

多剤併用化学内分泌療法が有効な若年性進行前立腺癌の1例

埼玉医科大学泌尿器科教室 (主任: 岡田耕市教授)

荒木 重人, 楠山 弘之, 加藤 幹雄, 岡田 耕市

A CASE OF ADVANCED PROSTATIC CANCER IN A 44-YEAR-OLD TREATED EFFECTIVELY WITH COMBINATION CHEMO-ENDOCRINE THERAPY

Shigeto Araki, Hiroyuki Kusuyama, Mikio Kato
and Koichi Okada

From the Department of Urology, Saitama Medical School

In a 44-year-old man with persistent back-pain for 3 months duration, radiological and echological investigations revealed prostatic mass lesion with multiple osteoblastic involvements. Transrectal biopsy to the prostate demonstrated pathohistologically poorly differentiated adenocarcinoma (Gleason's score 4+4:8). Serum ACP, ALP and IAP were elevated at the initial diagnosis pathologically. The clinical and pathological stage was D₂, without metastasis to lung and liver. Combination chemo-endocrine therapy (methotrexate, adriamycin, pepleomycin, Estracyt® and tegafur) with bilateral orchiectomies was performed exclusively as initial treatment. These consecutive treatments brought remarkable reduction of the prostatic mass lesion, decrease of tumor markers to normal range, rapid improvement of subjective symptoms and distinct decrease of abnormal activity in bone scintigram. More than 3 years survival was obtained, and normal performance-status was kept. Prostatic cancer in middle-aged adults is reviewed and discussed.

(Acta Urol. Jpn. 36: 465-469, 1990)

Key words: Prostatic cancer in young adults, Poorly differentiated adenocarcinoma, Chemo-endocrine therapy

緒 言

50歳未満のいわゆる若年性前立腺癌の発生頻度は低く、従来より高齢者に比べて治療抵抗性で、予後は不良であるといわれている。

今回われわれは44歳の進行前立腺癌患者に対し、初回治療より多剤併用化学内分泌療法を行い、初診後約3年の生存例を経験したので若年性前立腺癌症例の治療法に関して若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 44歳, 男子, 職業は塗装工

初診: 1986年4月9日

主訴: 背部痛, 尾仙骨部痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 右先天性股関節脱臼, 慢性関節リウマチ。

現病歴: 1986年1月中頃より背部痛と、それに伴って尾仙骨部痛が出現した。会社の検診にて骨の異常を

指摘され、精査を勧められる。かねてより慢性関節リウマチにて通院中であった当院整形外科を受診、第5胸椎以下の脊椎骨の異常硬化像と、骨シンチ上全身の骨の異常取り込み、および血清酸フォスファターゼ値の上昇を発見され、当科へ紹介され1986年4月30日入院となる。

入院時現症: 身長 157 cm, 体重 47 kg, 血圧 108/70 mmHg, 貧血, 黄疸なく、腹部平坦で、肝・腎・腹部腫瘍を触知しない。全身の表在性リンパ節を触知しない。

直腸診では前立腺は鶏卵大、左葉を中心として左精嚢部を含めて一塊として石様硬に触知され、可動性はなく、左下極は直腸方向へ突出していた。

入院時検査所見・血液像: RBC $428 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $8,150/\text{mm}^3$, Hb 11.5 g/dl, Ht 35.1%, Plt $38 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血液生化学: *ALP 591 mU/ml の他は特に異常を認めず。尿所見: 黄色透明, pH 5.5, 蛋白(-), 糖(-), 沈渣で WBC 0~1/hpf, RBC 0/

hpf.

血液内分泌検査; testosterone 6.0 ng/ml, prolactin 5.8 ng/ml, LH 6.5 mIU/ml, FSH 12.5 mIU/ml. 腫瘍マーカー; *total ACP 25.4 KAU, *prostatic ACP 20.4 KAU, *PAP 108 ng/ml, *IAP 860 ug/ml, CEA 1.1 ng/ml, AFP 2.8 ng/ml, フェリチン 6.2 ng/ml. その他; BSR 65 mm/h, クレアチニンクリアランス 116 ml/min. (* 異常値)

X線学的検査: 胸腹部単純写真では、肋骨、骨盤骨、背椎骨に骨の異常硬化像を認めた。尿道造影では、膀胱底部にわずかに前立腺の突出像をみたが、後部尿道の変形はほとんど認められなかった。

超音波検査: 左前立腺から左精嚢部にかけて hypoechoic mass lesion を認めた。RI 検査: 骨シンチグラム (Fig. 1 左) では、頭蓋骨、脊椎、肋骨、骨盤骨等全身の骨に異常集積像を示した。

入院後経過: 1986年5月15日経直腸式前立腺生検を施行、病理組織学的に前立腺組織は崩れた腺管様構造をなし、おもに密に増殖し、神経線維周囲侵襲を認めた。低分化型腺癌, Gleason score 4-4 : 8と診断された (Fig. 2).

