

症 例

肺癌に伴う癌性髄膜症の3症例

南 誠剛¹⁾ 浅井 光子¹⁾ 岩堀 幸太¹⁾
 内海 朝喜²⁾ 城戸 哲夫²⁾ 小牟田 清¹⁾

要旨：肺癌に伴う癌性髄膜症の3症例を経験した。症例1は73歳男性。症例2は65歳男性。症例3は72歳男性。いずれも組織型は肺腺癌だった。嘔気・頭痛・脱力発作などの神経症状出現時の頭部造影CTでは脳転移を認めなかった。症例1と症例2では頭部MRIを撮影しているが、髄膜症を指摘できなかった。診断はいずれも髄液細胞診による。症例1では髄腔内化学療法を施行したが、他の2例ではBest supportive care (BSC)のみ行った。癌性髄膜症の診断はCTやMRIなどの画像検査では予見することが難しく、注意深い神経学的観察と髄液細胞診が必要であると考えられた。

キーワード：癌性髄膜症，肺癌，頭部CT，頭部MRI

Meningeal carcinomatosis, Lung cancer, Brain CT, Brain MRI

緒 言

癌性髄膜症は脳転移の発生頻度と比較すると極めて低いものの、近年の治療法の進歩によって生存期間が延長してきたため、その発生頻度は増加している印象がある。しかし、その予後は依然として悪く、有効な標準的治療法はいまだ確立していない。

今回、我々は肺癌の癌性髄膜症の3症例を経験した。いずれの症例も神経症状出現時には脳転移を疑って頭部CTやMRI等の画像検査を行ったが髄膜症を指摘し得なかった。神経症状出現時には癌性髄膜症の可能性も考慮する必要があり、その点でも示唆に富むものと考えて報告する。

症 例

症例1 (Fig. 2a) 73歳男性。喫煙歴20本/日×50年。平成11年1月頃より咳嗽出現し、その後労作時呼吸困難も呈してきた。同年7月、胸部レントゲンにて左胸水と左上肺野腫瘤影を認めた。胸水細胞診にて肺腺癌 (Stage IIIB, T4N0M0) と診断され、シスプラチン (CDDP) + ビノレルピン (VNB) + マイトマイシン (MMC) による化学療法を5クール施行した。平成12年6月、左胸水増加と左気胸を認め、トロッカークラテールを挿入して吸引するも改善が得られず、6月22日に肺穿孔閉鎖術を施行した。同年7月上旬より、ふらつき・歩行障害・失禁・感情失禁などの症状を認めるようになった。頭部造影CT (Fig. 3a) およびGd-DTPA造影MRI (Fig. 4) を撮影したが、脳転移などの異常所見は認められなかった。7月24日に腰椎穿刺を施行し腺癌細胞を検出した。同月28日にOmmaya-Reservoirを設置し、同月31日にメソトレキセート (MTX) 5mgとプレドニゾロン (PSL) 20mgを髄注した。しかし、効果なく呼吸状態が急速に悪化し、8月9日に死亡された。

症例2 (Fig. 2b) 66歳男性。喫煙歴40本/日×40年。平成12年4月、前医にて肺腺癌と診断され、CDDP + VNBによる化学療法を2クール施行している。平成13年1月に当院転院 (転院時T2N2M0, stage IIIA) し、ゲムシタピン (GEM) + ビノレルピン (VNB) による化学療法を施行した。3クール終了後、腫瘍の著明な縮小を認め、6月7日に右肺全摘出術を施行した。術後経過良好にて同月20日に退院となり外来観察していた。6月末より悪心・嘔吐が出現し、以後、増強してきた。頭部造影CT (Fig. 3b) 上、脳転移は認めなかったが、両側脳室の著明な拡大を認めた。術前頭部CTと比較して脳室の大きさに変化はなかった。脳槽造影CTにて髄液循環機能を評価した。髄腔内に造影剤を注入して経過をCTにて観察したが、正常圧水頭症に比較的特徴的な脳室内逆流 (ventricular reflux) の所見は認めなかった¹⁾。以上より正常圧水頭症よりも脳萎縮に基づく脳室拡大と考えた。頭部単純MRI (Fig. 5a, 5b) ではT2強調画像にて大脳半球に無数のhigh intensity spotsを認め、脳転移も考えられたが虚血性変化も否定できなかった。Gd-DTPA造影MRI (Fig. 5c) を試みたが、患者

