

髄液細胞診, MRI が診断に有用であった 前立腺癌, 癌性髄膜炎の 1 例

安福 富彦^{1,2}, 重村 克巳^{1,3}, 田中 浩之², 松本 修²

中野 雄造¹, 田中 一志¹, 藤澤 正人¹

¹神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野

²三木市立三木市民病院泌尿器科, ³明石市立明石市民病院泌尿器科

CARCINOMATOUS MENINGITIS FROM PROSTATE CANCER DIAGNOSED BY CEREBROSPINAL FLUID CYTOLOGY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGE : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Tomihiko YASUFUKU^{1,2}, Katsumi SHIGEMURA^{1,3}, Hiroyuki TANAKA², Osamu MATSUMOTO²,
Yuzou NAKANO¹, Kazushi TANAKA¹ and Masato FUJISAWA¹

¹The Department of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Miki City Hospital

³The Department of Urology, Akashi Municipal Hospital

A 55-year-old man was treated with 10 courses of intermittent Paclitaxel, estramustine phosphate sodium and carboplatin (PEC) chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. He was admitted to our department with a complaint of severe headache 2 years after initiating chemotherapy. Enhanced computed tomography (CT) of the brain demonstrated no obvious lesion, but a brain dynamic magnetic resonance image (MRI) showed a diffusely enhanced lesion on the surface of the brain. Cerebrospinal fluid cytology revealed adenocarcinoma cells; and therefore it was diagnosed as carcinomatous meningitis metastasized from prostate cancer. After glycerin and betamethasone were used to control brain edema, the patient's headache temporarily improved. However, he died on the 36th day after admission in the natural course of the disease after he and his family selected not to undertake further active treatment. To our knowledge, only 6 cases of carcinomatous meningitis associated with prostate cancer have been reported in Japan. It is generally difficult to diagnose carcinomatous meningitis because the symptoms vary considerably. Once diagnosed, active treatment is not undertaken in most cases since the patient cannot tolerate further treatment. The prognoses for patients with advanced prostate cancer and metastatic carcinomatous meningitis are generally quite poor. Early diagnosis and prompt initiation of therapy could improve the quality of life for such patients. In this case study, MRI was superior to CT for imaging a metastatic carcinomatous meningitis lesion.

(Hinyokika Kyo 55 : 361-365, 2009)

Key words : Prostate cancer, Carcinomatous meningitis

緒 言 症 例

癌性髄膜炎は転移による他の症状を伴うことが多いため診断されていない症例も多く¹⁾, 診断されても全身状態が悪いため積極的な治療の適応とならないことも多い²⁾. 癌性髄膜炎の予後は不良であるが, 早期に診断と治療を行うことにより症状の改善が期待できる^{2,3)}.

今回, われわれは髄液細胞診, MRI が診断に有用であった前立腺癌, 癌性髄膜炎の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

患者 : 55歳, 男性
主訴 : 頭痛, 嘔吐, 全身倦怠感
家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし
現病歴 : 2002年頃より排尿困難感を自覚していた. 2003年の健診にて ALP 1,514 IU/l, PSA 759.4 ng/ml と高値を指摘され, 同年 8 月に当科を受診された. 前立腺生検を行い, adenocarcinoma, Gleason score 4 + 3 = 7 と診断され, 骨シンチにて全身性骨転移 (super bone scan) を認め, cT2bN0M1b と診断された. 同月より酢酸ゴセレリン, ビカルタミドによる MAB 療法を開始 (治療開始時 PSA 790 ng/ml), 同年 10 月に

PSA 1.4 ng/ml まで低下した。その後 PSA の上昇を認め 2004 年 3 月にビカルタミドを中止したが、PSA 86.3 ng/ml まで上昇したため、4 月にデキサメタゾン、リン酸エストラムスチンナトリウムを開始し、6 月には PSA 12.7 ng/ml まで低下した。

2004 年 10 月に PSA 148 ng/ml と上昇を認め、PEC 療法を開始した。同療法は 4 週間ごとの投与で、regimen は paclitaxel at (100 mg/m²) day 1, 8, 15, 22, estramustine phosphate sodium (10 mg/kg/body) at day 1~28, carboplatin (AUC=6) at day 1 とした⁴⁾。その後間欠的に PEC 療法を合計 10 コース行い、PSA 値は上昇傾向を認めなかった。2005 年 8 月までに同療法を 70% dose で 6 コース行い、PSA 0.4 ng/ml まで低下した。しかし、本人が経済的な理由から間欠的な化学療法を希望されたため、その後は間欠的に PEC 療法を行い、PSA は 0.5~3.3 ng/ml の間で推移した。2006 年 7 月までに合計 10 コース施行し、同年 8 月の PSA は 2.8 ng/ml であった (Fig. 1)。

