

ゾレドロン酸が有効であった骨シンチ陰性の 播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌の1例

加藤 敬司¹, 長濱 寛二¹, 八木橋祐亮¹

山本 雅一¹, 金丸 洋史¹, 平田 大仁²

¹田附興風会北野病院泌尿器科, ²田附興風会北野病院血液内科

A CASE OF PROSTATE CANCER WITH DISSEMINATED CARCINOMATOSIS OF BONE MARROW WHICH RESPONDED TO ZOLEDRONIC ACID

Keiji KATO¹, Kanji NAGAHAMA¹, Yusuke YAGIBASHI¹,

Masakazu YAMAMOTO¹, Hiroshi KANAMARU¹ and Hirokazu HIRATA²

¹The Department of Urology, Kitano Hospital

²The Department of Hematology, Kitano Hospital

A 76-year-old man underwent radical prostatectomy under the diagnosis of stage C prostate cancer (cT3bN0M0, Gleason score 3 + 4) in 1999. Endocrine treatment for postoperative biochemical failure started in 2001. He was admitted to our hospital because of general fatigue and multiple bone pain with a prostate specific antigen (PSA) level of 1,141 ng/ml in August 2009. On admission, no metastasis was detected on bone scintigraphy or computed tomography. Bone marrow biopsy was finally performed for the assessment of bone metastasis after PSA further increased to 8,679 ng/ml with the manifestation of severe anemia and thrombocytopenia. The biopsy findings disclosed disseminated carcinomatosis of bone marrow (DCBM). Treatment with Zoledronic acid (ZA) not only mitigated bone pain, but also rapidly improved of PSA and hematological findings. Although the prognosis of a patient with DCBM is generally considered to be very poor, ZA contributed to the improvement for the survival of the patient in the present case.

(Hinyokika Kiyo 57 : 331-335, 2011)

Key words : Prostate cancer, Disseminated carcinomatosis of bone marrow, Zoledronic acid

緒 言

今回われわれは、ゾレドロン酸が奏効し臨床症状の改善と PSA の減少が認められた播種性骨髄癌症を伴う去勢療法抵抗性前立腺癌の1例を経験した。播種性骨髄癌症は固形癌のびまん性骨転移、骨髄浸潤によって血小板減少、播種性血管内凝固、白赤芽球症を高頻度に来す病態と定義される。原因として胃癌によるものが最も多く、前立腺癌における本邦での報告はわれわれの調べた限りでは11例しかなかった。また骨シンチ陰性の播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌に対してゾレドロン酸が奏効した報告は、本邦では本症例が第1例目と考えられるので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 76歳, 男性

主訴 : 多発骨痛, 全身倦怠感, 食欲不振

既往歴 : 高血圧

現病歴 : 1998年11月, PSA 10 ng/ml と高値を認め

たため前立腺生検を施行し、6カ所中すべてに腺癌を認めた。CT、骨シンチにて明らかな転移を認めず直腸診で石様硬の前立腺を触知することから cT3aN0M0 (Gleason score 4 + 3) と診断した。術前補助療法として7カ月間ビカルタミドによる内分泌療法を施行した後、1999年6月、前立腺全摘術を施行した。病理所見は前立腺左葉に Gleason score 2 + 3 の残存腫瘍があり、断端陰性で、被膜外浸潤、静脈浸潤は認めず、リンパ節転移も陰性であることから pT2aN0M0, stage II と診断した。術後 PSA は測定感度以下になり、術後補助療法は施行せず経過観察していたが、2001年9月 PSA 1.15 ng/ml まで上昇したため、リユープロレリン酢酸塩による内分泌療法を開始した。その後 PSA は低下し、しばらく測定感度以下であったが、再上昇し、2008年8月からリユープロレリン酢酸塩、ビカルタミドによる MAB を開始した。その後も PSA は上昇し続けたため、ビカルタミドからフルタミドに、フルタミドからエストラサイトの投与に変更していったが、PSA の上昇は継続した。2009年7月にデキサメタゾン 1 mg の投与を開始したが、全身倦怠感、食欲

