前立腺癌の頭蓋底骨転移により脳神経症状を呈した2例

北里大学医学部泌尿器科¹⁾, 同 放射線部²⁾

木村 将貴¹⁾ 佐藤 威文¹⁾ 藤田 哲夫¹⁾ 松本 和将¹⁾
西 盛宏¹⁾ 岩村 正嗣¹⁾ 北野 雅史²⁾ 石山 博條²⁾
早川 和重²⁾ 馬場 志郎¹⁾

CRANIAL NERVE PALSIES DUE TO SKULL BASE METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER: A REPORT OF TWO CASES

Masaki Kimura¹⁾, Takefumi Satoh¹⁾, Tetsuo Fujita¹⁾, Kazumasa Matsumoto¹⁾, Morihiro Nishi¹⁾,
Masatsugu Iwamura¹⁾, Masashi Kitano²⁾, Hiromichi Ishiyama²⁾,
Kazushige Hayakawa²⁾ and Shiro Baba¹⁾
Departments of Urology¹⁾ and Radiology²⁾, Kitasato University School of Medicine

Two patients with prostate cancer showed cranial nerve palsies due to skull base metastases. Case 1: A 64-year-old man had prostate cancer (T4 N0 M1, Gleason score 7, prostate-specific antigen [PSA] level 372 ng/mL) with multiple bone metastases. Seventy-seven months after initiation of therapy, he had an articulation disorder and palsy of the left side of the tongue, with 12th cranial nerve palsy. Case 2: A 75-year-old man had a prostate cancer (T3b N0 M1, Gleason score 7, PSA level 177 ng/mL) with multiple bone metastases. Sixty-six months after initiation of therapy, he had hearing loss, noise in the right ear, and dizziness, with 8th cranial nerve deficits. Magnetic resonance imaging showed low intensity in the clivus in both cases, and all over the skull in case 2. The first patient was treated with radiation therapy and intravenous steroids at an early date. His symptoms improved.

Key words: prostate cancer, bone metastases, cranial nerve palsies

要旨: 前立腺癌の頭蓋底骨転移により, 脳神経症状が出現した2例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例1は64歳男性。前立腺癌(T4N0M1, Gleason Score 3+4, PSA 372ng/ml)であり, 前立腺癌診断確定から77カ月後に構音障害と舌運動障害が出現し, 第XII神経障害の診断となる。症例2は75歳男性。前立腺癌(T3bN0M1, Gleason Score 3+4, PSA 177ng/ml)であり, 前立腺癌診断確定66カ月後に右側の聴力低下と耳鳴, めまい感が出現し, 第VIII脳神経障害の診断となる。2症例とも頭部MRIで頭蓋底斜台部に低信号を認め, 前立腺癌の頭蓋底骨転移による脳神経症状と判断した。症例1は頭蓋底に対する早期の放射線外部照射とステロイドの併用により, 症状の改善を認めた。

キーワード: 前立腺癌, 骨転移, 脳神経麻痺

緒 言

前立腺癌の骨転移のうち椎骨・頭蓋骨転移は頻繁に認められるが, 頭蓋底骨転移に基因する脳神経症状は比較的稀である。一般に前立腺癌患者に脳神経症状を認めた場合, 前立腺癌の脳転移, 薬剤性神経障害, および各種神経疾患との鑑別が困難な場合が多い。しかしながら, 頭蓋底骨転移に起因する症例に対しては, 放射線外部照射とステロイドの併用療法的に有効な場合

があり, その後の患者QOLを左右することから, 適確な診断と早期対応が求められる。

今回われわれは前立腺癌の多発性骨転移, ならびに頭蓋底への骨転移を認め, 前立腺癌診断確定後それぞれ77カ月と66カ月後に脳神経症状を認めた2症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 64歳, 男性。

図 1A

図 1B

あった。

画像検査所見：骨シンチグラフィーで頭蓋底部から骨盤部にかけて連続した RI の集積を認めた(図 1A)。

入院後経過：緊急頭部 MRI-T1 強調画像にて頭蓋底斜台部に低信号領域を認め、骨転移を疑わせる所見であった(図 1B)。また脳実質に異常所見は認めず、頭蓋底骨転移による脳神経症状の出現を考え、入院第 10 病日より頭蓋底に対する放射線外部照射 (40Gy/20 fractions/4weeks) を開始した。入院第 14 病日より放射線治療による脳浮腫の軽減と脳神経保護のため、ベタメサゾン 20mg/day を 3 日間投与し、その後 7 日間かけ漸減し、中止とした。

