

後天性性腺機能低下症に認められた 進行性前立腺癌の1例

稲原 昌彦¹, 山崎 一人², 石田 康生², 小島 聡子¹

¹帝京大学ちば総合医療センター泌尿器科, ²帝京大学ちば総合医療センター臨床病理科

A CASE OF PROGRESSIVE PROSTATIC CARCINOMA IN A PATIENT WITH ACQUIRED HYPOGONADISM

Masahiko INAHARA¹, Kazuhito YAMAZAKI², Yasunori ISHIDA² and Satoko KOJIMA¹

¹The Department of Urology, Teikyo University Chiba Medical Center

²The Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center

We report a case of progressive prostatic carcinoma in a patient with acquired hypogonadism. An 86-year-old man was admitted to our hospital complaining of weakened urinary flow. He had had hypophysectomy because of a pituitary tumor at 75 years old. Needle biopsy of the prostate showed poorly differentiated adenocarcinoma in the whole region and bone scan revealed bone metastasis of right scapula. The patient was treated with anti-androgen monotherapy because of secondary hypogonadism, but the prostate specific antigen score, continued to increase. Despite secondary anti-androgen and steroid therapy, he died 13 months after admission.

(Hinyokika Kyo 56 : 241-244, 2010)

Key words : Prostate cancer, Acquired hypogonadism

緒 言

後天性性腺機能低下症に前立腺癌を合併する事はきわめて稀である。今回われわれは排尿症状を契機に発見された、後天性性腺機能低下症に認められた進行性前立腺癌の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 : 86歳, 男性

主訴 : 排尿遅延

既往歴 : 75歳時, 脳下垂体腫瘍手術 (詳細不明)。その後コートリル 10 mg/日, チラージン S 10 μg/日を常用している。

家族歴 : 特記すべきことなし

家族構成 : 妻と息子 2 人

現病歴 : 以前より頻尿であったが, 1 週間前より排尿困難が増悪したため, 2006年 7 月 6 日受診した。

受診時現症 : 身長 155 cm, 体重 50.5 kg, 体温 36.6 °C, 血圧 134/80 mmHg, 脈拍 64 回/分。陰毛は陰茎基部に柔らかい毛がまばらに生えていた。直腸診で可動性のないクルミ大の前立腺を触知した。全体が石様硬で前立腺癌を疑う所見であった。

受診時検査所見 : 血液生化学検査において軽度貧血以外に異常所見なし。腫瘍マーカー値 ; PSA 7.4 ng/ml, F/T 9 %, NSE 5.3 ng/ml (<10)。視床下部・

下垂体ホルモン値 ; ACTH 5.0 pg/ml (7.4~55.7), LH 0.40 mIU/ml (0.79~5.72), FSH 2.93 mIU/ml (2.0~8.3), GH 0.09 ng/ml (<0.17), PRL 10.2 ng/ml (3.58~12.78), ソマトメジン-C 48 ng/ml (75~218)。副腎皮質ホルモン値 ; アンドロステンジオン < 0.1 ng/ml (0.6~2.7), DHEA-S 23 μg/dl (5~253), コルチゾール 25.8 μg/dl (4.0~18.3)。性腺ホルモン値 ; テストステロン 0.05 ng/ml (2.07~7.01), エストラジオール 13 pg/ml (15~35)。尿検査 RBC 5~9/HPF, WBC 1~4/HPF。経腹的超音波検査では前立腺体積は 12 ml, 全体が low echoic だった。残尿は認めなかった。

臨床経過 : 2006年 7 月 28 日経直腸的前立腺針生検を施行した。採取したすべての組織から poorly differentiated adenocarcinoma, Gleason score 5+5=10 が検出された (Fig. 1A)。アンドロゲンレセプター (androgen receptor; AR) 免疫染色にてほとんどの腫瘍細胞が陽性を示し, 発現の亢進を認めた (Fig. 1B)。NSE 染色は陰性だったが, クロモグラニン A 染色は弱陽性だった (Fig. 1C)。前立腺 MRI で精嚢浸潤を疑う所見あり, 骨シンチで右肩甲骨に 1 箇所ホットスポットがあり, EOD1 の骨転移ありと判定した (Fig. 2A)。以上より T3bN0M1, ステージ D2 の前立腺癌と診断した。2 次性性腺機能低下症であるため, LH-RH アナログの適応なしと判断し, 8 月よりカソデックス内服のみを開始した。頻尿の訴えが強くなり残尿を 150 ml 認

