

CASE REPORT

下肢症状を初発症状とした肺癌・癌性髄膜炎 (drop metastasis) の1例

多田光宏¹・久良木隆繁¹・花田真希¹・
神田 響¹・須谷顕尚¹・磯部 威¹

A Case of Lung Cancer with Carcinomatous Meningitis Presenting with Lower Limb Symptoms (Drop Metastasis)

Mitsuhiro Tada¹; Takashige Kuraki¹; Maki Hanada¹;
Hibiki Kanda¹; Akihisa Sutani¹; Takeshi Isobe¹

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

ABSTRACT — **Background.** Malignant lung cancer tumors easily metastasize to the brain and cause carcinomatous meningitis. In cases of carcinomatous meningitis, disseminated intradural extramedullary spinal cord metastasis spreading via the cerebrospinal fluid (CSF) from a brain tumor is an important condition that is called drop metastasis. Drop metastasis involves the gravity and flow of the CSF and affects sensory nerves. It is typical for such a patient to present with back and buttock pain, in addition to bladder and rectal disturbance. **Case.** A 60-year-old male (cT2aN2M0, stage IIIA) with lung adenocarcinoma and multiple brain metastases presented with spinal cord symptoms of cauda equina syndrome. Gadolinium (Gd)-enhanced spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed the presence of an enhanced nodule at the S1/2 level and enhancement of the cauda equina. We diagnosed the patient with drop metastasis originating from brain metastasis. The risk factors for drop metastasis include the presence of brain tumors in the posterior fossa. The type of cancer and histological tumor classification are unimportant. Gd-enhanced spinal MRI (T1-weighted image) is useful for diagnosing drop metastasis. **Conclusion.** When lung cancer patients with brain metastasis in the posterior fossa present with neurological symptoms unlike those of brain metastasis, then Gd-enhanced spinal MRI should be performed as soon as possible.

(JLCC. 2013;53:104-108)

KEY WORDS — Drop metastasis, Lung cancer, Metastatic brain tumor, Carcinomatous meningitis

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

Received July 9, 2012; accepted March 8, 2013.

要旨 — **背景.** 肺癌は脳転移, 癌性髄膜炎を起こしやすい悪性腫瘍である。癌性髄膜炎のうち, 脳腫瘍からの脳脊髄液を介した播種硬膜内髄外転移という病態が重要で, これをいわゆる drop metastasis という。この転移形態は脳脊髄液の流れや重力が関与し, 感覚神経を侵し, 背部痛, 殿部痛, 膀胱直腸障害などをきたすのが典型的である。**症例.** 症例は肺腺癌, 多発脳転移を呈する60歳の男性 (cT2aN2M0, stage IIIA)。経過中に馬尾症状などの脊髄症状を呈した。Gd造影脊髄MRI (T1強調画像) ではS1/2に増強効果を受ける結節と馬尾への増強

効果を認め, 脳転移巣からの drop metastasis と診断した。Drop metastasis は危険因子としてテント下 (後頭蓋窩) の腫瘍の存在が指摘されているが, 癌種や組織型は関与しないとされる。診断に関してはGd造影脊髄MRI (T1強調画像) が有用である。**結論.** テント下に転移のある肺癌患者が, その脳転移では説明できない脊髄症状を呈する場合は, 早期に脊髄造影MRIを施行すべきである。

索引用語 — 滴下転移, 肺癌, 転移性脳腫瘍, 癌性髄膜炎

¹鳥根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学。
別刷請求先: 磯部 威, 鳥根大学医学部内科学講座呼吸器・臨

床腫瘍学, 〒693-8501 鳥根県出雲市塩冶町 89-1。
受付日: 2012年7月9日, 採択日: 2013年3月8日。

はじめに

肺癌は脳転移，癌性髄膜症を起こしやすい悪性腫瘍として知られている。肺癌など中枢神経系以外の腫瘍による癌性髄膜症は一般的には血行性あるいは脳転移巣から脳脊髄液に撒布されて発症する。造影 MRI では脳表面や脊髄表面がびまん性に造影効果を受けるのが典型的である。¹

