

CASE REPORT

動眼神経麻痺, 内耳神経麻痺で発症した肺癌による 癌性髄膜症の1例

鈴木妙子¹・濱口俊一¹・神田 響¹・
須谷顕尚¹・久良木隆繁¹・磯部 威¹

A Case of Palsies of Oculomotor and Vestibulocochlear Nerves as a First Sign of Lung Adenocarcinoma Accompanied with Metastatic Leptomeningeal Carcinomatosis

Taeko Suzuki¹; Shunichi Hamaguchi¹; Hibiki Kanda¹;
Akihisa Sutani¹; Takashige Kuraki¹; Takeshi Isobe¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Clinical Oncology and Respiratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Multiple cranial neuropathies as the first sign of onset due to metastatic leptomeningeal carcinomatosis is very rare. **Case.** An 89-year-old man experienced a loss of hearing in the left ear in autumn of 2007. In January 2008, a droop in the right eyelid and ache in the eye appeared suddenly. He was referred and admitted to the department of neurosurgery in our hospital, where an old cerebral infarction was diagnosed on brain magnetic resonance imaging. The drooping right eyelid progressed and a right ocular movement disorder developed. He was treated for Tolosa-Hunt syndrome with corticosteroid. Soon thereafter, his symptoms worsened and gadolinium-enhanced brain MRI revealed that there were multiple nodular foci with contrasting enhancement along the right oculomotor and left vestibulocochlear nerves, suggesting a diagnosis of metastatic leptomeningeal carcinomatosis. A final diagnosis was given of lung adenocarcinoma of the left lower lung (S⁸), cT4N2M1b, stage IV, by chest CT scan and sputum cytology. The patient underwent whole-brain radiotherapy (30 Gy) and subsequent systemic chemotherapy (carboplatin + paclitaxel), which proved to be ineffective. Thereafter, left facial palsy and glossopharyngeal nerve disorder and consciousness disturbance developed and gradually progressed. His neurological symptoms worsened and the patient eventually died in May. **Conclusion.** We reviewed the detailed clinical features and discussed a case of metastatic leptomeningeal carcinomatosis with cranial neuropathy as the first sign of onset.

(JLCC. 2011;51:730-735)

KEY WORDS — Lung cancer, Cranial neuropathy, Leptomeningeal carcinomatosis

Reprints: Takeshi Isobe, Department of Internal Medicine, Division of Clinical Oncology and Respiratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo-shi, Shimane 693-8501, Japan.

Received June 16, 2011; accepted August 1, 2011.

要旨 — **背景.** 脳神経症状を初発症状とした癌性髄膜症は非常にまれであるとされる。**症例.** 89歳, 男性. 2007年秋より左難聴を自覚し, 翌年1月より急激に悪化, 右眼瞼下垂, 眼痛も出現し, 当院脳外科を紹介され受診した. 頭部単純MRIで陈旧性脳梗塞と診断されたが, その後も右眼瞼下垂の進行と右眼球運動障害の出現を認め, Tolosa-Hunt syndromeの疑いでステロイド治療が開始

された. しかしその後も症状は悪化し, 頭部造影MRIを施行したところ, 多発脳内転移巣を認め, さらに右動眼神経, 左内耳神経に沿った淡い造影効果を認め, 癌性髄膜症と診断した. その後全身検索で左肺S⁸に腫瘍を認め, 喀痰細胞診で肺腺癌(cT4N2M1b, stage IV)と診断した. 2月から全脳照射(30 Gy), 全身化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を開始したが, 神経症状や

¹島根大学医学部附属病院呼吸器・化学療法内科.
別刷請求先: 磯部 威, 島根大学医学部附属病院呼吸器・化学

療法内科, 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1.
受付日: 2011年6月16日, 採択日: 2011年8月1日.

