

CASE REPORT

脳膿瘍と細菌性髄膜炎を併発した肺癌多発脳転移の1剖検例

奥山貴子^{1,3}・森 雅秀¹・上浪 健¹・
各務慎一¹・上田佳世²・横田総一郎¹

An Autopsy Case of Multiple Brain Metastases of Lung Cancer with a Brain Abscess and Bacterial Meningitis

Takako Inoue-Okuyama^{1,3}; Masahide Mori¹; Takeshi Uenam¹;
Shin-ichi Kagami¹; Kayo Ueda²; Soichiro Yokota¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pathology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer is often accompanied by brain metastases; however, the differential diagnosis is usually based on imaging findings alone. We treated a patient with multiple brain metastases of lung cancer accompanied by a brain abscess and bacterial meningitis, with a confirmed diagnosis on autopsy. **Case.** A 57-year-old man was admitted to our hospital for the examination of an abnormal chest shadow. Chest and brain computed tomography (CT) scans led to a clinical diagnosis of lung cancer in the left upper lobe with multiple brain metastases. His consciousness level rapidly deteriorated. He received whole-brain irradiation and steroid therapy, but died 4 days after admission. Autopsy findings revealed squamous cell carcinoma of the left lung with multiple brain metastases, a brain abscess next to a metastatic site, and bacterial meningitis due to infection by *Streptococcus pneumoniae*. We believed that enlargement of the brain abscess directly induced the consciousness disturbance at the terminal phase because the brain metastases themselves were of a relatively small size. **Conclusion.** On brain CT, the brain abscess was similar to the carcinomatous metastases. Therefore, diagnosis was difficult. The present case showed a rare but serious complication of lung cancer, with rapidly deteriorating neurological symptoms.

(JLCC. 2011;51:247-252)

KEY WORDS — Lung cancer, Brain metastasis, Brain abscess, Bacterial meningitis

Reprints: Masahide Mori, Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka City, Osaka 560-8552, Japan (e-mail: mmori@toneyama.go.jp).

Received October 4, 2010; accepted May 16, 2011.

要旨 — **背景.** 肺癌は高頻度に脳転移をきたすが、他疾患との鑑別は画像で評価せざるを得ない。剖検にて脳膿瘍および細菌性髄膜炎の併発が判明した肺癌・多発脳転移の症例を経験した。**症例.** 57歳男性。胸部異常陰影の精査目的に紹介入院となる。胸部CTと頭部CTより左上葉肺門部肺癌、多発性脳転移と臨床診断した。入院後急速に意識障害が進行し、放射線治療とステロイドの投与を開始したが第4病日に死亡した。剖検では肺扁平上

皮癌と多発脳転移を認め、その壊死巣に肺炎球菌の感染による脳膿瘍、細菌性髄膜炎が併発していた。癌の転移巣自体は小さかったため、末期の意識障害は膿瘍拡大による影響と思われた。**結論.** 脳膿瘍の頭部CT所見は転移性脳腫瘍と類似しており、神経症状の進行が速い場合にはまれではあるが留意すべき併発症である。

索引用語 — 肺癌、脳転移、脳膿瘍、細菌性髄膜炎

独立行政法人国立病院機構刀根山病院¹呼吸器腫瘍内科、²病理；
³地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター呼吸器内科。

別刷請求先：森 雅秀，独立行政法人国立病院機構刀根山病院

呼吸器腫瘍内科，〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1 (e-mail: mmori@toneyama.go.jp).

受付日：2010年10月4日，採択日：2011年5月16日。

はじめに

肺癌などの悪性腫瘍では高頻度に脳転移を生じる。^{1,2}しかし、転移性脳腫瘍を含む頭蓋内腫瘍に脳膿瘍が合併することはまれで、その診断も cyst 状に変性を伴った場合の両者の鑑別は、特に CT 画像では困難とされている。

今回我々は、左上葉肺門部肺癌、多発性脳転移と診断し加療したが、剖検にて脳膿瘍および細菌性髄膜炎の併発が判明した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：57 歳，男性。

