

CASE REPORT

硬膜転移による視力障害を認めた進行性非小細胞肺癌の1例

増田優衣子¹・猪山慎治¹・石塚志穂¹・赤池公孝¹・
増永愛子¹・富田雄介¹・坂上拓郎¹

A Case of Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Visual Impairment due to Dural Metastasis

Yuiko Masuda¹; Shinji Iyama¹; Shiho Ishizuka¹; Kimitaka Akaike¹;
Aiko Masunaga¹; Yusuke Tomita¹; Takuro Sakagami¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Cases of visual impairment associated with lung cancer are relatively rare. We herein report a case of advanced non-small cell lung cancer with left eye blindness due to dural metastasis near the anterior clinoid process. **Case.** A 78-year-old woman was admitted to our hospital, because of left visual impairment and cough. CT revealed a soft tissue mass with a major axis of approximately 6 cm along the left lower lobe bronchus and multiple lymphadenopathies in the mediastinum and left hilum. Brain-enhanced MRI showed dural metastasis in contact with the meninges near the left anterior clinoid process of the cranial base, which was considered to be the cause of her visual impairment. She was diagnosed with lung adenocarcinoma cT3N3M1c stage IVB as a result of systemic examination, and was positive for EGFR gene mutation (exon 19 deletion). The patient received therapy with osimertinib (80 mg/day) and underwent stereotactic radiotherapy (30 Gy/15 Fr). Osimertinib treatment was not associated with any serious adverse events and resulted in the improvement of her vision. Imaging findings showed a partial response. **Conclusion.** Osimertinib and stereotactic radiotherapy were effective for advanced non-small cell lung cancer that led to blindness due to dural metastasis, and visual recovery was obtained.

(JLCC. 2021;61:423-428)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Dural metastasis, Visual impairment, EGFR gene mutation

Corresponding author: Shinji Iyama.

Received March 16, 2021; accepted June 2, 2021.

要旨 — **背景.** 肺癌に関連して視覚障害を呈する症例は比較的稀である。今回我々は、傍鞍部の硬膜転移による左視神経障害のため左眼が失明した進行性非小細胞肺癌の1例を経験した。**症例.** 78歳、女性。進行性の左眼視力障害と咳嗽を主訴に受診され、CTにて左下葉気管支に沿った長径6 cm程度の軟部腫瘍及び縦隔・左肺門に多発リンパ節腫大を認めた。頭部造影MRIでは、頭蓋底の左前床突起近傍に髄膜に接してdural tail signを呈する硬膜転移を認め、視力障害の原因と考えられた。全身精査の結果、肺腺癌cT3N3M1c stage IVBと診断さ

れ、遺伝子検査の結果、EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失変異)が陽性であった。オシメルチニブ80 mg/日より治療を開始し、硬膜転移病変に対して定位放射線治療(30 Gy/15回)を行った。オシメルチニブによる重篤な有害事象もなく、視力は著明に改善し、画像所見上も腫瘍の縮小が得られた。**結論.** 硬膜転移により失明に至った進行性非小細胞肺癌に対してオシメルチニブと定位放射線治療が奏効し、視力回復が得られた。

索引用語 — 肺腺癌、硬膜転移、視力障害、EGFR遺伝子変異

¹熊本大学病院呼吸器内科。
論文責任者：猪山慎治。

受付日：2021年3月16日、採択日：2021年6月2日。

背景

肺癌に関連して視覚障害を呈する症例は比較的稀である。今回我々は傍鞍部の硬膜転移による左視神経障害のため左眼が失明した進行性非小細胞肺癌に対し、オシメルチニブと定位放射線治療（stereotactic radiotherapy 以下 SRT）による治療が奏効し、視力が回復した1例を経験したので報告する。