〒543 0035 大阪市天王寺区北山町10-31

¹⁾大阪警察病院呼吸器科

²⁾大阪警察病院呼吸器外科

(受付日平成13年12月3日)

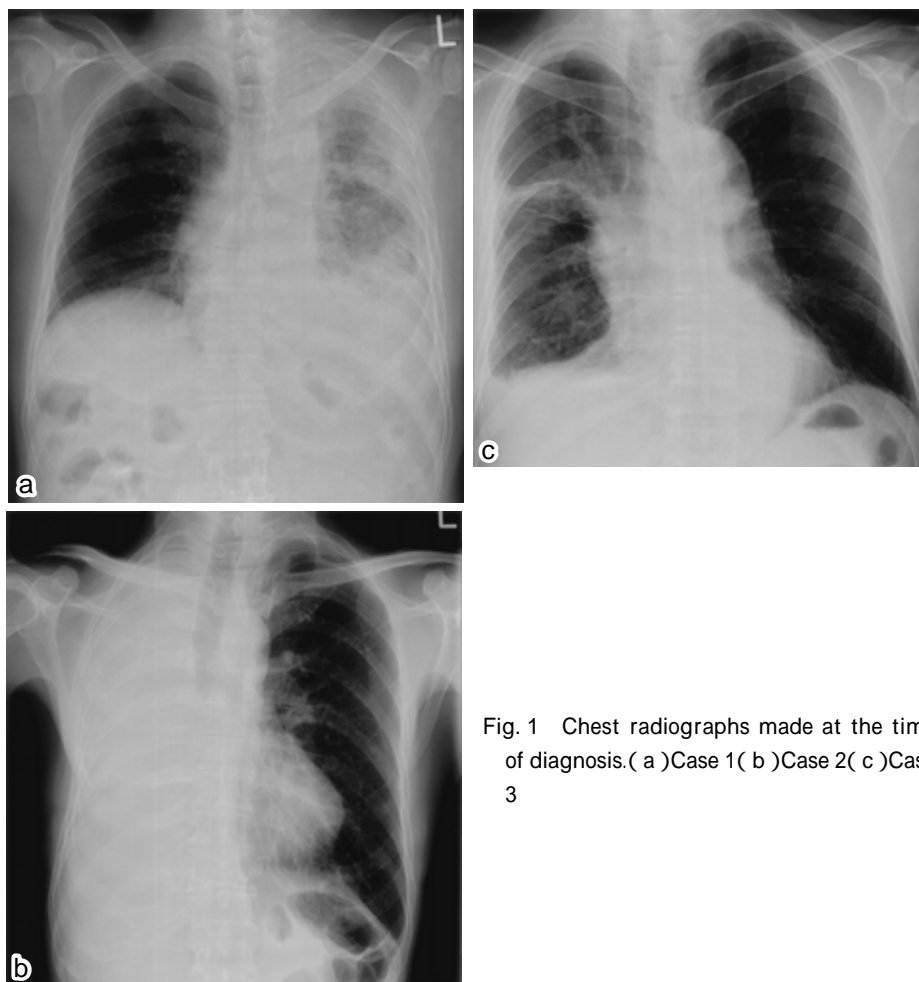


Fig. 1 Chest radiographs made at the time of diagnosis. (a) Case 1 (b) Case 2 (c) Case 3

が不穏状態を呈したため motion artifact が多く評価困難であった。8月17日に腰椎穿刺を施行し、髄液細胞診にて腺癌細胞を検出した。グリセオールとベタメタゾン投与するも、頭痛・不穏状態が続いたため、塩酸モルヒネとハロペリドールの持続投与を行った。9月15日、呼吸不全にて死亡された。

