

肺癌化学療法後に発症した癌性髄膜症の 1 例

A Case of Leptomeningeal Carcinomatosis of Lung Cancer

石川暢久・川村敦子・駄賀晴子・山崎正弘・小栗鉄也・磯部 威

要旨：症例は 59 歳，男性．1999 年 2 月の検診で胸部異常影を指摘され，当院に紹介入院となった．CT ガイド下肺生検，頸部リンパ節生検で非小細胞肺癌と診断された．全身化学療法が行われ，PR 相当の効果を認め，軽快退院となった．その後，腰部の疼痛，両下肢の筋力低下，歩行障害，膀胱直腸障害が出現し，頭部 MRI でくも膜下転移，脊椎 MRI で Th₁₂，L₁，S₁ への転移像を認めた．髄液検査で悪性細胞を認め，癌性髄膜症と診断したが，意識障害が進行し，呼吸不全のため死亡した．剖検では，脊髄に多巣性にクモ膜下腔を占拠する腫瘍の増生を認め，組織学的には小細胞癌（角化を伴う燕麦細胞型）の像を呈した．

[肺癌 41 (2): 137 ~ 141, 2001, JJLC 41 : 137 ~ 141, 2001]

Key words : Small cell lung cancer, Leptomeningeal carcinomatosis, Magnetic resonance imaging

はじめに

肺癌は，高率に脳転移を来すことが知られているが，髄膜転移は稀である^{1)~5)}．しかし，肺癌における中枢神経系への進展は予後を不良とするばかりか，患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させるため，治療上の大きな問題となっている．とりわけ癌性髄膜症は，多彩な神経症状を呈し，急激に病状が悪化しうることが知られており，注意を要する．この度，われわれは癌性髄膜症の一部剖検を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：59 歳，男性

主訴：意識障害

既往歴：昭和 34 年 肺結核で右下葉切除術施行．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：12 本/日，20 年間（12 年前より禁煙）

現病歴：1999 年 2 月に検診で胸部異常陰影を指摘され，2 月 23 日当科紹介入院となった．入院時の胸部単純 X 線写真では，右下肺野に腫瘤影を認めた (Fig. 1) ．胸部 CT では右 S9 ~ 10 にかけて 4.5 × 4.0cm 大の結節影を認め胸膜への浸潤が示唆された (Fig. 2A) ．#7 縦隔リンパ節が 3.0 × 2.5cm 大に腫大していた (Fig. 2B) ．腹部 CT では肝 S10 に 4 × 4cm 大の転移像を認め，骨シンチグラムでは右第 7 肋骨，左第 4 肋骨に転移と考えられる異常

Fig. 1. Chest radiography on first admission showing a mass shadow in the right lower lobe.



集積を認めた．頭部 Gd-DTPA 造影 MRI では明らかな転移像は認めなかった．入院後，気管支鏡下肺生検を施行するも確定診断に至らず，左頸部リンパ節生検を行い，悪性細胞が検出された．なお，組織型については断定が不可能であったため，右肺原発巣に対して CT ガイド下針生検を行い，低分化型扁平上皮癌 (T2N2M1 ; Stage IV) と診断した．3 月 25 日より cisplatin (CDDP) + vindesin (VDS) による化学療法を 3 クール施行し，肺原発巣は 77 % ，肝転移巣は 55 % ，#7 縦隔リンパ節は 20 % の縮小効果を認め，治療効果は有効：Partial Response (PR) と判定した．6 月 19 日より，腰痛が出現し，骨シンチを施行するが疼痛部に異常所見は認めなかった．非ステロイド性消炎鎮痛剤で疼痛はコントロール可能であったため，

広島大学医学部第二内科

別刷請求先：石川暢久 広島大学医学部第二内科

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL : 082-257-5196

e-mail : nobuhisa@mcai.med.hiroshima-u.ac.jp

Fig. 2. A) Chest CT scan showing a mass lesion in the left lower lobe.
B) Chest CT scan showing enlargement of the mediastinal lymph node.

