前立腺癌の Honvan 療法中にみられた異常出血例

京都府立医科大学皮膚泌尿器科教室
(主任: 岩下健三教授)

小 田 完 五
上 田 恵 一
東 登 伎 雄

AN UNUSUAL BLEEDING IN THE COURSE OF HONVAN THERAPY OF PROSTATIC CANCER: REPORT OF A CASE

Kango Oda, Keiichi Ueda and Tokio Higashi

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University
of Medicine (Director: Prof. K. Iwashita)

The bleeding due to honvan therapy is an extremely rare side effect, and the following case is the third report following Schwerdtfeger's and Balogh's case.

S.O., a 58-year-old man. For 2 years the patient suffered from prostatic cancer and bone metastasis. Following castration, the injection of honvan was given the patient for the period from May 2, 1961 through May 26, 1962 in the following manners;

the 1st course 250 mg per day 20 times,
the 2nd course 250 mg per day 15 times,
the 3rd course 250 mg per week 12 times.

Each course brought a good effect and the size of prostate was reduced. Besides complaints around his loin and chest became less and less, and the serum acid phosphatase, which had been high in the early stage (2.55 BL units), finally returned to the normal level.

Five months after the above injection, the patient started to complain about a mild pain in the regions, and the level of the serum acid phosphatase rose slightly again (0.80 BL units). In the 4th course, honvan 250 mg per day was injected 20 times intravenously from Oct. 15, 1962. This course however did not bring any decrease to the level of acid phosphatase (1.16 BL units). On the next day (Nov. 15, 1962) after the last injection gingival bleeding and purpura on the dorsum of his right hand appeared.

The laboratory findings were as follows; erythrocyte 426×10^4 , hemoglobin 13.3 g/dl, hematocrit 43%, thrombocyte 392×10^3 , leucocyte 13800 with 35% band neutrophils, 46% segmented neutrophils, 0% eosinophils, 13% lymphocytes, 6% monocytes and toxic granule of leucocyte, TTT 6.6, Kunkel 20.0, bleeding time 2 min., coagulation time 11 min.-18 min., Rumpel-Leede (—), serum plasmin index 7 min. and 30 sec., and blood pressure 120/85 mmHg.

Because of the insisting high level of serum acid phosphatase (2.29 BL units), while remission of bleeding was brought without having any treatment after 3 weeks of the symptoms, the 5th course of injection was given him from Dec. 7 as follows; drip infusion of honvan 500 mg every other day 6 times. On the last day (Dec. 19) of the above injection, the bleeding at the point where the needle was inserted and the gingival bleedig started, and the former continued for 2 days, in spite of medical treatment to stop it. On Dec. 21 the patient started to vomit and came into the conditions of mist vision, and repeated the drawing of deep breaths which was followed by come. And then he was exhausted about 5 hours later.

The patients experienced episodes of bleeding mostly in the form of hypodermal or gingival bleeding. The symptom was reversible and a remission was brought in all cases but the 2nd episode of ours that drove the patient to death under the symptoms suspicious of intracranial bleeding. The Schwerdtfeger theory that toxic substances from destroyed tissue of prostatic cancer and metastasis injure liver and blood vessel and increase the bleeding tendency is generally accepted.

Honvan (Diethylstilbestrol Diphosphate) は組織中の Phosphatase (以下 Pase と略す) の存在の下に始めて活性 Estrogen に分解遊離され、一般の抗男性ホルモン療法としての作用をあらわすと共に、局所的に細胞阻止的に働らくと考えられている点で、他の合成あるいは天然 Estrogen とは異つた作用機序をもっている。副作用の点でも他の Estrogen に比べはるかに少いことが一般に認められている。然し注射後肛門会陰部あるいは遠隔転移巣部における一過性の灼熱痒痒は殆んど全例に経験するところで、必発ではないが悪心、嘔吐、食思不振、乳房の変化、性慾の減退等もあらわれ、黄疸、蛋白尿ショックの出現を報告しているものもある。更に極めて稀な合併症として異常出血を来したという報告は Schwerdtfeger (1954) 及び Balogh (1960) の 2 例に過ぎない。これら症例の概略を示すと第 1 表の如くである。

最近われわれはこの両人が報告しているような症例に遭遇したのでその臨床経過の概要を述べ、2～3 文献的考察を加えてみたい。

症 例

岡村某。男子。[redacted]