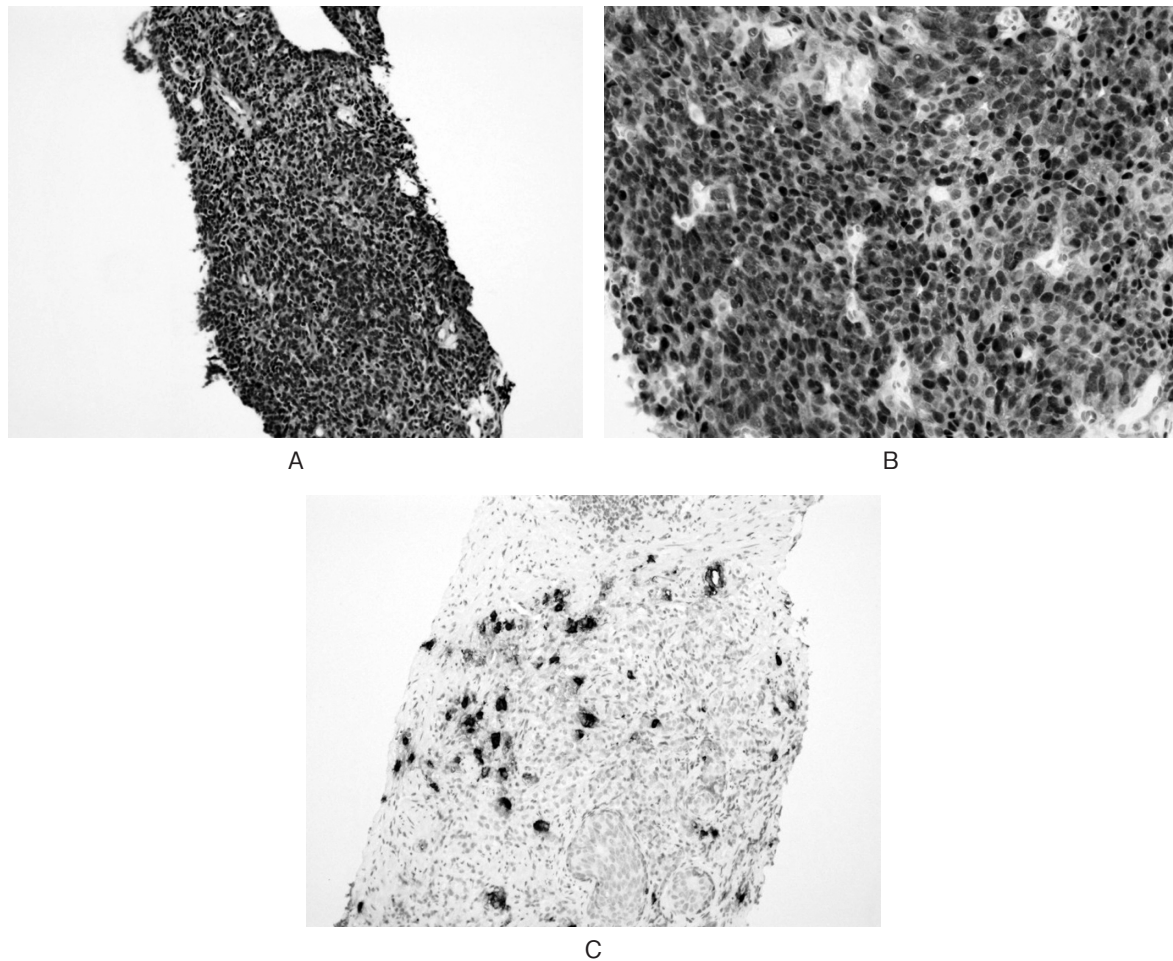


Fig. 1. Histological findings of the prostate needle biopsy. A: poorly differentiated adenocarcinoma, Gleason score 5 + 5 = 10 (HE stain). B: Androgen receptor was over expressed in most prostate carcinoma cells (immunohistochemical stain). C: Chromogranin A was expressed in a few prostate cancer cells (immunohistochemical stain).