症例

症例：78歳，女性。

主訴：左眼視力障害，咳嗽。

既往歴：高血圧症，脂質異常症。

生活歴：喫煙歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：20XX年2月頃より感冒様症状があり，咳嗽が持続するようになった。5月中旬より左眼の視野障害が出現し，近医眼科を受診され，右視力0.5（矯正1.2），左視力0.15（矯正0.2）と左視力の低下を認めたと，眼底検査，頭部CT検査にて異常所見なく経過観察されていた。5月下旬に慢性咳嗽を主訴に紹介元を受診し，胸部CTにて左下葉気管支に沿った長径6cm大の軟部腫瘍を認め，原発性肺癌が疑われ当科紹介となった。頭部造影MRI検査にて，右後頭葉にリング状造影効果を有する陰影を認め，また頭蓋底の左前床突起近傍に髄膜に接して造影される結節を認め，転移性脳腫瘍，硬膜転移と判断した。全身精査の結果，左下葉肺腺癌 cT3N3M1c stage IVBと診断され，治療目的に入院となった。

入院時現症：身長144.9cm，体重40.2kg，血圧144/78mmHg，脈拍110/分・整，呼吸数16回/分，体温37.2℃，SpO₂97%（室内気），PS1，結膜に貧血・黄疸なし，頸部の表在リンパ節は触知せず，心音は整で心雑音なし，呼吸音は清でラ音は聴取されず，下肢浮腫なし，

視力；右眼：0.4，左眼：光覚弁なし，瞳孔；右/左：3/6mm，対光反射は左で消失，眼球運動正常，顔面の知覚及び運動に異常なし，構音障害なし，嚥下障害なし，四肢に明らかな麻痺なし。

入院時検査所見をTable 1に示す。CEA，KL-6が高値を示した。

入院時画像所見：胸部X線写真では，左中肺野肺門部に腫瘍影を認めた（Figure 1）。胸部造影CT検査では，左下葉気管支内腔に突出する長径6cm大の軟部腫瘍を認め，縦隔・左肺門に多発リンパ節腫大を認めた（Figure 2）。PET/CT検査では，原発病変，縦隔リンパ節，肺門部リンパ節病変の他に，腓体部，胃前庭部にも異常集積が見られた。また頸椎，胸椎，腰椎，骨盤骨，両側肩甲骨，両側肋骨などに多発骨転移を認めた（Figure 3）。



Figure 1. Chest X-ray on admission showing a tumor shadow in the hilar region of the left middle lung field.

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	13400/ μ l	TP	7 g/dl	CRP	0.07 mg/dl
Neutro	90.8%	Alb	4.2 g/dl	Serum tumor markers	
Eosino	0.1%	LDH	367 U/l	CEA	140 ng/ml
Baso	0.2%	AST	24 U/l	CYFRA	4.7 ng/ml
Lymph	5.3%	ALT	15 U/l	Pro-GRP	50.8 pg/ml
Mono	3.6%	ALP	583 U/l	NSE	24.8 ng/ml
RBC	443×10^4 / μ l	BUN	21.3 mg/dl		
Hb	13.7%	Cre	0.4 mg/dl		
Ht	39.1%	Na	136 mmol/l	KL-6	11307 U/ml
Plt	27.3×10^4 / μ l	K	4.2 mmol/l		
		Cl	99 mmol/l		
		Ca	9.3 mg/dl		

