

脈絡膜転移と脳転移を来した去勢抵抗性前立腺癌の1例

米山 脩子¹, 渡部 貴彦¹, 小貫 竜昭¹
矢吹 和朗², 鈴木康太郎¹

¹済生会横浜市南部病院泌尿器科, ²済生会横浜市南部病院眼科

A CASE OF CHOROIDAL AND BRAIN METASTASES FROM CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Shuko YONEYAMA¹, Takahiko WATANABE¹, Tatsuaki ONUKI¹,
Kazuro YABUKI² and Kotaro SUZUKI¹

¹The Department of Urology, Saiseikai YOKOHAMA City Nanbu Hospital

²The Department of Ophthalmology, Saiseikai YOKOHAMA City Nanbu Hospital

Choroidal and central nervous system metastases from prostate cancer are extremely rare. We report a case of choroidal and brain metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC). A 75-year-old male patient with metastatic CRPC presented with a 1-week history of a decrease in visual acuity in his left eye. An ophthalmoscopic examination revealed a choroidal tumor, 4 disc diameters across with serious retinal detachment. He was diagnosed with metastatic choroidal tumor from examination and patient's background. The external beam radiation therapy of total 30 Gy was successful and his visual acuity was improved. Three courses of chemotherapy with docetaxel (55 mg/m²) were performed, but finally he was found to have multiple brain metastases 4 months later. His headache disappeared after palliative whole brain radiotherapy, but he died 3 months after diagnosis of brain metastases. Although choroidal and brain metastases from prostate cancer are very rare, it is important for urologists to listen to the patient's complaints and consider the possibility of these rare metastases in patients with advanced cancer.

(Hinyokika Kyo 64 : 181-186, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_4_181)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Choroidal metastasis, Brain metastasis

緒 言

悪性腫瘍の眼転移は比較的稀な疾患とされていたが、近年報告が増加している。癌治療の進歩により癌患者の生存期間が延長したことが一因と考えられる。眼転移の中で最も頻度が高いのが、血流が豊富な脈絡膜転移である¹⁾。前立腺癌を原発とした転移性脈絡膜腫瘍は、その中でもきわめて稀である^{1,2)}。以前は保存的治療が選択されることが多かったが、近年では失明を回避し QOL を維持するために、放射線治療などの積極的治療が勧められている。

また、前立腺癌脳転移も 1 % 程度と非常に稀とされる³⁾。両者ともに非常に稀な病態だが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 治療の選択肢が広がり、生命予後の延長が得られることにより、このような稀少な転移が今後も増加していくと予想される。

今回、CRPC から脈絡膜転移、脳転移を来した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 75 歳, 男性.

主 訴 : 左目の霞み

既往歴 : 特記すべき事項なし.

現病歴 : 2013 年 8 月, 腰痛を主訴に整形外科受診. PSA 高値と胸腹部 CT で多発骨転移と多発リンパ節転移を指摘され当科紹介となった. 初診時 PSA 8,600 ng/ml で, 前立腺針生検を施行した. 病理結果は moderately differentiated adenocarcinoma, Gleason score 4+5=9 であった. 骨シンチグラフィでは, 肋骨, 上腕骨, 仙椎, 坐骨などに多数の異常集積を認め, EOD (extent of disease) 3 であった. 前立腺癌 cT3aN1M1b と診断し, ビカルタミド 80 mg/day と LH-RH アンタゴニストによる combined androgen blockade (CAB) 療法を開始した. CAB 開始後の nadir PSA は 48.7 ng/ml で, 治療開始後 11 カ月で CRPC に至った. フルタミドによる抗アンドロゲン交替療法, デキサメサゾン内服, アピラテロン内服などの治療変更を行うも, PSA 上昇とともに画像上も骨転移の進行が続いた. 化学療法導入を提案するも希望されず, 2015 年 6 月からエストラムスチンの内服を行っていた.

2015 年 8 月, 外来受診時に 1 週間前からの左目の霞みの訴えがあったため, 眼科に併診した.

