

去勢抵抗性前立腺癌治療中に発症した 中枢神経原発悪性リンパ腫の1例

弓場 覚, 中山 雅志, 栗林 宗平, 辻 博隆
波多野浩士, 中井 康友, 垣本 健一, 西村 和郎
大阪国際がんセンター泌尿器科

A CASE OF PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA THAT DEVELOPED DURING THE TREATMENT OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Satoru YUMIBA, Masashi NAKAYAMA, Sohei KURIBAYASHI, Hiroataka TSUJI,
Koji HATANO, Yasutomo NAKAI, Ken-ichi KAKIMOTO and Kazuo NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka International Cancer Institute

A 64-year-old man was diagnosed with metastatic prostate cancer (cT3bN0M1b) and treated with combined androgen blockade. After two years and three months, he developed castration-resistant prostate cancer. Multiple lung metastases appeared after the administration of five courses of docetaxel and four courses of cabazitaxel therapy. Pulmonary metastases disappeared following rechallenge with docetaxel. Enzalutamide administration was initiated because docetaxel had to be discontinued due to adverse events. Although enzalutamide lowered the prostate specific antigen value, the patient staggered while walking and developed homonymous hemianopsia. Magnetic resonance imaging revealed a brain tumor. Although the brain tumor was considered to have metastasized from the prostate cancer, it was diagnosed as a primary central nervous system lymphoma using open-ended tumor biopsy. The brain tumor was eliminated with whole-brain irradiation. Thereafter, he has been treated with enzalutamide for 3 years without clinical progression of either disease.

(Hinyokika Kiyō 66 : 49-52, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_2_49)

Key words : Brain metastasis of prostate cancer, Primary central nervous system lymphoma

緒 言

前立腺癌において、脳への転移は稀である。高悪性度の前立腺癌においては、PSA値が指標にならない症例も散見され、脳転移の診断に苦慮する場合がある。今回、前立腺癌の経過中に脳転移を疑われたが、腫瘍生検によって中枢神経原発悪性リンパ腫と診断された1例を経験したので、若干の文献の考察を加え報告する。

症 例

患者：64歳、男性
主訴：左半盲、歩行時ふらつき
既往歴：胆石に対する胆嚢摘出術後
家族歴：特記事項なし

現病歴：2012年6月にPSA 661.248 ng/mlと高値を認め、当科にて経直腸的前立腺針生検を施行した。病理結果はprostate adenocarcinoma, Gleason score 4+5=9であった。MRI検査にて右精嚢浸潤を認め、骨シンチグラフィ検査、CT検査にて仙骨と第2腰椎に転移を認め、cT3bN0M1bと診断した。同月より com-

bined androgen blockade (CAB) 療法を開始した。CAB開始6カ月後にPSA nadir 0.109 ng/mlとなったが、CAB開始後9カ月でPSA上昇を認めた。Anti-androgen withdrawal syndromeは認めず、またanti-androgen剤交替療法も施行したが効果は認めなかった。2014年9月、去勢抵抗性前立腺癌と診断し、ドセタキセル療法を開始した。5コース施行するも、好中球減少(grade 4)、末梢神経障害が出現したためカバジタキセル療法へ変更した。カバジタキセル療法を4コース施行後、多発肺転移が出現したが、画像上骨転移は消失した。ドセタキセル療法を再度施行し、肺病変はCRとなった。しかし、発熱性好中球減少症や血小板減少症などの副作用のため、ドセタキセル療法は継続困難となった。

2015年11月よりエンザルタミドの投与を開始。エンザルタミド開始時の腫瘍マーカーはPSA 2.485 ng/ml, NSE 7.9 ng/mlであった。エンザルタミド開始後、PSA値はさらに低下していたが、同年12月、白内障手術目的で近医眼科を受診した際に左同名性半盲を指摘。歩行時のふらつきも認めため、近医脳外科を紹介受診し、造影MRI検査で脳腫瘍を認めた。

