

CASE REPORT

髄膜癌腫症単独で術後 12 年目に再発した EGFR 遺伝子変異陽性 早期肺腺癌の 1 例

中村慧一¹・藤田結花¹・森 千恵¹・鈴木北斗¹・黒田 光¹・
高橋政明¹・山崎泰宏¹・藤兼俊明¹・辻 忠克¹

A Case of EGFR Gene Mutation-positive Early Lung Adenocarcinoma That Recurred 12 Years Postoperatively with Meningeal Carcinomatosis Alone

Keiichi Nakamura¹; Yuka Fujita¹; Chie Mori¹; Hokuto Suzuki¹; Hikaru Kuroda¹;
Masaaki Takahashi¹; Yasuhiro Yamazaki¹; Toshiaki Fujikane¹; Tadakatsu Tsuji¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Meningeal carcinomatosis is a complication of lung cancer. However, many patients have metastatic disease other than in the meninges. Cases of early non-small-cell lung cancer have a low rate of recurrence 4 years after surgery. We experienced a case of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation-positive early lung adenocarcinoma that recurred 12 years postoperatively with meningeal carcinomatosis alone. **Case.** A 77-year-old woman visited our hospital because of forgetfulness and difficulty walking. There were no abnormalities on brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Cerebrospinal fluid cytology detected adenocarcinoma cells and confirmed an EGFR gene mutation (L858R). No neoplastic lesions other than in the meninges were found. The resected specimen of lung adenocarcinoma, which had been removed 12 years ago, showed the same EGFR gene mutation (L858R) as the adenocarcinoma cells on cerebrospinal fluid cytology. We diagnosed her with lung adenocarcinoma that recurred postoperatively with meningeal carcinomatosis alone. Her symptoms improved with the administration of erlotinib. **Conclusion.** Cases with neurological symptoms, such as cognitive decline, that worsen after surgery for lung cancer should be considered for a cerebrospinal fluid examination under suspicion of meningeal carcinomatosis, even if there are no abnormalities on imaging tests.

(JLCC. 2020;60:192-196)

KEY WORDS — Meningeal carcinomatosis, EGFR gene mutation, Lung adenocarcinoma, Postoperative recurrence, EGFR tyrosine kinase inhibitor

Corresponding author: Keiichi Nakamura.

Received February 12, 2020; accepted March 30, 2020.

要旨 — **背景.** 髄膜癌腫症は肺癌の合併症の一つである。ただし多くの患者は髄膜以外に転移性病変を伴う。早期非小細胞肺癌では、手術後 4 年以降の再発率は低下する。我々は髄膜癌腫症単独で術後 12 年目に再発した epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性早期肺腺癌の 1 例を経験した。**症例.** 77 歳女性。物忘れと歩行困難があり、当院を受診した。脳造影 MRI 検査では異常がなかった。髄液細胞診で腺癌細胞を検出し、EGFR 遺伝子変異 (L858R) を認めた。髄膜以外に腫瘍性病変を認めなかった。12 年前に手術した肺腺癌の切除標

本からも髄液細胞診の腺癌細胞と同じ EGFR 遺伝子変異 (L858R) を認めたため、髄膜癌腫症単独で術後再発した肺腺癌と診断した。エルロチニブの投与により症状は改善した。**結論.** 肺癌の手術後に進行する認知機能低下などの神経症状を認めた症例は、画像検査で異常がない場合でも、髄膜癌腫症を疑って髄液検査を考慮すべきである。

索引用語 — 髄膜癌腫症, EGFR 遺伝子変異, 肺腺癌, 術後再発, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬

¹独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科。
論文責任者: 中村慧一。

受付日: 2020 年 2 月 12 日, 採択日: 2020 年 3 月 30 日。

背景

肺癌における髄膜癌腫症の発症頻度は約1~2%とされ、合併症の一つである。¹ 髄膜癌腫症の診断時には、多くの患者で原発巣や髄膜以外の転移性病変を伴う。² Stage I~II期の非小細胞肺癌で手術を施行された場合、術後再発時期は手術後4年以内が多く、それ以降の再発は少ない。³ 今回我々は、髄膜癌腫症単独で術後12年目に再発した epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性早期肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：77歳，女性。