症例3 (Fig. 2c) 77歳男性。喫煙歴10本/日×40年。平成11年10月、胸部CT上、右S³に径2.5cm大の腫瘤を認め、気管支擦過細胞診にて肺腺癌 (T1N0M0, stage IA) と診断された。同年12月9日に手術を施行するも、胸膜播種が認められ、また気腫性変化著明のため、右肺S³部分切除術のみ行った。術後、GEM+VNB併用3クールとVNB単剤4クールの化学療法を施行した。平成13年6月頃から左下肢の筋力低下と脱力発作が出現し、転倒を繰り返すようになった。頭部造影CT (Fig. 3c) 上、脳転移などの異常所見はなく、頭部MRアンギオでも脳血管異常は認めなかった。また脳脊液でも異常は認めなかった。9月10日に腰椎穿刺を施行し、腺癌細胞を検出した。グリセオールとベタメタゾン投与にて一時症状の改善が認められたが、その後

増悪を来とし同年12月23日死亡された。

尚、以上3症例の髄膜症診断時の胸部レントゲン写真をFig. 1に示す。また、髄液所見をTable 1に示すが、いずれの症例でも軽度の単核球の増加があり、症例1では軽度の脳圧亢進が認められた。

考 察

固形癌を原発巣とする癌性髄膜症は、乳癌や肺癌に合併することが多いことが知られている²⁾。癌性髄膜症の発生頻度に関しては、木村らが原発性肺癌1586例のうち22例 (1.4%) に認め、組織型でみると小細胞癌4.7%、腺癌1.5%、扁平上皮癌0.2%と小細胞癌の合併頻度が高いと報告している³⁾。小細胞癌に関しては、Rosenらが全体的な発現率を11%と高率な報告をしているのに対し⁴⁾、本邦では大塚らが2.9%と低い報告をしており⁵⁾、実際の発現頻度は不明である。いずれにしても、決して稀な現象ではないと言える。脳転移は初診時に7.7%に存在し3年後累積発現率が52%と高率にみられるのに比べて、癌性髄膜症のそれは各々0%、2.7%と低率である⁵⁾。神経症状を呈する症例を脳転移として診断

