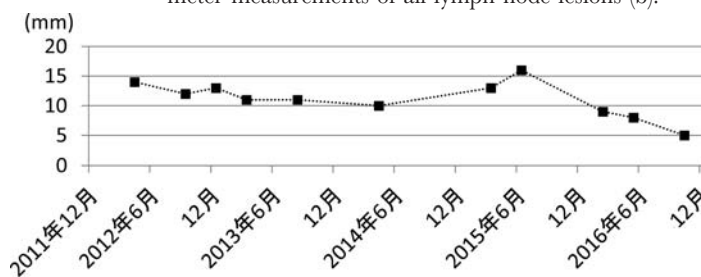


Table 2. Diameter measurements of the largest lesion in the right supraclavicular lymph node (a). Sum of diameter measurements of all lymph node lesions (b).



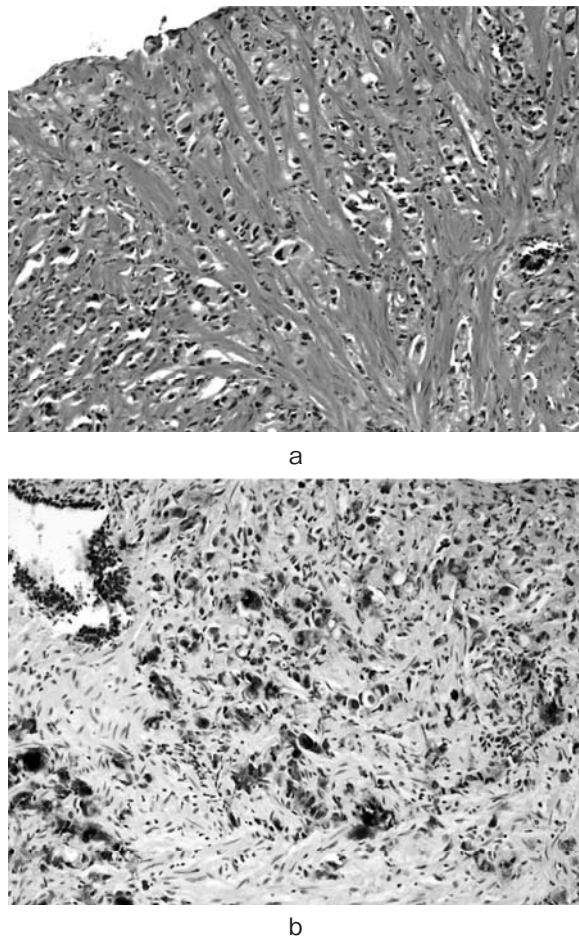


Fig. 4. HE (a) and immunohistochemical staining for PSA (b) of the prostate.

を示すようになった。2015年2月に顔面浮腫が出現したため近医受診となり縦隔リンパ節腫瘍増大による上大静脈症候群と診断された。当院放射線科へ紹介され縦隔腫瘍に対し放射線療法 50 Gy が施行された。結果、腫瘍は縮小し浮腫も軽快した。

2016年2月には右水腎症が出現し、同時に PSA も 31.1 ng/ml と急上昇を認めたため近医泌尿器科クリニックより当科再紹介となった。CT 施行したところ左腋窩、傍大動脈、総腸骨、閉鎖リンパ節に転移疑われる腫脹が出現していた。傍大動脈リンパ節腫脹に右尿管が巻き込まれ右水腎症を起こしていた。肺左葉にも転移疑う結節影を認めた。既知の肋骨転移巣は増大し特に右第9肋骨転移巣は脊椎硬膜外に進展を認めた。再診時の直腸診でも前立腺にあきらかな硬結を触れなかった。経直腸の前立腺生検12カ所を施行し病理で左葉2本、右葉4本から PSA 免疫染色一部陽性を示す低分化腺癌 Gleason's score 4+5 (Fig. 4a, b) を検出した。血清テストステロンは 11.2 ng/ml と軽度高値であった。CAB (ピカルタミド 80 mg/day, リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg/month) を開始し、右第9肋骨転移巣に対しては放射線治療を施行した。1カ月後の再診時には PSA は 6.51 ng/ml まで低下し、フォ

