

骨転移を伴う前立腺癌に対するマクロファージ コロニー刺激因子の使用経験

国家公務員等共済組合連合会稲田登戸病院泌尿器科 (部長・寛 龍二)

林 哲夫, 寛 龍二

MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR FOR TREATMENT OF PROSTATIC CANCER WITH BONE METASTASES

Tetsuo Hayashi and Ryuji Kakehi

From the Department of Urology Inada Noborito Hospital

Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) was used in the treatment of pancytopenia for a 64-year old man with prostatic cancer with bone metastases. Pancytopenia was improved and tumor markers (PA, PAP, γ -Sm) were normalized rapidly after castration. The alkali phosphatase (AIP) concentration decreased to the normal range and bone metastases were improved markedly after two courses of chemotherapy. To determine the clinical efficacy of M-CSF against tumor markers and AIP, we used M-CSF on two other patients with prostatic cancer with bone metastases. In one of them, the levels of the tumor markers decreased from the initiation of the injection of M-CSF, but gradually increased to the initial levels after the last injection. The total AIP concentration was not changed by M-CSF, but the AIP-3 concentration decreased and continued to decline. These findings suggest that M-CSF has an antitumor effect and that it can be effective in the treatment of prostatic cancer with bone metastases.

(Acta Urol. Jpn. 39: 101-105, 1993)

Key words: Macrophage colony-stimulating factor, Prostatic cancer, Bone metastases

緒 言

コロニー刺激因子 (CSF) とは, サイトカインの一種であり, 現在 G (granulocyte)-CSF と M (macrophage)-CSF が好中球減少症に対して臨床的に用いられている。M-CSF はヒト尿より精製される214個のアミノ酸残基からなる蛋白質のホモ2量体で構成される蛋白質であり, 好中球減少症のみならず, 血小板減少症にも効果があることがいわれており, 単球を介しての造血因子産生による幹細胞への作用が, 造血機能の回復をもたらすことも期待されている¹⁾。今回われわれは, 多発骨転移を伴った前立腺癌で造血機能が著明に障害された64歳の男性に対し, 精巣摘除にひきつづき, 森永乳業株式会社で製造され株式会社ミドリ十字より発売されている M-CSF (一般名ミリモスチム, 商品名ロイコブロール®) を投与し, 化学療法を2コース施行した。経過中, アルカリ性フォスファターゼ (AIP) 値の減少速度に変動が認められ, M-CSF

の抗腫瘍効果が期待されたため^{2,3)}, さらに2症例を追加し腫瘍マーカー - AIP 値の推移を検討した。

症 例

症例は, 1991年6月から1992年2月までの9カ月間に当施設を受診し, 骨転移を伴う前立腺癌と診断され, 治療期間中に M-CSF の投与を受けた3名の患者である (Table 1)。なお, 3例とも治療期間を通して骨以外の転移は認められていない。

症例 1

1992年1月17日, 著明な貧血で当院内科にて精査中に腰痛強く貧血進行するため当科に精査依頼あり, 触診にて前立腺癌を疑われ精査加療目的で入院となった。

入院時, 血液一般・生化学検査では RBC $239 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 7.0 g/dl, Ht 21.0%, と高度の貧血を認め, LDH 1,153 IU/l, AIP 1,953 IU/l と高値を認めた以外は, 特に異常を認めなかった。腫瘍マーカー

Table 1. Patient characteristics of 3 cases.

症 例	1	2	3
年 齢	64 歳	69 歳	82 歳
主 訴	腰痛・貧血	頻 尿	腰痛・排尿困難
AIP (IU/l)	1953	98	994
PA (ng/ml)	66	122	855
PAP (ng/ml)	6.6	40	75
γ -Sm (ng/ml)	13	14	15
組織学的分類	低分化腺癌	中～低分化腺癌	中～低分化腺癌

は、Table 1 に示すごとく、いずれも高値を示した。尿道造影では前立腺部尿道の圧迫像が認められる以外は特に異常を認めなかった。

入院後、貧血が著明に進行するため輸血を開始した。1月29日、前立腺針生検施行し、病理検査の結果は低分化腺癌であった。2月3日、骨シンチ施行し頭蓋骨、椎骨、肋骨、骨盤とほぼ全身に多発する骨転移像を認めたため、2月5日両側精巣摘除術施行した。術後、腫瘍マーカーは順調に下降するも AIP 値は急速に上昇した(Fig. 1, 2)。貧血改善認められず、連日1～2単位輸血を続行していたが、血液所見の改善を期待して、2月19日よりM-CSFの投与を開始した(8×10^6 units/body, 14 days)。投与開始後数日で AIP 値が下降しはじめ、2月26日頃より血液所見も改善し2月28日には輸血を必要としなくなった。そこで、3