同月下旬に頭痛、食思不振が出現した。頭部 CT にて明らかな異常なく、脳神経外科コンサルトにて緊張性頭痛の診断で塩酸エペリゾン、ジクロフェナクナトリウムを処方されたが、症状は改善せず。耳鼻科的にも特に異常を指摘されなかった。約 1 週間後に頭痛、嘔吐を繰り返し、当科に入院された。

受診時現症：体温 35.7°C、血圧 140/84、脈拍 50 であり、理学的には特に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では、Hb 13.5 g/dl, Plt 14.4×10⁴/mm³ と軽度の貧血、血小板値の低下を認めるのみであった。

画像所見：頭部 CT を再検したが明らかな異常なく、腹部 CT、骨シンチでは化学療法開始時と比べて明らかな変化を認めなかった。

入院後経過：脳外科再診にて片頭痛と診断、安息香酸リザトリプタンを処方されたが症状は改善せず、著しい頭痛、けいれん発作を認めた。意識レベルの低下も認め、髄膜炎の可能性が考えられた。頭部ダイナミック MRI にて脳表に沿って造影効果を認め、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で脳表に沿って著明な高信号を認めたことにより、癌性、または感染性髄膜炎が疑われた (Fig. 2)。脳実質内には明らかな転移性病変を認めなかった。腰椎穿刺を施行したところ、穿刺時の初圧は 300 mmH₂O と高値であり、髄液中の細胞数 135/3/μl (単核球 6, 分葉核球 129), LDH 431 mg/dl と正常範囲であったが、蛋白 193 mg/dl, 糖 89 mg/dl と高値、Cl 114 mg/dl と低値を認めた。髄液細胞診では核の不整、偏在を認め、一部で結合して腺腔構造をとっており、class V, adenocarcinoma と診断された (Fig. 3)。以上より癌性髄膜炎と診断されたが、前立腺以外の原発巣は detect できず、前立腺癌は進行癌であることから前立腺癌由来の癌性髄膜炎と考えられた。

