

LH-RH agonist neoadjuvant therapy で 完全消失をえた前立腺癌の1例

浜松医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 藤田公生教授)

古瀬 洋, 石川 晃, 増田 宏昭
牛山 知己, 鈴木 和雄, 藤田 公生

COMPLETE REMISSION OF PROSTATE CANCER AFTER LH-RH AGONIST NEOADJUVANT THERAPY: A CASE REPORT

Hiroshi Furuse, Akira Ishikawa, Hiroaki Masuda,
Tomomi Ushiyama, Kazuo Suzuki and Kimio Fujita
From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

We report a case of prostate cancer showing a complete remission after LH-RH agonist neoadjuvant therapy. A 69-year-old man was referred to our department complaining of pain on urination and urge incontinence. The serum prostate specific antigen (PSA) level was 41.6 ng/ml. Needle biopsy specimens from both lobes revealed moderately differentiated adenocarcinoma. Chest X-ray, computed tomographic (CT) scan, and bone scintigraphy demonstrated neither distant metastasis nor local invasion. LH-RH agonist was administered on a monthly basis as neoadjuvant therapy. After 4 injections, pelvic lymph node dissection and radical prostatectomy were performed on January 11, 1993. Thorough examination did not reveal any cancer cells in the removed specimen. The patient was discharged 30 days after the operation and has shown no evidence of distant metastasis or local recurrence as long as 19 months later.

(Acta Urol. Jpn. 41: 485-488, 1995)

Key words: LH-RH agonist, Prostate cancer

緒 言

近年, LH-RH agonist が開発されて前立腺癌に対する内分泌療法薬として用いられるようになり, 前立腺全摘除術前の neoadjuvant 療法にも利用されている¹⁻¹⁰⁾. 今回われわれは, LH-RH agonist 投与後に前立腺全摘除術を行ったところ, 摘除標本を詳細に検索しても前立腺癌細胞がまったく認められなくなっていた症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 69歳, 男性
主訴: 排尿時痛, 切迫性尿失禁
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 1992年5月18日, 腹部大動脈瘤にてグラフト置換術施行.

現病歴: 腹部大動脈瘤手術後, 尿道カテーテルを抜去した1992年5月22日頃より, 排尿時痛と切迫性尿失禁が出現した. 5月25日, 当科を受診した.

初診時現症: 体格中等度. 血圧 104/52 mmHg. 腹部正中にグラフト置換術の手術痕を認めた. 前立腺は軽度腫大. 表面は平滑でやや硬く, 辺縁はやや不明瞭. 中心溝は触知し, 圧痛, 結節性病変は認めなかった.

臨床検査所見: 尿沈査で白血球が20~30/hpf と膿尿を認めた. 血算, 血液生化学では明らかな異常は認めなかった. 前立腺腫瘍マーカーは, PSA が41.6 ng/ml と高値を示した.

画像診断所見: 初診時の PSA 異常高値は, 尿道カテーテル挿入に伴う前立腺炎のためと考えられたが, 前立腺癌の可能性も否定できず, 6月2日に両葉から針生検を行った. 経直腸エコーでは, 前立腺断面はほぼ円形で変形なく, 内部もほぼ isoechoic だった

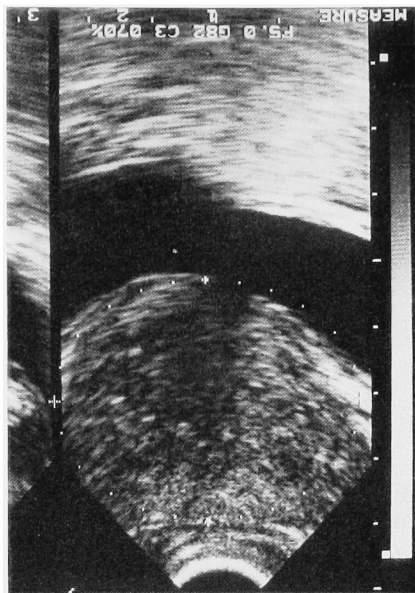


Fig. 1. Transrectal ultrasonography shows an almost round and isoechoic prostate gland.

