

〈脳神経外科速報 vol.32 no.5 e20223205c, 2022〉

内分泌療法後のガンマナイフ 治療が有効であった前立腺 intraductal carcinoma 多発硬 膜転移の1例

金 素子¹⁾, 丸屋 淳²⁾, 阿部英明²⁾, 榎本克彦³⁾, 堀川洋平⁴⁾, 下田直威⁴⁾, 西巻啓一²⁾

1) 秋田赤十字病院 臨床研修センター

2) 秋田赤十字病院 脳神経外科 〒010-1495 秋田県秋田市上北手猿田字苗代沢 222-1

3) 秋田赤十字病院 病理診断科

4) 秋田赤十字病院 泌尿器科

Key Slide

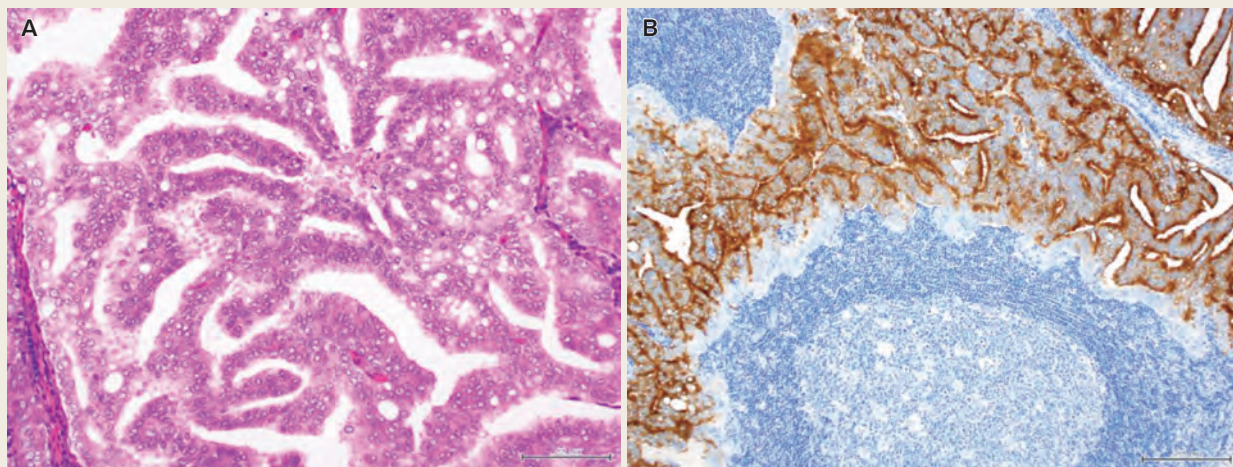


Fig. 2 Histopathological findings of the biopsy specimens

Hematoxylin and eosin (HE) staining of the lymph node tissue revealed many tumor nests that exhibited a papillary growth pattern of tumor cells with large vacuolar nuclei. Glandular cavity formation and secretion retention were also observed, and the overall appearance was considered to represent metastasis of adenocarcinoma (A). Immunostaining of the lymph node tissue for prostate-specific antigen yielded positive results (B).

Successful gamma knife therapy after hormonal treatment for multiple intracranial dural metastases originating from intraductal carcinoma of the prostate

Motoko KON ¹⁾, Jun MARUYA ²⁾, Hideaki ABE ²⁾, Katsuhiko ENOMOTO ³⁾,
Yohei HORIKAWA ⁴⁾, Naotake SHIMODA ⁴⁾, Keiichi NISHIMAKI ²⁾

1) Clinical Resident Training Center, Akita Red Cross Hospital

2) Department of Neurosurgery, Akita Red Cross Hospital

3) Department of Pathology, Akita Red Cross Hospital

4) Department of Urology, Akita Red Cross Hospital

We describe an extremely rare case of intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) with multiple dural metastases. A 65-year-old man visited our hospital because of pain in the right hip joint, left shoulder joint, and lumbar region and difficulty in walking. The serum prostate-specific antigen level was elevated (104.9 ng/mL). Whole-body computed tomography revealed multiple bone lesions and lymphadenopathy. Brain magnetic resonance imaging showed multiple intracranial extra-axial tumors mimicking meningioma in the right frontoparietal and occipital regions. Prostate needle and lymph node biopsies were performed, and part of the right frontoparietal tumor was removed. The diagnosis of dural metastases originating from IDC-P was based on operative and pathological findings from the intracranial tumor and two biopsies. Following hormonal treatment, gamma

knife therapy was performed, and both tumors were almost eliminated. Dural metastasis is difficult to distinguish from meningioma using images alone; the possibility of dural metastasis must be considered when appropriate, depending on the clinical course and results of other examinations. Our case suggested that gamma knife therapy after hormonal treatment may be useful in treating dural metastases from IDC-P.