Fig. 2. Bone scan revealed bone metastasis. A: A hot spot in the right scapula (before antiandrogen therapy). B: Multiple hot spots (9 months after antiandrogen therapy).

めたため、尿道バルンを留置した。2007年4月24日肉眼の血尿が増悪した上、凝血塊による尿閉状態になったため、5月2日経皮的膀胱瘻造設術施行。以後、血尿は軽快した。5月よりPSAは上昇し始め、骨シンチにて頸椎～胸椎、第2腰椎、肋骨、仙骨、右腸骨、恥骨、坐骨にホットスポットがあり (Fig. 2B)、EOD3への進展を認めた。カソデックス無効と判断し、抗ア

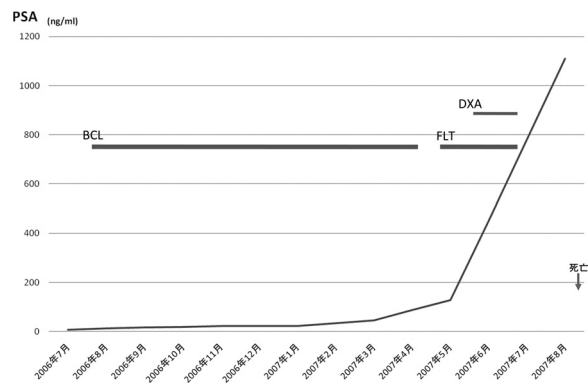


Fig. 3. Course of the treatment and the serum PSA levels. BCL; bicalutamide, FLT; flutamide, DEX; dexamethasone.

ンドロゲン剤交替療法, ステロイド療法を試みるも PD だった (Fig. 3). 8 月 1 日全身状態悪化し, 在宅緩和医療を開始. 8 月 23 日自宅にて永眠した.

考 察

通常, 前立腺癌はアンドロゲン依存性の増殖であり, アンドロゲン欠乏状態では発生しないと言われている^{1,2)}. われわれが調べた限り, 明らかな後天性の性腺機能低下症に前立腺癌が発見されたのは国内外を含めて今回が初めての報告であった. クラインフェルター症候群に前立腺癌が発生した報告例は国内外を含めて 9 例³⁻¹¹⁾あったが, その中でもテストステロン補充療法をしておらずその値が明記してある報告は 3 例あり, 最もテストステロン値が低い症例で 0.17 ng/ml であった. 本症例のテストステロン値は 0.05 ng/ml であり, 後天性性腺機能低下症になる前から前立腺癌が発症していたと考える根拠の 1 つである.

この症例では子供が 2 人おり, 少なくとも先天性の性腺機能低下症ではなかった. 下垂体を摘出したのが 11 年前であり, 摘出の理由となった下垂体腫瘍の病理や摘出方法 (全摘か部分切除かなど), 下垂体摘出前の血清ホルモン検査結果や当時の血清 PSA は詳細不明であったが, 当時より前立腺癌が発生していたと推測される. 下垂体摘出により 2 次性性腺機能低下症となり, 血中テストステロン値は著明な低値かつ PSA 7.4 ng/ml とグレーゾーンであったが, 生検標本において AR が過剰発現していた事より, 初診時よりすでにアンドロゲン非依存性であったと考えられる¹²⁾. さらに, クロモグラニン A が一部陽性であり神経内分泌癌の存在が示された¹³⁾. 血清ホルモンにおいて DHEA-S が正常値であり, 副腎由来のアンドロゲンと AR の結合をブロックする目的でビカルタミド内服を開始したが, 効果なく急速な増悪を来した. 抗アンドロゲン剤交替療法^{14,15)}, ステロイド内服¹⁶⁾を施行したがやはり PSA は上昇し続け, 受診 13 カ月後に死亡した.

