

CASE REPORT

粟粒結核の治療後に肺癌を発症し、癌性髄膜炎・水頭症に対し
erlotinib と V-P シェント術にて長期生存した若年女性の 1 例

巴山紀子^{1,2}・阪口真之¹・續 敬之¹・
齋藤史武¹・中村守男^{1,3}・結城秀樹¹

Ventriculo-peritoneal Shunt and Erlotinib Administration are Effective
Therapeutic Modalities for Carcinomatous Meningitis with Lung Cancer
After Having Been Successfully Treated for Miliary Tuberculosis

Noriko Hayama^{1,2}; Shinji Sakaguchi¹; Keishi Tsuzuki¹;
Fumitake Saitoh¹; Morio Nakamura^{1,3}; Hideki Yuki¹

¹Department of Respiratory Medicine, Eiju General Hospital, Japan; ²Department of Pulmonary Medicine, Funabashi Municipal Medical Center, Japan; ³Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The prognosis of carcinomatous meningitis associated with lung cancer is very poor. There are few reports of hydrocephalus secondary to carcinomatous meningitis, and no standard therapy has been established. **Case.** A 35-year-old woman who had received medical therapy for miliary tuberculosis five years previously presented to us with multiple nodular lesions in the lungs and brain. She was diagnosed with lung adenocarcinoma, cT4N2M1b, stage IV, with carcinomatous meningitis, and was started on treatment with whole-brain irradiation and oral gefitinib. Six weeks later, as the carcinomatous meningitis had worsened, the medication was changed to erlotinib. One year later, the pulmonary tumors had also worsened, and the patient was started on systemic chemotherapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab. She developed hydrocephalus, so erlotinib treatment was resumed, and a ventriculo-peritoneal shunt was placed. These treatments resulted in a marked improvement in her performance status, and the patient survived for two years and six months after the diagnosis. **Conclusion.** We encountered a patient with lung adenocarcinoma and carcinomatous meningitis in whom EGFR-TKI therapy and ventriculo-peritoneal shunt placement proved effective.

(JLCC. 2016;56:361-367)

KEY WORDS — Miliary tuberculosis, Carcinomatous meningitis, Hydrocephalus, Erlotinib, Ventriculo-peritoneal shunt

Corresponding author: Noriko Hayama.

Received December 28, 2015; accepted July 6, 2016.

要旨 — **背景.** 肺癌に癌性髄膜炎を発症した際の予後は不良であり、さらに水頭症を合併した報告は少なく、標準的な治療法は定まっていない。 **症例.** 35歳女性。30歳時に粟粒結核の治療歴があり、両肺に多発結節影と脳内に多発腫瘤影が出現した。精査により原発性肺腺癌 cT4N2M1b (BRA) stage IV, 癌性髄膜炎と診断され、脳転移巣には全脳照射を施行し、gefitinib の投与を開始した。1ヶ月半後に癌性髄膜炎が悪化し erlotinib に変更した。Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) 投与開始から1年後に原発巣が増大

し、化学療法はカルボプラチン+ペメトレキセド (+ベバシズマブ) に変更した。その後に水頭症が出現し V-P シェント術を施行し erlotinib 投与を再開した。erlotinib の再開及び V-P シェント術で PS が回復し、癌性髄膜炎の診断から2年半と長期生存した。 **結論.** 水頭症を併発した癌性髄膜炎に対し EGFR-TKI 並びに V-P シェント術にて長期生存した1例を経験したのでここに報告する。

索引用語 — 粟粒結核, 癌性髄膜炎, 水頭症, Erlotinib, V-P (脳室-腹腔) シェント術

¹永寿総合病院呼吸器内科; ²船橋市立医療センター呼吸器内科; ³東京都済生会中央病院呼吸器内科。

論文責任者: 巴山紀子。

受付日: 2015年12月28日, 採択日: 2016年7月6日。

緒言

肺癌患者において癌性髄膜炎を発症後の生存期間中央値は近年でも3~4.5ヶ月程度と、^{1,2} 予後不良である。

今回我々は粟粒結核の治療後に、多発肺結節影と脳内に造影効果のある多発腫瘤影が出現し、当初は粟粒結核の再燃・脳内結核腫・結核性髄膜炎を疑ったが、精査の結果、肺癌・多発脳転移・癌性髄膜炎の診断となった若年女性の1例を経験した。EGFR-TKIの投与と全脳照射で脳転移と癌性髄膜炎は一旦改善したが、その後に水頭症を発症した。しかしV-P(脳室-腹腔)シャント術とerlotinibの再投与で、症状とperformance status(PS)が著明に改善し長期に生存した1例を経験したのでここに報告する。