家族歴に特記事項なし。1920 年肋膜炎。1960 年秋頃から腰部及び胸部の疼痛、全身倦怠感、体重の減少を訴

え、1961 年 4 月 18 日受診。

当時羸瘦貧血を認め、前立腺は表面や凹凸あり、硬く、鳩卵大に腫大し、右葉は移動性を欠いていた。臨床検査成績は第 2 表の如くて、赤血球数 368×10^4 、Hb 量 10.8 g/dl、Ht 値 32.5%、栓球数 370×10^3 、白血球数 4900、白血球分類：桿球 31%、分節球 43%、好酸球 0%、好塩基球 0%、淋巴球 18%、単球 8%。尿：蛋白 (—)、糖 (—)、ウロビリノーゲン (正常)。TTT 1.4 単位、Kunkel 5.7 単位。アルカリ Pase 値 7.8 B.L. 単位 (正常値 0.8～2.9)、酸 Pase 値 2.55 B.L. 単位 (正常値 0.01～0.68)。X 線学的に胸椎に破骨性変化を認めた。前立腺癌及び骨転移と診断。

両側除睾術 (25/IV) につづいて Honvan 第 1 クール 250mg/日×20 回 (2/V～21/V) 投与後腰痛、胸痛、食慾不振などの自覚症は漸次消退し、前立腺触診所見も亦改善され、酸 Pase 値は正常 0.34 BL 単位 (24/V) となった。退院後他医によりロパール 5 万単位×10 回 (12/VI～3/VII) の注射を受けており、酸 Pase 値は 0.11 BL 単位 (28/VII) に下降し経過は良好であつた。

IX 月頃から再び腰痛があらわれ。酸 Pase 値は 0.87 B.L. 単位 (7/IX) — 0.93 B.L. 単位 (4/XI) に上昇、よつて Honvan 第 2 クール 250mg/日×10 回 (25/X～7/XI)、

Table I.

Auther & Date	Age	Site & Findings of Metastasis	Treatment			
			Honvan		Other Estrogens	Castration
			Duration	Dosage		
Schwerdtfeger (1954)	68	pain in back & trunk, increased PAS-ase	less than 2 mos.	250mg×4 250mg×4	(+)	(+)
	?	disseminated metastasis	12 dys	3250mg	(—)	(—)
	68	pelvis, increased SAP-ase	less than 1 yr.	250mg×6	(+)	/
Balogh (1960)	74	lung, liver, hilar lymph nodules, rt. adrenal & penis, increased SAP-ase	6 dys.	6000mg	(—)	(+)
Oda et al (1963)	58	spine, pain in chest, loin & spine, increased SAP-ase	1 yr. 1 mo.	1. 250mg×20 2. 250mg×15 3. 250mg×12	(+)	(+)
			25 dys.	4. 250mg×20		
			13 dys.	5. 500mg×6		

250mg/日×5回(24/XI~29/XI),同第3クール 250mg/週×12回(1962年12/Ⅲ~26/V)と Hexestrol 12mg/日(1961年25/X~15/XII, 1962年11/I~31/V)とを併用。酸Pase値は正常値0.57 BL 単位(19/II)となり, 自覚症も小康を得た。

Hexestrol 6 mg/日(8/VI~15/XI)に減量して観察中三度酸Pase値の上昇0.80 BL 単位(1/X)と腰部大腿の倦怠感(6/X)を来した。よつて Honvan 第4クール 250mg/日×20回(15/X~13/XI)を実施したにもかかわらず酸Pase値は1.16 BL 単位(8/XI)と更に高値を示し, Honvan 15回終了後(5/XI)頃から盗汗全身倦怠があらわれ, 20回終了翌日(14/XI)齒齦出血と右手背に腫脹を伴う鷲卵大紫斑を来した。

体格中等稍々羸瘦し, 可視粘膜は稍々貧血性であつたが黄疸色ではなかつた。胸腹部内景にも異常はなかつた。恥骨部に圧痛(+)。外性器に異常を認めず, 前立腺は縮少し, 硬度軟。右手関節より手背にわたり鷲卵大紫青色の出血斑があり全体にやや腫脹し圧痛(-)。X線学的に胸椎に破壊像を認めた。赤血球 426×10^4 , Hb-量 13.3 g/dl, Ht 値43.0%, 栓球数 392×10^3 。白血球数 13800, 白血球分類: 桿球35%, 分節球46.2%, 好酸球 0%, 好塩基球 0%, 淋巴球13%, 単球 6%。中毒性顆

