

原 著

## 原発性肺癌における硬膜内脊髄転移の臨床的特徴

中 舘 恵<sup>1,2)</sup> 原 田 真 雄<sup>1)</sup> 磯 部 宏<sup>1)</sup>

**要旨：**原発性肺癌における脊髄転移の臨床的特徴を明らかにするため、1999年4月から2002年3月の間にMRI検査で硬膜内転移と診断した肺癌患者9例について検討を行った。組織型は小細胞癌が7例と多く、3年間の小細胞癌患者49例の14%に相当した。8例が脳転移の照射後であり、脳転移のない1例は予防的全頭蓋照射例であった。脳照射から脊髄転移診断までの期間は116日~708日であった。初発症状は下肢筋力低下が5例と多く、7例は2週間前後で脊髄横断麻痺を来した。7例が髄内、2例が硬膜内髄外の転移であり腰膨大部に好発した。全例に脊髄照射を施行、4例に化学療法を併用した。9例中4例で神経症状の部分・完全寛解と転移巣の縮小・消失を認めた。小細胞癌患者の脳照射後には脊髄転移が少なからず発症することを念頭において対応することによって、より早期の診断が可能となり症状改善効果が高まることが期待される。

**キーワード：**原発性肺癌，小細胞肺癌，脊髄転移，MRI，放射線治療

Primary lung cancer, Small cell lung cancer, Spinal cord metastasis, Magnetic resonance imaging, Radiotherapy

## 緒 言

悪性腫瘍における脊髄転移は一般には稀とされている<sup>1)-5)</sup>。脊髄転移の原発腫瘍として最も多い肺癌においても、1990年代前半における剖検例の検討<sup>6)</sup>では硬膜内脊髄転移の頻度は2%未満にすぎなかった。また、以前はミエログラフィーやCT、脳脊髄液検査などの精度の低い診断方法を用いていたため、生前に脊髄転移を診断すること自体が容易ではなく、脊髄転移に遭遇する機会をさらに稀なものにしてきたと考えられる。しかしMRI検査が登場してからは疑診例に対する臨床診断が可能となり、また進行肺癌患者の生存期間の延長を背景として、脊髄転移症例を経験する機会が近年増えてきた。それに伴い1990年代後半以降、多くの報告がなされているが、ごく少数例についての症例報告や様々な原発腫瘍を含む報告が殆どであり、肺癌の脊髄転移の臨床像はまだ十分に検討されてはいない。

脊髄転移はその解剖学的特性から他の臓器転移よりも症状を発現しやすく、また比較的急速に脊髄麻痺が進行し治療が遅れると神経症状が回復しない場合が多いた

め、患者のQOLを著しく損なう確率の高い病態であると考えられる。

今回我々は、肺癌における脊髄転移の臨床的特徴を明らかにして早期診断、早期治療に役立てるため、当科で経験した硬膜内脊髄転移9症例の臨床像、特に背景因子や治療経過などについて詳細な検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

1999年4月から2002年3月までに当科に入院した原発性肺癌患者333名のうち、神経症状を呈し全脊髄造影MRI検査で硬膜内脊髄転移と臨床診断し得た9症例を対象とした。椎骨転移による脊髄の圧迫及び直接浸潤例は硬膜外病変のため除外した。対象となった9症例の背景因子・神経症状・画像所見・治療および効果・予後について検討を行った。

## 成 績

## 1. 背景因子 (Table 1, Table 2)

対象となった9例の年齢は49歳~63歳、性別は男性7例、女性2例、組織型別では小細胞癌7例、扁平上皮癌1例<sup>7)</sup>、腺癌1例であった。3年間の肺癌入院患者のうち脊髄転移と診断された患者の割合は2.7%(333例中9例)であった。これを組織型別にみると、小細胞癌が14.3%(49例中7例)と最も高く、扁平上皮癌は2.0%(49例中1例)、腺癌は0.5%(190例中1例)であった。