直ちに Estracyt® の経口と時を同じくして両側除

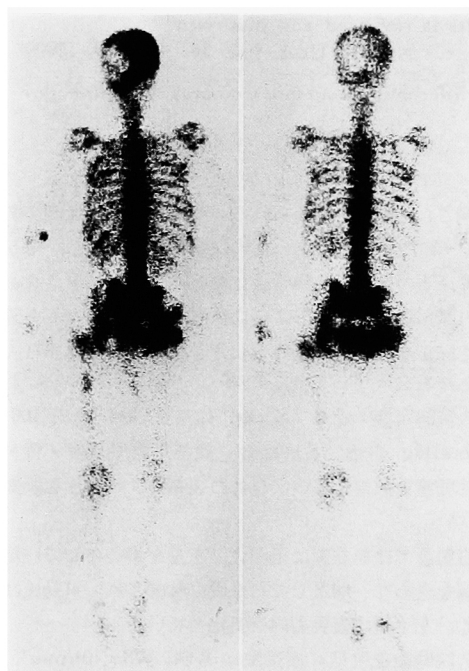


Fig. 1. Bone scintigram ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) showed abnormal activity at March, 1986 [left side] and that at July, 1987 [right side].

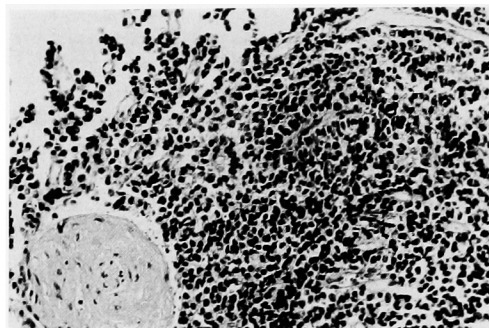


Fig. 2. Transrectal biopsy to the prostate demonstrated pathohistologically poorly differentiated adenocarcinoma. Gleason's tumor score 4-4 (8).

Table 1. Regimen of this chemo-endocrine therapy

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
MTX 300mg/m ² iv	↓			
ADM 35mg/m ² iv	↓			
PLM 20mg/body isc	↓	continuous infusion	↓	↓
Estracyt 4cap/day P.O.	↓	↓	↓	↓
TGF 300mg/day P.O.	↓	↓	↓	↓
(q-4 wks)				

睾術を施行した。Estracyt® 経口開始後1週間で前立腺は約 1/2 大に縮小、3週間後には前立腺は触診上ほとんど触れなくなった。そこでさらに多剤併用化学療法を追加した。その投与方法を Table 1 に示す。

1コース全4日とし methotrexate は 300 mg/m², adriamycin は 35 mg/m² とし、それぞれ第1日目に、bleomycin は 20 mg/body を第1日目から第4日目まで持続皮下注を行なった。投与方法では tegafur は 300 mg/m² としているが、本例は UFT 600 mg/body とし、経口投与した。tegafur は肝機能障害を示した時以外は経口投与を継続した。臨床経過を Fig. 3 に示す。背部痛等の自覚症状は1コース終了時に改善消失した。以後化学療法は4週に1コースの割で計4コースを続けて行ない、初診約1年後の1987年4月に5コース目を行なった。前立腺は回を追うごとにさらに縮小し現在では硬結を全く触れなくなった。1987年4月より Estracyt® は肝障害等の副作用のため Prosexol® 3mg/day に変更した。1987年4月23日に前立腺 aspiration biopsy を行なったが、線維化した腫瘍像を認めるのみであった。初診1年3ヵ月後の1987年7月6日の骨シンチ像を Fig. 1 右に示す

