

CASE REPORT

## 両側難聴および左顔面神経麻痺で発症した 肺腺癌由来髄膜癌腫症の1例

関みな子<sup>1</sup>・栗原一浩<sup>2</sup>・福永興吉<sup>2</sup>

### A Case of Lung Adenocarcinoma with Meningeal Carcinomatosis Presenting with Bilateral Hearing Loss and Left Facial Nerve Palsy

Minako Seki<sup>1</sup>; Kazuhiro Kurihara<sup>2</sup>; Koichi Fukunaga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Saitama Social Insurance Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Meningeal carcinomatosis is a poor prognostic state which sometimes diagnosed in patients with advanced cancer, and shows varied neurological symptoms not limited to those of typical meningitis. It is sometimes hard to establish an accurate diagnosis because an identifiable mass lesion is not always visible on radiological examination. **Case.** A 56-year-old Japanese man underwent left lower lobectomy and adjuvant chemotherapy for treatment of stage IIIA lung adenocarcinoma. Nine months postoperatively, he experienced right hearing loss, followed by left facial nerve palsy. Eleven months postoperatively, he was admitted to hospital because of progressive left hearing loss, temporary loss of consciousness, amnesia, incontinence, and other symptoms. A tiny metastatic lesion was found on the brain surface of the temporal lobe on cranial MRI. His cerebrospinal fluid was examined, and a diagnosis of meningeal carcinomatosis was established. He deteriorated rapidly and died 13 months postoperatively. **Conclusion.** This report describes a rare case of meningeal carcinomatosis diagnosed by clinical course, cranial MRI findings, and biochemical examination of the cerebrospinal fluid, showing a variety of neurological symptoms, including hearing loss and facial nerve palsy, without distant metastases to other organs.

(JLCC. 2010;50:53-57)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Meningeal carcinomatosis, Hearing loss, Facial nerve palsy

Reprints: Minako Seki, Department of Surgery, Saitama Social Insurance Hospital, 4-9-3 Kitaurawa, Urawa-ku, Saitama-shi, Saitama 330-0074, Japan.

Received June 22, 2009; accepted November 24, 2009.

**要旨** — **背景.** 髄膜癌腫症は、悪性疾患の進行した状態で発症し得る予後不良な病態であるが、髄膜刺激症状以外にも多彩な神経学的異常を呈することがある。また、腫瘍形成を伴わない場合、画像診断を行っても確定診断を下すのは困難なことが多い。**症例.** 56歳、男性。病理病期 IIIA の肺腺癌に対し左下葉切除術および化学療法を施行された。術後9ヶ月目より右難聴・左顔面神経麻痺が相次いで出現し、11ヶ月目に左難聴・一過性意識消失・健忘・失禁などの症状を呈し急激に増悪した。頭部

造影 MRI 検査で側頭葉の脳表に小転移巣を認め、髄液生化学検査の所見と併せ、髄膜癌腫症と診断した。その後全身状態が悪化し、術後13ヶ月目に死亡した。**結論.** 本症例は原疾患の明らかな再発・転移が認められないまま難聴や顔面神経麻痺などの神経症状が進行し、臨床経過と画像所見、および髄液所見を総合して髄膜癌腫症と診断された比較的まれな1例であると考えられた。

**索引用語** — 肺癌、髄膜癌腫症、難聴、顔面神経麻痺

埼玉社会保険病院<sup>1</sup>外科、<sup>2</sup>内科。

別刷請求先：関みな子、埼玉社会保険病院外科、〒330-0074 埼

玉県さいたま市浦和区北浦和4-9-3。

受付日：2009年6月22日、採択日：2009年11月24日。

## はじめに

髄膜癌腫症による難聴および顔面神経麻痺は、主に耳鼻科領域で報告例はあるものの比較的まれである。肺癌の脳転移は頻度が高く、肺癌の術後に中枢神経および脳神経の障害を呈した際には頭部の画像診断を行うことが多いが、腫瘤形成を伴わない髄膜癌腫症では診断に至らない場合もある。今回、肺癌術後の経過観察中に両側難聴および左顔面神経麻痺をはじめとする多彩な神経症状を認め、髄液所見から総合的に判断して髄膜癌腫症と診断された症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：56歳・男性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：2007年胸部異常陰影を指摘され受診、精査で左下葉肺癌（腺癌，cT1N0M0）と診断され、2008年1月左下葉切除術を施行された。病理組織学的検索では混合型腺癌であり、気管分岐部リンパ節に1ヶ所転移を認めため、pT1N2M0，stage IIIAと診断した。カルボプラチン500mg+ドセタキセル100mg/body/day1による化学療法を2Kur追加し、FDG-PET検査で異常を認めなかったため、その後は経過観察していた。同年8月頃よりめまいを訴え、9月に頭部造影CTを撮影したが明らかな転移巣はなく、神経内科に依頼したが有意な所見がないことから経過観察となった。その後めまいは消失したが、同年10月に右難聴を訴えたため耳鼻科依頼、右に高度の感音性難聴を認め、特発性難聴と診断された。プレドニゾロン（15→10→5mg/day，3日毎漸減）を処方されたが改善せず、11月には左顔面神経麻痺も伴うようになった。同月に頭部造影MRIを施行したが、この時点でも明らかな異常はなかった。同年12月より左も難聴となり、ほぼ完全聾の状態に至った。12月下旬には一過性の意識消失や健忘、次いで大小便の失禁を伴うようになり、自宅での生活が困難な状態に陥ったため2009年1月再入院となった。

