前立腺癌の内分泌療法中に発生した非ウイルス性肝細胞癌の2例

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦)

長谷川雄一 富田 雅之 浅野 晃司 長谷川倫男
池本 庸 小野寺昭一 大石 幸彦

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器肝臓内科

石 川 智 久

PRIMARY, NONVIRAL, HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER TREATED BY HORMONE THERAPY : 2 CASE REPORTS

Yuichi Hasegawa¹⁾, Masayuki Tomita¹⁾, Koji Asano¹⁾,
Norio Hasegawa¹⁾, Isao Ikemoto¹⁾, Shoichi Onodera¹⁾
Yukihiko Ohishi¹⁾ and Tomohisa Ishikawa²⁾

¹⁾Department of Urology, Jikei University
School of Medicine, Tokyo, Japan

²⁾Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Internal medicine, Jikei University
School of Medicine, Tokyo, Japan

We studied two cases of primary, hepatocellular carcinoma (HCC) that occurred following hormone therapy (estrogen therapy in one case and total androgen blockade therapy in another) for stage D2 prostate cancer. Prostate cancer is considered to be hormone-dependent, and androgens appear to be important hormonal factors. However, hepatocellular carcinoma has been shown to have both estrogen and androgen receptors, suggesting that this may be dependent on estrogen or androgen. Reported here are two unique cases of hepatocellular carcinoma in patients with prostate cancer; the pathogenesis of HCC in these patients was suspected to be related to diethylstilbestrol (DES) therapy and antiandrogen therapy for their prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hepatocellular carcinoma, hormone therapy

要旨: 本邦での肝細胞癌は約95%が肝炎ウイルスの持続感染に起因したものであり、非ウイルス性の肝細胞癌は稀である。今回我々は前立腺癌の内分泌療法との因果関係が疑われる肝炎ウイルス関連マーカー陰性肝細胞癌の2例を経験したので報告する。症例1: 64歳男性。低分化前立腺癌 stage D2 (初診時 PSA 1,190ng/ml)。骨転移症状を認めたため diethylstilbestrol diphosphate (以下 DES-DP と略す) 内服を開始。約4年間の DES-DP 内服後、PSA 値が徐々に上昇してきた。PSA 値が上昇を開始した1年後、画像診断にて肝に腫瘤を認め転移と判断。Cisplatin および etoposide による全身化学療法を施行するも治療開始約6年で癌死。剖検にて前立腺癌の広範な局所浸潤と骨転移を認めたが、小児頭大の肝腫瘤のみは原発性肝細胞癌であった。症例2: 74歳男性。中分化前立腺癌 stage D2 (初診時 PSA 48ng/ml)。LH-RH analogue および flutamide による TAB を施行。治療開始約1年後より PSA の再上昇を認めた。flutamide から bicalutamide に変更し経過観察したが、やがて PSA はさらに上昇し骨転移および肝腫瘤は増悪した。肝生検を施行したところ病理結果は原発性肝細胞癌であった。これら2例はいずれも肝炎ウイルス感染の既往が証明されず、進行した前立腺癌に対するホルモン療法の長い既往がある点で示唆に富むと考え報告した。

キーワード：前立腺癌，肝細胞癌，ホルモン療法

緒 言

前立腺癌に対するホルモン療法には多くの副作用が知られているが，antiandrogen や estrogen 製剤は肝機能障害もまた重要な副作用の1つである。ただ，これらの薬剤が肝細胞癌を誘導するかどうかを検討した報告はみられない。今回我々は前立腺癌に対し，estrogen または total androgen blockade (以下 TAB) 療法を施行中にホルモン抵抗性となって原疾患が進行する一方で，原発性肝細胞癌を併発した2症例を経験したが，これら2例の肝細胞癌症例はいずれもウイルス感染の先行が確認されず，肝細胞癌発生と前立腺癌に対するホルモン治療との関連に興味を持たれたので報告する。

症 例

症例1：64歳 男性。

既往歴：肺結核，右腎結石。輸血歴なし。

嗜好歴：大量飲酒歴なし。喫煙歴不明。

家族歴：父，母ともに肺癌。

主訴：前立腺癌加療。

現病歴：1989年8月頃より腰背部痛出現し近医受診。精査にてPSAが546ng/mlを示し前立腺癌が疑われた。同年11月27日に前立腺針生検を施行され，低分化型前立腺癌と診断。同年12月11日に加療目的に当科紹介。