〒003 0804 札幌市白石区菊水4条2丁目3 54

<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター呼吸器科

〒060 8648 札幌市北区北14条西5丁目

<sup>2)</sup>北海道大学医学部第1内科

(受付日平成17年2月16日)

Table 1 Patient Characteristics

No. of patients		9/333 ( 2.7% )
Age ( years )	median ( range )	56 ( 49 - 63 )
Sex	male/female	7/2
Histologic type		
small cell carcinoma		7/49 ( 14.3% )
adenocarcinoma		1/49 ( 0.5% )
squamous cell carcinoma		1/190 ( 2.0% )
Brain metastasis	yes/no	8/1
Prior brain irradiation	yes/no	9/0
Interval from brain irradiation to spinal cord metastasis ( days )	median ( range )	183 ( 116 - 708 )

Table 2 Backgrounds of patients with spinal cord metastasis

Case	Age ( year )	Sex	Histologic type	Other sites of metastases	Brain irradiation	Interval from brain irradiation to spinal cord metastases ( days )
1	57	M	small cell ca.	brain	WBI	708
2	49	M	small cell ca.	none	PCI	210
3	63	M	small cell ca.	brain, bone, liver, adrenal	WBI	172
4	56	F	adenocarcinoma	brain	WBI	105
5	56	M	small cell ca.	brain, liver, choroid	WBI + SRS	225
6	54	M	squamous cell ca.	brain, adrenal	SRS + WBI	135
7	59	M	small cell ca.	brain, liver, adrenal	WBI	364
8	53	F	small cell ca.	brain, pancreas, adrenal	WBI	183
9	56	M	small cell ca.	brain, pancreas, adrenal	WBI	116

WBI: whole brain irradiation PCI: prophylactic cranial irradiation SRS: stereotactic radiosurgery



Fig. 1 Evaluation of spinal cord metastasis with MRI.

Post contrast sagittal spin-echo ( SE ) T1-weighted image shows

A ) an intramedullary homogeneous nodule in the lumbar enlargement.

B ) thin enhancement of the dura and multiple small nodules involving the extramedullary space.

脊髄転移の診断時に認められた他部位の転移は脳転移が8例で最も多く、いずれも脊髄転移より先行していた。9例全例が脳照射の施行後で、その内訳は全脳照射単独

が5例、定位脳照射単独が1例、両者の重複が2例、予防的全頭蓋照射単独が1例である。脳転移のない1例は予防的全頭蓋照射例であった。脳転移の診断から脊髄転移の診断までの間隔は124日~761日(中央値182日)、脳照射開始から脊髄転移診断までの間隔は105日~708日(中央値183日)であった。なお脳転移を合併し脳照射を受けた8例のうち7例は、脊髄転移の診断時に行われた脳MRI検査で照射後の脳転移の再発を認めなかった。また脳MRI検査上、髄膜癌症の所見は全例で認めなかった。

## 2. 症状 ( Table 3 )

脊髄転移の初発症状は下肢筋力低下・麻痺が5例、下肢痛及び腰痛が各1例、下肢表在感覚の低下が1例、膀胱直腸障害が1例であった。9例中7例において各神経症状がほぼ全て揃うまでの期間は2週間前後であった。しかし、下肢痛ないし腰痛が初発症状であった2例では、疼痛のみが5~7週間持続し、他の神経症状の出現が遅れたため確定診断までに時間を要した。

## 3. 画像診断 ( Table 3 , Fig. 1 )

脊髄MRI上、転移巣はガドリニウム造影後のT1強調脂肪抑制像で明瞭に描出された。9例中7例は脊髄内に内部均一な楕円形の結節影を認め、髄内転移と診断した。転移巣の個数については単発が2例、複数が5例で