MRI 所見の改善は認めず、その後も嚥下障害や構音障害、難聴などが出現し、5月に永眠された。結論、脳神経症状で発症した肺癌による癌性髄膜症は非常にまれと考

えられるため、これまでの報告とともに若干の考察を加え報告する。

索引用語 — 肺癌、脳神経症状、癌性髄膜症

はじめに

肺癌は脳転移をきたしやすく、脳転移・癌性髄膜症は

その予後を規定する因子として極めて重要である。癌性髄膜症の臨床症状は非常に多彩で、頭痛、精神症状、四肢麻痺、脳神経障害など幅広いためしばしば診断に苦慮

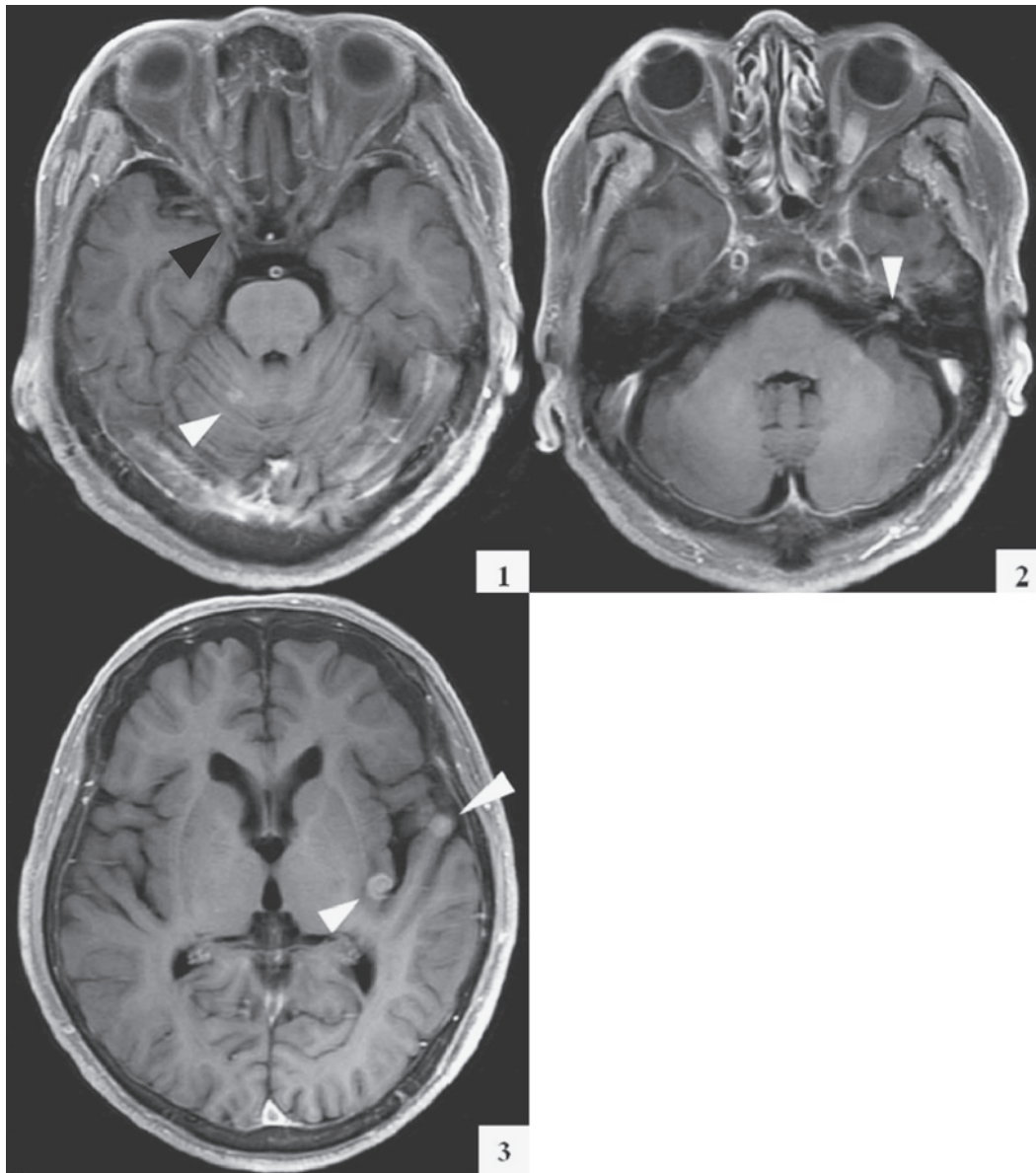


Figure 1. Gadolinium-enhanced magnetic resonance image (MRI) of the brain. 1. MRI shows a lesion in the right cerebellum (white arrowhead) and contrasting effect of the right oculomotor nerve (black arrowhead). 2. MRI shows a lesion enhanced in the right internal auditory meatus (arrowhead). 3. MRI shows metastatic ring lesions enhanced in the left temporal lobe and right frontal lobe (arrowheads).