主訴：意識障害。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：40 本/日×37 年。

職業：自営業，粉塵吸引歴なし。

家族歴：父：大腸癌，脳梗塞。母：肺癌，狭心症。

現病歴：12 月より咳嗽，血痰，全身倦怠感，嘔声，体重減少が出現した。自宅で倒れているところを家人が発見し翌年 2 月下旬他院に緊急入院となった。胸部 CT 写真上左上葉肺門側に腫瘤影を認め，画像上肺癌が強く疑われた。なお，前医にて levofloxacin が経口投与されていた。前医入院後速やかに意識は回復し清明となったが，その後再び意識レベルが徐々に低下し，排尿障害の進行も認めた。精査加療目的に 3 月上旬（前医入院後 10 日目）当院に転院となった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 60.0 kg（体重減少 5 kg/1 ヶ月），脈拍 72 回/分，整，血圧 99/67 mmHg，呼吸

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
RBC	382×10 ⁴ /mm ³	TP	7.3 g/dl	Cyfra21-1	21.7 ng/ml
Hb	12.3 g/dl	Alb	3.3 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
Hct	38.1%	T-Bil	0.46 mg/dl	CEA	3.3 ng/ml
WBC	8650/mm ³	AST	24 IU/l	proGRP	1.9 ng/ml
Neut	78.3%	ALT	40 IU/l		
Lymph	10.0%	LDH	157 IU/l		
Eosino	0.4%	ALP	245 U/l		
Baso	0.5%	CPK	50 U/l		
Plt	48.3×10 ⁴ /mm ³	ChE	315 U/l		
		BUN	23.4 mg/dl		
Serology		Creatinine	0.8 mg/dl		
CRP	2.5 mg/dl	Na	139 mEq/l		
		K	4.4 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		FBS	130 mg/dl		

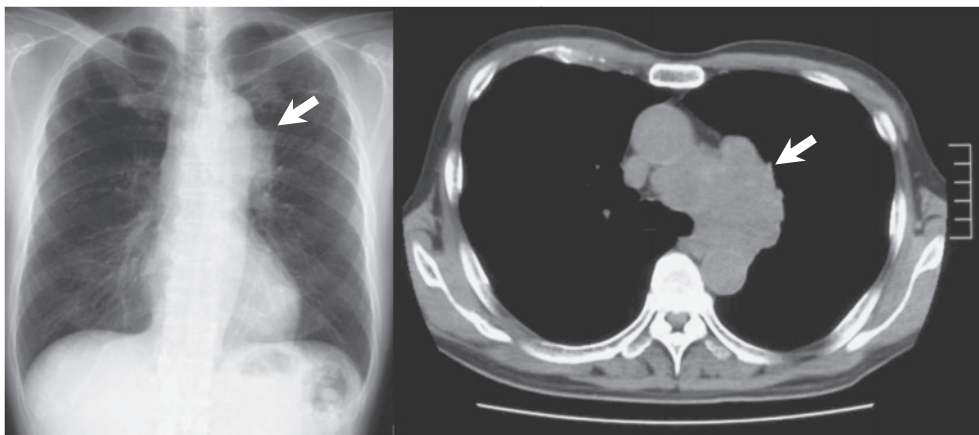


Figure 1. Chest X-ray (left) and chest CT scan (right) on admission show a 6×5 cm mass shadow (arrows) in the left upper lung, with lymph node swelling.

