

去勢抵抗性前立腺癌の DIC に対し 洗浄血小板輸血が有用であった 1 例

鈴木 智敬, 雫田 繕雅, 下島 雄治
今尾 哲也, 天野 俊康
長野赤十字病院泌尿器科

A CASE OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER, FOR WHICH WASHED PLATELET CONCENTRATE TRANSFUSIONS WERE EFFECTIVE IN TREATING DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Chihiro SUZUKI, Yoshimasa SHIZUKUDA, Yuji SHIMOJIMA,
Tetsuya IMAO and Toshiyasu AMANO
The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital

A 62-year-old man was treated for castration-resistant prostate cancer (CRPC); however, his condition progressed. The patient planned to visit our department for treatment, including palliative care. However, he visited the emergency room with a complaint of a persistent nose bleed just before visiting our department. He had an active nose bleed, disseminated intravascular coagulation (DIC), and leukoerythroblastosis upon admission. After hospitalization, we performed a bone marrow puncture and biopsy to investigate the cause of the DIC, which revealed a dry tap and hypoplastic bone marrow. This was believed to be due to the progression of CRPC. He developed wheals upon receiving repeated platelet transfusions for the DIC. Although we administered antihistamine and steroids to control these side effects, he additionally developed chills and fever. Because of the difficulty in controlling side effects, we decided to use washed platelets. Thereafter, blood transfusions of washed platelets were performed without the occurrence of side effects. However, the patient died because of the worsening of his condition.

(Hinyokika Kyo 67 : 167-170, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_4_167)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Washed platelet concentrate transfusion

緒 言

進行した前立腺癌患者では骨髄機能低下や播種性血管内凝固症候群 (DIC) を来す症例が一定数存在する¹⁾. 今回われわれは骨転移の進行により DIC を来とし, 活動性鼻出血の治療に難渋した去勢抵抗性前立腺癌の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者 : 62歳, 男性

現病歴 : 201X-6年6月, 他院でロボット支援下前立腺全摘除術 (RARP) が施行された. 病理結果はグリソンスコア 4+5=9, pT3b であり術後放射線治療 (60 Gy) が行われた. 201X-5年11月, PSA 0.2 ng/ml まで再上昇を認め複合アンドロゲン遮断療法 (CAB) が開始された. その後, PSA 1.99 ng/ml と上昇し左肋骨, 第4, 8 胸椎に骨転移を認め去勢抵抗性状態となり, エンザルタミド, ドセタキセル, カバジタキセル, アビラテロン, 胸椎・肋骨の転移巣に対す

る放射線治療 (30 Gy) が順次施行された. 24.31 ng/ml まで上昇していた PSA は治療によって一時的に PSA 15.0 ng/ml まで低下したものの201X年2月には PSA 88 ng/ml まで上昇し, 画像上も脊髄転移が出現したことから緩和治療の方針となった. 同年4月, 鼻出血が出現し貧血と血小板低下を認め輸血 (濃厚赤血球液 2 単位, 濃厚血小板10単位) が施行された. その輸血後に膨疹を認め, アレルギー反応が疑われた. 同年5月再度鼻出血が出現, 血小板0.7万/ μ l と低値であり濃厚血小板15単位が輸血されたが, この際アレルギー反応は出現しなかった. 緩和治療を含めた以降の加療目的に当科紹介の予定であったが, その直前に難治性の鼻出血を認めたため, 当院救急外来受診となった.

受診時現症 : 血圧 113/59 mmHg, 脈拍98/分, 体温 37.0°C, SpO₂ 97%, 眼瞼結膜貧血あり, 左 Kiesselbach 部位から出血あり. 露出血管は認めず, 滲出性に出血していた.