治療として、①脳室シャント留置による脳圧の低

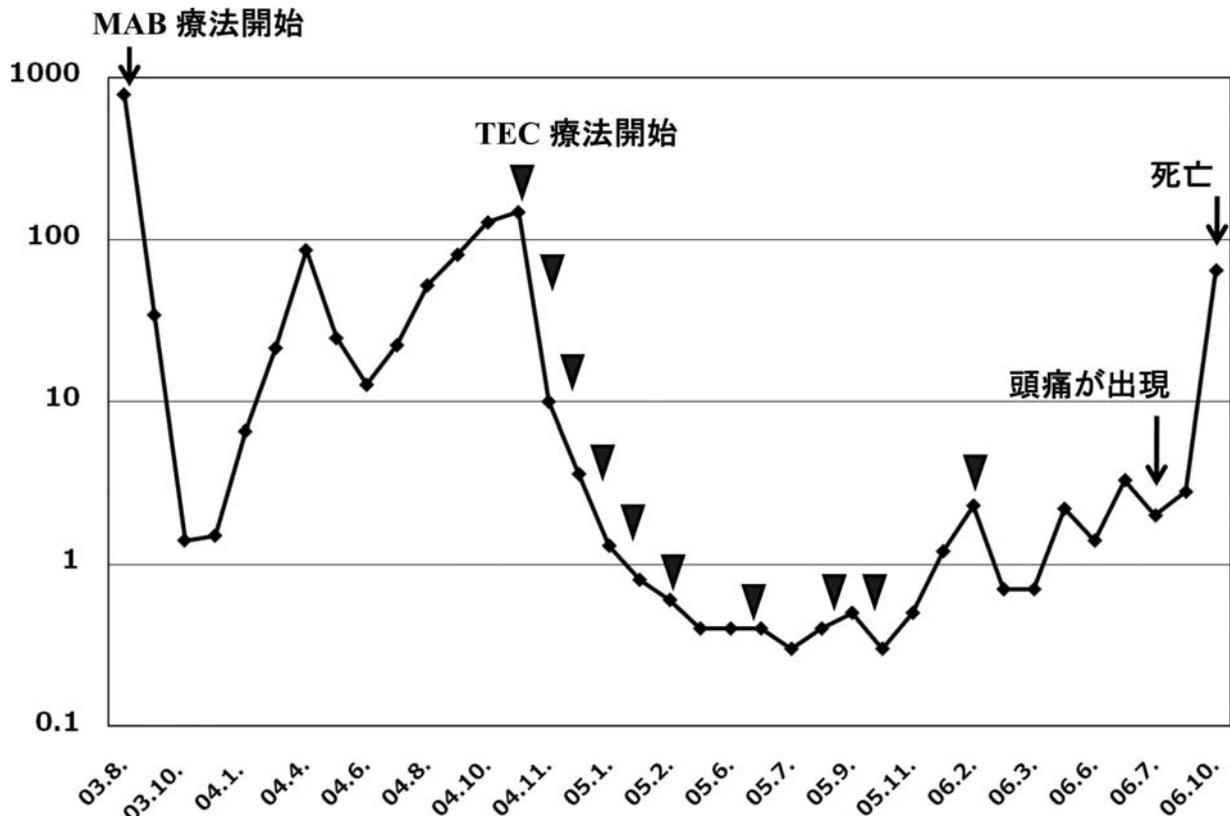


Fig. 1. Serum PSA value from the initiation of MAB therapy until death.

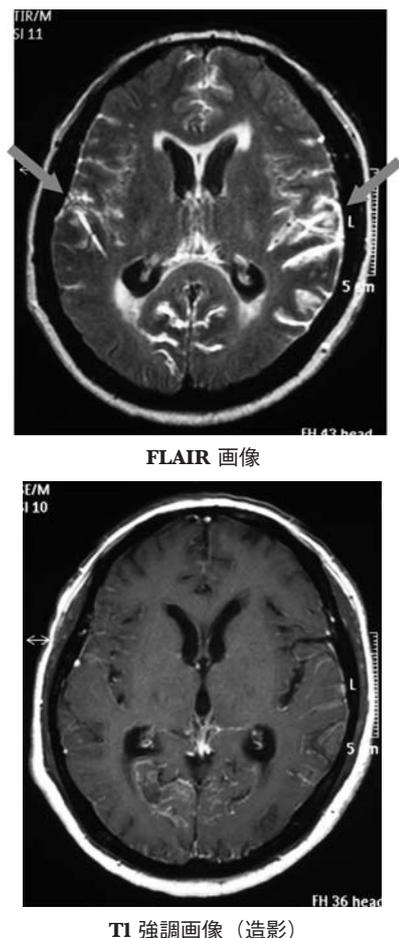
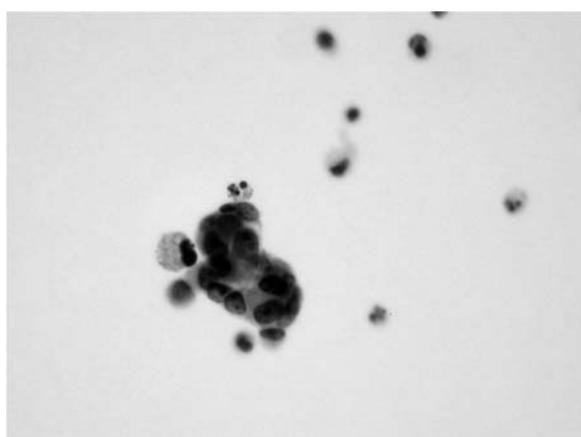


Fig. 2. A dynamic brain MRI (especially on FLAIR image) showed diffusely enhanced lesion along the surface of the brain (arrows) which suggested infectious or carcinomatous meningitis.



Papanicolaou 染色

Fig. 3. Cerebrospinal fluid cytology demonstrated cell dysplasia with clustered nuclei. Ductal formation with cancer cells was also observed. The diagnosis was class V adenocarcinoma, and it was considered clinically metastatic carcinomatous meningitis associated with hormone-refractory prostate cancer.

減, およびシャントからの抗癌剤髄注, ②全脳, 全脊髄照射, ③PEC療法の再開などが考えられたが, 本人, 家族は原疾患に対する積極的な治療は希望されなかった. 頭痛, けいれんなどの脳圧亢進症状に対して, グリセリン, ベタメタゾンの投与を行い一時的に症状の改善を認めたが, 徐々に意識レベルの低下を認め, 入院後36日目に永眠された. 死亡2日前の血清PSAは64.7 ng/mlと上昇を認めていた.

考 察

癌性髄膜炎は進行癌の約5%に合併し, 原発巣として胃癌, 肺癌, 乳癌などの腺癌が多い^{2,5,6}. 癌性髄膜炎は癌細胞が髄膜(くも膜下腔や軟膜)にびまん性に浸潤した状態で, 脳実質転移とは区別され, 細菌, ウイルスによる急性髄膜炎と異なり, 亜急性, 慢性の経過を示すことが多い⁶. 前立腺癌の髄膜, 脳への転移は稀であるとする報告が多く^{1,5,7}, 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⁸.