Table 3 Symptoms and MRI findings in patients with spinal cord metastasis

Case	Initial symptom	Intradural localization	Number of lesions	Level of corresponding vertebral bodies
1	numbness of lower extremities	extramedullary	multiple	thoracic to sacral
2	weakness of lower extremities	intramedullary	1	Th12
3	weakness of lower extremities	intramedullary	1	Th12
4	pain of lower extremities	extramedullary	multiple	thoracic to lumbar
5	weakness of lower extremities	intramedullary	multiple	cervical to thoracic
6	lower back pain	intramedullary	2	Th12, L1
7	bladder and bowel dysfunction	intramedullary	2	Th7, Th11
8	weakness of lower extremities	intramedullary	multiple	thoracic to lumbar
9	weakness of lower extremities	intramedullary	2	Th2, Th12

Table 4 Treatment and outcome in patients with spinal cord metastasis

Case	Interval from onset to spinal irradiation (days)	Dose of irradiation	Concurrent chemotherapy	Improvement of symptoms	Response by MRI	Survival after spinal irradiation (days)
1	8	36Gy/12fr	AMR	complete	CR	391
2	16	36Gy/12fr	none	complete	CR	815 +
3	12	36Gy/12fr	none	none	NE	56
4	34	39Gy/13fr	none	none	NE	37
5	22	36Gy/12fr	CBDCA + CPT11	none	NE	181
6	51	36Gy/12fr	CDDP + CPT11	incomplete	PR	95
7	6	35Gy/11fr	none	none	NE	95
8	13	32Gy/8fr	CBDCA + VP16	none	NE	126
9	8	28Gy/7fr	none	incomplete	PR	99

AMR: amrubicin CBDCA: carboplatin CPT11: irinotecan CDDP: cisplatin VP16: etoposide CR: complete response PR: partial response NE: not evaluable (because post-treatment MRI was not performed.)

あった。残りの2例は、硬膜の増強像や髄外の多発小結節影を広範に認め、硬膜内髄外転移と診断した。脊椎椎体レベルでの脊髄転移の高位（重複可）は頸椎レベルが1例、胸椎レベルが9例、腰椎レベルが4例、仙椎レベルが1例であった。また全例において胸椎下端レベルに相当する腰膨大部に病変を認めた。

#### 4. 治療と予後 (Table 4)

9例全例に脊髄照射を施行し、4例に化学療法を併用した。神経症状の出現から照射開始までの間隔は6~51日（中央値13日）であった。1回線量3~4Gyで総線量28~39Gyの照射を行った。治療により神経症状が完全に回復した症例が2例あり、MRI画像上も転移巣は消失した。症状の軽減を認めた症例は2例あり、MRI画像上でも転移巣はPR相当の縮小を認めた。残り5例は神経症状の改善を認めず、治療後の脊髄MRI検査は行っていない。

脊髄転移が画像上消失した2例は、ともに小細胞癌であるが、治療後295日及び390日で同一部位に局所再発を認めたため、早期に化学療法単独の治療を開始した。1例は一時的な神経症状の軽減を認めたが照射開始から

391日で原病死した。もう1例は長期にわたる症状寛解を得、2年2カ月経過後の現在も生存中である。照射により脊髄転移の縮小を認めた2例については、50日及び61日の追跡期間内では神経症状の増悪を認めず、照射開始後95日及び99日で死亡した。残り5例は脊髄照射開始から37日~181日で原病死した。

## 考 察

転移性脊髄腫瘍のほとんどは悪性腫瘍の椎骨転移からの直接浸潤を原因とする硬膜外転移であり、硬膜内転移は稀とされている。脊髄の硬膜内転移は実質内病変である髄内転移と、髄膜病変である髄外転移に分けられるが、髄膜病変が実質内に浸潤する例や両者の併存例が少なからず認められ、それらは髄内転移に含めて検討されてきた。髄内転移の頻度は悪性腫瘍剖検例の0.9%~2.1%と報告されており<sup>1,2)</sup>、その原発腫瘍は肺癌が最も多く全体の約半数を占め<sup>1,3,5)</sup>、また肺癌の組織型は約半数が小細胞癌である<sup>2,5)</sup>。Okamotoら<sup>6)</sup>による原発性肺癌剖検例1,215例の検討では、硬膜内転移の合併を17例(1.4%)に認め、そのうち9例は小細胞癌であった。臨床例にお