症例

症例：35歳女性(生来健康、中国出身で日本在住)。

主訴：胸部異常影。

喫煙歴：なし。

既往歴：30歳 粟粒結核(妊娠初期に発熱と呼吸不全で発症し、当院で粟粒結核と診断し(気管支鏡にて結核菌を検出)、人工妊娠中絶及び9ヶ月間の抗結核薬の治療を行った)。

現病歴：粟粒結核の発症から約5年後の2011年10月、保健所で胸部異常影を指摘され当院を受診した。同時期から頭痛や食思不振などを自覚するようになり、血液検査所見ではWBC 9200/ μ l, CRP 0.02 mg/dlと炎症反応は正常域で、血清CEAは6.62 ng/mlと軽度高値であった。胸部X線写真では右上肺野に結節影と両側下肺野優位に粒状影が散在し、胸部CT(Figure 1)では28 mmの辺縁不整な結節影と両側びまん性に大きさが不均一な小結節影が散在し、頭部MRI(Figure 2)ではガドリニウムで造影効果のある腫瘤が多発していた。粟粒結

核の再燃と結核性髄膜炎が疑われ2011年11月神経内科に入院し、抗結核薬4剤の投与が開始された。髄液検査では、細胞数3個/ mm^3 , ADA 1.1 U/l以下、蛋白37.1 mg/dl, 糖69 mg/dl, 細胞診はclass IIIであった。また併行して悪性疾患の鑑別の目的で、気管支鏡検査及び上・下部消化管内視鏡検査や婦人科診察などの全身検索を行ったが悪性所見を得られなかった。抗結核薬開始後も頭痛は改善せず嘔気もみられた。血清CEAは10.83 ng/mlと増加し、胸部CTでは右上葉の結節影や多発の粒状陰影は増大し、精査目的で2012年2月に他院に転院となった。

気管支腔内超音波断層法を用いた気管支鏡検査の結果、右S₃を原発巣とした肺腺癌cT4N2M1b(BRA)stage IV 癌性髄膜炎の合併と診断された。EGFR遺伝子変異は陽性(Exon19欠失)であり、1st lineとしてgefitinibが3月上旬から開始となった(抗酸菌検査では喀痰塗抹3回陰性で、肺結核の可能性は低く抗結核薬は2月下旬で終了となった)。多発脳転移に対しては全脳照射(30 Gy/10 fr)を行い、嘔気が著明なためステロイドとグリセオール®を併用した。その後3月中旬に当院に再入院し治療を継続した。また視力障害を1月中旬頃から自覚していたが、治療開始後に一旦回復したものの4月中旬に急速に進行した。頭部MRIは治療開始前(Figure 2)と比べ、転移巣は縮小し転移巣周囲の脳浮腫は消失し、髄膜の造影効果は変化なく脳室が軽度拡大していた(Figure 3)。眼科診察では視力障害の原因は不明で視神経炎の治療に準じてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g \times 3日間)を行ったが視力障害は回復せず、さらには乳頭浮腫が軽度悪化したことから頭蓋内圧亢進が疑われた。その後はerlotinibに変更したところ肺野の結節影や脳転移巣は縮小し頭痛も軽快した。PS I程度で全身状態を維持しながら外来通院を継続し、partial response(PR)を維持していた。