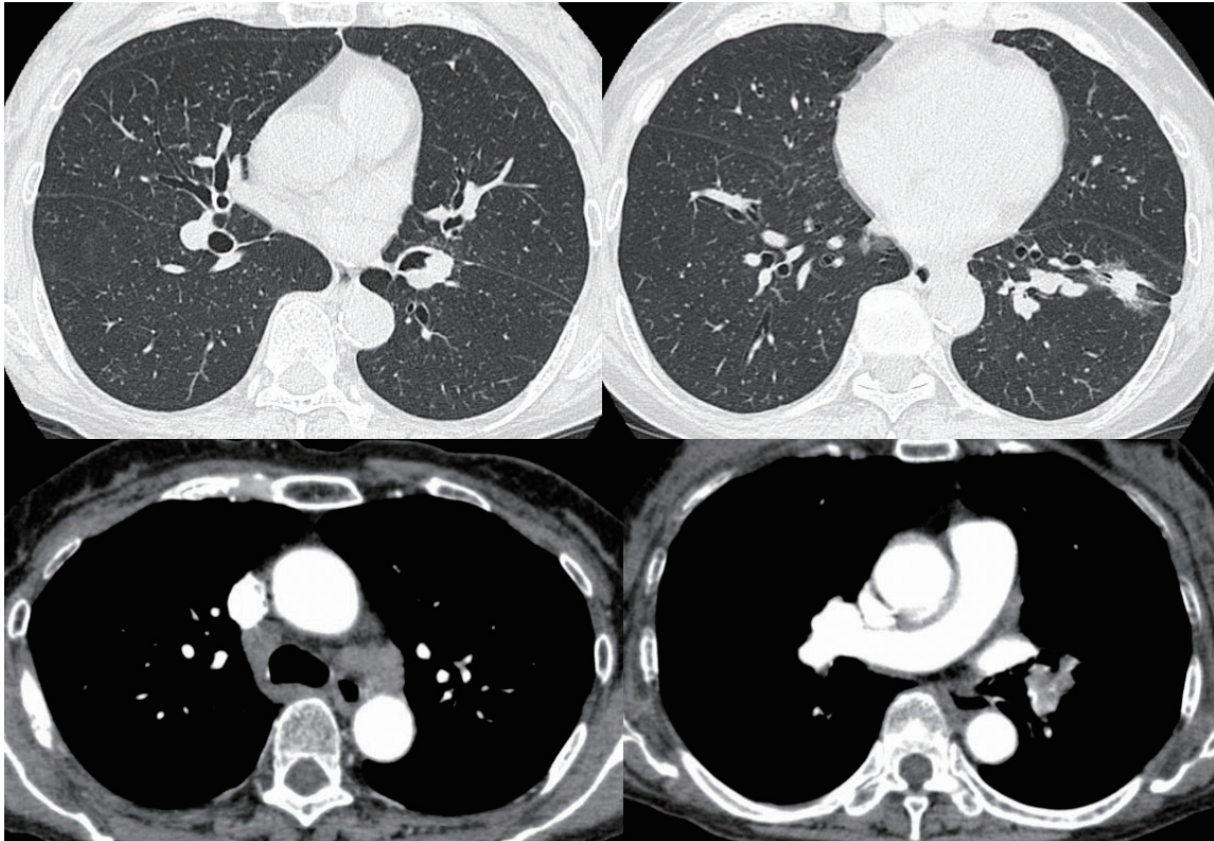


Figure 2. Chest computed tomography on admission showing a soft tissue mass with a major axis of approximately 6 cm along the left lower lobe bronchus and multiple lymphadenopathies in the mediastinum and left hilum.

頭部造影 MRI 検査では、頭蓋底の左前床突起近傍に髄膜に接して径 12×8 mm の dural tail sign を呈する造影効果のある病変を認め、左視神経を外側上方に圧排していた。また、右後頭葉にリング状造影効果を有する陰影を認めた (Figure 4A)。

入院後経過：左眼は失明状態であったが、眼球運動障害はなく、また眼底検査でも視力低下をきたすような異常は指摘されなかった。視神経のみの障害と考えられ、左前床突起近傍の硬膜転移による左視神経の圧排が原因と考えられた。入院 4 日前よりベタメタゾン 2 mg/日の内服を開始し、入院後よりメコバラミン 1500 μg/日を開始した。遺伝子検査の結果、EGFR 遺伝子変異(エクソン 19 欠失変異)が陽性であったため、第 7 病日よりオシメルチニブ 80 mg/日を開始した。ベタメタゾンに関しては症状改善が得られなかったため漸減終了とした。左視力障害は急速に進行し、失明していたことから、第 11 病日より左前床突起近傍の硬膜転移病変に対して 50 Gy/25 回の照射予定で SRT も併用した。第 11 病日に左視力は 0.05 (矯正 0.125) と改善し始め、第 25 病日には矯正視力で 0.4 まで改善を認め、第 28 病日に撮影した頭部造影 MRI では硬膜転移病変は縮小傾向であり、右後頭葉の転

