
Systemic lupus erythematosus による 慢性腎不全に合併した前立腺癌の 1 例

佐藤一成、秋濱 晋、鈴木丈博、斉藤公基*
平鹿総合病院泌尿器科、内科*

Prostate cancer in a patient of chronic renal failure due to systemic lupus erythematosus

Kazunari Sato, Susumu Akihama, Takehiro Suzuki, and Kouki Saito *

Department of Urology and Internal Medicine *, Hiraka General Hospital

<緒言>

前立腺癌は高齢男性に好発し、50歳以下の男性に診断されることは極めてまれである¹⁾。いっぽう、systemic lupus erythematosus (SLE) はさまざまな悪性腫瘍の発症と関連づけられている^{2,3)}。著者らは SLE による慢性腎不全に合併した前立腺癌の 1 例を経験した。本例の前立腺癌における SLE の関与に興味を持たれる。若干の文献的考察とともに報告する。

<症例>

症 例：44歳、男性

主 訴：夜間頻尿、残尿感

家族歴：特記することなし

既往歴：H 9. 8 から SLE、ループス腎炎の治療継続

H11年虫垂切除術

現病歴：

H17. 3. 14、夜間頻尿と残尿感を訴えて当科受診。前立腺に結節を触知した。腹部超音波検査で両側腎の高度な萎縮と前立腺右葉に低エコー域を認めた。また、血清クレアチニン (Creat) は、8.8mg/dl に上昇していた。H17. 4. 6、慢性腎不全の診断および前立腺癌の疑いで入院となった。

入院時現症：

身長 171.2cm、BMI 23.2。

鼻出血と下腿浮腫を認めた。直腸診で前立腺右葉にうずら卵大の石様硬の結節を触知した。

入院時検査成績：

血 算：WBC 6,000/ μ l、RBC 229×10^4 / μ l、Hb 7.1 g/dl、Ht 21.6%、Plt 33.1×10^4 / μ l

血液生化学：

Na 136.0mEq/l、K 4.1mEq/l、Cl 104.0mEq/l、Ca 8.3mg/dl、BUN 132.6mg/dl、

Creat 11.6mg/dl、TP 5.6 g/dl、A/G 1.5、Tbil 0.2mg/dl、GOT 13.0IU/l、GPT 19.0IU/l、LDH 194.0IU/l

尿検査：

尿比重 1.010、pH 5.5、蛋白 2+、糖 1+、潜血 1+、RBC 5-9/HPF、WBC 1-4/HPF
前立腺特異抗原 (PSA) 37.3ng/ml (基準値<4.0ng/ml)、抗核抗体 正常範囲内、血清補体 (CH50)正常値

SLE の治療経過：

SLE 発症後、プレドニゾロン、ミゾリビン (ブレディニンTM)、ワルファリンカリウム (ワーファリンTM)、シクロホスファミド (エンドキサンTM)、シクロスポリン (ネオーラルTM) が使用された。しかし、血清 Creat は徐々に増加し、平成17. 4 慢性腎不全となった。その後これらの薬剤はすべて中止された (図1)。なお、シクロホスファミドの総投与量は31.0gであった。

