

DIC を契機に発見された前立腺癌による 播種性骨髓癌腫症の 1 例

湊 のり子, 高田 剛, 古賀 実, 菅尾 英木
箕面市立病院泌尿器科

PROSTATE CANCER WITH DISSEMINATED CARCINOMATOSIS OF BONE MARROW INITIALLY PRESENTING WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION SYNDROME: A CASE REPORT

Noriko MINATO, Tsuyoshi TAKADA, Minoru KOGA and Hideki SUGAO
The Department of Urology, Minoh City Hospital

A 56-year-old man was admitted to our hospital complaining of dyspnea, general fatigue and lumbago. Several examinations revealed severe pancytopenia with disseminated intravascular coagulation (DIC), multiple lymph node metastases, and extremely high serum prostate specific antigen (PSA) level. Hormonal therapy under a diagnosis of advanced prostate cancer was started. Bone marrow biopsy, performed for the assessment of pancytopenia, revealed that there were no hematopoietic cells but only diffuse infiltration of prostate cancer cells. His bone scintigraphy showed a super scan image. Therefore, our diagnosis was prostate cancer with disseminated carcinomatosis of bone marrow. Although the response to hormonal therapy had been initially good, the time to PSA nadir was 9 weeks and he died 34 weeks after the start of the treatment. To our knowledge, 20 cases of prostate cancer with disseminated carcinomatosis of bone marrow have been reported in the Japanese literature including this case and the clinical features are reviewed.

(Hinyokika Kiyo 58 : 249-253, 2012)

Key words : Prostate cancer, Disseminated carcinomatosis of bone marrow

緒 言

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態であり、その三大基礎疾患としては敗血症、急性白血病、固形癌とされている¹⁾。また、播種性骨髓癌腫症 (disseminated carcinomatosis of bone marrow) は、1979年に林ら²⁾により提唱された疾患概念で、固形癌に全身の広範なびまん性骨転移と DIC などの血液学的異常を合併した病態を指す。前立腺癌末期の段階で DIC を呈することはしばしば経験するが、初発時に DIC を合併している前立腺癌症例は稀で、播種性骨髓癌腫症に関しても前立腺癌における報告例は少ない。今回われわれは DIC を契機に発見された前立腺癌による播種性骨髓癌腫症の 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 : 56歳, 男性
主訴 : 息切れ, 全身倦怠感, 腰痛

既往歴 : 高尿酸血症 (入院時無治療), 痔核
家族歴 : 前立腺癌の家族歴なし

現病歴 : 2010年 7 月末より胃部不快感あり, 近医にて内服加療受けていたが改善なく, 8 月末からは腰痛が出現し鎮痛剤投与や理学療法を受けていた。9 月中旬より息切れと全身倦怠感が出現し, 増悪してきたため 9 月末に当院内科を受診した。汎血球減少を伴う DIC と, 骨盤内および大動脈周囲の多発リンパ節腫脹を認め, 血液疾患が疑われ内科に緊急入院したが, 入院後に測定された PSA が 4,125 ng/ml と異常高値であることが判明し同日泌尿器科転科となった。

入院時現症 : 身長 175 cm, 体重 69 kg, 体温 37.2°C, SpO₂ 98%, 血圧 150/99 mmHg, 脈拍 96 回/分, 整。やや傾眠で呼吸困難感あり。

入院時検査所見 : 血算では WBC 3,000/ μ l (Blast 4.5%, Pro 0.5%, Mye 11.5%, Met 3.0%, Band 8.5%, Seg 16.5%, Eos 4.0%, Baso 0.5%, Ly 38.5%, Mo 12.5%), RBC 239 万/ μ l, Hb 7.6 g/dl, Plt 1.3 万/ μ l と汎血球減少および幼若顆粒球の末梢血中への出現が確認された。血液生化学では BUN 44 mg/dl, Cr 2.41 mg/dl と腎機能の悪化, AST 102 U/l, ALT 157 U/l, GTP 146 U/l と肝胆道系酵素の上昇のほか, ALP 714