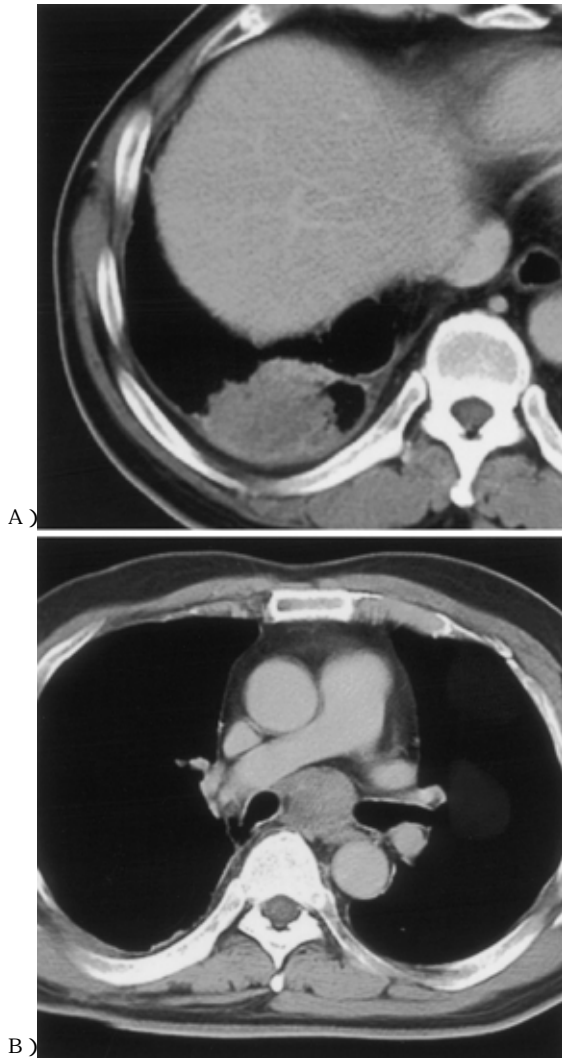
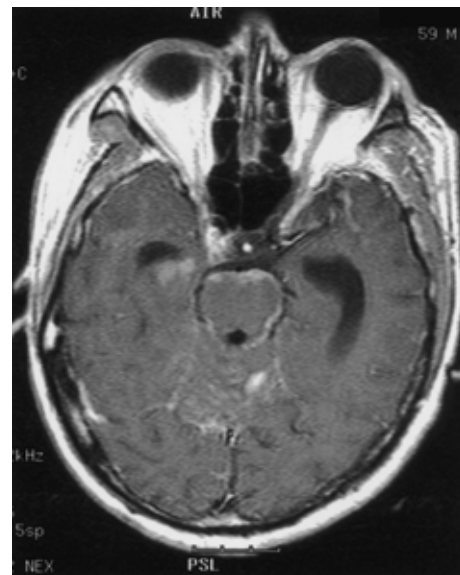


Table 1 . Laboratory data on second admission.

Peripheral blood		TP	6.6 mg/dl
WBC	14400 / μ l	BUN	17 mg/dl
RBC	411×10^4 / μ l	Cr	0.59 mg/dl
Hb	13.2 /dl	Na	138 mEq/L
Ht	32.2 %	K	4.3 mEq/L
Plt	19.2×10^4 / μ l	Cl	100 mEq/L
Blood chemistry		Ca	4.4 mEq/L
T-Bil	1.0 mg/dl	P	3.9 mEq/L
GOT	35 IU/L	CRP	12.8 mg/dl
GPT	27 IU/L	Tumor marker	
LDH	1274 IU/L	CEA	9.6 ng/ml
γ -GTP	13 IU/L	CYFRA	4.3 ng/ml
		NSE	14 ng/ml

Fig. 3. Gd-DTPA enhanced T1-weighted axial MRI showing multiple brain metastasis and leptomeningeal metastasis.