血液検査所見 : WBC 6,350/μl (Neutro 78%, Lym

16.3%), Hb 13.4 g/dl, Plt $26.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 0.26 mg/dl, LDH 156 IU/l, ALP 314 IU/l, PSA 199.8 ng/ml, テストステロン <10 ng/ml, NSE 13.1 ng/ml (正常値 16.3 ng/ml 以下), ProGRP 34.4 pg/ml (正常値 80.0 pg/ml 以下) であった。

眼科検査所見：視力は右眼 0.8, 左眼 0.1 と左眼に著明な視力低下を認め、眼圧は両眼ともに 11 mmHg と正常であった。眼底検査では、左眼耳側上方に約 4

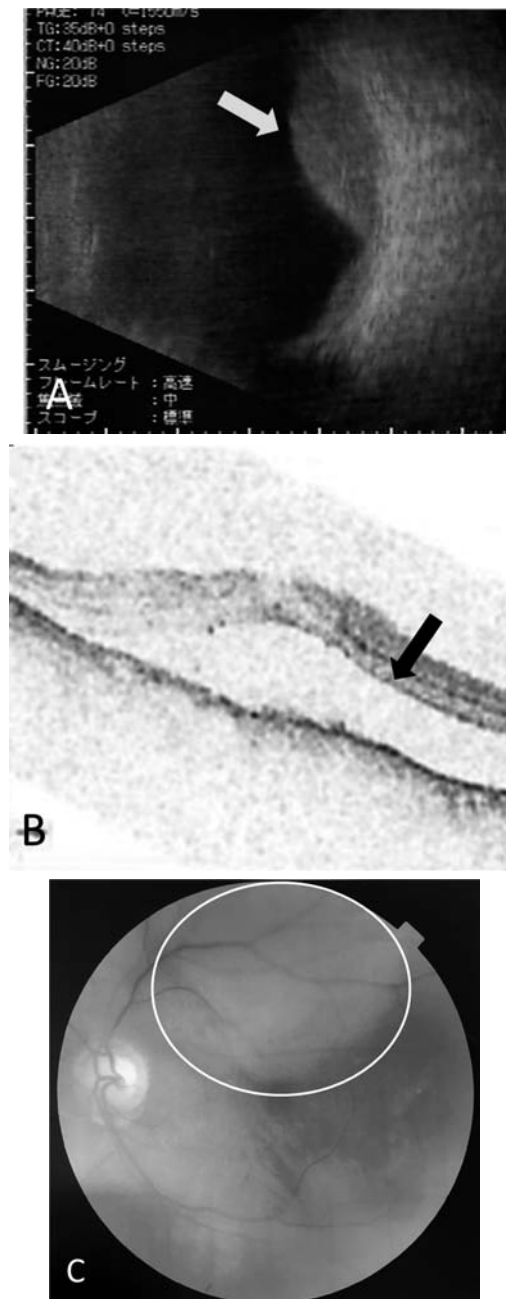


Fig. 1. The ophthalmoscopic examination at diagnosis of choroidal metastasis. A: B-scan ultrasound of the left eye revealing a dome shaped, elevated choroidal lesion. B: Optical coherence tomography (OCT) showed serous retinal detachment. C: Fundus examination of the left eye revealed a choroidal tumor 4 disc diameters across.

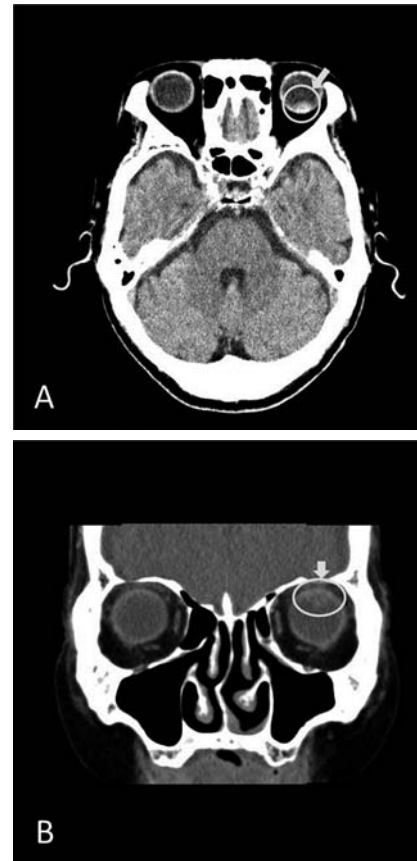


Fig. 2. Head CT showed an intra orbital mass in the left eye (A: Axial view, B: Coronal view).