U/I, LDH 770 U/I, Ca 13.9 mg/dl, UA 16.6 mg/dl と高値を認めた. CRP は 0.46 mg/dl と軽度上昇のみであった. 凝固機能検査ではPT 89%, PT-INR 1.1, APTT 22.0 秒, フィブリノーゲン 478 mg/dl, FDP 28.6 μ g/ml と FDP の高度上昇を認めた. 厚生省 DIC 診断基準では, I 基礎疾患あり (前立腺癌) 1 点, II 臨床症状あり (臓器症状: 呼吸困難, 意識障害) 1 点, III 検査成績, 1) 血清 FDP 値 $20 \leq < 40$ 2 点, 2) 血小板数 $5 \text{万} \geq 3$ 点と合計 7 点で DIC の基準を満たした. 尿沈渣結果は WBC 2~4/hpf, RBC 5~9/hpf であった. 直腸診では前立腺はクルミ大, 表面不整で, 左葉に広範囲に硬結を触れ, 左精嚢浸潤が疑われた.

画像検査所見: 腹部単純 CT では前立腺の腫大は軽

度であった. 骨盤内および大動脈周囲の多数のリンパ節腫大と肝脾腫を認めた. CT 上は明らかな骨硬化像や溶骨性変化は認められなかったが, 腰痛や ALP, Ca が高値であったことから骨転移が強く疑われた.

入院後経過: 以上の検査結果より, 多発リンパ節転移, 骨転移を伴う前立腺癌 cT3bN1M1b による癌性の DIC と考え, 汎血球減少や電解質異常に対する治療と並行して, 生検による確定診断なしで前立腺癌に対する治療を開始した. 表に治療経過を示す (Fig. 1). 入院翌朝よりエストラムスチンリン酸エステルナトリウム 626.8 mg/day の内服とゾレドロン酸 4 mg の点滴 (以後 3 週おき) を行ったところ, PSA は 2 週間後には 187 ng/ml と著明に改善. さらに 2 週間後には 18 ng/ml となった. 腎機能, 高カルシウム血症, 高

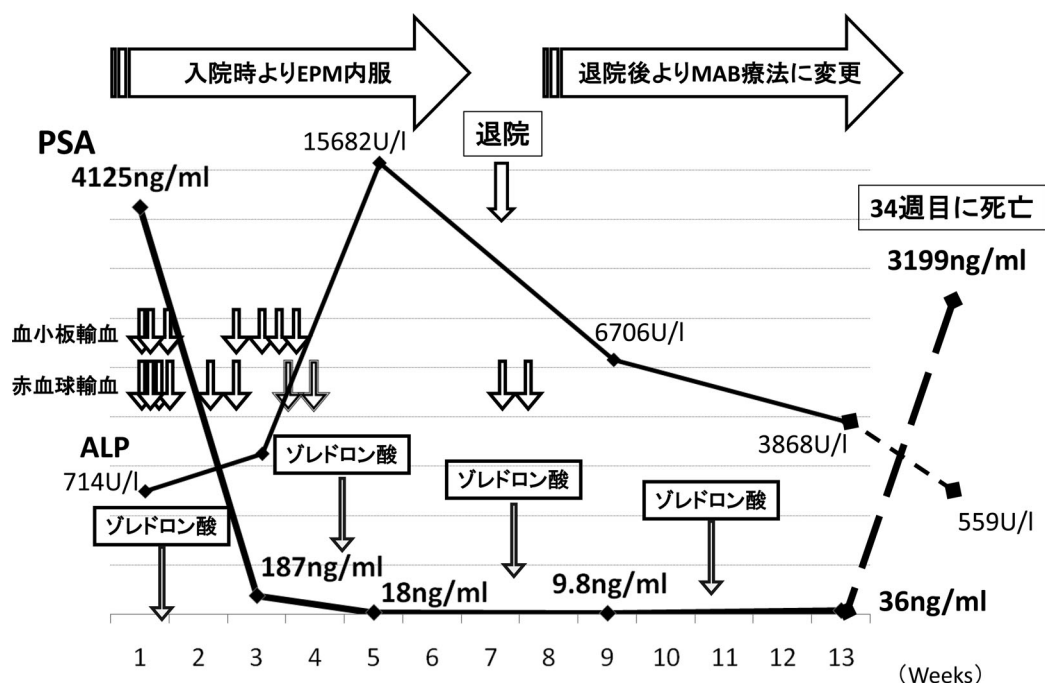


Fig. 1. Clinical course and laboratory results of ALP (U/I) and PSA (ng/ml).