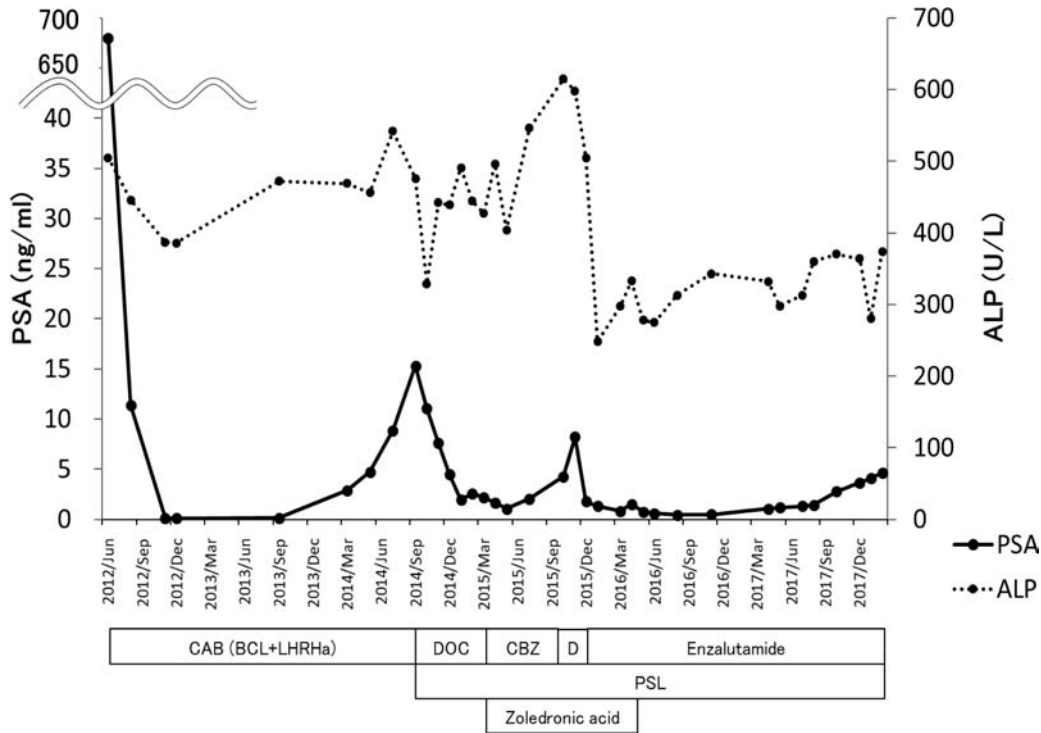


Fig. 1. The clinical course and laboratory data during prostate cancer treatments. BCL: Bicalutamide. LHRHa: Luteinizing hormone-releasing hormone. DOC, D: Docetaxel. CBZ: Cabazitaxel. PSL: Prednisolone.

経過中の血液データ (PSA, ALP 値) の変遷を Fig. 1 に示す.

現 症：身長 160cm, 体重 56.1 kg, 血圧 129/73 mmHg, 体温 36.7°C, 脈拍70/分, 意識レベルは清明, 左同名半盲, 歩行時ふらつきあり.

血液検査：WBC 5,070/ μ l, RBC 382 \times 104/ μ l, Hb 12.6 g/dl, Plt 15.0 \times 104/ μ l, AST 33 U/l, ALT 24 U/l, ALP 434 U/l, LDH 174 U/l, Alb 4.2 g/dl, BUN 13.0 mg/dl, Cre 0.79 mg/dl, NSE 7.9 ng/ml, CEA 3.8 ng/ml, CA 19-9 8 U/ml

