

CASE REPORT

髄膜癌腫症により両側進行性感音性難聴を呈した肺腺癌の1例

増野智章¹・矢部道俊²・藤崎秀明¹・
重永武彦¹・門田淳一³

A Case of Lung Adenocarcinoma with Bilateral Progressive Sensorineural Hearing Loss due to Meningeal Carcinomatosis

Tomoaki Masuno¹; Michitoshi Yabe²; Hideaki Fujisaki¹;
Takehiko Shigenaga¹; Junichi Kadota³

¹Department of Respiratory Medicine, Oita Red Cross Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine and Infectious diseases, Oita University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Meningeal carcinomatosis caused by dissemination of malignant tumor cells to the meninges is a disease with a poor prognosis and presents with varied neurological symptoms. **Case.** A 65-year-old Japanese man underwent chemoradiotherapy for treatment of cT2aN3M0 stage IIIB lung adenocarcinoma. He thereafter developed lymph node metastasis labeled relapse and received subsequent chemotherapies. During the course of the treatment, he experienced right-side hearing loss, and his audiogram demonstrated sensorineural hearing impairment of his both ears. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) indicated the possible development of right acoustic neuroma. Five months later, MRI also revealed the emergence of a tumor on the left acoustic nerve. Gradual growth of both acoustic tumors was noted on follow-up MRI. Despite the continuation of chemotherapies against lung cancer, 12 months after the onset of right-side hearing loss, his bilateral auditory ability had deteriorated severely, and left facial paralysis also appeared. A cerebrospinal fluid examination suggested carcinomatous meningitis. He eventually died of lymphangitis carcinomatosis after another three months. A pathological autopsy revealed that adenocarcinoma cells had infiltrated the bilateral acoustic nerve. We therefore diagnosed him with meningeal carcinomatosis, in which adenocarcinoma cells had disseminated to the bilateral internal auditory canal. **Conclusion.** When the symptom of hearing loss develops during therapy in patients with advanced lung cancer, it is necessary to consider the possibility of meningeal carcinomatosis.

(JLCC. 2019;59:1177-1183)

KEY WORDS — Lung cancer, Meningeal carcinomatosis, Acoustic nerve, Hearing loss

Corresponding author: Takehiko Shigenaga.

Received June 9, 2019; accepted October 15, 2019.

要旨 — **背景.** 髄膜癌腫症は悪性腫瘍が髄膜へ播種することにより発症する予後不良な疾患であり、多彩な神経症状を呈する。**症例.** 65歳、男性。肺腺癌 cT2aN3M0, stage IIIB に対して化学放射線療法が施行されたが、その後リンパ節転移にて再発したため化学療法を再開された。しかし、治療経過中に右難聴が出現し、頭部造影 MRI にて右聴神経腫瘍が疑われた。右難聴出現から5ヶ月後

には左聴神経にも腫瘍が疑われ、フォローアップ MRI にて両側の聴神経腫瘍は経時的に増大傾向を認めた。肺腺癌に対して化学療法を継続されたが、右難聴出現から12ヶ月後には両側難聴は著しく進行し、同時に左顔面神経麻痺を認めた。髄液検査所見では癌性髄膜炎が示唆された。患者はその3ヶ月後、癌性リンパ管症にて死亡した。病理解剖にて両側聴神経への腺癌細胞の浸潤を認め、

¹大分赤十字病院呼吸器内科；²大分県厚生連鶴見病院呼吸器内科；³大分大学医学部呼吸器感染症内科学。

論文責任者：重永武彦。

受付日：2019年6月9日，採択日：2019年10月15日。

髄膜癌腫症による肺腺癌の内耳道内播種と診断された。
結論. 進行肺癌患者の治療経過中に難聴が出現した場合

は、髄膜癌腫症の可能性を考慮する必要がある。
索引用語—— 肺癌, 髄膜癌腫症, 聴神経, 難聴

はじめに

髄膜癌腫症は悪性腫瘍が脳脊髄のクモ膜やクモ膜下腔へ転移することにより発症する疾患であり、多彩な神経症状を呈することが知られている。今回我々は肺腺癌の加療中に難聴および顔面神経麻痺を生じ、剖検にて髄膜癌腫症の診断に至った1例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：65歳，男性。

