

異時性に同部位の恥骨転移を来たした前立腺癌・ 上行結腸癌による同時性重複癌の1例

伊藤 裕基¹, 菱田 勢始¹, 谷口 友規¹, 加藤 大貴¹
高井 学¹, 飯沼 光司¹, 村松 (前川) 由佳¹, 加藤 卓¹
中根 慶太¹, 水谷 晃輔¹, 土屋 朋大¹, 高橋 孝夫²
酒々井夏子³, 宮崎 龍彦³, 古家 琢也¹

¹岐阜大学大学院医学系研修科病態制御学講座泌尿器科学分野

²岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科, ³岐阜大学医学部附属病院病理診断科

METACHRONOUS PUBIC BONE METASTASES FROM SYNCHRONOUS DOUBLE CANCER WITH PROSTATE AND ASCENDING COLON CANCERS: A CASE REPORT

Hiroki ITO¹, Seiji HISHIDA¹, Tomoki TANIGUCHI¹, Daiki KATO¹,
Manabu TAKAI¹, Koji IINUMA¹, Yuka MURAMATSU-MAEKAWA¹, Taku KATO¹,
Keita NAKANE¹, Kosuke MIZUTANI¹, Tomohiro TSUCHIYA¹, Takao TAKAHASHI²,
Natuko SUZUI³, Tatsuhiko MIYAZAKI³ and Takuya KOIE¹

¹The Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

²The Department of Surgical Oncology, Gifu University Graduate School of Medicine

³The Department of Pathology, Gifu University School of Medicine

A 70-year-old man visited a private hospital with the chief complaint of right lower limb pain. Fluorodeoxyglucose-emission tomography (FDG-PET) showed abnormal uptake in the pubic bone, right femur, and ascending colon. The patient was referred to our hospital for further evaluation. The following tumor marker levels were found: prostate-specific antigen (PSA) 20.57 ng/ml, carcinoembryonic antigen (CEA) 108.5 ng/ml, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 1,002.1 U/ml. An open pubic bone biopsy was performed. The pathological diagnosis was metastatic adenocarcinoma from prostate cancer. Prostate and ascending colon cancers were clinically diagnosed as T2bN0M1b and T2N0M0, respectively. Laparoscopic colectomy was performed. Androgen deprivation therapy started immediately and the serum PSA level was maintained at <0.2 ng/ml during the follow-up period. However, the CEA and CA19-9 were higher than the normal level 2 years after the surgery. In addition, the FDG-PET revealed abnormal uptake in the pubic bone. Thus, a pubic bone biopsy was performed again. The histological diagnosis was metastatic adenocarcinoma from the ascending colon cancer. Although the patient received combination chemotherapy, he died of colon cancer.

(Hinyokika Kyo 66: 273-277, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_8_273)

Key words: Metachronous pubic bone metastases, Double cancer, Prostate cancer, Ascending colon cancer

緒 言

画像技術の進歩や診断技術の向上に伴い、同時性あるいは異時性に重複癌と診断される症例はそれほど珍しいものではなくなって来た¹⁾。その中で結腸癌に前立腺癌が合併する頻度は3番目に多く²⁾、前立腺癌が同時に発症する相対危険度は、結腸癌で1.4、直腸癌で1.3と報告されている³⁾。

一方、臓器別による骨転移の頻度を検討した報告では、前立腺癌が最も頻度が高いものの、大腸癌の骨転移の頻度は比較的低いとされている^{4,5)}。

今回われわれは、異時性に同部位の恥骨に転移を来

たした、前立腺癌と上行結腸癌による同時性重複癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 70歳, 男性.

主 訴 : 右下肢痛.

既往歴 : 虫垂炎, 白内障.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : X年2月, 右下肢痛のため近医を受診した。骨腫瘍を指摘されたため fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査を施行した



Fig. 1. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography showed abnormal uptake in the pubic bone, right femur, and ascending colon (arrows).

