

DIC を伴った未治療前立腺癌の 1 例

梅本 達哉¹, 徳永 正俊¹, 宮北 英司¹, 宮嶋 哲²¹東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科, ²東海大学医学部外科学系泌尿器科学A CASE OF NON-TREATED PROSTATE CANCER WITH
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULOPATHYTatsuya UMEMOTO¹, Masatoshi TOKUNAGA¹, Hideshi MIYAKITA¹ and Akira MIYAJIMA²¹The Department of Urology, Tokai University School of Medicine Oiso Hospital²The Department of Urology, Tokai University School of Medicine

An 87-year-old man was referred to our hospital with a high suspicion of prostate cancer, because of high prostate-specific antigen (PSA) levels (1,500 ng/ml). The laboratory results showed a PSA level of 1,411 ng/ml, platelet count of $7.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, and fibrinogen level of 68 mg/dl. D-dimer and fibrinogen degradation product (FDP) levels were >240 and $>480 \mu\text{g}/\text{m}$ respectively. Based on the above results, the patient was diagnosed as having prostate cancer with disseminated intravascular coagulopathy (DIC score = 8 points). The patient was immediately hospitalized and heparin was administered to treat the DIC. On the 5th day, a prostate biopsy was performed and treatment was started with combined androgen blockade (CAB) therapy. The pathology report confirmed the diagnosis of prostate cancer with a Gleason Score of 4 + 3. Multiple bone and lymph node metastases were found on magnetic resonance imaging, computed tomography and, bone scans. Based on the results, the prostate cancer was stage cT3 N1 M1b. The medication was changed from heparin to nafamostat mesylate on the 12th day, due to the presence of DIC with the malignancy. After successful treatment with CAB, denosumab, and thrombomodulin alpha, the DIC levels improved (DIC score = 3 points), and the PSA levels decreased to 51.5 ng/ml on the 47th day. DIC has been known to occur during treatment for prostate cancer; however, cases of DIC with prostate cancer without any treatment are rare.

(Hinyokika Kiyo 65 : 473-477, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_473)

Key words : Prostate cancer, DIC

緒 言

前立腺癌の治療中に播種性血管内凝固症候群 (DIC) を併発することは、日常診療で経験する。固形癌による DIC のうち前立腺癌が占める割合は、0.7%程度であり、前立腺癌の DIC 発症率は5.1%と報告されている¹⁾。しかし、DIC を伴う未治療前立腺癌は比較的稀である。初診時に DIC を認めたが、内

分泌治療と DIC 治療により DIC を離脱した前立腺癌の症例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 87歳, 男性

主 訴 : PSA 高値, 腰痛, 下肢痛

既往歴 : 胃潰瘍, 高血圧

家族歴 : 特記事項なし

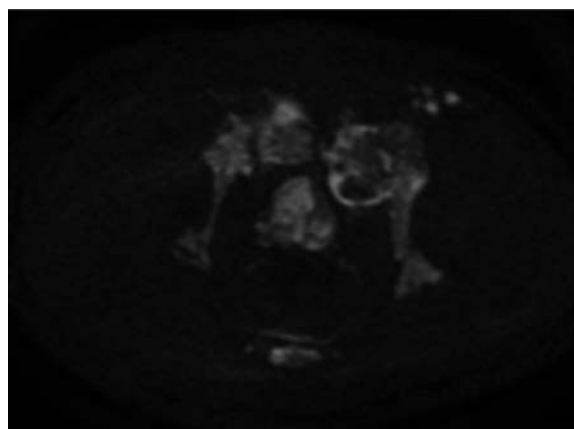
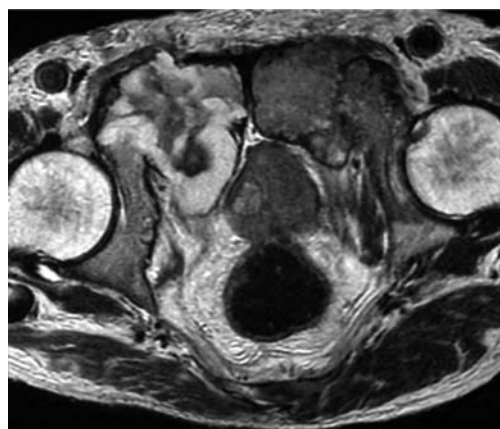


Fig. 1. The MRI (T2 and DWI) showed prostate cancer and bone metastasis in pubic bone.