治療経過：当科初診時のPSAは1,190ng/ml (マーカーキットF)。画像診断上，骨転移を認め前立腺癌 stage D2と診断。骨転移による腰背部痛と考えDES-DP 300 mg/dayの内服を開始。症状は徐々に軽快した。PSAはその後も減少を続け，1990年6月からはDES-DPを200mg/dayへ減量，さらに1年後からは100mg/dayへ減量した。1991年9月にPSAは1.5ng/mlの最低値になり，その後も同容量にて経過観察していた。しかし1994年4月よりPSA値の上昇を認め，leuporeline 3.75mgの追加投与およびDES-DPを300 mg/dayへ増量。1994年12月には骨シンチにて骨転移は進行し，DES-DPを中止しestramustine 140mg/dayへ変更した。1995年2月には血液所見にて肝機能障害を認めたため，腹部超音波検査を施行したところ肝に腫瘤を認めた。PSAの上昇と骨転移増悪の臨床所見より，肝腫瘤を前立腺癌の肝転移と診断。cisplatin および etoposide による全身化学療法を施行したが奏効せず，その後はprednisoloneの内服にて経過観察し

図1-a 症例1の剖検による肝の病理組織

た。しかしPSAはその後も上昇し骨転移と肝腫瘤は増悪と診断。治療開始約6年後の1995年11月4日に死亡した。剖検病理所見にて前立腺癌の広範な局所浸潤と骨転移を認めたが，小児頭大の肝腫瘤は高分化型原発性肝細胞癌で，背景肝に肝硬変，慢性肝炎，肝線維症等の肝病変を認めなかった(図1-a)。血清HBs抗原，血清HBc抗体，血清HCV抗体はいずれも陰性であった。

症例2：74歳 男性。

既往歴：糖尿病，高脂血症。輸血歴なし。

嗜好歴：大量飲酒歴なし。喫煙歴不明。

家族歴：特記事項なし。

主訴：肉眼的血尿，排尿困難。

現病歴：2000年3月7日，上記主訴にて当科初診。初診時のPSAは48ng/ml (Toso キット)。直腸診にて前立腺癌が疑われ，同年3月17日に前立腺針生検を施行。病理結果は中分化型前立腺癌，Gleason score 5+3=8であった。画像診断にて骨転移を有し前立腺癌 cT3 N0 M1 stage D2と診断。同年3月23日よりLH-RH analogue および flutamide によるTABを施行。治療開始約1年後の2001年3月よりPSAの再上昇を認め，腹部CTにて肝左葉外側区背側に low density area を認めた(図1-b)。血清HBs抗原，血清HBc抗体，血清HCV抗体はいずれも陰性で，血清AFP値も正常範囲内であった。2001年6月には2回目の上昇を認めた為，抗アンドロゲン剤によるwithdrawalを期待しflutamideを中止。一時PSAは下降したが同年9月には再上昇したためbicalutamideを追加し経

図 1-b 症例 2 の肝 CT

図 1-c 症例 2 の生検による肝の病理組織

過観察。2001 年 12 月に CT で肝腫瘍は増悪したが、骨シンチで骨転移は増悪を認めなかった。2002 年 1 月に Dynamic CT を施行したところ、肝腫瘍は限局性結節性過形成の疑いがあったが、肝スペクトルシンチで取り込みを認めなかった。そのため肝腫瘍を臨床上前立腺癌の肝転移と考えていたが、原発性肝細胞癌を完全に否定できず、除外診断のため肝生検を施行。病理結果は原発性高分化型肝細胞癌であり、背景に肝硬変や肝炎の像は認めなかった(図 1-c)。また免疫組織化学染色にて PSA、AFP ともに陰性であった。肝細胞癌に対して、当院消化器内科にて塞栓術を施行。さらに精査の過程で進行性胃癌が発見されるも、本人と家族の希望で経過観察された。その後 PSA は徐々に上昇し 2002 年 9 月 3 日には 24.6ng/ml となったが、前立腺癌に対しては、leuproreline の投与のみで経過観察とした。2002 年 9 月 25 日に胃癌死したが、剖検は得られなかった。

考 察

今回我々が経験した症例は、DES-DP の長期投与の症例と TAB を施行した症例の経過観察中に発生した原発性肝細胞癌である。この 2 症例は、輸血歴や大量飲酒歴も無く、また血清学的にも病理学的にもウイルス性肝炎や肝硬変等の病変を呈していなかった。