臨床経過：造影 MRI 検査にて右視床外側に ring 状

の造影効果を示す径 33 mm の脳腫瘍を認め (Fig. 2a). 臨床経過より当初は前立腺癌からの転移性脳腫瘍が疑われた. しかし, 前立腺癌からの脳転移は頻度が低いこと, また肺転移巣が CR となっていることを踏まえ, 当院脳外科にて腫瘍生検を施行した. 病理組織学的検査所見を Fig. 3 に示す. 免疫染色にて CD3, CD20 ともに陽性であり, さらに遺伝子検査で免疫グロブリンH鎖の遺伝子再構成性を認めたことから, T cell rich タイプの大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断した. FDG-PET 検査でその他の転移所見は認めず, 骨髄穿刺にて異形細胞を認めなかったことから,

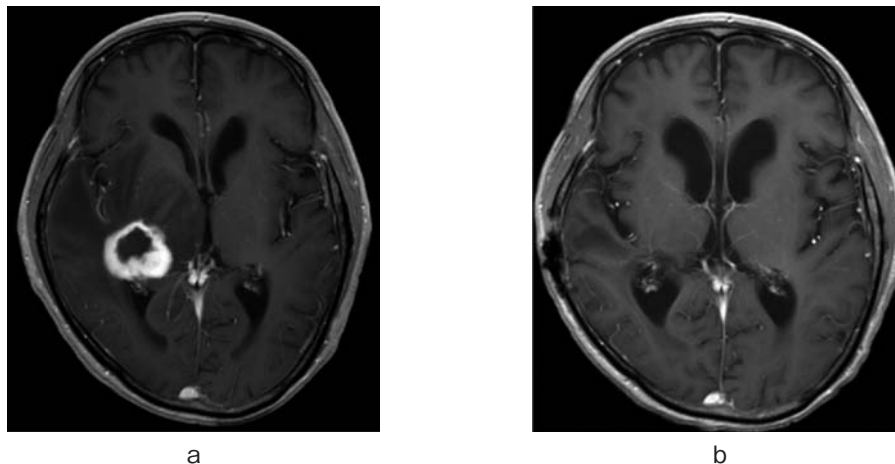


Fig. 2. Head MRI with Gd-DTPA. a: arrow showed brain tumor. b: brain tumor disappeared after radiotherapy.