癌性髄膜症のうち，脳腫瘍から脳脊髄液を介した播種硬膜内髄外転移という病態が重要で，これをいわゆる drop metastasis (滴下転移) という。drop metastasis は，元々は髄芽腫，上皮腫，胚細胞腫瘍など小児に好発する原発性脳腫瘍で提唱された概念であり，脳腫瘍から剥離した腫瘍細胞が脊柱管内に落下 (drop) し，脊髄軟膜に定着後，結節形成を呈するものとされる。^{1,2} この転移形態は脳脊髄液の流れや重力が関与し，重力の影響で下位胸髄・腰髄の背側領域の神経根，神経根鞘，馬尾，硬膜嚢底部に転移するのが典型的である。^{2,4} 感覚神経を侵すことが多く，初発症状としては，神経根の分布に一致した背部痛，殿部痛が多い。さらに症状が進行すると，感覚障害，膀胱直腸障害，運動障害に進展する。^{2,5} 癌性髄膜症は初発症状として頭痛や嘔気，多彩な神経症状を呈するが，主に下部脊髄症状を初発症状とする drop metastasis は癌性髄膜症とは区別して認識すべきと我々は考えている。

今回，我々はこの転移形態を生じたと思われる 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：60 歳男性。

主訴：右下肢痛，歩行困難。

既往歴：2 型糖尿病。

喫煙歴：10 本/日×4 年間 (22~26 歳)。

現病歴：2 型糖尿病で当院の内分泌・糖尿病内科に通院中であったが，2006 年 12 月頃より背中凝りが出現した。血液検査で CEA の上昇があり，精査目的に施行した胸部 CT で，右肺尖部に 3 cm 大の結節影を認めた。2007 年 2 月に CT ガイド下肺生検を施行したところ，肺腺癌を認め，精査の結果 cT2aN2M0, stage IIIA (旧分類 cT2N2M0, stage IIIA) と診断した。化学放射線同時併用療法の方針となり，放射線照射 (計 60 Gy) とともにカルボプラチン (AUC 3, day 1) + パクリタキセル (90 mg/m², day 1) biweekly による化学療法を計 4 コース施行した。臨床効果は partial response であったが，放射線性肺臓炎を発症し，化学療法は中止となった。その後，同年 12 月に多発肝転移を認め，12 月下旬よりドセタキセル単剤 (60 mg/m², day 1) による化学療法を計 4 コース施行したが，2008 年 3 月頃より頭痛が出現した。頭部造影 MRI を施行したところ，多発脳転移を認めたため，progressive disease と判断した。診察上，右半側空間無視を認めた。2008 年 4 月中旬より全脳照射 (計 30 Gy) を開始し，その 2 日後よりゲムシタビン (1000 mg/m², day 1) + ビノレルビン (25 mg/m², day 1) biweekly による化学療法を開始したが，6 月初旬より歩行困難となり，徐々に足趾が動かせなくなった。また，右臀部から下肢に疼痛を認めた。原因精査，疼痛コントロール目的に 6 月下旬に入院した。

入院時現症

身体所見：身長 163 cm，体重 57 kg，体温 36.6℃，血圧 100/71 mmHg，脈拍数 98 回/分・整，意識清明，結膜に貧血・黄疸なし，頸部リンパ節触知せず，胸部・腹部異常所見なし，右半側空間無視を認める以外，脳神経に異常所見なし，四肢の筋トーン異常なし，腱反射左右差なし，振動覚右下肢で減弱，ラセーグ兆候右下肢で陽性，病的反射なし。