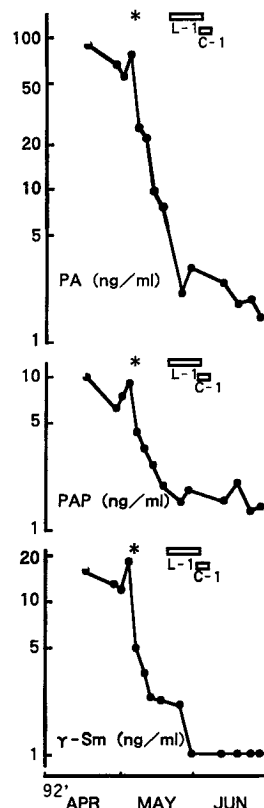


Fig. 1. Serial changes in tumor markers (PA, PAP, γ -Sm) in case 1. *:castration, L-1: M-CSF, C-1: chemotherapy.

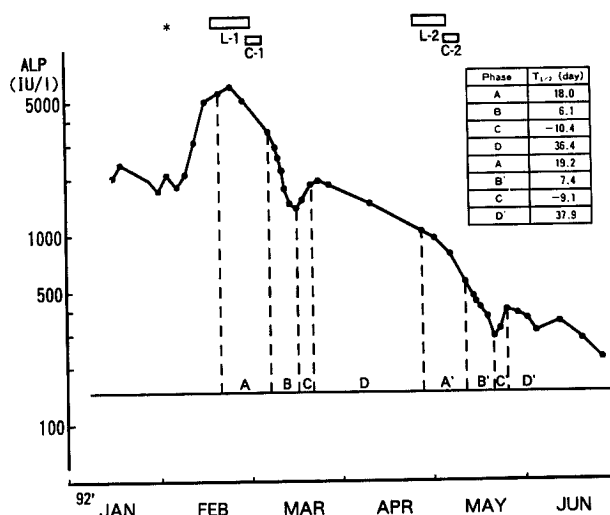


Fig. 2. Serial changes in serum AIP and half life of AIP (T_{1/2}) in case 1. *:castration, L-1 L-2: M-CSF, C-1: C-2: chemotherapy.

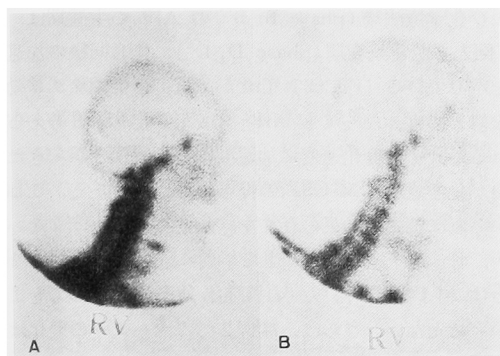


Fig. 3. Serial bone imaging in case 1 (A: Before, B: After two courses of chemotherapy). Metastases in skull improving.

月2日より IFAP (IFM 1.5 g/m² 3 days, 5-FU 500 mg/m² 5 days, ADM 10 mg/m² 3 days, CDDP 15 mg/m² 5 days) 第1コース施行し3月28日軽快退院した。4月25日再入院し5月6日より IFAP 第2コース施行した。6月3日に骨シンチ施行した結果、転移像が一部消退しているのが認められた (Fig. 3)。腫瘍マーカーは第2コース開始前にはすべて正常化し、AIP 値は、2回の化学療法・M-CSF の投与で下降速度に変動がみられたが、順調に下降し正常化した (Fig. 2)。現在、腰痛も貧血もなく外来にて経過観察中であり、第3回目の化学療法を予定している。

症例 2

1992年2月27日、数年来の頻尿を主訴に当科初診し、腫瘍マーカーにて前立腺癌を疑われ精査加療目的で入院となった。

入院時、血液一般・生化学検査では特に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは、Table 1 に示すごとくいずれも高値を示した。尿道造影では前立腺部尿道に明らかな不整を認めた。

3月18日前立腺針生検施行し、病理検査の結果は中～低分化腺癌であった。3月26日、骨シンチ施行し多発骨転移像を認めたため、3月30日両側精巣摘除術施行した。術後、腫瘍マーカーは下降を開始したが正常化には至らなかった。4月8日より IFAP 第1コース施行するも腫瘍マーカー正常化せず軽度高値を維持した。6月2日より M-CSF の投与を開始したところ、腫瘍マーカーの低下傾向が認められたが、投与終了とともに元の値に復した。その後、6月8日より IFAP 第2コース施行し、6月30日より腫瘍マーカーは正常化している。

