

診断に苦慮した前立腺癌髄膜癌腫症の1例

篠原 雅岳¹, 喜馬 啓介², 山田 篤¹, 畠山 金太³
三田 泰伸⁴, 坂 宗久¹, 平尾 佳彦¹

¹大阪暁明館病院泌尿器科, ²近畿大学奈良病院泌尿器科

³奈良県立医科大学病理診断学講座, ⁴山本第三病院脳神経外科

A CASE OF DIFFICULT-TO-DIAGNOSE CARCINOMATOUS MENINGITIS CAUSED BY PROSTATE CANCER METASTASIS

Masatake SHINOHARA¹, Keisuke KIBA², Atsushi YAMADA¹, Kinta HATAKEYAMA³,
Yasunobu MITA⁴, Toshihisa SAKA¹ and Yoshihiko HIRAO¹

¹The Department of Urology, Osaka Gyomeikan Hospital

²The Department of Urology, Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine

³The Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

⁴The Department of Neurosurgery, Yamamoto Third Hospital

A 66-year-old man was referred to our hospital because of right leg pain. Computed tomography (CT) revealed multiple osteolytic changes. His serum prostate-specific antigen (PSA) level was increased to 77.83 ng/ml at the time of hospitalization. A prostate biopsy was performed, and histological examination results indicated poorly differentiated adenocarcinoma. Under the diagnosis of multiple bone metastasis of prostate cancer, androgen deprivation therapy was started. However, 1 month later, the patient was confused and lost appetite. Brain CT image demonstrated brain metastasis, and magnetic resonance image showed hydrocephalus. Although the patient underwent ventricular drainage because of a depressed level of consciousness, he died of primary disease complicated by pneumonia 3 months after the first visit. Perioperative cerebrospinal fluid cytological examination revealed adenocarcinoma cells. Therefore, a diagnosis of carcinomatous meningitis caused by prostate cancer metastasis was made.

(Hinyokika Kiyō 62 : 265-269, 2016)

Key words : Prostate cancer, Carcinomatous meningitis

緒 言

髄膜癌腫症(癌性髄膜炎)は固形癌の1~5%に発症すると言われている稀な疾患であり, また, 多彩な神経症状を呈し, しばしば診断に難渋することがある^{1,2)}. 原発巣では肺癌, 乳癌, 悪性黒色腫が多く, 前立腺癌を含め, 尿路性器腫瘍からの髄膜転移はその中でもきわめて稀と報告されている³⁾.

今回われわれは食思不振を初期症状とし, 診断に苦慮した前立腺癌髄膜癌腫症の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 66歳, 男性

主 訴: 右臀部~右大腿部痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 細菌性肺炎

現病歴: 1カ月前より右臀部から大腿部にかけての疼痛を自覚していた. 近医整形外科で坐骨神経痛の診断にて鎮痛剤内服していたが改善しないため, 当院救

急受診した. 単純CT画像で胸椎, 腰椎, 仙骨に多発する溶骨性病変を認め, PSA: 77.83 ng/ml と高値を認めたため, 骨転移様式は非特異的であるが前立腺癌多発骨転移による右臀部から右大腿部痛が疑われ, 精査加療目的に当科紹介となった.

来院時現症: 身長 155.7 cm, 体重 38.5 kg であり, 著明なるいそを認めた. 血圧 149/74 mmHg, 脈拍 78回/分 整, 体温 36.6°C, SPO₂ 95%, 右臀部から右大腿部に著明な疼痛を認め, 歩行困難であった. 右第3~5足趾の痺れを認めたが, 足趾の知覚低下は認めず, 足背動脈触知良好であった. 前立腺触診所見では, 前立腺は大胡桃大, 左葉有意に全体的に石様硬であり, 表面辺縁ともに不整, 圧痛は認めなかった. 肛門トースス正常であった.