移性脳腫瘍も縮小傾向であった。肺病変に関しても縮小を認めていたためオシメルチニブによる治療効果が得られていると判断して、SRT は 30 Gy/15 回で終了とした。第 30 病日には左視力は 0.6 程度まで回復し、オシメルチニブ開始後、重篤な副作用は認めず、治療継続のまま自宅退院となった (Figure 5)。第 67 病日に撮影した頭部造影 MRI では、硬膜転移病変はさらに縮小を認めた (Figure 4B)。

考 察

転移性脳腫瘍のほとんどは脳実質内転移であり、硬膜への転移は脊髄を含めると全癌剖検例の 8~9%、頭蓋内のみに限ると 4% 程度と稀である。¹ MRI 画像所見としては、一般に髄膜腫の特徴とされる 'dural tail sign' を伴うことが多い。髄膜癌腫症の一所見として本症例のような画像所見を認めた可能性も考えられたが、髄膜癌腫症に特徴的な頭痛、嘔気、意識障害といった症状を認めず、FDG/PET 検査でも髄腔内に転移病変を認めず、髄膜癌腫症の可能性は極めて低いと考え、髄液検査は行わなかった。

肺癌の転移により視覚障害をきたした症例は比較的稀

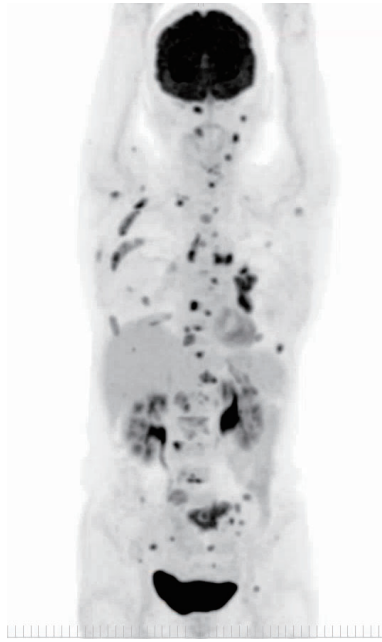


Figure 3. Positron emission tomography showing the accumulation of fluorodeoxyglucose in the primary site, mediastinal lymph nodes, hilar lymph nodes, pancreatic body, gastric antrum, and multiple bones.

であり、その部位としては、下垂体転移、視神経転移、眼窩部や脈絡膜を含む眼内転移、後頭葉転移、髄膜癌腫症があげられる。視覚症状としては視力障害、視野障害、飛蚊症や霧視などを認める。視野障害は視路の障害により生じるが、視野欠損の部位により障害部位の推測が可能である。たとえば、両耳側半盲を認めれば、下垂体転移などの視交叉内側部位の障害が疑われ、同名半盲黄斑回避の視野障害を認めれば、同側後頭葉の障害が疑われる。本症例においても、左視野障害から左視神経障害を疑い、脳造影 MRI 検査にて左視神経障害の原因である傍鞍部の髄膜転移を同定した。どの視覚障害においても、患者にとっては著明な quality of life (QOL) の低下を及ぼすため、適切な診断と早期治療介入が重要である。

今回我々は、原発性肺癌でトルコ鞍・傍鞍部の転移性腫瘍のため視覚障害を生じた症例における眼症状の予後に関して検討した。1997年から2021年2月までに本邦及び海外より報告された原著論文17例のうち(医学中央雑誌, PubMedより検索), 眼症状の予後について追跡可能であった12例と我々の症例について視覚予後良好群と不良群に分け、患者背景、病変部位や初発症状、治療法について検討を行った。²⁻¹³ 定義としては眼症状が改善した症例を視覚予後良好群、眼症状が増悪もしくは不変の症例を視覚予後不良群とした。