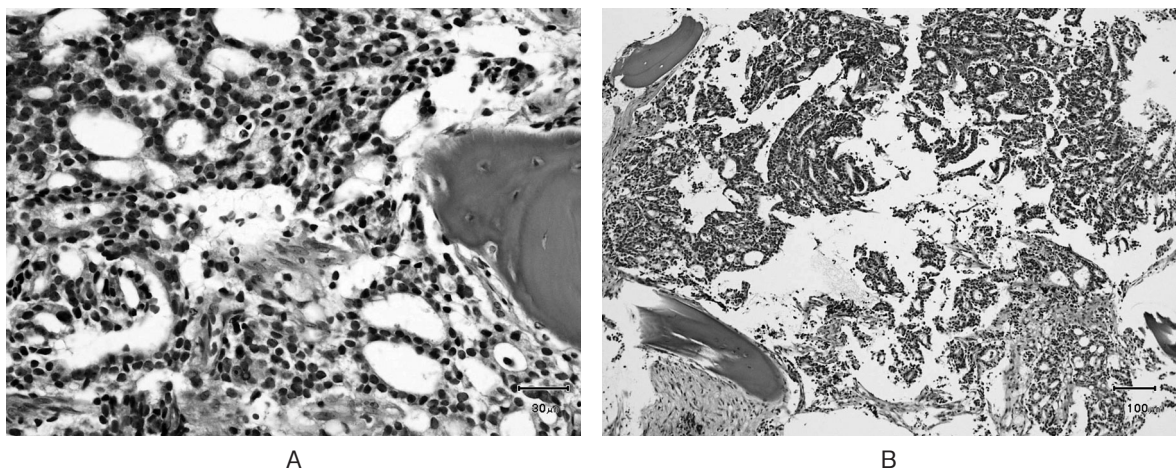


Fig. 2. Histopathological findings of bone marrow revealed no hematopoietic cell but only diffuse infiltration of adenocarcinoma. (A) HE stain, $\times 200$, (B) HE stain, $\times 100$.

尿酸血症については補液と対症療法を行うことにより数日で速やかに改善し正常範囲内となった。ALP は入院時の 714 U/I から急上昇を続け、6 週後には 1,579 IU/I となったがその後下降に転じた。LDH は入院後 3 週間程度で 200 後半から 300 前半に落ち着き、その後は横ばいであった。骨痛は増悪がみられ、入院翌日よりオキシコドン内服開始しその後徐々に増量を行い、退院前にはオキシコドン 120 mg/day の内服が必要であった。汎血球減少に関しても数日ごとに輸血を行ったがしばらく改善なく、最終的に計 105 単位の血小板と計 20 単位の赤血球輸血を行った。血小板については入院 3 週間後、赤血球については 7 週間後が最後の輸血となった。汎血球減少の原因検索のため入院 10 日目に骨髓生検を行ったところ、骨梁間には造血細胞はまったく認められず、線維化と Gleason パターン 4 相当の前立腺癌の増殖を確認し (Fig. 2)、前立腺癌の確定診断とした。入院 7 週間後に自宅退院となった。退院後に撮影した造影 CT では骨盤内および大動脈周囲の多発リンパ節転移の縮小、肝脾腫の改善を認めた。骨シンチでは頭蓋骨を除く全身の骨に異常集積を認め、super scan 像を呈していた (Fig. 3)。エストラムスチンリン酸エステルナトリウムによる食欲不振などの副作用がみられたため、退院後よりピカルタミド内服とリュープロレリン酢酸塩皮下注射に変更しており、治療開始から 9 週間で PSA 9.8 ng/ml となったが、この時点が nadir であり、その 4 週間後には PSA 36 ng/ml と上昇に転じた。ここで家庭の事情により遠方に転居され、以後他院で治療を継続された。アンチアンドロゲン交代療法やドセタキセル投与などの治療が行われたが PSA は上昇を続け、nadir から 25 週 (治療開始から 34 週) 後に死亡した。

