

腫瘍用人工骨頭による股関節置換術を施行した転移性前立腺癌の1例

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター泌尿器科¹⁾

岡山大学病院整形外科²⁾ 岡山大学病院病理診断科³⁾

和田里章悟¹⁾・久住倫宏^{*1)}・藤原智洋²⁾・山本哲也²⁾・柳井広之³⁾

白石裕雅¹⁾・徳永素¹⁾・窪田理沙¹⁾・市川孝治¹⁾・津島知靖¹⁾

(受付日: 2022年8月24日, 受理日: 2022年9月29日)

抄録:

症例は57歳, 男性。腰部と右大腿部の痛みを主訴に近医を受診した。単純X線写真での骨硬化像とPSA高値から骨転移を伴う前立腺癌を疑われ当科紹介となった。初診時, PSAは433 ng/dLであり直腸診で前立腺は石様硬に触れた。画像検査では腰椎, 仙骨, 恥骨, 右大腿骨頸部から転子部にかけて転移を疑う像を認めたが, リンパ節腫大と他臓器の占拠性病変はなかった。初診より7日目に経直腸式前立腺生検の迅速病理で腺癌の組織を確認し, 即時の外科的去勢術を施行した。病理結果を以てGleason score 4+5の前立腺癌cT3bN0M1bと診断した。腰椎及び仙骨と右大腿骨の転移性骨腫瘍にはそれぞれ30 Gyの放射線治療とビスフォスフォネート製剤の投与を行い, 外来通院でアピラテロン内服を開始した。初診より5カ月後, PSAは低下傾向にあったが, 右大腿骨頸部の病的骨折により入院となった。Activities of Daily Livingが著しく低下し, 骨腫瘍切除術と腫瘍用人工骨頭による再建術を施行した。荷重部の転移性骨腫瘍については切迫骨折のリスクを評価し, 免荷を指示するかあるいは, 病的骨折を発症する前の外科的介入も検討する必要がある。

(西日泌尿. 85: 47-51, 2022)

キーワード: 転移性前立腺癌, 腫瘍用人工骨頭, 切迫骨折

緒言

骨転移を伴う前立腺癌には, 原疾患治療としてのホルモン療法と併せ, 転移性骨腫瘍に対しての放射線治療や骨修飾薬の投与が行われる。さらに, 転移性骨腫瘍が病的骨折を起こした場合や神経症状を生じた場合に外科的治療が考慮される。今回我々は, 治療経過中に大腿骨頸部の病的骨折を起こした前立腺癌の症例を経験した。本症例の経過を提示し, 骨折のリスクを伴う転移性骨腫瘍のマネジメントについて文献的に考察を加え報告する。

症例

患者 57歳, 男性

主訴 腰部痛, 右大腿部痛

現病歴 主訴によりX年10月に近医を受診した。単純X線写真での骨硬化像とPSA高値を認めたため, 骨

転移を伴う前立腺癌を疑われ当科紹介となった。

既往歴 30歳, 胃潰瘍

内服薬 ロキソプロフェン, レバミピド

喫煙 前喫煙者20本/日, 30年

職業歴 元郵便局員

Performance status 0

身体所見 身長173 cm, 体重67 kg, BMI 22.5

直腸診 前立腺は胡桃大で石様硬(右>左)に触れた。精嚢に沿った硬結を触れ, 前立腺癌の精嚢浸潤が疑われた。

血液・尿検査所見 WBC $7.49 \times 10^3 / \mu\text{L}$, RBC $4.77 \times 10^6 / \mu\text{L}$, Hb 15.2 g/dL, PSA 433 ng/dL, ALP 675 U/L, Alb 4.3 g/dL, Ca 9.6 mg/dL, 尿中RBC < 1/HPF

超音波検査 前立腺体積は推定10 ml, 両側水腎症は認めなかった。

画像検査 骨盤部MRIでは, 前立腺の右葉を中心にT2WIで低信号を認めた。また, 腰椎, 仙骨, 恥骨, 右大腿骨頸部から転子部に転移を疑う所見を認めた。CT

* 〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1
TEL 086-252-9911, FAX 086-294-9255
E-mail n9o2r0i0@yahoo.co.jp