入院時検査所見: 末梢血液所見: WBC 8,200/ μ l (Neut: 65%), RBC 423 \times 10⁴/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Plt 18.4 \times 10⁴/ μ l. 血液生化学検査では CRP 4.71 mg/dl, LDH 389 U/l に異常所見が認められた. 凝固系に異常所見は認めなかった. 腫瘍マーカー: PSA 77.38 ng/ml (基準値 4.0 ng/ml 未満), CEA 249.5 ng/ml

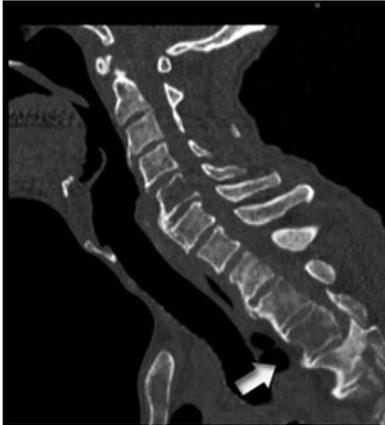


Fig. 1. CT scan image showed bone metastases (short thick arrow).

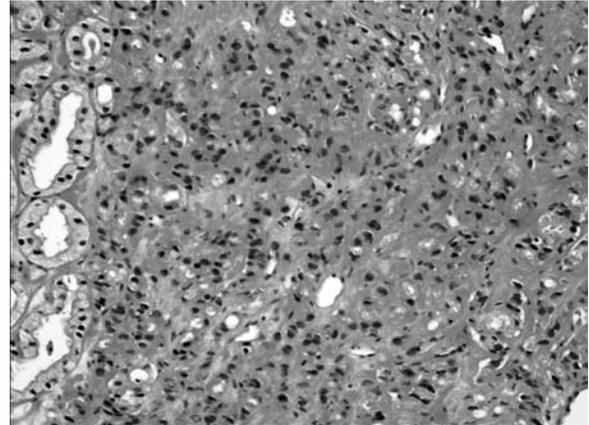
(基準値 5.0 ng/ml 以下), CA125 37.3 U/ml (基準値 35.0 U/ml 以下), 尿中 NTx 240 nmol/BCE/mmol・CRE (基準値 13.0~66.2), サイトケラチン19フラグメント 147.6 ng/ml (基準値 2.0 ng/ml 以下) と上昇を認めた。

画像所見: 経腹の前立腺超音波検査では, 前立腺体積は 25 cm^3 であり前立腺内に血流豊富な low echoic lesion を認めたが, 被膜外への進展は明らかではなかった。胸腹部 CT では胸腰椎, 仙骨を中心に全身骨に溶骨性骨転移を認めた (Fig. 1)。Th5 では腫瘍による椎体の膨隆により脊柱管の狭小化を認めた。その他, 肺野, 腹腔内, リンパ節に転移病変は認めなかった。骨シンチでも同様に, 椎体, 肋骨, 肩甲骨, 骨盤骨, 大腿骨に多発性の集積を認めた (Fig. 2)。CEA 高値であったため上下部内視鏡検査を施行したが, 消化管に明らかな悪性腫瘍を認めなかった。

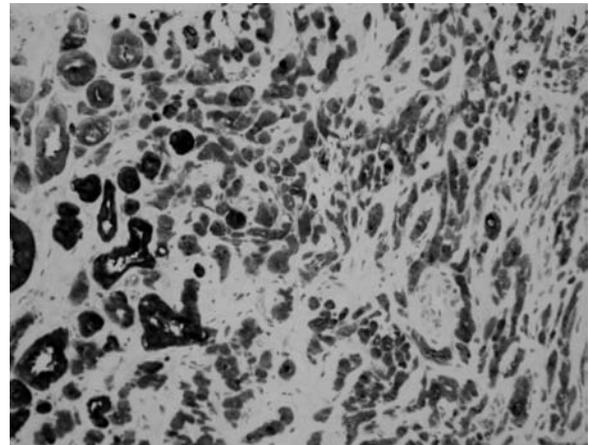
入院後経過: 以上の結果から, 骨転移様式は非典型的だが, 前立腺癌多発骨転移を疑い, 経会陰的前立腺針生検を施行した。生検組織は左右6カ所ずつ12カ所採取し, 12カ所中11カ所で低分化~中分化型の腺癌が検出され, gleason score は $4+5=9$ であった (Fig.



