

肺癌による癌性髄膜炎の臨床的検討 —髄腔内化学療法の有効性の考察—

杉本幸弘^{1,3}・千場 博¹・藤井慎嗣¹・
古川絵梨¹・蔵野良一²・加瀬勝一³

要旨 — **目的.** 原発性肺癌による癌性髄膜炎に対して髄腔内化学療法の有無, 投与期間, 髄液細胞診の推移, 症状の変化および生存期間(癌性髄膜炎の診断から死亡まで)の検討から, 髄腔内化学療法の意義につき考察した. **対象.** 2000年5月~2007年5月の約7年間に当施設で経験した700例の肺癌患者のうち癌性髄膜炎を発症した17例を対象とした. **結果.** 17例中16例は初回の髄液細胞診が陽性で1例は2回目の細胞診で陽性であった. 17例中13例にはMethotrexate (MTX) 髄注(0.15~0.3 mg/kg, 1~2回/週)が行われた. 髄腔内化学療法を実施するか否かの判断は髄液細胞診が陽性で, 患者あるいは患者に判断能力がない場合は家族の同意を得られた場合とした. 投与期間は7日から5ヶ月であった. 髄注開始後の髄液細胞診は17例中6例に陰性化を認め, そのうち5例は2回以上連続で陰性化が認められた. 症状の改善は17例中9例であった. その9例のうち髄液細胞診の陰性化が一度も認められなかったのは3例, 髄液細胞診の1回のみ陰性化が1例, 2回以上の連続陰性化が5例であった. 生存期間は2回以上連続で髄液細胞診の陰性化が認められた症例では4~5ヶ月と長期であった. **結論.** 肺癌による癌性髄膜炎に対する髄腔内化学療法は, 症状の改善および生存期間の延長に寄与する可能性があると考えられた. (肺癌. 2008;48:688-692)

索引用語 — 癌性髄膜炎, 肺癌, メトトレキサート, 髄腔内化学療法

Clinical Analysis of Meningeal Carcinomatosis Associated with Primary Lung Cancer: Significance of Intrathecal Chemotherapy

Yukihiro Sugimoto^{1,3}; Hiroshi Semba¹; Shinji Fujii¹;
Eri Furukawa¹; Ryouichi Kurano²; Katsuichi Kase³

ABSTRACT — **Purpose.** We considered the significance of intrathecal chemotherapy from examination of whether there we are enforced or not, duration of intrathecal chemotherapy, change of cytology and symptom and duration from diagnosis of lung cancer to diagnosis of meningeal carcinomatosis for meningeal carcinomatosis associated with primary lung cancer. **Methods.** We analyzed 17 cases of the 700 cases with primary lung cancer who were admitted to our hospital from May 2000 through May 2007. **Results.** First cytologic examination results for cerebrospinal fluid were positive in 16 of the 17 cases. We administered methotrexate (0.15-0.3 mg/kg, once or twice a week) for intrathecal chemotherapy in 13 of the 17 cases. Duration of intrathecal chemotherapy was from 7 days to 5 months. After beginning intrathecal chemotherapy, cytologic examination results of cerebrospinal fluid were negative in 6 of the 17 cases, among which 5 cases were negative two or more times. Improvement of symptoms was seen in 9 of the 17 cases, among which 3 cases had never been negative, 1 case had been negative only once and 5 cases had been negative on two or more cytologic examinations of cerebrospinal fluid. When the results of cytologic examination of cere-

熊本地域医療センター¹呼吸器科,²病理部;³自衛隊福岡病院内科.
別刷請求先: 杉本幸弘, 自衛隊福岡病院内科, 〒816-0826 福岡県
春日市小倉東1丁目61番地 (e-mail: yukihromvp@hotmail.com).

¹Division of Respiratory Disease, ²Division of Surgical Pathology,
Kumamoto Regional Medical Center, Japan; ³Department of Internal
Medicine, Self-defense Forces Fukuoka Hospital, Japan.

Reprints: Yukihiro Sugimoto, Department of Internal Medicine,
Self-defence Forces Fukuoka Hospital, 1-61 Kokura-higashi,
Kasuga-shi, Fukuoka 816-0826, Japan (e-mail: yukihromvp
@hotmail.com).