既往歴：28歳時マイコプラズマ肺炎。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：30本/日×30年，5年前より禁煙。

### 入院時現症

身体所見：身長172cm，体重54kg。一般身体所見は異常なし。神経学的所見では髄膜刺激徴候はなく、改訂長谷川式簡易知能評価スケールは15点，軽度の構音障害，左末梢性顔面神経麻痺，両側聴力障害を認めた。筋力は正常。歩行時のふらつきがあったが，眼振・小脳症状や感覚障害はなかった。

血液検査：WBC 3900/mm<sup>3</sup>，RBC 384×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，Hb

12.4 g/dl，PLT 18.9×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，TP 6.8 g/dl，AST 28 IU/l，ALT 24 IU/l，BUN 29 mg/dl，Cr 1.2 mg/dl，Na 136 mEq/l，K 3.8 mEq/l，Cl 98 mEq/l，Glu 111 mg/dl，CRP 0.06 mg/dl，CEA 2.2 ng/ml，CA19-9 13.6 ng/ml。

### 臨床経過

本症例においては、約4ヶ月間の経過で、右難聴、左末梢性顔面神経麻痺、左難聴、認知機能障害が順次出現した。進行性の多発脳神経障害に加えて脳実質の障害が認められ、また肺癌の既往があることから髄膜癌腫症を疑い髄液検査を施行した。髄液所見では62/μl（単核球：多形核球=61：1）と単核球優位の細胞増多を認め、また蛋白が149 mg/dlと高値を、糖は31 mg/dl（血糖111 mg/dl）と低値を示した。髄液圧の亢進はなく、髄液細胞診では癌細胞は認めなかったものの、髄膜癌腫症を強く疑わせる所見であった。また、頭部造影MRI検査で左側頭葉下部の脳表の一部に小転移巣を認め、この病変が髄膜に播種して髄膜癌腫症を発症した可能性が高いと判断した。入院後は体動時のめまいが出現しほとんど臥床している状態で、左顔面神経麻痺の進行とともに構音障害、嚥下障害も出現し下部脳神経障害も加わった。さらなる精査・治療は希望されず、次第に全身状態が悪化し2009年2月に永眠された。剖検は得られなかった。経過中腫瘍マーカーは常に陰性で、他の再発・転移巣は臨床的には明らかではなかった。

### 画像診断

術前画像診断：胸部単純写真では、左下肺野に心陰影に若干重なる腫瘤影を呈し（Figure 1），胸部CTでは左S<sup>9</sup>にspiculaと胸膜陥入像を有する腫瘍性病変を認めた（Figure 2）。また、術前の転移検索のため施行した頭部造影MRI検査では、明らかな脳転移巣はなかった。

再入院時頭部造影MRI検査：再入院時施行した頭部造影MRI検査では、側頭葉下部の内側に造影効果のある小病変があり、脳表の転移巣が疑われた。橋下部には異常所見は認めなかった（Figure 3）。