Key Words : intraductal carcinoma of the prostate, dural metastasis, meningioma, hormonal treatment, gamma knife therapy

(Received January 28, 2022; Accepted March 22, 2022)

Correspondence to Jun MARUYA, M.D.,

Department of Neurosurgery, Akita Red Cross Hospital, 222-1 Nawashirosawa, Saruta, Kamikitate, Akita-shi, Akita, 010-1495, Japan

E-mail: jun_maruya [at] akita-med.jrc.or.jp

I. 緒言

前立腺がんの中樞神経転移は非常に稀であるが^{1, 2)}，中樞神経転移を来した場合には硬膜転移の割合が多く，画像所見上は髄膜腫様の形態を取りやすい特徴がある^{2, 3)}。治療については，全脳照射やガンマナイフ治療が試みられているものの，至適放射線治療の方法は未だ定まっていないのが現状である^{2, 3)}。今回我々は，前立腺 intraductal carcinoma (intraductal carcinoma of the prostate : IDC-P) が多発硬膜転移を来した極めて稀な症例を経験した。内分泌療法を先行しその後にガンマナイフ治療を行ったところ，患者の QOL が改善し良好な結果が得られたので，文献的考察を加えて報告する。

II. 症例報告

患者：65 歳男性。

主訴：右足の痛み，左足の震え。

既往歴：X - 1 年に脳梗塞で入院歴あり。高血圧症および糖尿病で近医通院中。

現病歴：X 年 11 月頃から，右股関節，左肩関節，腰部の痛みを自覚していた。X + 1 年 1 月某日（第 0 病日）より，右鼠径部の痛みと右足の脱力感が出現した。第 3 病日には左足の震えがあり，第 4 病日に救急外来を受診した。頭部 CT 検査で腫瘍性病変が認められ，第 5 病日に当院脳神経外科外来を紹介受診し，同日精査加療目的に入院となった。

入院時現症：血圧 160/105 mmHg，脈拍 95 回 / 分，体温 36.8 度，SpO₂ 95% (room air)。神経学的には意識は清明で，瞳孔は左右同大，眼球運動障害や顔面神経麻痺を認めなかった。上肢 Barré 徴候，Mingazzini 徴候，指鼻試験，踵膝試験では明らかな左右差を認めず，明らかな感覚障害も認めなかったが，軽度の失調性歩行障害を認めた。

検査所見：

【血液検査】

ALP の軽度高値，脂質異常症および糖尿病を認めた。また腫瘍マーカーでは，PSA が 104.9 ng/mL と異常高値を示していた。

【全身 CT】

頭部造影 CT 検査において，右前頭頭頂部および右後頭部に一部石灰化を伴い比較的均一に造影される髄膜腫様病変を認めた (Fig. 1A, B)。これらは X - 1 年 5 月の頭部 CT では認められず，比較的急速な増大を示唆しているものと思われた。ま

た、胸腹骨盤部 CT 検査では、右鎖骨上窩リンパ節、縦隔リンパ節、右下葉気管支周囲リンパ節、左外腸骨リンパ節、左閉鎖リンパ節の多発リンパ節腫大を認め、頸椎・胸椎に骨転移を疑う骨性変化も認めた。

【頭部 MRI】

右前頭頭頂部（矢印）および右後頭部（矢頭）に髄外病変を認めた。T2 強調画像でまだら状の低信号を呈し内部に石灰化の存在が示唆され（Fig. 1C）、造影 T1 強調画像では淡く造影されていた（Fig. 1D～F）。明瞭な dural tail sign は認められなかった。