ける髄内転移の頻度については、1980年代の報告<sup>8)</sup>では小細胞肺癌患者の0.7%、また最近の報告<sup>9)</sup>では非小細胞肺癌患者の1.8%に合併を認めている。一方、髄外転移は一般には髄膜癌症の部分病態として捉えられるため、画像診断領域を除いては脊髄転移の一病型として独立して検討されることはなかった。今回の髄外転移症例は、いずれも髄膜癌症の画像所見が脊髄に局限しているだけでなく髄内転移症例と同様の症状経過を示しており、脊髄転移としてまとめることは妥当と思われる。

脊髄への転移経路としては、硬膜外転移からの直接浸潤、脳脊髄液腔を介した播種、動脈を介した血行性転移、椎骨静脈叢を介した逆行性播種などが挙げられる<sup>2)-4)</sup>。硬膜内髄外転移では髄膜癌症の合併が多いため脳脊髄液腔を介した播種が主な経路であると考えられており、髄内転移では脳転移や肺転移を高率に合併することから血行性転移が主に示唆されている。硬膜外病変を除外した今回の検討では脳脊髄液検査を必ずしも行っていないが、髄内転移症例については脳と脊髄に髄膜癌症の画像所見は認められず、血行性転移の可能性が高いと考えられる。髄外転移症例では照射後の脳に髄膜癌症の画像所見を認めないが脊髄の病変は広範であり、脳脊髄液腔を介した播種の可能性が考慮される。

今回我々は、脊髄転移症例の背景因子ないし発症までの臨床経過に特に着目して検討を行った。その結果、脊髄転移は小細胞癌に多く、脳転移が先行し、脳照射がすぐに行われ、脳照射から脊髄転移までの期間は中央値6カ月で比較的長期間である、などの特徴が認められた。

非小細胞癌に比べて脳転移を来たす頻度の高い小細胞癌は、脊髄転移の頻度についても剖検例の検討で4.7%~4.9%であり非小細胞癌より数倍高い<sup>2,3)</sup>。本研究における小細胞癌の脊髄転移合併率は臨床例の検討にもかかわらずさらに高く、次に述べる Holoye ら<sup>10)</sup>の報告と同様に10%を超えていた。

脊髄転移症例に脳転移の合併が多いことは一般的傾向とされている。しかし、臨床的により重要と考えられる脳転移との時間的關係や脳照射との関連性について検討した報告は極めて少ない。Schiff ら<sup>11)</sup>は悪性腫瘍の髄内転移患者35例中23例に脳転移を認め、髄内転移との時間的關係については脳転移先行例が13例、同時診断例が9例、髄内転移先行例が1例であった。また脳転移のない症例のうち2例は予防的頭蓋照射を受けていた。脳転移の頻度が高い小細胞癌の場合は、脳転移が先行する傾向がさらに強いものと推測される。

一方、MRI検査が登場する以前の報告であるが、Holoye ら<sup>10)</sup>は化学療法と全脳照射の同時併用後に胸部照射を行った小細胞肺癌患者50例中6例(12%)に脊髄転移を認めた。このうち5例は治療開始時に脳転移の

ない症例である。6例とも完全ないし部分奏功から26週~51週後に脊髄に初再発を来した。また小細胞癌の本邦報告例の多く<sup>12)-16)</sup>においても脊髄転移は治療のないし予防的脳照射から4~6カ月後に発症している。このように、小細胞癌の脊髄転移は全身の病変がある程度制御された上で脳照射から比較的長期間の後に発症するケースが多い。したがって、潜在的なものも含めて脳転移が照射により抑制され、さらにある程度生存し得た場合に、照射野外である脊髄に転移が出現するリスクが高まる可能性があると考えられる。