主訴：難聴・耳鳴。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母 子宮体癌。

喫煙歴：30本/日×40年，59歳時より禁煙。

現病歴：2015年6月より微熱・咳嗽が持続し、近医耳鼻咽喉科にて副鼻腔炎として加療されたが、改善に乏しいため同年8月下旬当科紹介受診となった。胸部CTにて右肺S6腫瘍と同側肺門・縦隔・対側縦隔リンパ節腫大を認め、経気管支肺生検にて肺腺癌 cT2aN3M0, stage IIIB (EGFR 遺伝子変異陰性, ALK 融合遺伝子陰性, ROS1 融合遺伝子陰性, PD-L1 TPS 0%)と診断した (Figure 1)。同年9月より cisplatin + S-1 + 同時胸部放射線照射 60 Gy での化学放射線療法を施行 (Figure 2) したが、化学療法2コース終了時点での胸部CTにて stable disease (SD) であったため、cisplatin + pemetrexed を2コース追加した。2016年1月のCTにて partial response (PR) が得られていたが、咳嗽を伴う広範囲の放射線肺臓炎が出現していたため、プレドニゾン (PSL) 20 mg/日内服を開始し、陰影縮小を確認しながら PSL を漸減した。放射線肺臓炎の再燃はみられなかったが、同年4月の胸部CTにて傍気管リンパ節腫大・左肺門部リンパ節腫大を認めたため再発と判断し、2nd line として cisplatin + pemetrexed を4コース施行した。しかし、同年8月の胸部CTにて転移リンパ節が増大傾向であったため progressive disease (PD) と判断し、3rd line として carboplatin + nab-paclitaxel を開始した。計5コース施行後、転移リンパ節の良好な縮小が得られ PR と判断したが、5コース目途中の2016年12月末より右難聴と耳鳴が出現したため、2017年1月中旬に当科を受診した。

受診時所見：耳鼻咽喉科診察にて耳内所見や眼振所見

に異常はなかったが、標準純音聴力検査にて4分法平均聴力レベルが右 63.8 dB, 左 42.5 dB の感音性難聴を認めた (Figure 3a)。そのため頭部造影MRIを施行したところ、右内耳道にごくわずかな増強効果がみられ (Figure 4a)、聴神経腫瘍による感音性難聴と診断された。

経過：右聴神経腫瘍は極微小な腫瘍であったため、治療による高度難聴への移行など、治療に伴う合併症が懸念され、経過観察の方針となった。また、長期間のプラチナ製剤使用による聴力障害の可能性も否定できなかったため、2017年2月より nab-paclitaxel 単剤に変更して化学療法を継続した。しかし、2コース目途中に nab-paclitaxel による薬剤性肺障害を発症したため化学療法中止とともに PSL 40 mg/日内服を開始し、漸減した。その後、同年5月の頭部造影MRIにて左内耳道にも新たに増強効果が確認され (Figure 4b)、左聴神経腫瘍が疑われた。しかし、標準純音聴力検査では変化を認めず、再度経過観察の方針となった。同年6月の胸腹部CTにて転移リンパ節の再増大と右副腎転移が認められたため、同月より4th line として S-1 単剤を開始した。しかし、2コース施行後の同年9月に再度薬剤性肺障害を発症したため、S-1 を中止し PSL 40 mg/日を再開した。同月施行した頭部造影MRIでは、両側内耳道の増強効果はやや増大を認め (Figure 4c)、また標準純音聴力検査においても右 67.5 dB とわずかに難聴の進行がみられた。PSL を漸減しながら経過をみていたが、同年12月末の頭部造影MRIにて両側内耳道の増強効果はさらに増大し (Figure 4d)、標準純音聴力検査においても右聴力レベルはスケールアウトし、左も 90 dB と高度感音性難聴を呈していた (Figure 3b)。さらに左顔面神経麻痺の出現を認めたため、この時点で聴神経腫瘍ではなく聴神経播種の可能性を疑い、2018年1月腰椎穿刺を施行した。髄液所見において、髄液圧上昇 (初圧 18 cm H₂O 以上・終圧 16 cm H₂O) と髄液中蛋白濃度上昇 (106 mg/dl) とともに髄液中 CEA 濃度の上昇 (12.6 ng/ml) を認め、髄膜癌腫症に矛盾しない所見であったが、髄液中に悪性細胞は認められなかったため確定診断には至らなかった。同年1月の胸腹部CTにて転移リンパ節や右副腎転移の増大がみられたため、同月より5th line として pemetrexed 単剤による化学療法を施行したが、癌性心膜炎を発症したため PD と判断し、以後は best supportive care の方針となった。右聴力に続き1月末には左聴力も消失したが、最期まで髄膜刺激症状はみられなかった。その後2月末