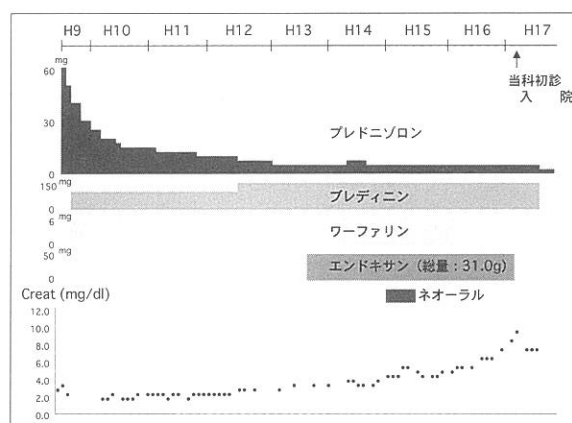


図1. SLE の治療経過

腹部超音波所見：

両側の腎は高度に萎縮していた。前立腺はいびつに腫大し、前立腺体積は34.5mlと推計された。前立腺右葉には低エコー領域が認められた (図2)。

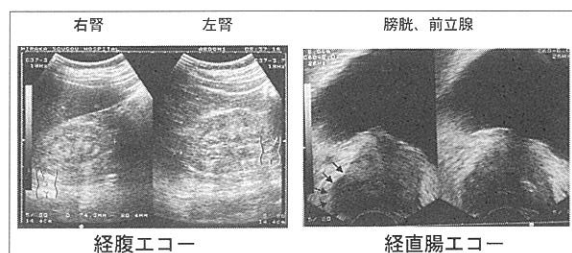


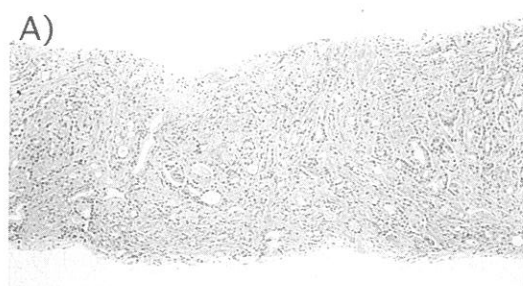
図2. 超音波検査

両側の腎は萎縮し、前立腺右葉に低エコー領域を認める。

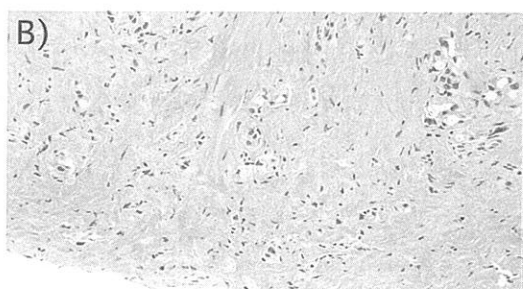
経直腸超音波ガイド下前立腺生検：

系統的に10カ所の組織生検を行い、9カ所に前立腺癌を認めた。未分化腺癌>中分化腺癌かつ Gleason Score 5+3であった。腺癌細胞には軽度細胞変性があり、間質には瘢痕組織が目

立つことから、SLE 治療薬による組織学的変化が示唆された (図 3)。



A) x100倍。Gleason grade 3 (切片右辺) と Gleason grade 5 (切片左辺) が認められる。



B) x200倍。間質の癒痕化と細胞変性が認められる。

図 3. 前立腺生検組織学的所見

骨盤 CT と骨シンチグラフィ：

骨盤リンパ節転移、および骨転移は認められなかった。

治療経過：

慢性腎不全に対して週 3 回の 1 回 3 時間の血液透析を開始した。前立腺癌は局所進行癌 (T3aN0M0) と判定された。患者本人が低侵襲治療かつ性機能温存を望んだことから、放射線治療 (体外照射 70Gy) と抗アンドロゲン剤内服 (ピカルタミド 80mg/day) の併用療法を行った。治療開始 7 ヶ月後、PSA は 0.5ng/ml に減少し、前立腺体積は 18.0ml (治療前値の 52.2%) に縮小し、新病変を認めていない (図 4)。

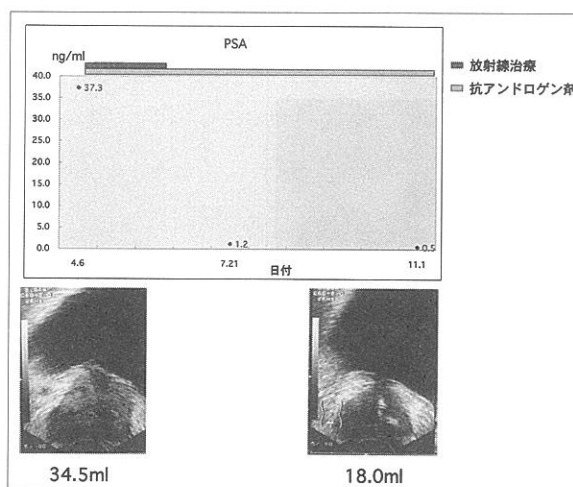


図 4. 前立腺癌の治療経過
放射線外照射とホルモン治療により PSA の低下と前立腺体積の減少が認められる。

<考察>

前立腺癌の大部分は腺癌であり、前立腺の腺上皮から発生する。顕微鏡レベルの組織学的前立腺癌は若年男性にすでにみられ、その頻度は30歳代で27%、80歳代で60~70%と年齢とともに増加する⁴⁾。しかし、全例が臨床的な問題に発展するわけではなく、組織学的前立腺癌の少数例が浸潤性限局性前立腺癌へ進行すると考えられている⁴⁾。