Received March 24, 2008; accepted July 25, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

brospinal fluid were negative twice or more, the survival duration increased from 4 to 5 months. **Conclusion.** Intrathecal chemotherapy for meningeal carcinomatosis associated with primary lung cancer can improve symptoms and prolong survival. (*JJLC*. 2008;48:688-692)

KEY WORDS — Meningeal carcinomatosis, Lung cancer, Methotrexate (MTX), Intrathecal chemotherapy

はじめに

原発性肺癌による癌性髄膜症の合併頻度は、1.4%程度と非常に稀とされていたが、¹ 治療の進歩、特に脳転移に対する定位放射線治療の進歩により生存期間が延長し、その結果、癌性髄膜症にまで至る症例が増加していると思われる。癌性髄膜症は多彩な神経症状を呈し、急速に Performance status (PS) を悪化させるため、積極的な治療が困難となり、Best supportive care (BSC) のみにとどまることが多い。今回我々は肺癌による癌性髄膜症に対する髄腔内化学療法の意義につき検討を行ったので報告する。

対象と方法

2000年5月～2007年5月までの約7年間に当施設で経験した700例の肺癌のうち、癌性髄膜症を発症した17例を対象とした。髄腔内化学療法の有無、投与期間、髄液細胞診の推移、症状の変化および生存期間（癌性髄膜症の診断から死亡まで）から、髄腔内化学療法の意義について検討を行った。髄腔内化学療法は、髄液細胞診が陽性となり、患者の同意を得て、また患者に判断能力がない場合は家族の同意が得られ、ECOG PSは問わず、主要臓器に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査値が血液検査一般で、白血球数は4000/mm³以上、血小板数は100,000/mm³以上、Hbは9.5 g/dl以上、肝機能検査はAST/ALTが当施設基準の2.5倍以下、T-Bilは当施設基準の1.5倍以下、腎機能検査はCrが当施設基準値上限以下を満たす症例で、Methotrexate (MTX) を使用（以後MTX髄注）し、0.15～0.3 mg/kg、1～2回/週で髄腔内投与を行った。腰椎穿刺はスパイナル針(22 G×70 mm)を使用し、Jacoby線を基準として行い、穿刺針が脊髄腔に到達できない場合は第3～4腰椎間で穿刺を行った。穿刺針が脊髄腔に到達後、三方活栓を連結させ、約5 mlの髄液を採取した。その後、圧棒を立て髄腔内にMTXが必ず注入されていることを確認しながら髄腔内投与を行った。

結果

Table 1に患者背景を示した。年齢は49～83歳（年齢中央値65歳）で、男性が11例、女性が6例であった。組織型は腺癌が14例、大細胞癌が2例、小細胞癌が1

例であった。癌性髄膜症発症前に脳転移が確認されていたのは15例で、脳転移に対して放射線療法を行ったものは10例（ガンマナイフ5例、サイバーナイフ5例、全脳照射はなかった）であった。肺癌の初回診断から癌性髄膜症の診断に至るまでの期間は18日から50ヶ月であった。癌性髄膜症発症後にはMTX髄注が13例に行われ、Gefitinibは2例に投与された。癌性髄膜症の診断は臨床症状、髄液所見、画像所見（頭部CT/頭部MRI）から判断した。髄液検査は16例に施行された。癌性髄膜症の初発症状は頭痛が6例、嘔気・嘔吐が5例、痙攣が3例、傾眠などの精神症状が7例であった。自覚症状がなく頭部MRI検査にて脳表、脳室内に微小結節を認めたのが3例であった。頭痛や嘔気・嘔吐の自覚症状がある髄液細胞診陰性例で、ペースメーカーが挿入されていたためMRI検査が行えず、頭部CTでの脳室の著明な拡大で診断されたものが1例（症例17）であった（Table 2）。初回の髄液所見をTable 3に示す。髄液圧（初圧/終圧）、蛋白、糖、髄液中の腫瘍マーカー（CEA）で測定されていない項目もあるが、細胞数カウント、細胞診は全例で行われていた。初回の髄液細胞診は16例で陽性で、細胞診陽性例の細胞数は12例で増加し、4例は正常範囲内であった。細胞数の増加にもかかわらず細胞診陰性であった症例17は、2回目の髄液細胞診で陽性が証明された。測定された髄液中のCEA値は高い傾向にあった。細胞診陽性で細胞数正常範囲内4例のうち、CEAが測定された3例中1例が髄液CEAが高値であった。癌性髄膜症診断時のPSは0が2例、1が4例、3が5例、4が6例であった。MTX髄注は13例に施行され、投与期間は7日～5ヶ月であった。残りの4例は本人あるいは家族がBSCを希望された（Table 4）。髄注施行時には毎回、細胞数カウントと細胞診は必ず行われたが、髄液細胞診の陰性化なしが7例、1回のみ陰性化が1例、2回以上の連続陰性化は5例であった。7例は細胞診陰性には至らなかったが、細胞数の減少を認めた。細胞診が陰性化した6例では、症状の改善も認めた。細胞診が1度も陰性化しなかった7例のうち、3例では症状の改善が認められた。髄液細胞診が2回以上連続で陰性化した5例は生存期間（癌性髄膜症の診断から死亡まで）が4～5ヶ月と長期で、外来でのMTX髄注が継続可能であった。症例3および5はMTX髄注を実施後、患者の希望によりGefitinib内