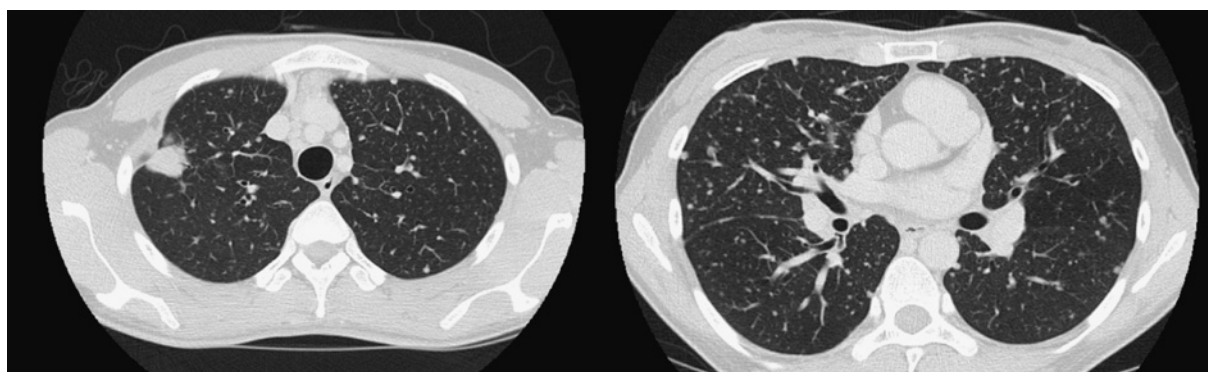


Figure 1. Chest CT (November 2011) showing the primary lesion on the right upper lobe and multiple nodules in the bilateral lobes.

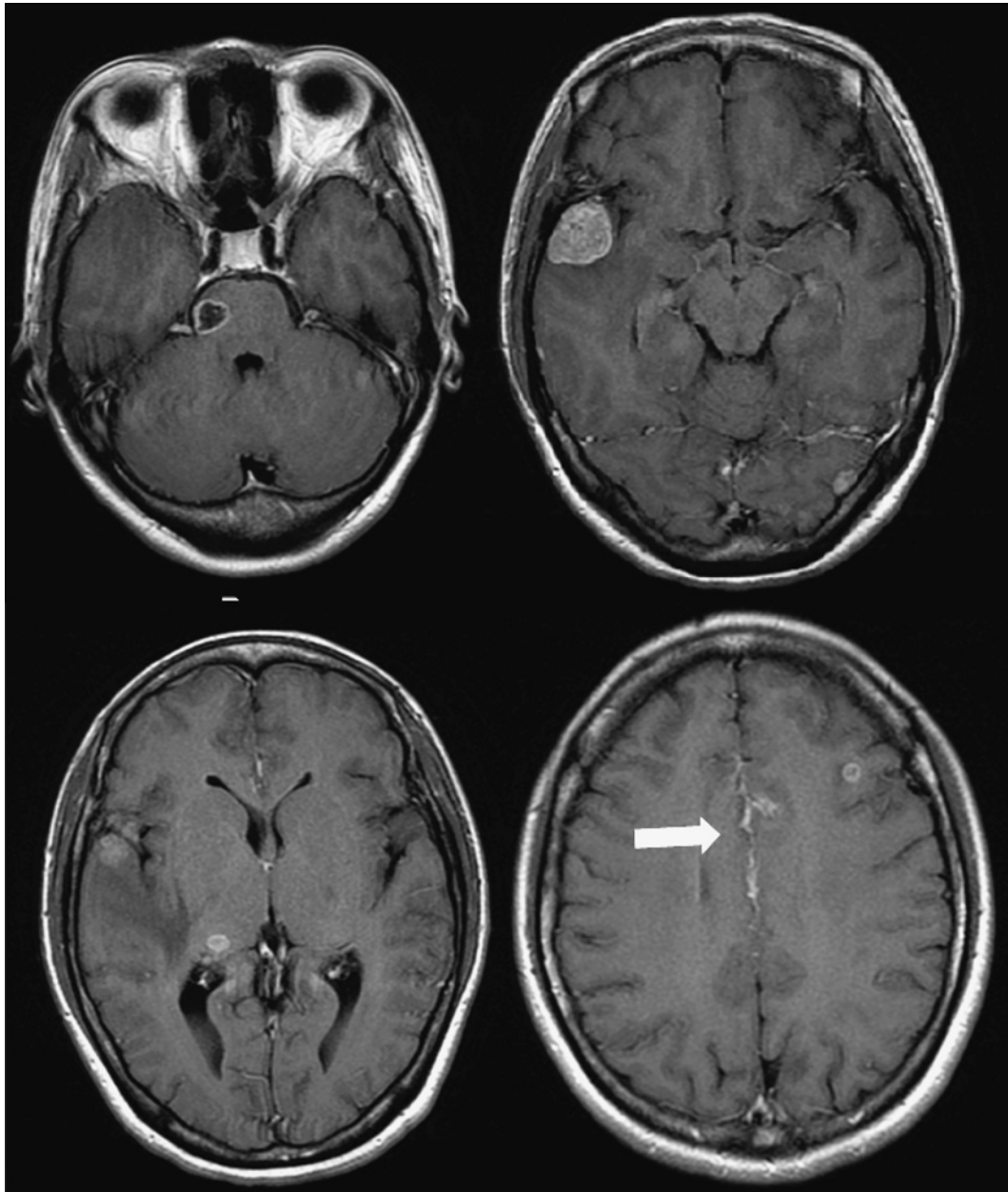


Figure 2. Brain MRI (November 2011) showing multiple tumors with gadolinium contrast enhancement in the pons and cerebral hemisphere and leptomeningeal abnormal enhancement (arrow).