本症例は、入院第 20 病日より構音障害と舌運動障害の改善を認め、第 25 病日に退院となった。現在、発症 14 カ月後であるが、脳神経症状の増悪を認めていない。

症例 2：75 歳、男性。

主訴：めまい感、耳鳴、聴力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000 年 7 月に尿閉のため近医を受診、直腸診にて前立腺癌を疑われ、同年 8 月に当科紹介受診となった。その際 PSA 177ng/ml と高値であり、同年 9 月に前立腺針生検にて、adenocarcinoma (Gleason Score 3+4) の診断を得た。臨床病期分類 T3bN0M1 の診断にて、2000 年 10 月より内分泌療法を開始したが、2002 年 5 月に内分泌療法抵抗性となり、救済化学療法を開始した。その後 PSA は低下するも、骨髄抑制

主訴：頭痛、構音障害、舌偏倚。

既往歴：十二指腸潰瘍、B 型肝炎。

現病歴：1998 年 3 月、腰痛のため近医を受診し、血清 PSA 372ng/ml を指摘され、同年 4 月に当科紹介受診となった。当科にて精査した結果、MRI にて胸椎と腰椎に骨転移を認め、前立腺針生検にて adenocarcinoma (Gleason Score 3+4) の診断を得た。臨床病期分類 T4N0M1 の診断で、同年 5 月より内分泌療法を開始した。治療開始 2 年後には PSA 29.5ng/ml まで低下するも、2003 年 10 月より PSA 427ng/ml と再上昇を認め、内分泌療法抵抗性と判断し、各種救済化学療法を施行したが、徐々に骨転移巣の拡大を認め、2004 年 5 月(前立腺癌診断確定 77 カ月後)に頭痛、構音障害、舌運動障害が出現し当科入院となった。

脳神経所見：第 XII 神経障害と一致する所見であった。

入院時検査所見：Hb 8.9g/dl、Ht 26.8% と貧血を認めた。また PSA 847ng/ml、ALP 602IU/l と高値で

図 2A

図 2B

に伴う免疫機能低下のためカリニ肺炎を併発し、同年7月より化学療法を中断していた。2004年4月（前立腺癌診断確定66カ月後）に右側の聴力低下と耳鳴、めまい感が出現し当科入院となった。

脳神経所見：オーディオグラムで右感音性難聴を認め、第VIII神経障害と一致する所見であった。

入院時検査所見：Hb 7.0g/dl, Ht 22.5%と貧血を認めた。またPSA 3,700ng/ml, ALP 590IU/lと高値であった。

画像検査所見：骨シンチグラフィーでは頭蓋骨から全脊椎、骨盤、下肢にかけてRIの集積を認めた。特に頭蓋骨は全体的にRIの集積を認めた（図2A）。頭部MRI-T1強調画像では、頭蓋骨全体と頭蓋底斜台部に低信号領域を認め、頭蓋底を含めた頭蓋骨全体への骨転移を疑わせる所見であった（図2B）。

入院後経過：頭部MRI所見より頭蓋底骨転移による脳神経障害と診断した。入院時に著明なADLの低下と痴呆があったため、輸血等を中心に保存的治療を進めたが、2004年10月（前立腺癌診断確定72カ月後および脳神経症状出現6カ月後）に汎血球減少のため死亡した。

考 察

前立腺癌の頭蓋底骨転移による脳神経症状の出現は比較的稀とされる。しかしながら、同症状を認めた場合、その脳神経症状の固定を防ぐ目的からも、早期の適切な治療が大切とされている。

諸家の報告によると、前立腺癌の頭蓋底骨転移による脳神経の障害部位は、特に三叉(V)、外転(VI)、舌

下(XII)神経に多く認められる傾向であった。また出現頻度の高い脳神経症状としては、複視（第IV脳神経）が22%と最多で、次いで顔面神経麻痺（第V脳神経）、舌偏倚および舌運動障害（第XII脳神経）がそれぞれ19%と報告されている¹⁾。自験例1は第XII神経障害を認め、発生頻度としては比較的高いものであった。

治療法に関しては、神経孔を含めた頭蓋底に対する放射線外部照射とステロイド併用療法が挙げられ、O'Sullivanら¹⁾は本病態の緊急性を考慮し20Gy/5fractions/1weekの短期間照射を行っている。またMcDermott²⁾、Hellmann⁵⁾、Svare⁶⁾らによると、その照射線量を30Gy/10fractions/2weeksと報告しているものの、放射線照射量に関しては統一された見解がなく、今後更なる検討結果が待たれる点である。