(Fig. 1). CT では、前立腺に明らかな腫瘍性病変を認めず、辺縁は周囲と境界明瞭で精嚢への浸潤はなく、骨盤腔内に明らかなリンパ節の腫大もなかった。また骨シンチ、胸部X線、腹部CT、膀胱頸部生検でも明らかな異常を認めなかった。

病理組織学的所見：生検標本では、両葉から上皮細胞が bridging を形成し cribriform 様をなす部分や (Fig. 2-a)、2層性を欠く腺上皮細胞の小胞巣状浸潤様パターンを認め (Fig. 2-b)、中～高分化型の前立腺癌と診断された。

治療開始後経過：以上の所見から stage B₂ と診断したが、腹部大動脈瘤手術直後であり、本人が内分泌療法を行ってからの前立腺全摘除術を希望したため、8月31日より LH-RH agonist 3.6 mg の投与を開始した。以後4週間に1回、計4回投与を行った。

初診時、異常高値を示した PSA 値は、治療開始直前も 7.9 ng/ml と高かったが、LH-RH agonist 投与後速やかに低下し、4回投与後にはほぼ測定不能レベルにまで低下した。また前立腺はほぼ40%縮小した。

この時点で手術に対する本人の同意がえられたため、平成5年1月11日全身麻酔下前立腺全摘除術、骨盤内リンパ節郭清術を施行した。手術時間は4時間、出血量は737 ml だった。

病理組織所見：摘出した前立腺は、5 mm 間隔の段階切片にて5枚の全割標本作製したが、いずれの標

本にも癌は認めなかった (Fig. 3)。また、癌があったと思われる前立腺後部外側については深切り標本作製したが、癌細胞を認めなかった。また、摘出リンパ節に転移はなく、前立腺癌は完全に消失したものと考えられた。

術後の経過は良好で、1年9か月を経た現在、PSA はほぼ測定不能レベルであり、転移、再発の徴候は認めていない。

考 察

LH-RH agonist を用いた前立腺癌に対する内分泌療法は、1982年 Jacobi ら¹¹⁾によって臨床応用がなされて以来注目を集め、本邦でも長期投与試験や estrogen 療法との臨床比較試験において有用性が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

また、LH-RH agonist を用いた術前内分泌療法の報告は1989年頃から始まり¹⁾、現在までに数多くの報告がみられる。特に CR がえられたという報告は現在までに7件あるが¹⁻⁷⁾、その頻度は4～29.4%と報告者によりまちまちである。治療法は前田らの1件を除いて、全例 LH-RH agonist と antiandrogen 剤の flutamide との併用であり、術前治療期間は平均して3～4か月であった。これに対し LH-RH agonist 単独療法では、1991年の Murphy ら⁸⁾、1993年の Daneshgari ら⁹⁾、Häggman ら¹⁰⁾の報告があるがいずれも CR には至っていなかった。

臨床病期との関係を見ると、内分泌療法により CR に至った例は病期 B～D₁までのいずれにもみられた。分化度については、Têtu らの報告では Gleason pattern score で3～4²⁾、前田らの報告では高分化、中分化が1例ずつ³⁾、Sassine らの報告では高分化⁵⁾、Schulman らの報告では高分化⁷⁾、と比較的高分化なものに CR がみられる傾向にあった。しかし前田らは、術前内分泌療法の効果と分化度および臨床病期との間には関連性を認めなかったとしており³⁾、高分化で小病巣の症例に多いと思われるが、記載の明らかなものも多く、はっきりした結論は出せなかった。

今後、LH-RH agonist や flutamide との併用で術前内分泌療法を行う例も増加していくと思われ、LH-RH agonist を用いて CR がえられる例も増加して行くものと考えられるが、そのような症例に対する手術適応に新しい課題が生じたともいえる。