ではリンパ節や他臓器の転移を疑う所見は認めなかった。骨シンチグラフィでは異常集積が多発しており、EOD score 3, Bone Scan Index 7.43%であった (Fig. 1)。

治療経過 初診より7日目に経直腸式前立腺生検の迅速病理検査にて腺癌を確認し、同時に外科的去勢術を施行した。後の病理学的検査にて Gleason score 4+5 の前立腺癌を認め、多数の転移性骨腫瘍を認めることから cT3bN0M1b のハイリスク前立腺癌と診断した。治療経過を Fig. 2 に示す。去勢術後に右大腿部と下部腰椎、仙骨の疼痛の緩和目的に、それぞれ total 30 Gy の放射線照射を行い、ビスフォスフォネート製剤（ゾレドロン酸水和物）の定期投与を開始した。

放射線照射により疼痛は numeric rating scale (10 点満点) の 7 点から 0 点まで改善し、照射終了後に退院となった。ハイリスクの予後因子を 2 つ有していることから (Gleason score が 8 以上, 骨シンチグラフィで 3 箇所以上の骨病変を有する), 外来通院でアビラテロンを導入した。治療開始より 5 か月で, PSA は 10.4 ng/mL まで低下していたが, CT で骨転移部の骨硬化性変化の増強を認めた。病勢進行の可能性も否定できないと判断し, Ra-223 の投与目的にアビラテロンからピカルタミドの内服に変更した。しかし, Ra-223 の投与開始までの待機期間中に右大腿骨頸部の病的骨折による疼痛の増強を認め入院となった (Fig. 3)。入院後, 強オピオイドの持続皮下注射で疼痛コントロールを図るも, 歩行器使用でトイレ歩行までの移動が限界であり, Performance status は 0 から 3 まで低下した。疼痛は骨折による症状であり, 前立腺癌の原疾患治療による疼痛の改善や Activities of Daily Living の向上は望めないと判断し, 人工関節置換術を行う方針とした。

他院整形外科にて右大腿骨近位部の骨腫瘍切除術と腫

瘍用人工骨頭による再建術が施行された。大腿骨外側からアプローチし, 大転子より 12 cm 遠位で骨切りを行った。骨頭は容易に脱臼が可能で, 骨折部周囲には腫瘍と思われる白色泥状の組織を認めた (Fig. 4a)。Kyocera の Tumor prosthesis (proximal femur) を使用し, 脚長と軟部の緊張に問題がないことを確認し, 人工骨頭を大腿骨内にセメント固定した (Fig. 4b)。手術時間は

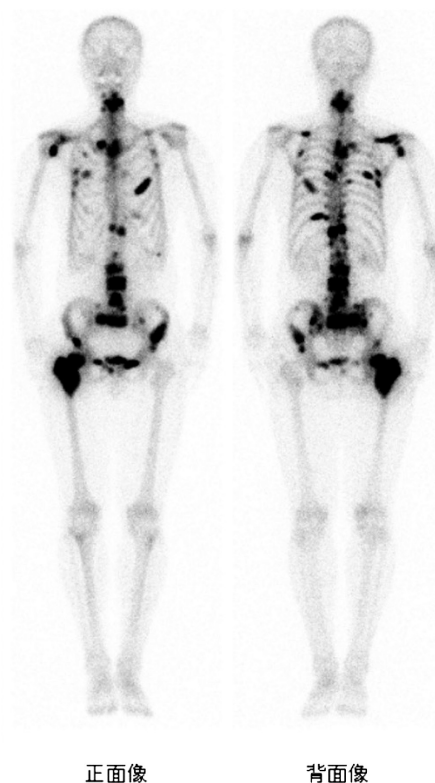


Fig. 1 Bone scintigraphy image.