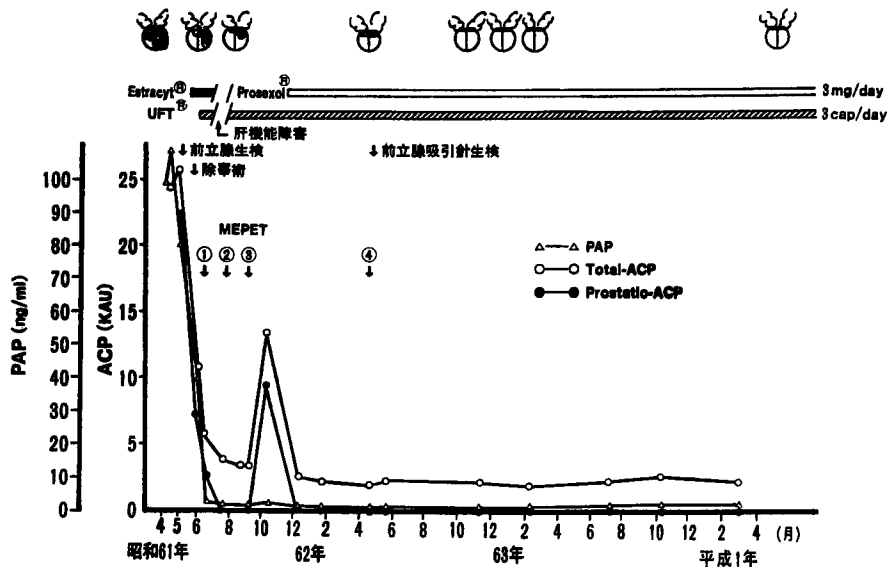


Fig. 3. Clinical course of this case

が、取り込み値の差(減少)とそれぞれの時点での background との比を半定量的に比較した所、頭蓋、肋骨、脊椎、骨盤、右大腿などの部位においても1986年3月に比して1987年7月時点では明らかに減少していた。腫瘍マーカー値としての酸フォスファターゼ値は Fig. 3 のごとく治療に良く反応し、低下し正常化している。現在患者は退院後復職し、定期的検査にて新たな転移巣の出現なく外来通院中である。

副作用: 化学療法1コース開始後全身の皮膚に強い掻痒感のある色素沈着を伴った発疹が出現した。対症療法により改善、発疹の原因として bleomycin が最も疑われたので2コース以後は pepleomycin に変更した処、発疹の出現は認められなかった。治療中薬剤によると思われる肝機能障害を一時きたしたが治療を中止するには至らなかった。

考 察

若年者に発生する前立腺癌の頻度はきわめて低く、本邦では1976年北川ら¹⁾の前立腺癌剖検例674例の集計で50歳以下は5.6%であり、1985年篠田ら²⁾の報告においても50歳未満のものは3.1%であった。外国例では1965年 Tjarden ら³⁾によれば50歳以下は1.1%であり45歳以下は0.3%に過ぎない。

1980年 Chisholm ら⁴⁾によれば英国での50歳以下の若年者の発生頻度は毎年0.6%であると報告されている。また若年性前立腺癌の特徴としては Chiu ら⁵⁾は、その組織型は低分化型が多く、血清酸フォス

ファターゼ値は低値を示し、さらに転移巣に関しては骨転移はないことが多く、あっても骨膜反応を伴った multiloculated osteolytic lesion が特異的で一方これに反して肺転移の認められることが多いとし、その予後はホルモン抵抗性のため、高齢者の前立腺癌に比べて不良であると報告した。

これら若年性前立腺癌の特性はわれわれの調べた本邦報告例でも同様の傾向がうかがわれ組織学的には低分化型のものが多く、かつまた血清酸フォスファターゼ値は症例7と自験例を除いてほとんどが正常値を示した (Table 2)。これらの発症年齢と前立腺癌の悪性度に関連があるとする立場 (Tjarden³⁾, Jhonson ら⁶⁾) に対して、一方関連は認められないとする報告も存在し、1983年 Harrison ら⁷⁾は60歳以下のグループと65歳以上の2グループ間にその生存率に有意の差はなく、たとえ若年者の前立腺癌であってもその grade と stage によって予後は左右されると述べている。さらに Benson ら⁸⁾は、年齢は予後を左右する重要な因子ではなく、臨床 stage, 組織学的 grade および治療法が重要であると述べている。実際彼らは45歳以下の前立腺癌 stage B に対して積極的に根治手術を行い、5年、10年生存率でそれぞれ100%, 82%という成績を得ている。これらの相対立する点の解明ならびに、若年性前立腺癌症例に対する一般的な治療法の確立は今後の症例の集積を待たざるえないが、本例は初診時すでに全身骨転移状態であり、病理組織学的にも Gleason's score 4-4(8)と high grade