Table 1. Backgrounds of Patients with Meningeal Carcinomatosis

Case	Age	Sex	Histology	Other sites of metastasis	Initial treatment	Duration (months)*
1	59	M	large	cervical lymph node	-	<1
2	70	F	Ad	brain, bone, lung	CT	10
3	49	M	Ad	brain, bone	Op, CT, γ knife	35
4	57	M	Ad	brain, bone	CT, cyber knife	25
5	50	M	Ad	brain, bone	CT, cyber knife	21
6	68	M	Ad	brain, right adrenal gland	Op, CT, cyber knife	45
7	62	F	Ad	brain, bone, lung	CT, cyber knife	34
8	62	M	Ad	brain, bone, lung	Op, CT, γ knife	50
9	72	F	Ad	brain	CT, cyber knife	28
10	72	F	Ad	brain	CT, γ knife	30
11	70	F	Ad	brain, bone, liver	CT	46
12	71	M	large	brain, liver	CT, γ knife	1
13	75	M	Ad	brain	-	1
14	60	M	Ad	brain, bone	CT+gefitinib	11
15	83	M	small	brain	CT, γ knife	11
16	71	F	Ad	brain	CT, gefitinib	38
17	55	M	Ad	lung, bone	Op, CT, gefitinib	44

CT: Chemotherapy, small: small cell carcinoma, large: large cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Op: operation.

* Duration from diagnosis of lung cancer to diagnosis of meningeal carcinomatosis.

Table 2. Symptoms and Diagnosis

Case	Symptoms				Method of Diagnosis
	headache	nausea/vomiting	convulsion	mental change	
1	+	-	-	-	MRI, CF, CSF
2	-	-	-	+	CF, CSF
3	+	-	-	-	CF, CSF
4	-	-	-	-	MRI, CSF
5	+	-	+	-	MRI, CF, CSF
6	-	-	-	-	MRI, CSF
7	-	-	-	-	CSF
8	-	-	-	-	MRI, CSF
9	-	+	-	+	CF, CSF
10	-	-	-	-	CSF
11	-	-	-	+	CF, CSF
12	-	-	+	+	CF, CSF
13	+	+	-	-	CF, CSF
14	+	+	+	+	CF, CSF
15	-	-	-	+	CF, CSF
16	-	+	-	+	CF, CSF
17	+	+	-	-	CT, CF, CSF

CF: Clinical feature, CSF: Cerebrospinal fluid, CT: Computed tomography.

服を開始し、10ヶ月および6ヶ月の生存期間が得られた (Table 4)。MTX 髄注による有害事象として、非血液毒性は Grade 1 の白質脳症を 1 例認めた以外は特になく、血液毒性は Grade 3~4 の血小板減少症が多かった。

考 察

原発性肺癌による癌性髄膜症の合併頻度は 1.4% 程度と非常に稀といわれていたが、¹ 肺癌に対する集学的治

療の進歩、特に脳転移に対する定位放射線治療や分子標的治療薬の登場により肺癌患者の生存期間が延長し、癌性髄膜症にまで至る症例が増加している。² 癌性髄膜症の確定診断は容易ではなく、患者の状態が悪化すると検査が困難となり確定診断に至らないことも多い。癌性髄膜症の診断には髄液検査が重要であり、我々は疑わしい場合は必ず腰椎穿刺を行うようにしている。髄液細胞診の特異度は 100% だが、³ 陽性率は 1 回のみ細胞診で