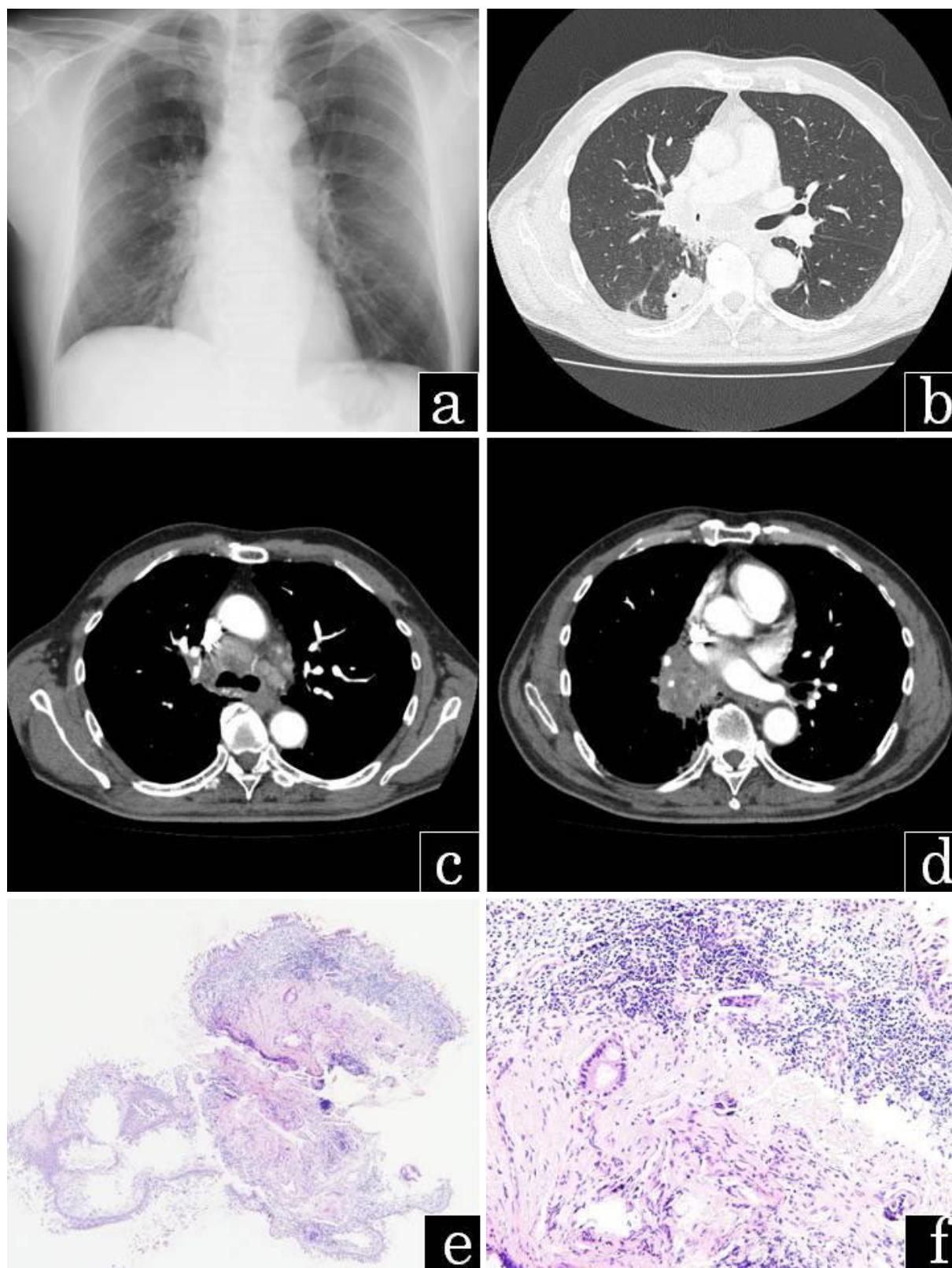


Figure 1. Chest X-ray at first visit (a) showed right hilar enlargement, and chest CT (b, c, and d) demonstrated the primary lung tumor in the superior segment (S⁶) of the right lower lobe and the swelling of the involved lymph nodes, causing severe bronchial stenosis. A TBLB (e, f) histologically confirmed the diagnosis of lung adenocarcinoma, and the clinical stage determined by imaging studies was cT2aN3M0, stage IIIB.

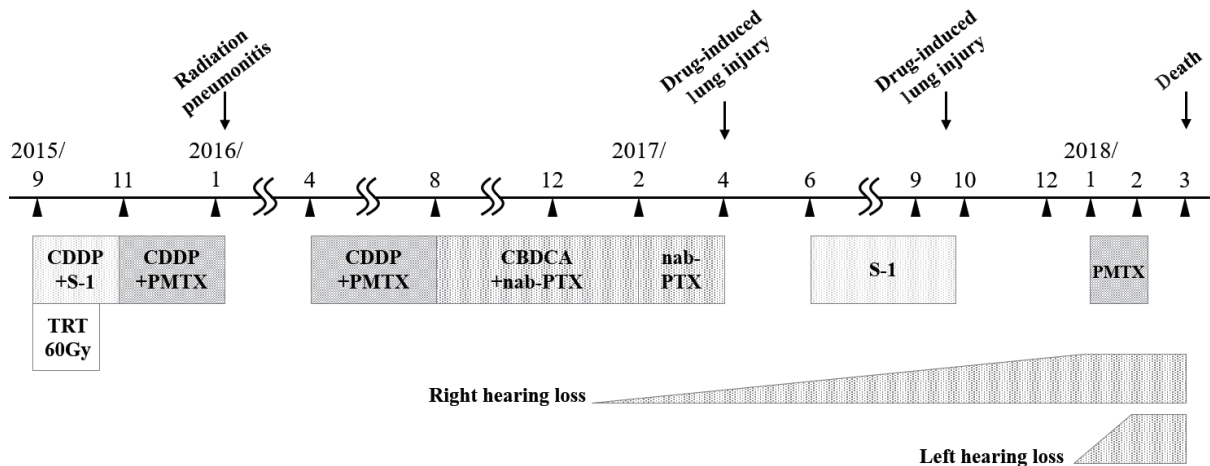


Figure 2. The clinical course of the present case. The patient initially underwent concurrent chemoradiotherapy and thereafter received four lines of chemotherapy. In the course of treatment, he developed radiation pneumonitis, and drug-induced lung injury occurred twice due to anticancer agents. He also experienced the gradual development of right-side hearing loss followed by the rapid progression of left-side hearing loss. His hearing ability had been completely lost by a few months before he died. CDDP, cisplatin; PMTX, pemetrexed; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; TRT, thoracic radiotherapy.