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>	
WBC	6970/μl	TP	6.4 g/dl
Neu	70.3%	Alb	3.6 g/dl
Lym	19.5%	T-Bil	0.6 mg/dl
Mon	6.3%	AST	30 IU/l
Eos	3.3%	ALT	15 IU/l
Baso	0.6%	LDH	189 IU/l
RBC	371×10 ⁴ /μl	ALP	392 IU/l
Hb	11.2 g/dl	γ-GTP	284 IU/l
Hct	35.1%	CK	39 IU/l
Plt	17.8×10 ⁴ /μl	Amy	92 IU/l
		BUN	9.9 mg/dl
		Crea	0.63 mg/dl
			<Tumor marker>
			CEA 30.4 ng/ml

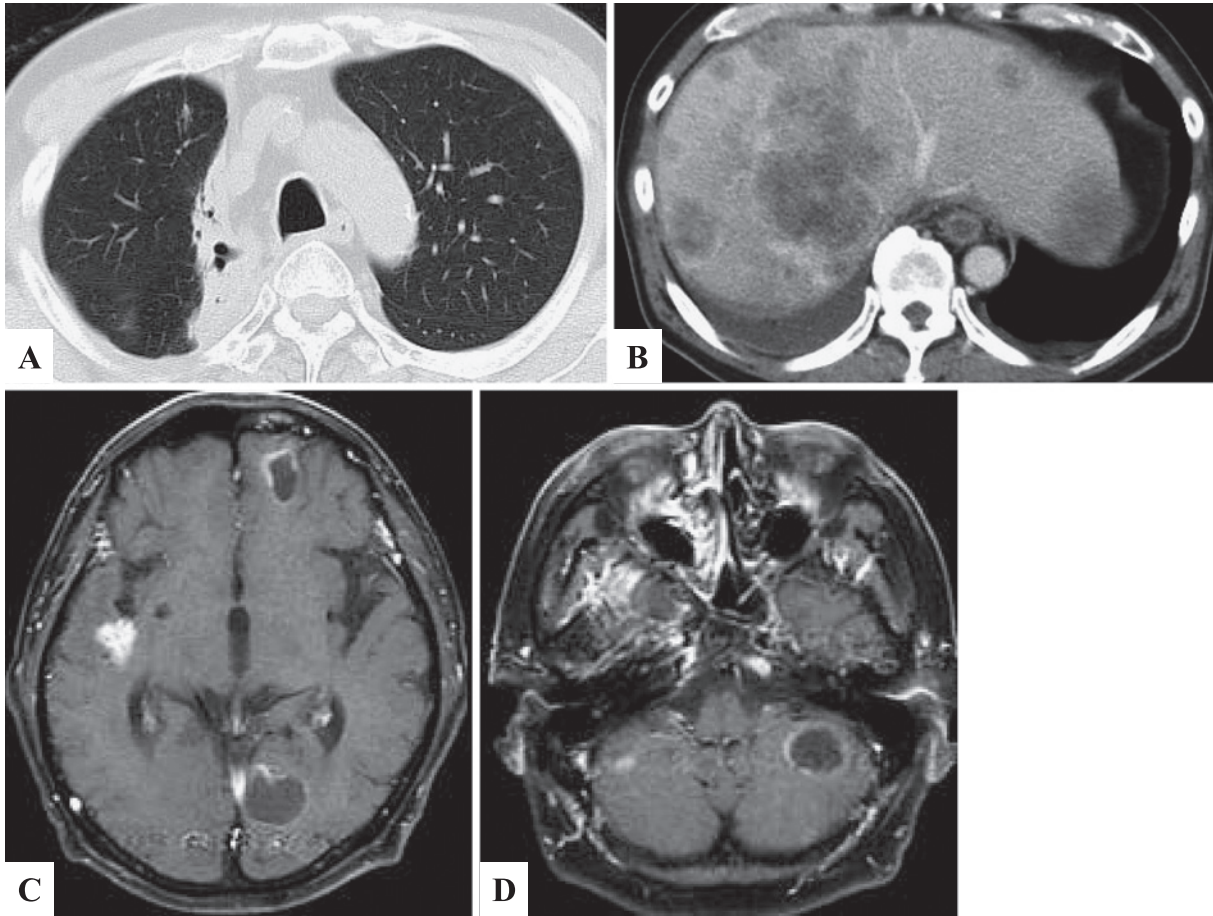


Figure 1. A, B. Enhanced CT showed radiation pneumonitis in the right upper lobe and the presence of multiple liver metastases. C, D. Gadolinium-enhanced head MRI showed multiple brain metastases in the cerebrum and cerebellum.