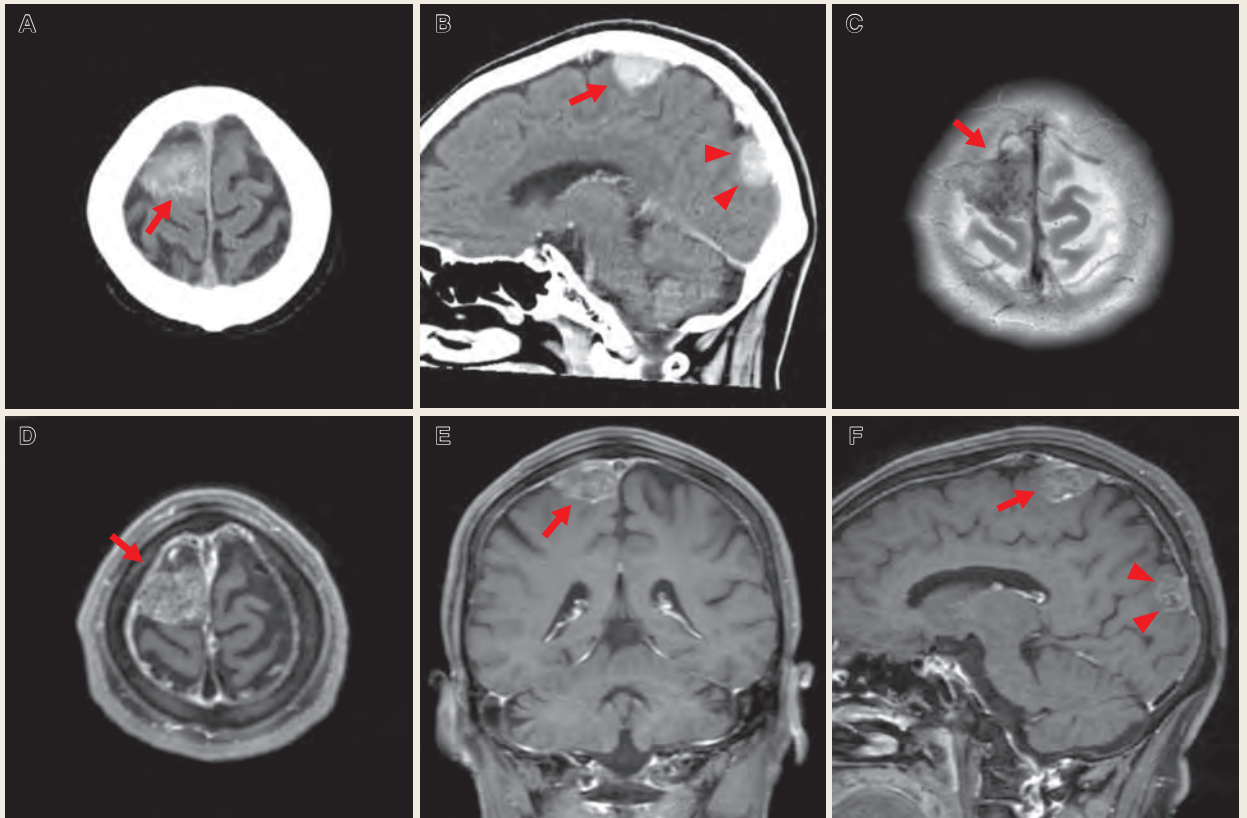


Fig. 1 Computed tomographic (CT) scans and magnetic resonance images (MRIs) of the brain on admission

Plain axial CT scan showed an intracranial extra-axial mixed high-density mass-like lesion (arrow) due to calcification mimicking meningioma in the right frontoparietal parasagittal region (A). Contrast medium-enhanced sagittal CT scan revealed both the lesion (arrow) and an intracranial extra-axial mass-like lesion (arrowheads) mimicking meningioma in the right occipital parasagittal region (B). The two mass-like lesions were well enhanced homogeneously (B). T2-weighted MRI showed spots of low-intensity signals (arrow), indicating calcification inside the right frontoparietal parasagittal lesion (C). Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI in the axial (D), coronal (E), and sagittal planes (F) depicted slightly enhanced intracranial extra-axial mass-like lesions in the right frontoparietal parasagittal region (arrow) and the right occipital parasagittal region (arrowheads).