する.¹ 今回我々は脳神経症状を初発症状とし、診断に苦慮した1例を経験したため報告する。

症 例

症例：89歳，男性。

主訴：左難聴，右眼瞼下垂。

既往歴：34歳，肺結核。

喫煙歴：3本/日×30年間。

現病歴：2007年秋頃より左難聴を自覚し，翌年1月より右眼瞼下垂，眼痛が出現し，近医眼科を受診した。しかし改善なく，当院脳外科を紹介され受診した。頭部単純MRIで陈旧性脳梗塞と診断されたが，その後も右眼瞼下垂の進行と右眼球運動障害も出現してきたため，1月中旬に当院脳外科に入院した。Tolosa-Hunt syndromeの疑いでステロイド治療が開始されたが，その後も症状

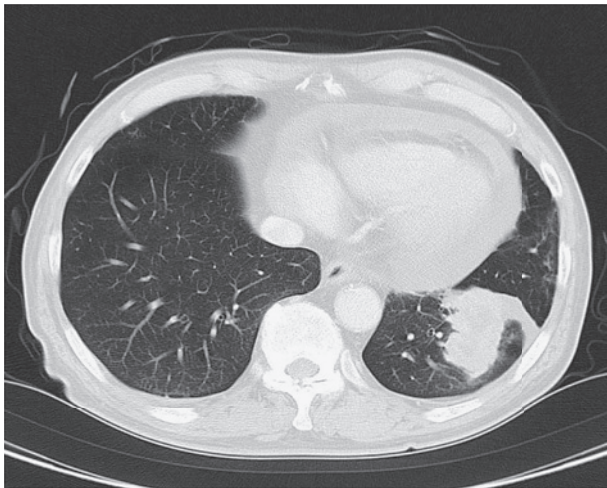


Figure 2. A chest computed tomography (CT) scan shows an irregularly-shaped tumor measuring 5 cm with some pleural effusion in S⁸ of the left lung.

は増悪した。頭部造影MRIを施行したところ，右小脳，左側頭葉，右前頭葉にリング状に造影される結節影と，右動眼神経，左内耳神経に沿った淡い造影効果を認めたため (Figure 1)，転移性脳腫瘍および癌性髄膜炎と診断された。全身検索の結果，胸部CTにて，胸部X線では発見されなかった左肺S⁸に5 cm大の辺縁不整な腫瘍を認め，左肺門部および気管分岐部リンパ節の腫大を認めた (Figure 2)。原発性肺癌が強く疑われたため入院から約1カ月後に当科に転科した。

入院時現症：身長158 cm，体重55.5 kg，血圧112/60 mmHg，脈拍78回/分・整，体温36.6°C，SpO₂98% (room air)。意識清明。心音・呼吸音異常なし。腹部異常所見なし。神経学的所見：項部硬直なし，Kernig徴候認めず。動眼神経麻痺 (右眼瞼下垂，右眼外転位，右瞳孔散大，右対光反射消失，右眼内転障害) を認めた。また，左難聴を認めた。小脳失調症状 (ふらつき，指鼻試験：右で拙劣，膝踵試験：右で拙劣) も認めた。顔面の知覚および運動に異常なし，構音障害なし，嚥下障害なし，四肢に明らかな麻痺なし。

入院時検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーではCEA，CA19-9，CYFRA，SLXが高値を示した。喀痰細胞診でclass V，adenocarcinomaと診断した。入院時の髄液検査では髄膜炎所見を認めるものの，髄液細胞診は陰性であった。