血液検査 (Table 1) : CEA 30.4 ng/ml と上昇を認めた。

胸部・腹部造影 CT : 右上葉は放射線性肺臓炎後であり、右上葉縦隔側に原発巣と一塊となった浸潤影を認める (Figure 1A)。腹部では増大傾向を示す多発肝転移を認める (Figure 1B)。

頭部造影 MRI : 大脳、小脳に増強効果を受け、多発する嚢胞性、充実性結節を認める (Figure 1C, 1D)。

入院後経過 : 右下肢痛に関して、癌性疼痛が疑われたためオピオイドを導入した。下肢症状の精査目的に 6 月末に施行した gadolinium (Gd) 造影脊髄 MRI では、仙椎レベル (S1/2) に増強効果を受ける結節 (Figure 2A) を認め、さらに馬尾 (Figure 2B)、腰髄右側の神経根 (Figure 2C)、頸髄 (Figure 2D) に増強効果を確認した。小脳転移かつ仙椎硬膜内に増強効果を受ける結節を認めることから、脳転移巣からの drop metastasis の可能性が高いと判断した。7 月初旬に腰椎穿刺を試みたが、十分な髄液を採取できず、細胞診は施行できなかった。7 月上旬より

ゲフィチニブ (250 mg/day) の内服を開始したが、徐々に傾眠傾向、膀胱直腸障害が出現し、さらに 7 月下旬より肝転移巣の増大による肝機能障害が出現した。その後、全身状態の悪化、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全状態となり、8 月初旬に永眠した。病理解剖は行われなかった。

考 察

転移性脳腫瘍からの drop metastasis については、Mirimanoff らが詳細な検討を行っている。⁶ 160 人の肺癌脳転移患者のうち 6 人に drop metastasis を認めたが、それらの患者はいずれもテント下 (後頭蓋窩) に転移のある患者であり、テント上のみ転移のある 105 人の患者からは drop metastasis を認めなかった。このため、テント下への転移の存在が drop metastasis のリスクであるとし、年間発生率は 21% であると報告した。彼らは引き続きの報告で、104 人のテント下に転移のある転移性脳腫瘍患者 (肺癌 53%、乳癌 14%、大腸癌 8%、悪性黒