80 歳台の PSA グレーゾーンでは平均余命を考慮すると, 積極的に前立腺生検をしない施設もあると思われるが, 今回の症例では触診で進行性前立腺癌が強く疑われたため, 生検した. 性腺機能低下症例には PSA が低値であっても, 悪性度が強く本症例の様に急速な転帰を来す前立腺癌が存在する可能性があるため, 直腸診にて硬結の有無を確認することが重要と考えた. また, 中高齢男性の性腺機能に影響を及ぼす治療をする前に PSA を測定するよう, 他科へ啓蒙することも必要と思われた.

今回のような後天性性腺機能低下症に伴っていた前立腺癌はきわめて珍しい症例ではあるが, 念頭に置くべき疾患と考えられた.

結 語

後天性性腺機能低下症に認められた前立腺癌の症例を経験したので報告した.

本論文の要旨は, 第 73 回日本泌尿器科学会東部総会において発表した.

文 献

- 1) Shimazaki J, Isaka S, Akimoto S, et al.: Prostatic cancer and its androgen-dependency. *Gan No Rinsho Spec No*: 268-276, 1989
- 2) Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al.: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome. *J Natl Cancer Inst* **97**: 1204-1210, 2005
- 3) Bauer DD and Erickson RL: Male breast cancer; Klinefelter syndrome with prostatic, adrenal and mammary tumors. *Northwest Med* **54**: 472-476, 1955
- 4) Arduino LJ: Carcinoma of the prostate in sex chromatin positive (XXX/XY) Klinefelter's syndrome. *J Urol* **98**: 234-240, 1967
- 5) Pienkos EJ and Meisner LF: Adenocarcinoma of the prostate in a 41-year-old man with XXY karyotype and chronic lymphocytic leukemia: report of a case. *J Urol* **145**: 148-150, 1991
- 6) Hwang JJ, Dharmawardana PG, Uchio EM, et al.: Prostate cancer in Klinefelter syndrome during hormonal replacement therapy. *Urology* **62**: 941, 2003
- 7) Mattos Dos Santos R, Aparecida Rainho C, Carlos Souza Trindade J, et al.: Genotyping of AR and PSA polymorphisms in a patient with Klinefelter syndrome, non-Hodgkin lymphoma, and adenocarcinoma of the prostate. *Cancer Genet Cytogenet* **153**: 165-169, 2004
- 8) Bydder SA, Joseph DJ, Weinstein S, et al.: Prostate cancer following testosterone replacement in Klinefelter syndrome. *ANZ J Surg* **77**: 93-94, 2007
- 9) Clark ANG and Zuha MS: Klinefelter syndrome in the aged. *Age Ageing* **6**: 118-122, 1977
- 10) 伊藤公一, 堀澤増雅, 秋山清次, ほか: 特異な直腸への浸潤進展を呈した前立腺癌に対する骨盤内蔵全摘術. *日臨外会誌* **49**: 1088-1094, 1988
- 11) 江本 純, 平塚義治: クラインフェルター症候群に発症した前立腺癌. *臨泌* **45**: 56-59, 1991
- 12) Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al.: Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* **10**: 33-39, 2004
- 13) Isshiki S, Kamiya N, Komiya A, et al.: Chromogranin a concentration as a serum maker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* **167**: 512-515, 2002
- 14) Suzuki H, Okihara K, Miyake H, et al.: Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced

- prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* **180**: 921-927, 2008
- 15) Kojima S, Ichikawa T, Ito H, et al.: Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* **171**: 679-683, 2004
- 16) Akakura K, Suzuki H, Ueda T, et al.: Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: suppression of circulating level of interleukin-6. *Prostate* **56**: 106-109, 2003
- (Received on October 15, 2009)
(Accepted on January 6, 2010)