

仙骨 S1 前立腺癌骨転移による疼痛に対し 2 度放射線外部照射を行い晩期遅発性の腰部神経叢炎による 両下肢筋力低下を来した 1 例

原三信病院泌尿器科¹⁾ 原三信病院脳神経内科²⁾

志賀健一郎^{*1)}・山口秋人¹⁾・横溝 晃¹⁾・藤木富士夫²⁾

(受付日: 2021 年 9 月 14 日, 受理日: 2021 年 12 月 23 日)

抄録:

前立腺癌骨転移が原因の疼痛コントロールに対し放射線外部照射療法は有効な治療手段である。今回外部照射後、晩期遅発性の放射線性腰部神経叢炎による大腿部内側部筋力低下と萎縮を来した 1 例を経験したので報告する。症例は初診時年齢 47 歳の男性。主訴は胸背部痛で、画像検査で Th4-6, L5, S1 等に骨転移を認めた。X 年 10 月に iPSA 50.0 ng/ml, Gleason score 4 + 5, cT4N0M1b-OSS の前立腺癌と診断。CAB 開始直後に右下肢痛が生じ、S1 骨転移による神経根圧迫と診断。S1 中心に 30Gy の外照射を行った。X + 1 年 9 月には仙骨部痛が生じるも、PSA < 0.008 ng/ml と内分泌療法は有効。仙骨部痛に対し患者希望で X + 2 年 6 月から他院にて、前立腺、仙骨を含む骨盤や胸部、胸椎、肋骨など転移個所に各々 20~70Gy 放射線治療を施行。その後痛みはほぼ消失し、PSA 値や画像の増悪もなく経過。X + 4 年 2 月頃より右下肢の脱力、6 月には両下肢のしびれ・疼痛、脱力が生じた。大腿内転筋群及び下腿伸筋群の筋萎縮が生じ L5~S1 領域の神経症状を認め、その原因となる脊椎・脊髄由来の圧迫性病変や腫瘍性病変等は確認できなかった。このため、脳神経内科にて放射線性腰部神経叢炎と診断。有効とされるワルファリン、プレドニゾロンなどの治療にも反応はなく、自立歩行は不可となり ECOG の PS3 の状態である。

(西日泌尿. 84 : 291-295, 2022)

キーワード: 前立腺癌, 放射線外部照射療法, 超寡分割照射, 放射線性腰部神経叢炎, オリゴ転移

緒 言 症 例

初診時に骨転移を有する前立腺癌に対して複合アンドロゲン遮断療法 (CAB) は、標準治療の一つとして推奨されている。また、前立腺癌の骨転移による疼痛に対し、痛みを訴える範囲が限局している場合は放射線外部照射が有用であるとの報告も多い。最近、転移部位が限局した前立腺癌に対し、前立腺並びに全転移巣への加療が有効であるとの報告もある¹⁾。今回、我々は骨転移を有する進行性前立腺癌患者に対し CAB を行ったものの癌性疼痛が強く放射線治療を追加した症例で、前立腺癌のコントロールは比較的良好なものの、照射後数年で両下肢の脱力を来した症例を経験したので報告する。

患者 47 歳, 男性

職業 美容師

主訴 胸背部痛

既往歴 先天性単腎

現病歴 X 年 10 月, 胸背部痛にて当院循環器内科受診。心電図異常なく内科にて入院精査を行い、骨盤部を含む CT で Th4-6, L5, S1 に骨硬化像を認めた。入院後胸部痛は治まり、循環器科的にも異常を認めないと判断。PSA 高値もあり疼痛の原因として前立腺癌が疑われ、当科紹介初診となった。

初診時現症 身長: 160.5 cm 体重: 77.2 kg。独歩可能。右腰部から臀部に突出痛, 右大腿に持続痛を認め、いずれも立位や歩行時に増強。直腸診は石様硬。

検査所見 WBC 6980/μL, Hb 15.9 g/dl, plt 25.7 × 10⁴ / μL。AST 32 U/L, ALT 56 U/L, LDH 198

* 〒 812-0033 福岡県福岡市博多区大博町 1-8
TEL 092-291-3434, FAX 092-291-3424
E-mail: k.shiga@harasanshin.or.jp

U/L, ALP 959 U/L, BUN 10.8 mg/dl, Cre 0.80 mg/dl, CRP 1.48 mg/dl, PSA 50.0 ng/ml。