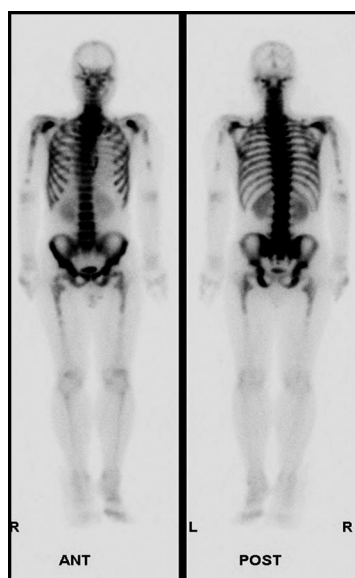


Fig. 3. Bone scintigraphy showed super scan.

考 察

播種性骨髄癌腫症は、固形癌のびまん性浸潤性骨転移症例 40 例を集計した結果から、1979 年に林ら²⁾により提唱された疾患概念で、臨床的病理学的に特異な癌の転移病型である。原発巣の如何を問わず、骨転移巣における腫瘍増殖様式が結節形成に乏しいびまん性浸潤性傾向を示し、DIC または細小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia: MHA) を必然的な病的過程として伴うとされる。原発巣としては胃癌が最も多いとされ、前立腺癌の報告例は少ない。

本邦における前立腺癌の骨髄癌腫症は、われわれの調べた限り本症例を含め 20 例³⁻¹⁶⁾の報告があった (Table 1)。年齢は 43~80 歳 (中央値 68 歳, 平均 66.1 歳)、主訴は体重減少や全身倦怠感、発熱などの全身的症状が 10 例、血尿や鼻出血などの出血症状が 10 例、骨痛 (おもに腰背部痛) が 9 例、呼吸困難が 2 例 (重複含む) となっており、泌尿器科以外の診療科を最初に受診するケースが多い。すでに前立腺癌と診断されており、その治療の過程で播種性骨髄癌腫症となっているのは 2 例のみで、残りは播種性骨髄癌腫症に伴う臨床症状を契機に前立腺癌の診断がついているが、これらの症例は先に内科で DIC や血液検査異常の精査を行っており、受診から前立腺癌治療開始までの期間は、記載がある 14 例のうち 10 例で 1 カ月以上と長い傾向がみられた。DIC を呈したのは 20 例中 14 例、貧血を認めたのは記載のある 14 例中 13 例であったが、MHA の特徴である破碎赤血球についてはいずれも記載はなかった。白赤球症については 5 例で記載があった。ALP は記載のある 17 例中 13 例、LDH は 12 例中全例が高値であった。肝脾腫については本症例以外記載がないが、原武¹⁷⁾らによると、胃癌を中心とした播種性骨髄癌腫症剖検例 12 例中 7 例に髄外造血が認められ、主に肝、脾、リンパ節にみられたとされている。髄外造血は骨髓線維症では頻繁にみられることから、骨髓造血が行われなくなった場合の一般的な生体反応と考えられる。

診断時 PSA は記載のあった 17 例で 2.2~5,340 ng/ml (中央値 1,141 ng/ml, 平均 1,931 ng/ml) と幅広く分布していたが、予後との相関関係は認めなかった。20 例中 12 例で骨髓生検 (もしくは穿刺) が行われ、骨髓転移が証明されているが、本症例を除いて 11 例は前立腺針生検でも前立腺癌が検出されている。骨シンチは 18 例で施行され、1 例のみ陰性で、その症例では MRI でびまん性骨転移の診断を得ている。