【骨シンチグラフィ】

両側大腿骨近位部・左上腕骨骨幹部・脊柱・肋骨などに骨転移を思わせる異常集積を認めた。

入院後経過：以上の結果から、右足の脱力感、左足の震え、軽度の失調性歩行は骨転移による症状であり、頭蓋内病変は無症候性であると推察した。第14病日に右鎖骨上リンパ節生検、第16病日に前立腺の針生検を行った。リンパ節生検では、大型空胞状核を有する腫瘍細胞が乳頭状増生を示す腫瘍胞巣が多数リンパ節内に認められた。腺腔形成や分泌物貯留もみられ腺がんの転移と考えられた (Fig. 2A)。免疫染色で検討した結果、腫瘍細胞がPSA陽性を示すことから前立腺がんのリンパ節転移の診断となった (Fig. 2B)。前立腺生検では、中型異型核を有する腫瘍細胞が乳頭状、篩状増殖を示す所見を認めた。腫瘍細胞はp63陽性の基底細胞を有する拡張腺管内に増殖しており、IDC-Pに合致する所見であった。さらに一部で間質内浸潤を示す腫瘍小腺管 (Gleason score: 4 + 5 = 9) の所見も認めた (Fig. 2C)。第20病日に頭蓋内腫瘍の診断確定目的に開頭部分摘出術を行った。術中所見では、腫瘍は硬膜に主座を置き、頭蓋骨および脳実質との癒着は全く認められなかった。易出血性でやや止血に難渋したことから無理せず部分摘出で終了した。病理組織学的診断では、乳頭状増殖を示す腺がんの所見を認め、リンパ節同様IDC-Pの組織所見に一致しており (Fig. 2D)、最終的にIDC-Pの硬膜転移の診断に至った。

第26病日に泌尿器科へ転科となった。第27病日よりビカルタミドおよびデガレリクスを用いた完全アンドロゲン遮断療法を行ったところ、第36病日にはPSAは15.9 ng/mLまで低下した。入院時に認められた諸症状は軽快し、第37病日に退院した。第47病日の頭部MRIで、右前頭頭頂部および右後頭部の転移巣は明瞭に縮小しており (Fig. 3A, B)、ガンマナイフ治療を計画した。いずれの病変も頭皮に近く、頭皮障害のリスクを考慮して二期的治療を行うこととし、第51病日にそれぞれの病変に対し辺縁線量12 Gyで1回目のガンマナイフ治療を行った。第70病日に2回目のガンマナイフ治療を行ったが、治療前のMRIにて右前頭頭頂部および右後頭部の転移巣がさらに縮小していたことから、それぞれ辺縁線量を13 Gyに上げて治療を行った。第144病日のMRIでは、右前頭頭頂部の転移巣は著明に縮小し、後頭部の転移巣は完全に消失していた (Fig. 3C)。第159病日の胸腹骨盤CTでは、多発リンパ節腫大は縮小していた。ガンマナイフ治療後1年以上経過した現在、PSAは0.01 ng/mLとさらに低下しており、また頭蓋内腫瘍の増大は認めておらず performance status も安定した状態を維持している。