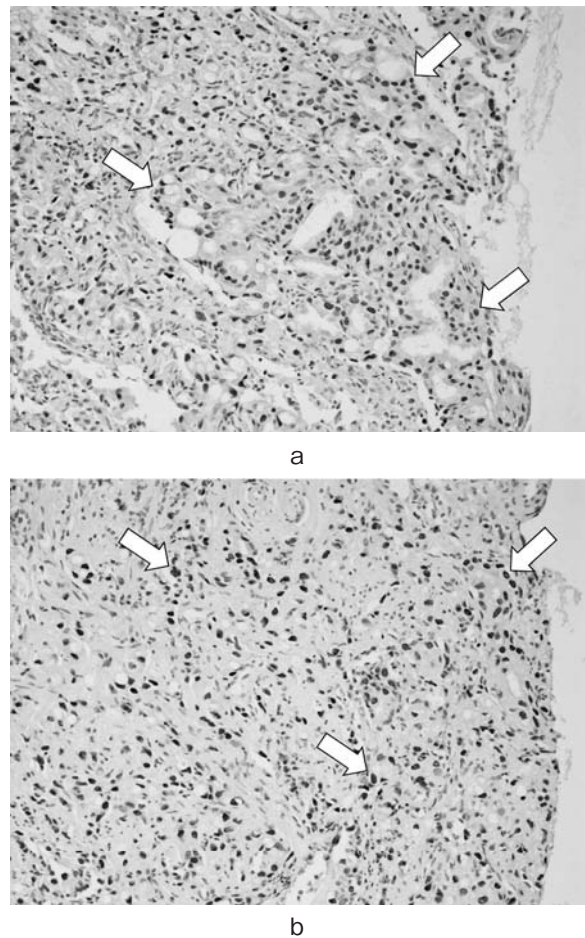


Fig. 5. Immunohistochemical staining for the androgen receptor of the right supraclavicular lymph node (a) and prostate (b).

ロー CT にて頸部・縦隔・後腹膜リンパ節および肺、骨病変はいずれも縮小し右水腎症も改善していた。

CAB に対し反応を示したことから頸部・縦隔リンパ節転移を初発症状とした前立腺癌 T1cN1M1c と最終診断した。確定診断後に追加検査として右鎖骨上窩リンパ節および原発巣針生検組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて AR 免疫染色を検査したところ、いずれも陽性であった (Fig. 5a, b)。その後も CAB を継続し血清 PSA は2016年8月時点で 0.37 ng/ml まで低下し画像的にも無増悪で経過している。

考 察

本症例は原発不明癌として長期間にわたり ADT なしで経過観察されることになった転移を有する進行性前立腺癌の1例である。少なくとも2012年4月の初診時の時点でリンパ節および骨転移を有する GS8 相当の高悪性度前立腺癌が存在したと推測されるが、原発巣検索である前立腺生検からは癌が検出されなかった。転移巣生検によって前立腺癌と診断されながらも前立腺生検陰性であった症例は複数報告されている^{4,5)}。検出に至らない原因として原岡ら⁴⁾は前立腺

生検の確度の問題を指摘し, 経直腸と経会陰的生検を組み合わせることでより精度の高い生検を施行できると報告している. 本症例では初診時まで前医にて3回の経直腸生検歴があり, いずれも陰性であったことから経会陰による再生検を検討しても良かった. また, 本症例においては前医から投薬されていたデュタステリドが原発巣の癌組織を縮小させて検出率を下げた可能性も考えられる. デュタステリドは0.5 mg以上投薬することで血清および前立腺組織中のDHT濃度は約90%低下し前立腺癌組織のアポトーシスを誘導し縮小効果を示すとされている^{6,7)}.

本症例が初診時に確定診断に至らなかったもう1つの要因として初診時PSAが低値であったことが挙げられるが, これについてもデュタステリドが影響したと考えられる. デュタステリドの前立腺癌症例におけるPSA低下量については平均45%程度^{6,8)}との報告がある. 本症例ではデュタステリド投薬前に比較して89%と著明な低下を示していた. デュタステリド内服下ではPSAを倍加して判断することが一般的に推奨されているが本症例では初診時PSAを倍加しても4.02 ng/mlと決して高値とはいえず進行性前立腺癌と診断するには困難であった. 一方で遠藤ら⁹⁾はPSA nadirから再上昇をモニターすることで前立腺癌の見落としを防ぎえるとしている. 本症例でもPSA nadirからの再上昇を認めた時点で再生検をしていれば上大静脈症候群を起こす前に診断に至った可能性がある.

また本症例では右鎖骨上窩リンパ節生検にて腺癌が検出されPSA免疫染色で弱陽性を示した. PSA免疫染色は前立腺癌診断において高い特異度を示すが, 一方で少数ながら胃癌や唾液腺癌でも陽性を示すことが報告されている^{10,11)}. 本症例ではPSA免疫染色への反応が不良であること, および初診時に原発巣から癌が検出されなかったこと, 転移様式が非典型的であることを根拠として前立腺癌と確定できないと判断し原発不明癌と診断した. しかし結果的には前立腺癌であり, デュタステリドによる抗アンドロゲン作用がPSA発現を抑え, 免疫染色への反応が低下していた可能性が考えられた. 確定診断後に追加したAR免疫染色では右鎖骨上窩リンパ節, 原発巣ともに陽性を示した. AR免疫染色は前立腺癌および泌尿生殖器癌で陽性を示し, 特に前立腺癌診断における感度は94.8%, 特異度は81.4%とされる¹²⁾. 今回のような抗アンドロゲン作用がPSA免疫染色の結果に影響を与えるような場面でもAR免疫染色は影響を受けず前立腺癌の鑑別に有効であり, 初診時に追加染色を行っていれば前立腺癌の診断に至っていたと考えられる.