胸部単純X線 (Figure 3)：初診時には指摘されなかったが，左心影に重なって濃度上昇域を認めている。

腹部造影CTでは明らかな異常所見なく，骨シンチグラフィでも転移を疑う所見は認められなかった。

以上の結果より肺腺癌 (左下葉原発 cT4N2M1b，stage IV) と診断した。

臨床経過：入院時の髄液細胞診は陰性であったが臨床上是癌性髄膜炎の状態と考えられた。performance status (PS)1であり，全脳照射 (30 Gy) を開始し，照射

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	12580/μl	TP	5.7 mg/dl	CA19-9	220 U/ml
Neu	93.5%	Alb	3.1 IU/l	CEA	34.4 ng/ml
Lym	2.5%	T-Bil	0.4 IU/l	CYFRA	23 ng/ml
Eos	0%	AST	15 IU/l	SLX	87.1 U/ml
Baso	0%	ALT	21 U/l	SCC	0.4 ng/ml
Mono	4%	LDH	206 mg/dl	pro-GRP	26.9 pg/ml
RBC	414 × 10 ⁴ /μl	BUN	24.6 mg/dl	Cerebral fluid examination	
Hb	12.7 g/dl	Crea	0.6 mg/dl	Pressure	15 cm/H ₂ O
Ht	37.1%	Na	140 mEq/l	Cell count	59/mm ³
Plt	21.9 × 10 ⁴ /μl	K	3.6 mEq/l	Glucose	81 mg/dl
		Ca	9 mg/dl	Protein	53 mg/dl
		CRP	0.09 mg/dl	Cytology	negative

開始7日目より隔週でのカルボプラチン (area under the curve : 3, day 1) + パクリタキセル (90 mg/m², day 1) の化学療法を開始した。しかし、入院当初は Tolosa-Hunt syndrome に対して、その後は脳浮腫予防として、約1カ月半ステロイドの全身投与を行った後にニューモシス肺炎を発症し、全身状態不良となり化学療法は1回で終了となった。全脳照射開始2週後および7週後の頭部造影 MRI では脳転移巣の大きさ、右動眼、左内耳神経の増強効果は不変であり、原発巣も縮小なく治療効果判定は no change と判断された。その後徐々に意識レベルは低下、嚥下障害や構音障害、難聴などの神経症状

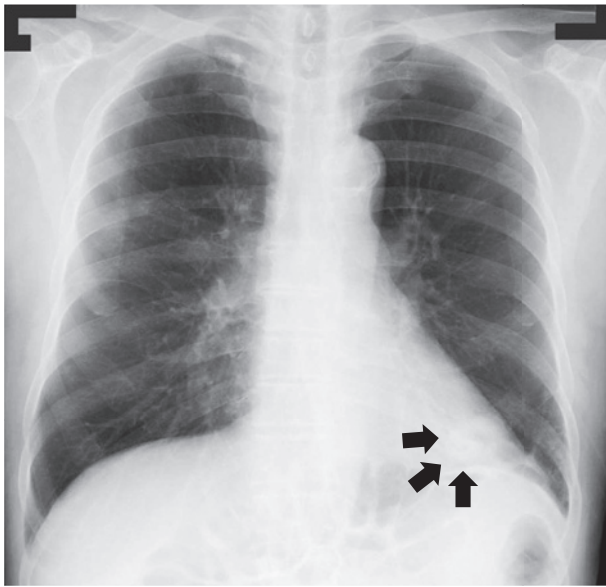


Figure 3. A chest radiograph on admission shows a tumor shadow in the left lower field (arrows).