画像所見 MRIで前立腺の大部分を置換するような拡散強調像で高信号を示す病変を認め、膀胱や左精嚢に浸潤。膀胱鏡でも前立腺部尿道から膀胱頸部にかけて隆起を伴う粘膜不整あり。CTと骨シンチにて、胸椎から仙骨にかけての骨転移と肋骨、左仙腸関節、尾骨、大腿骨にも転移を疑う所見を認めていた。

治療経過 前立腺生検をX年10月施行。Gleason score 4 + 5の腺癌を認めた。病期評価はcT4N0M1b-OSSの前立腺癌。テガレリクスとビカルタミドによるCABが開始された。治療開始直後より歩行困難なほどの右大腿部痛が増悪し、オピオイド開始するも無効。大腿部痛の原因としてS1椎体の骨転移による神経根圧迫と診断。緩和照射を目的として、仙骨S1領域を中心に30 Gy/10 Frの放射線治療(**Fig. 1**)を行い、外来で内服による疼痛コントロールを継続することとし退院可能な状態となった。その後、外来にて内分泌療法を継続。経済的な理由からテガレリクスをリュープロレリンに変更。X+1年11月にはPSA < 0.008 ng/mlとなった。

なお、オピオイドに関しては、前立腺癌の確定診断までに「WHO方式がん疼痛治療法」²⁾に則って非オピオイド鎮痛薬、弱オピオイド、強オピオイドと加えていった。オキシコドン投与時に嘔気が出現し、フェンタニルに変

更するなどの対応を行ったが嘔気は治まらず、この際に強オピオイド使用に対する不安感が生じ、放射線治療後のオピオイドの使用に関しては抵抗があったため中止とした。セレコキシブとプレガバリンを併用し疼痛管理を行った結果、歩行可能で理容師として仕事も継続可能であったものの、腰部痛は継続し仙骨部痛も出現した。X+2年3月、PSA 0.008 ng/mlであり、CTと骨シンチおよびMRIで骨転移部位は軽減傾向を持続しており、新規病変も無かった(**Fig. 2B**)にも拘らず、痛みに対し患者の強い希望で放射線治療を専門に行う他の医療機関(A院)を受診した。

X+2年6月からA院において前立腺局所および骨転移部位に放射線治療が行われた。この際、以前外部照射が行われた仙骨S1にも35Gy/5Fr照射された。PSA値は測定限界値未満を継続しており、X+2年7月には、やはり経済的な理由で間歇療法を希望され、検討後内分泌療法をすべて中止した。

その後PSA値は1.0 ng/mlを超えない程度で推移し、画像での転移部位増悪や新規病変を認めなかった。痛みも内服薬はNSAIDsの頓用程度でコントロールされていたものの、X+4年2月頃より、右下肢の脱力感を訴え、6月には左下肢にも同様の症状が出現し、歩行困難な状態となった。神経内科および整形外科を受診し、両下肢大腿内転筋群及び下腿伸筋群の筋萎縮(**Fig. 3**)による筋力低下が認められた。神経内科にて慢性炎