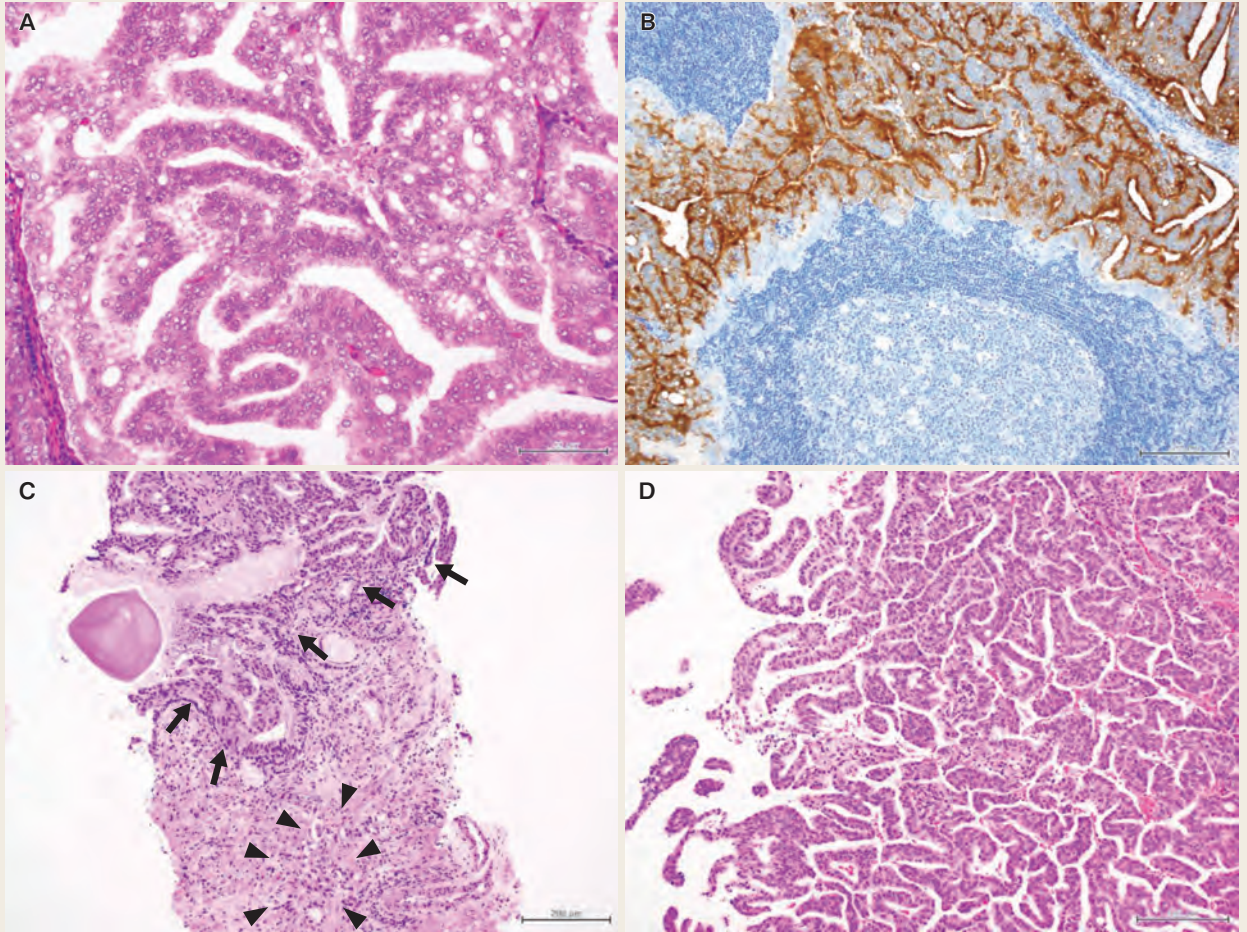


Fig. 2 Histopathological findings of the biopsy specimens

Hematoxylin and eosin (HE) staining of the lymph node tissue revealed many tumor nests that exhibited a papillary growth pattern of tumor cells with large vacuolar nuclei. Glandular cavity formation and secretion retention were also observed, and the overall appearance was considered to represent metastasis of adenocarcinoma (A). Immunostaining of the lymph node tissue for prostate-specific antigen yielded positive results (B). HE staining of prostate needle biopsy tissue revealed papillary and cribriform growth patterns of tumor cells with medium-sized atypical nuclei. Intraductal carcinoma (arrows) and invasive acinar carcinoma (arrowheads) were recognized. The histological finding of a papillary growth pattern suggestive of intraductal carcinoma was almost the same as those of the lymph node metastases of adenocarcinoma (C). HE staining of the frontoparietal intracranial tumor demonstrated papillary growth pattern of adenocarcinoma. This pattern was identical to that of the intraductal carcinoma of the prostate (D).

Scale bars are (A) 100 μ m, (B) 200 μ m, (C) 200 μ m, and (D) 200 μ m.