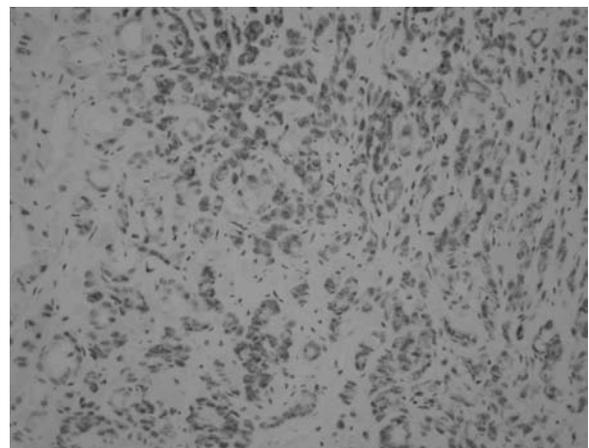
Fig. 2. Bone scintigraphy image showed multiple bone metastases.



a



b



c

Fig. 3. Microscopic findings of biopsy specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma, gleason score $4+5=9$ (HE stain, $\times 40$) (a). Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were positive for PSA (b) and CEA (c) ($\times 40$).

3a)。以上より, 前立腺癌多発骨転移 cT2cN0M1b と診断し, ビカルタミドを開始し, その2週間後より酢酸リュープロレリンを追加し ADT 療法を開始した。また, 腰椎転移巣に対して疼痛緩和目的の放射線外照射を施行した。治療開始後1カ月目頃より食思不振,



Fig. 4. CT scan image showed a brain metastases (short thick arrow).

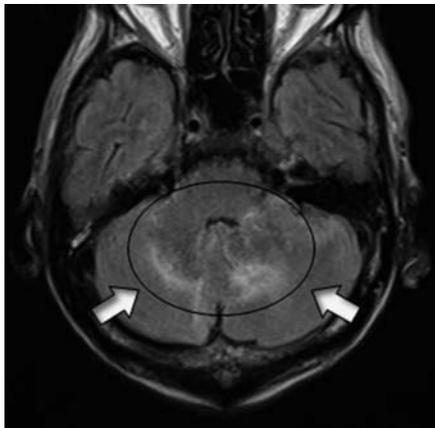


Fig. 5. MRI (FLAIR image) showed high intensity area of the cerebellum (short thick arrows).

倦怠感が出現し、また不眠が続いた。治療開始2カ月を経過した頃から徐々に傾眠傾向となり、見当識障害が出現、頭部単純CTならびにMRIを施行したところ、CTで右側脳室体部近傍に1cmほどの脳転移が疑われ (Fig. 4)、また、MRIではT2強調画像、FLAIRで両側小脳白質に高信号と小脳の腫大 (Fig. 5)、第4脳室狭小化を認め、拡散強調像で小脳全体に淡い高信号を認めた。単純MRIではあるが、T1強調画像、FLAIRで癌性髄膜炎を示唆するような髄膜肥厚は認めず、意識障害の原因は小脳の炎症性浮腫による閉塞水頭症の可能性が高いと判断し、脳神経外科にコンサルトし開頭脳室ドレナージ術を施行した。ドレナージ術後、一時的に意識レベルの改善を認めたが、再び増悪し、意識障害出現後約1カ月で死亡した。初診より約3カ月であった。脳室ドレナージ術中採取した髄液細胞診ではclass Vであり核不整、核の腫大を認める細胞が孤在～小集塊状に多数出現しており、前立腺癌由来として矛盾しない像 (Fig. 6)であったため、髄液細胞診結果より前立腺癌 髄膜癌腫症と診断した。また、前立腺生検組織に対して後日追加で行った免疫染色では、ほぼすべての切片の癌組織

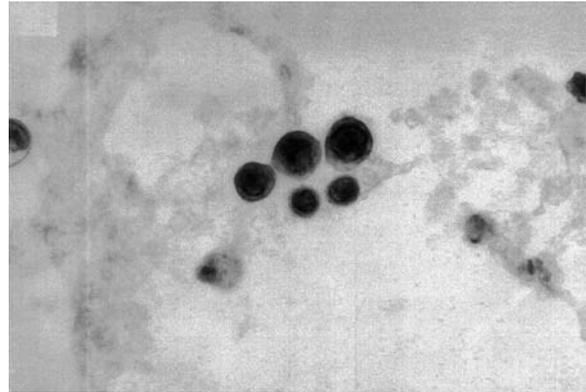


Fig. 6. Cerebrospinal fluid cytology: cohesive atypical cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio are shown. The diagnosis was class V adenocarcinoma, and it was considered clinically metastatic carcinomatous meningitis associated with prostate cancer (Pap×400).

において、PSA染色陽性、CEA染色陽性の混在を認めた (Fig. 3b, c).