放射線療法時のステロイド併用に関して、一般的に、全脳照射を施行する際には、放射線照射後の脳浮腫を軽減するためステロイドが使用される。また神経障害時におけるステロイドの保護作用⁹⁾も報告されており、その併用が望ましいと考えられた。投与量に関しては、O'Sullivanら¹⁾によると放射線照射期間中にデキサメサゾン6mg/日投与、Teleraら⁴⁾によるとメチルプレドニゾロン250mgを6時間毎に5日間投与、Svareら⁶⁾によるとデキサメサゾン4mg/日を4日間投与した報告がされている。

脳神経症状出現時からの生存期間の中央値はSymoneら³⁾によると5.2カ月、Ransomら⁷⁾によると4.0

カ月と報告されており、きわめて急峻な経過をたどっている。

しかしながら、早期に放射線外部照射とステロイド併用療法を施行した場合、O'Sullivan ら¹⁾は50%が治療に反応、McDermott ら²⁾は67%に脳神経症状の完全消失、27%に部分的な改善が得られたと報告している。自験例の症例1は、早期に放射線外部照射とステロイド併用療法を施行した結果、脳神経症状が改善し、治療14カ月後の現在でも日常生活におけるQOLを維持している。

近年、前立腺癌骨転移症例において、ビスフォスフォネート製剤の使用により骨転移に伴う疼痛緩和が明らかになってきており、特に第3世代のビスフォスフォネート製剤においては、疼痛緩和効果のみならず、骨転移の予防や進行を抑える効果が報告されている。Saad F ら¹¹⁾はゾレドロン酸4mgの3週間毎投与により骨関連事象の減少を報告しており、自験例のような多発骨転移症例においては、QOL維持の目的から、その使用が望ましいと思われた。

また前立腺癌の骨転移病巣は、疼痛のみならず、病的骨折、神経圧迫症状などの骨関連事象を引き起こすことで患者のQOLを著しく低下させる原因となり、自験例のように脳神経症状が出現した場合でも同様である。一般に前立腺癌は骨転移を来してからの生存期間の中央値は36カ月と報告されており¹⁰⁾、他の癌疾患と比べ、進行が緩徐で生命予後が比較的に長い特徴が挙げられる。したがって、骨転移巣に対する早期の緩和照射やビスフォスフォネート製剤の使用など、その治療選択が患者のQOLを左右する上で大切と考えられた。

また自験例の如く、多発性骨転移を有する前立腺癌患者に脳神経症状を認めた場合、脳実質への転移のみならず、頭蓋底骨転移も念頭に診断を進めていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) O'Sullivan JM, Norman AR, McNair H, Dearnaley

- DP.: Cranial nerve palsies in metastatic prostate cancer-results of base of skull radiotherapy. *RadiotherOncol.*, **70**, 87—90, 2004.
- 2) McDermott RS, Anderson PR, Greenberg RE, Milestone BN, Hudes GR.: Cranial nerve deficits in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer.*, **101**, 1639—1643, 2004.
- 3) Seymore CH, Peeples WJ.: Cranial nerve involvement with carcinoma of prostate. *Urol.*, **31**, 211—213, 1988.
- 4) Telera S, Carloia S, Cavallotti D, Bosco S, Manni M, Cecconi L.: Sphenoidal metastasis from prostate carcinoma. *Neurochirurgie.*, **47**, 61—65, 2001.
- 5) Hellmann K, Phillips RH, Gould M.: High dose dexamethasone and base of brain irradiation for hormone refractory metastatic carcinoma of prostate. *Clin Exp etastasis.*, **11**, 227—229, 1993.
- 6) Svare A, Fossa SD, Heier MS.: Cranial nerve dysfunction in metastatic cancer of the prostate. *Br J Urol.*, **61**, 441—444, 1988.
- 7) Ransom DT, Dinapoli RP, Richardson RL.: Cranial nerve lesions due to base of the skull metastases in prostate carcinoma. *Cancer.*, **65**, 586—589, 1990.
- 8) Lepor H, Ross A, Walsh PC.: The influence of hormonal therapy on survival of men with prostate cancer. *J Urol.*, **128**, 335, 1982.
- 9) 新井 真, 五嶋孝博: 頸髄急性圧迫後の脊髄誘発電位に対する dexamethasone の作用. *臨床神経生理学*, **29**, 316—324, 2001.
- 10) IARC Globocon 2000 Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence.
- 11) Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group.: A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.*, **94**, 1458—1468, 2002.

(2005年7月26日受付, 2006年1月18日受理)