ところ、上行結腸、恥骨および右大腿骨に異常集積を認めた (Fig. 1)。また prostate-specific antigen (PSA) も 20.57 ng/ml と高値を認めたため、当科紹介となった。

入院時現症：身長 162 cm，体重 54.5 kg，血圧 107/61 mmHg，脈拍 75/分，整。腹部は軟で，体表リンパ節は触知しなかった。

血液検査：末梢血液一般検査，血液生化学検査に特に異常は認めなかった。腫瘍マーカーは PSA 20.57

ng/ml (基準値 < 4.0 ng/ml)，carcinoembryonic antigen (CEA) 108.5 ng/ml (基準値 < 5.0 ng/ml)，carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 1,002.1 U/ml (基準値 < 37.0 U/ml) と高値を認めた (Fig. 2)。

画像検査：骨盤部 MRI にて，T2 および拡散強調画像で左葉に異常信号認め，前立腺癌が疑われた (Fig. 3)。

大腸内視鏡検査：上行結腸に 1 型腫瘍を認め，生検にて腺癌 group 5 の診断を得た。

骨生検：原発巣確認のため，恥骨の開放骨生検を施行した。組織は中心に壊死を伴った異型細胞が，包巣状，腺管様構造を呈しており，また浸潤性増殖も認めた (Fig. 4)。免疫組織学検査では，PSA は陽性であったものの，サイトケラチン (CK) 7 および CK20 は陰性であった。以上から，恥骨転移は前立腺癌由来のものとして診断した。

治療経過：臨床病期はそれぞれ，前立腺癌 T2bN0M1b，上行結腸癌 T2N0M0 と診断した。前立腺癌に対する生検は施行しなかったが，骨生検の所見から低分化型腺癌と考え，ピカルタミド，リュープロレリンによる治療を開始した。一方上行結腸癌に対しては，単孔式腹腔鏡下結腸右半切除術を施行した。病理組織学的診断は，ステージ IIIA (pT2N1M0) の高異型度腺癌であった。上行結腸癌に対する術後化学療法は，前立腺癌に対する治療が行われていたこと，および腫瘍マーカーが CEA 4.5 ng/ml，CA19-9 65 U/ml と著明な低下を認めたことから施行しなかった (Fig. 2)。大腿骨骨転移に対しては，デノスマブ併用放射線治療 (36 Gy) を施行した (Fig. 2)。その後，前立腺

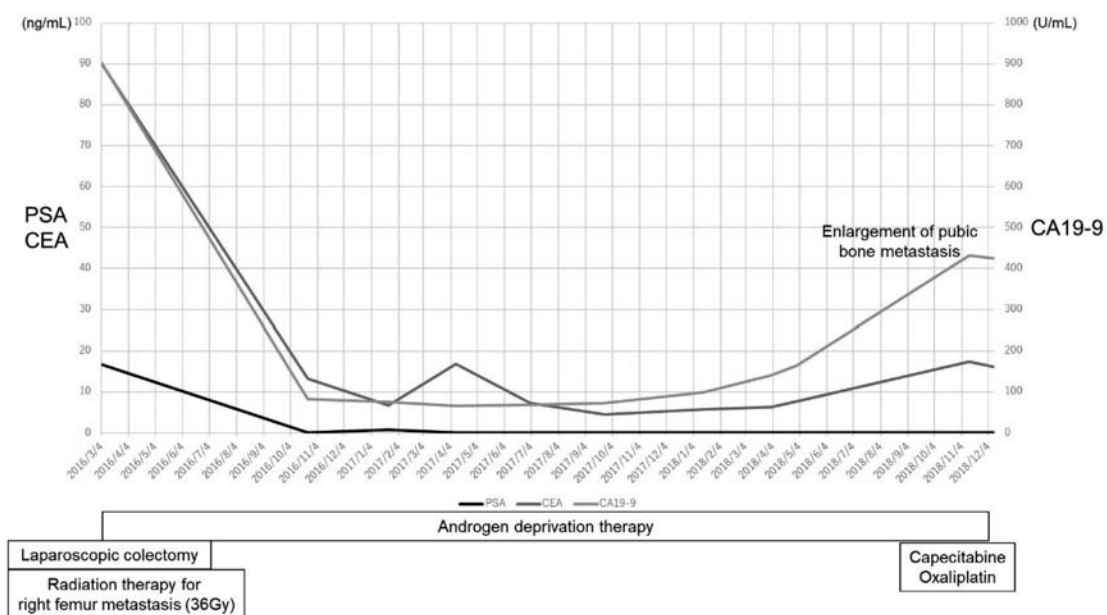


Fig. 2. Changes in the levels of tumor markers and clinical course during the treatment of the prostate and ascending colon cancers. PSA: prostate-specific antigen, CEA: carcinoembryonic antigen, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9.



Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance image showed the low-intensity area in the left lobe of the prostate (arrows).