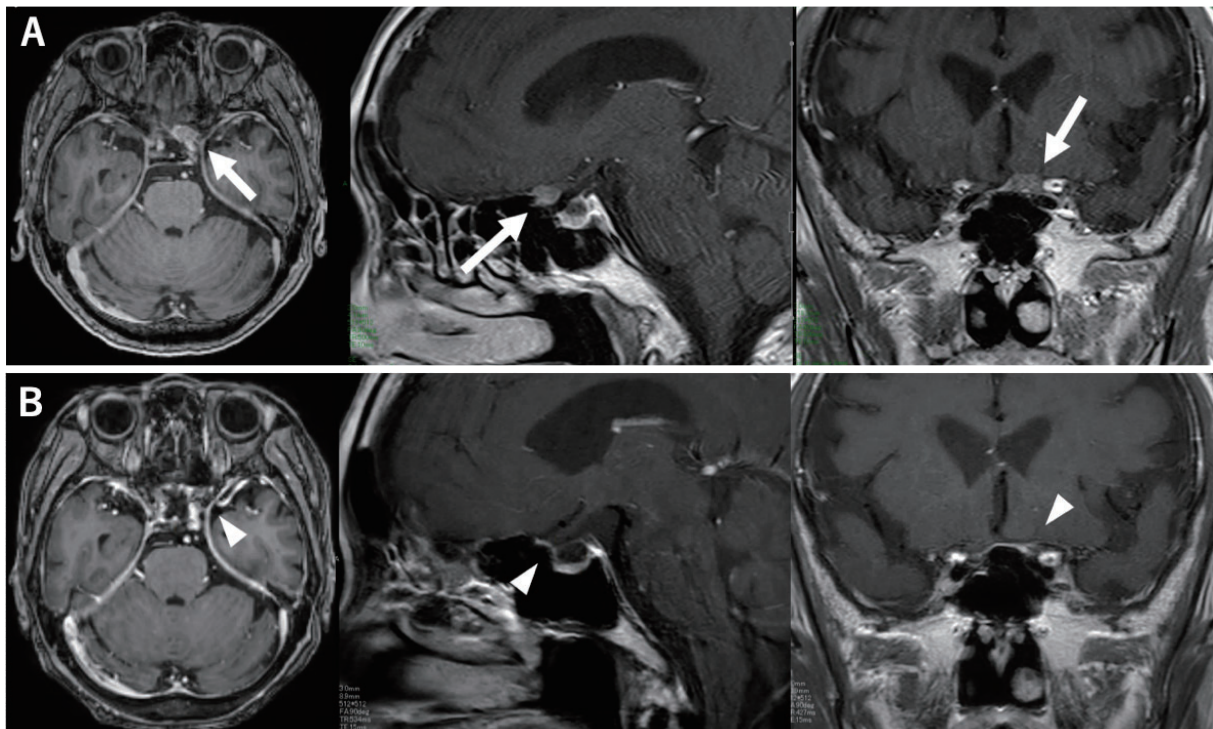


Figure 4. (A) Enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain on admission showing dural metastasis in contact with the meninges near the left anterior clinoid process of the cranial base (arrows). (B) Enhanced MRI of the brain after 67 days of stereotactic radiotherapy (30 Gy/15 Fr) and osimertinib therapy showing shrinkage of metastasis (triangles).

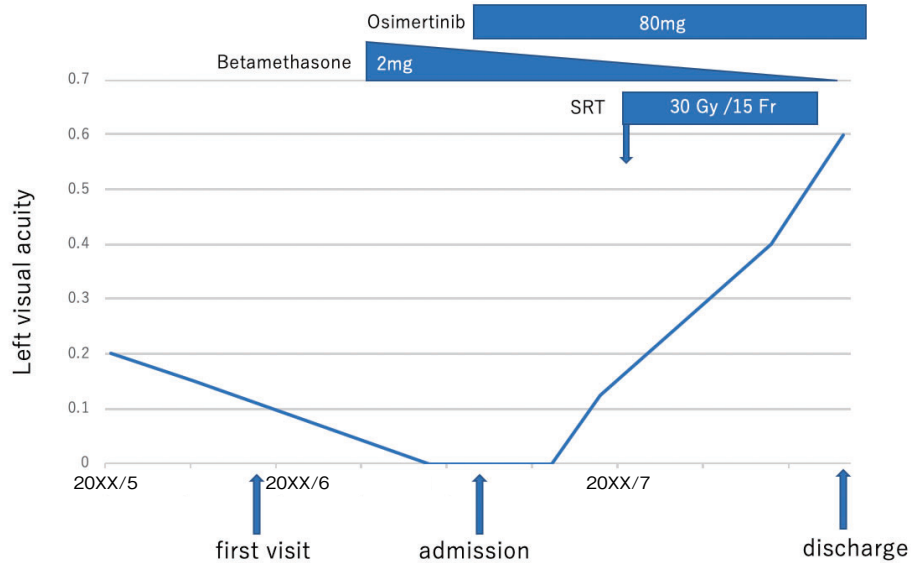


Figure 5. Clinical course.