治療開始から約1年後の2013年4月, 右上葉の原発巣が増大し, 5月から3rd lineとしてcarboplatin (CBDCA) + pemetrexed (PEM) による化学療法に変更した. erlotinibは休業したがその後に原発巣の急速な増大はみられなかった. 2コース目からはbevacizumab (BEV)を併用, 4コース後の効果判定ではstable disease (SD)であったが, 口唇ヘルペスを繰り返すようになり5コースで終了し, PEM + BEVでの維持治療に移行した. 1コースを終えたところで視力低下と体動困難, 頭痛で2013

年11月に緊急入院となった. 瞳孔は2/2 mm, 対光反射は両側で微弱, 頭部CTでは側脳室が拡大し水頭症が疑われた. 頭部造影MRIでは癌性髄膜炎や脳内に新規の脳転移巣は認めなかったが, 眼底検査ではうっ血乳頭がみられ頭蓋内圧亢進が疑われた. グリセオール®の点滴を開始し症状軽快を確認した後日腰椎穿刺を行ったところ, 頭蓋内圧は亢進し(初圧30 cm H₂O), 細胞診はclass Vであった. 入院後にたびたび全身性の痙攣を起こすようになり, グリセオール®の点滴や抗けいれん薬の投与で

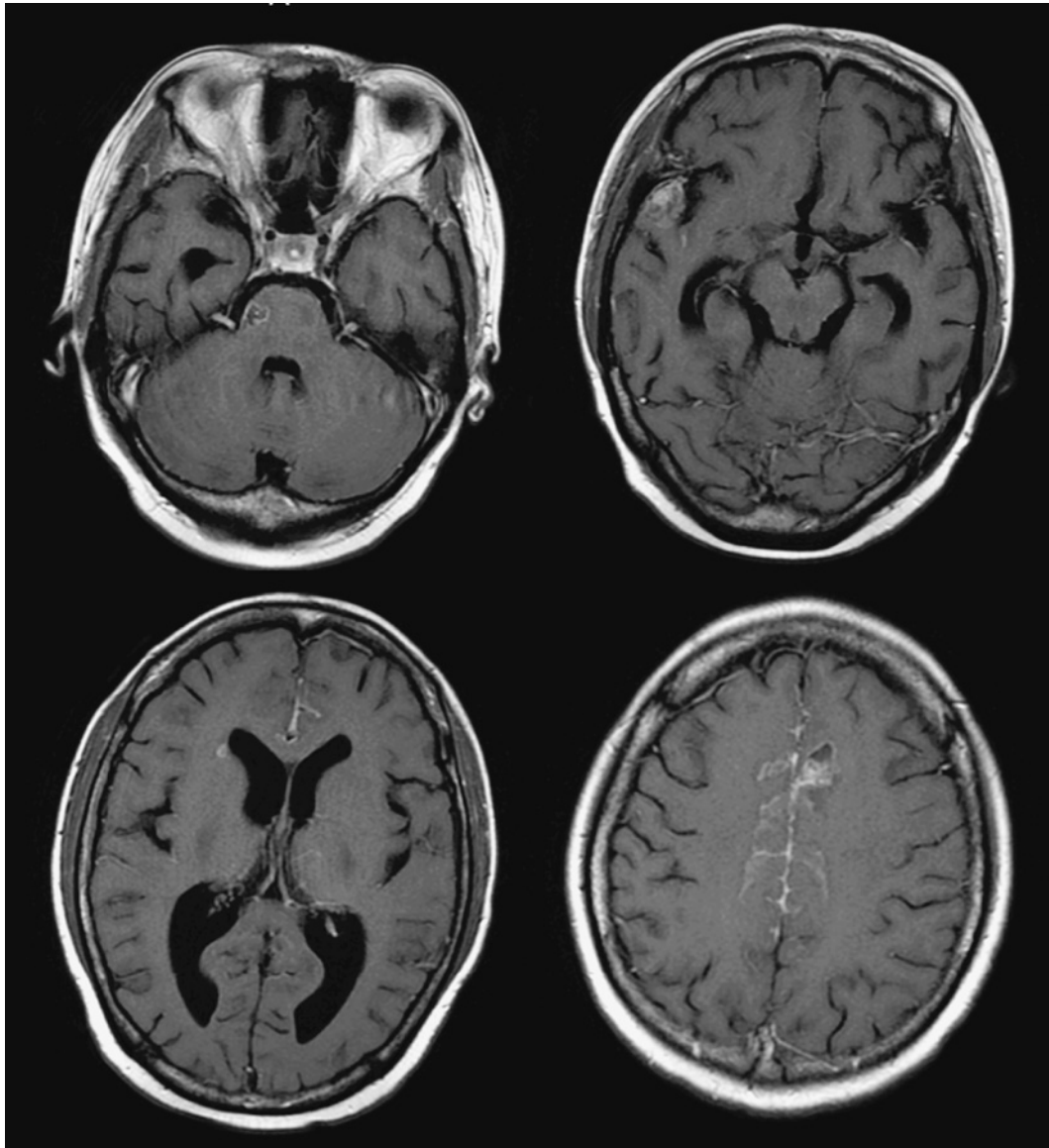