本邦において肝細胞癌の多くは B 型または C 型肝炎の慢性的持続感染や肝硬変がその病因であるとされる¹¹²⁾。肝細胞癌の約 90~95% はいずれかの肝炎を有しており、肝炎ウイルスが関与していない肝細胞癌は 5.0~5.3% に過ぎない¹¹²⁾。また、肝細胞癌の多くは何らかの肝病変が併存し、手術症例では肝硬変 61.7%、慢性肝炎 24.5%、肝線維症 6.8% と約 90% が病理学的に

併存肝病変を呈している²⁾。本症例は肝炎ウイルスマーカー陰性、かつ背景肝に有意な所見を認めない原発性肝細胞癌としても極めて稀であるといえる。

本症例のように、進行性前立腺癌の DES-DP による治療中に、肝細胞癌が併発した可能性を示唆する報告は国内外で 3 症例みられた^{3)~5)}。3 例中の 1 例は輸血後の肝炎に DES-DP が何らかの作用にて発癌性に作用したとされるが、いずれも病理学的に肝細胞癌を認める病変部以外に肝硬変や肝線維症、肝炎などの所見を呈していない。

LH-RH analogue による治療中に肝細胞癌が併発した可能性を示唆する報告は 1 症例みられた⁶⁾。この症例は同時期に cyproterone acetate を使用しておりこちらとの関連によるもの、または相互作用によるものと推測されている。前立腺癌の LH-RH analogue による治療中における続発癌の検討をした三方らによれば、治療中に併発した悪性腫瘍はあったものの、LH-RH analogue の使用の有無で続発癌発生の統計学的有意差はなかったとしている⁷⁾。

前立腺癌の遠隔転移は骨・肺・肝に多く、それらの割合は剖検例での報告ではそれぞれ 77.9%、57.5%、37.4% とされている⁸⁾。一方、前立腺癌 stageD 症例に発生する臨床的な肝転移の頻度は 7.0% とされ⁹⁾、剖検例で分かる肝転移に比べ極めて少ない。

また、近年前立腺癌の発生頻度の急激な増加に伴い、6 人に 1 人が他の癌を重複する¹⁰⁾とされるが、肝細胞癌を重複する割合は剖検例で 4.7%⁸⁾、臨床治療中の症例で 1.3~4.3%¹¹⁾¹²⁾とされる。これら重複した肝細胞癌のウイルス感染や肝硬変の割合は不明であるが、胃癌の重複が 25.8~32.0%¹¹⁾¹²⁾である事を考えると肝細胞癌

の重複は比較的少ないといえる。

その他肝細胞癌の発生するリスクファクターとしては、経口避妊薬や蛋白同化ステロイド等のホルモン剤があり、それらによる発生報告が散見される¹³⁾¹⁴⁾。2002年12月には、米国のNational Institute of Environment Health Serviceから新しいFederal Reportが出され、エストロゲンが発癌物質としてリストに載せられた¹⁵⁾。また、性ホルモンが関与した肝腫瘍では、病理学的に類洞が限局性に著しく拡張し内部に血液を満たした状態である肝紫斑病 pelisses hepatis がみられるとされ、蛋白同化ステロイドによる肝細胞癌発生で特徴的であるとされる¹³⁾が本症例では認めなかった。

ところで、前立腺癌のエストロゲン療法中に発生した乳癌の報告が稀にみられる¹⁶⁾。両者ともホルモン依存性悪性腫瘍として周知のものであるのにも関わらず、こうした続発癌として発生する事はホルモンの腫瘍に対する影響を考えなければならず大変興味深い。エストロゲン受容体(以下ER)には α と β がある¹⁷⁾が、乳癌ではER α が前立腺癌ではER β が優位に高いとされている¹⁷⁾。進行性前立腺癌における女性ホルモン剤は、このER β が標的になっている可能性が高いとされている¹⁷⁾¹⁸⁾が、乳癌においてはER β がER α の機能に対して阻害的に作用する事が報告されている¹⁷⁾。進行性前立腺癌において女性ホルモンが不応性になる機序や、乳癌が発生する機序は未だ研究段階であるが、こうしたホルモン受容体における応答の変化が関与している可能性があるのかもしれない。

結 語

前立腺癌の内分泌療法中に発生した原発性肝細胞癌について報告した。消化器系の癌を始め、多臓器の癌にもホルモンとの因果関係が示唆されてきている。泌尿器科領域でもホルモン療法中に発生する続発癌の可能性を念頭に置く事も必要と思われた。本論文の要旨は第92回日本泌尿器科学会東部総会(2003年10月、弘前市)にて発表した。