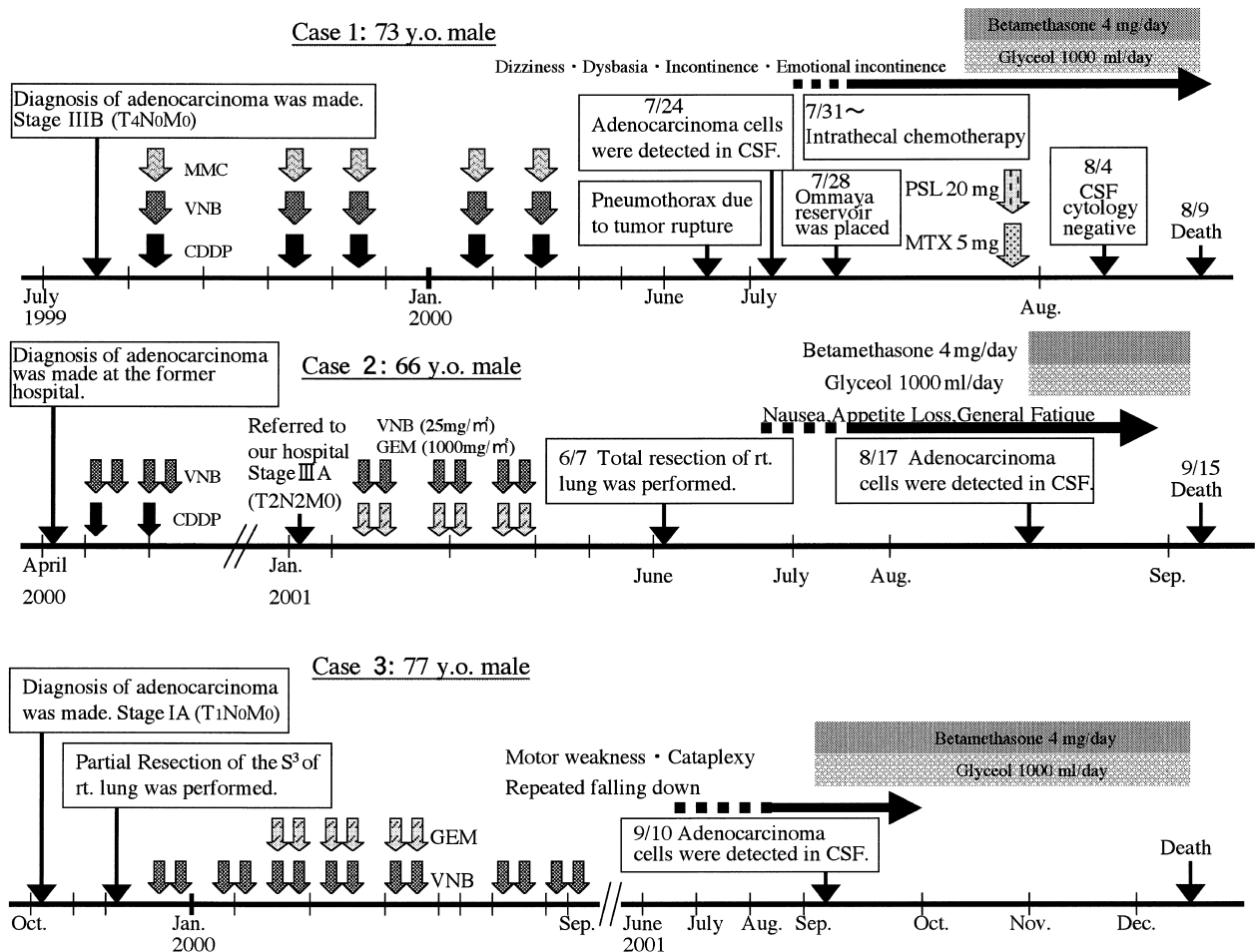


Fig. 2 Clinical course of each case

して、髄腔への積極的な検査が行われていない可能性が考えられ⁹⁾、圧倒的な脳転移の影で多くの癌性髄膜症が看過されているのではないかと想像される。

癌性髄膜症の要因に関して、Nugentらは骨髄転移の有無が癌性髄膜症の発現と最も関連が深く、ついで肝転移が相関すると報告しており⁷⁾、一方、Rosenらは肝転移、骨転移、脳転移の順に関連していると報告している⁴⁾。今回は3症例とも骨髄穿刺を施行しておらず、骨髄転移の有無に関しては不明である。また肝臓、骨および脳に関しては、癌性髄膜症診断時には転移を認めなかった。

今回、いずれの症例でも、頸部痛や腰痛などの脊髄病変を疑わせるような症状がなかったため、この領域の検索は行っていないので、脊髄病変からの癌細胞の侵入は否定できない。

3症例とも主訴は各々異なるものの、神経症状出現時には、脳転移が疑われて頭部造影CTを撮影した。また症例1と2に関しては、頭部MRIも撮影しているが、これらの画像検査によっても髄膜症を指摘することはで

きなかった。Gd-DTPA造影MRIが本症の診断に有用であるとされているが⁸⁾⁻¹⁰⁾、症例2のように、全身状態が悪く嘔気や痙攣などが認められる場合には、検査時間の長いMRIは施行困難である。頭部CTあるいはMRIは脳転移検索のためのルーチンとして必須な検査であるが、癌性髄膜症を否定することはできない。従って、これらの画像検査でも説明できない神経症状が持続する際には、癌性髄膜症の可能性も念頭において、臨床症状や経過と対比させながら髄液検査を行うことが必要であると考えられた。