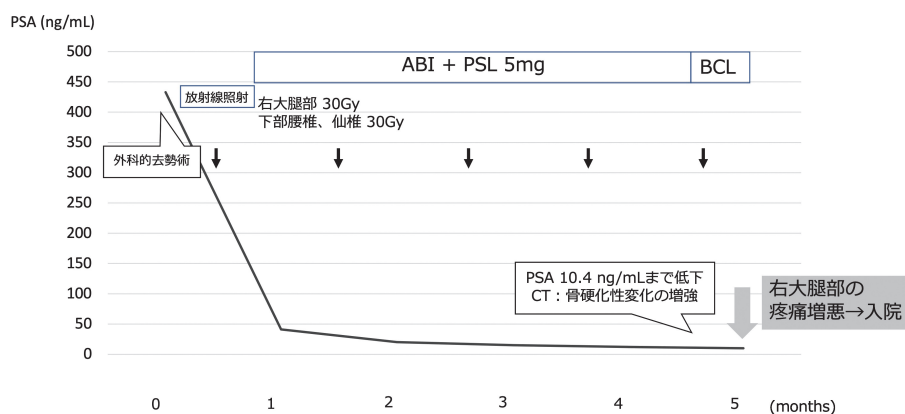


Fig. 2 Clinical course. ABI: abiraterone, BCL: bicalutamide, PSL: prednisolone. Arrows indicate administration of zoledronic acid.

217 分, 出血量は 1510 ml, 輸血は不要であった。

病理結果 病理検査では骨形成を伴って立方上皮が線管状に増殖しており, 腺癌の転移の像を呈していた (Fig. 4c)。免疫染色の結果もあわせ前立腺癌の骨転移として矛盾しない結果であった (Fig. 4d)。断端に腫瘍組織は認めなかった。

術後経過 術後 4 日目から立位でのリハビリを開始し, 14 日後に帰院した。帰院時, PSA は 4.984 ng/mL と低下していた。創部痛はあるものの, 歩行や荷重による右大腿部痛は無く約 2 週間のリハビリテーション後に杖歩行で退院された。現在, 外来通院でドセタキセルでの治療を継続している。

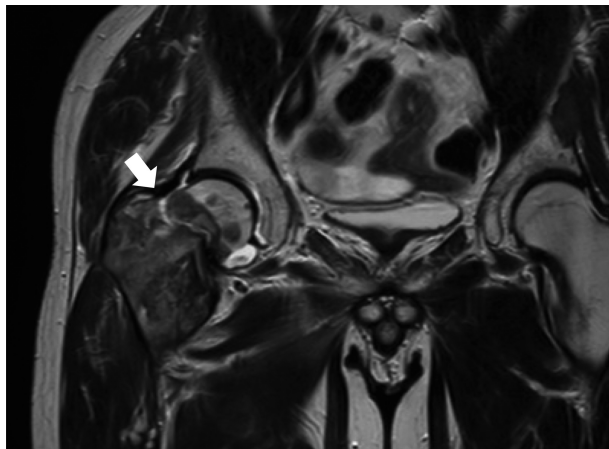


Fig. 3 MRI shows right femoral neck fracture. Arrow indicates fracture line.

考 察

本症例では, 大腿骨頸部骨折を発症する前にも前立腺癌の転移性骨腫瘍に対して一般的に行われる治療は施行していたにも関わらず, 病的骨折により人工関節置換術を行う経過となった。ホルモン療法が有効な前立腺癌においては多発骨転移でも制御が可能とされるが, 薬物耐性・去勢抵抗性となると, 再燃後の予後は不良とされる¹⁾。ゾレドロン酸は去勢抵抗性前立腺癌に対しては骨関連事象の予防の効果が認められている²⁾。一方, 去勢感受性前立腺癌においては 690 人を対象とした Randomized Controlled Trial (RCT) で有意な差は認められていない³⁾。日本人 60 人を対象とした RCT では, Gleason score が 8 以上の症例に限り効果があったと報告されている⁴⁾。放射線治療は疼痛緩和の目的で行われるが, 長管骨においては照射後骨萎縮により骨強度の低下が起こる。骨折を生じやすくなるため骨折防止策が必要である⁵⁾。放射線治療をされた大腿骨部転移性骨腫瘍のうち 7.7% に骨折が発生したとの報告があり, 放射線治療より 3 カ月以降に骨折した患者の viable な腫瘍細胞の検出は 25% のみであった⁶⁾。3 カ月以上経過してから発生した骨折は放射線照射後の大腿骨の脆弱性が原因である可能性がある。