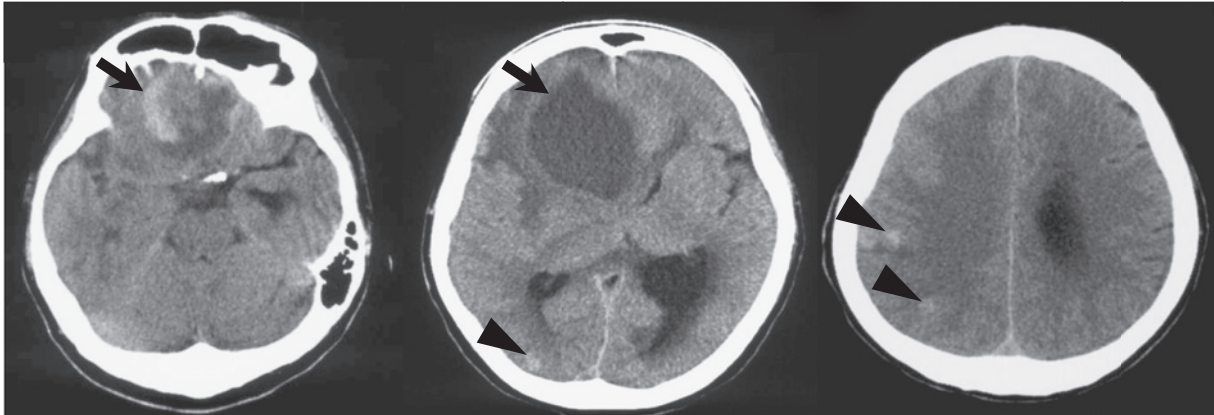


Figure 2. Brain CT findings on admission. A brain CT scan revealed a low-density 6×6 cm mass shadow with surrounding edema of the right frontal lobe (arrows) (left, middle), and multiple high-density nodules in bilateral cerebral cortices (arrowheads) (right).

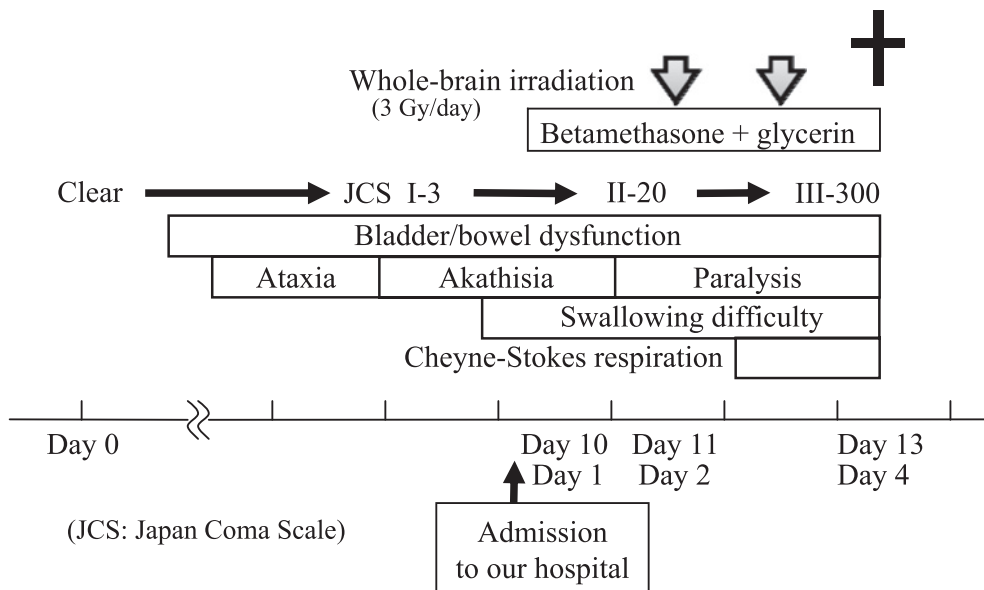


Figure 3. Clinical course.

数 14 回/分，体温 36.9℃，SpO₂ 95%（室内気）。

意識レベル Japan Coma Scale (JCS) I-3，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，表在リンパ節触知せず。呼吸音異常なし，心雑音なし，腹部異常所見なし。立位・歩行不可，自立座位保持困難，明らかな麻痺症状なし，巧緻運動などは指示動作不能のため評価できず。

入院時検査所見：白血球の左方移動を軽度認めるが白血球数の上昇は認めず。CRP の上昇を認める。意識障害をきたすような電解質異常は認めず（Table 1）。

喀痰検査：一般細菌，抗酸菌とも有意な菌は検出されず。

胸部 X 線：左上肺野肺門部に腫瘍陰影（Figure 1）。

胸部（単純）CT：両側上葉優位の気腫性変化を認める。左肺門部に径 60×50 mm 大の腫瘍陰影，左肺門リンパ節腫脹あり（Figure 1）。

頭部（単純）CT：右前頭葉に 6 cm 大の内部が低吸収域の腫瘍様陰影を認める。その周囲は強い浮腫状変化を伴い mid line shift を認める。両側大脳皮質に多発性の低吸収域の円形病変を認める（Figure 2）。