脊髄転移は発症後比較的急速に進行するケースが多く、神経症状が全て揃うのに要する期間は、22%が1週間以内、49%が1週間~1カ月以内、24%が1カ月~6カ月以内との報告<sup>5)</sup>があり、本研究結果と一致する。脊髄横断麻痺の症状改善を期待するには早期診断が最も重要である。しかし、脊髄転移は発症頻度が低い上に症状の多くが非特異的であり、さらに進行肺癌患者では脳転移や骨転移、鎮痛薬の使用、抗癌剤の副作用、全身状態不良などの要因が混在するため、その可能性を念頭においていない限り早期診断は必ずしも容易でない。したがって、下肢の神経症状や原因不明の疼痛などを認める場合には、脊髄転移の可能性を積極的に疑って検査を進める必要がある。

脊髄転移の正確かつ迅速な診断に最も有用な検査は造影MRIであり、転移のタイプや分布だけでなく、椎骨転移の状況も同時に把握することができる。転移病変はガドリニウム造影後のT1強調像で明瞭な増強効果を示し、髄内転移は内部均一な結節影ないし輪状影<sup>18)</sup>、硬膜内髄外転移は髄外の多発小結節影や硬膜の増強像<sup>19)</sup>として認められる。転移部位については一定の見解はないが、今回の検討で好発部位であった腰髄や馬尾に多いとする報告<sup>3,30)</sup>もある。

脊髄転移の治療は、放射線治療、化学療法、外科手術のいずれか、もしくは併用で行われてきた。治療に関する前向きな研究はないが、放射線治療が最も有効と考えられており<sup>5,9,30)</sup>、本邦でも放射線治療により症状の改善を認めた肺癌症例が報告されている<sup>15)-17)</sup>。しかし、発症早期に照射を開始しない限り神経症状の改善効果は低い上に、全身状態の急速な悪化により治療の機を逸する場合も少なくない。また、化学療法に関しては、今回の検討で脊髄転移巣の照射後再発を来した小細胞癌の2例のように、早期診断が可能であれば、感受性のある化学療法によっても症状改善効果が得られる<sup>12,33)</sup>可能性がある。

脊髄転移発症後の生存期間は時代の推移と共に延長傾向が認められる。1980年代の報告<sup>5)</sup>では髄内転移患者の過半数は発症後4週間以内に死亡し、6カ月以上生存し

た症例は10%に満たなかったが、1990年代の報告<sup>11)</sup>では6カ月以上生存した症例の割合は25%を超えていた。さらに非小細胞肺癌の髄内転移に関する最近の報告<sup>9)</sup>では7例中5例が発症後6カ月以上生存しており、我々の症例も3例が6カ月以上、そのうち2例は1年以上と2年以上の生存であった。

患者のQOLを著しく悪化させる可能性の高い脊髄転移は、進行肺癌患者の生存期間が延長しつつある現在、より重視すべき病態であると認識する必要がある。神経症状の進行と固定化を回避するための有効な方法は早期の診断と治療以外にはない。今回の検討の結果から、発症のリスクが高いことが予想される脳転移ないし脳照射後の小細胞癌患者に対しては、脊髄転移が発症する可能性を念頭におきながら積極的にMRI検査を行うことが必要であろう。