乳頭径大の網膜下黄白色隆起性病変がみられ、漿液性網膜剥離を伴っていた (Fig. 1)。視野検査は未施行であった。

画像所見：頭部単純 CT で左眼球背側に突出する腫瘤を認めた (Fig. 2)。その他頭蓋内に明らかな異常所見は認めなかった。

治療経過：漿液性網膜剥離といった特徴的な検査所見と CT 所見、全身転移を伴う担癌患者である背景から、前立腺癌の転移性脈絡膜腫瘍の診断となった。

ECOG performance status (EPS) は 0 で、視力の残存があり治療での回復が見込めたことから、大学病院の放射線科に紹介となり、外照射治療を行う方針となった。

照射は外照射 (3D-CRT 側方一門照射 30 Gy/10 fraction) で行われ、急性合併症の出現は認めなかった。治療後 2 週間で腫瘍の縮小を認め、視力は左眼 0.5 まで改善し、失明は回避できた。その後前立腺癌への治療としては、PSA の著明な変化は認めなかったものの、脈絡膜転移を新規病変の出現と判断し、ドセタキセル (高齢のため 55 mg/m^2 へ減量) + プレドニゾロン 10 mg の治療へ移行した。ドセタキセルを 3 コース施行したが、2016 年 1 月 PSA 989 ng/ml まで上昇し、胸腹部 CT 検査で新規の肝臓・脾臓転移を認

め, エンザルタミド内服を開始した。

翌月2月の外来受診時, 頭痛の訴えを認めたため, 頭部CT・MRIで精査したところ, 右前頭部硬膜転

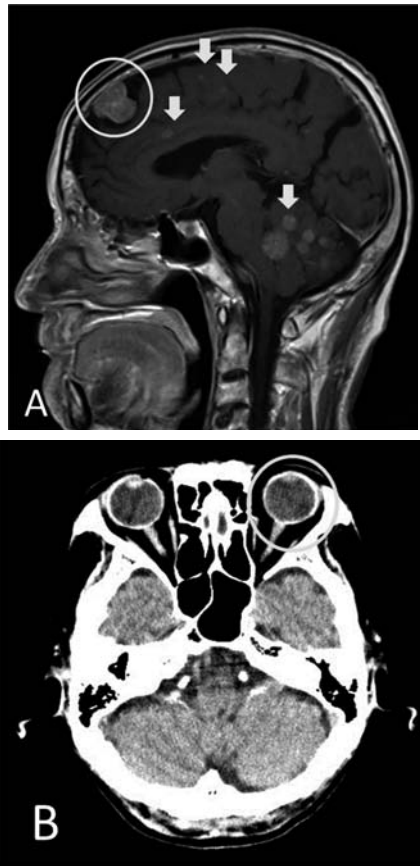


Fig. 3. Image findings at diagnosis of brain metastases. A: Cranial MRI showed the nodular dural tumor 2 cm in diameter and multiple brain metastases. B: Head CT showed disappearance of choroidal metastasis after radiation therapy.

移, 小脳を中心とした多発脳転移を認めた (Fig. 3A). 脳転移診断時の血液検査所見は, PSA 877 ng/ml, NSE 111 ng/ml, ProGRP 26 pg/ml であり, 初診時に比べて NSE の上昇を認めた. 放射線加療を行った脈絡膜転移は消失していた (Fig. 3B). 脳転移に対しては症状緩和目的に全脳照射 (35 Gy/14 fr) を施行した. 頭痛や嘔気などの自覚症状は改善したが, ADL の低下が著明となり, 全身治療は行わず best supportive care の方針となった. 脈絡膜転移発覚から9カ月後, 脳転移発覚から3カ月後に永眠された. 全治療経過を Fig. 4 に示す.

考 察

悪性腫瘍の眼転移は非常に稀であるが, その中で最も高頻度にみられるのは転移性脈絡膜腫瘍である. 眼転移は, 大きく眼窩転移と眼球転移にわけられ, 眼窩転移は眼球転移に比して少ない. 眼球転移の部位は, 脈絡膜88%, 虹彩9%, 毛様体2%の順で, 脈絡膜転移が高頻度にみられる. 血行性にぶどう膜へ転移した悪性腫瘍が, 血管の分布が密で血流量が多い脈絡膜で増殖するためとされる⁴⁾. 1872年に Perls ら⁵⁾により初めて報告されて以来, 比較的稀であったが, 悪性腫瘍の治療の進歩に伴い生存期間が延長され, 近年報告が増加傾向である.