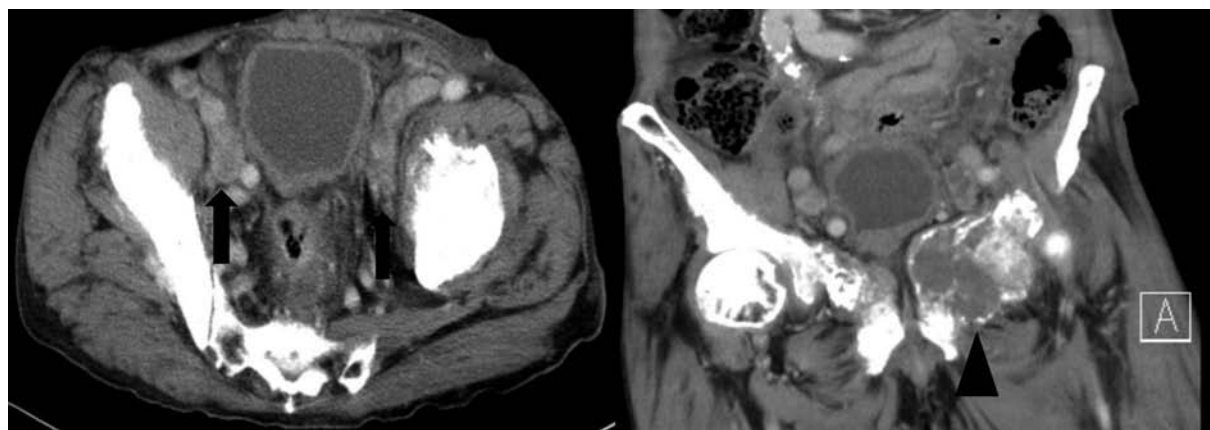


Fig. 2. CT showed metastasis of lymph nodes (arrow) and pubic bone (arrowhead).

現病歴：他院で PSA 高値にて精査をすすめられるが、生検希望なく、数回の PSA 測定で経過観察されていた。確認できた限りでは2013年の時点で PSA は 21.9 ng/ml であった。2018年10月 PSA 1,500 ng/ml であったため、精査加療目的に当科紹介受診となった。

来院時現症：身長 165 cm, 体重 50 kg, 血圧 128/73 mmHg, 脈拍62回/分, 体温 37.0°C, 下腹部左側に膨隆, 圧痛を認めた。直腸診では前立腺は石様硬で鶏卵大, 表面不整であった。

血液検査所見：WBC 4,800/ μ l, RBC 351万/ μ l, Hb 10.7 g/dl, Ht 32.0%, PLT 7.5万/ μ l, PT 15.6 sec, INR 1.27, APTT 42 sec, APTT 比 1.0, Fib 68 mg/dl, D-dimer >240 μ g/ml, FDP >480 μ g/ml, AT 未測定, Alb 3.1 g/dl, GOT (AST) 32 U/l, GPT (ALT) 12 U/l, LDH 291 U/l, Cr 0.65 mg/dl, BUN 18 mg/dl, Na 140 mmol/l, K 4.7 mmol/l, Ca 8.4 mg/dl, ALP

1,337 U/l, PSA 1,411 ng/ml.

画像検査所見：骨盤 MRI では, T2 強調画像で前立腺全体に低信号域, 拡散強調画像で前立腺全体に高信号域を認めた (Fig. 1)。胸腹部 CT 検査では骨盤内