6月23日軽快退院となった。6月28日自家用車の運転中に交通事故を起こし、翌日から両下肢の脱力、膀胱直腸障害が出現した。7月2日より、脊髄損傷疑いで近医整形外科に入院するが、意識障害と腰痛が進行してくるため、7月7日に当院転院となった。

当院第2回入院時現症：身長164cm、体重62kg、体温36.8、脈拍78/分、整、血圧164/100mmHg、呼吸数20/分、表在リンパ節を触知せず。胸部聴診上異常なし、腹部異常所見なし、神経学的所見：Japan Coma Scale (JCS) 10 瞳孔径 右2.0(+), 左2.0(+), 髄膜刺激症状ならびに下肢有意の右下肢運動麻痺を認め、膝蓋腱反射及びアキレス腱反射は消失していた。また、膀胱直腸障害も認めた。

検査所見 (Table 1): 血液生化学検査では赤沈亢進と

炎症所見を認めた。また、LDHは1274 IU/Lと著明に増加し、CEA 9.6ng/ml、NSE 14ng/mlと増加していた。

胸部単純X線写真では、前回退院時の写真と比較して腫瘍の増殖は認めなかった。

頭部 Gd-DTPA 造影 MRI (Fig. 3): テント下のみならず、テント上にも subarachnoid space にびまん性に造影される領域を認め、癌性髄膜炎 (leptomeningeal carcinomatosis) が疑われた。脳幹、小脳、大脳半球表面に一部結節状に造影される部分を多数認め、多発性に脳転移を認めた。

脊椎 MRI (Fig. 4): Th12、L1、S1 に転移像を認めた。Th12 付近の脊髄腔内に充満する腫瘍の転移像を認め、その髄膜面が一部不整で播腫を起こしていることが推察された。

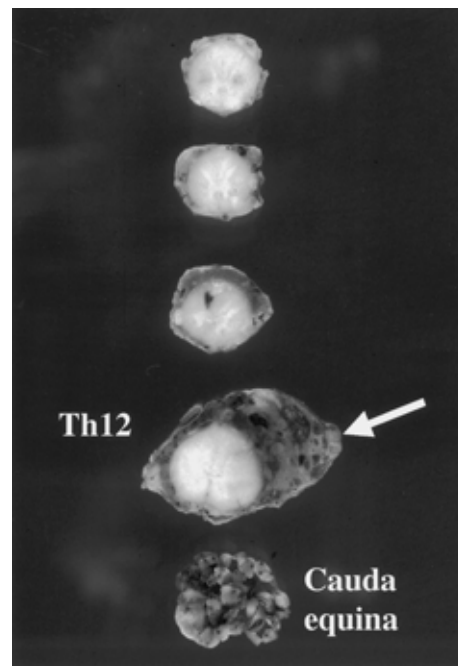
Fig. 4. Gd-DTPA enhanced T1 weighted image showing high intensity in the spinal cord from Th₁₂ to L₃ (large arrow) Vertebral body of Th₁₂ shows metastasis of the lung cancer (small arrow)



入院後経過：入院時の意識レベルはJCS10程度であり，歩行も辛うじて可能であった．入院第2病日に，腰椎穿刺を施行した．初圧は50cmH₂Oであり，外観は黄色であった．髄液の細胞診でClass Vが検出され，癌性髄膜炎と診断したが，組織型は判定不能であった．全身状態が悪く化学療法や放射線治療などの積極的な治療が行えず，副腎皮質ステロイド・グリセオール点滴による対症療法を施行したが，次第に意識状態ならびに呼吸状態が悪化し，呼吸不全のため7月19日永眠された．

剖検所見：右肺下葉には径4cm大の灰白色で中心壊死を伴う腫瘤の形成を認め，気管分岐部リンパ節転移が認められた．以上の所見は治療終了時の胸部画像所見に合致するものであったが，両肺門部リンパ節には新たに転移が認められた．組織学的にはこの腫瘤は，小型類円型の核を持ち，細胞質の豊かな多角形細胞の索状，胞巣

Fig. 5. At autopsy, the spinal cord reveals the longitudinal extension of a tumor, which extends external to the epidural space especially at the Th₁₂ level.