Figure 3. Brain MRI (March 2012) showing that the brain metastasis were shrinking, while the cerebral ventricles were enlarged.

は痙攣のコントロールができず、脳神経外科に依頼し V-P シャント術を施行した。術後は痙攣や頭痛は消失しさらに数ヶ月以上にわたりみられていた軽度の腰痛も消失した。しかし、胸部 CT では肺内転移巣は増大傾向で 12 月から erlotinib の内服を再開し、PS は 1 程度まで回復し 12 月末に自宅に退院した。その後外来通院を継続していたが、PS は次第に低下し 2014 年 5 月に頭痛と嘔気のみられ緊急入院となった。シャント造影ではシャント不全はみられず、シャント圧の再設定にて症状は軽快した。原発巣は増大傾向で肺内転移も増加しており、PS 3 であったが本人と家族の強い希望で 5th line として afatinib (ただし 20 mg/日) を 6 月上旬から投与したが、

治療効果はみられず day 35 で中止し、その後は best supportive care が中心となり、肺癌の診断から 2 年半後の 2014 年 8 月に 37 歳で永眠した。

考 察

癌性髄膜炎と水頭症

非小細胞肺癌において癌性髄膜炎を発症する頻度は、最近では 3.8%,² 中枢神経系に転移した乳癌や肺癌患者のうち水頭症を発症したのは 5% 以下と報告されている。³