2015 年に刊行された骨転移診療ガイドライン⁷⁾では, 病的骨折を発症した場合のみではなく, 切迫骨折リスクのある四肢長管骨に対しても, 疼痛緩和と患肢機能改善を期待し手術が強く推奨されている。切迫骨折リスクの評価については Mirels スコア⁸⁾と Linden ら⁹⁾の報告の 2 つが有用である。Mirels スコアは腫瘍の部位, 痛

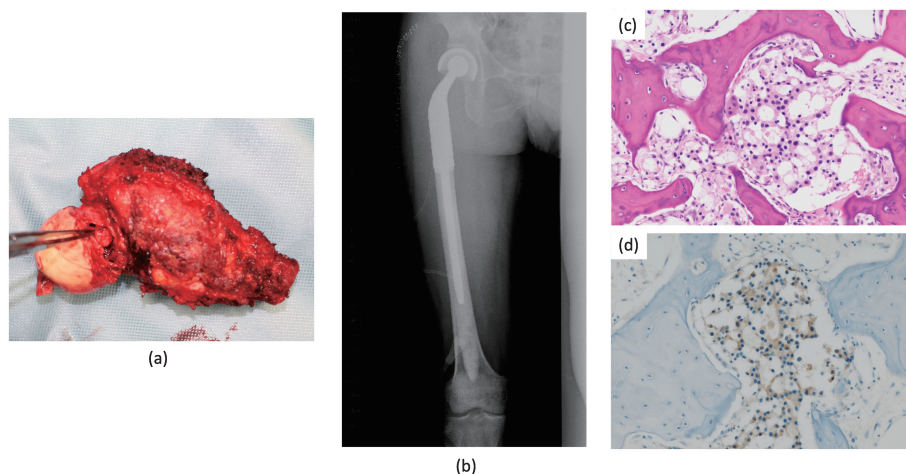


Fig. 4 Bone replacement following bone tumor resection. (a) Resected femoral head. (b) Post-operative X-ray findings. (c) Pathological findings. H.E. × 400. (d) Pathological findings. Immunostaining PSA. × 400.

みの程度、骨転移型、病変の大きさによりスコアリングを行い、切迫骨折危険度を評価するとともに推奨する治療法を提示している。本症例での骨折前の Mirels スコアは 12 点満点中 9 点となり Impending fracture と評価された。予防的手術の検討や、免荷など骨折防止策の指示が必要であったかもしれない。一方で、Linden らの報告ではより簡便な指標を用いており、長管骨の長軸方向に 3 cm 以上、あるいは周径 50% 以上の骨皮質欠損がある場合には切迫骨折リスクがあるとしている。骨折を起こす前に手術を行う方が出血量、入院期間、術後の歩行能に優れるとの報告がある^{10,11)}。

切迫骨折や病的骨折に対する術式としては、通常の骨折に用いられるものと同じ骨接合材料を用いた整復固定術か、原発性骨軟部腫瘍で用いられる腫瘍用人工骨頭や人工骨幹などを用いた腫瘍切除＋人工関節置換術に大別される⁷⁾。手術をするべきか否か、手術をするとしたらどの術式を選択すべきかについては、患者の全身状態や予測される予後によって決定される。転移性骨腫瘍を伴う患者の予後予測には、新片桐スコアが用いられる^{7,12)}。本症例のように、ホルモン治療未施行の転移性前立腺癌では年単位の予後が見込まれるため、前立腺癌として想定される予後と新片桐スコアで予測される予後にはやや乖離があるように思われる。整形外科医にコンサルテーションを行う際には想定される予後について伝えておく必要がある。どの程度の予後があれば手術の適応になるかについては、コンセンサスの得られた基準はないが、下肢骨の手術後に予後が 13 カ月以上であった患者は全例で歩行可能であり、予後が 2 カ月未満であった患者は全例で歩行不可能であったとの報告がある¹³⁾。

なお、本症例において認められた CT 上での転移性骨腫瘍の骨硬化性変化の増強を前立腺癌の病勢の進行ととるかどうかについては注意が必要である。骨硬化性変化の増強が必ずしも病勢を反映しない可能性が報告されており¹⁴⁾、PSA 値や患者の症状をよく問診し、症例ごとに総合的な判断が必要とされる。