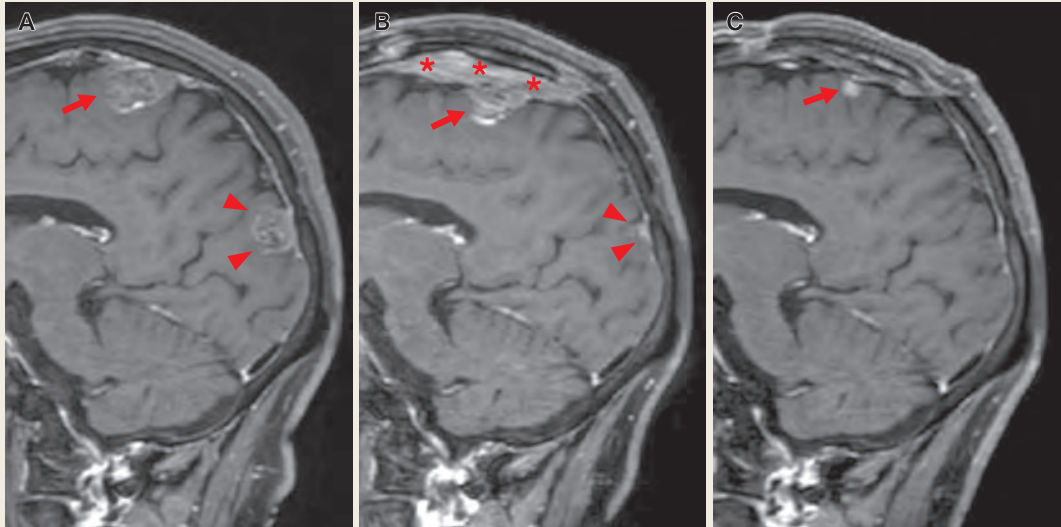


Fig. 3 Serial change in gadolinium-enhanced T1-weighted sagittal magnetic resonance images (MRIs)

MRI on admission showed two slightly enhanced intracranial extra-axial mass-like lesions: one in the right frontoparietal parasagittal region (arrow) and the other in the right occipital parasagittal region (arrowheads). The maximum tumor diameters were 30 and 21 mm, respectively (A). MRI obtained after hormonal treatment revealed moderate reduction in the diameters of the frontoparietal parasagittal lesion (arrow) and the occipital parasagittal lesion (arrowheads). The maximum tumor diameters were 22 and 15 mm, respectively. Relatively little postoperative change (epidural hematoma, asterisk) was seen in the frontoparietal epidural space (B). MRI obtained after gamma knife therapy depicted a significant reduction in tumor diameter of the frontoparietal parasagittal lesion (arrow). The maximum tumor diameter was 8 mm. The occipital parasagittal lesion had disappeared completely (C).

III. 考 察

前立腺がんの中樞神経系への転移は非常に少なく、その頻度は0.6～4.4%と報告されている³⁾。最近の単一施設からの報告によれば、3,585例の前立腺がん患者のうち頭蓋内転移を認めたのは73例(2.0%)であった⁴⁾。前立腺がんの頭蓋内転移の内訳は、硬膜下腔、硬膜、硬膜外/骨、脳実質内があるが³⁾、硬膜への転移が半数以上を占める^{3～5)}。前立腺がんが硬膜へ浸潤、あるいは硬膜外や硬膜下腔へ進展しやすいという傾向を有することから、頭部CTではしばしば硬膜下血腫、硬膜下膿瘍、髄膜腫と誤診される^{2, 3, 6, 7)}。そのため既往歴を十分に評価し、疑わしければ造影CTを躊躇しないなど、臨床的および放射線学的に慎重に精査する必要がある³⁾。本症例においても、当初は髄膜腫の可能性を考慮していたものの、過去のCT所見と比較し急速な増大を示していたことから、悪性疾患の可能性について検討し正確な診断に至ることができた。

本症例ではIDC-Pが硬膜転移を来したものであった。IDC-Pは本邦の前立腺が

ん取扱い規約にはまだ記載がないが、2016年のWHO前立腺がん分類に独立して記載された新しい組織型である。Porterらはこの組織型の存在が前立腺がんの転移や再発と関連することを報告しており⁸⁾、最近IDC-Pが通常の前立腺がんよりアグレッシブな性質を有することが認識されつつある。本症例においても頭蓋内転移やリンパ節転移の検索からIDC-Pの存在が確認された。IDC-Pが存在すると進行性前立腺がんに対する治療の反応性が低下することが報告されているが⁹⁾、本症例では内分泌療法後にガンマナイフ治療を追加したところ、頭蓋内転移は良好にコントロールすることができた。

一般的に悪性腫瘍の硬膜転移は、病理学的検索で6～10%の頻度で見られる¹⁰⁾。一方、Nayakらの報告では、122例の転移性硬膜腫瘍のうち、21例(17%)が前立腺がん由来の転移であるとされ、男性の硬膜転移の原因としては最多である¹¹⁾。診断には造影MRIが有用であり、脳実質や脳表面への転移あるいは骨浸潤の有無が硬膜転移を疑う根拠となる¹¹⁾。しかしながら、硬膜転移症例のうち56%が単一病変であり、44%がdural tail signを呈するとされ、単一病変かつdural tail signを呈する硬膜転移の場合は画像所見のみでは髄膜腫との鑑別は困難である¹¹⁾。我々の症例では、造影の程度が髄膜腫にしては乏しいこと、dural tail signが認められなかったことが、硬膜転移を疑う契機となった。