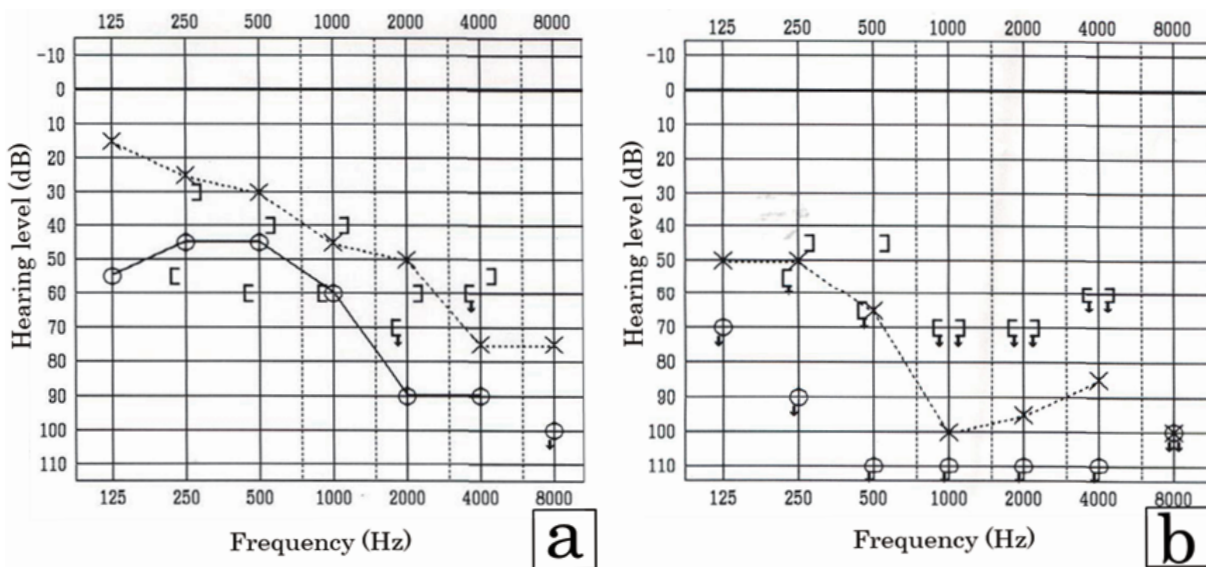


Figure 3. Pure-tone audiometry showing the marked progression of bilateral sensorineural hearing loss. a) January 2017, b) December 2017.

に癌性リンパ管症を発症し、3月上旬永眠された (Figure 2)。頭部のみ の病理解剖 という条件で御家族の同意を得ることができ、同日病理解剖を施行した。肉眼的に腫瘍の存在は明らかではなかったが、組織学的には肺原発巣から採取された癌細胞と類似する乳頭状に増殖した腺癌細胞の聴神経浸潤が認められた (Figure 5)。免疫染色では TTF-1 陽性・Napsin A 陰性であった。脱灰の影響で Napsin A が陰性となってしまった可能性はあるが、それ

でも TTF-1 は陽性であったことから、肺腺癌由来として矛盾しない所見と考えられた。また脳転移は認められず、硬膜への癌の浸潤も認められなかった。以上の所見より、髄膜癌腫症による肺腺癌の内耳道内播種と診断した。