結 語

大腿骨頸部の骨転移腫瘍に対し腫瘍用人工骨頭を用いて人工股関節置換術を施行した前立腺癌の 1 例を報告した。荷重部の転移性骨腫瘍については切迫骨折のリスクを評価し、病的骨折を発症する前の外科的介入を検討する必要がある。本症例の趣旨は第 331 回日本泌尿器科学会岡山地方会で発表した。

文 献

- 1) 荒木信人・守田哲郎：骨転移治療ハンドブック，金原出版，2004.
- 2) Saad, F. et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**: 879-882, 2004.
- 3) Smith, M. R. et al.: Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J. Clin. Oncol.* **32**: 1143-1150, 2014.
- 4) Ueno, S. et al.: Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res.* **33**: 3837-3844, 2013.
- 5) Hatano, H. et al.: Pathological fracture of the femur ten years after successful radiation therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* **11**: 313-317, 2004.
- 6) Shimoyama, T. et al.: Fracture after radiation therapy for femoral metastasis: incidence, timing and clinical features. *J. Radiat. Res.* **58**: 661-668, 2017.
- 7) 日本臨床腫瘍学会.: 骨転移診療ガイドライン，南江堂，2015.
- 8) Mirels, H.: Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **249**: 256-264, 1989.
- 9) Van der Linden, Y. M. et al.: Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J. Bone Joint Surg. Br.* **86**: 566-573, 2004.
- 10) Ward, W. G. et al.: Metastatic disease of the femur: surgical treatment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **415** Suppl.: 230-244, 2003.
- 11) Johnson, S. K. and Knopf, M. T.: Surgical interventions for cancer patients with impending or actual pathologic fractures. *Orthop. Nurs.* **27**: 160-171, 2008.
- 12) Katagiri, H. et al.: New prognostic factors and

- scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med.* **3**: 1359-1367, 2014.
- 13) 守田哲郎・他：転移性骨腫瘍の治療-QOLからみた手術成績と治療法の選択-. 新潟がんセンター病院誌. **44**: 14-20, 2005.
- 14) 小橋由紋子・他：前立腺がんの骨転移に対する治療 update 骨転移治療効果の画像診断. 泌尿器外科. **24**: 1291-1295, 2011.

METASTATIC PROSTATE CANCER NECESSITATING FEMORAL NECK REPLACEMENT : PRESENTATION OF METASTATIC BONE TUMOR MANAGEMENT OF LONG BONES : A CASE REPORT

SHOGO WATARI, NORIHIRO KUSUMI, HIROMASA SIRAISHI, MOTO TOKUNAGA, RISA KUBOTA, TAKAHARU ICHIKAWA AND TOMOYASU TSUSHIMA

Department of Urology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

TOMOHIRO FUJIWARA AND TETSUYA YAMAMOTO

Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

HIROYUKI YANAI

Department of pathology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

Abstract :

A 57-year-old man presented to our department with pain in his lower back and right thigh. Blood tests showed a prostate-specific antigen (PSA) level of 433 ng/mL. Digital rectal examination suggested prostate cancer extending to the seminal vesicles. Computed tomography imaging showed metastases in the lumbar spine, sacrum, pubis, and neck as far as the trochanteric of the right femur. No lymph node metastases or metastases to other organs were found. Seven days after the initial visit, the patient underwent needle transrectal prostate biopsy followed by immediate surgical castration. Pathological examination showed that the patient had Gleason score 4+5 prostate cancer. The patient was treated with 30 Gy of radiotherapy and bisphosphonates for metastatic bone tumors of the right femur and lumbar spine. Abiraterone continued to reduce the PSA level throughout a five-month period, however, fracture of the right femoral neck resulted in hospitalization of the patient. The patient had uncontrolled pain and significant limitation of activities of daily living, and thus bone tumor resection and reconstruction with a tumor prosthesis were performed. Metastatic bone tumors in the load-bearing region require risk assessment for impending fracture with appropriate loading instructions. Surgical intervention prior to fracture is worth considering. (Nishinohon J. Urol. **85**: 47-51, 2022)

key words : Metastatic prostate cancer, Tumor prosthesis, Impending fracture