入院後経過：入院直後よりさらに急激に意識レベルが低下した。入院当日の頭部単純 CT では上記所見を認め，胸部異常陰影と併せて臨床的に肺癌の多発脳転移と判断した。意識状態が不良であったため，頭部 MRI は施行できなかった。特に右前頭葉の病変が脳室を圧迫しており

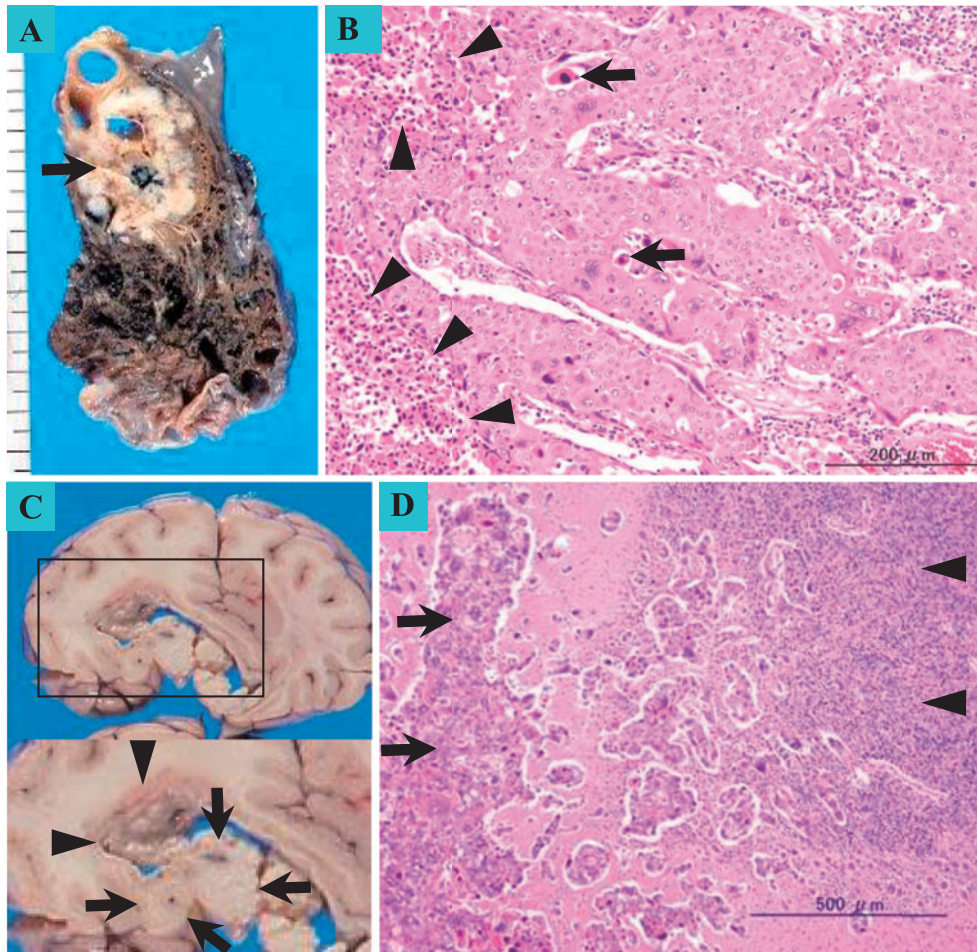


Figure 4. Autopsy findings. Autopsy of the lung revealed a tumor in the left upper lobe (arrow) (A), diagnosed as squamous cell carcinoma of the lung accompanied by necrotic lesions (arrowheads) and individual keratinization (arrows) (B). Metastatic lesions (arrows) lay adjacent to the brain abscess with purulent material (arrowheads) (C), which was pathologically confirmed to be an abscess (arrowheads) next to an invasion site of cancer nests (arrows) (D).