受診時血液検査結果 : 白血球 3,530/ μ l, Hb 6.8 g/dl, 血小板1.2万/ μ l, 赤芽球7/100 WBC, WBC Blast

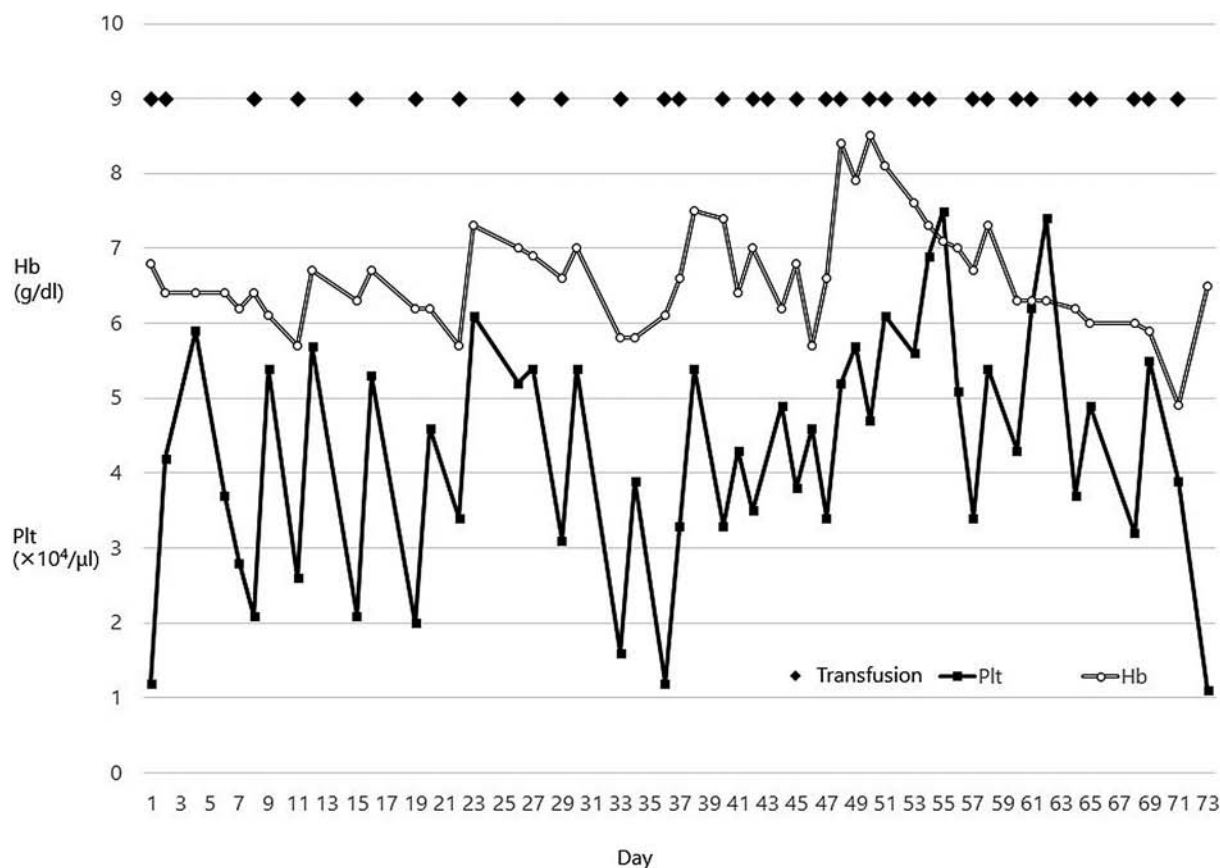


Fig. 1. The clinical course and laboratory results. The total number of platelet transfusion units [Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)] is 300 and the total number of red blood cell transfusion units [Hb (g/dl)] is 10.