考 察

髄膜癌腫症は、悪性腫瘍が脳脊髄のクモ膜やクモ膜下腔へ転移することにより発症する疾患であり、肺癌での

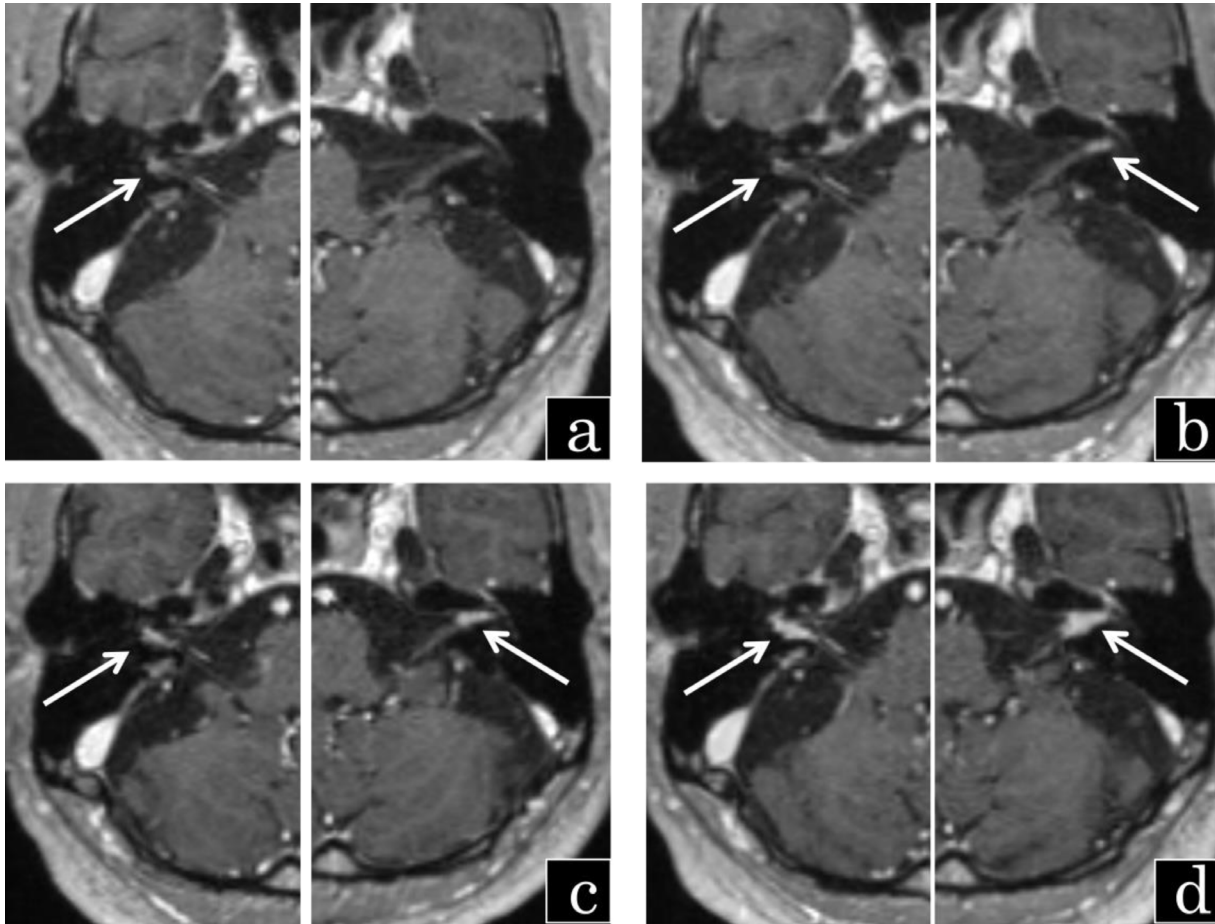


Figure 4. Contrast-enhanced MRI of the brain showing the gradual growth of bilateral acoustic tumor. **a)** January 2017, **b)** May 2017, **c)** September 2017, **d)** December 2017.

頻度は10～26%とされている¹が、発症後の予後は近年でも3ヶ月程度と不良である。²

一般的に髄膜癌腫症は多彩な神経症状を呈することが知られているが、初発症状として脳神経症状を呈するものは18.3～50%と報告されている。^{3,4}特に脳底槽・小脳橋角槽にて髄液の停滞が起りやすいために、顔面神経・内耳神経へ悪性細胞の沈着をきたしやすく、また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、内耳道に髄膜癌腫症を発症しやすいとされている。^{5,6}しかしながら肺癌に限ると本邦ではこれまでに髄膜癌腫症による聴神経播種の報告は少なく、その中でも両側聴神経へ播種した症例は7例のみであり、神経症状出現からの予後も5～14ヶ月と報告されている。⁷⁻¹³

髄膜癌腫症の転移経路としては、癌細胞が神経鞘に沿って脊髄クモ膜下腔に至るとする経神経転移、血行性の髄膜への直接転移、リンパ路を経由した転移などが考えられている。^{6,14}本症例の場合、リンパ節転移にて再発しており、右難聴出現時にもリンパ節以外には転移巣が認められなかったことから、リンパ行性に髄膜へ転移したも