粒(+)。尿: 清澄, 蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン(正常)。TTT 6.6単位, Kunkel 20.0単位。血沈中等値 7.6。血圧 120/85mmHg。(以上17/XI), 出血時間2分。凝固時間開始11分, 終了18分。Rumpel-Leede(-)。血清プラスミン値 7分30秒(岡本氏SK法)。(以上20/XI)。XI月14日以後 Honvan を中止。XI月18日入院後38°C台の弛張熱に対し抗生物質を使用, 5日目平熱, 気分爽快となつた。XII月3日紫斑は全く消失した。

一方酸Pase値は更に上昇し, 2.29 BL 単位(3/XII)を示したので, 第5クール 500mg/2日×6回(7/XII~19/XII)点滴静注を実施。その間第5回翌日(18/XII)から腰痛大腿部の自発痛を来した他著変はなかつた。第6回(19/XII)注射後抜針部位からの持続的な出血はトロンボゲン, アドナ各1本の注射にもかかわらず漸次多量となつたので圧迫包帯を施行。翌朝(20/XII)になつてようやく止血をみたが, 長時間の圧迫のため肘窩より末梢部に腫脹を来した。なお同時頃から齒齦出血も認められた。脈搏80, 緊張良好。血圧 135/85mmHg。出血時間, 1時間以上, 凝固時間開始 6分, 終了19分。Rumpel-Leede(+)。21/XII早朝再び肘窩注射部位及び耳介穿刺部位からの出血を来した。顔面蒼白, 体温37.6°C, 脈搏 96, 緊張良好。血圧 130/85mmHg。食欲はなかつたが朝

Sites of Bleeding	Laboratory Findings		Follow-up
	Hematolog. Examination	Liver Function	
purpura on lt. upper extremity, rt. axilar region & upper thighs	prothrombin time: over 3 hrs. Rumpel-Leede (+)	TTT (++) Takata (-) Weltman (6)	died (increased SAP-ase) 2 mos. after
(-)	prolongated prothrombin time	/	remission
(-)	prothrombin time : 16-20 min.	/	remission
hematoma at the point of injection, purpura on upper arms, urethrrhagia	toxic granule of leucocyte, prothrombin time (Quick) 85% Rumpel-Leede (-)	liver function : normal, liver: 2 finger breadths palpable, cholecystectomy a few years ago	died (of pyelonephritis) 3 mos. after remission
(-)	/	normal	/
purpura on dorsum of hands, gingival bleeding	bleeding time: 2 min., coagulation time. 11-18 min., Rumpel-Leede (-)	TTT (6.6) Kunkel (20.0)	remission
gingival bleeding, hemorrhagia at the point of injection, intracranial bleeding(?)	bleeding time: over 1hr., coagulation time: 16-19 min., Rumpel-Leede (+)		died (of intracranial bleeding)

Table 2.

Date	Apr. 18, 1961	Dec. 4, 1961	Feb. 26, 1962	Nov. 17, 1962	Nov. 20, 1962	Dec. 13, 1962	Dec. 20 1962
Laboratory Findings							
Erythrocyte (10 ⁴)	368	438	449	426		425	
Hb (g/dl)	10.8	14.4	14.4	13.3		13.5	
Ht (%)	32.5	42.5	46.3	43.0		39.0	
Thrombocyte (10 ³)	370			392		276	
Leucocyte	4900	4430	4650	13800		12700	
Classification of leucocyte (%)							
neutrophil band segmented	31	22	13	35	49		
eosinophil	43	51	56	46	20		
basophil	0	0	0	0	0		
lymphocyte	0	1	0	0	0		
monocyte	18	26	28	13	28		
toxic granule	8	0	3	6	2		
(+)				(+)			
Liver function							
TTT	1.4	3.1		6.6		7.1	
Kunkel	5.7	12.8		20.0		18.6	
Alk. Pase (BL unit)	7.8	5.7	4.5	6.5		5.8	
Ac. P-ase (BL unit)	2.55	0.93	0.57 (Feb 19)	1.16 (Nov. 8)		2.29 (Dec. 3)	
Bleeding time (min.)					2		over 60
Coagulation time (min)					11—18		16—19
Rumpel-Leede					(—)		(+)
Serum plasmin level (min) (SK method)					7.5		
BSR (mm in one hr)					7.6		
Blood pressure (mmHg)					120/85		135/85