状，ときにロゼット形成を示し，免疫組織学的検討では部分的にNSEとクロモグラニンAに陽性を示した．また，一部に扁平上皮癌の像が認められた．以上の所見から本症例は，燕麦細胞型の小細胞癌であり，一部に扁平上皮癌への分化を伴うと考えた．脊髄では多巣性にクモ膜下腔を占拠する腫瘍の増生を認め(Fig. 5)，組織学的には小細胞癌の像を呈した．その他，両肺，両副腎，胸骨，胸椎に小細胞肺癌の転移像を認めた．

考 察

この度，われわれは剖検で扁平上皮癌への分化を示す小細胞肺癌と診断され，臨床経過中に癌性髄膜炎を呈した一例を経験した．

原発性肺癌は，近年集学的治療の導入によりわずかではあるが治療成績が向上し，進行肺癌においても奏効例の一部には長期生存が認められるようになってきている．しかし，長期生存例が増加するに従い，血液脳関門のために抗癌剤の効果が望めない中枢神経系へ転移が進展する症例に遭遇する機会が増加し，治療上の問題となっている⁵⁾．中枢神経系への転移としては肺癌が高頻度に脳実質に転移することは周知のことであるが，癌性髄膜炎に関する報告は少なく，その治療法はいまだに確立されていない^{1)~3)}．また，生前に診断しえることが少ないとされているが，その理由としては(1)脊髄内病変の検出はCTスキャンでは困難であること(2)癌性髄膜炎の臨床症状は神経学的症状の出現から完成までの期間

が短いことが特徴の一つであり、積極的な検査が施行出来ていない場合が多いこと(3)神経症状を呈する症例を脳転移として診断し、脊髄への積極的な検査が行われていない可能性があることなどが考えられる(1)に関してはMRIには脊髄内の病変の情報が得られるという利点があり³⁾⁻⁸⁾、本症例においても、前医で施行された頭部CTならびに腰椎CTでは異常を指摘し得なかったが、Gd-DTPA造影MRIでは異常が指摘されている。しかし、検査時間がかかり、全身状態が悪化した状況では検査が行えないという欠点も有している(2)に関しては、本症例においても腰痛出現から症状固定まではわずか3週間であり、同時に多彩な神経症状を呈し急激に病状が変化した。本症例のように癌細胞の浸潤によって髄液腔が閉塞された場合には、水頭症や頭蓋内圧亢進が急激に起こりうるし、上位胸髄および頸髄が損傷された場合には呼吸循環障害が起こり人工呼吸器を必要とする。また、癌性髄膜炎の診断にはMRI所見は有用であるが、臨床症状と髄液検査をあわせて診断に用いることが望まれる⁹⁾。しかし、髄液検査には施行後に呼吸抑制などの重篤な合併症を伴う危険がある。特に、急速に進行する頭痛、精神症状、巣症状を認める症例においては、頭蓋内圧の上昇を助長し、脳ヘルニアをきたすことが指摘されてい

る¹⁰⁾。本症例においては、髄液検査の適応を慎重に考え、MRI所見と臨床症状で癌性髄膜炎の診断をすべきであったと考える。

癌性髄膜炎の治療に関しては、抗癌剤の髄腔内注入または全身投与、放射線による全脊髄照射、Ommaya ReservoirやV-Pシャントなどの外科的治療を単独または併用で施行されている^{4,5,11)-13)}。抗癌剤投与に関してはMethotrexate(MTX)、Thiotepaなどが用いられることが多いが、腰椎穿刺とOmmaya Reservoirの二つの投与方法がある¹¹⁾。また、脳室-腰部髄腔内灌流化学療法を用いてMTXとAra-Cの間歇投与を行うなどの投与方法の工夫も行われている¹²⁾。奏効例の報告も認められるが、予後を大きく改善させるに至っておらず、未だ標準化された治療法が確立されていないのが現状である。今後、予防法・診断法も含めて、癌性髄膜炎の新たな治療法について研究が行われることが望まれる。