以上のように本症例ではデュタステリドの影響もあり確定診断に至らず治療開始が遅れた. しかしその一

方でデュタステリドが本症例においては制癌効果を発揮し長期生存に寄与した可能性がある. Stage Dの前立腺癌はその自然史から無治療では約1年の予後¹³⁾とされる. 本症例は初診時から最終診断に至るまでの約4年間, ADTなしで生存した. CAB開始直前の血清テストステロン値はむしろ高値であり他院よりADTを受けていた可能性は低い. 患者に対する治療歴のなかでandrogen blockerとして前立腺癌に影響しうるものはデュタステリドのみであった. デュタステリド投薬により血清PSAは投薬前に比べて約89%低下し当院での経過観察中には画像的にリンパ節転移巣の縮小がみられた. 病理学的所見としては鎖骨上窩リンパ節組織, 原発巣組織ともにAR免疫染色に陽性を示す一方でPSA免疫染色に対する反応が減弱していた. これらの所見から本症例においてはデュタステリドの抗アンドロゲン作用がADTに匹敵する腫瘍抑制効果を示し長期生存に寄与したと考えられる. デュタステリド単剤を一次治療として高悪性度進行性前立腺癌に使用した報告はない. Prestiら¹⁴⁾は未治療の無症候性stage D前立腺癌患者に対してフィナステリド単剤とプラセボを比較したRCTのなかでPSA中央値31%低下を示し24週間無増悪のまま経過した4症例を報告している. フィナステリドがII型5 α 還元酵素のみを阻害するのに対しデュタステリドはII型に加えてI型5 α 還元酵素も阻害するためフィナステリドと同様に前立腺癌に抑制的に働く可能性が考えられるが検証にはさらなる症例の蓄積が必要である.

結 語

原発巣不明癌として経過観察された結果, デュタステリド投薬のみで長期に経過をみることとなった高悪性度進行性前立腺癌の1例を経験したので報告した. デュタステリドが前立腺癌をマスクし診断を困難にする可能性が示唆された.

文 献

- 1) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al.: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Eng J Med* **362**: 1192-1202, 2012
- 2) Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al.: Dutasteride in localized prostate cancer management: the REDEEM randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **379**: 1103-1111, 2012
- 3) Schroder F, Bangma C, Angulo JC, et al.: Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: result from the randomized, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). *Eur Urol* **63**: 779-787, 2013
- 4) 原岡 政, 高向茉莉, 豊永洋一, ほか: 原発巣が

- 検出できなかった多発リンパ節転移を有する前立腺癌の1例. 日泌尿会誌 **105** : 212-217, 2014
- 5) 福本 亮, 惣田哲次, 上原 満, ほか : リンパ節転移巣から診断が得られた前立腺癌の1例. 泌尿紀要 **58** : 557-560, 2012
 - 6) Gleave M, Qian J, Andreou C, et al. : The effect of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer – result from a 4-month pre-radical prostatectomy study. *Prostate* **66** : 1674-1685, 2006
 - 7) Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, et al. : The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology* **65** : 76-82, 2005
 - 8) Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, et al. and the REDUCE Study Group : The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy : result from REDUCE study. *J Urol* **185** : 126-131, 2011
 - 9) 遠藤 匠, 神谷直人, 矢野 仁, ほか : 前立腺肥大症に対してデュタステリド投与後に前立腺生検を施行した症例の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 **106** : 156-162, 2015
 - 10) Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. : Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin : development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* **11** : 3766-3772, 2005
 - 11) Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. : Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate : report from the international society of urologic pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* **38** : 6-19, 2014
 - 12) Williams EM, Higgins JP, Sangoi AR, et al. : Androgen receptor immunohistochemistry in genitourinary neoplasms. *Int Urol Nephrol* **47** : 81-85, 2015
 - 13) Whitmore WF Jr : The natural history of prostatic cancer. *Cancer* **32** : 1104-1112, 1973
 - 14) Presti JC Jr, Fair WR, Andriole G, et al. : Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investing the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol* **148** : 1201-1204, 1992

(Received on June 15, 2017)
 (Accepted on December 19, 2017)