のと考えられた。

髄膜癌腫症の治療としては、methotrexateなどの髄腔内投与や放射線全脳照射、また頭蓋内圧亢進症状に対してステロイド治療などが試みられているが、いずれも効果は一時的なものであり、確立された治療法は依然として存在しない。本症例では右難聴出現から右聴力消失まで約1年を要しており、また難聴出現から約15ヶ月生存と、これまでの報告よりも緩徐な進行であった。その理由としては髄液移行性のあるS-1が進行を遅らせていた可能性や、薬剤性肺障害の治療目的に継続されていたステロイドが腫瘍の圧迫による聴神経の絞扼性障害を緩和していた可能性が示唆された。^{13,15}そしてS-1中止後、2017年9月から12月の間に聴力障害はステロイド不応性となり急速に進行したが、その理由として、S-1中止による癌の進行によって聴神経の絞扼性障害の悪化だけでなく、剖検所見で確認された聴神経への癌の直接浸潤が原因と考えられた。また、髄膜癌腫症の可能性を疑った時点ですでに高度難聴を呈していたため放射線全脳照射の適応とはならなかったが、難聴出現時から髄膜癌腫症

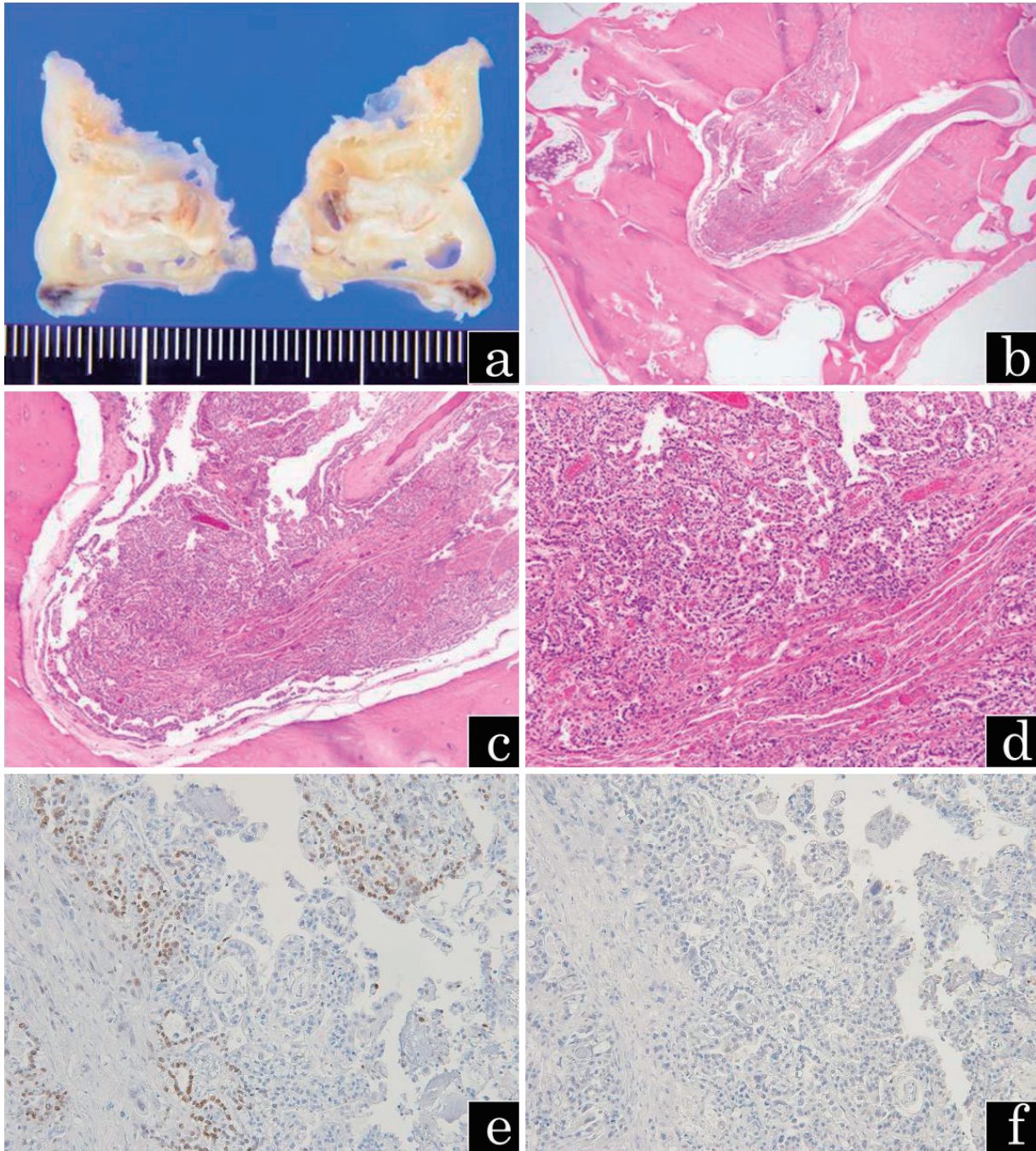


Figure 5. A pair of autopsy specimens from the bilateral temporal bone fragment, including the inner ear (a, macroscopic view), and the representative H&E-stained tissue sections of the right inner ear (b, c, and d). Although the external appearance of the both inner ears seemed normal macroscopically, the microscopic findings showed adenocarcinoma cell infiltration into the acoustic nerve. The same histopathological finding was also shown in the left inner ear. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for TTF-1 (e) but negative for Napsin A (f). Of note, the procedure for decalcifying bone tissue specimens might have a negative effect on the stainability of Napsin A.

の可能性を考慮していれば、より早い段階で難聴の進行を抑えることができ、QOLの改善が得られた可能性があったと思われた。

結語

髄膜癌腫症により両側進行性感音性難聴を呈した肺腺癌の1例を経験した。肺癌加療中に難聴が出現した際は、