主訴：物忘れ，自力歩行困難。

既往歴：12年前に肺腺癌と診断され，他院で右肺下葉切除術を施行された。病理組織診断は，well-differentiated adenocarcinoma，papillary type，pT1bN0M0，Stage IAであった。

併存症：高血圧症。

喫煙歴：なし。

現病歴：4か月前から物忘れが出現した。3か月前に当院脳神経内科を受診し，脳波や脳MRI検査を施行した結果，非痙攣性てんかん発作と診断され抗てんかん薬が処方された。しかし徐々に物忘れが進行し，自力歩行困難となり，精査目的で同科に入院した。

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 3。体温36.3℃。脈拍64/分，整。血圧150/86 mmHg。SpO₂ 98% (室内気)。項部硬直などの髄膜刺激症状を認めなかった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は7点であった。

入院時検査所見：血算や一般生化学所見では特記すべき所見を認めなかった。血清CEAは438.0 ng/mlと高値であった。髄液検査では初圧，細胞数，蛋白，髄液中CEAの上昇を認めた (Table 1)。髄液細胞診では明瞭な核小体

を有する異型細胞の集塊を認め，核偏在性があり腺癌細胞と診断した (Figure 1a)。免疫組織化学的染色では thyroid transcription factor-1 (TTF-1) が陽性であった (Figure 1b)。EGFR 遺伝子変異 (L858R) 陽性と判明した。

入院時画像所見：胸部X線写真，胸腹部造影CT検査，PET-CT検査 (Figure 2)，骨シンチグラフィ検査，上部・下部消化管内視鏡検査では腫瘍性病変を認めなかった。脳造影MRI検査では脳表に異常な造影効果はなく，脳実質内に腫瘍性病変を認めなかった。

経過：12年前に手術した肺腺癌の切除標本を調べたところ，髄液の腺癌細胞と同じEGFR遺伝子変異 (L858R) を認めた。入院時の画像検査では原発巣や転移巣と考える腫瘍性病変がなく，髄膜癌腫症単独で術後12年目に再発した肺腺癌と診断した。エルロチニブ150 mg/日の内服で治療を開始した。徐々に認知機能の改善を認め，HDS-Rが治療開始前の7点から治療開始5か月後には26点に改善し，治療開始21か月後で25点と改善を維持していた。また徐々に歩行障害が改善し，治療開始1か月後には自力歩行が可能となった。血清CEAは治療前の438.0 ng/mlから治療開始5か月後には50.4 ng/ml，治療開始21か月後には17.1 ng/ml，髄液中CEAは治療前の1148.0 ng/mlから治療開始5か月後には143.9 ng/ml，治療開始21か月後には7.9 ng/mlまで改善した (Table 1)。

エルロチニブ内服を継続していたが，治療開始39か月後から頭痛や嘔吐を自覚した。治療開始40か月後の髄液検査で細胞数，蛋白，髄液中CEAの悪化を認めた (Table 1)。血清CEAは42.7 ng/mlに悪化していた。胸腹部CT検査では腫瘍性病変を認めず，脳造影MRI検査では特に異常がなかった。以上より髄膜癌腫症単独の増悪と診断した。髄液検査ではL858R変異を認めたが，T790M変異を認めなかった。エルロチニブは41か月目で内服を中止し，アファチニブ30 mg/日の内服で治療を開始した。アファチニブ開始後は頭痛や嘔吐が改善し，1か月後には血清CEAが28.3 ng/mlまで改善した。しかし皮膚

Table 1. Course of the Cerebrospinal Fluid Examination During Administration of Erlotinib

	Before administration	5 months later	21 months later	40 months later
Initial pressure (cm H ₂ O)	25	16	13	11
Cell count (/μl)	29/3	13/3	5/3	29/3
Lymphocyte	21	8	4	20
Monocyte	7	4	0	8
Polymorphonuclear	1	1	1	1
Protein (mg/dl)	100.2	53.1	55.6	76.2
Glucose (mg/dl)	35	43	57	51
CEA (ng/ml)	1148.0	143.9	7.9	243.3
Cytology	Class V	Class V	Class IIIb	Class V