前立腺がんの中樞神経系への転移様式としては頭蓋骨転移から直接浸潤する経路が最も多く、次いで既存の病巣からの血行性転移である¹²⁾。血行性転移としてはBastonの傍椎体静脈叢より他臓器を短絡して中樞神経へ転移する説と、Varkarakisらの骨・肺に転移後に他臓器へ転移するmulti-step説もしくはcascade process説の2説が提唱されている^{1, 5, 13, 14)}。本症例では、頭蓋骨および脳実質に異常がなかったこと、多発骨転移が認められたことから、直接浸潤ではなく既存の骨転移巣からの血行性転移が有力であると推察した。前立腺がんの脳実質内転移が少ない理由については、血液脳関門あるいは免疫機構が関与していることが推察されているものの未だ明らかではなく¹⁵⁾、今後の病態解析が待たれるところである。

頭蓋内転移を伴う前立腺がん症例は進行した末期状態で見つかることが多く^{1, 11)}、一般的に予後不良で多くは1年以内に死亡する¹²⁾。しかしながら、頭蓋内転移が直接的な死因となることはなく、がんの進行に伴う全身状態の悪化により死亡するのがほとんどである^{3, 5, 15)}。治療法については、原発巣および転移巣の状況、全身状態などを総合的に判断し、患者のQOLを改善させる最良の方法を選択すべきである^{1, 5, 13)}。一般的には全脳照射による緩和治療が選択されることが多いが^{2, 11)}、単発で予後が良好と予測される場合は、腫瘍摘出術^{5, 13, 14)}やガンマナイフによる治

療¹⁾も選択肢となる。ガンマナイフ治療の辺縁線量は大きさに応じて調整され^{16, 17)}, Kimらは大きさが2 cmまでの病変は24 Gy, 2 cmから3 cmまでの病変は18 Gy, 3 cmから4 cmまでの病変は15 Gyで¹⁷⁾, Flanneryらは体積が3 cm³までは16～20 Gy, 3 cm³から12 cm³までは13～18 Gy, 12 cm³以上では12～15 Gyで治療を行っていた¹⁶⁾。ガンマナイフ治療後の生存期間については, Kimらはaverage survivalが10カ月¹⁷⁾, Flanneryらはmedian survivalが13カ月と報告しており¹⁶⁾, 全脳照射後のmedian survivalが3.5カ月であることを考慮すると¹⁸⁾, ガンマナイフ治療は安全で効果的な治療と言える^{16, 17)}。

前立腺がんの悪性度を示すGleason scoreやPSA値は, ガンマナイフ治療後の生存期間に影響を及ぼさなかったとの報告がある一方¹⁷⁾, small cell carcinomaはadenocarcinomaと比較して転移性脳腫瘍を起こしやすく¹⁸⁾, 放射線治療に反応しにくいとされ¹⁶⁾, Flanneryらはsmall cell carcinomaに対しては全脳照射・ガンマナイフ併用療法を, adenocarcinomaに対してはその後の再発に備えて全脳照射を温存し, 初回はガンマナイフ治療のみで治療を行うことを推奨している¹⁶⁾。また頭蓋骨にびまん性に浸潤する骨転移あるいは多発する骨転移が認められた場合は, ガンマナイフ治療よりも通常の放射線治療を選択すべきである¹⁷⁾。最近では, 腫瘍摘出術および術後放射線治療(全脳照射あるいはガンマナイフ治療)の併用療法の有用性が強調されており^{3, 4)}, 深部に局在する腫瘍や多発性腫瘍などの理由で腫瘍摘出術が困難な場合はより安全なガンマナイフ治療を考慮すべきとされている³⁾。