髄膜癌腫症の可能性を考慮し精査する必要があると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol*. 2005; 75:85-99.
2. 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.
3. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol*. 1996;53:626-632.
4. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol*. 2004;15 (Suppl 4):iv285-iv291.
5. 山本耕司, 中島庸也, 貝田将郷, 宮内 潤, 吉田隆一, 小林小百合, 他. めまい, 頭痛, および急性感音難聴を初期症状とした髄膜癌腫症の1症例. *Otol Jpn*. 2011;21:52-59.
6. 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.
7. 鎌数清朗, 寺崎雅子, 仲地紀之, 嶋根俊和. 両側内耳道に転移した肺癌の一症例. *神奈川医学会雑誌*. 2000;27:254.
8. 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.
9. 北 俊之, 曾根 崇, 廣瀬達城, 川島篤弘, 笠原寿郎, 藤村政樹, 他. 突発性に両側難聴を呈した肺腺癌による髄膜癌腫症の1例. *肺癌*. 2007;47:600.
10. 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. *耳鼻咽喉科臨床*. 2008;101:503-507.
11. 関みな子, 栗原一浩, 福永興壱. 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. *肺癌*. 2010;50:53-57.
12. 井之口豪, 小松弘和, 濱本由記子, 雲井一夫. 両側進行性難聴を呈した内耳道転移の1例. *Otol Jpn*. 2011;21:615.
13. 奥田 弘, 滝脇正人, 出原啓一, 横田陽一, 白戸弘道. 両側の進行性感音難聴および顔面神経麻痺をきたした髄膜癌腫症例. *耳鼻咽喉科臨床*. 2016;109:301-305.
14. 田中育太, 山科哲朗, 赤澤修吾, 西堀恭樹, 住吉徹哉, 新津洋司郎. 髄膜癌腫症で再発した食道癌の1例. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2000;42:1053-1057.
15. 武林 悟, 浅井美洋, 野末道彦, 児玉 章, 東 尊秀, 足立昌彦, 他. 突発難聴で発症した聴神経腫瘍の検討. *Otol Jpn*. 1995;5:148-152.