癌性髄膜症の予後は極めて悪く、Chamberlainらの非小細胞肺癌による癌性髄膜症32例の検討では、平均生存期間5カ月と不良であった¹¹⁾。我々の場合、癌性髄膜症診断後の生存期間は、症例1のように髄腔内化学療法を施行した場合でも僅か17日と短く、これは原病のコントロールが困難なところに髄膜症を合併したため、髄腔内化学療法施行中に原病の方が増悪してしまったことに因るのではないかと考えられる。またBSCを行った症例2と3に関しても各々30日と105日であった。髄

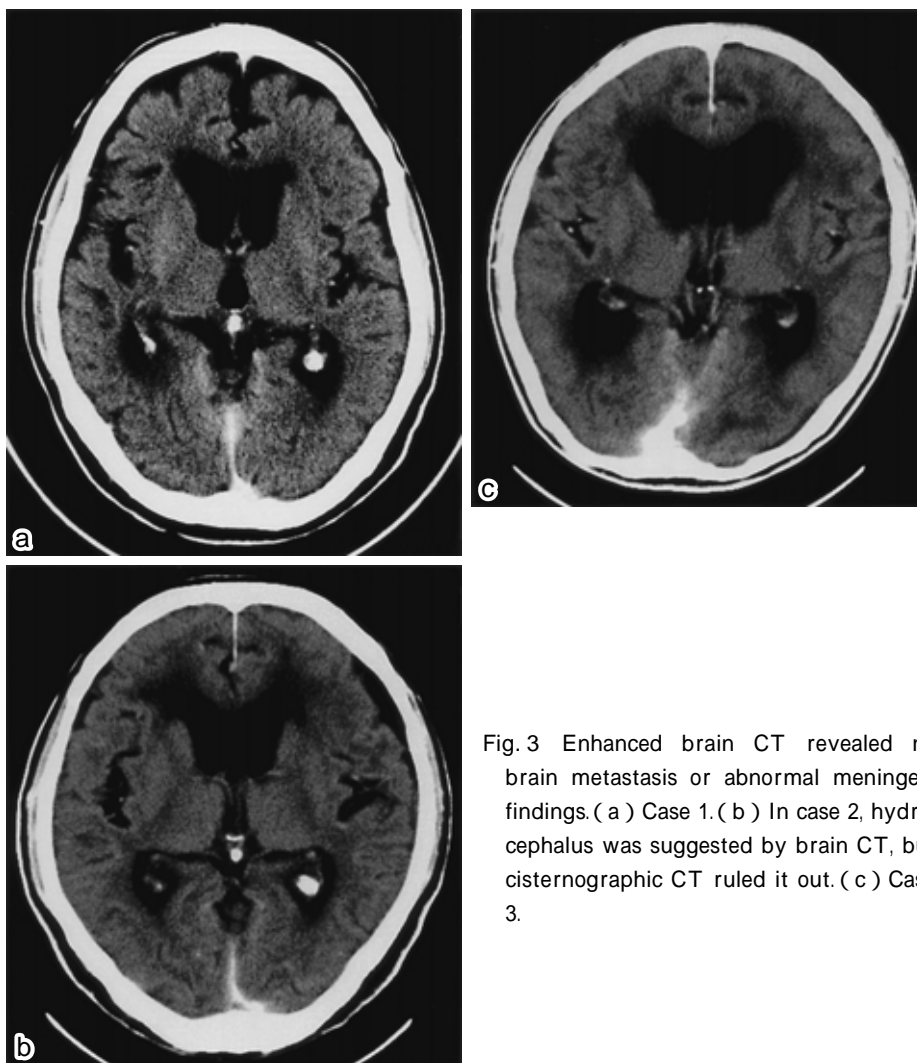


Fig. 3 Enhanced brain CT revealed no brain metastasis or abnormal meningeal findings. (a) Case 1. (b) In case 2, hydrocephalus was suggested by brain CT, but cisternographic CT ruled it out. (c) Case 3.