治療については、すでに前治療があった前述の 2 例で播種性骨髄癌腫症の診断後にそれぞれドセタキセル、ゾレドロン酸の投与が行われている。その他の症例では初期治療としてジェチルスチルベステロール 2

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

No	Age	Symptom	DIC	PSA	Bone scan	Bone marrow biopsy	Treatment	Histology	Survival	Author	Others
1	71	腰痛, 体重減少	(-)	ND	(+)	(+)	EMP	Poor	1 months <	寺田 (1986)	Leukoerythroblastosis (+)
2	57	排尿困難, 皮下出血	(+)	ND	(+)	(-)	DES-P	Moderate	2 months <	林 (1989)	
3	56	体重減少・皮下出血, 皮下出血 全身倦怠感	(+)	ND	(+)	(+)	Ethinylestradiol	ND	10 months <	内島 (1991)	
4	68	両側鼠径リンパ節腫脹, 微熱・腰痛	(+)	238	(+)	(-)	DES-P	Moderate	10 months	佐藤 (1994)	
5	77	肉眼的血尿	(-)	427	(+)	(+)	LH-RH アナログ	Poor	5 months	三方 (1996)	Leukoerythroblastosis (+)
6	67	腰痛, 大腿部痛	(+)	4,160	(+)	(-)	DES-P	Moderate	12 months <	原野 (1997)	
7	68	肩甲骨痛, 全身倦怠感	(-)	5,340	(+)	(+)	MAB	G3	7 months <	三方 (1998)	Leukoerythroblastosis (+)
8	80	肉眼的血尿	(+)	1,678	(+)	(-)	DES-P	Poor	17 months	大竹 (1998)	
9	52	両側肋骨痛	(+)	4,482	(+)	(-)	DES-P	Poor	45 months	大竹 (1998)	
10	74	腰痛	(+)	818	(+)	(-)	DES-P	Moderate	6 months	大竹 (1998)	
11	74	歯肉出血	(+)	741	(+)	(-)	DES-P	Moderate	20 months	大竹 (1998)	
12	60	動悸・立ちくらみ, 皮下出血	(+)	1,250	(+)	(-)	DES-P	Well	27 months	大竹 (1998)	
13	77	呼吸困難, 鼻出血	(+)	4,810	(+)	(+)	DES-P	Gleason score, 5+5	3 months	中田 (2001)	
14	43	肉眼的血尿, 皮下出血斑	(+)	511	(+)	(+)	MAB + IFP 療法	Gleason score, 5+5	8 months	増井 (2001)	
15	73	肉眼的血尿, 発熱	(-)	2,300	(+)	(+)	MAB	Gleason score, 5+4	10 months <	藤森 (2002)	
16	64	鼻出血, 腰痛	(+)	370	(+)	(+)	MAB + IFM	Gleason score, 5>4	3 months	和田 (2003)	Leukoerythroblastosis (+)
17	61	頻尿, 体重減少	(+)	440	ND	(+)	MAB	Gleason score, 5+5	2 months	加藤 (2010)	
18	68	肩甲骨痛, 体重減少	(-)	2.2	ND	(+)	DTX	Gleason score, 4+4	7 months <	加藤 (2010)	MAB 治療開始後 8 カ月で発症
19	76	多発骨痛, 全身倦怠感	(-)	1,141	(-)	(+)	Zoledronate	Gleason score, 4+3	17 months	加藤 (2011)	前立腺全摘後10年で発症
20	56	腰痛・呼吸困難, 全身倦怠感	(+)	4,125	(+)	(+)	EMP + zoledronate	Gleason score, 4+4	9 months	自験例	Leukoerythroblastosis (+)

リン酸（ホンバン®* 2007年に発売中止）が9例、MAB療法が5例、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム投与が自験例を含む2例で使用されていた。近年の傾向としてはMAB療法を行う事が多いが、特に進行性前立腺癌にLH-RHアゴニストを使用する場合flare up現象による症状増悪がみられることがあり、十分な注意を要する。ゾレドロン酸の投与は自験例含む近年の症例2例でのみ行われていたが、症例¹⁶⁾ではゾレドロン酸の投与のみで、数カ月間ではあるが、PSAの低下と自覚症状の改善、造血機能の