本症例では全脳照射と gefitinib、ステロイド、グリセオール®の投与で、脳実質内の転移性病変は縮小し転移

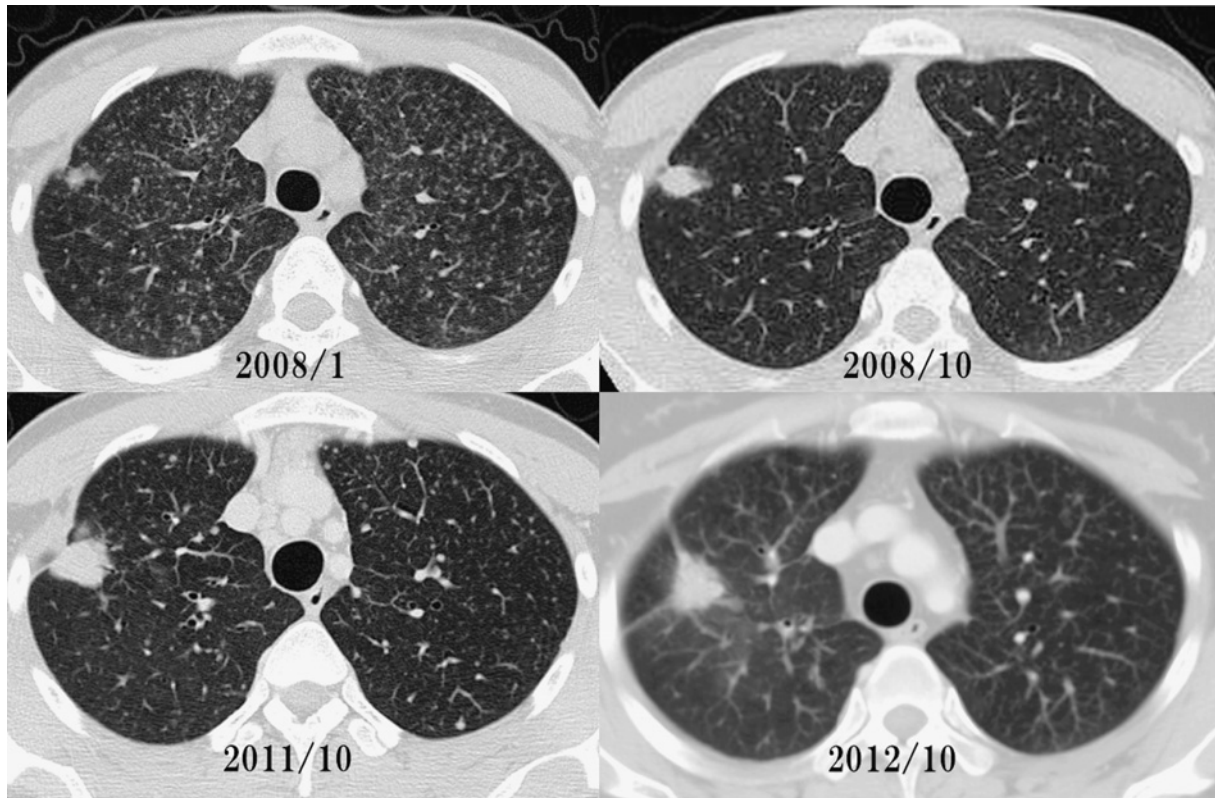


Figure 4. Time-dependent change in chest CT showing that the primary lesion in the right upper lobe was slowly growing following the diagnosis of miliary tuberculosis (January 2008).

巣周囲の浮腫は軽快し、嘔気・嘔吐などの症状は著明に改善していたが、gefitinib 開始から1ヶ月半後に突然の視力障害が出現した。頭部MRIを比較すると、治療開始前の2012年2月と比べて3月 (Figure 3) では脳室は軽度拡大していたが、髄膜の造影効果に変化がなく、原因不明の視神経炎としてステロイドパルス療法を行った。しかし効果はなくその後中心暗点やうっ血乳頭の悪化があり、頭蓋内圧亢進が原因と考えられた。実際癌性髄膜炎患者の5.5%に視力障害がみられたとする報告や、⁴ 脳実質内の転移を伴わずに複視・霧視などの視神経症状を主症状とする癌性髄膜炎の報告がある。⁵ 本症例では脳実質内の転移巣は gefitinib と全脳照射でコントロールされたが、癌性髄膜炎自体は進行したと考えられ、視力障害は頭蓋内圧亢進の症状であった可能性がある。erlotinib に変更後、髄膜のMRIでの造影効果は徐々に消退しやがて不明瞭となり、erlotinib が癌性髄膜炎に奏功したと考えられる。現在では erlotinib は脳脊髄液への移行がよいことが知られ、⁶ gefitinib 投与中に発症した癌性髄膜炎に対して erlotinib が奏功しPSが改善したとの報告が多数ある。^{7,8} 癌性髄膜炎の予後は不良で、須藤らは肺癌から癌性髄膜炎を発症した37例の検討で、癌性髄

膜炎を発症後の生存期間は10~392日(中央値106日)と報告している。⁹ しかし、Morrisらは、EGFR遺伝子変異陽性でTKIを投与された患者のみで検討し中央生存期間は14ヶ月(1~28ヶ月)と報告していて、¹ EGFR遺伝子変異が陽性の患者でTKIを投与された患者の中には比較的長期に生存する症例もある。これらの報告では全脳照射も併用されていて、須藤らの報告では7割で、Morrisらの報告では約半数で全脳照射が施行されている。本症例でも診断時に全脳照射を行っているが、Morrisらは非小細胞肺癌で髄膜炎を発症した125人を検討し全脳照射の有無で生存期間に有意差はないとし、¹ Leeらは同じく149人を検討し有意差がみられたと報告していて、¹⁰ 全脳照射が予後の改善にどの程度寄与したかは明らかではない。