Shields らの479眼の転移性脈絡膜腫瘍の検討²⁾によると, 原発巣は, 乳癌 (53%), 肺癌 (20%), 消化管癌 (4%) の順で, 泌尿器科悪性腫瘍では, 腎癌 (2%), 前立腺癌 (2%) と報告されている^{1,2)}.

前立腺癌からの脈絡膜転移は非常に稀であり, 本邦において1980年以降, 論文として報告されたものは2例のみ^{6,7)}であり, 本邦での前立腺癌の脈絡膜転移の

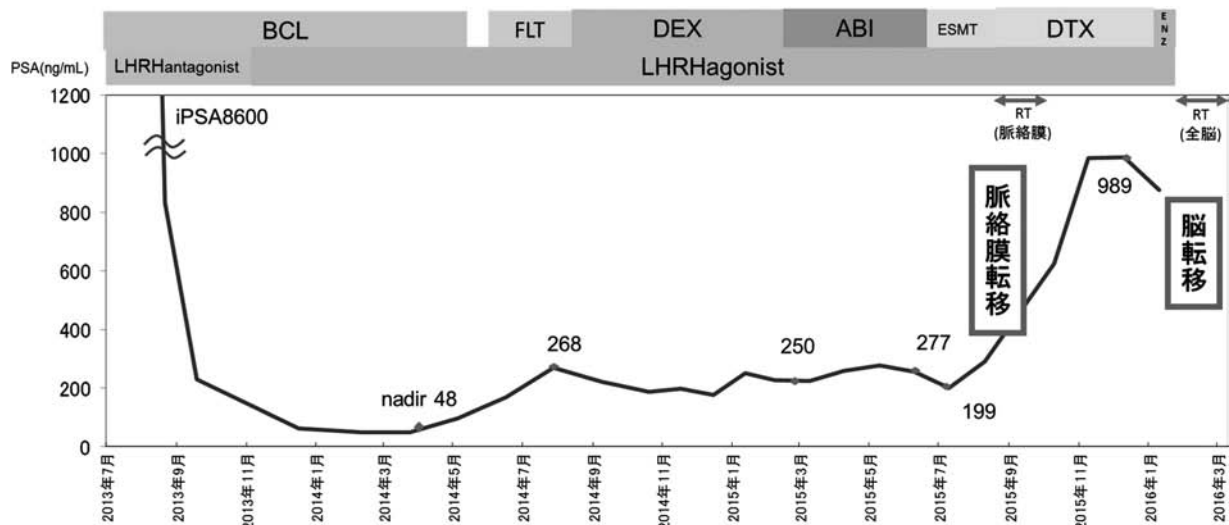


Fig. 4. Clinical course. iPSA; initial prostate antigen, RT; radiotherapy, LHRH; luteinizing hormone-releasing hormone, BCL; bicalutamide, FLT; fulutamide, DEX; dexamethasone, ABI; abiraterone, ESMT; estramustine, DTX; docetaxel, ENZ; enzalutamide.

Table 1. Clinical characteristics of 12 prostate cancer patients who diagnosed with choroidal metastases

症例	年	年齢	主訴	局在	診断時 PSA	GS	転移部位	治療	予後	文献
1	2001	49	右眼疼痛	右	124	9	骨, リンパ節	MAB+RT (眼)	CR 診断後32カ月後癌死	Obek ら ⁸⁾
2	2006	52	視力低下	右	104	9	骨, 咽頭, 傍大動脈リンパ節	MAB + DEX + RT (眼, 骨)	不明	Connell ら ⁹⁾
3	2007	72	視力低下	左	6.4	7	骨	Brachy + 前立腺全摘 + 化学療法	不明	Frota ら ¹⁰⁾
4	2007	74	不全麻痺	左	483	4	骨, 脳	MAB	CR PSA<0.5 寛解のまま14カ月	Barbon ら ¹¹⁾
5	2008	54	視力低下	両側	318	不明	骨, 肺	MAB Triptorelin injection	CR	Primavera ら ¹²⁾
6	2011	68	視力低下	左	304	不明	骨, 眼窩	化学療法 + RT (眼)	RT 後1年視力不変	植木 ⁶⁾
7	2011	57	視力低下	左	399	9	骨, 肺, リンパ節	MAB+RT (眼)	CR PSA<4	岩崎 ⁷⁾
8	2011	60	視力低下	右	0.39	9	リンパ節	RT (眼)	RT 後2.5年視力不変	Ermoian ¹³⁾
9	2012	71	視力低下	左	5.6	不明	骨, 肺, リンパ節	LHRH agonist ケトコナゾール内服	5年縮小のまま	Ameri ら ¹⁴⁾
10	2015	62	視力低下	左	54.4	9	骨	MAB+RT (眼)	CR 14カ月後	Albadainah ら ¹⁵⁾
11	2016	77	視力低下	両側	不明	8	骨	精巣摘出	不明	Saadi ¹⁶⁾
本例	2015	75	視力低下	左	199		骨, リンパ節	DEX+RT (眼)	脈絡膜転移9カ月後癌死	Yoneyama ら