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^{1,3,6,9,10}. 理学的所見, 画像所見, 腰椎穿刺による髄液所見(圧, 細胞数, 蛋白の増加, 糖, Clは正常であることが多く, 細胞診で腫瘍細胞を認める)により診断したとする報告が多い^{1,6,7}. 本症例では頑固な頭痛, 嘔吐を主訴として受診され, 腰椎穿刺では, 穿刺時の初圧は300 mmH₂Oと高値であり, 細胞診にて腺癌細胞を認めた.

画像診断として造影MRIが有用であり, 脳表面に沿って造影効果を認めることが特徴的である¹¹. 中川らは肺癌, 乳癌を含む癌性髄膜炎34例について, CTでは16例(47%)で脳表に沿った造影効果を認めたが, MRIを撮影した6例すべてにCTと同様の所見を認めたと報告し, 癌性髄膜炎の診断におけるMRIの有用性を示した⁶. また, 転移性脳腫瘍, 癌性髄膜炎の診断において造影MRIのT1強調像に加え, FLAIR画像の有用性を示唆する報告もある¹². FLAIR画像は水を低信号としたT2強調画像であり, 脳溝や脳室に接する病変の診断に有効である. 本症例では特にFLAIR画像が診断に有用であり, 頭部ダイナミックMRIで脳表に沿って造影効果を認め, FLAIR画像では脳表に沿って高信号を認めたため, 癌性, または感染性髄膜炎が疑われた. 造影CTでは脳表にわずかな造影効果を認めたが, MRIほど明らかな所見ではなかった(Fig. 4).

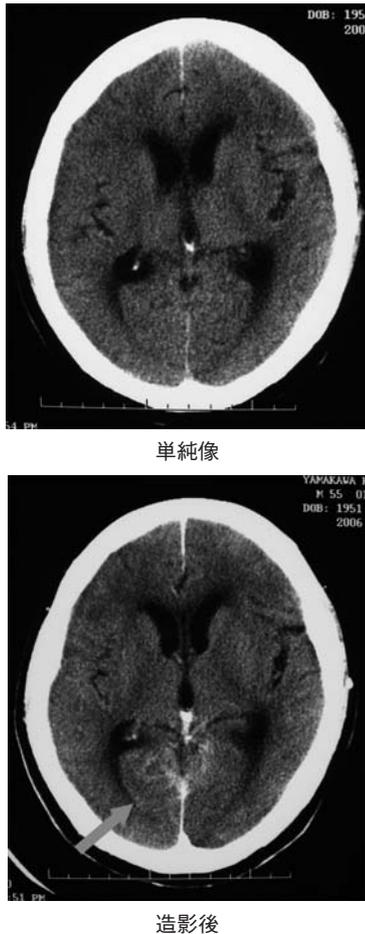


Fig. 4. Enhanced brain CT showed a diffusely enhanced lesion along the surface of brain (arrow), but the image was not as clear as that of MRI.

癌性髄膜炎は、髄液細胞診で癌細胞を認めることで確定診断される。腰椎穿刺による髄液細胞診の感度は50%以下で、確定診断まで複数回の穿刺を必要とすることも多い^{2,3)}。複数回の髄液細胞診を行ったがいずれも陰性であったため、臨床症状、画像所見より診断、治療を行い、その後剖検にて髄液中の癌細胞を確認したとする報告もある³⁾。本症例では初回の腰椎穿刺で得た髄液の細胞診にて腺癌細胞を認め、前立腺癌による癌性髄膜炎の確定診断を得ることができた。

治療は、①脳室シャントの留置、抗癌剤の髄腔内注入 (methotrexate (MTX), cytosine arabinoside (Ara-C), thiophosphamide (thio-TEPA) の3剤が本邦で保険適応がある)^{3,6,7,10,13)}、②全脳、全脊髄照射^{2,6,7,13,14)}、③手術 (除圧を目的とした椎弓切除術など)^{7,10)}、④ステロイド (脳圧亢進、神経症状の改善のため)^{2,7,9)}、などの報告がある。また、限局性前立腺癌の診断で放射線療法を施行された症例において、治療経過中に癌性髄膜炎と診断されたためホルモン療法を行い、著効を認めたとする報告がある¹⁴⁾。Concらは、前立腺癌による癌性髄膜炎15例について