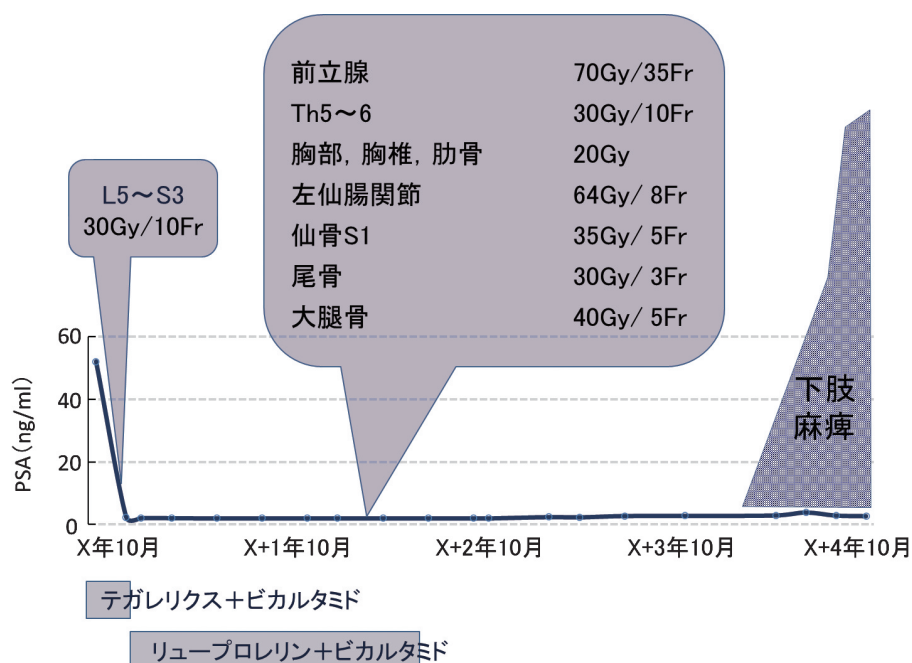


Fig. 1 治療経過

症性脱髄性多発神経炎の除外は必要であるが、経過としては放射線による腰部神経叢炎と診断。有効とされるワーファリン、ステロイドパルス、 γ グロブリンなどによる治療を行ったものの病状は進行し、現在外来通院は車椅子で移動し、就労不能で、家庭ではほぼ1日ベッド上で生活をしている。X+4年10月時点では上記以外の画像上の再発や新規病変もなく (Fig. 2C), PSA 値も横ばいで推移しており、前立腺癌に対しては無治療経過観察を継続している。

考 察

今回我々は、転移性前立腺癌患者に対し癌性疼痛が強く放射線治療を追加し、前立腺癌のコントロールは比較的良好なものの、照射後数年で両下肢の脱力を来した症例を経験した。

骨転移による疼痛に対しては、原疾患の治療、鎮痛薬、放射線治療 (外部照射: なお、内部照射療法としての放射性医薬品 Sr-89 は製造中止)、ステロイド、骨修飾薬などを行う³⁾。本症例では、骨転移が原因の疼痛に対し放射線治療として、まず当院にて S1 を含む L5~S3 領域に初回照射 30Gy/10Fr と、次いで他院にて S1 に再照射として 35Gy/5Fr 照射されている。骨転移の疼痛コントロールとして、初回照射後に痛みの改善が見られない症例や痛みの再燃がある症例での再照射は考慮されるとされており、再照射により 58% の症例で痛みが緩和されることがメタ解析の結果で示されている⁴⁾。ただ、再照射に関してどの程度期間を置くのかや、照射量に対しての各種ガイドラインにおける記載はなく、一度放射線治療を施行した脊髄などの重要臓器が再度治療範囲に含まれてしまうような場合は、数カ月以降の放射線障害の危険性を十分に考慮し患者に対し十分な説明を行うべき⁴⁾とされている。

2 回目の放射線治療から約 1 年半が経過し、放射線性腰部神経叢炎によると思われる下肢麻痺が出現した。神経学的には L5~S1 領域の神経症状と筋萎縮を認めた。放射線治療に伴う合併症の内、照射後数カ月ないし数年が経過して発症するものを「晩期遅発性」とされる。晩期遅発性の放射線治療合併症は組織の細胞死による機能障害に加えて血管障害、結合組織の障害、線維化などが原因とされ、不可逆的な障害の場合が多いとされる⁵⁾。治療に関しても、今回行ったワーファリン、ステロイドパルス、 γ グロブリンなどのほかに高気圧酸素療法などの有効例が散見されるのみで、一般的には難治性とされる。これら薬剤や治療法は、晩期遅発性の放射線の病理学的特徴として髄鞘および神経線維の破壊など脊髄白質に対

する障害と血管炎や血栓形成など血管内皮細胞障害が指摘されており、抗炎症作用および浮腫軽減作用や抗凝固作用に効果を期待するものと考えられる⁶⁾。今回の放射線治療に関しては、当院での放射線照射治療計画書をその他治療経過とともに添書を作成し、また A 院からも詳細な治療計画書を含む情報を頂いた。放射線治療に於いては、泌尿器科医と放射線治療医との十分なコミュニケーションと、患者に起こりうる合併症の説明を十分に行った上、長期にわたり照射後の経過観察を行い細心の注意が必要であると考えられた。

原発巣である前立腺と転移個所全てに放射線照射を行った。特に転移部位に対しては、1 回線量が 7-10Gy を数日で照射する方法がとられていた。前立腺癌細胞には 1 回線量を増加させた寡分割照射が腫瘍制御に有利⁷⁾との考え方があり、オリゴ転移 (少数の転移がん) に対して超寡分割照射法である体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy: SBRT) を転移部位へ行くと、ホルモン感受性前立腺癌患者の病勢を遅延させる可能性があるとの報告⁸⁾もある。オリゴ転移の定義に