Table 2. Prostatic carcinoma in young adult reported in Japanese literatures

No.	報告者	報告年	年齢	組	組織	血清 フォスファターゼ	骨転移	治療	生存期間
1	有 光	1921	13	単純性精円形細胞癌			(+)	前立腺部分的摘出	6 年
2	鈴 木	1953	16	未分化癌		正常	(-)	深部治療	7 カ月
3	船 田	1956	1	単純性精円形細胞癌		正常			3 年
4	西 村	1962	34	充実性癌		正常	(-)	抗男性ホルモン	2 年以上
5	岡 本	1967	22	未分化癌		正常	(+)	⁶⁰ Co, 抗男性ホルモン 除癌術	6 カ月
6	和 田	1968	40	腺癌					
7	折 笠	1969	23	未分化癌		軽度上昇	(+) 破骨型	抗男性ホルモン	6 カ月
8	樋 口	1974	30						8 カ月以上
9	吉 峰	1981	39	Tubular adenocarcinoma		正常	(-)	抗男性ホルモン, 除癌術	
10	赤 坂	1982	29	低分化型腺癌		正常	(-)	⁶⁰ Co, 前立腺全摘 化学療法	10 カ月
11	岡 田	1982	35	低分化型腺癌		正常	(-)	⁶⁰ Co, 骨盤内臓器全摘 抗男性ホルモン	8 カ月
12	篠 田	1985	43	低分化型腺癌		正常	(+)	前立腺全摘, 抗男性ホルモン 除癌術, 化学療法	6 年
13	自験例	1986	44	低分化型腺癌		上昇	(+) 造骨型	抗男性ホルモン 除癌術, 化学療法	3 年

であったため、たとえ若年例でなくてもその予後は諸家の報告によってもきわめて悪いことが予想された。

そのため、本例に対しては除癌、女性ホルモンの投与の直後より多剤併用化学内分泌療法を施行したが、本症例では自覚症状の消失のみならず、局所所見の改善、腫瘍マーカーの正常化、さらに骨シンチ上の改善が認められた。初診後3年を経た現在も転移、再燃の徴候はなく、局所的にも全身的にも良くコントロールされている。本例に関しては初回よりの化学内分泌療法が奏効している可能性が推測される。前立腺癌に対する化学療法剤の有効な投与方法はいまだ十分に確立されていないが、本報告例の経過ならびに、本邦報告例の成績よりみて、現段階では若年性前立腺癌症例への、初期治療よりの化学内分泌療法は、十分検討に値するものと思われた。

本論文の要旨は第44回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) 北川清隆, 萩中隆博: 特異な転移を示した前立腺癌長期生存例. 泌尿紀要 22: 121-129, 1976
- 2) 篠田正幸, 山本秀伸, 出口修宏, 田崎 寛, 長倉和彦: 若年性前立腺癌の肺転移に対し化学療法が有効であった1例. 臨泌 39: 515-518, 1985
- 3) Tjarden HB, Culp DA and Flocks RH: Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. J Urol 93: 618-621, 1965
- 4) Chisholm GD: Prostate. In: Tutorials in

postgraduate medicine, urology. Chapt. 15, pp. 223-246, 1980

- 5) Chiu CL and Weder DL: Prostate carcinoma in young adults. JAMA 230: 724-726, 1974
- 6) Johnson DE, Lanieri JP Jr and Ayala AG: Prostate adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. J Surg Oncol 4: 207-216, 1972
- 7) Harrison GSM: The prognosis of prostatic cancer in the younger man. Br J Urol 55: 315-320, 1983
- 8) Benson MC, Kaplan SA and Olsson CA: Prostate cancer in men less than 45 years old: influence of stage, grade and therapy. J Urol 137: 888-890, 1987
- 9) 有光治水: 摂護腺癌の剖検例, 北越医学誌 54: 1321-1322, 1921
- 10) 鈴木久雄: 若年者における前立腺癌, 臨床皮泌 7: 675-678, 1953
- 11) Funada K: An autopsy case of cancer arising in the prostate of a one year and eight month old boy. Yonago Acta Med 2: 23-26, 1956
- 12) 西村隆一, 親松常男, 長田尚夫: 原発性率丸機能不全を伴う壮年者における前立腺癌, 内分泌と代謝 4: 264-268, 1963
- 13) 岡本重礼, 里見佳昭, 稲葉善雄: 若年性前立腺癌の症例. 泌尿紀要 13: 455-460, 1967
- 14) 和田富幸, 田宮高宏, 鳥居恒明: 若年性前立腺癌の2例. 日泌尿会誌 59: 75, 1968
- 15) 折笠精一, 広田紀昭, 川村五郎: 若年性前立腺癌症例. 臨泌 9: 751-754, 1969
- 16) 樋口正士, 江藤耕作: 若年性前立腺癌症例. 西日泌尿 36: 135, 1974

- 17) 吉峰一博, 小嶺信一郎 中山 健・他 : 若年性前立腺癌の1例. 西日泌尿 **43**: 511-514, 1981
- 18) 赤坂俊幸, 久保 隆, 小池博之, 鈴木信行 : 若年性前立腺癌の1例. 臨泌 **36**: 1161-1164, 1982
- 19) 岡田耕市, 下村禎, 内島 豊, 阿久津元秀, 駒瀬元治 : 若年性前立腺癌の1例. 埼玉医大誌 **9**: 69-74, 1982
- (Received on September 28, 1989)
(Accepted on December 23, 1989)
(迅速掲載)