不振, 多発骨痛も出現したため精査・加療目的に当科入院となった。経過中に複数回行った, CT・骨シンチではいずれも転移を認めなかった。

入院時現症: 身長 169 cm, 体重 65.4 kg, 血圧 126/76 mmHg, 脈拍 90回/分, 不整

入院時検査所見: 血算では Hb 9.6 g/dl, Plt 6.1万/ μ l と貧血, 血小板減少を認め, WBC 7,300/ μ l と正常範囲で白血球分画の異常は認めなかった。生化学では CRP 3.99 mg/dl と軽度の炎症反応上昇に加え, AST 73 U/l, ALT 55 U/l と肝機能障害を認めたほか, ALP は 825 IU/l と高値を認めた。凝固機能検査では異常を認めず, 厚生労働省 DIC 診断基準は 3 点で播種性血管内凝固は否定的であった。

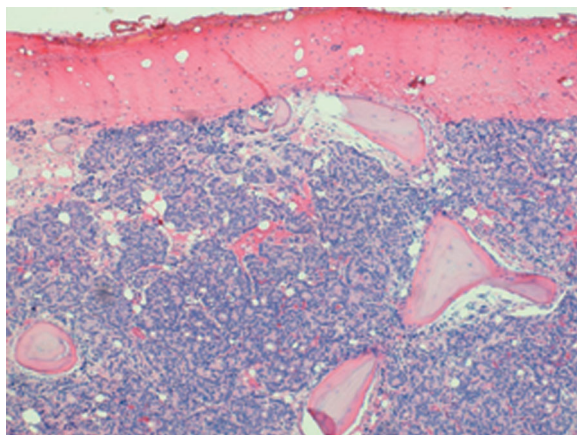
入院後経過: 入院時 PSA 1,141 ng/ml と著明な高値であったが CT, 骨シンチでは明らかな転移は認めなかった。以後も多発骨痛が増悪し, PSA は 8,400 ng/ml まで上昇したため, 骨転移を疑い, 脊椎単純 MRI を施行した。T1 強調像で全脊椎骨にびまん性の low intensity area を認め, 全脊椎骨への転移を示唆する所見であった (Fig. 1)。

確定診断の目的で骨髄穿刺を施行した。胸骨での穿

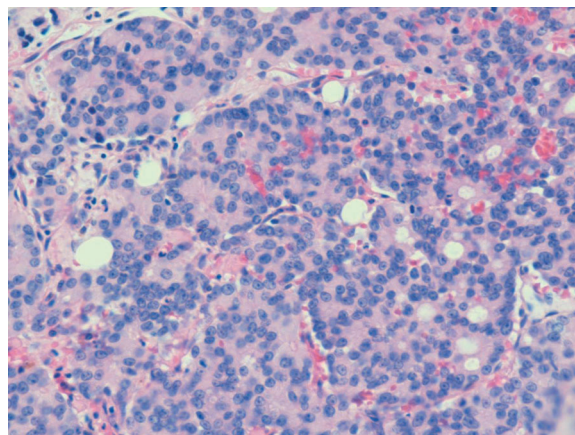


Fig. 1. T-1 weighted MRI scan shows diffuse low intensity bone marrow.

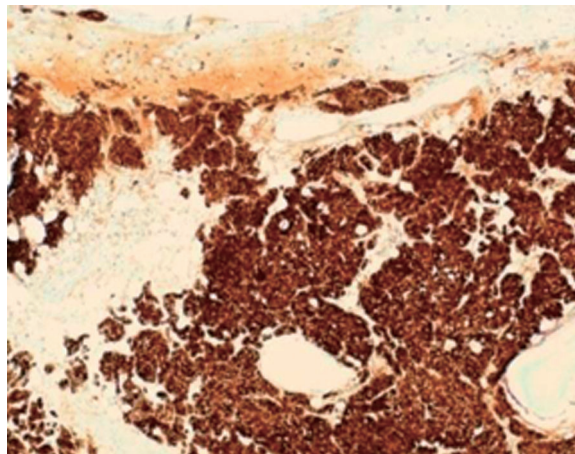
刺はドライタップであり, 腸骨より施行した骨髄生検において, 骨髄内に腺癌のびまん性浸潤を認めた。免疫組織化学的検査で CK7, CK20 は陰性で PSA は陽



A



B



C

Fig. 2. A: Histopathological examination revealed diffusely invading adenocarcinoma within bone marrow (HE stain; $\times 40$). B: (HE stain; $\times 100$). C: Positive for immunostain for PSA ($\times 40$).