が出現・進行し、治療開始12週後に永眠された。病理解剖の承諾は得られなかった。

考 察

脳神経症状を初発症状とした癌性髄膜症は非常にまれであるとされ、² その診断にしばしば難渋する。自験例でも当初は動眼神経麻痺を生じる疾患として精査が進められ、Tolosa-Hunt syndrome の疑いでステロイド治療が開始されたため、原病の診断に遅れをきたした。脳神経症状で発症した肺癌癌性髄膜症の本邦での報告は5例にすぎない^{2,6} (Table 2)。年齢は50歳から73歳で全例が男性、組織型はすべて腺癌であった。固形腫瘍による癌性髄膜症の原発部位の頻度は肺癌が最も多く、次いで乳癌、胃癌の順であり、⁷ 組織型では腺癌が最も多いと報告されている。⁷⁻⁹ これは脳神経症状を主症状として発症した肺癌の癌性髄膜症の場合においても同様である。癌性髄膜症の脳神経障害については、III, IV, VI, VII 神経が多いと報告されているが、すべての脳神経が障害されるとされているため、^{1,7} 診断の際に留意する必要があると考える。本邦5例の報告でも初発脳神経症状は非常に多彩であった。初診診療科は1例が呼吸器内科で診断までの期間は1週間であったが、他4例は呼吸器内科以外の診療科であり、診断までの期間の中央値は10週であり、最長は7カ月のものもあった (Figure 4A)。

本邦報告5例中4例で髄液細胞診にて診断がついているが、自験例では陰性であった。1回の髄液細胞診での陽性率は約50%程度とされ、複数回の穿刺により検出率が上昇するとされているため、初回の細胞診が陰性でも繰り返し検査を行う必要がある。³ 一方、MRIによる画像診断は、癌性髄膜症の補助的診断に有用である。MRIでの診断率は30~70%程度と報告されている。¹⁰ MRI

Table 2. Reported Cases of Metastatic Leptomeningeal Carcinomatosis from Lung Cancer with Cranial Neuropathy as the First Sign of Onset

Author	Age	Sex	Pathology	Neurological symptoms as the first sign of onset	Department of first visit	Cytology of cerebral fluid	Time to diagnosis	Treatment	Effect of treatment	Survival time
1. Y. Miyazaki (2006)	59	M	AC	III, IV, VI, IX, X	Pulmonary	Class III	1 week	Unknown	Unknown	4 weeks
2. T. Iwasaki (2005)	68	M	AC	VII, VIII	Internal medicine	Class V	24 weeks	CBDCA + PTX, WBRT	NC	8 weeks
3. T. Takanami (2008)	58	M	AC	VII, VIII	Otorhinolaryngology	Class V	16 weeks	CBDCA + PTX	PR	16 weeks
4. M. Nishio (2007)	50	M	AC	VI	Ophthalmology	Class V	4 weeks	WBRT	PD	28 weeks
5. Y. Arimura (2000)	73	M	AC	VII, VIII, IX, X	Internal medicine	Class V	28 weeks	WBRT	NC	28 weeks
6. Our case	89	M	AC	III, VIII	Ophthalmology	Class III	12 weeks	CBDCA + PTX, WBRT	NC	12 weeks

AC: adenocarcinoma, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, WBRT: whole brain radiotherapy, NC: no change, PR: partial response, PD: progression disease.

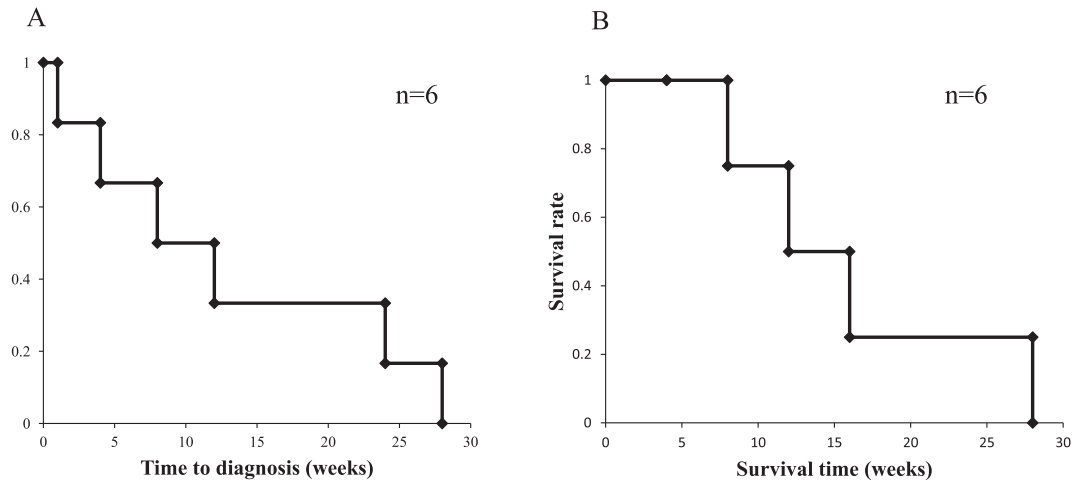


Figure 4. Kaplan-Meier estimates of time to diagnosis (A) and overall survival from the diagnosis of lung cancer (B).