SLE は自己免疫疾患であるが、悪性腫瘍との関連が指摘されてきた。しかし、SLE 患者に頻度の高い悪性腫瘍は血液・リンパ系腫瘍とされており、固形癌とくに前立腺癌と SLE の関連は不明であった。2005年米国の SLE 患者9,547例を対象とした大規模なコホート研究結果が発表された。それによると SLE の全悪性腫瘍に対する罹患リスクは1.15倍 (95%信頼区間1.05-1.27) で、腫瘍別の罹患リスクは non-Hodgkin リンパ腫が3.65倍、肺癌1.37倍、肝細胞癌2.6倍といずれも有意に高いものの、前立腺癌は0.72倍で有意な罹患リスクは認められなかった (表1)²⁾。SLE が悪性腫瘍の発生に関与する原因として、SLE の遺伝学的背景、生活習慣 (喫煙、肥満)、治療薬として用いられるシクロフォスファミド、プレドニゾロン、その他の免疫抑制剤、ウイルス感染、さらにシェーグレン症候群など悪性疾患と関連のある他疾患を合併することなど多くの要因が指摘されている³⁾。したがって、コホート集団として SLE と前立腺癌に関連は認められなかったとはいえ、前記中の特定の要因が前立腺癌罹患リスクに関連する可能性を否定できないことから、さらなる検討が必要と思われた。

表1. SLE 患者における悪性腫瘍

| カナダと米国のコホート研究 (対象 9,547例) | | |
|---------------------------|-------|-----------|
| 悪性腫瘍 | 罹患リスク | 95%信頼区間 |
| 全悪性腫瘍 | 1.15 | 1.05-1.27 |
| Non-Hodgkinリンパ腫 | 3.64 | 2.63-4.93 |
| 肺癌 | 1.37 | 1.05-1.76 |
| 肝細胞癌 | 2.60 | 1.25-4.78 |
| 前立腺癌 | 0.72 | 0.31-1.43 |

Bernatsky S et al. Arthritis Rheum 2005より改題

なかでもシクロフォスファミドは、その DNA 傷害性と免疫抑制作用から発がん性が指摘されてきた。本剤が前立腺発癌へ関与するかどうか興味を持たれる。文献的にはシクロフォスファミドにより誘発される腫瘍は血液腫瘍が多く、固形癌では膀胱癌、骨肉腫、肺癌などが知られている⁵⁾。しかし、前立腺癌に関してはリンホーマに対するシクロフォスファミドを含む多剤併用化学療法後に1例の前立腺癌が見いだされているのみで⁶⁾、本剤と前立腺の発癌リスクに言及する報告は著者らの検索しえた範囲ではみあたらなかった。50歳以上の男性を対象とする前立腺癌検診では1%前後に前立腺が発見されることを考えれば⁷⁾、前述の報告の結果は、前立腺癌が単に検討対象になっていなかったことを示すもので、シクロフォスファミドと前立腺癌の関連を否定する証拠にはならないと思われる。近年、白血病に対する抗癌剤 Cladribine 投与後では、他の固形癌より前立腺癌の発症がもっとも多かったと報告されていることから⁸⁾、シクロフォスファミドと前立腺発癌の関連についてもあらためて検討されて良いと考えられた。

シクロフォスファミドによる発癌には容量依存性が認められている。たとえば、膀胱癌の発癌リスクは本剤の総投与量が20 g 未満で2.4倍、20~49 g で6.0倍、さらに50 g 以上で14.5倍に増加するとされ、放射線治療の併用はこの発癌リスクをさらに高めると報告された⁹⁾。本例では31.0 g のシクロフォスファミドが投与されかつ、前立腺に70Gy の放射線が照射されている。照射範囲に膀胱の一部が含まれることから、今後膀胱癌の発症に十分な注意が必要と考えられた。