膜症に対しては未だ確立した標準的治療が定まっていなのが現状であり，抗癌剤の髄腔内注入¹²⁾¹³⁾または全身投与，放射線による脊髄照射¹⁴⁾などの治療法が報告されており有効例も散見されるが，予後を大きく改善させるまでには至っていない．今後，予防法や診断法のみならず，新たな治療法の開発も待たれるところである．

本症例は第 58 回日本呼吸器学会近畿地方会にて報告した．

文 献

- 1) 落合慈之：補助診断法．矢田賢三，木下和夫編．標準脳神経外科学第 7 版．医学書院．東京，1997；73 125.
- 2) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Cancer* 1982; 49: 759 772.
- 3) 木村一博，酒井 洋，住本秀敏，他：肺癌の癌性髄膜症合併例の検討．*肺癌* 1996; 36: 879 883.
- 4) Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, et al: Carcinomatous Leptomeningitis in Small Cell Lung Cancer. A clinico pathologic review of the National Cancer Institute experience. *Medicine* 1982; 61: 45 53.
- 5) 大塚泰亮，上岡 博，木浦勝行，他：肺小細胞癌における癌性髄膜炎の検討．*日本胸部疾患学会雑誌* 1993; 31: 324 329.
- 6) 石川鴨久，川村敦子，駄賀晴子，他：肺癌化学療法後に発症した癌性髄膜症の 1 例．*肺癌* 2001; 41: 137 141.
- 7) Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, et al: CNS Metastases In Small Bronchogenic Carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 1885 1893.
- 8) 石倉 聡，村上昌雄，立入誠司，他：脊髄領域の癌性髄膜炎 局所放射線治療の経験と MRI の意義．*癌の臨床* 1996; 42: 530 534.
- 9) Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA: Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40: 435 438.