文 献

- 1) 松村雅幸, 小俣政男: 疫学・危険因子と肝発癌へのプロセス ウイルス肝炎から肝発癌へのプロセス その分子生物学; *Mebio*, **16** (7), 18—22, 1999.
- 2) 鍛冶恭介, 寺崎修一, 松下栄紀, 金子周一, 小林健一: 肝硬変・肝癌・セミナー 肝癌の発生母地—HBVとHCVの違い—; *Medical Practice* **15** (7), 1171—1174, 1998.
- 3) Brooks, J.J.: Hepatoma associated with diethylstilbestrol therapy for prostatic carcinoma; *J. Urol.*,

128 (5), 1044—1045, 1982.

- 4) Takata T., Koga T., Miyana O., Sakakibara N., Miyamoto Y. and Ishibashi H.: Association of hepatocellular carcinoma and a hyperplastic nodule after phosphate diethylstilbestrol therapy; *Gastroenterol Jpn.*, **25** (2), 253—257, 1990.
- 5) Endo H., Murakami T., Nishimoto I., Sekine I. and Ishibashi H.: Multicentric hepatocellular carcinoma following phosphate diethylstilbestrol therapy for prostatic cancer; *Acta. Pathol. Jpn.*, **37** (5), 795—806, 1987.
- 6) Kattan J., Spatz A., Culine S., Lacombe MJT., Elias D. and Droz J.P.: Hepatocellular carcinoma during hormoneotherapy for prostate cancer; *Am J Clin Oncol.*, **17** (5), 390—392, 1994.
- 7) 三方律治, 今尾貞夫, 深澤 立: 前立腺癌治療開始後の続発癌; 癌と化学療法, **29** (8), 1411—1415, 2002.
- 8) 財団法人前立腺研究財団(編): 4. 前立腺癌の臨床病理(特に剖検例の検討を中心に); 前立腺癌診療マニュアル(第2版), 57—67, 金原出版, 1995.
- 9) 阿曾佳郎, 神林知幸, 田島 惇ほか: 前立腺癌220症例の治療成績; 日泌尿会誌, **80**, 1316—1320, 1989.
- 10) 三方律治: 尿路性器領域からみた重複癌の検討; 日臨外会誌, **62**, 1383—1388, 2001.
- 11) 樫淵啓史, 梶原隆広, 板倉宏尚, 宗像昭夫, 篠原充, 木下健二: 前立腺癌患者における多重癌の臨床的検討; 泌尿器外科, **12** (1), 45—48, 1999.
- 12) 中田誠司, 高橋博朋, 竹澤 豊, 小林幹男, 鈴木高憲, 川島清隆: 重複癌を伴う前立腺癌の臨床的検討; 泌尿紀要, **46**, 385—391, 2000.
- 13) 池田 弘, 福島正樹, 山野智子, 岡野信明, 妹尾浩, 中塔辰明, 毛利裕一, 浅野健一郎, 吉田総一郎: 腎性貧血に対する蛋白同化ホルモン療法後に発生した若年性肝癌(透析症例)の1例; 透析会誌, **27** (5), 361—367, 1994.
- 14) 山田恵三, 松本雄賀, 中川 克, 中川雅夫, 藤田直久, 小西英一, 土橋康成: 蛋白同化ホルモンの投与により原発性肝癌を発生したと思われる再生不良性貧血の1症例; 肝胆膵, **27** (1), 133—138, 1993.
- 15) New Federal Report on carcinogens lists estrogen therapy, ultraviolet, wood dust; NIEHS Press Release, December 11, 2002.
- 16) 江本昭雄, 奈須伸吉, 三股浩光, 野村芳雄, 溝口裕昭, 和田瑞隆: 前立腺癌に対するエストロゲン療法中に発生した両側性乳癌の1例; 日泌尿会誌, **92** (7), 698—701, 2001.
- 17) 林 慎一, 大本陽子: 新たなエストロゲン受容体とヒト悪性腫瘍; 病理と臨床, **20** (4), 425—430, 2002.
- 18) 高橋 悟, 浦野友彦: 前立腺癌におけるエストロゲン受容体/応答遺伝子の役割; 泌尿器外科, **13** (12), 1453—1458, 2000.

(2004年4月22日受付, 10月26日受理)