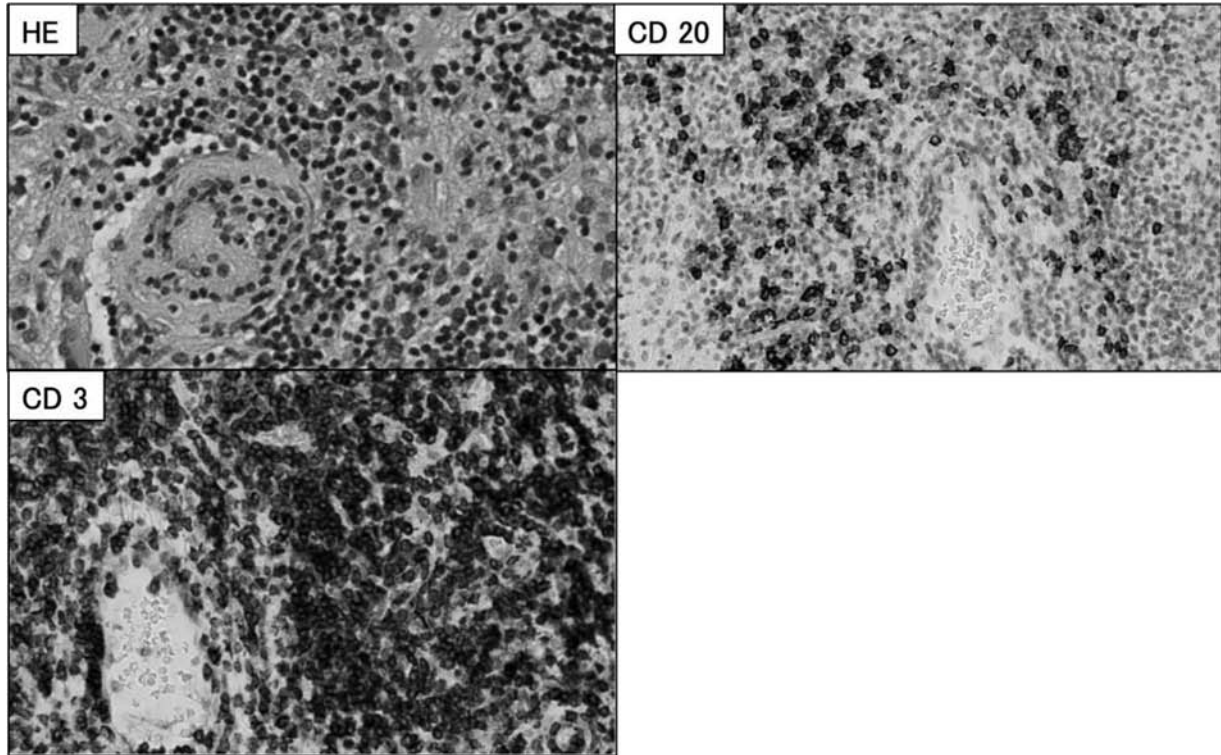


Fig. 3. Hematoxyline-eosin stain showed diffuse small lymphoid cells (upper left). Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for CD 20 (upper right), and for CD3 (lower left).

中枢神経原発悪性リンパ腫と診断し、2016年3月全脳照射+定位照射(WBRT 30 Gy/15 fr+boost 20 Gy/10 fr)を施行した。照射後、右視床外側に存在した脳腫瘍は著明に縮小し、CRとなった(Fig. 2b)。

その後、神経症状は改善しなかったが、放射線療法後約3年、明らかな臨床的病勢増悪なく経過している。

考 察

前立腺癌において脳転移は0.1~0.6%と非常に稀である¹⁻³⁾。去勢抵抗性前立腺癌患者においては3.3%に認めたとの報告もある⁴⁾。脳転移を起こす前立腺癌の大多数は低分化型腺癌であり、PSAが参考にならない場合もある。転移様式は大きく分けて頭蓋骨転移から硬膜を介した直接浸潤と、他臓器転移巣からの血行性転移の2つがある。また、血行性転移にはBatson静脈叢を介して他臓器転移を経ずに直接転移するものもあるとされる⁴⁻⁶⁾。脳転移発見後の生存期間は約1~4カ月^{3,4)}と予後不良である。一方、中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)は悪性リンパ腫の1%、原発性脳腫瘍の3~5%を占める稀な疾患である。また、病理組織学的にはその95%がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であり、脳外への転移や浸潤を来す頻度はきわめて少ないとされる⁷⁾。

画像所見に関しては、前立腺癌脳転移では、一般的な転移性脳腫瘍と同様に造影MRIやCTでring状の

造影効果を示すことが多い。一方PCNSLでは、造影MRIやCTで腫瘍が均一な造影効果を示すことが多いが、約20%の症例では厚いring状に造影される⁸⁾。腫瘍マーカーに関しては、前立腺癌脳転移は分化度の低いものが多いため、PSA値の上昇を認めない症例も見られる^{9,10)}。また、悪性リンパ腫の血清マーカーとして用いられる可溶性インターロイキン2受容体や $\beta 2$ ミクログロブリンはPCNSLにおいては正常値であることが多い。

すなわち、画像検査や血清マーカーのみでは前立腺癌脳転移とPCNSLの鑑別診断が困難な場合があり、その際は適切な治療を行うために腫瘍の摘除や生検によって確定診断を行う必要があると考える。本症例では、当初画像上は転移性脳腫瘍の可能性を疑ったが、前立腺癌脳転移の頻度が低いこと、また脳腫瘍出現時に肺転移巣がCRとなっていたことを踏まえ、組織採取による確定診断を行った。

