

内分泌療法中に血小板減少を契機として急性骨髄性 白血病の合併が判明した前立腺癌の2例

松阪市民病院泌尿器科 (科長: 桜井正樹)

松浦 浩, 桜井 正樹

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 杉村芳樹教授)

有馬 公伸

TWO CASES OF PROSTATE CANCER ASSOCIATED WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA PRESENTING AS THROMBOCYTOPENIA DURING ENDOCRINE THERAPY

Hiroshi MATSUURA and Masaki SAKURAI

From the Department of Urology, Matsusaka City Hospital

Kiminobu ARIMA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University

Prostate is one of the most common sites of multiple primary cancer (MPC). We herein present two cases of prostate cancer associated with acute myeloid leukemia (AML) presenting as thrombocytopenia during endocrine therapy. After a diagnosis of prostate cancer (stage D2) was made, our patients received endocrine treatment with fosfestrol followed by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue and bicalutamide. Thrombocytopenia appeared 8 months and 10 months after the initiation of endocrine therapy, respectively. Because suspensions of bicalutamide resulted in further deterioration of thrombocytopenia, bone marrow aspirations were done with hematological examination revealing features of the M2 subtype of AML. Review of MPC with prostate cancer in the literature suggested that the combination of prostate cancer and AML was rare.

(Acta Urol. Jpn. 48: 87-90, 2003)

Key words: Prostate cancer, Acute myeloid leukemia, Multiple primary cancer

緒 言

前立腺癌は重複癌を発症する割合の比較的高い癌であることが知られている¹⁾。今回、前立腺癌に対する内分泌療法中に血小板減少を契機として急性骨髄性白血病 (以下 AML) の合併が判明した2症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1: 69歳, 男性

主訴: 排尿困難

既往歴: 67歳, 甲状腺機能亢進症。2年前より, thiamazole 10 mg/日を内服中である。

家族歴: 特記事項なし

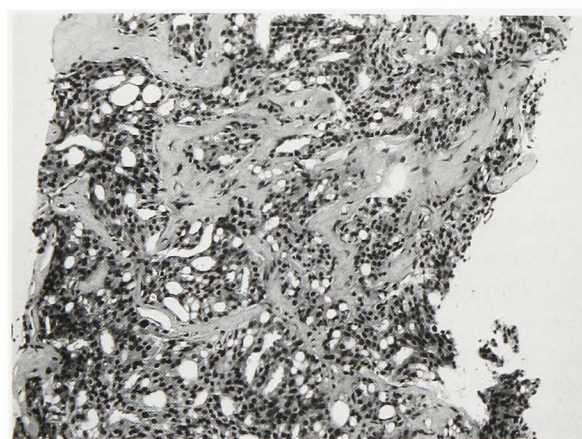
現病歴: 2000年5月排尿困難を主訴に当科を受診した。直腸診上, 前立腺は石様硬で, 前立腺特異抗原 (以下 PSA, マーキット MPA にて測定, 基準値およびカットオフ値は各々 1.8 ng/ml 以下および 3.6 ng/ml) は 37 ng/ml と高値を認め, 経直腸的前立腺生検にて中分化型腺癌 (Gleason score 4+3) が検出され

た (Fig. 1A)。一般血液検査では WBC 5,700/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Ht 37.0%, plt 26.0 $\times 10^3$ / μ l, 分画では異常は認められなかった。腹部 CT 上左腎下極より分岐部間で複数の傍大動脈周囲リンパ節腫大を認め, 骨シンチ上多発骨転移を認めた。前立腺癌 stage D2, T3N2M2 の診断にて内分泌療法を開始した。Fosfestrol 500 mg を21日間投与後 LH-RH agonist および bicalutamide を投与し, 2カ月後には PSA は 0.8 ng/ml 以下となり, リンパ節腫大も消失した。2001年1月頃より腰痛を訴え, 精査をしたところ, CT 上リンパ節腫大も認めず, PSA 値は nadir であったが, 血小板減少 (1.7 $\times 10^3$ / μ l) を認めた。薬剤性血小板減少症を疑い, bicalutamide の投与を中止したが, 血小板数はさらに減少した。骨髓穿刺の結果, AML と診断され, 同年3月当院内科入院となった。

再入院時検査所見: 一般血液検査では WBC 8,400/ μ l, Hb 11.7 g/dl, Ht 35.3%, plt 1.7 $\times 10^3$ / μ l, 分画では myeloblast を63%認めた (Fig. 2A)。骨髓像では有核細胞数 16.7 $\times 10^4$ / μ l で, myeloblast