## 考察

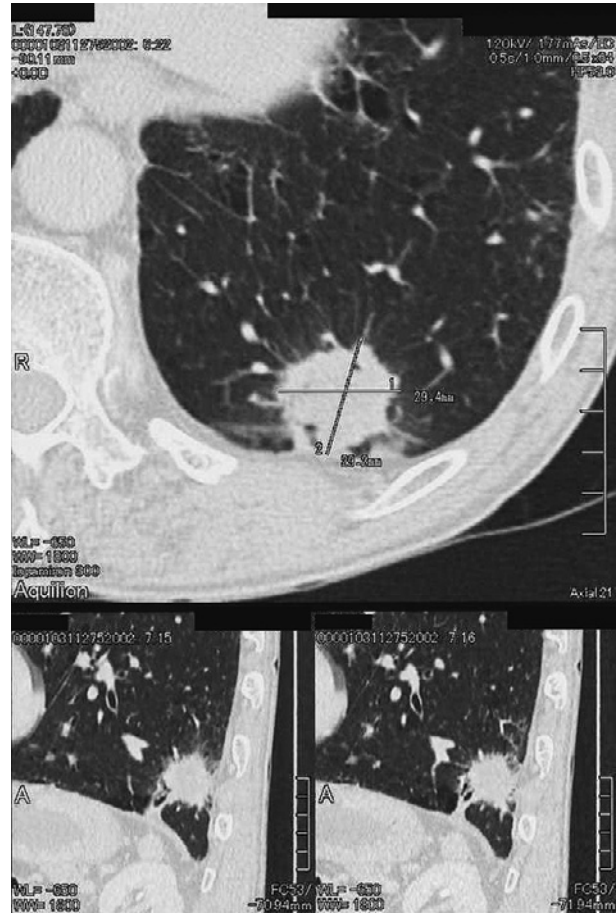
難聴を伴う髄膜癌腫症の報告は、1900年にSaengerによってなされ（Albertsらの文献<sup>1</sup>による）、以来内外で主に耳鼻科領域での報告が散見される。1986年の服部らの論文<sup>2</sup>によると、本邦では難聴を初発症状とする髄膜癌腫症の報告例はこの時点で9例と記載されている。検索し得た限りでは、この後本邦では11例が報告されており、<sup>3-12</sup>原発臓器は肺3例、胃4例、乳腺2例、直腸・膀胱が各1例であった。難聴で発症した髄膜癌腫症5例をまとめた米国の報告<sup>1</sup>でも原発巣は肺が2例、不明が3例であり、原疾患として肺癌の頻度は比較的高いと考えられる。



**Figure 1.** Chest X-ray film showing a tumor in the left lower lung field (arrow).

とはいえ、難聴をきたす疾患は数多くあり、肺癌で治療歴のある患者が難聴を訴えたとしても、当初から髄膜癌腫症を疑うのは困難である。診断が難しい理由としては、難聴を初発症状とする頻度が低いことのほか、明白な腫瘤形成を伴わないため脳実質への転移に比べて画像上所見が得にくいことが挙げられる。ただ、内耳のみに造影効果が認められる症例も報告されており、<sup>3,4,7</sup> 内耳を標的とした造影 MRI を撮ることは診断の一助になり得ると思われる。

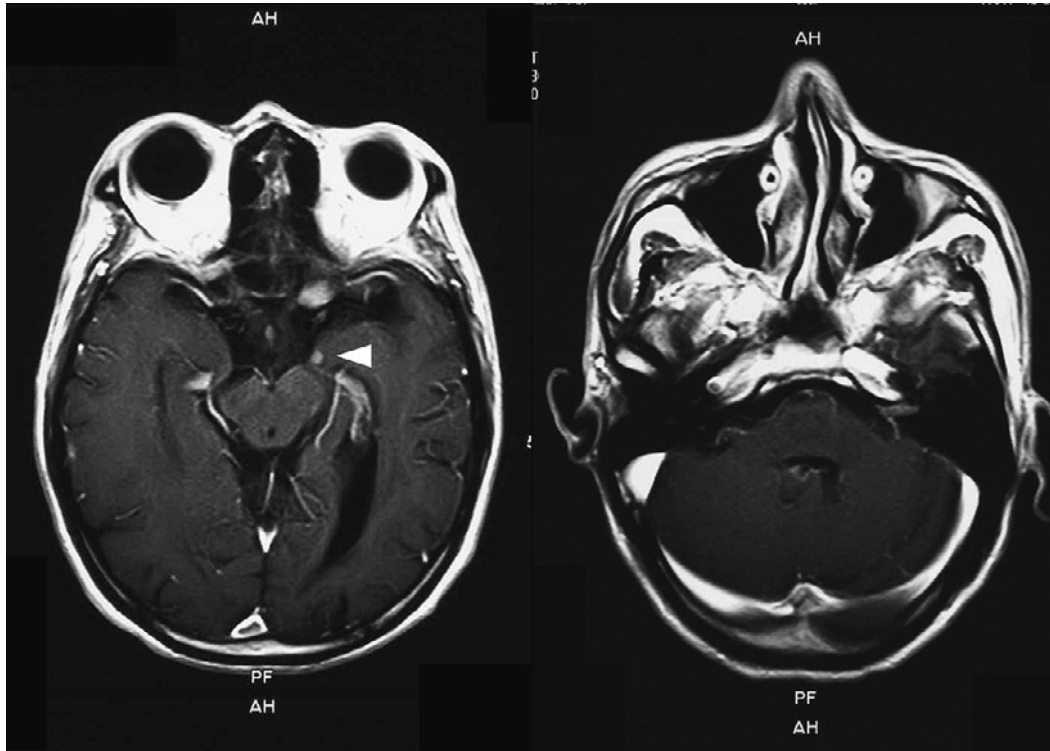
本邦報告例の臨床経過をみると、いずれも比較的急速に進行する難聴を認め、治療に抵抗性であり、片側に発症した場合も高頻度に両側難聴に移行し、9例で顔面神経麻痺を併発している。また、耳鳴・めまい・ふらつき・嚥下障害・上肢のしびれなど、多彩な神経症状を伴うことが多い。本症例も同様の経過であり、難聴や顔面神経麻痺のほか、説明のつかない神経症状が相次いで出現し、いずれも急速な進行を認めた。この経過は、内耳道病変を有する髄膜癌腫症としては典型的であり、逆に Hunt 症候群や聴神経腫瘍などの耳鼻科領域の疾患では極めてまれと考えられる。髄膜癌腫症は、VII・VIII 脳神経に沿って脳軟膜が内耳道に侵入することから内耳に病変が発症しやすいとも言われ、<sup>2,9</sup> 服部らの論文には、髄膜癌腫症の全経過中、難聴を呈する症例は実に 25.3% にもおよぶと記載されている。<sup>2</sup> 最も頻度の高い脳神経症状は視力障害や外眼筋麻痺であるとされる<sup>2</sup>が、内耳病変による症状をはじめ、多彩な神経症状が相次いで出現するのは特徴的と考えてよい。画像診断が困難でも、悪性疾患の既往を有する症例がこのような臨床経過をたどる場