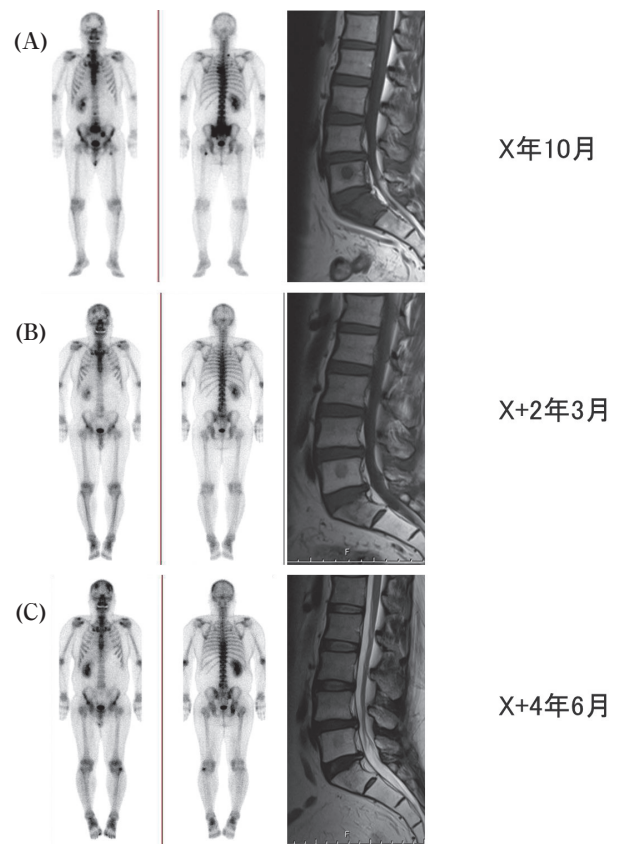


Fig. 2 初診時 (A) と 2 回目の放射線治療開始前 (B), および、両下肢麻痺発症時 (C) の骨シンチおよび腰椎・仙骨 MRI 画像

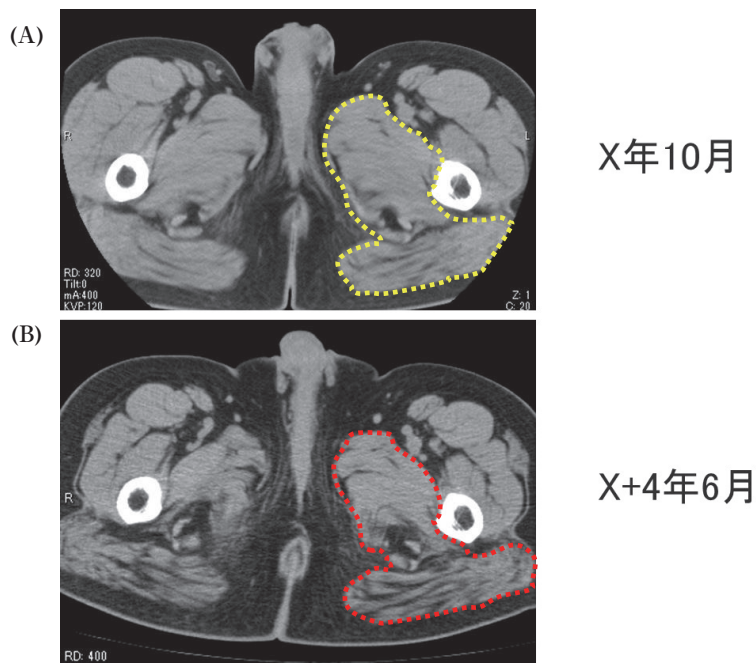


Fig. 3 初診時 (A) と両下肢麻痺発症時 (B) の下肢内転筋群 CT 画像

定まったものはないが転移数が1~5個とする報告が多く、今回の症例に関してはやや転移数は多い印象である。ただ、放射線治療後CABを中止しても再発転移を観察期間内に認めておらず、この放射線治療が病勢を抑制している可能性が示唆された。