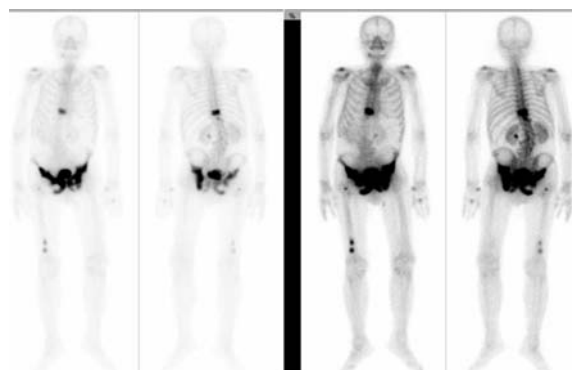
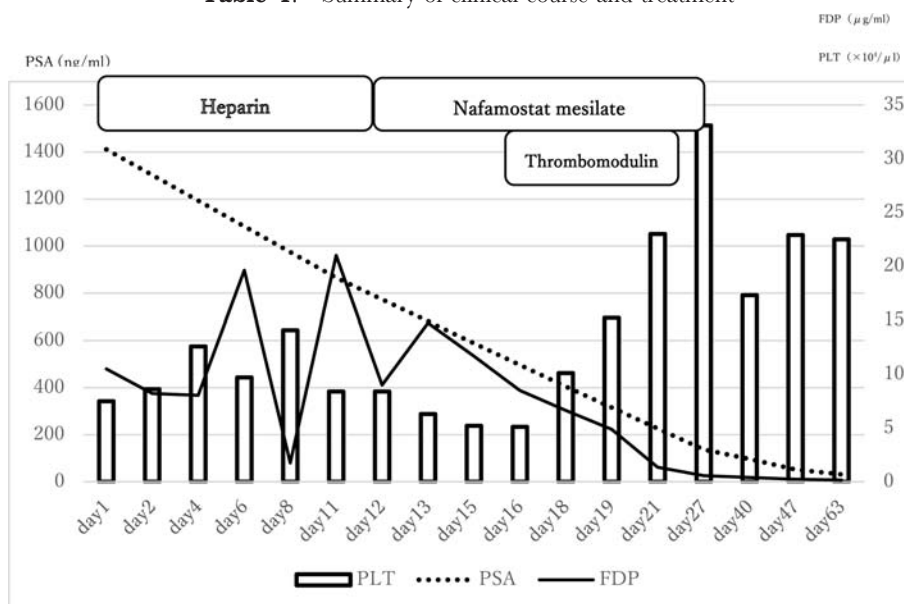


Fig. 3. Bone scan showed bone metastasis of tenth thoracic spine and most of pelvic bone.

Table 1. Summary of clinical course and treatment



の多発リンパ節腫大, 両側恥骨に骨破壊像を認めた (Fig. 2). 骨シンチグラフィでは第10胸椎と骨盤骨全体に集積を認めた (Fig. 3).

経過: 前立腺癌 (cT3 N1 M1b) および DIC の診断にて緊急入院となった. DIC の診断には, 日本血栓止血学会 DIC 診断基準2017年版を用い, DIC スコアは8点であった²⁾. 入院後の各種検査値の推移を Table 1 に示す. 入院当日よりヘパリンの投与を開始した. DIC の状態での前立腺針生検はリスクが高いと考え DIC 改善後の前立腺針生検を検討したが状態の改善を得られず, 早期の診断および治療が必要と考え, 第5病日に経直腸式前立腺針生検を行い, degarelix と bicalutamide による combined androgen blockade (CAB) 療法を開始した. 病理結果は, Gleason score 4+3 の前立腺癌であった (Fig. 4). 皮下出血や血尿が出現したため, 第12病日にヘパリンからナファモスタットメシル酸塩 (フサン®) に変更し, デノスマブの投与も行った. 血尿や皮下出血は軽快し, PSA の低下が認められたが, DIC は軽快せず, 血小板も $5.1 \text{万}/\mu\text{l}$ まで低下したため, 第16病日にトロンボモジュリンアルファを投与した. 計6日間投与のトロンボモジュリンアルファの投与により, 速やかに血小板数は上昇し, 第19病日に DIC を離脱した. DIC の再発なく, 第51病日に自宅へ退院となった. 外来で CAB 療法継続し第91病日で PSA は 12.6 ng/ml と病勢コントロールは良好で DIC の再燃もみられていない.

考 察

前立腺癌において, DIC は最も多い凝固障害と言われており, 通常は, 治療中の進行期前立腺癌に認められることが多い³⁾. 組織学的には腺癌, 特にムチン産生腺癌が DIC を発症しやすいと報告されている⁴⁾. DIC は線溶系と凝固系の割合により, それぞれ線溶抑制型と線溶均衡型, 線溶亢進型の3つに分類され

る. それぞれの代表疾患として敗血症, 固形癌, 白血病が挙げられる. 前述したとおり固形癌における DIC は, 通常, 線溶均衡型に分類されるが, 前立腺癌や卵巣癌, 悪性メラノーマでは組織因子に加えて線溶促進物質も産生されることから線溶亢進型・出血型の DIC の所見をとることが多い⁵⁾. さらに前立腺癌では線溶系亢進の作用機序に $\text{TNF-}\alpha$ が関与しているとの報告もある⁶⁾.

本邦において, DIC を伴う未治療前立腺癌の報告は少なく, 調べえた限り本症例を合わせて13例のみである⁷⁻¹⁴⁾.

13例の報告例を表に示す (Table 2). 初発症状は, 出血症状 (血尿や皮下出血) が多く, これは, 前立腺癌が線溶亢進型 DIC をとることに起因しているためと考えられる.