考 察

髄膜癌腫症 (癌性髄膜炎) は固形癌の1~5%に合併し、肺癌や乳癌、胃癌、悪性黒色腫に比較的多く、組織型は腺癌が多いとされている^{1,2)}。髄膜癌腫症は腫瘍細胞が脳脊髄のくも膜やくも膜下腔へびまん性に浸潤した状態で、脳実質転移とは区別される。腫瘍細胞がくも膜下腔に入ると、髄液の流れに乗り、多発的に播種していく。くも膜下腔に入る機序としては、1) 血行性、2) 近傍の腫瘍からの直接浸潤、3) 神経周囲や血管周囲腔に沿った腫瘍細胞の求心性の遊走、などが考えられている^{4,5)}。前立腺癌、髄膜癌腫症は稀であるという報告は多く、MD Anderson Cancer Centerでの前立腺癌患者41,830例の検討によると、そのうち7例が髄膜転移と診断されたとしている³⁾。また、同じMD Anderson Cancer Centerでの前立腺癌の剖検16,280例の検討によると、そのうち131例で中枢神経系への転移が認められ、5例の癌性髄膜炎、103例に脳実質転移、31例に硬膜転移を認めたとしている⁶⁾。これらの報告から、前立腺癌の髄膜癌腫症の合併率は0.02~0.03%程度と推察される。本邦で報告された前立腺癌髄膜癌腫症は、われわれが調べた限り、本症例で9例目であった (Table 1)。

髄膜癌腫症の症状としては、発熱、脳圧亢進による頭痛、悪心、嘔吐、比較的除脈、髄膜刺激症状 (項部硬直、Kernig 徴候)、脳神経症状があり、重症例 (脳炎などの脳障害合併例) では、けいれん、意識障害などを認めるが^{4,5,7-9)}、初発症状が食欲不振などの非典型的な症状を呈する例もあり、このような場合は症状の増悪や化学療法の副作用などと鑑別困難なこともあ

Table 1. Summary of reported cases of carcinomatous meningitis caused by prostate cancer metastasis in Japan

著者, 出典	年齢	主訴	髄膜癌腫症 診断時 PSA	組織型	治療	生存期間
増田ら, 泌尿器外科, 1991	70歳	意識消失, 呂 律困難	400 ng/ml	腺癌	BSC	1 カ月
村田ら, 日赤医学, 1994	69歳	頭痛, 嘔気, 複視	記載なし	腺癌	BSC	4 カ月
河村ら, 臨床泌尿器 科, 1996	48歳	頭痛, 失見当 識	記載なし	横紋筋肉 腫	LP シヤント, CDDP 髄腔内注入	1 カ月
安福ら, 泌尿器科紀 要, 2009	55歳	頭痛, 嘔吐, 倦怠感	64.7 ng/ml	腺癌	BSC	1 カ月
山田ら, Int J Clin On- col, 2009	65歳	髄膜刺激症状	約 1.0 ng/ml (Pro- GRP: 1,658 pg/ml)	腺癌+小 細胞癌	Carboplatin + Irinote- can 併用化学療法	4 カ月の生存確認以 降は記載なく不明
水木ら, Japanese J Radiology, 2010	46歳	嘔気, 頭痛, 幻聴	不明	腺癌	ホルモン療法, 頭蓋内 手術	不明
渡辺ら, 泌尿器外科, 2013	75歳	嘔気, 顔面神 経麻痺	不明 (初診時は 63.5 ng/ml)	腺癌	BSC	2 カ月
高崎ら, 西日本泌尿器 科, 2014	70歳	視力低下, 顔 面神経麻痺	340.25 ng/ml	腺癌	放射線治療	2 カ月
自験例, 2015	66歳	食思不振, 失 見当識	77.83 ng/ml	腺癌	脳室ドレナージ	1 カ月