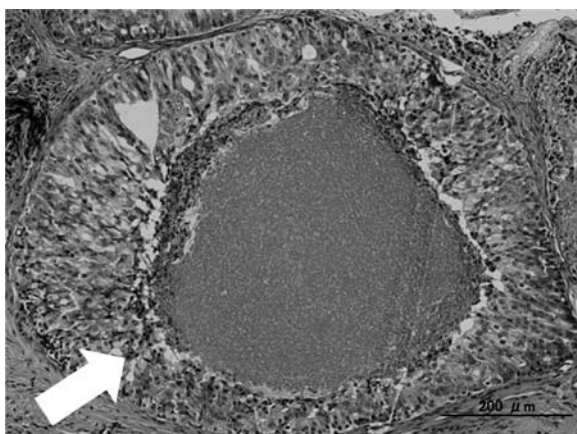
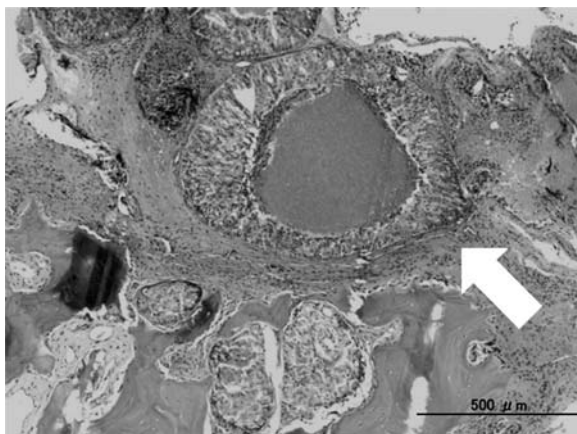


Fig. 4. The specimens from the pubic bone exhibited an appearance of adenocarcinoma with necrosis from prostate cancer (hematoxylin and eosin stain, arrows).

に対しても生検を行ったが、治療開始していたこともあり、明らかな悪性所見は認めなかった。前立腺癌治療開始後1年でPSAが軽度上昇したため (PSA: 0.715 ng/ml)、ピカルタミドをフルタミドに変更したが、以降PSAは測定感度以下を維持しており、コントロールは良好であった (Fig. 2)。

X + 2年11月よりCEA (17.4 ng/ml), CA19-9

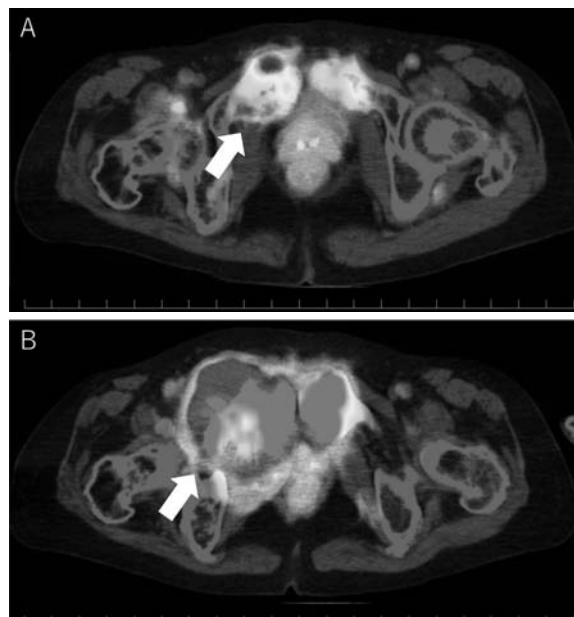


Fig. 5. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography after treatment for prostate cancer. (A) 1 year later; (B) 2 years later (arrows).

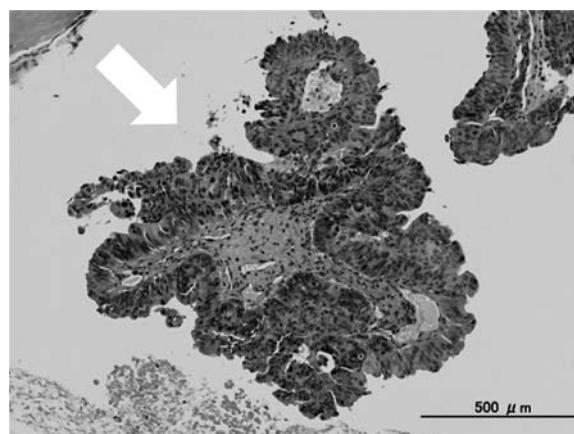
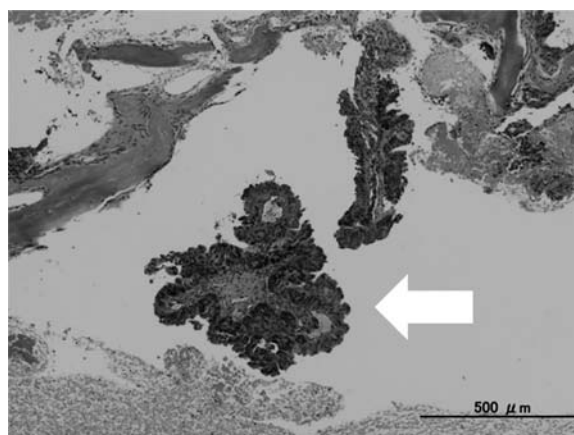