A

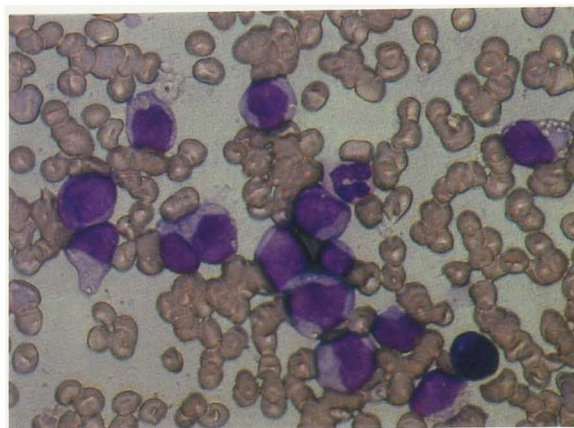


B

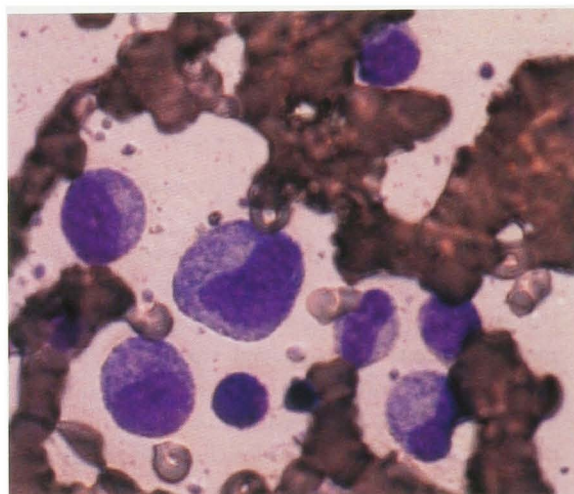
Fig. 1. Prostatic biopsy specimen reveals adenocarcinoma. (A) Case 1, (B) Case 2.

を32.4%認め、表面マーカーは CD7, 13, 33および HLA-DR が陽性であり、AML (FAB 分類の M2 に該当) と診断された。生化学検査および凝血学検査に異常は認めず、再入院時 PSA は 0.8 ng/ml 以下であり、画像検査上もリンパ節腫大および新たな転移巣は認められなかった。

臨床経過：Enocitabin (BHAC) および daunorubicin hydrochloride (DNR) の併用療法による寛解導入が行われ、cytarabin (Ara-C), DNR および VP-16 による地固め療法が2コース行われた。同年5月汎血球減少とともに末梢血に芽球の著明な増加を認め、再発と診断され、化学療法が続行されたが、著効なく翌年1月死亡した。化学療法に加えて、LH-RH agonist のみ投与し、AML 再発後より中止したが、PSA 値は nadir を持続していた。剖検では、骨髓、肺、肝など多臓器に白血病細胞の著明な浸潤を認めた。一方、前立腺全域に変性を伴った中分化型腺癌を認めたが、被膜外浸潤やリンパ節転移は認めなかった。



A



B

Fig. 2. Leukemic cells were observed in bone marrow aspirates. (A) Case 1, (B) Case 2.

患者2：72歳，男性

主訴：頸部痛

既往歴：67歳，白内障手術

家族歴：特記事項なし

現病歴：頸部痛精査中，多発骨転移巣を指摘され，2000年10月当科に紹介となる。直腸診上，前立腺は石様硬で，PSA は 820 ng/ml と高値を認め，経直腸的前立腺生検にて中分化型腺癌 (Gleason score 4+3) が検出された (Fig. 1B)。一般血液検査では WBC 4,200/ μ l, Hb 11.1 g/dl, Ht 32.1%, plt 26.0×10^3 / μ l, 分画では異常は認められなかった。前立腺癌 stage D2, T3N0M2 の診断にて内分泌療法を開始した。Fosfestrol 500 mg を21日間後 LH-RH agonist および bicalutamide を投与し，2001年7月には PSA 値 3.4 ng/ml となった。同年8月に易疲労感が著明となり，再入院となった。

入院時現症：血圧118/78，脈拍90，不整なし。体温 37.8°C，腹部は平坦で腫瘍は触知せず，出血傾向も認められなかった。

再入院時検査所見: 血液生化学検査では, WBC $21,900/\mu\text{l}$, Hb 6.7 g/dl , Ht 19.2% , plt $3.8\times 10^3/\mu\text{l}$ と白血球増多, 貧血および血小板減少を認め, CRP 値は 14.6 mg/dl と高値を認めた. 凝血学的検査では fibrinogen と FDP 値の軽度上昇を認めた.

画像所見: CT 上下肺野に肺炎像を認めた.

臨床経過: 以上の所見を検討した結果, 肺炎および薬剤性血小板減少症を疑い, 輸血および抗生剤の投与を行い, bicalutamide を中止した. 炎症所見は改善したものの, 血小板数はさらに低下し, 骨髄穿刺を依頼した. 骨髄像では有核細胞数 $22.0\times 10^4/\mu\text{l}$ で, Auer 小体のある myeloblast を 28.0% 認め (Fig. 2B), 表面マーカーは CD13, 33および HLA-DR が陽性であった. 末梢血では白血球数は $8,400/\mu\text{l}$ で, 分画では Auer 小体のある myeloblast を 63% 認め, 染色体検査では $t(8; 21)$ 転座が認められた. AML (M2) と診断され, 当院内科に転科となった. BHAC および idarubicin hydrochloride (IDR) の併用療法による寛解導入が行われ, BHAC, VP-16, DNR と aclarubicin hydrochloride (ACR) などの多剤併用による地固め療法が行われた. 化学療法に加えて, LH-RH agonist の併用を行っていた. しかし, MRSA 肺炎を併発後, 多臓器不全をきたし, 2001年12月死亡した. なお, 剖検は行われなかった.