Table 3. Cerebrospinal Fluid Findings

Case	Pressure (mm H ₂ O)	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Cell count (/3)	Cytology	CEA of CSF (ng/ml)
1	-	124	4	216	Positive	89.8
2	-	165	55	24	Positive	-
3	130/100	-	35	50	Positive	70.5
4	-	54	30	67	Positive	-
5	180/80	33	18	20	Positive	122
6	-	48	-	8	Positive	1.3
7	-	49	60	2	Positive	105.7
8	-	-	163	108	Positive	-
9	50/30	72	63	3	Positive	5.3
10	-	-	53	60	Positive	-
11	-	-	69	1	Positive	-
12	-	-	53	40	Positive	-
13	-	73	58	49	Positive	141
14	-	-	73	27	Positive	62
15	175/155	-	27	32	Positive	-
16	12.0/10.0	27	64	61	Positive	0.3
17	-	-	59	33	Negative	33.5

Table 4. Treatment and Outcome

Case	PS [†]	Treatment [‡]	Duration (months) [§]	Change of cytology	Improvement of symptom	Duration (months)
1	3	MTX	7 days	-	-	<1
2	3	BSC			-	3
3	3	MTX	10 days	-	+	10
4	0	MTX	4	++ [¶]	+	5
5	3	MTX	2	-	+	6
6	0	MTX	1	-	-	2
7	1	MTX	4	++	+	5
8	1	MTX	5	++	+	5
9	4	MTX	2	++	+	4
10	1	MTX	21 days	-	-	3
11	4	BSC			-	1
12	4	BSC			-	2
13	4	BSC			-	2
14	3	MTX	2	+	+	2
15	4	MTX	2	-	-	2
16	4	MTX	3	-	+	3
17	1	MTX	5	++	+	alive

MTX: Methotrexate, BSC: Best supportive care.

[†] Performance status in the time of meningeal carcinomatosis, [‡] Treatment for meningeal carcinomatosis, [§] Duration of intrathecal chemotherapy for meningeal carcinomatosis, ^{||} Duration from diagnosis of meningeal carcinomatosis to death, [¶] Cerebrospinal fluid were continuously negative twice or more.

は50~60%,⁴ 2回行くと約80%となり, 2回以上の腰椎穿刺を推奨する報告もある。⁵ 髄液所見では細胞診陽性例は陰性例と比較して細胞数の増加と髄液CEAが高い傾向にあり, 髄液検査は診断に極めて有用であると考えられた。今回の検討では髄液圧および蛋白の上昇は明らかではなかったが, これらの上昇も参考になると報告

されている。⁶ 患者の状態により腰椎穿刺が実施できない場合, 臨床症状や画像所見から総合的に癌性髄膜症と診断することとなる。画像所見では造影CTよりも造影MRIの方が感度が高いため⁷ 頻用されているが, 症例17のようにペースメーカーが挿入されている患者で頭部MRIが施行できないこともあった。我々が経験した癌性

髄膜症の初発症状は頭痛 (35%), 嘔気・嘔吐 (29%), 痙攣 (18%), 傾眠などの精神症状 (41%) であったが, Wasserstorm ら⁸ は, 自覚所見として下肢脱力 (37%), 四肢の知覚障害 (34%), 頭痛 (33%), 背部痛 (25%), 複視 (20%) であり, 他覚所見として腱反射の左右差 (71%), 脱力 (60%), 精神症状 (31%), 感覚喪失 (26%), 眼筋麻痺 (20%) だったと報告している. 多彩な脳神経症状のため癌性髄膜症と早期に判断するのは必ずしも容易ではないが, 原発性肺癌では, その可能性は常に念頭におく必要があり, 癌性髄膜症を疑った場合, 積極的に検査, 特に髄液検査を行う必要がある. 癌性髄膜症の治療として放射線による全脳・全脊髄照射,⁹ 髄腔内化学療法,¹⁰ 全身抗癌化学療法が行われているが確立したものはない. 髄腔内化学療法において以前から MTX 髄注, Cytarabine (Ara-C) 髄注, Neocarzinostatin 髄注や Nimustine hydrochloride (ACNU) 髄注が行われているが,¹¹⁻¹³ 十分な効果は得られていない. 当センターでは MTX 0.15~0.3 mg/kg, 1~2 回/週で髄注を行った. 腰椎穿刺は基本的に Jacoby 線を基準として行うが, 穿刺針が脊髄腔に到達できない場合は第 3~4 腰椎間で穿刺を行うと容易である. また腰椎穿刺の技術的困難さを避けるために考案された Ommaya-Reservoir も有用であると報告されている.^{6,10,14} MTX 髄注の投与期間は 7 日~5 ヶ月であった. 症例 3 では投与期間が 10 日間にもかかわらず頭痛が改善し, その後 Gefitinib 内服を開始したところ長期に症状の改善が得られ, 髄液細胞診の陰性化は認めなかったものの, 10 ヶ月の生存期間が得られた. 症例 5 においても同様に, MTX 髄注後の Gefitinib 内服が奏効したことにより, 髄液細胞診の陰性化は認めなかったが, 6 ヶ月の生存期間が得られた. 本来 Gefitinib は血液脳関門により中枢神経への移行性は不良であるとされているが,¹⁵ 一般的にいわれているように, 本例の場合は脳転移による影響で血液脳関門が破綻したために奏効したと考えられた. MTX の有害事象は白質脳症, 骨髄抑制, 腎障害などがあるが, 本例では, 落ち着きのなさ, 左上下肢優位の感覚・筋力の低下を認めたため, 頭部 CT (ベースメーカー装着のため MRI 検査不可能) を施行したところ Grade 1 の白質脳症が認められた. また血液毒性は Grade 3~4 の血小板減少を認めた. 癌性髄膜症の予後は非常に悪く, 生存期間中央値は無治療で 4~6 週, 治療を行っても 2~3 ヶ月とされている.^{6,8} 今回の検討では無治療で 1~3 ヶ月であり, Gefitinib の効果が得られた症例 3 および 5 を除いて, (髄注) 有治療で髄液細胞診陰性化なしの症例で 2~3 ヶ月, 有治療で髄液細胞診陰性化ありの症例で 2~5 ヶ月であった. また髄液細胞診が