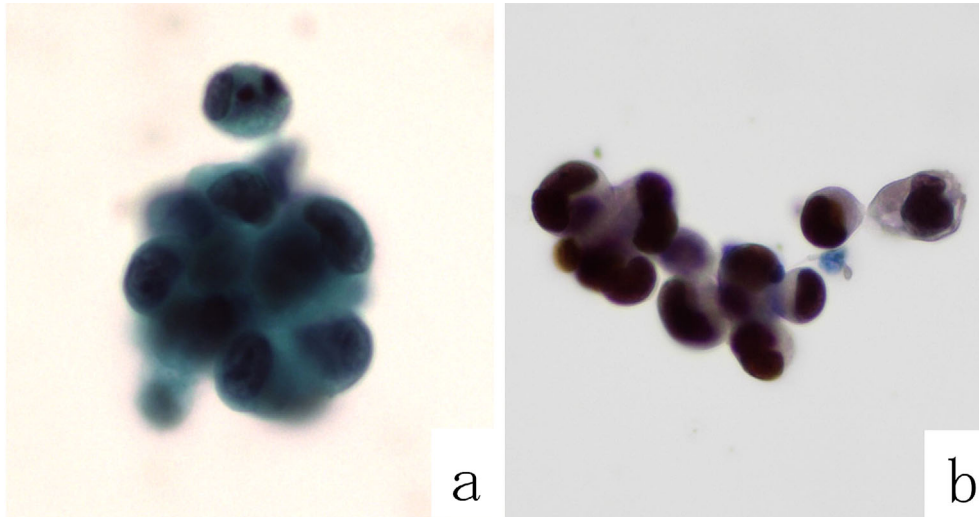


Figure 1. Cerebrospinal fluid cytology showed adenocarcinoma cells (a). Thyroid transcription factor-1 was positive by immunohistochemical staining (b) (a, b: Papanicolaou stain, $\times 600$).

障害が悪化したため、アファチニブの内服は2か月間で中止した。患者や家族と相談し緩和治療のみ行っていたが、アファチニブを中止してから8か月後に死亡した。

考 察

肺癌に伴う髄膜癌腫症の頻度は約1~2%とされ、進行性で予後不良な合併症として知られている。¹ 髄膜癌腫症の診断時に、多くの患者は原発巣や、髄膜以外に肺転移や肝転移、骨転移、脳転移などの転移巣を合併している。² 本症例では髄膜癌腫症の診断時に胸腹部造影CT検査、PET-CT検査、骨シンチグラフィ検査、上部・下部消化管内視鏡検査、脳造影MRI検査により全身を検索したが腫瘍性病変を全く認めず、その後も死亡に至るまで定期的に画像評価を行ったが髄膜以外に原発巣や転移巣と考える腫瘍性病変を認めなかった。髄液細胞診では腺癌細胞を認めTTF-1陽性であり、EGFR遺伝子変異(L858R)陽性のため肺腺癌由来と考えたが、12年前の肺腺癌の手術検体からも同じEGFR遺伝子変異(L858R)を認めた。Stage I~II期の非小細胞肺癌における手術例では術後4年以降の再発率は低下するが、³ 術後11年目に再発したStage IA期肺腺癌の報告例もある。⁴ 以上より、本症例は異時性重複癌ではなく、髄膜癌腫症単独で術後12年目に再発したEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌と診断した。

髄膜癌腫症では脳や脳神経、脊髄といった部位に応じて症状が出現し、脳であれば頭痛、精神症状の変化、歩行困難、悪心、嘔吐などの神経症状を呈するが、いずれの部位でも髄膜癌腫症に特徴的な症状はない。² 本症例では認知機能低下や自力歩行困難などの症状が出現した

が、いずれも特異的な症状ではなかった。

髄膜癌腫症は髄液細胞診で癌細胞を検出することにより確定診断できるが、腰椎穿刺での1回目の陽性率は約54%で、2回目で約84%に上昇するため、髄液細胞診が陰性でも複数回の腰椎穿刺を試みる必要がある。² なお髄膜癌腫症の診断において、脳造影MRI検査は感度が76%であり有用だが、特異度は77%であり、髄液細胞診の特異度100%に劣る。⁵ 本症例では臨床症状や身体診察所見、画像所見からは髄膜癌腫症と診断できず、髄液検査で腺癌細胞を検出したため髄膜癌腫症と確定診断できた。肺癌の手術歴があり、進行する認知機能低下や歩行困難などの神経症状を認めた症例で画像所見に異常がない場合、術後経過した年数に関わらず髄膜癌腫症を疑って髄液検査の施行を検討すべきである。

EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌では、第一世代や第二世代のEGFRチロシナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)による治療が化学療法に比べ髄膜癌腫症を含む中枢神経転移の発症リスクを低下させる。⁶ エルロチニブとゲフィチニブ、アファチニブの髄液移行率を調査した報告では、エルロチニブの髄液移行率が最も高い。^{7,8} ただ、これらの第一、第二世代EGFR-TKIの標準的な治療量では血液脳関門で十分に移行しない可能性を指摘されており、オシメルチニブは従来のEGFR-TKIよりも血液脳関門の移行率が高いとされる。⁹ 髄膜癌腫症を合併したEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌ではオシメルチニブがT790M変異の有無を問わず有益であることが示唆されており、¹⁰ National Comprehensive Cancer Networkガイドラインの非小細胞肺癌2018年第2版ではオシメルチニブの投与、またはエルロチニブの高用量間欠的投与が推奨され



Figure 2. Positron emission tomography on admission showed no neoplastic lesions.

ている。本症例では髄膜癌腫症の治療開始時に一次治療としてオシメルチニブの保険適用がなく、また髄膜癌腫症が再増悪した後の髄液検査では T790M 変異が検出されず、オシメルチニブを投与できなかった。一次治療でエルロチニブ、二次治療でアファチニブを投与し、神経症状の改善を認めた。なお EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌では、エルロチニブとベバシズマブの併用療法も治療選択肢の一つである。¹¹ 本症例ではエルロチニブの投与を開始した時点でベバシズマブの併用療法の有効性が確認されていなかったが、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌でエルロチニブ投与中に発症した髄膜癌腫症に対しベバシズマブを追加して改善した報告例があり、¹² 効果と毒性を考慮してベバシズマブの追加が検討される。髄膜癌腫症を発症した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌では EGFR-

TKI、特にオシメルチニブや高用量エルロチニブの有効性が示されているが、それらを直接比較した試験はなく今後の検討課題と考える。

結 語

今回、我々は髄膜癌腫症単独で術後 12 年目に再発した EGFR 遺伝子変異陽性早期肺腺癌の 1 例を経験した。肺癌の手術後に進行する認知機能低下などの神経症状を認めた症例では、画像検査で異常がない場合でも、術後経過した年数に関わらず髄膜癌腫症を疑って髄液検査を考慮すべきである。髄膜癌腫症を発症した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌では、EGFR-TKI の投与で症状の改善が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 松村栄久, 三宅淳史, 石田 直, 松井保憲, 石川真也, 池上直行, 他. 肺癌に合併した癌性髄膜炎に Ommaya Reservoir を使用した 2 症例の治療経験—使用しなかった自験 5 症例との比較検討—. 肺癌. 1993;33:349-355.
2. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49:759-772.
3. Lou F, Sima CS, Rusch VW, Jones DR, Huang J. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1755-1761.
4. 磯野泰輔, 湯浅瑞希, 谷まゆ子, 黒川浩司, 西辻 雅, 西耕一. 術後 11 年目に再発した ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例. 肺癌. 2018;58:99-104.
5. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol*. 1999;246:810-814.
6. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4406-4414.
7. Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70:399-405.
8. Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T, Shiroyama T, Nakao K, Tsuji T, et al. Cerebrospinal fluid penetration rate and efficacy of afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis: a multicenter prospective study. *Anticancer Res*. 2017;37:4177-4182.
9. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain

- metastases activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5130-5140.
10. Yang JC, Cho BC, Kim DW, Kim SW, Lee JS, Su WC, et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl):Abstract 2020.
 11. Furuya N, Fukuhara T, Saito H, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl):Abstract 9006.
 12. Tsuchiya K, Karayama M, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, et al. An acquired epidermal growth factor receptor T790M mutation after the addition of bevacizumab to preceding erlotinib monotherapy in a lung cancer patient with leptomeningeal metastasis. *Intern Med.* 2018;57:3423-3427.