また, 54% (7/13) の症例において骨転移を有し, 疼痛症状も多く認められた. 本症例は骨転移, 骨破壊に伴う疼痛や神経障害性疼痛は認められたが, 出血症状はなかった.

DIC スコアに関しては, 各報告で用いられたガイドラインが異なっており, 調べえた範囲で日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017年度版を用いて評価し直した.

DIC の治療に関しては, ガベキサートメシル酸塩が最も多く62% (8/13) に使用されていた. 本症例においても, 初期治療はヘパリンで開始したものの, 前立腺癌の DIC は線溶系亢進型である病態を勘案し, 凝固系のみならず線溶活性化も抑制しうるナファモスタットメシル酸塩の使用を開始した. 本症例のように, 安易にヘパリンを使用することは, さらなる出血症状を惹起する危険性があり, 注意が必要である. DIC の治療においては基礎疾患への治療が最重要であり, できる限り速やかに内分泌治療を開始することが重要である. 速やかに去勢レベルまで男性ホルモンを低下させる観点より合成女性ホルモン製剤が頻用さ

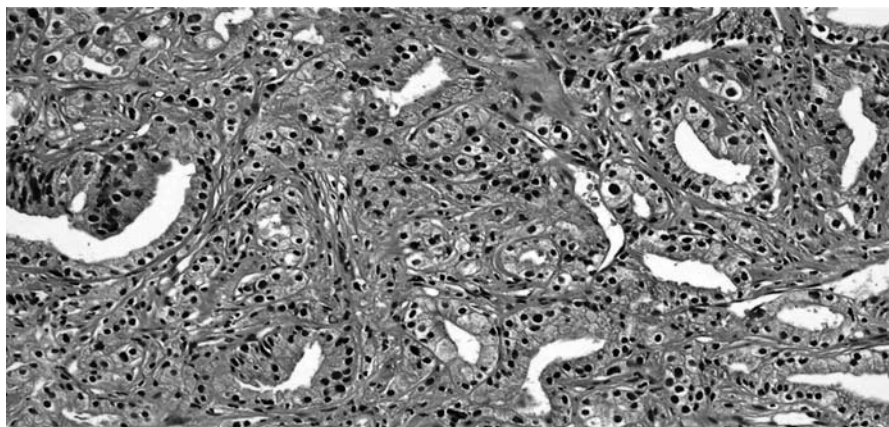


Fig. 4. Microscopic findings showed adenocarcinoma of the prostate. Gleason score was 4+3 (hematoxylin and eosin staining).

Table 2. The table shows patient background and treatment of prostate cancer in patients with DIC recognized at first visit in case reports from Japan

発症年齢（平均値）	70（43-87）	
主訴、症状	出血症状（血尿、紫斑、点状出血、抜歯後止血困難、歯肉出血）	7例
	疼痛（腰痛、大腿部痛、背部痛、肋骨痛、下肢痛）	7例
	倦怠感、動悸、両側鼠径リンパ節腫大、頻尿、排尿困難	各1例
PSA（平均値）ng/ml	1,770.6（238-7,900）	
ALP（平均値）U/l	670.1（13.8-1,802）	
病理所見	高分化型腺癌	1例
	中分化型腺癌	5例
	低分化型腺癌	2例
	未分化腺癌	1例
	Gleason Score 5+5, 5+4, 4+3	各1例
	生検歴不明	1例
PLT（平均値） $\times 10^4/\mu\text{l}$	6.5（1.9-42）	
Fibrinogen（平均値）mg/dl	132.5（68-397）	
DIC score（平均値）	6.5（5-9）	
初期内分泌治療	エストロゲン製剤（単剤）	5例
	エストロゲン製剤+LH-RH agonist	2例
	エストロゲン製剤+Castration	1例
	エストロゲン製剤+クロルマジノン酢酸エステル	1例
	ビカルタミド+LH-RH agonist	1例
	フルタミド+LH-RH agonist+IFP療法（イホマイド、5FU、シスプラチン）	1例
	ビカルタミド+LH-RH antagonist	1例
	クロルマジノン酢酸エステル+LH-RH agonist	1例
DIC治療	ガベキサートメシル酸塩	8例
	ヘパリン製剤	7例
	ナファモスタットメシル酸塩	3例
	AT-III製剤	2例
	トロンボモデュリン製剤	2例
	輸血（RBC, FFP, PC）	5例
生存期間（中央値）	576.7（192-1,336）日	