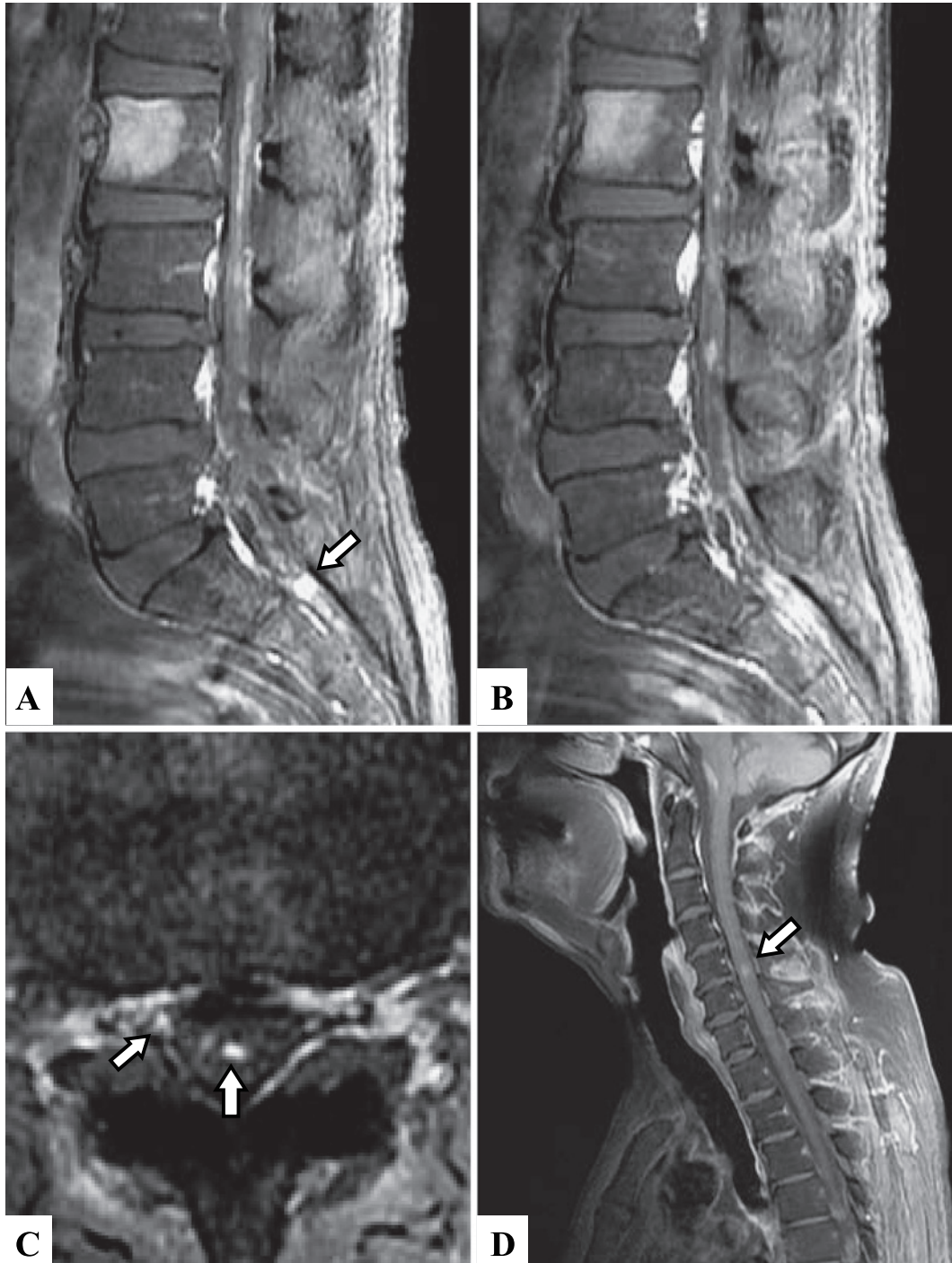


Figure 2. Gadolinium-enhanced spinal MRI. **A, B.** Sagittal T1-weighted images showed the presence of an enhanced nodule at the S1/2 level (arrow), enhancement of the cauda equina and bone metastasis to the lumbar vertebra (L2). **C.** Axial T1-weighted images showed enhanced right nerve roots and spinal regions of the filum terminale at the L3 level (arrows). **D.** Sagittal T1-weighted images showed enhancement at the C5/6 level (arrow).

色腫 7%, 原発不明 7%, その他 11%) の検討で 10 人に drop metastasis を認め, 年間発生率は 25% であり, 癌種や組織型との関連は認めなかったと報告した.⁷

本症例では, 硬膜内髄外転移を引き起こす機序として原発巣からの血行性転移も否定できない. しかし, Chow らは原発性脳腫瘍以外の患者における硬膜内髄外転移の

手術症例を集積し、59 症例、124 転移部位について検討を行ったところ、腰髄への転移が最も多く、次いで頸胸髄移行部が多いという結果であった。彼らはそのうちの自験例 10 症例において、8 症例については脳転移が存在していたと報告している。彼らは、このような分布を呈するのは脳脊髄液を介する転移を支持するものであり、脳脊髄液の流れや重力の関与を推測している。⁴ 他の文献においても脳脊髄液を介した転移を支持するものを認めるが、^{5,7} 実際のところ、その転移が血行性なのか脳脊髄液を介するものなのか正確に鑑別することは困難と思われる。