性であり, 前立腺癌の骨転移と診断した (Fig. 2).

血液検査上, 貧血, 血小板減少が認められ, 全身の多発骨痛も認められること, また病理組織の結果より前立腺癌の骨転移に伴う播種性骨髄癌症と診断した. 入院時より著明な造血機能の障害が認められること, また PS3 (ECOG) と低下が認められることからドセタキセルなどを使用した抗癌化学療法は困難と考えた. 骨痛の改善目的に2009年9月よりゾレドロン酸 4 mg の3週ごとの投与を開始した. 投与前2009年8月の時点で PSA は 8,679 ng/ml であったが2009年10月には PSA 2,429 ng/ml まで低下を認め, 全身の骨痛も改善し, PS も 2 に改善し, 自覚症状も著明に改善した. 造血機能に関しても, 減少し続けていた血小板が, ゾレドロン酸投与により 4 万/ μ l から約 2 カ月間で 8 万/ μ l まで改善した (Fig. 3).

その後ドセタキセルを追加して治療したが再び

PSA が増加して来たため, 以後は best supportive care (BSC) の方針とした. ゾレドロン酸中止後, 11 カ月で癌死した.

考 察

播種性骨髄癌症 (disseminated carcinomatosis of bone marrow) は, 骨転移の特異な病型である. 一般の固形癌で見られる結節状の骨転移と異なり, 癌細胞がびまん性に骨髄内に浸潤する傾向を示す. 血液検査所見で貧血, 血小板減少を認めるほか, 高率に播種性血管内凝固症候群や微小血管溶血性貧血 (MHA) を併発する²⁻⁵⁾. われわれの調べた限りでは, 播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌の報告は本邦では本症例で12例目 (Table 1) であり, 骨シンチ陰性の播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌に対してゾレドロン酸が奏功した症例は本症例が第1例目である. 12例に関して, 平均年齢は

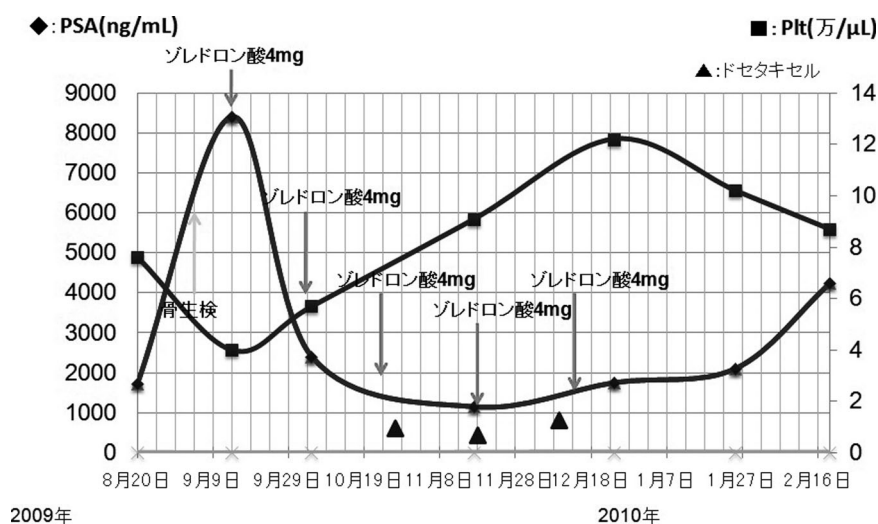


Fig. 3. Change of the PSA levels after the administration of ZA.