では脳神経や脳軟髄膜・脳硬膜の異常な造影効果や、脳表面や髄腔内の結節性病変、非交通性水頭症などがみられる。¹⁰ ただし、これらの所見は癌性髄膜炎に特異的なものではなく、診断には臨床経過や症状とあわせて判断する必要がある。自験例では単純MRIでは有意な所見を得られなかったが、造影MRIで脳神経に沿った増強効果を確認できたため、造影MRIは癌性髄膜炎の診断に有用であると考えられた。ただし自験例では病理解剖が施行できておらず、癌性髄膜炎の病理学的診断が得られず臨床診断のみとなっていることは問題点であった。

また、一般的に癌性髄膜炎の予後は不良であることは良く知られており、全身化学療法や放射線療法などの治療成績も不良である。^{11,12} 進行が速く診断時にはすでに全身状態不良のため、治療を実施できない場合も多い。² 以前報告された5例においても、診断後から死亡までの期間は中央値にして12週と不良であった (Figure 4B)。また、脳神経症状に対し全身化学療法や全脳照射などが試みられていたが、脳神経症状の改善が認められた症例はなく、非常に難治性であると言える。

脳神経症状を初発とした癌性髄膜炎症例では、診断までに時間を要し、その間にも新たな神経症状が出現しPSの低下が進んだ症例も多かった。^{4,6} 癌性髄膜炎には、抗癌剤髄注やepidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) が効果を認めるとの報告もあり、^{8,13-15} 特にEGFR遺伝子変異例ではEGFR-TKIの効果が期待され、髄液への薬剤移行などについても検討されるべきであろう。

脳神経症状で初発した肺癌による癌性髄膜炎は非常にまれである。また、髄液細胞診のみでは診断が得られないこともあるが補助診断としての造影MRIは有用で

あった。抗癌剤や放射線治療の効果は一定していないが、EGFR-TKIなどの効果の検討も望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol*. 2004;15 (Suppl 4):iv285-iv291.
- 岩崎剛雄, 岡田達也, 難波良信, 新中 学, 武田吉人, 木村裕美, 他. 癌性髄膜炎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.
- 宮崎裕也, 平野 聡, 吉澤篤人, 杉山温人, 小林信之, 工藤宏一郎. 初診時に多彩な脳神経症状を呈した癌性髄膜炎の1例. *呼吸*. 2006;25:1070-1071.
- 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.
- 西尾正哉, 鈴木利根. 複視を契機に診断され、急速に失明に至った癌性髄膜炎の1例. *神経眼科*. 2007;24:338-343.
- 有村保次, 大井長和, 塩見一剛, 杉本精一郎, 飯干宏俊, 迎 寛, 他. 嚥下障害を主訴とし、両側性の多発性脳神経障害を示した癌性髄膜炎の1症例. *宮崎医学会誌*. 2000;24:60-63.
- Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49:759-772.
- 須藤淳子, 本村泰雄, 栗本太嗣, 駒形浩史, 酒井 洋, 米田修一. 肺癌における癌性髄膜炎の検討. *日呼吸会誌*. 2006;44:795-799.
- Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis. *Arch Neurol*. 1997;54:16-17.
- 程塚 明, 林 恵充, 安栄良悟, 広島 覚, 齋藤仁十, 折本亮介, 他. 抗癌剤髄腔内投与. 癌と化学療法. 2008;35: 900-905.

11. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol.* 1998;55:506-512.
12. Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto-Parra H, Gridelli C, Maione P, Tiseo M, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2003;41:227-231.
13. Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, Chiang SC, Liou JL, Perng RP. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer.* 2005;47:129-138.
14. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer.* 2009;65:80-84.
15. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology.* 1990;40:435-438.