改善を認めている。

予後は、播種性骨髄癌腫症の発症から死亡までの記載のあるものが13例で、その平均は13.2カ月であった。一般的に、前立腺癌患者に骨転移を生じた場合の平均生存期間は36カ月と報告されており、それと比較すると予後は悪い¹⁸⁾。しかし、藤森らの報告によると、その約7割を胃癌原発が占める播種性骨髄癌腫症91例の平均生存期間は3.1カ月と短く¹³⁾、前立腺癌における生存期間はこれと比較すると若干長い傾向にある。前立腺癌は他臓器癌、特に報告例の多い胃癌と比

較して初期治療に対する反応性が良いことが原因と考えられる。

結 語

今回, DIC を契機に発見された前立腺癌による播種性骨髄癌腫症の 1 例を経験し, 本邦における播種性骨髄癌腫症報告例について検討した。前立腺癌に関しては, 他臓器癌に比べて治療に対する初期反応が比較的良好で, 播種性骨髄癌腫症例であっても早急な診断, 治療の後に DIC を脱することが可能であれば, その後数カ月～1 年前後の予後が見込まれると考えられた。

文 献

- 1) 林 朋恵, 朝倉英策: DIC の病態・診断. 血栓止血誌 **19**: 344-347, 2008
- 2) 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. 癌の臨 **25**: 329-343, 1979
- 3) 寺田秀夫: 前立腺癌の骨転移を疑うのに役立つ臨床検査 A: 一般血液検査一網球数を含めて. 臨病理 **68**: 129-135, 1986
- 4) 林 俊英, 那須保友, 荒巻謙二, ほか: 初診時, 血清酸性フォスファターゼが異常高値を示し, DIC を合併した前立腺癌の 1 例. 西日泌尿 **51**: 549-552, 1989
- 5) 内島 豊, 吉田謙一郎, 小林信幸, ほか: 急性型 DIC を初発症状とした前立腺癌の 1 例. 癌の臨 **37**: 89-92, 1991
- 6) 佐藤 聡, 立川隆光, 芹澤洋輔, ほか: 内分泌療法が奏効した急性 DIC をともなった前立腺癌の 1 例. 西日泌尿 **56**: 151-154, 1994
- 7) 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
- 8) 原野正彦, 内藤誠二, 水ノ江義充, ほか: 興味ある経過をとった DIC を伴う進行性前立腺癌の 1 例. 西日泌尿 **59**: 453-455, 1997
- 9) 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
- 10) 大竹伸明, 栗田 晋, 深堀能立, ほか: 初診時 DIC を併発した前立腺癌の検討. 泌尿紀要 **44**: 387-390, 1998
- 11) 中田誠司, 西井昌弘, 齊藤佳隆, ほか: PSA が急激に上昇した前立腺癌. 臨泌 **55**: 753-755, 2001
- 12) 増井節男, 安藤忠助: DIC にて発症した若年性前立腺癌の 1 例. 西日泌尿 **63**: 576-579, 2001
- 13) 藤森雅博, 福谷恵子, 小林璋好, ほか: 抗男性ホルモン療法にて貧血の著明な改善を得た前立腺癌による骨髄癌腫症. 泌尿器外科 **15**: 771-774, 2002
- 14) 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
- 15) 加藤琢磨, 山本謙仁, 松岡祐貴, ほか: 播種性骨髄癌腫症を呈した前立腺癌の 2 例. 日泌尿会誌 **102**: 28-33, 2011
- 16) 加藤敬司, 長濱寛二, 八木橋祐亮, ほか: ゼ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. 泌尿紀要 **57**: 331-335, 2011
- 17) 原武讓二, 堀江昭夫: 骨髄癌腫症の臨床病理学的検討. 癌の臨 **31**: 168-178, 1985
- 18) Coleman RE: Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev **27**: 165-176, 2001

(Received on November 18, 2011)
(Accepted on January 25, 2012)