3rd lineに移行後に頭痛や腰痛などの症状を訴えるようになったが、画像上は新たな脳転移や脳室の拡大、髄膜の造影効果はみられなかった。これらの主訴が出現してから数ヶ月後に水頭症の悪化を確認した。V-Pシャント術施行後にこれらの症状が消失していることから、画像上は脳室拡大や髄膜に変化はみられなかったものの、この腰痛と頭痛は頭蓋内圧亢進症状であったと考えられ

る。Omuroらは、乳癌や肺癌を含む固形癌患者で癌性髄膜炎を発症した640症例中の37例にV-Pシャント術を行ったが、このうち8%で画像上水頭症の所見がなかったと述べている。¹¹画像上、脳室の拡大がない場合においても頭蓋内圧亢進を疑う症状がある場合には髄液穿刺で脳脊髄圧の亢進の有無や髄液の細胞診を確認することが重要と考えられる。本症例は、V-Pシャント術後、PSが4から1へと劇的に改善し通常の日常生活が可能となり、術後は9ヶ月間存命であった。V-Pシャント術後の予後について、Omuroらの報告では中央生存期間は2ヶ月(2日~3.6年)で、¹¹V-Pシャント術で予後を有意に改善したとの報告もある。¹⁰

本症例はerlotinibの投与とV-Pシャント術により長期に生存した可能性があり、癌性髄膜炎は予後不良と言われているが、水頭症を発症した場合には癌患者であってもV-Pシャント術を検討する意義が十分あると考える。

肺癌と結核

肺癌と結核の合併については古くから研究がされてきた。最近の報告でもYuらによれば、結核を発症した患者は非結核患者に比べて11倍肺癌に罹患しやすいとされている。¹²本邦でも原らは、肺結核患者の2.32%に肺癌を、また肺癌患者の2.22%に結核を発症したと報告しており、¹³杉野らも結核と肺癌の合併は1%前後で、一般集団の約25倍と報告している。¹⁴

本症例は粟粒結核の発症から5年後に多発脳転移を伴う肺癌の診断に至ったが、肺癌の合併時期について考察してみたい。粟粒結核発症の2008年1月のCTでは粟粒影に混じって右上葉の胸膜側に結節影がみられたが、9ヶ月間の抗結核薬での治療後の2008年10月に撮影した胸部CTでは、粟粒影は消失していたが同部位の結節影は軽度増大していた。当時この結節影は結核腫と考えられていた。肺癌と活動性肺結核症の病因論については、過去の文献で様々に報告がなされているが、瘢痕癌は稀とされている。¹⁵本症例でも経時的に画像を比較すると、当時結核腫と考えていた右上葉の結節影は、粟粒結核の発症時から一貫して増大傾向であり(Figure 4)、retrospectiveに考えると粟粒結核の発症時から癌を発症していた可能性は高く、教訓的症例と考えここに報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：転院を受け入れていただき診断と治療をしていただきました。国立国際医療研究センター病院呼吸器内科の森野英里子先生、石井聡先生を始め諸先生方に深謝いたします。

本報告は第53回日本呼吸器学会学術講演会(2013年4月20日)にて発表した内容に加筆したものである。

REFERENCES

- Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7:382-385.
- Liao BC, Lee JH, Lin CC, Chen YF, Chang CH, Ho CC, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1754-1761.
- Lokich J, Levine H, Nasser I. Malignancy-related hydrocephalus: clinical features and results of ventricular peritoneal shunt procedure in three patients. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:366-368.
- Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49:759-772.
- Sabater AL, Sadaba LM, de Nova E. Ocular symptoms secondary to meningeal carcinomatosis in a patient with lung adenocarcinoma: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:65.
- Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:1465-1469.
- Katayama T, Shimizu J, Suda K, Onozato R, Fukui T, Ito S, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1415-1419.
- 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.
- 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.
- Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*. 2013;8:185-191.
- Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology*. 2005;64:1625-1627.
- Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6:32-37.
- 原 宏紀, 副島林造, 松島敏春. 肺結核と肺癌合併の現

- 況：中国四国地方のアンケート調査から. 結核. 1990;65:711-717.
14. 杉野圭史, 本間 栄, 宮本 篤, 高谷久史, 坂本 晋, 川畑雅照, 他. 肺結核と原発性肺癌合併症例の臨床的特徴と問題点の分析. 肺癌. 2007;47:97-103.
15. 田村厚久, 蛇沢 晶, 田中 剛, 立田秀生, 坪井知正, 永井英明, 他. 肺癌患者に見られた活動性肺結核症の臨床的検討. 結核. 1999;74:797-802.