2 回以上連続で陰性化した場合, 症状の改善および 4~5 ヶ月の生存期間が得られた. 癌性髄膜症により一時的に急速な PS の悪化を認めても, 髄腔内化学療法を行うことで症状の改善および生存期間の延長に寄与できる症例は少なからずあると考えられ, 今後さらなる検討を要すると考えられた.

REFERENCES

1. 木村一博, 酒井 洋, 住本秀敏, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌の癌性髄膜症合併例の検討. 肺癌. 1996; 36:879-883.
2. 山本章人, 高橋和久, 守尾嘉晃, 郡司陽子, 岩神直子, 梶山雄一郎, 他. 原発性肺癌に合併した癌性髄膜症の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌. 2005;43:139-143.
3. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin.* 2003;21:25-66.
4. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer.* 1998;82: 733-739.
5. Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol.* 1974;30:138-143.
6. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25:103-119.
7. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GY. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology.* 1990; 40:435-438.
8. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumor: experience with 90 patients. *Cancer.* 1982;49:759-772.
9. Yap HY, Yap BS, Rasmussen S, Levens ME, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer.* 1982;50:219-222.
10. 中川秀光, 藤田敏晃, 久保重喜, 山田正信, 森内秀祐, 岩月幸一, 他. 癌性髄膜炎に対する脳室-腰部髄腔内灌流化学療法—I. Methotrexate と Cytosine arabinoside の併用による臨床的効果について. 癌の臨床. 1996;42:80-88.
11. 藤本孟男. 抗癌剤の髄腔内投与の薬理動態と問題点. 診断と治療. 脳外. 1992;20:79-85.
12. 渡辺 東, 溝部政史, 小川 裕, 武井伸夫, 野本日出男, 浦田誓夫, 他. 肺腺に髄膜癌腫症を合併し, 髄腔内化学療法により長期生存した一例. 日胸疾会誌. 1990;28:1130-1135.
13. 植村正三郎, 松角康彦, 藤岡正導, 倉津純一, 園田 寛, 矢野辰志, 他. 癌性髄膜炎の治療—Neocarzinostatin (NCS) による髄腔内灌流療法について—. 癌と化学療法. 1985;12:1794-1800.
14. 松村栄久, 三宅淳史, 石田 直, 松井保憲, 石川真也, 池上直行, 他. 肺癌に合併した癌性髄膜炎に Ommaya Reservoir を使用した 2 症例の治療経験—使用しなかった自験 5 症例との比較検討—. 肺癌. 1993;33:349-355.
15. 阿部徹哉, 林 正周, 筒井奈々子, 伊藤一寿, 原口通比古. ゲフィチニブが奏効しながら癌性髄膜症を併発した非小細胞肺癌の 2 例. 日本呼吸器学会雑誌. 2006;44:144-149.