Table 2. Comparison of Visual Outcomes Among Sellar and Parasellar Metastasis of Lung Cancer

	Good visual outcome (n = 9)	Poor visual outcome (n = 4)
Mean age	61	60
Sex (M/F)	4 (44.4%)/5	3 (75%)/1
Initial/Recurrence	5 (55.6%)/4	3 (75%)/1
Histology		
Adenocarcinoma	7 (77.8%)	2 (50%)
NSCLC-NOS	1 (11.1%)	0
SCLC	1 (11.1%)	1 (25%)
Large cell carcinoma	0	1 (25%)
Primary region		
Right lung	1 (11.1%)	0
Right upper lobe	2 (22.2%)	2 (50%)
Left lung	0	1 (25%)
Left upper lobe	2 (22.2%)	1 (25%)
Left lower lobe	1 (11.1%)	0
Unknown	3 (33.3%)	0
Metastasis region		
Pituitary	5 (55.6%)	3 (75%)
Optic chiasm	2 (22.2%)	1 (25%)
Optic nerve canal	1 (11.1%)	0
Anterior clinoid process	1 (11.1%)	0
Initial symptoms		
Visual field disturbance	5 (55.6%)	1 (25%)
Visual impairment	7 (77.8%)	1 (25%)
Double vision	0	2 (50%)
Ptosis	0	2 (50%)
Ocular motility disorder	0	1 (25%)
Treatment		
Surgery	4 (44.4%)	1 (25%)
Radiotherapy	6 (66.7%)	3 (75%)
Chemotherapy	2 (22.2%)	1 (25%)
EGFR-TKI	2 (22.2%)	0

NSCLC-NOS: non-small cell lung carcinoma-not otherwise specified, SCLC: small cell lung carcinoma.

その結果 13 例の年齢中央値 60.7 歳、男女比は男性 7 例、女性 6 例であり、初発例が全体の 61.5% (8 例) を占めていた。治療に関しては放射線治療が 9 例で施行され、一方 5 例で手術をされていた。定義に基づき、視覚予後良好群 (9 例) と不良群 (4 例) に分け、両群の比較を Table 2 に示した。視覚予後良好群に女性 (55.6% vs 25%)、腺癌 (77.8% vs 50%) の割合が高く、視覚症状として視野障害 (55.6% vs 25%)、視力障害 (77.8% vs 25%) の割合が高かった。一方年齢、原発巣、転移部位は差を認めなかった。治療としては手術 (44.4% vs 25%) と EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) (22.2% vs 0%) の割合が視覚良好群で高く、放射線治療や化学療法は差を認めなかった。EGFR-TKI は、2 例ともオシメルチニブを使用していた。

第三世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは、EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブもしくはエルロチニブと無作為比較した第 III 相試験 (FLAURA 試験) において、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長 (18.9 ヶ月 vs 10.2 ヶ月, $P < 0.001$) が示され、¹⁴ EGFR 変異陽性進行非小細胞肺癌の一次治療で推奨される EGFR-TKI の一つである。さらに、FLAURA 試験のサブグループ解析にて中枢神経系の転移を有する群においても高い奏効率を示し、中枢神経系転移に対するオシメルチニブの効果の可能性が報告されている。Wakuda らの報告では、放射線未治療の脳転移を有する EGFR T790M 変異陽性非小細胞肺癌患者において、オシメルチニブの脳転移に対する奏効率は 66.7% と報告している。¹⁵ 一方、視力障害を呈した下垂体転移に対してオシメルチニブ単独治療により視力改善が得られた報告もある。¹³

今回の検討からは、中枢神経病変に対して奏効率の高いオシメルチニブを使用した場合や手術が可能な病変であった場合が、視覚予後良好な可能性が考えられる。一方、放射線治療は視覚予後には影響しない可能性も考えられるが、少数例の検討のため結論を出すのは難しく、今後症例の集積が必要である。