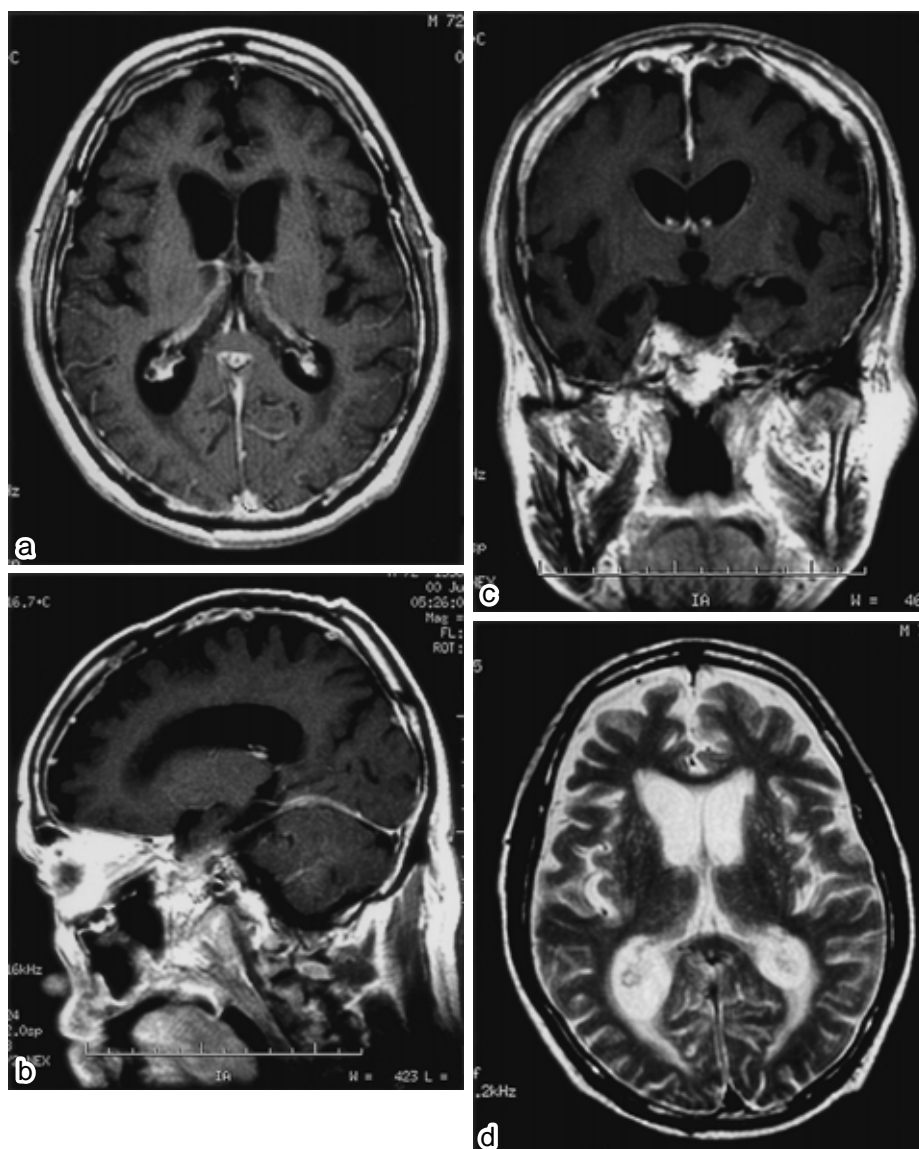


Fig. 4 Gd-DTPA enhanced image of case 1 could not detect meningitis. (a) T1 weighted, axial slice. (b) T1 weighted, sagittal slice. (c) T1 weighted, coronal slice. (d) T2 weighted, axial slice.

- 10) Watanabe M, Tanaka R, Takeda N: Correlation of MRI and clinical features in meningeal carcinomatosis. *Neuroradiology* 1993; 35: 512-515.
- 11) Chamberlain MC, Kormanik P: Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer; Combined modality therapy. *Arch Neurol* 1998; 55: 506-512.
- 12) 中川秀光, 藤田敏晃, 久保重喜, 他: 癌性髄膜炎に

- 対する脳室・腰部髄腔内灌流化学療法 I. Methotrexate と Cytosine arabinoside の併用による臨床的効果について. *癌の臨床* 1996; 42: 80-88.
- 13) 藤本孟男: 抗癌剤の髄腔内投与の薬理動態と問題点. *癌と化学療法* 1984; 11: 1536-1542.
- 14) Yap H, Yap B, Rasmussen S, et al: Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 219-222.