るため注意を要するとされている¹⁰⁾。

髄膜癌腫症の診断において髄液細胞診は重要な位置を占めており、髄液細胞診で癌細胞を認めることで確定診断される。通常、腰椎穿刺が行われ特異度は100%であるが、陽性率が高いわけではなく、1回の穿刺での髄液細胞診陽性率は50~70%と言われており、2回の穿刺では80%、3回の穿刺では90%と上昇する^{11,12)}ため、少なくとも2回以上の穿刺を推奨する報告もある¹³⁾。髄液細胞診中に癌細胞が検出されない場合、髄液所見が診断の補助として有用であると言われており、①髄腔内圧 150 mmHg 以上、②髄液内白血球細胞数 5 個/ μ l 以上、③髄液内タンパク量 50 mg/dl 以上、④髄液内糖質量 40 mg/dl 未満、といった髄液所見が認められれば髄膜癌腫症の可能性が高いと言われて¹⁴⁾。また、前立腺癌由来の髄膜癌腫症に対しては、髄液中の高 PSA 値検出が診断の一助となるという報告もある¹⁴⁾。

画像診断としては造影 MRI が最も有用であり、脳表面に沿って造影効果を認めることが特徴的である¹⁵⁾。造影 MRI の感度は76~87%と報告されているが、問題点としては偽陰性率が30~58%と高いことである¹⁶⁾。

髄膜癌腫症の治療としては、抗がん剤の髄腔内注入、全脳全脊髄照射、手術(除圧を目的とした脳室ドレナージや椎弓切除術など)、ステロイド(脳圧亢進や神経症状の改善を目的とする)などが試みられている。抗がん剤の髄腔内注入に関して、methotrexate (MTX), cytosine arabinoside (Ara-C), thiophosphamide (thio-TEPA) の3剤が本邦で保険適応であるが、前立腺癌を含め固形癌に対しては信頼度の高いエビデンスに乏しく、白質脳症や感染といった合併症も報告されている。全身化学療法に関しては、髄膜癌腫症発

症時には PS 不良となっていることが多く、適応が限られるため報告は少ないが、本邦では癌性髄膜炎を発症した前立腺小細胞癌に対して carboplatin, irinotecan 併用療法を施行し、臨床症状、画像所見、腫瘍マーカーすべてに改善を認め、長期生存が可能であったとの報告もある¹⁷⁾。水頭症を生じた場合、外科的ドレナージは頭痛や嘔気といった脳圧亢進症状を緩和させるという点で QOL の向上に有用であり、患者の状態によっては考慮すべき治療法である。全身状態が不良な症例ではステロイドやグリセオールなどの脳圧降下剤投与のみで緩和治療を行う場合が多く、腫瘍の進展範囲や患者の全身状態に応じて各治療を選択すべきである。Cante らは、前立腺癌による髄膜転移21例についてまとめており、抗癌剤治療は1例、放射線治療は10例、手術2例、ステロイドは6例、ホルモン療法3例、無治療3例、不明は4例(治療重複あり)であったと報告している¹²⁾。この中で、予後記載のあった15例中、11例は3カ月以内の死亡が確認されており、3カ月以内に死亡した症例の症状は意識障害や頭痛嘔吐といった中枢神経症状、脳圧亢進症状が主体であった。他の4例の生存期間は5~60カ月と長期生存を認めているが、その4例の主症状は、背部痛、四肢痛、眼瞼下垂、後眼窩痛、四肢筋力低下であり、このことから髄膜癌腫症で中枢神経症状や脳圧亢進症状を有する症例では予後不良となる傾向が示唆された。

髄膜癌腫症は進行癌に対する長期の治療経過中に認められることが多いとされるが、本症例では初診から2カ月での発症であった。本症例の前立腺癌の特徴として、①骨転移様式は前立腺癌では非典型的な溶骨性病変であった。②多発骨転移を有しているにも関わらず、PSA は比較的低値であり CEA 高値を認めた。③初診からわずか2カ月で神経症状が出現した、といっ

たことが挙げられる。前立腺癌の溶骨性転移は2.8%程度ときわめて稀であり、溶骨性転移をきたすものは予後不良であると報告されている¹⁸⁾。CEAは大腸癌と胎児の結腸粘膜に認められる共通抗原であり、腺癌で陽性率が高い。前立腺癌での陽性率は7.7~32.7%と報告¹⁹⁾によりばらつきがあり、腫瘍マーカーとしての有用性は低いとされている。しかし、前立腺癌の中で血清PSA上昇を伴わず、血清CEA上昇をきたす組織として、腫瘍の分化度が低いことが推察されており、血清PSA低値・CEA高値の前立腺癌ではCEA上昇から死亡まで平均3.8カ月ときわめて予後不良であったとの報告もある²⁰⁾。今回の自験例では、retrospectiveに前立腺組織のCEA染色を行い、CEA産生の前立腺癌の確定診断に至った。CEA高値、溶骨性転移といった因子が髄膜癌腫症の発症と関連するといった報告は調べた限りでは認めなかったが、本症例のような非典型的な予後不良症例の場合、臨床症状のわずかな変化に注意し、食思不振、倦怠感といった初期症状が出現した時点で早期に髄膜癌腫症の可能性も考慮し、頭部造影MRIや腰椎穿刺による髄液細胞診を行う必要があったのではと反省される。