MAB: maximum androgen blockade, RT: radiotherapy, DEX: dexamethasone.

頻度は明らかになっていない。文献的に検索しえた2000年以降に国内外での前立腺癌原発の脈絡膜転移の症例のまとめを Table 1 に示す⁶⁻¹⁶⁾。

転移性脈絡膜腫瘍の初発症状は、視力低下、眼痛、光視症、飛蚊症、視野欠損などである。Kreusel ら¹⁷⁾は、60%が単発性、40%が多発性に発症、95%が症候性に、5%が偶発的に指摘されたと報告している。

大多数は本症例と同様に、多発転移を有する進行前立腺癌患者で、視力低下の自覚が先行し、転移性脈絡膜腫瘍と診断された症例であるが、眼転移による症状が先行し前立腺癌の診断契機となった症例もあり¹¹⁾、注意を要する。

脈絡膜転移の眼所見は、病初期には境界不鮮明な脈絡膜の扁平隆起や、網膜色素上皮の変性による脱色素と正常部が入り混じった斑紋状の外観と漿液性網膜剥離を呈し、進行すると隆起した黄白色腫瘍が観察されるようになる¹⁸⁾。脈絡膜性黒色腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜血管腫などを鑑別する必要がある^{7,19)}が、全身転移を伴う悪性腫瘍に罹患している場合は、臨床的に転移性脈絡膜腫瘍と診断されることが多い。

転移性脈絡膜腫瘍の治療は、原発巣の治療とともに、視野障害の進行を止め、QOLを改善することを目的としての局所療法を行う。4乳頭径以上の腫瘍や漿液性網膜剥離を伴う場合や腫瘍が黄斑部にかかる場合は、放射線照射が選択される。3乳頭径以内で単発の場合は光凝固や冷凍凝固が選択される¹⁹⁾。眼球摘

出を施行した報告もあるが、2症例いずれも原発は直腸癌が原発の症例^{20,21)}で、原発巣が前立腺癌の場合は、CABのみでも視野障害の改善と脈絡膜転移消失を認めた症例も報告されている¹¹⁾。

近年、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ硝子体内投与についての報告もある²²⁾。完解を必ずしも期待できる治療ではないが、全身への負担が比較的少なく治療にかかる時間が短いという利点があり、QOL改善に寄与する可能性があると考えられるが、国内ではまだ稀少であり、前立腺癌への報告は存在しない。本症例では、4乳頭径と腫瘍径が大きかったこと、漿液性網膜剥離を伴っていたことから、放射線治療の方針となった。

脈絡膜転移に対する放射線治療線量に関しては、通常分割照射で30 Gy/10回/2週から40 Gy/20回/4週がある²³⁾。本症例においては、期待余命が1年未満と短く、可能な限り合併症の出現を避けるため30 Gyでの照射が選択された。荻野らの報告²⁴⁾によると、放射線治療の奏効率は63~89%ときわめて高い数値となっている。急性期合併症として、皮膚炎、結膜炎、角膜炎、脱毛があり、晩期合併症として緑内障、放射線視神経炎、放射線網膜症、放射線角膜穿孔、放射線白内障、涙腺障害が起こりうるとされる。Wiegel らの報告²³⁾によると、約半数に急性期合併症として皮膚炎や結膜炎を生じたが、いずれも軽度であり、晩期

合併症が見られたのは約5%であった。原発巣にもよるが、脈絡膜転移の発覚時点で予後は7.4~10.5カ月とされる¹⁶⁾ため、実際には晩期合併症の出現率はきわめて低いと考えられる。