前立腺癌の治療は慢性腎不全で透析療法を受けている患者であっても、腎健常者と同様の治療オプションが可能とされている^{10,11)}。本例と同じT 3 前立腺癌の5年生存率60~80%は血液透析の5年生存率59.7%より長い¹²⁾。このことに鑑み米国では腎移植を想定し積極的に前立腺全摘除術を勧めている¹¹⁾。しかし、本邦では透析患者の手術リスク、原疾患、抗凝固剤の使用、乏尿・無尿、腎移植の少なさを考慮し、手術以外の方法が選択されることが多い¹⁰⁾。

本例の前立腺癌組織には細胞変性と間質の癒痕化がみられ、SLE 治療との関連が示唆された。シクロホスファミドとプレドニゾロンには前立腺癌に対する抗腫瘍効果があることから¹³⁾、本例に投与されたこれら2剤が前立腺の組織学的変化を惹起したと推定される。このことは同時に本例の前立腺癌はSLE の発症(38歳)の前からの存在したことを示唆する。いっぽう慢性腎不全は前立腺癌の発症には関与しなかったといえよう。また、本例において排尿症状の訴えがあったことは前記2剤に対して前立腺癌細胞が抵抗性を獲得し、進行したことを意味する。このような前立腺癌は不良な転帰をとりやすい。本例では放射線治療と抗アンドロゲン剤の併用を行い、順調にPSA の低下をみているが、今後新鮮例とはことなる治療経過をとる可能性が否定できないため厳重な観察が必要であろう。

<結論>

SLE による慢性腎不全に合併した若年発症の前立腺癌の1例を報告した。SLE は悪性腫瘍の発症リスクを増加させるが、前立腺癌の発症への関連性は低いと考えられた。SLE 治療薬(シクロフォスファミド、プレドニゾロン)は前立腺癌の組織学的変性を惹起した。本例では前立腺癌に対し放射線療法と抗アンドロゲン剤の併用療法を行い良い治療効果が得られたが、今後シクロフォスファミドと放射線による膀胱癌(二次発癌)の発症に注意が必要である。

文 献

- 1) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association: Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 12: 46-61, 2005.
- 2) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR, Petri M, Edworthy S, Barr S, Gordon C, Bae SC, Sibley J, Isenberg D, Rahman A, Aranow C, Dooley MA, Steinsson K, Nived O, Sturfelt G, Alarcon G, Senecal JL, Zimmer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Ramsey-

-
- Goldman R, Clarke A: An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52:1481-1490, 2005.
- 3) Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A: Exploring the links between systemic lupus erythematosus and cancer. *Rheum Dis Clin N Am* 31: 387-402, 2005.
 - 4) Reiter RE, deKernion JB: Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer, *Campbell's Urology* 8th ed (Walsh PC ed.), P3003-3023, Saunders, Philadelphia, 2002.
 - 5) Travis LB: Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 41: 323-333, 2002.
 - 6) Barista I, Cabanillas F, Romaguera JE, Khouri IF, Yang Y, Smith TL, Strom SS, Medeiros LJ, Hagemester FB: Is there an increased rate of additional malignancies in patients with mantle cell lymphoma? *Ann Oncol* 13: 318-322, 2002.
 - 7) 伊藤一人、山本 巧、久保田裕、山中英壽：前立腺集団検診、前立腺癌の診断と治療－最新の研究動向－、P 365-368、日本臨床社、大阪、2000
 - 8) Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92: 1918-1926, 1998.
 - 9) Trabvis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, Gospodarowicz MK, Wacholder S, Inskip PD, Tucker MA, Boice JD Jr: Bladder and Kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 87: 524530, 1995.
 - 10) 沼田 明：透析患者における前立腺癌－治療法の選択－、*泌尿器外科* 18: 29-35、2005.
 - 11) Secin FP, Carver B, Kattan MW, Eastham JA: Current recommendations for delaying renal transplantation after localized prostate cancer treatment: Are they still appropriate? *Transplantation* 78: 710-712, 2004.
 - 12) 日本透析医学会統計調査委員会：導入後1年・5年・10年・15年生存率の推移、図説わが国の慢性透析療法の現況（2002年12月31日現在）（日本透析医学会編）、P 22、日本透析学会ホームページ (<http://www.jsdt.or.jp/overview/index2003.html>)、2005.
 - 13) Andersson L, Edsmyr F, Esposti PL, Hedlund PO, Ronstrom L: Cyclophosphamideprednisolone therapy in advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 55: 169-171, 1980.