(+), LDH 1,023 U/l, ALP 1,994 U/l, PSA 902.7 ng/ml, Dダイマー 8.1 $\mu\text{g/ml}$, Fib 526 mg/dl

入院後経過：治療経過については Fig. 1 に示す。入院時血小板 $1.2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ と低値かつ鼻孔からの活動性出血を呈していたため濃厚血小板 10 単位 を連日投与した。輸血の副作用は特に出現しなかった。第7病日、前医にて骨髓検査などは施行されておらず、血小板減少・貧血の原因検査目的に骨髓穿刺・生検を施行した。腸骨骨髓穿刺では dry tap であり、病理結果は低形成骨髓であり髓腔の大部分が線維化している状態であった。造血細胞はほとんど認められず、腺癌を疑わせるような腫瘍性変化も認められない状態であった (Fig. 2)。血液検査では血小板 $2.8 \text{ 万}/\mu\text{l}$, FDP $16 \mu\text{g/dl}$, Fib 479 mg/dl , Dダイマー $6.9 \mu\text{g/ml}$ と急性期 DIC 診断基準, ISTH over-DIC 診断基準でそれぞれ DIC の基準を満たしていた。また, FDP > Dダイマーであり線溶系優位の状態であった。治療として輸血による補充治療を継続する方針とした。第8病日、鼻出血が再燃し血小板 $2.1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ と低下していたことから、再度濃厚血小板輸血を施行したところ、体幹に膨疹が出現した。ステロイド投与で膨疹は消失したため、次回輸血時から予防投与を行っていく方針とした。その後も輸血時に抗ヒスタミン薬やステロイドを

使用しながら輸血を行ったが膨疹は繰り返し出現した。第15病日、輸血前投与のステロイドを増量したが、輸血後に膨疹・悪寒・発熱が出現した。輸血時の副作用のコントロールに難渋したことから輸血部と相談の上、以降は洗浄血小板を使用する方針とした。第19病日、洗浄血小板での輸血を施行したところ、特に副作用なく経過した。第41病日、好中球の著しい低下 ($0.25 \times 10^3/\mu\text{l}$) を認め、G-CSF 製剤投与ならびにアイソレーター管理とした。同時期より頸部痛や四肢のしびれが増悪し、歩行障害も出現した。頸椎 MRI (Fig. 3) では、椎体にびまん性の信号異常と脊髄を圧迫する腫瘍を認めた。症状改善目的の除圧術を整形外科医と検討したが、血液検査結果や全身状態から適応はなく、血腫の可能性も否定できないとしてトラネキサム酸投与、洗浄血小板輸血継続の方針とした。その後、洗浄血小板輸血の継続により、鼻出血や脊髄を圧迫する血腫が疑われた腫瘍の増悪はほぼコントロール可能であった。しかしながら、徐々に全身状態の衰弱が進行し、第73病日に永眠された。

考 察

DIC を来す基礎疾患として感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌（転移を伴った進行癌）などが存在す