**Figure 2.** Chest CT scan showing a tumor with spicula formation and pleural indentation in the left S<sup>9</sup> area.

合は、疑うべき病態である。また、原発巣は切除されており、難聴の出現時に明らかな再発や転移を認めなかった症例が本邦報告例中 3 例<sup>3,4,7</sup>あり、画像上原疾患がコントロールされている患者でも生じ得る病態であることを認識すべきである。

前述のように髄膜癌腫症の原疾患として肺癌の頻度は比較的高く、かつ組織型では腺癌に多いとされており、特異的な臨床経過も考え併せると、本症例は比較的典型的な例であったと思われるが、発症当初は耳鼻科領域の疾患と判断され、病状がかなり進行するまで髄膜癌腫症の診断には至らなかった。最終診断まで約 4 ヶ月を要しており、病態を知ってさえいればもう少し早く診断できた可能性があった。本邦報告例においても、ほとんどの症例で難聴は髄膜癌腫症発症の比較的早期から認められているが、髄膜癌腫症と診断されるまでには 1 ヶ月以上、時には数ヶ月を要している。髄膜癌腫症が先に診断され、後に原発巣が特定された症例も 5 例あり、<sup>2,6,8,10,11</sup> 臨床的には個々の症状よりも、その経過に留意してまず本症を疑うことが必要であると思われる。



**Figure 3.** Cranial MRI, performed 12 months postoperatively shows a tiny enhanced lesion on the brain surface (arrow), and no remarkable findings around or under the pons.

髄膜癌腫症の診断には髄液穿刺が有用であり、悪性所見が得られれば確定診断となるが、癌細胞を得るには複数回の穿刺が必要になることも多く、患者の状態によっては過剰な負担となる可能性がある。前述の11例においては髄液の細胞診で悪性所見が得られた症例は複数の穿刺を要したものを含め9例と高頻度であったが、本症例では細胞診は陰性であった。このような場合は、髄液の生化学検査の結果や臨床経過から診断を下すことも、治療開始が遅れることを避ける意味でも必要となる。一般的には髄膜癌腫症では、細胞数や蛋白は上昇し、糖は低下する。<sup>12,13</sup> また、髄液圧の亢進や髄液中の腫瘍マーカーの上昇が参考になる場合もある。<sup>26</sup> 本症例では髄液の生化学的検査の所見、造影頭部MRI所見、および臨床経過を併せ髄膜癌腫症と診断した。

髄膜癌腫症の治療に関しては、抗癌剤の髄腔内注入<sup>6</sup>や、肺癌由来の場合ゲフィチニブが有用であった報告例も見受けられるが、確立された治療法はなく、予後不良な病態である。ゲフィチニブについては原発巣には著効したものの髄膜癌腫症を併発し、予後不良であった症例も報告されており、<sup>14</sup> 昨今化学療法が進歩し、担癌患者の生存期間が延長したために、むしろ髄膜癌腫症の発症に至る症例が増えたとの見方もある。<sup>15</sup> 化学療法は他臓器には有効でも髄膜癌腫症の発症は抑制できない可能性