本症例は、骨転移のみを有する浸潤性前立腺癌としてCABが開始された。この時点で新規抗アンドロゲン受容体標的薬 (ARAT) であるアピラテロンやエンザルタミドは既に本邦で薬事承認されていたものの、適応は去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に限られていた。2016年の本邦での前立腺癌ガイドラインにおいて転移性前立腺癌に対する初回ホルモン療法にドセタキセルを併用することは推奨グレードBとあるものの、保険診療上はCRPCへの使用は限られており、実際の使用は困難であった。塩化ラジウム (Ra-223) もCRPCに対してのみ適応となるため使用していない。現時点であれば、本症例のような年齢が比較的若く、かつ、予後不良が予測される転移量も多い症例では、初回治療からより強力なエビデンスのある全身治療⁹⁾を選択すると思われ、一次治療としてアンドロゲン除去療法にARATを追加する方法をとると思われる。

結 語

今回、我々は骨転移を有する進行性前立腺癌患者に対しCABを行ったものの癌性疼痛が強く放射線治療を追

加した症例で、前立腺癌のコントロールは比較的良好なもの、照射後数年で両下肢の脱力を来した症例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

なお、本論文の要旨は、日本泌尿器科学会第92回宮崎地方会において発表しました。

謝 辞

本論文の作成に当たっては当院放射線科医師の方々にご指導ご鞭撻を賜りました。心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 溝脇尚志・他：オリゴ転移前立腺癌に対する放射線治療. 臨泌. 73: 540-543, 2019.
- 2) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版, 37-41, 2014.
- 3) 日本泌尿器科学会編：前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. メディカルレビュー社, 246-261, 2016.
- 4) 日本臨床腫瘍学会編：骨転移診療ガイドライン. 南江堂, 24-25, 2015.
- 5) 笹井啓資；緩和ケアにおける放射線治療. 順天堂医学. 57: 582-587, 2011.
- 6) 塚越設貴・他：5年の寛解期の後に再発した遅発性放射線脊髄症の1例. 臨床神経学 50: 393-398,

- 2010.
- 7) Miles, E. F. and Lee, W. R. : Hypofractionation for prostate cancer : a critical review. *Semin. Radiat. Oncol.* **18** : 41-47, 2008.
- 8) Phillips, R. et al. : Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer : the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* **6** : 650-659, 2020.
- 9) 鈴木啓悦・他 : 転移性前立腺癌に対する一次治療 - アビラテロン - *泌尿器外科* **32** : 107-113, 2019.

LATE-STAGE MUSCLE WEAKNESS IN BOTH LOWER LIMBS FOLLOWING RADIATION THERAPY FOR SYMPTOMS CAUSED BY PROSTATE CANCER BONE METASTASIS : A CASE REPORT

KEN-ICHIRO SHIGA, AKITO YAMAGUCHI AND AKIRA YOKOMIZO

Department of Urology, Harasanshin Hospital, Fukuoka, Japan

FUJIO FUJIKI

Department of Neurology, Harasanshin Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract :

In October 20xx, a 47-year-old man was admitted with chest and back pain. Examinations revealed bone metastasis at Th 4-6, L5, and S1. He was diagnosed with prostate cancer with the following findings : iPSA, 50.0 ng/ml ; Gleason score, 4 + 5 ; and Stage, cT4N0M1b. Immediately after combined androgen blockade was started, upper right leg pain appeared, resulting from compression of the spinal nerve roots in the S1 region, and which was irradiated with 30 Gy. In September 20xx + 1, dull sacral pain appeared, although PSA was < 0.008 ng/ml, and endocrine therapy had been considered to be effective. The patient chose to visit another clinic, and external beam radiation therapy was performed in the prostate and metastatic areas (thoracic, lumbar, and sacral spine). The patient's pain subsequently improved, and there was no deterioration in PSA or disease progression on imaging. However, in February 20xx + 4, weakness in the right lower limb, and in June, numbness, pain, and weakness in both lower limbs occurred. Muscle atrophy of the thigh adductor muscles and the extensor muscles of the lower leg occurred, and neurological symptoms originating from the L5-S1 region were recognized ; however, compressive lesions and tumorous lesions deriving from the spine and spinal cord could not be confirmed. For this reason, radiation-induced lumbar plexopathy was diagnosed, neurologically. There was no response to treatment with warfarin and prednisolone, which are reported to be effective, and the symptoms of lower limb paralysis have progressed.

(Nishinohon J. Urol. **84** : 291-295, 2022)

key words : prostate cancer, external beam radiation therapy, ultra-hypofractionated radiotherapy, radiation lumbar plexopathy, oligometastasis