症例 3

1991年7月17日、増強する腰痛と排尿困難を主訴に

当科初診し、触診にて前立腺癌を疑われ精査加療目的で入院となった。

入院時、血液一般・生化学検査では LDH 475 IU/l, AIP 994 IU/l と高値を認めた以外は、特に異常は認められなかった。腫瘍マーカーは、Table 1 に示すごとくいずれも高値を示した。胸部および骨盤部レントゲンにて造骨性の多発骨転移像を認め、尿道造影では前立腺部尿道に明らかな不整を認めた。

7月29日前立腺針生検と同時に両側精巣摘除術施行し、病理検査の結果は中～低分化腺癌であった。7月30日より酢酸クロルマジノン内服開始 (100 mg/day) したところ、腫瘍マーカー、AIP 値の低下は認められたが正常化には至らなかった。腰痛消失したため、8月10日退院し外来で酢酸クロルマジノンの内服を継続していたが、1992年5月18日、腰痛再度出現し増強するため、疼痛管理目的で再入院した。5月25日より M-CSF の投与を開始したところ、投与開始とともに各腫瘍マーカーは下降を開始した。また、AIP 値には変動を認めなかったが、骨の分画である AIP-3 値は

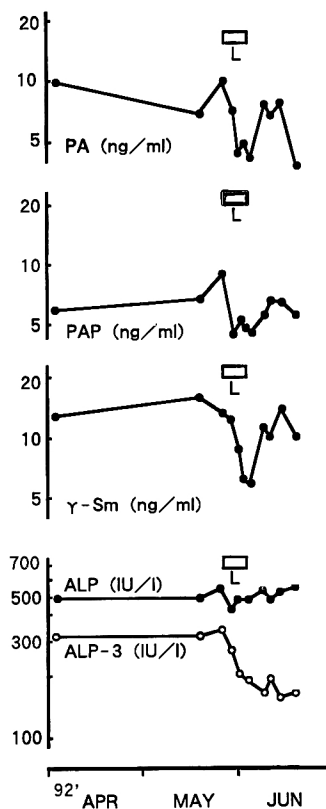


Fig. 4. Serial changes in serum AIP and tumor markers (PA, PAP, γ-Sm) in case 3.

明らかに下降を開始した。投与終了とともに各種腫瘍マーカーは元の値に復したが、AIP-3値は低値を維持した (Fig. 4)。現在、ジェチルスチルベストロール内服 (600 mg/day) と麻薬性鎮痛薬で疼痛管理中である。

考 察

一般に、前立腺癌の初診時における stage D の頻度は、約 1/3 から 1/2 以上といわれており⁴⁾、内分泌療法がその治療の主役になっている。しかしながら、高い近接効果にもかかわらず再燃しやすく、半数は 3 年以内に再燃しその予後は不良とされている⁵⁾。現在、多くの施設で内分泌療法に加え化学療法等の集学的治療の成績の検討がなされているが、いまだ結論の出ていない状態である。stage D₂ のうち、転移部位の 85% は骨といわれており⁶⁾、当然のこながら病勢の悪化にともない貧血に帰結することになる。今回の症例 1 のように貧血の進行が著明で化学療法が躊躇される患者の場合、化学療法前に血液状態の改善を図ることができれば安心して化学療法にふみきることができる。症例 1 では精巣摘除の効果が著明で腫瘍マーカーの正常化 (Fig. 1) にともない血液状態が改善してきていることから、精巣摘除が著効を奏したことが貧血改善の主因と考えられるが、精巣摘除単独での効果としては改善が急速であることから M-CSF の骨髓機能改善へのなんらかのかかわりが推測される。

現在、CSF のうち M-CSF は泌尿器科領域では適応症がなく、G-CSF が精巣腫瘍の化学療法時の骨髓抑制に対し、好中球の速やかな回復を期待して投与が行われているのみである。G-CSF の場合は投与を中止すると効果はすぐに消失し、貧血や血小板の改善は認められない。それに対し、M-CSF の場合は投与を中止しても増幅されたさまざまな内因性の CSF によって効果が持続し、好中球以外の回復も促すことが知られている。また、骨髓移植に際し、破骨細胞の産生を促し造血支持組織の回復を促進し、もって骨髓細胞の生着をも促進するともいわれている^{1,7)}。症例 1 では、このような背景から骨髓機能の改善を目的に M-CSF を投与し、初期の目的を果たせたのではないかと考える。

症例 1 の腫瘍マーカー、AIP 値の変化をみたのが、Fig. 1 と Fig. 2 である。たしかに腫瘍マーカーの変化をみると精巣摘除が著効を奏していると考えられる。また、AIP 値の変化にしても精巣摘除後一過性に上昇した後、急速に正常化へ向かったと考えて異論はないようである。だが、M-CSF 投与 (phase A, A') お