また、本症例のように、前立腺癌の脳や硬膜などへの中樞神経転移は他癌と比べてきわめて稀であり、Tremont-Lukats らは、前立腺癌患者のわずか0.63%にしかみられないと報告している³⁾。しかし、転移性硬膜腫瘍のみに絞った Nayak らの報告²⁵⁾によると、転移性硬膜腫瘍の122人のうち、21人(17%)が前立腺癌由来の転移であるとされ、乳癌(34%)に次いで2番目に多く、男性の硬膜転移の原因としては最多である。中樞神経系への転移様式としては頭蓋骨転移からの直接浸潤する経路が最も多く、次いで既存の転移巣からの血行性転移である。特に、Batson 静脈叢、椎骨静脈を介する転移様式が重要であると考えられている²⁶⁾。

本症例では、硬膜転移を来した時点の頭部CTで明らかな頭蓋骨転移は認めなかったため、直接浸潤ではなく、既存の骨転移巣からの血行性転移が主な要因と考えられる。

脳転移・硬膜転移は進行した状態でみつかることが多いため、治療は全脳照射での緩和治療が一般的であるが、単発で予後が長いと予想される場合は、腫瘍摘出やガンマナイフの治療も選択肢となり、前立腺癌の脳転移に対してガンマナイフによる治療が有効であった症例も報告されている²⁷⁾。

Tremont-Lukats らは、131例の前立腺癌脳転移の組織型の分析で、adenocarcinoma が91%で最多、次いで small cell carcinoma (SCC) が4.5%と報告³⁾しており、SCC や稀にみられる cribriform and transitional cell carcinoma が、adenocarcinoma より有意に脳転移を来しやすいとされる。進行前立腺癌の25%は神経内分泌分化(neuroendocrine differentiation: NED)した癌に進行すると推測されている²⁸⁾。本症例は、稀少な脈絡膜転移、中樞神経系への転移、経過中にNSEの上昇を認めたことから、内分泌治療中にNEDを来していた可能性も示唆される。NEDは比較的稀な状態であり、現時点でNEDを予測することは困難とされている。本症例では、脈絡膜転移を来した時点のNSEは正常範囲であったため、放射線治療後にドセタキセル基調の化学療法を行った。しかし、もし化学療法開始直前のNSE値が判明していれば、小細胞癌に準じた化学療法の選択肢もあった可能性が考えられる。本症例のように中樞神経系への転移を認めるような症例では、NED化を積極的に疑い、治療変更を行う際はNSE値を測定することも重要であり、もし上昇がみられた場合は生検を検討し、組織型を再確認することが予後改善に寄与する可能性がある。

本症例は前立腺癌による脈絡膜および中樞神経転移を呈したが、以前は両者ともに非常に稀とされていた。しかし癌治療の進歩により生命予後の延長がみられ、このような稀少転移の報告が今後増加してくると予想される。本症例では明らかなPSAの上昇はないものの、目の霞みや頭痛などの臨床症状できわめて稀少な新規病変の出現が判明した。CRPCに至ってからはPSAと病勢が必ずしも一致しないこともあるため、PSAのみにとらわれず、症状や画像での病勢診断や治療方針の検討が重要であると同時に、QOLの維持も治療のエンドポイントとして重要となってくると考えられた。

結 語

きわめて稀な前立腺癌脈絡膜転移・脳転移を生じた1例を経験した。

CRPC後の様々な新規治療の出現により、予後の延長が得られるにつれ、希少な転移も増加すると予想される。患者のPSやQOL、予後を考慮したうえで、集学的な治療が今後さらに重要となると考えられた。

文 献

- 1) Arepalli S, Kaliki S and Shields CL: Chroidal metastases: origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol* **63**: 122-127, 2015
- 2) Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al.: Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* **104**: 1265-1276, 1997
- 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) Albert DM, Rubenstein RA and Scheie HG: Tumor metastasis to the eye. *Am J Ophthalmol* **63**: 723-726, 1967
- 5) Perls M: Beitrage zur geschwulstlehre. *Virchows Arch* **1**: 437-467, 1872
- 6) 植木智志, 高木峰夫, 村上健治, ほか: 前立腺癌による眼窩転移および脈絡膜転移を併発し診断が困難であった1例. *神経眼科* **28**: 320-325, 2011
- 7) 岩崎 誠, 林 成彦, 上野大樹, ほか: 脈絡膜転移を来した前立腺癌の1例. *泌尿器外科* **24**: 1537-1540, 2011
- 8) Obek C, Kural AR, Yaycioglu O, et al.: Metastatic adenocarcinoma of the prostate to the uvea as the initial presenting symptom in a 49-year-old man. *Urology* **58**: 106, 2001
- 9) Connell PP, Fennessy K, Elfiki T, et al.: Decreased vision as the initial presenting symptom of disseminated prostatic disease. *Eye (Lond)* **20**: 1116-1118, 2006
- 10) Frota AC, Bakalian S, Gregoire FJ, et al.: Pseudo-melanoma in a patient with prostate adenocarcinoma.