おのおのの治療について、まず転移性脳腫瘍の治療では開頭腫瘍摘出術または放射線治療が主となる。これまでは、転移巣が単発あるいは小数個(単一術野で摘除可能)かつ腫瘍径の大きな場合は摘出術を、転移巣が多数ある場合には全脳照射が行われ、また摘出後の再発予防としての全脳照射も行われてきた。近年では、ガンマナイフを中心とする定位放射線治療が主流となりつつある。転移数がおおむね4個までであれば定位放射線治療単独であっても十分な治療成績が得ら

れると考えられるようになってきた^{11,12)}。治療法の選択に際しては、原疾患の予後や脳転移巣による神経症状の有無、全身状態などを考慮して決定する必要があるため、脳外科医との連携が肝要となる。PCNSLの治療は高用量メトトレキサートを基盤とする化学療法を先行し、全脳照射を行うことが推奨されている。しかし、依然として治療法は確立されておらず、現在も数多くの臨床研究が進行しており、血液内科主導の治療が肝要である。

本症例ではPCNSLによる神経症状、ふらつきからADLの低下を認めており、また認知機能の軽度低下もあったため、全身状態を考慮して化学療法は行わず、全脳照射+定位照射の放射線単独療法を選択したところ、治療後3年に渡り良好なコントロールを得られている。また前立腺癌についても、エンザルタミド単独にてPSA漸増傾向はあるものの画像上転移所見なく、良好な経過を得ている。

新規抗アンドロゲン剤を含めた新規薬剤の登場により、去勢抵抗性前立腺癌の治療成績改善が期待されている。今後去勢抵抗性前立腺癌の予後改善に伴い、転移巣のマネジメントがさらに重要になると思われる。前立腺癌の脳転移が疑われる症例に際しては、画像所見や腫瘍マーカーで鑑別できない他疾患である可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

結 語

前立腺癌脳転移が疑われた中枢神経原発悪性リンパ腫の1例を経験した。前立腺癌の脳転移が疑われる症例では、画像所見や腫瘍マーカーで鑑別できない場合があり、他疾患である可能性を念頭に置く必要があると思われた。

文 献

- 1) Catane R, Kaufman J, West C, et al. : Brain metastasis from prostatic carcinoma. *Cancer* **38**: 2583-2587, 1976
- 2) Muccitcheon IE, Eng DY and Logothetis CJ: Brain metastasis from prostate carcinoma. *Cancer* **86**: 2301-2311, 1999
- 3) 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
- 4) Caffo O, Gernone A, Ortega C, et al. : Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. *J Neurooncol* **107**: 191-196, 2012
- 5) Varkarakis MJ, Winterverger AR, Gaeta J, et al. : Lung metastasis in prostatic carcinoma: clinical significance. *Urology* **3**: 447-452, 1974
- 6) Batson OV: Function of vertebral veins and their role in spread of metastasis. *Ann Surg* **112**: 138-149, 1940
- 7) Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. : Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *The Oncologist* **14**: 526-539, 2009
- 8) 早川 徹, 平賀章壽, 青笹克之 (CNS Lymphoma Study Group) : New Lecture 4 中枢神経系リンパ腫. "CNS-Lymphoma study Group, Japan 全国他施設疫学共同調査最終報告書", 篠原出版新社, 東京, 1994, p 9
- 9) 影山幸雄, 木原和徳, 鎌田成芳, ほか: 未治療前立腺癌における治療前 PSA 値と骨転移との関係. *泌尿紀要* **42**: 197-199, 1996
- 10) 曾我倫久人, 杉村芳樹: 脳転移を来たした前立腺癌の1例. *泌尿紀要* **50**: 37-40, 2004
- 11) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. : Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicenter phase III trial. *J Neurooncol* **87-3**: 299-307, 2008
- 12) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* **295-21**: 2483-2491, 2006

(Received on May 15, 2019)
(Accepted on October 4, 2019)