よび化学療法後 (phase B, B') の AIP の半減期は、2 回とも定常減衰期 (phase D, D') に比し同様の加速を示している (Fig. 2)。したがって、精巣摘除が著効を奏し何もしなくても AIP 値は正常化したと考えられるが、その変化速度に加速度を与えることができたのが化学療法と M-CSF の投与なのだと考える。ここから直に抗腫瘍効果の存在を結論することはできないが、骨シンチ (Fig. 3) 上で早期に改善がみられたことは M-CSF に何らかの抗腫瘍効果を期待してもよいと考えたい。さらに、症例 2 ではマーカーの変化は明瞭ではないが、症例 3 で M-CSF を投与することにより腫瘍マーカーの低下および AIP-3 値の低下が認められ (Fig. 4)、マーカーは投与終了とともに再上昇するが AIP-3 値は低値を維持することもなんらかの抗腫瘍効果の存在を示唆する。サイトカインの抗腫瘍効果に関しては腫瘍壊死因子が殺腫瘍に関与しているといわれており、最近では亜硝酸イオンの産生が非常に重要だとの報告もある。M-CSF は単球の腫瘍壊死因子産生をブライミングし、亜硝酸イオンの産生を増幅することにより腫瘍細胞傷害作用を亢進するといわれている²⁾。また、単球の抗体依存性殺腫瘍活性をも M-CSF が促進することも証明されている³⁾。今回の症例は、これらの事実を臨床的に裏付ける一つの例といえるのではないだろうか。ただ、今回われわれが取りあげた骨転移のある前立腺癌での M-CSF の効果は一般的ではないかも知れない。というのも、臨床経過中に、M-CSF のもつ破骨細胞産生の誘導の働きが大きくかかわっていると考えられるからである。骨転移の消退を、腫瘍細胞が骨髓中のマクロファージとも考えられる破骨細胞に食され、骨芽細胞により正常の骨にとって変わられて行くと考えられないだろうか。そういった線維性骨化の過程の亢進で骨転移巣が消えていったと考えると、症例 1 のように顔面骨・頭骨の転移巣が著明に消退していったことの説明にもなる。今回、血液状態の改善を目的に M-CSF を投与した骨転移を伴う前立腺癌の症例で、偶然、M-CSF に抗腫瘍効果の存在することを示唆するような臨床的变化が認められた。それは、骨転移がなければ認められない現症かもしれない。また、症例 3 のマーカーの変化を見れば明らかのように M-CSF の効果は一時的であるので、M-CSF 単独で腫瘍に奏効するとは考えにくいのかも知れない。しかしながら、今回のわれわれの経験は、M-CSF を精巣摘除・化学療法などの組み合わせで使用することにより骨転移のある前立腺癌に効果が期待できる可能性を示唆するものであった。

結 語

骨転移を伴う前立腺癌の治療経過中に, M-CSF を投与し骨髄機能の改善がみられた。経過中の腫瘍マーカーおよび AIP 値の変化と M-CSF の持つ抗腫瘍効果について, 若干の文献的考察を加えた。M-CSF は, 骨髄機能の回復のみならず, 骨転移を伴う前立腺癌の治療に新たな道を開く可能性があると考ええる。

文 献

- 1) 元吉和夫: M-CSF の臨床応用. 癌治療と宿主 **3**: 145-154, 1991
- 2) Suzu S, Yokota H, Yamada M, et al. Enhancing effect of human monocytic colony-stimulating factor on monocyte tumoricidal activity. *Cancer Res* **49**: 5913-5917, 1989
- 3) Suzu S, Yanai N, Saito M, et al.: Enhancement of the antibody-dependent tumoricidal activity of human monocytes by human monocytic colony-stimulating factor. *Jpn J*

Cancer Res **81**: 79-84, 1990

- 4) 内田豊昭, 本田直康, 横田真二, ほか: 前立腺癌の臨床統計的観察. 泌尿紀要 **33**: 869-876, 1987
- 5) Grayhack JT, Keeler TC and Kozlowski JM: Carcinoma of the prostate. Hormonal therapy. *Cancer* **60**: 589-601, 1987
- 6) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 7) Masaoka T, Sdibata H, Ohno R, et al.: Double-blind test of human urinary macrophage colony-stimulating factor for allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation: effectiveness of treatment and 2-year follow-up for relapse of leukaemia. *Br J Haematol* **76**: 501-505, 1990

(Received on August 24, 1992)

(Accepted on October 4, 1992)

(迅速掲載)