Fig. 6. The specimens from the pubic bone had the appearance of adenocarcinoma with deformed glandular epithelium from the colon cancer (hematoxylin and eosin stain, arrows).

(431.1 U/ml) の上昇を認めたため (Fig. 2), 再度 FDG-PET 検査を施行したところ, 大腿骨転移の集積は認めなかったものの, 恥骨病変の集積の増大を認めた (Fig. 5). CT ガイド下に骨生検を再度施行したところ, 乳頭状, 管状構造を示す異形腺上皮の集塊を認めた (Fig. 6). 免疫組織学的検査では, PSA, NKX3.1, CK7 が陰性, CK20 が陽性であったため, 上行結腸癌骨転移の診断となった. そのため, カペシタビンおよびオキサリプラチンによる治療が開始となった. 一時 CEA および CA19-9 の改善を認めたものの (Fig. 2), 徐々に病状が進行し, X + 3 年11月永眠された. 病理解剖は, 施行しなかった.

考 察

骨転移はすべての癌種で認めるが⁶⁾, その頻度は全癌腫の6.9%と報告されている⁶⁾. その中で前立腺癌が骨転移を合併する頻度が最も高く^{4,5)}, 未治療で経過観察した場合の骨転移発症頻度は1年で18%, 5年で24.5%, 10年で29.2%とされている⁶⁾. 一方消化器癌, 特に大腸癌の骨転移発症頻度は最も低く, 1年で1%, 5年で2.1%, 10年で2.7%の症例で認めるに過ぎない⁵⁾. そのため, 異時性ではあるものの前立腺癌と大腸癌が同部位の骨に転移することは稀と考えられ, われわれの調べた限りでは他に報告は認めなかった. また他の癌腫においても, 2つの癌が同部位に骨転移を来したといった報告は認めなかった. 一般的に転移の原発巣を調べる目的で, 免疫染色が行われる. 結腸癌からの転移の診断に関しては, CK7 と CK20 の組み合わせが有用とされている¹⁴⁾. 本症例では初回骨生検時 CK7 および CK20 は陰性だったが, 再発時は CK7 陰性, CK20 陽性であったことから上行結腸癌の骨転移と診断した.

近年, 骨転移病巣の成立において, 癌細胞と骨微環境, 特に破骨細胞および骨芽細胞との相互作用の重要性が指摘されている⁸⁾. 骨への腫瘍細胞のホーミングや集塊形成の主要なメカニズムの1つとして, ケモカインである CXCL12/CXC 受容体4 (CXCR4) 軸がよく知られている⁹⁾. ケモカインである CXCL12 は骨髄間質細胞や骨芽細胞によって分泌され, 骨髄幹細胞のホーミングを制御している. CXCR4 は CXCL12 の主要なレセプターであり, 前立腺癌を含む複数の癌細胞に発現している. そのため, CXCL12 が豊富な骨髄における癌細胞の生着や増殖に関与していると考えられている⁹⁾. また, 骨で癌細胞が増殖しやすい理由の1つとして, 転移ニッチの概念が提唱されている¹⁰⁾. 転移ニッチには, 腫瘍細胞が転移臓器到達前にあらかじめ形成している場合 (転移前ニッチ) と転移細胞が標的臓器到達後に形成する場合 (転移後ニッチ) の2つが存在する¹⁰⁾. 転移前ニッチで

は, その部位で血中の循環腫瘍細胞が骨に取り込まれ, その後骨への浸潤や溶骨性骨破壊を来すようになる⁹⁾.

本症例では, 2つの癌が異時性に同部位へ骨転移を来した. 生検時のサンプリングエラーにより, それぞれの癌の存在が同時に証明できなかった可能性もある. しかし, 初回は開放骨生検を施行しているため十分な検体を採取できたと思われること, および2回目の生検時に PSA の上昇を認めなかったことから, 恥骨転移は初回は前立腺癌, 2回目は上行結腸癌からと診断したことは正しかったと考えている. 一方, 同じ部位への転移機序としてわれわれは2つの仮説を立てた. 1つは初回骨転移診断時に2つの癌が同時期に転移していた可能性, もう1つは前立腺癌に対する治療により骨転移が一度消退した後に, 同部位に上行結腸癌が再度転移した可能性である.