Table 1. Cases of prostate cancer with disseminated carcinomatosis of the bone marrow in Japan

No	Age	Symptom	MHA or DIC	ALP	PSA (ng/ml)	Bone scan	Other metastasis	Survival	Author
1	68	排尿障害	(-)	ND	ND	ND	Peritoneum, lymph node	1 カ月	浦山 (1952) ¹⁵⁾
2	68	腰痛	(-)	ND	ND	ND	Lymph node, lung	6 カ月	菊屋 (1959) ¹⁵⁾
3	59	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	伊丹 (1965) ¹⁵⁾
4	56	腰痛	ND	29.3 KAU	ND	ND	(-)	2 カ月	桜井 (1973) ⁸⁾
5	ND	ND	(-)	ND	ND	ND	ND	ND	西村 (1977) ¹⁾
6	72	貧血	(+)	ND	ND	ND	ND	7 日	山口 (1977) ¹⁾
7	64	腰痛	(+)	40.2 KAU	ND	ND	(-)	11 カ月	戸塚 (1979) ¹⁾
8	ND	ND	(+)	ND	ND	ND	ND	ND	辻 (1984) ¹⁶⁾
9	77	肉眼的血尿	(-)	ND	427	(+)	(-)	5 カ月	三方 (1996) ¹⁴⁾
10	68	肩甲骨痛	(-)	ND	5,340	(+)	Testis	ND	三方 (1998) ³⁾
11	64	鼻出血, 腰痛		2,547 IU/l	370	(+)	Lymph node, liver	4 カ月	和田 (2003) ²⁾
12	76	多発骨痛	(-)	825 IU/l	1,141	(-)	(-)	17 カ月	自験例 (2011)

ND: no description

67.2歳、生存期間の中央値は4カ月であった。PSA、ALPは測定されたすべての症例で高値を示していた。12例中9例で症状の記載があったが、すべて有症状であった。

骨シンチにおける転移部位へのアイソトープの集積機序は、 ^{99m}Tc により標識された methylene diphosphonate (MDP) がハイドロキシアパタイト中のリン酸基と類似性があるため、MDPが無形リン酸カルシウムの表面に化学的に吸着し集積するとされている⁶⁾。骨転移巣では、血流量が増大するとともに、骨代謝の亢進も来しているため、MDPの吸着が亢進することにより、アイソトープの高集積を示す。造骨性転移を主とする前立腺癌においては破骨細胞、骨芽細胞の関わる骨代謝が亢進しているため、骨シンチで陽性になりやすく、前立腺癌の骨転移における骨シンチの感度は95%以上と報告されている⁷⁾。播種性骨髄癌症の骨シンチの特徴として全身骨に異常集積を認める、いわゆる super bone scan を呈することが挙げられる。症例報告のあった播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌11症例においても、記載のある3例すべてが super bone scan を呈していた。

一方、本症例においては、PSAが著明な高値を示し、骨生検で前立腺癌のびまん性骨髄浸潤を認めたにもかかわらず、骨シンチが陰性であった。その理由としては、骨髄内に腫瘍細胞が集積していたものの、破骨細胞による骨基質溶解作用が軽度であったために、骨基質が比較的保たれ、骨芽細胞が活性化されず、結果として骨代謝の亢進が起らなかったものと考えられる。

播種性骨髄癌症は一般に予後は診断後2～3カ月と不良であることが報告されているが⁸⁾、本症例ではゾレドロン酸によりPSAの低下、骨髄機能の改善のみならず臨床症状の著明な改善が認められ、ゾレドロン酸中止後も8カ月経過し生存中である。

一般的に、ゾレドロン酸の作用機序は、破骨細胞のアポトーシス誘導が主体とされている。骨転移によって破骨細胞による骨吸収が促進すると、骨に取り込まれたゾレドロン酸が破骨細胞に吸収される。この破骨細胞内で、ゾレドロン酸はメバロン酸代謝経路のファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することによって、細胞骨格保持、細胞内輸送に関わるRas, Rho, Rac, Rabなどの低分子G蛋白のプレニル化を阻害する。その結果、細胞ストレスを受けたミトコンドリアからチトクロムCおよびAPAF-1 (apoptotic protease activating factor-1) と呼ばれるタンパク質が放出される。これらとカスパーゼ-9が結合し、まずカスパーゼ-9が活性化される。その後、カスパーゼカスケードにより順次下流のカスパーゼが活性化され、最終的に破骨細胞のアポトーシスが誘導されることによっ