結 語

LH-RH agonist による術前内分泌療法で腫瘍細胞の完全消失をえた前立腺癌の1例を経験したので若

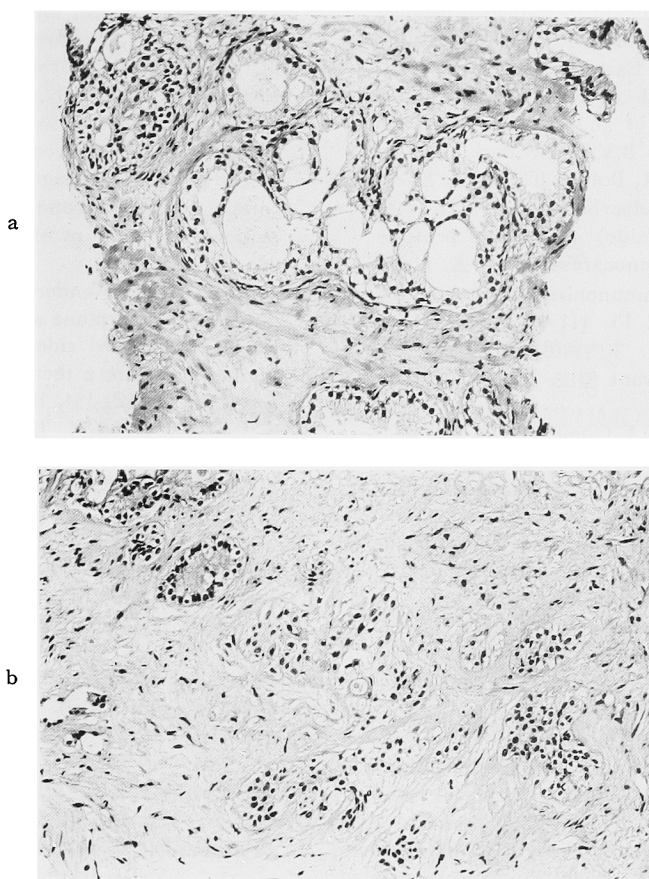


Fig. 2. Needle biopsy specimens from both lobes revealed (a & b) moderately differentiated adenocarcinoma. (H.E. stain, $\times 200$)

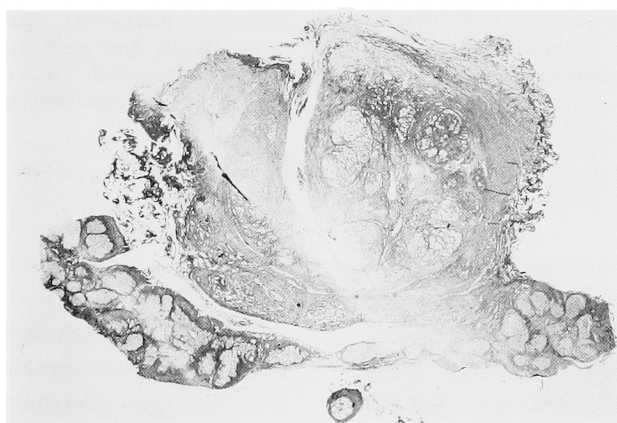


Fig. 3. Complete sectioning of the surgical specimens failed to detect any cancer cells.

干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

本論文の要旨は, 第1回静岡前立腺疾患研究会において発表した.

- 1) Monfette G, Dupont A and Labrie F: Temporary combination therapy with flumide

- and tryptex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer. In: Early stage prostate cancer: Diagnosis and choice of therapy. Edited by Labrie F, et al., pp. 41-51, Elsevier Science Publishers B.V., New York, 1989
- 2) Têtu B, Srigley JR, Boivin JC, et al.: Effect of combination endocrine therapy (LH-RH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma: A histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 15: 111-120, 1991
 - 3) 前田 修, 細木 茂, 木内利明, ほか: 前立腺癌に対する Neoadjuvant 療法. *日泌尿会誌* 84: 490-496, 1993
 - 4) Labrie F, Dupont A, Gomez JL, et al.: Beneficial effect of combination therapy administered prior to radical prostatectomy. *J Urol* 149: 348A, 1993
 - 5) Sassine AM and Schulman CC: Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Eur Urol* 24: 46-50, 1993
 - 6) Witjes WPJ, Horenblas S, Oosterhof GON, et al.: Neoadjuvant therapy in prostate cancer -Is it of any use? *Eur Urol* 24: 433-437, 1993
 - 7) Schulman CC: Neoadjuvant androgen blockade prior to prostatectomy: A retrospective study and critical review. *Prostate Suppl* 5: 9-14, 1994
 - 8) Murphy WM, Soloway MS and Barrows GH: Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 68: 821-828, 1991
 - 9) Daneshgari F, Crawford ED, Andros E, et al.: Neoadjuvant hormonal therapy of patients with clinical stage C prostate cancer. *J Urol* 149: 348A, 1993
 - 10) Häggman M, Hellström M, Aus G, et al.: Neoadjuvant GnRH-agonist treatment (triptorelin and cyproterone acetate for flare protection) and total prostatectomy. *Eur Urol* 24: 456-460, 1993
 - 11) Jacobi GH and Wenderoth UK: Gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: untoward side effects of high-dose regimens acquire a therapeutical dimension. *Eur Urol* 8: 129-134, 1982
 - 12) 宇佐見道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果. *泌尿紀要* 33: 141-150, 1987
 - 13) 宇佐見道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌内分泌療法—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) と去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—. *泌尿紀要* 34: 1853-1863, 1988
 - 14) 赤座英之, 小磯謙吉, 新島端夫, ほか: 徐放型 LH-RH agonist 製剤, TAP-114-SR の前立腺癌に対する長期投与試験. *泌尿器外科* 4: 527-539, 1991
 - 15) 本間之夫, 阿曾佳郎, 新島端夫, ほか: 前立腺癌に対する TAP-144-SR とエストロゲン剤の長期投与比較試験. *泌尿器外科* 5: 947-959, 1992

(Received on January 17, 1995)
(Accepted on March 3, 1995)