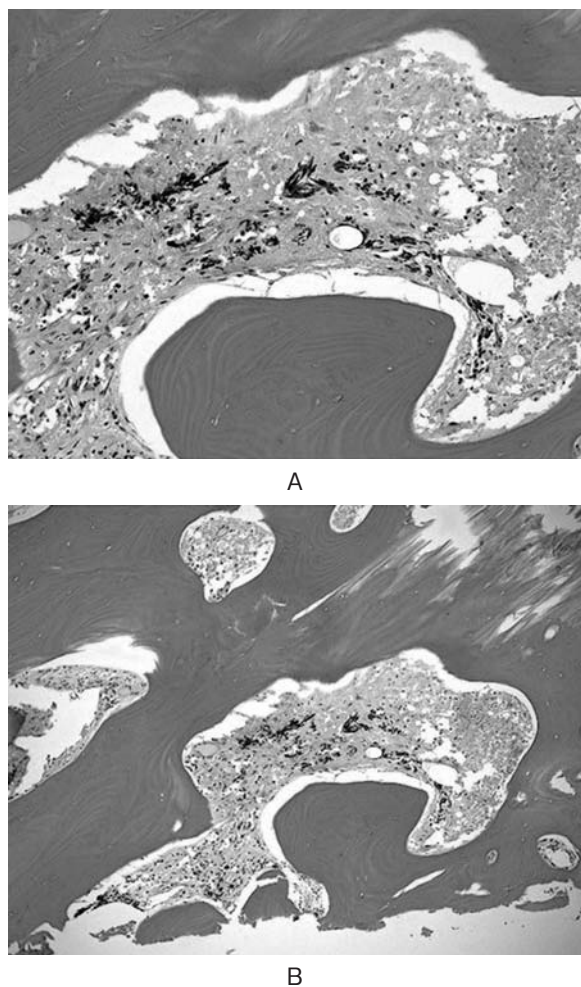


Fig. 2. Histopathological findings of the bone marrow reveal no hematopoietic cells or infiltration of adenocarcinoma. (A) Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$; (B) Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$.

る²⁾。その中でも前立腺癌は慢性 DIC を来しやすい疾患であり、13~30%が経過中に慢性 DIC を合併するとされている³⁾。また、癌の骨転移の進行(骨転移による造血機能の低下、播種性骨髄癌腫症)によっても DIC は引き起こされる。播種性骨髄癌腫症は固形癌の骨髄へのびまん性の転移・浸潤によって生じる疾患であり、白赤芽球症を来し微小血管障害性溶血性貧血や DIC などによる貧血や出血傾向を主徴とする病態である⁴⁾。そのため、白赤芽球症、血小板 10 万/ μ l 未満、LDH 500 IU/l 以上、骨痛のうち2つ以上の所見が認められた際には癌の骨転移を強く疑い骨髄生検や画像検査が勧められる⁵⁾。本症例は去勢抵抗性前立腺癌として長年加療されてきた症例であった。DIC の原因としては病歴からは骨転移の進行が最も疑われた。一方で、化学療法や放射線加療後でもあり、二次性の血液腫瘍発症の可能性も懸念された。鑑別目的で施行した骨髄穿刺では dry tap であり、病理結果では低形成骨髄であるものの癌細胞は認められな



Fig. 3. A mass compressing the spinal cord at the level of the fourth or fifth cervical vertebra ($\blacktriangleright$). The vertebrae show diffuse signal changes. Abbreviations: T1WI, T1-weighted imaging; T2WI, T2-weighted imaging.

かった。血液腫瘍の可能性は否定的であったが、組織学的に癌細胞を確認することも不可能であった。播種性骨髄癌腫症の確定診断には骨髄の組織学的診断が重要となるが、骨髄穿刺では約50%で dry tap を示し⁴⁾、骨髄穿刺または骨髄生検が行われた骨髄癌腫症例の約60%で癌細胞が確認できるとされている⁶⁾。本症例では身体所見や血液検査結果、画像所見から播種性骨髄癌腫症が存在しており、先述の癌細胞が確認できない約40%に属していたのではないかと考えられる。骨髄生検で癌細胞を確認できなかった理由として、血液悪性腫瘍鑑別目的として生検部位が腸骨1カ所であったことが挙げられる。森脇らの報告⁷⁾では脊椎・胸椎・肋骨と複数カ所の検索で骨髄転移を76.7%に認めていた。本症例でも腸骨だけでなく画像で明らかに転移を