Fig. 1

食としてミルク1本，バナナ1本，パン1片を摂取．1時間後から嘔気，嘔吐数回あり，同時に“目がかすんで来た”と霧視を訴え，整頻脈，血圧 110/90mmHg．応答は正確．輸血 200cc，止血剤の投与，酸素吸入の実施．午後1時意識不明となり昏睡状態におち入った．頻脈，

緊張良好，呼吸は深く大，瞳孔は散大し対光反射は微弱．左上膊に軽度の麻痺様症状を来した．30分後一般状態は急激に悪化し，口唇はチアノーゼを呈し，脈搏の触知は殆んど不能，呼吸は浅薄，瞳孔は散大し対光反射は極く微弱となった．対症療法の効なく午後2時10分死

亡。

以上の経過中における2～3臨床検査成績を第2表に、治療と酸 Pase 値の消長との関係を第1図に示した。

総括と考按

本例は除瘤術後1年8カ月間にわたり Honvan 5クールと第1クール(5000mg)後ロパールの注射、第2クール(3250mg)～第4クールの間 Hexestrol 内服の併用を受け、第3クール(3000mg)までクール毎に自他覚的所見の顕著な改善と再発とをくり返していたが、第4クール 250mg/日×20回(5000mg)後と第5クール 500mg/2日×6回(3,000 mg)後の2回にわたって異常出血を来した骨転移を有する前立腺癌症例である。初回の出血はクール中に発症し特別の治療を行わずに Honvan と Hexestrol の中止によつて消失しており、2回目の発症は前回クール中止3週間からの Honvan のみによる再クールに引きつづいていることから Honvan 投与による副作用であることは疑う余地はない。

Schwerdtfeger 例は最初4日間に1,000 mg、若干の間隔の後4日間に1,000 mg計2,000 mgが、正確な記載を欠くが、約1～2カ月間に投与されておりその最終回前日から、又 Balogh 例は1日1,000 mg 6日間連続静注後計6,000 mg第7日目に夫々臨床症状をあらわしている。自験例を含めて何れの場合でも投与量は従来日常使用している量に比べ決して大量ではない。

紫斑は3例に共通した臨床局所々見て上腕手関節部手掌手背に好発している。注射部位又は試験穿刺部位からの顕著な出血傾向が Balogh 及び自験例に、尿道出血が Balogh 例に、歯齦出血が自験例に認められる。Schwerdtfeger は最初の1,000 mg注射後悪心嘔吐を来し、これは投与を中止して数日後に消退しており、局所症状を呈した第2回目の1,000 mg後は特に全身症状を来さなかつたと述べ、Balogh は全身症状にはふれていない。自験例では第1回発症数日前から全身倦怠と盗汗を訴えており、第2回発症数日前から腰痛全身倦怠があり、発症後は脳内出血の結果と考えられる昏睡状態、発熱、視力減退等があらわれた。従つて出血は皮膚粘膜を主とし、時に重篤な場合は脳内出血のこともあり、全身倦怠盗汗が前駆することもあるが、重要臓器への出血のない限り全身状態は大して犯されないようである。

この異常出血の発現機序については Schwerdtfeger は広範な転移果を有する前立腺癌の Honvan 療法による腫瘍組織の破壊産物が重篤な中毒症状を招来することを

強調し、毛細血管障害に基く悪液質の徴候として Rumpel-Leede が陽性となり、又一方肝機能障害を起してプロトロンビン時間の延長することをあげている。Balogh は Rumpel-Leede が陰性であつたことから毛細血管の障害を否定しているとはいえ、白血球に中毒性顆粒のみられた点から Schwerdtfeger の中毒説を手本に説明を試みている。即ち彼の例で肝機能検査成績が正常であつたとはいえ、かつて胆嚢切除術を受けた既往からおそらく何らかの肝障害を来していたであろうことが考えられ、実際に肝を2横指触れたと補足して、原発巣は勿論肺肝その他の広範な転移果から大量の腫瘍組織破壊産物が遊離して肝及び骨髓を障害して、異常出血を来すようになったものであると。

ひるがえつて自験例をみるに臨床所見から前立腺癌の診断に疑う余地はなく、胸椎骨X線像酸フォスファターゼ値などから、広範な転移果の存在は明らかである。又以前正常であつた肝機能検査成績は Honvan 療法中異常出血をみるようになってからは異常を示し、Rumpel-Leede は陽性、出血時間凝固時間は著明に延長し、白血球に中毒性顆粒を認めているところから Schwerdtfeger の説に習つて全く同様の説明が可能である。