れていたが、血栓形成や心血管系へのリスクなどの観点から現在では第一選択にはならない。LH-RH antagonistである degarelix は、投与から72時間以内にテストステロン値を去勢域に低下させるとされており、同薬単剤投与で10日以内にDICを離脱したとの報告もあり、本症例でもビカルタミドとの併用で使用した^{15,16)}。

また、トロンボモデュリンはトロンビン過剰時にのみ効果を発現し、トロンビンの生成や凝固活性を抑制する作用やプロテインCを活性化させる作用があり、過剰な凝固反応を制御し、出血症状を増強しないことから前立腺癌のDICにおいて有用な薬剤であると考えられる。ナファモスタットメシル酸との併用については有効性や安全性は検討されていないが、本症例ではトロンボモデュリンアルファ投与開始から血小板の

増加が認められており、有効であったと考えている。集計した13例全例でDICからの離脱を認めたが、一次内分泌治療の有効期間、すなわち去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に至るまでの期間は1年未満で、生存期間（平均値）は576.7日と予後不良であった。

一方、前立腺癌への治療経過中のDICに関しては、稀ではなく日常診療で経験する。Hymanらによる42例の検討では、95%が転移を有し、93%が去勢抵抗性前立腺癌（castration resistant prostate cancer, CRPC）で生存期間（中央値）は4週間と報告されており、DICの離脱率も18%と低かった¹⁷⁾。最後に、未治療前立腺癌のDICは、重篤な出血性合併症が生じる前に適切な治療を行うことで、DICからの離脱は可能であり、対応を熟知しておくことが必要である。

結 語

DIC を併発した未治療前立腺癌の1例を経験した。原疾患への確実な治療と前立腺癌におけるDICの病態を理解し、適切なDIC治療を行うことが重要である。

本稿の要旨は、第59回日本泌尿器科学会神奈川地方会にて発表した。

文 献

- 1) 中川雅夫: 本邦における播種性血管内凝固(DIC)の発症頻度・原因疾患に関する調査報告。厚生省特定疾患・血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会, 平成10年度研究業績報告書, pp 57-64, 1999
- 2) 日本血栓止血学会編: 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017年度版, 血栓止血誌 **28**: 369-391, 2017
- 3) Smith JA, Soloway MS and Young MJ: Complications of advanced prostate cancer. *Urology* **54**:8-14, 1999
- 4) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al.: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Teousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* **112**: 853-862, 2003
- 5) 高橋芳右: 固形癌におけるDICの発症機序と臨床的特徴。医のあゆみ **238**: 7.2, 2011
- 6) Nakashima J, Tachibana M, Ueno M, et al.: Tumor necrosis factor and coagulopathy in patients with prostate cancer. *Cancer Res* **55**: 4881-4885, 1995
- 7) 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
- 8) 増井節男, 安藤忠助: DICにて発症した若年性前立腺癌の1例。西日泌尿 **63**: 576-579, 2001
- 9) 大竹伸明, 栗田 晋, 深堀能立, ほか: 初診時DICを併発した前立腺癌の検討。泌尿紀要 **44**: 387-390, 1998
- 10) 林 俊英, 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) 原野正彦, 内藤誠二, 水ノ江義充, ほか: 興味ある経過をとったDICを伴う進行性前立腺癌の1例。西日泌尿 **59**: 453-455, 1997
- 12) 佐藤 聡, 立川隆光, 芹澤洋輔, ほか: 内分泌療法が奏効した急性DICをともなった前立腺癌の1例。西日泌尿 **56**: 151-154, 1994
- 13) 大場一生, 城甲啓治, 村木和彦, ほか: 播種性骨髄癌腫症を初発とした前立腺癌の1例。西日泌尿 **75**: 318-323, 2013
- 14) 佐々木敬則, 宮崎晃亘, 小野公之, ほか: DICによる抜歯後出血を契機に発見された前立腺癌の1例。日本口腔外科学会雑誌 **64**: 231-236, 2018
- 15) Desai M, John B, Evans G, et al.: Prostate cancer: beware of disseminated intravascular coagulation. *BMJ Case Reports* 2015; 2015: bcr2014206814
- 16) Ong SY, Taverna J, Clint Jokerst C, et al.: Prostate cancer-associated disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis treated with degarelix. *Hindawi Publishing Corporation Case reports in Oncological Medicine Volume 2015, ArticleID 212543, 6 pages*
- 17) Hyman DM, Soft GA and Kampel LJ: Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology* **81**: 119-125, 2011

(Received on May 13, 2019)
(Accepted on July 19, 2019)