確認できた脊椎の生検を行えば癌細胞を確認できた可能性はあるのではないと思われる。播種性骨髄癌腫症に対する治療では原疾患に対する加療と並行して DIC に対する治療が重要となる。本症例の様に線溶系優位の DIC に対しては補充療法と抗線溶療法が推奨される⁸⁾。特に活動性出血を来している症例では血小板輸血により血小板数を 5 万/ μ l 以上に維持することが重要となる。本症例も難治性の鼻出血が継続し頻回の血小板輸血が必要であった。血小板輸血を繰り返していたところ、通常の血小板製剤では予防が困難なアレルギーが出現し輸血継続が困難となった。血小板輸血によって生じるアレルギー性輸血副反応 (ATR) の発症には血漿因子が関与していると想定されている⁹⁾。血漿因子とは血漿タンパクや炎症性サイトカイン、血小板から放出される RANTES, sCD40L といった物質、供血者由来の抗体などが該当する。このような ATR の予防には血漿因子を取り除いた洗浄血小板が有効¹⁰⁾である。本邦では2016年9月から洗浄血小板が供給開始となった。洗浄血小板の適応については「アナフィラキシー反応など重篤な副作用が観察された場合」、「種々の薬剤前投与で予防が難しい蕁麻疹・発熱・呼吸困難・血圧低下などの副作用が2回以上観察された場合」とされている。本症例ではアナフィラキシー反応は認められなかったものの、種々の予防薬投与後も蕁麻疹や発熱が出現し、適応条件を満たしていた。実際に洗浄血小板開始後からは ATR は出現せず、DIC に対する補充治療は安全に施行できた。洗浄血小板は通常の血小板でアレルギーが出現し、輸血治療に難渋する患者に対しても安全に使用できる一方で、調製行程の問題から2日前までに申し込む必要があり緊急時には使用できないといった問題がある。本症例の様に DIC 加療中に ATR が出現することは稀であると思われる。しかし、梶梅ら¹¹⁾の報告では骨髄抑制による免疫抑制状態の際、輸血後蕁麻疹は出現しにくいという事実はなく、むしろ発症について注意が必要であるとされている。本症例は術後再発に対して加療が数年間行われ、それでも進行した症例であった。血液検査結果からは骨髄抑制が強く出現しており、このような症例では輸血時に副作用を認める可能性が高く、副作用出現時には ATR の可能性も念頭に加療していくことが重要である。

結 語

骨転移の進行により DIC を来たし補充療法を必要とした一方で、副作用によって治療に難渋した去勢抵抗性前立腺癌を経験した。今後も泌尿器科診療を行っていく上で遭遇する可能性があり、留意する必要がある。

文 献

- 1) 高橋芳右：固形癌における DIC の発症機序と臨床的特徴。医のあゆみ **238**：56-60, 2011
- 2) 川杉和夫, 和田英夫：プロスペクティブスタディーよりよい検査と診断基準を求めて d. 基礎疾患別の DIC 診断。臨病理レビュー **147**：123-129, 2011
- 3) de la Fouchardière C, Flechon A and Droz JP: Coagulopathy in prostate cancer. Neth J Med **67**: 347-354, 2003
- 4) 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文, ほか：播種性骨髄癌腫症—転移癌の1病型としての考察ならびに Microangiopathic hemolytic anemia または Disseminated intravascular coagulation との関係について。癌の臨 **25**：329-343, 1979
- 5) Chernow B and Wallner SF: Variables predictive of bone marrow metastasis. Cancer **42**: 2373-2378, 1978
- 6) 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
- 7) 森脇昭介, 万代光一, 住吉義光, ほか：泌尿生殖器腫瘍剖検例の骨髄転移に関する病理学的検討。癌の臨 **48**：1-13, 2002
- 8) 和田英夫, 松本剛史, 青田卓実, ほか：ガイドライン ここがポイント！国際血栓止血学会の癌に伴う播種性血管内凝固症候群のガイダンス。Thromb Med **6**：76-79, 2016
- 9) Yanagisawa R, Shimodaira S, Kojima S, et al.: Replaced platelet concentrates containing a new additive solution, M-sol: safety and efficacy for pediatric patients. Transfusion **53**: 2053-2060, 2013
- 10) 石田 明：洗浄・置換血小板の特徴と適応。日輸血細胞治療会誌 **64**：8-15, 2018
- 11) 梶梅輝之, 浅野孝基, 世羅康彦, ほか：輸血後蕁麻疹発症前の末梢血一般検査所見。アレルギー **61**：1086-1091, 2012

(Received on July 27, 2020)

(Accepted on December 2, 2020)