まとめており、放射線照射は5例、ステロイド、手術はいずれも3例、無治療、治療内容が不明の症例はいずれも4例であったと報告している²⁾。髄膜への転移経路は血行性が主体であるとされ³⁾、椎骨静脈叢を介した転移、肺などの転移からの二次的な転移、頭蓋骨、硬膜転移からの直接浸潤などの機序が考えられている^{2,3)}。頭蓋骨転移からの硬膜内への直接浸潤は硬膜がバリアーとなるため稀であるとされるが¹⁾、剖検にて硬膜転移から髄膜への直接浸潤を認めたとする報告もある^{1,5)}。

癌性髄膜炎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³⁾、診断時において癌末期の患者が多く、転移による他の症状も伴うため、診断されていない症例も多いとされる¹⁾。予後は6週間～2カ月程度ときわめて不良であるが、早期の診断と治療により症状の改善が期待できるとされ^{2,3)}、放射線療法、髄腔内化学療法を併用することにより、生存期間の延長を認めたとする報告もある⁶⁾。本症例では本人の全身状態が悪く、家族も積極的な治療を希望されなかったため、グリセリン、ベタメタゾンの投与のみを行い頭痛の改善を認めたが、徐々にけいれん、意識障害が増悪し、永眠された。

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7例目、海外を含めると32例目であった。その中で髄液中のPSAが測定されている症例は3例のみであったが²⁾、全例で高値を示しており、本症例でも検討すべきであったと考えられた。本疾患の治療法を確立するためには、今後の症例の蓄積が必要であると考えられた。

結 語

前立腺癌、多発性骨転移に対して治療開始より2年後、PEC療法を施行中に癌性髄膜炎を発症した1例を経験した。癌性髄膜炎の診断には、造影MRI (特にFLAIR画像)、髄液細胞診が有用であった。前立腺癌の治療経過中に頭痛、嘔吐などの脳圧亢進症状、髄膜刺激症状、発熱などを認めた場合には、本疾患も鑑別診断に加える必要があると考えられた。

なお、本論文の要旨は第198回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 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. 脳神外 **46**: 795-804, 1994
- 2) Cone LA, Koocheck K, Henager HA, et al.: Leptomeningeal carcinomatosis in a patient with metastatic prostate cancer: case report and literature review. Surg Neurol **65**: 372-376, 2006

- 3) Bernstein WB, Kemp JD and Kim GS: Diagnosing leptomeningeal carcinomatosis with negative CSF cytology in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* **26**: 3281-3284, 2008
- 4) 浦上慎司, 森田祐司, 菊野伸之, ほか: 再燃前立腺癌に対するパクリタキセル (TXL), リンエストラムスチン (EMP), カルボプラチン併用 (TEC) 化学療法. *西日泌尿* **64**: 222-230, 2002
- 5) Taylor HG, Lefkowitz M and Skoog SJ: Intracranial metastasis in prostate cancer. *Cancer* **53**: 2728-2730, 1984
- 6) 中川秀光, 村澤 明, 中島 伸, ほか: 癌性髄膜炎の検討. *脳神外* **20**: 31-37, 1992
- 7) Benjamin R: Neurologic complications of prostate cancer. *American Fam Physician* **65**: 1834-1840, 2002
- 8) Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, et al.: Brain metastasis from prostate carcinoma: The MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* **98**: 363-368, 2003
- 9) Rubins JB and Guzman-Paz MJ: Prostatic meningeal carcinomatosis presenting as delirium tremens. *Postgrad Med J* **73**: 802-810, 1997
- 10) Matsui H, Terahata N and Kanamori M: Diffuse spinal leptomeningeal metastases from prostatic cancer. a case report. *Int Orthop* **19**: 315-318, 1995
- 11) Confavreux CB, Cotton F and Tebib JG: Advanced MRI could help to differentiate meningeal carcinomatosis with mass effect from cerebral metastasis in prostate cancer. *Bull Cancer* **93**: E31-35, 2006
- 12) Tomura N, Narita K and Takahashi S: Contrast-enhanced multi-shot echo-planar FLAIR in the depiction of metastatic tumors of the brain: comparison with contrast-enhanced spin-echo T1-weighted imaging. *Acta Radiol* **48**: 1032-1037, 2007
- 13) Chamberlain MC, Tsao-Wei D and Groshen S: Neoplastic meningitis-related encephalopathy. *J Neuro Oncol* **72**: 185-189, 2005
- 14) Mencil PJ, DeAngelis LM and Motzer RJ: Hormonal ablation as effective therapy for carcinomatous meningitis from prostatic carcinoma. *Cancer* **73**: 1892-1894, 1994

(Received on November 26, 2008)
(Accepted on February 6, 2009)