Guan らは, 新規に結腸癌と診断された症例に対する骨転移予測モデルを報告した¹¹⁾. それに基づいて分類すると, 本症例は very low risk 群に分類されるため, 骨転移を生じる可能性はわずか0.13%にすぎない¹¹⁾. 一方結腸癌切除後の骨転移予測モデルをみても, 転移する可能性はわずか1.5%にすぎない¹²⁾. また, 初回骨生検においても前立腺癌の転移との診断を得ていることから, 少なくとも重複癌と診断を受けた時点で同部位の恥骨に同時に転移をしていた可能性は低いものと思われ, 1つ目の仮説は否定的と思われた.

2つ目の仮説であるが, 前立腺癌治療開始後 PSA が測定感度以下を維持していたことから, 骨転移についてもコントロールできていたものと考えられた. 本症例では CXCL12/CXCR4 軸の発現は調べてはいないが, 転移部位の腫瘍細胞が消退したことにより, 転移前ニッチの状態が作られ, CXCL12/CXCR4 軸により血中の結腸癌細胞がその部位に定着, 増大した可能性が考えられた. 一方, ステージ II/III でかつリンパ節転移陽性例については, 骨転移を生じる可能性が高く術後補助化学療法を施行すべきとの報告もある¹³⁾. 本症例では前立腺癌に対する治療を優先したため, 結腸癌がリンパ節転移陽性であったにもかかわらず, 術後補助化学療法を施行しなかった. そのため異時性に骨転移が生じた可能性が示唆されるものの, なぜ同部位に転移したのかは, 今後さらなる検討が必要と思われた.

重複癌に関しては, 転移部位やそれぞれの予後などを考慮して治療方針を決定するため, 日常臨床ではどちらの癌の治療を優先すべきか悩むことが多い. 本症例では, 少なくとも前立腺癌の治療により PSA のコントロールが良好であったことから, その時点で結腸癌に対する化学療法を考慮すべきであったのかもしれ

ない。また、同部位に異なる癌が転移することは比較的稀であるが、一方の癌のコントロールが良好であれば、転移巣の増大を認めた段階で、異なる癌による転移が発生した可能性を考慮しておく必要があると思われる。

結 語

異時性に恥骨転移を来した、前立腺癌と上行腸癌の重複癌の1例を経験した。重複癌の転移は、まったく同じ部位の転移でも病状によっては原発巣が異なる場合もあり、注意が必要と思われた。

文 献

- 1) Chirila DN, Turdeanu NA, Constantea NA, et al.: Multiple malignant tumors. *Chirurgia* **108**: 498-502, 2013
- 2) Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, et al.: The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* **49**: S30-36, 2006
- 3) McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, et al.: Second primary cancers after cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **6**: 155-160, 1997
- 4) 森脇昭介, 万代光一, 山上啓太郎: 癌の骨髄転移の病理形態と問題点. *病理と臨* **17**: 28-34, 1999
- 5) Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al.: Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* **18**: 44, 2018
- 6) Li S, Peng Y, Weinhandl ED, et al.: Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol* **4**: 87-93, 2012
- 7) Moll R, Divo M and Langbein L: The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* **129**: 705-733, 2008
- 8) Yoneda T and Hiraga T: Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* **328**: 679-687, 2005
- 9) Sowder ME and Johnson RW: Bone as a preferential site for metastasis. *JBMR Plus* **3**: e10126, 2019
- 10) 瀧田守親, 丸 義朗: がんの臓器特異的転移を決定する転移ニッチ. *医のあゆみ* **258**: 47-56, 2016
- 11) Guan X, Ma CX, Quan JC, et al.: A clinical model to predict the risk of synchronous bone metastasis in newly diagnosed colorectal cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. **19**: 704, 2019
- 12) Li A, Käsmann L, Rades D, et al.: A scoring system to predict the development of bone metastasis after radical resection of colorectal cancer. *Anticancer Res* **37**: 5169-5172, 2017
- 13) Sun C, Deng Y, Zhou H, et al.: Risk factors for the development of metachronous bone metastasis in colorectal cancer patients after curative resection. *Int J Surg* **21**: 145-149, 2015

(Received on December 27, 2019)

(Accepted on April 14, 2020)