結 語

前立腺癌、髄膜癌腫症の1例を経験した。前立腺癌、髄膜癌腫症の報告は、われわれが調べた限りでは本邦9例目であった。治療の選択は、患者の全身状態で左右されることが多くPSが低下していると積極的治療が困難となる。神経症状の固定化やPSの低下を認める前に早期診断、早期治療を行うことが望まれるため、進行癌での長期治療過程や、本症例のような非典型的な予後不良症例では、臨床神経症状のわずかな変化に注意し、本疾患が疑われる場合は造影MRI、髄液検査、髄液細胞診を施行し早期診断に努める必要がある。また、本疾患の治療法を確立するためには、今後の症例のさらなる蓄積が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Chamberlain MC: Carcinomatous meningitis. *Arch Neurol* **54**: 16-17, 1997
- 2) Wasserstrom WR, Glass JP and Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* **49**: 759-772, 1982
- 3) Yust-Katz S, Mathis S and Groves MD: Leptomeningeal metastases from genitourinary cancer: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Med Oncol* **30**: 429, 2013
- 4) Bernstein WB, Kemp JD, Kim GS, et al.: Diagnosing leptomeningeal carcinomatosis with negative CSF cytology in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* **26**: 3281-3284, 2008
- 5) 中島八十一, 松林里絵, 福島岳志, ほか: 前立腺癌, 鬱血乳頭, 多発脳神経障害を呈した55歳男性. *脳神経* **46**: 795-804, 1994
- 6) Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, et al.: Brain metastasis from prostate carcinoma: The M D Anderson Cancer Center experience. *Cancer* **98**: 363-368, 2003
- 7) 中川秀光, 村澤 明, 中島 伸, ほか: 癌性髄膜炎の検討. *脳外* **20**: 31-37, 1992
- 8) Rubins JB and Guzman-Paz MJ: Prostatic meningeal carcinomatosis presenting as delirium tremens. *Postgrad Med J* **73**: 802-810, 1997
- 9) Matsui H, Terahata N and Kanamori M: Diffuse spinal leptomeningeal metastases from prostatic cancer: a case report. *Int Orthop* **19**: 315-318, 1995
- 10) 須藤淳子, 本村泰雄, 栗本太嗣, ほか: 肺癌における癌性髄膜炎の検討. *日呼吸会誌* **44**: 795-799, 2006
- 11) Kesari S and Batchelor TT: Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* **21**: 25-66, 2003
- 12) Cante D, Franco P, Sciacero P, et al.: Leptomeningeal metastasis from prostate cancer. *Tumori* **99**: e6-e10, 2013
- 13) Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al.: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* **82**: 733-739, 1998
- 14) Orphanos G and Ardavanis A: Leptomeningeal metastases from prostate cancer: an emerging clinical conundrum. *Clin Exp Metastasis* **27**: 19-23, 2010
- 15) Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, et al.: The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* **246**: 810-814, 1999
- 16) Chamberlain MC1, Sandy AD and Press GA: Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* **40**: 435-438, 1990
- 17) Yamada T, Ohtsubo K, Mouri H, et al.: Combined chemotherapy with carboplatin plus irinotecan showed favorable efficacy in a patient with relapsed small cell carcinoma of the prostate complicated with meningeal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol* **14**: 468-472, 2009
- 18) 右田敏郎, 前田幸四郎, 尾形信雄: 溶骨性転移を示した前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **45**: 371-374, 1999
- 19) 飯泉達夫, 雨宮 裕, 秦 亮輔, ほか: 尿路性器癌における血清IAP, CEA, CA19-9の検討. *日泌尿会誌* **79**: 1448-1452, 1988
- 20) 近沢逸平, 田中達郎, 鈴木孝治: CEA高値を示した前立腺癌直腸浸潤の1例. *癌の臨* **57**: 149-152, 2011

(Received on November 17, 2015)
(Accepted on January 18, 2016)