意識レベル低下の主因と考えた。脳浮腫に対して be-tamethasone (2 mg/日), glycerin (400 ml/日) の投与、さらに第 2 病日より全脳放射線照射 (3 Gy/日) を開始したが、状態は改善せず第 4 病日に急変し永眠された (Figure 3)。入院直後からの状態悪化により精査ができず、確定診断が得られなかったため、家族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見：肺実質内には目立った炎症像はなく肺炎や肺膿瘍などは認めなかった。両側上葉で強い気腫性変化を認めた。左上葉の実質内に比較的境界明瞭な 6 cm 大の腫瘍を認めた (Figure 4A)。肉眼的には白色調で、肺門部、大動脈周囲リンパ節と腫瘍本体が一塊となっていた。

脳は右前頭葉が著しく腫大し、硬膜が一部右前頭部で骨膜と癒着していた。この癒着部を切り離すと緑色～黄

色の混濁液が流出した。脳底部では、右前大脳動脈が完全に圧排閉塞し、鉤ヘルニア、帯状回ヘルニアが認められた。断面では右前頭葉に 6 cm 大の膿瘍を認めた。内部は大部分が膿となって流出し、壁内には膿状の壊死物質が付着していた。また、脳底部側の膿瘍壁に接して 1 cm 大の充実性の白色結節を複数認めた (Figure 4C)。その他、大脳に散在性に小結節が認められた。髄液は白色混濁していた。

組織学的には、左肺上葉肺門部の腫瘍は地図状に広がる壊死巣と個細胞角化を伴い、シート状に配列する扁平上皮癌であった (Figure 4B)。一部は小胞巣状をとって周囲へ浸潤し、リンパ管・血管にも侵襲していた。大脳の充実性の結節は角化を伴う扁平上皮癌で、転移性脳腫瘍であった (Figure 4D)。また、髄液の細菌培養で肺炎球菌が同定されたが、髄液中に腫瘍細胞は認めなかった。

考 察

癌のなかでも肺癌は脳転移の頻度が最も高く、³ 非小細胞肺癌で30%以上に、小細胞肺癌では40%以上に生じると言われている。^{1,2,4} 脳転移で脳圧亢進症状が出現した場合はまず対症的に薬物療法を行い、全脳照射を中心とする放射線治療を行うことが推奨されている。^{3,4} 本症例でも生前に肺癌多発脳転移と臨床的に診断し上記の治療を行ったが、治療に反応せず死亡した。結果的には、転移性脳腫瘍自体ではなく、併発した脳膿瘍による脳ヘルニアが直接の原因であったためと思われる。

脳膿瘍、脳腫瘍ともに単純CTでは円形の low density area として描出され、造影CTでも両者とも被膜がリング状に造影されるため鑑別は困難とされている。^{5,6} 両者の鑑別には頭部MRIが有用であるとされており、膿瘍ではT2強調画像にて被膜が低信号を示すこと、血流の豊富な脳皮質側で被膜が厚く、血流の乏しい脳室側で薄いことが鑑別点として挙げられる。また、被包化された膿瘍内部は、拡散強調画像で高信号を、転移性脳腫瘍が低信号を示すことが多いことも鑑別に有用であるとされているが、約10%は脳膿瘍と同等の高信号を示すとされている。^{5,6} また、髄液検査も細菌性髄膜炎を併発した場合は診断に有用とされているが、本症例では入院時より意識レベルの低下と脳圧亢進を示唆する画像所見を認めたため十分な検査が施行できなかった。

脳膿瘍の1/3は血行性で、2/3は隣接部位からの直接侵入の経路をとる。血行性の場合、敗血症、細菌性心内膜炎、胸腔内化膿性疾患、腹部および骨盤内化膿性疾患が契機となり、また隣接部からの侵入は、中耳炎、副鼻腔、海綿静脈洞、顔面の外傷などから起こることが多い。⁷ しかし、様々な原因検索にもかかわらず、20~30%の脳膿瘍患者で感染源が不明とされている。本来、脳組織は、脳血液関門の存在や脳自体の豊富な血液供給によって細菌や真菌の感染に対し強い抵抗力がある。原因不明の脳膿瘍が形成される場合、先行する脳梗塞、⁸ 脳出血、⁹ 脳腫瘍¹⁰が誘因になると報告され、その起序としては脳出血や脳梗塞により脳血液関門が壊れ、その部分から感染に陥りやすい状態になるためと考えられている。