考 察

今回, 約1年間に AML を合併した前立腺癌を2症例経験した. われわれが検索したかぎりでは, 本邦での前立腺癌患者における多重癌の集計²⁾によると, 血液悪性腫瘍との合併は367例中3例 (4.0%) であって, このうち, AML は1例のみであり, 他に症例報告はなかった. 海外の文献を検索すると, 前立腺癌と AML の重複例は前立腺癌治療に伴う2次性 AML が報告されている. 前立腺癌放射線治療後10年間に 0.1% の患者が AML を合併するとされており³⁾, strontium-89 による治療後発症した AML の報告もある⁴⁾ 一方, 代表的なトポイソメラーゼ II 阻害剤である etoposide を含んだ多剤併用療法後に発症するいわゆる治療関連白血病 therapy related leukemia (TRL) は約 5% 前後の頻度で発症するとされ⁵⁾, AML の約 $10\sim 20\%$ は TRL とされている⁶⁾ 前立腺癌においても etoposide を含んだ化学療法後に2次性 AML を発症した症例が報告されている⁷⁾ 今回の2症例では化学療法や放射線療法は施行しておらず, 2つの悪性疾患の診断間隔も1年以内であり, 2次性 AML には該当しないと思われる. 一般に, 前立腺癌と血液悪性腫瘍との同時合併頻度は低く⁸⁾, 本症例は極めて稀な重複癌の組み合わせと考えられる. Bicalutamide は厚生労働省による医薬品 医療用具など

安全性情報 (Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 169) によると重篤な副作用として血小板減少症が指摘され, アストラゼネカ社による最新の第5回定期安全性報告ではその頻度は3,329例中10例 (0.31%) とされている. しかし, 発癌性が示唆される IARC (International Agency for Research on Cancer) の group I および II には該当せず, 本例では bicalutamide の中止後も血小板数の著明な増加を認めなかったことから, 血小板減少は薬剤性によるものよりは, AML による血小板産生障害の可能性が高いと考えられた.

尿路悪性腫瘍では同時性または異時性に他臓器の重複癌を伴うことが多く, 最近では前立腺癌患者の 10% 以上に他の原発性癌があると報告されており^{2,9,10)}, 人口の高齢化や医療機器の進歩の結果, 高齢者の重複癌の危険性は増加傾向にある. 前立腺癌患者では重複癌の発生を念頭に入れておく必要があり, bicalutamide を用いて内分泌療法中に血小板減少が出現した場合でも薬剤性によるものだけではなく, 頻度は低いものの血液悪性腫瘍の合併の可能性も考慮する必要があると思われる.

文 献

- 1) 中田誠司, 高橋博明, 竹澤 豊, ほか: 重複癌を伴う前立腺癌の臨床的特徴. 泌尿紀要 **46**: 385-391, 2000
- 2) 榎淵啓史, 梶原隆広, 板倉宏尚, ほか: 前立腺癌患者における多重癌の臨床的検討. 泌尿器外科 **12**: 45-48, 1999
- 3) Gershkevitch E, Rosenberg I, Dearnaley DP, et al.: Bone marrow doses and leukemia risk in radiotherapy of prostate cancer. Radiother Oncol **53**: 189-197, 1999
- 4) Kossman SE and Weiss MA: Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. Cancer **88**: 620-624, 2000
- 5) 川西一信, 金丸昭久: 特殊な白血病の治療法2次性白血病. 臨床医 **26**: 624-626, 2000
- 6) 上田龍三: 2次性白血病の病態と分子機序. 日内会誌 **86**: 1757-1763, 1997
- 7) Katato K, Flaherty L and Varterasian M: Secondary acute myelogenous leukemia following treatment with oral etoposide. Am J Hematol **53**: 54-55, 1996
- 8) Terris MK, Hausdorff J and Freiha FS: Hematolymphoid malignancies diagnosed at the time of radical prostatectomy. J Urol **158**: 1457-1459, 1997
- 9) Nakata S, Kato Y, Sato J, et al.: Analysis of multiple cancers in patients with urological cancer. Int J Clin Oncol **2**: 40-46, 1997
- 10) Kawakami S, Fukui I, Yonese J, et al.: Multiple

primary malignant neoplasms associated with prostate cancer in 312 consecutive cases. Urol Int **59**: 243-247, 1997

(Received on July 1, 2002)
(Accepted on September 24, 2002)