て、骨其質の破壊が阻害され、骨痛が改善する⁶⁾。

その他にも、ゾレドロン酸には抗血管新生作用や直接的な抗腫瘍作用の報告が散見される⁹⁻¹³⁾。例えばCoreyらは、in vitroでLnCaPやPC-3といった前立腺癌細胞株にゾレドロン酸を投与し、4日後にはcontrolと比較して最大70%もの腫瘍細胞増殖抑制が得られたと報告している。in vivoにおいては、溶骨性の骨転移様式をとるPC-3と造骨性の骨転移様式をとるLuCap 23.1に対して、ゾレドロン酸の効果を検討しており、マウスの脛骨におけるPC-3, LuCap 23.1の腫瘍量の有意な減少と、骨量の有意な増加が認められたと報告している¹³⁾。

本症例においては、内分泌療法に抵抗性となり上昇を続けていたPSAが、ゾレドロン酸の投与により低下し、臨床症状の著明な改善を認めた。骨シンチで陰性であったという事実から、骨転移巣での破骨細胞のアポトーシス誘導機序以外に、ゾレドロン酸の直接的な腫瘍細胞の増殖抑制作用が治療効果に寄与していたと推測する。

結 語

ゾレドロン酸が有効であった、骨シンチ陰性の播種性骨髄癌症を伴う前立腺癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第209回泌尿器科関西地方会にて報告した。

文 献

- 1) 辻 裕二, 早川 滉, 山本匡介, ほか: 早期胃癌切除後11年目に局所再発なく播種性骨髄癌症をきたした1例. 最新医学 **37**: 2250-2253, 1982
- 2) 和田 恵, 松島 常, 金子正志, ほか: 播種性骨髄癌症で発症した前立腺癌. 臨泌 **57**: 825-827, 2003
- 3) 三方律治: 播種性骨髄癌症を呈し精巣へも転移した前立腺癌の1例. 日外科系連会誌 **23**: 1025-1027, 1998
- 4) Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, et al.: Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Cancer **71**: 3594-3600, 1993
- 5) 長谷川日出子, 小林京子, 岩橋和敏, ほか: 大腸癌(粘液癌)による播種性骨髄癌症の1例. 歯科学報 **91**: 193-198, 1991
- 6) 井口東郎: 骨転移の分子機構と治療への展開. Jpn J Cancer Chemother **34**: 1-10, 2007
- 7) 遠藤啓吾, 嶋田博孝, 堀越浩幸: 骨シンチグラフィによる骨転移の診断. 日臨 **65**: 263-267, 2007
- 8) 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文, ほか: 播種性骨髄癌症一転移癌の一病型としての考察ならびにmicroangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連につい

- て一. 癌の臨 **25** : 329-343, 1979
- 9) Montague R, Hart CA, George NJ, et al. : Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates : anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. *Eur Urol* **46** : 389-402, 2004
- 10) Trojan J, Zin S, Engels K, et al. : In vitro chemosensitivity to gemcitabine, oxaliplatin and zoledronic acid predicts treatment response in metastatic gastric cancer. *Anti-Cancer Drug* **16** : 87-91, 2005
- 11) Miwa S, Mizokami A, Konaka H, et al. : A case of bone, lung, pleural and liver metastases from renal cell carcinoma which responded remarkably well to zoledronic acid monotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **39** : 745-750, 2009
- 12) Guenther A, Gordon S, Tiemann M, et al. : The bisphosphonate zoledronic acid has anti myeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. *Int J Cancer* **126** : 239-246, 2010
- 13) Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. : Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* **9** : 295-306, 2003
- 14) 三方律治, 今尾貞夫, 中村 陽, ほか : 播種性骨髄癌症による血尿を主訴とした前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **9** : 685-688, 1996
- 15) 西岡清春, 金武喜子, 今枝孟義, ほか : 癌のビマン性汎発性骨髄骨髄転移症について. *臨放線* **13** : 334-346, 1986
- 16) 辻 幸太, 中瀬一則, 津田雅之, ほか : 播種性骨髄癌症7例についての血液学的検討. *日血会誌* **47** : 1199, 1984
- (Received on December 13, 2010)
(Accepted on March 24, 2011)
(迅速掲載)