起原因菌としては、時代背景や地域差により変化があるものの *Streptococcus* 群、*Staphylococcus* 群が最も多く、その他に *Bacteroides* 群や *Klebsiella pneumoniae*、*Fusobacterium* 群などが起原因菌として挙げられている。^{11,12} 本症例では、明らかな focus を認めなかったこと、脳転移巣に接して発生していることから、可能性の一つとして脳転移巣の血液脳関門が破綻した部位から細菌が侵入して脳膿瘍を形成したという機序も考えられる。

脳膿瘍の治療は病初期や症状が軽症の場合、6~8 週程

度の抗菌薬の投与を行う。¹³ 手術については膿瘍径が30 mm以上、脳室近傍の膿瘍、膿瘍が脳室穿破している場合などに、排膿および診断目的にて行うことが推奨される。¹⁴ 本症例の場合、脳室の圧排を認め脳室への穿破が疑われる病変であったため、脳膿瘍を疑うことができれば可及的早期に排膿することで一時的な救命の可能性はあったが、御家族が手術を含めた再転院を希望されなかった。

脳腫瘍が脳膿瘍形成の誘引になるとの報告はあるが、脳膿瘍を合併した肺癌脳転移の報告はほとんどない。しかし、実地臨床においては本症例のように肺癌脳転移の患者が経過中に脳転移巣から脳膿瘍が併発した場合でも、脳腫瘍の悪化と診断され本症例のように対症療法が行われてしまう可能性がある。

現在は、頭部造影MRIの拡散強調画像を用いることで、脳膿瘍と脳腫瘍の鑑別がある程度は可能となってきたため、症状の急激な悪化を伴う脳腫瘍の増大に対しては可能な限り頭部MRIを施行することが望ましい。また症例によっては診断目的に脳外科的な侵襲的検査を行うことも重要と考えた。

以上、肺炎球菌による脳膿瘍と細菌性髄膜炎を併発した肺癌脳転移の1例を報告した。まれな併発症ではあるが、致命的であり留意しておくべき病態と考えた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は第74回日本呼吸器学会近畿地方会で報告した。

REFERENCES

1. Kwok Y, Patchell RA, Regine WF. Management of Overt Central Nervous System Metastasis: Brain and Spinal Cord. In: *Principles & Practice of Lung Cancer. The Official Reference Text of The IASLC*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2010:911-926.
2. Wozniak AJ, Shirish M, Gadgeel. Clinical Presentation of Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. In: *Principles & Practice of Lung Cancer. The Official Reference Text of The IASLC*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2010:327-340.
3. 洪井壯一郎. 転移性脳腫瘍 肺癌脳転移の診断と治療. 日本臨床. 2005;63(Suppl 9):645-651.
4. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer*. 2002;95:605-612.
5. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;

- 20:1252-1257.
6. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, Shabana WM, van Rompaey K, Luypaert R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:969-976.
 7. 水澤英洋. 感染症—脳膿瘍—. 豊倉康夫, 編集. 神経内科学書. 東京: 朝倉書店; 1987:511.
 8. Chen ST, Tang LM, Ro LS. Brain abscess as a complication of stroke. *Stroke*. 1995;26:696-698.
 9. Bert F, Maubec E, Gardye C, Branger C, Lambert-Zechovsky N. Staphylococcal brain abscess following hematogenous seeding of an intracerebral hematoma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:366-367.
 10. Shimomura T, Hori S, Kasai N, Tsuruta K, Okada H. Meningioma associated with intratumoral abscess formation—case report. *Neurol Med Chir*. 1994;34:440-443.
 11. de Louvois J. The bacteriology and chemotherapy of brain abscess. *J Antimicrob Chemother*. 1978;4:395-413.
 12. Tsou TP, Lee PI, Lu CY, Chang LY, Huang LM, Chen JM, et al. Microbiology and epidemiology of brain abscess and subdural empyema in a medical center: a 10-year experience. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009;42:405-412.
 13. Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:332-335.
 14. 足立好司. 細菌感染 脳膿瘍—脳外科の立場から. *Clinical Neuroscience*. 2005;23:760-763.