もあり、原発巣が制御されていても起こり得る病態であることを認識すべきである。

髄膜癌腫症は予後不良であり、種々の神経症状を呈して患者のQOLを著しく低下させる。本症例がもう少し早く診断がついたとしても予後の改善につながるような治療が選択できたかどうかについては疑問が残るが、早期に診断できれば多少とも治療の選択肢が増やせる可能性があると考えられた。

## 結 語

難聴および顔面神経麻痺を呈する髄膜癌腫症は比較的まれである。しかし、悪性疾患の既往がある患者が進行性の難聴を訴え、かつ顔面神経麻痺をはじめとする他の脳神経症状を伴う場合は、画像上転移巣が明らかでなくても疑うべき病態であると考えられる。髄膜癌腫症は予後不良な病態であり、発見しても有効な治療に結びつけることは困難であるが、日常診療において留意すべき病態と考え報告した。

## REFERENCES

1. Alberts MC, Terrence CF. Hearing loss in carcinomatous meningitis. *J Laryngol Otol.* 1978;92:233-241.
2. 服部 進, 小川愛一郎, 岡 尚省, 磯貝行秀, 猪俣 出.

- 聴神経症状を初発とした髄膜癌腫症の1剖検例. 癌の臨床. 1986;32:1974-1980.
3. Suzuki T, Sakaguchi H, Yamamoto S, Hisa Y. Sudden hearing loss due to meningeal carcinomatosis from rectal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33:315-319.
  4. Baba S, Matsuda H, Gotoh M, Shimada K, Yokoyama Y, Sakanushi A. A case of meningeal carcinomatosis presenting with the primary symptoms of facial palsy and sensorineural deafness. *J Nippon Med Sch*. 2006;73:240-243.
  5. 山本英一, 高城文彦, 木曾光則. 急性感音難聴で発症した髄膜癌腫症の1症例. 川崎病院医学ジャーナル. 2006;1:71-75.
  6. 三浦 恵, 飯島尚子, 林田研介, 北澤和夫, 石井恵子, 大原慎司. 頭蓋内圧亢進の改善目的に作成したVPシャントを介しての化学療法により髄液所見と臨床症状の改善が得られた髄膜癌腫症の1剖検例. 臨床神経. 2006;46:404-409.
  7. 近藤貴仁, 萩原 晃, 小川恭生, 西山信宏, 長谷川達哉, 山田哲也, 他. 感音難聴で発症した髄膜癌腫症例. 耳鼻臨床. 2008;101:503-507.
  8. 岩崎剛雄, 岡田達也, 灘波良信, 新中 学, 武田吉人, 木村裕美, 他. 癌性髄膜症による脳神経症状が初発症状であった肺腺癌の1例. 日呼吸会誌. 2005;43:664-667.
  9. 日高浩史, 高橋 薫, 橋本 省. 両側の進行性難聴を来たした髄膜癌腫症 (meningeal carcinomatosis) の2症例. *Audiology Japan*. 2008;51:497-498.
  10. 高浪太郎, 中西わか子, 山田智佳子, 井上里可, 前田恵理, 鈴木光也. 第VIII脳神経症状を初発とした原発性肺癌内耳道内転移の1症例. 耳鼻頭頸. 2008;80:367-371.
  11. 岡本洋子, 杉山博道, 山本 徹. 両側聴神経転移による難聴で発症した髄膜癌腫症の1剖検例. *Brain and Nerve*. 2007;59:1385-1389.
  12. 釧持 睦, 佐藤成樹, 宮本康裕, 杉田明美, 田中泰彦, 大橋 徹, 他. 髄膜癌腫症で発症した両側突発難聴の一症例. *Otology Japan*. 2003;13:657-661.
  13. Zeller JA, Zunker P, Witt K, Schlueter E, Deuschl G. Unusual presentation of carcinomatous meningitis: case report and review of typical CSF findings. *Neurol Res*. 2002;24:652-654.
  14. 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. 日呼吸会誌. 2006;44:144-149.
  15. 八木恵子, 西岡将規, 佐藤浩充, 曾我哲朗, 手東典子, 手東昭胤. Multi-Line Chemotherapy が奏効しながらも癌性髄膜症で死亡した Stage IV 胃癌の1例. 癌と化学療法. 2008;35:307-310.