本症例においても、オシメルチニブ投与から 5 日目には左視力は回復傾向を認めており、硬膜転移に対してオシメルチニブが著効したと考えられた。しかしながら、オシメルチニブ耐性後、再増悪時に再び視野障害をきたして失明するリスクの低減や、QOL の低下をきたしていた視力の早い回復を期待して、SRT の併用を行った。

結語

硬膜転移により左眼が失明に至った、EGFR 遺伝子変異陽性進行性非小細胞肺癌の 1 例を経験した。オシメルチニブと SRT が奏効し、視力回復が得られた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A. *Metastatic Tumors of the Central Nervous System*. Tokyo: Igaku-Shoin; 1982:34.
2. 木村昭夫, 黒岩明彦, 寺本 明, 真柳佳昭, 岩田 誠. 両耳側視野欠損を呈した転移性下垂体腫瘍の 1 例. *Neurol Med Chir*. 1998;28:1123-1127.
3. 西尾俊嗣, 森岡隆人, 濱田康宏, 藤井清孝, 東 宣彦, 柳瀬敏彦, 他. 下垂体への転移性癌. *脳外誌*. 1995;4:52-56.
4. 谷口浩和, 阿保 齊, 宮田佐門, 宮沢秀樹, 能登啓文, 泉三郎. 脊髄・視交叉に転移をきたした肺小細胞癌の 1 例. *肺癌*. 2004;44:179-182.
5. Rajput R, Bhansali A, Dutta P, Gupta SK, Radotra BD, Bhadada S. Pituitary metastasis masquerading as non-functioning pituitary adenoma in a woman with adenocarcinoma lung. *Pituitary*. 2006;9:155-157.
6. 立林恭子, 田草川豊, 藤田曜三, 藤巻高光, 宮崎紳一郎. Symptomatic pituitary metastasis に対するサイバーナイフによる multisession radiosurgery. *脳外速報*. 2007;17:971-975.
7. Arai A, Morishita A, Hanada Y, Aihara H. Solitary Metastatic Tumor Within the Optic Chiasm -Case Report-. *Neurol Med Chir*. 2010;50:158-161.
8. 瓜生恭章, 馬越泰生, 百武 威, 岩崎由恵, 山下憲一, 原田博雅. 低 Na 血症を伴った肺癌下垂体転移の 1 例. *日呼吸会誌*. 2011;49:371-376.
9. Junquera S, Verdún J, Bacaicoa MC, Mendigaña M, Lafita J. Diplopia and left palpebral ptosis as a first manifestation of hypophysary metastases of pulmonary adenocarcinoma. *An Sist Sanit Navar*. 2012;35:167-171.
10. 福田 直, 小林信介, 北原功雄, 水谷 徹. 視交叉部転移性腫瘍に対しサイバーナイフ 8 分割定位放射線治療を施行した 1 例. *昭和学会誌*. 2013;73:397-402.
11. Tamai H, Ishida K, Murakami K, Narita N, Tominaga T, Fuse N. Compression neuropathy caused by cancer metastasis to the optic nerve canal. *BMC Res Notes*. 2013;6:546.
12. Sheahan KH, Huffman GC, DeWitt JC, Gilbert MP. Metastatic Lung Cancer Presenting as Monocular Blindness and Panhypopituitarism Secondary to a Pituitary Metastasis. *Am J Case Rep*. 2020;21:e920948.
13. Wong AK, Close TW, Wong RH. Osimertinib-induced rapid regression of large metastatic tumor to the pituitary in a patient with lung adenocarcinoma. *Surg Neurol Int*. 2021;12:13.
14. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
15. Wakuda K, Yamaguchi H, Kenmotsu H, Fukuda M, Takeshita M, Suetsugu T, et al. A phase II study of Osimertinib for patients with radiotherapy-naïve CNS metastasis of non-small cell lung cancer: treatment rationale and protocol design of the OCEAN study (LOGIK 1603/WJOG 9116L). *BMC Cancer*. 2020;20:370.