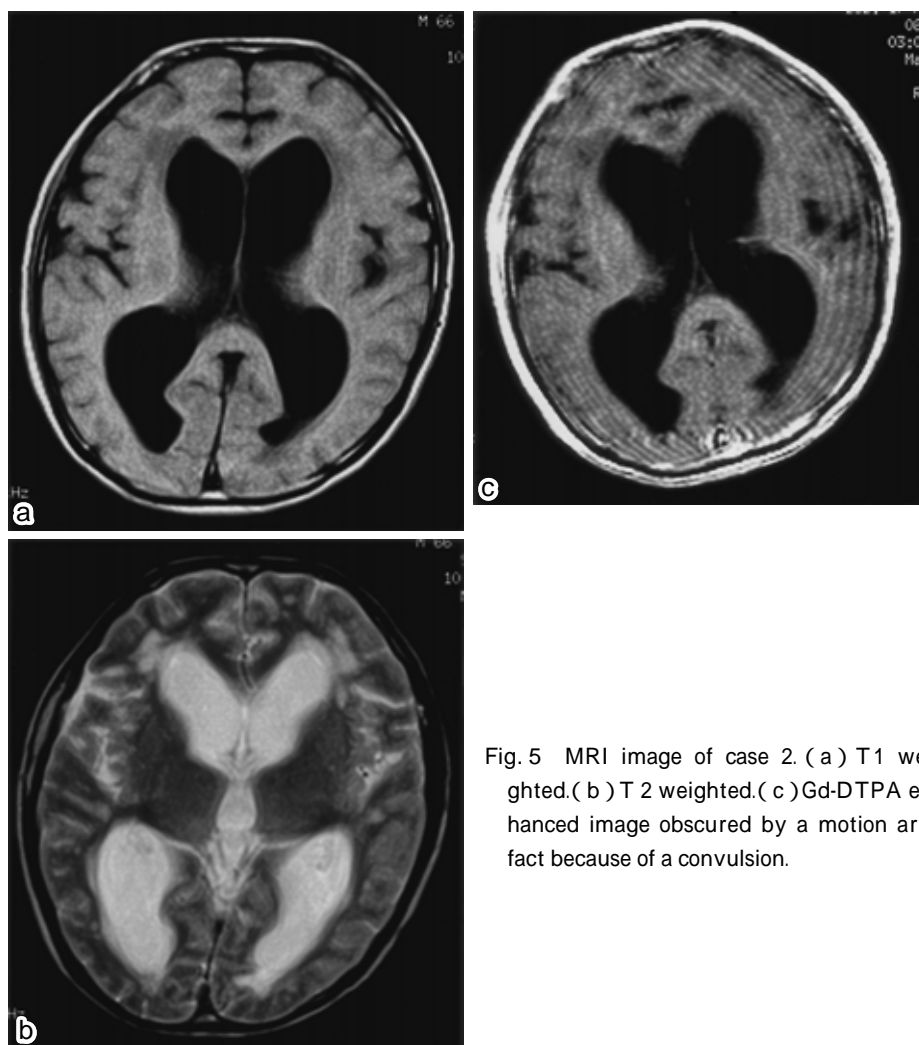


Fig. 5 MRI image of case 2. (a) T1 weighted. (b) T 2 weighted. (c) Gd-DTPA enhanced image obscured by a motion artifact because of a convulsion.

Table 1 Cerebrospinal fluid findings

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Opening pressure | 85 mmH ₂ O | 60 mmH ₂ O | 24 mmH ₂ O |
| Ending pressure | 65 mmH ₂ O | 30 mmH ₂ O | 18 mmH ₂ O |
| Appearance | Watery clear | Watery clear | Watery clear |
| pH | 7.8 | 7.4 | 7.4 |
| Specific gravity | 1.005 | 1.005 | 1.006 |
| Protein | 44.7 mg/dl | 13.2 mg/dl | 47.1 mg/dl |
| Glucose | 10 mg/dl | 51 mg/dl | 38 mg/dl |
| Cl | 115 mEq/l | 117 mEq/l | 117 mEq/l |
| Cell count | 67/mm ³ | 27/mm ³ | 28/mm ³ |
| Monocyte | 55/mm ³ | 25/mm ³ | 26/mm ³ |
| Neutrophil | 12/mm ³ | 2/mm ³ | 2/mm ³ |

Abstract

Three Cases of Metastatic Meningeal Carcinomatosis from Lung Cancer

Seigo Minami¹⁾, Mitsuko Asai¹⁾, Kouta Iwahori¹⁾, Tomoki Utsumi²⁾,
Tetsuo Kido²⁾ and Komuta Kiyoshi¹⁾

Departments of ¹⁾Respiratory Medicine, and ²⁾Respiratory Surgery, Osaka Police Hospital, Osaka

We report three cases of meningeal carcinomatosis that metastasized from lung cancer. The patients were men of 73, 65 and 77 years old. The histological type was adenocarcinoma in all cases. At the time of emergence of neurological symptoms such as nausea, headache and cataplexy, enhanced CT of the brain did not disclose brain metastasis. Although brain MRI failed to detect abnormal meningeal findings in cases 1 and 2, meningeal carcinomatosis was diagnosed by cerebrospinal fluid cytology in all three cases. As for treatment, in case 1, methotrexate and prednisolone were administered intrathecally, while the optimum supportive care was given in cases 2 and 3. Because it is difficult to detect meningeal carcinomatosis by brain CT and MRI alone, careful neurological observation and cerebrospinal fluid cytology are necessary for its diagnosis.