- Can J Ophthalmol **42**: 305-306, 2007
- 11) Barbon JJ, Gonzalez-Tuero J, Gay LL, et al.: Regression of a choroidal metastasis from prostate adenocarcinoma after hormonal therapy. Arch Soc Esp Oftalmol **82**: 715-717, 2007
 - 12) Primavera V, Querques G, Guigui B, et al.: Choroidal metastasis from clinically regressed prostate adenocarcinoma: imaging of a rare case. J Fr Ophtalmol **31**: 877-882, 2008
 - 13) Ermoian RP, Kalina RE, Yu EY, et al.: Ocular prostate cancer metastasis treated with external beam radiation. Retin Cases Brief Rep **5**: 306-308, 2011
 - 14) Ameri H, Araujo JC and Gombos DS: Leuprolide monotherapy for choroidal metastasis from prostate adenocarcinoma. Arch Ophthalmol **130**: 1225-1226, 2012
 - 15) Albadainah F, Khader J, Salah S, et al.: Choroidal metastasis secondary to prostatic adenocarcinoma: case report and review of literature. Hematol Oncol Stem Cell Ther **8**: 34-37, 2015
 - 16) Saadi A, Kerkeni W, Bouzouita A, et al.: Bilateral orbital metastasis of prostatic adenocarcinoma. Urology **94**: e3-4, 2016
 - 17) Kreusel KM, Bechrakis N, Wiegel T, et al.: Clinical characteristics of choroidal metastasis. Ophthalmologie **100**: 618-622, 2003
 - 18) 尾辻 剛: 脈絡膜腫瘍の Optical coherence tomography 所見. 臨眼 **52**: 1558-1562, 1998
 - 19) 箕田健生, 小松真理: 脈絡膜転移癌の病態と治療. 眼科 MOOK, No 19, 眼の腫瘍性疾患, 金原出版, 東京, 159-169, 1983
 - 20) 田野茂樹, 林 英之, 百枝 栄, ほか: 直腸癌の転移と思われる脈絡膜腫瘍の 1 例. 眼紀 **40**: 1284-1288, 1989
 - 21) 遠藤弘子, 田近智之, 竹林 宏, ほか: 直腸癌を原発とする転移性脈絡膜腫瘍の 1 例. 臨眼 **91**: 1141, 1997
 - 22) 稲垣絵海, 篠田 肇, 内田敦郎, ほか: 滲出性網膜剥離に対してベバシズマブ硝子体内投与が奏効した転移性脈絡膜腫瘍の 1 例. あたらしい眼科 **28**: 587-592, 2011
 - 23) Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, et al.: External beam radiotherapy of choroidal metastases—final results of a prospective study of the German Cancer Society. Radiother Oncol **64**: 13-18, 2002
 - 24) 荻野 尚, 築山 巖, 秋根康之, ほか: 脈絡膜転移の放射線治療. 癌の臨 **37**: 351-355, 1991
 - 25) Nayak L, Abrey LE, Iwamoto FM, et al.: Intracranial dural metastases. Cancer **115**: 1947-1953, 2009
 - 26) Orazio C, Angela G, Cnzia O, et al.: Central nervous system metastases from castration-resistant prostate cancer in the docetaxel era. J Neurooncol **107**: 191-196, 2012
 - 27) 南 英利, 金川賢司, 渡邊美博, ほか: 前立腺癌の脳転移に対してガンマナイフが有効であった 1 症例. 泌尿紀要 **47**: 333-336, 2001
 - 28) Terry S and Beltran H: The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. Front Oncol **4**: 60, 2014

(Received on September 25, 2017)

(Accepted on December 14, 2017)