結 語

遠隔転移を有する小細胞肺癌で、診断に苦慮した癌性髄膜炎の一例を経験した。肺癌患者に背部痛、腰痛が出現した場合には、癌性髄膜炎を念頭におくべきと考える。

文 献

- 1) Okamoto H, Shinkai T, Matuno Y, et al : Intradural parenchymal involvement in the spinal subarachnoid space associated with primary lung cancer. *Cancer* 72 : 2583-2588, 1993.
- 2) 木村一博, 酒井 洋, 住本秀敏, 他 : 肺癌の癌性髄膜炎合併例の検討. *肺癌* 36 : 879-883, 1996.
- 3) 大塚泰亮, 上岡 博, 木浦勝行, 他 : 肺小細胞癌における癌性髄膜炎の検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 31 : 324-329, 1993.
- 4) Rosen ST, Aisener J, Makuch RW, et al : Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer. *A clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. Medicine* 61 : 45-53, 1982.
- 5) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB : Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Cancer* 49 : 759-772, 1982.
- 6) 日本肺癌学会 : 組織分類, 臨床・病理 肺癌取り扱い規約 編集, 日本肺癌学会, 金原出版, 東京, 91-140頁, 1999.
- 7) Jordan JE, Donaldson SS, Enzmann DR : Cost effectiveness and outcome assessment of magnetic resonance imaging in diagnosing cord compression. *Cancer* 75 : 2579-86, 1995.
- 8) Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, et al : Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer* 83 : 1593-601, 1998.
- 9) Duffy GP : Lumbar puncture in the presence of raised intracranial pressure. *Br Med J* 15 : 407-9, 1969.
- 10) Janne PA, Janicek MJ, Brown F : Meningeal carcinomatosis in lung cancer. Case 2. Carcinomatous meningitis. *J Clin Oncol* 18 : 2927-9, 2000.
- 11) Berg SL, Poplack DG : Advances in the treatment of meningeal cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 20 : 87-98, 1995.
- 12) Nakagawa H, Fujita T, Kubo S, et al : Ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate and cytosine arabinoside for meningeal carcinomatosis : a pilot study in 13 patients. *Surg Neurol* 45 : 256-64, 1996.
- 13) Postmus PE, Haaxma RH, Berendsen HH, et al : High dose etoposide for meningeal carcinomatous in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 : 377-378, 1989.

A Case of Leptomeningeal Carcinomatosis of Lung Cancer

*Nobuhisa Ishikawa, Atsuko Kawamura, Haruko Daga, Masahiro Yamasaki,
Tetsuya Oguri and Takeshi Isobe*

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Background : Leptomeningeal carcinomatosis occurs in patients with lung cancer, breast cancer, and melanomas. This disorder is being diagnosed with increasing frequency as patients live longer and as neuro-imaging studies improve.

Case : A 59-year old man was admitted to our hospital with an abnormal shadow on chest roentgenography. Non-small cell lung cancer was diagnosed by neck biopsy and computed tomography (CT) guided percutaneous lung biopsy. Although he was treated with chemotherapy, he was soon readmitted because of back pain, muscle weakness, and gait disturbance, bowel/bladder dysfunction. The brain MRI showed multiple brain metastases and leptomeningial metastasis, and the spinal cord MRI showed intramedular metastases at Th₁₂, L₁, S₁ levels. Malignant cells were detected by lumbar puncture and leptomeningeal carcinomatosis was diagnosed. He died due to respiratory failure 2 weeks after admission with subacute disturbance of consciousness. Autopsy revealed widespread leptomeningeal carcinomatosis. Microscopic findings showed that the tumor was a metastasis from small cell lung cancer (oat cell type with keratinization) of the lung.

Conclusion : We report a case of leptomeningeal carcinomatosis of lung cancer. The diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis should be considered if lung cancer patients complain of back pain and lumbago.

[JJLC 41 : 137 ~ 141, 2001]