頭蓋内転移が契機となって発見される前立腺がん症例は, かつては非常に稀であると考えられてきたが, 最近の単一施設からの報告では19例中10例で頭蓋内転移の方が先に発見されており, それほど稀ではなくなっている³⁾。一般的に転移を有する未治療の進行性前立腺がん症例においては, 内分泌療法がゴールドスタンダードと考えられている。しかしながら, 内分泌療法により前立腺がんの多くは縮小するものの, 同療法後, 残存した前立腺がんはホルモン不応性を獲得し, 約80%は再発・再燃し, 最終的には不幸な転帰をとる¹⁹⁾。現時点で前立腺がんの頭蓋内転移に対する内分泌療法の効果は未だエビデンスがあるとは言えず, 何らかの追加治療が必要である^{15, 16)}。Ganauらの報告では, 頭蓋内転移を有する未治療の前立腺がん症例は全例とも頭蓋内転移巣の摘出後にホルモン療法とガンマナイフ治療が行われており, 治療後のKarnofsky indexが70～100%と良好な成績を残していた³⁾。本症例においては, 前頭頭頂部の腫瘍は部分摘出のみで, 後頭部の腫瘍には外科的に介入しなかったものの, 内分泌療法(完全アンドロゲン遮断療法)後に両病変とも明瞭に縮小し, より照射範囲の狭い効率的なガンマナイフ治療を施行する

ことができた。内分泌療法に抵抗性を有さない前立腺がん症例においては、脳幹周囲の硬膜転移あるいは多発硬膜転移などで摘出術が困難な場合は、内分泌療法後の腫瘍縮小を確認後にガンマナイフ治療を行うという方法が有効である可能性が示唆された。

IV. 結 語

前立腺がんの中樞神経系への転移は非常に稀である。本症例は前立腺がんの中でも高悪性度とされる IDC-P が多発硬膜転移を来した貴重な症例であったと言える。髄膜腫と画像上鑑別が困難であり、経過や他の検査結果から硬膜転移の可能性も考慮に入れ診療を進めていく必要がある。IDC-P の硬膜転移において、内分泌療法後のガンマナイフ治療が有用である可能性が示唆された。

文献

- 1) 南 英利ほか：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 47:333-6, 2001
- 2) 高橋 聡ほか：症例報告 前立腺癌硬膜転移による外転神経麻痺を放射線治療で解消した一例。自治医科大学紀要 35:77-80, 2012
- 3) Ganau M, et al: Intracranial Metastases from Prostate Carcinoma: Classification, Management, and Prognostication. World Neurosurg 134: e559-65, 2020
- 4) Bhambhani HP, et al: Prostate Cancer Brain Metastases: A Single-Institution Experience. World Neurosurg 138: e445-9, 2020
- 5) 成岡健人ほか：前立腺癌脳硬膜転移の1例。臨床泌尿器科 56:352-4, 2002
- 6) 田崎 薫ほか：前立腺癌の硬膜転移に続発した硬膜下水腫の1例。Neurological Surgery 脳神経外科 18:539-42, 1990
- 7) Cioni M, et al: Dural metastasis of prostate adenocarcinoma with spontaneous subdural hematoma: an unusual mimicker of meningioma. Arq Neuropsiquiat 77: 595-6, 2019
- 8) Porter LH, et al: Systematic Review Links the Prevalence of Intraductal Carcinoma of the Prostate to Prostate Cancer Risk Categories. Eur Urol 72: 492-5, 2017
- 9) 内海孝信ほか：特殊な前立腺癌の臨床。泌尿器外科 34: 468-74, 2021
- 10) 橋口公章ほか：悪性腫瘍硬膜転移に伴う硬膜下水腫の2症例。脳神経外科ジャーナル 12:564-9, 2003
- 11) Nayak L, et al: Intracranial dural metastases. Cancer 115: 1947-53, 2009
- 12) 米山脩子ほか：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。泌尿紀要 64:181-6, 2018
- 13) 秦 聡孝ほか：症例 孤立性脳転移にて発見された前立腺癌の1例。西日本泌尿器科 67:90-3, 2005
- 14) 濱田隆正ほか：脳硬膜転移を来した前立腺癌の1例。泌尿器外科 9:313-5, 1996
- 15) Sutton MA, et al: Intracranial metastases as the first manifestation of prostate cancer. Urology 48: 789-93, 1996
- 16) Flannery T, et al: Stereotactic radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial metastatic prostate carcinoma. J Neurooncol 96: 369-74, 2010
- 17) Kim SH, et al: Stereotactic radiosurgical treatment of parenchymal brain metastases from prostate adenocarcinoma. Surg Neurol 69: 641-6, 2008
- 18) Tremont-Lukats IW, et al: Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 98: 363-8, 2003
- 19) 渡邊昌俊, 高木陽光:3次元培養における前立腺がん細胞の生物学的特性。YAKUGAKU ZASSHI 128:37-44, 2008