なお Honvan 療法中惹起されたと推定される肝障害例の報告は他にもみられるが、これらの症例では出血傾向は認められていない。Klosterhalfen はこのような肝障害を Honvan 自身による副作用とみなし、Schwerdtfeger 例等にもみられる肝障害と区別している。

診断は広範な転移果を有する前立腺癌患者の Honvan 療法中に発現する皮膚並に粘膜の異常出血によつて推測することが出来、出血時間凝固時間の延長、毛細血管透過性の亢進、療法の中止による症状の改善などから容易である。他の原因による中毒、骨髓疾患、血液疾患、出血性素因などが鑑別の対象となる他、最近注目されている問題として前立腺癌の出血傾向と線溶現象との関係がある。Tagnon らは広範な転移を有する前立腺癌症例に経験された鼻出血であるが、この出血性素因が前立腺組織の蛋白溶解酵素に起因し、Honvan の投与によつて抑制され、男性ホルモンによつて再び出血をみたと報告している。Bredt も亦前立腺癌例にみられた線溶現象による皮下、歯齦、鼻、腸出血などの出血症候群が Honvan 投与により抑制し得られたことを述べている。自験例の出血が彼らのいう線溶現象とは無関係であることは、Honvan 投与によつて発症しており、その中止によつて治癒したこと、並に血清プラスミン値が正常であつたことによつて明らかである。

Schwerdtfeger は広範な転移を有する他の2例(第1表)において、臨床症状はあらわれなかつたが、第1例は12日間に3250mg投与後プロトロンビン時間は測定不可能なまでに延長し、第2例は6500mg投与後出血凝固時間に異常を来し、何れも投与中止により検査成績の改善がみられたことから、この出血が可逆性変化であると述べ、Balogh 例及び自験例初回目にあつては特殊の治療を必要とせず、Honvan 投与中止のみで症状は消退している。Schwerdtfeger 例は投与中止後2ヵ月目に死亡し、死因について明瞭な記載はないが、酸 Pase 値の上昇を記録してある点からおそらく癌による死亡と推察される。又 Balogh 例の死因は剖検の結果腎盂腎炎であつたことが確められてあるところから、Honvan 副作用による異常出血の予後は決して不良ではない。ただ自験例第2回目は発熱、嘔吐、視力障害を前駆症状とし、突然意識不明となり昏睡状態におちいり、呼吸は深く大となり、瞳孔は散大し対光反射は微弱で、呼吸は漸次浅弱となり死に到つたという死亡時の臨床記録から、脳内出血が死因に擬せられる公算が最も大きい。Honvan の副作用による異常出血はこのように重要臓器への可能性もあつて不幸の転帰をとることも否定出来ない。要するに広範な転移を有する前立腺癌の Honvan 療法に際しては、このような異常出血が極く稀ではあるが経験されることを念頭において、治療中に増悪する全身倦怠盗汗等の前駆症状もさることながら、出血時間凝固時間等の測定によつて発症を未然に予知するよう心がけねばならぬ。万

一発症したとしても発症と同時に療法を中止するならば、何らの処置を施す必要はなく恢復に向うが、急激で重要臓器に出血した際不幸の転帰をとることもある。

結 語

56才、転移を有する前立腺癌例で、Honvan 療法中あらわれた齒齦出血、手背手掌の紫斑が投薬中止によつて一たん治癒したが、再度の療法によつて再び顕著な出血傾向を来しついに死の転帰をとつた稀有症例の経過の概要を述べた。同様の報告は欧米の文献に2例をみるのみで、本邦では最初のものである。

本論文の要旨は昭和38年5月11日、第22回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

稿を終るに臨み、御校閲を賜つた恩師岩下健三教授に満腔の謝意を表します。

文 献

- 1) Balogh, J.: Zschr. Urol., 53, 505, 1960.
- 2) Bredt, J.: Zschr. Blut., 8, 22, 1962.
- 3) Druckrey, H. und S. Raabe: Klin. Wschr., 30, 882, 1952.
- 4) 金沢稔他: N. Honvan 文献集, 1, 1956.
- 5) Klosterhalfen, H.: Zschr. Urol., 52, 354, 1959.
- 6) Schwerdtfeger, K.: Med. Klin., 49, 1290, 1954.
- 7) Tagnon, H.J., Schulman, Ph., Whitmore, W.F. & Leone, L.: Am. J. Med., 15, 875, 1953.
- 8) 山本弘他: 臨床皮泌, 12, 83, 1958.

(昭和38年11月8日受付)