診断は Gd 造影脊髄 MRI (T1 強調画像) が有用で、増強効果を受けた結節が脊髄円錐、馬尾に認められるものが典型的である。^{8,9}

これまで転移性脳腫瘍からの drop metastasis に関する報告例は、英文文献において少数の報告を認める。¹⁰ 一方、本邦においては drop metastasis に関する文献はほとんどなく、これは本邦においては癌性髄膜症の一部として認識されているためと考える。過去の邦文報告において本症例と類似した報告が散見されるが、drop metastasis に関する記述はない。¹¹

本症例は当初、切除不能と思われる cT2aN2M0, stage IIIA の腺癌であり、化学放射線同時併用療法を選択し治療を行った。現在の標準治療としては化学放射線同時併用療法の併用薬剤としてシスプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ビンORELビン、カルボプラチン+パクリタキセルが一般的である。また、二次治療としては本症例では EGFR 遺伝子変異の検索は行われていないが、EGFR 変異が陽性であればゲフィチニブなどの EGFR-TKI を、陰性であれば、ドセタキセル、パメトレキセド、エルロチニブを使用することが推奨されている。ALK 遺伝子転座の検索も有用である。

肺癌は最も脳転移および癌性髄膜症をきたしやすい癌の 1 つであり、癌性髄膜症のうち上記に述べた馬尾症状などを初発症状とする drop metastasis をきたす一群が存在することを認識し、診断の遅延を防ぐことが重要である。特にテント下に脳転移が存在する患者において、殿部痛や馬尾症状など脳転移や整形外科的疾患では説明できない非典型的な神経症状を呈した場合は drop me-

tastasis を疑い、早期に脊髄造影 MRI を撮影する必要があると考える。癌性髄膜症は依然として予後不良の病態で確立した治療法は存在しないが、抗癌剤の髄腔内投与や放射線照射を行うことで、一時的に QOL (quality of life) の改善を見込める場合も報告されており、¹¹ 早期発見を行うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Gaensler EHL, Purcell DD. Nondegenerative diseases of the spine. In: Brant WE, Helms CA, eds. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:289-292.
2. Choi PP, Shapera S. What's your call? Drop metastases. *CMAJ*. 2006;175:475-477.
3. Lam CH, Cosgrove GR, Drislane FW, Sotrel A. Spinal leptomeningeal metastasis from cerebral glioblastoma. Appearance on magnetic resonance imaging. *Surg Neurol*. 1991;35:377-380.
4. Chow TS, McCutcheon IE. The surgical treatment of metastatic spinal tumors within the intradural extramedullary compartment. *J Neurosurg*. 1996;85:225-230.
5. Perrin RG, Livingston KE, Aarabi B. Intradural extramedullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J Neurosurg*. 1982;56:835-837.
6. Mirimanoff RO, Choi NC. The risk of intradural spinal metastases in patients with brain metastases from bronchogenic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:2131-2136.
7. Mirimanoff RO, Choi NC. Intradural spinal metastases in patients with posterior fossa brain metastases from various primary cancers. *Oncology*. 1987;44:232-236.
8. Frey I, Le Breton C, Lefkopoulos A, Perrot N, Khalil A, Chopier J, et al. Intradural extramedullary spinal canal secondary neoplasms: MR findings in 30 patients. *Eur Radiol*. 1998;8:1187-1192.
9. Gomori JM, Heching N, Siegal T. Leptomeningeal metastases: evaluation by gadolinium enhanced spinal magnetic resonance imaging. *J Neurooncol*. 1998;36:55-60.
10. Sikorski CW, Pytel P, Rubin CM, Yamini B. Intradural spinal Wilm's tumor metastasis: case report. *Neurosurgery*. 2006;59:E942-E943.
11. 佐藤浩二, 吉野 聡, 樋口清一, 小林裕幸, 塩島和美, 高橋 育, 他. MRI が診断に有用であった肺腺癌に伴う癌性髄膜症の 1 例. 癌の臨床. 2004;50:743-746.