## 文 献

- 1) Chason JL, Walker FB, Landers JW, et al: Metastatic Carcinoma in the central nervous system and dorsal ganglia. *Cancer* 1963; 16: 781-787.
- 2) Costigan DA, Winkelman MD, Chernik NL, et al: Intramedullary spinal cord metastasis. *J Neurosurg* 1985; 62: 227-233.
- 3) Edelson RN, Deck MD, Posner JB: Intramedullary spinal cord metastases. Clinical and radiographic findings in nine cases. *Neurology* 1972; 22: 1222-1231.
- 4) Jellinger K, Kothbauer P, Sunder-Plassmann E, et al: Intramedullary spinal cord metastases. *J Neurol* 1979; 220: 31-41.
- 5) Grem JL, Burgess J, Trump DL, et al: Clinical features and natural history of intramedullary spinal cord metastasis. *Cancer* 1985; 56: 2305-2314.
- 6) Okamoto H, Shinkai T, Matsuno Y, et al: Intradural parenchymal involvement in the spinal subarachnoid space associated with primary lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 2583-2588.
- 7) 石橋陽子, 得地令郎, 蒲池匡文, 他: 生前に脊髄転移を診断し得た非小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 943-946.
- 8) Murphy KC, Feld R, Evans WK, et al: Intramedullary spinal cord metastases from small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1983; 1: 99-106.
- 9) Potti A, Abdel-Raheem M, Levitt R, et al: Intramedullary spinal cord metastases (ISCM) and non-small cell lung carcinoma (NSCLC): clinical patterns, diagnosis and therapeutic considerations. *Lung Cancer* 2001; 31: 319-323.
- 10) Holoye P, Libnoch J, Cox J, et al: Spinal cord metastasis in small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 349-356.
- 11) Schiff D, O'Neill BP: Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology* 1996; 47: 906-912.
- 12) 吉田良昌, 水島 豊, 佐々和彦: 生前に脊髄内転移を診断し得た肺小細胞癌の1例. *肺癌* 1995; 35: 203-207.
- 13) 高次寛治, 小牟田清, 保仙直毅, 他: 耳下腺転移にて発見され, 経過中に下垂体, 脊髄に転移を来した肺小細胞癌の1症例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 246-250.
- 14) 田嶋政治, 大野暢宏, 野口哲男, 他: 下肢の脱力, 膀胱直腸障害が急速に進行し腰椎MRIにて肺癌の脊髄内転移と診断された2症例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 320-323.
- 15) Fujimoto N, Hiraki A, Ueoka H, et al: Intramedullary spinal cord recurrence after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for limited-disease small cell lung cancer. *Lung cancer* 2000; 30: 145-148.
- 16) 門前芳夫: 脊髄髄内転移2例に対する放射線治療. *臨床放射線* 2001; 46: 7848-7851.
- 17) 和田裕雄, 家城隆次, 太田智裕, 他: 肺腺癌の経過中に脊髄髄内転移によるBrown-Sequard症候群を合併した1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 590-594.
- 18) Crasto S, Duca S, Davini O, et al: MRI diagnosis of intramedullary metastasis from extra-CNS tumors. *Eur Radiol* 1997; 7: 732-736.
- 19) Frey I, Le Breton C, Lefkopoulou A, et al: Intradural extramedullary spinal canal secondary neoplasms: MR findings in 30 patients. *Eur Radiol* 1998; 8: 1187-1192.

## Abstract

## Clinical features of intradural spinal cord metastases in primary lung cancer

Megumi Nakadate<sup>1,2)</sup>, Masao Harada<sup>1)</sup> and Hiroshi Isobe<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center<sup>2)</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

We retrospectively investigated the clinical features of 9 consecutive cases of intradural spinal cord metastasis from primary lung cancer treated at our hospital between April 1999 and March 2002. During those three years, spinal cord metastasis was diagnosed in seven of 49 ( 14.3% ) cases with small cell carcinoma and only two of 284 ( 0.7% ) cases with non-small cell carcinoma. Eight of the 9 cases had concomitant brain metastasis that preceded spinal cord metastasis and had received brain irradiation. The other patient without brain metastasis had also received prophylactic cranial irradiation. The interval from brain irradiation to the diagnosis of spinal cord metastasis ranged from 116 to 708 days ( median 183 days ) The most common initial symptom was muscle weakness of the lower extremities in five cases. Seven of the patients rapidly developed transverse myelopathy within two weeks. Magnetic resonance imaging ( MRI ) with contrast enhancement demonstrated intramedullary tumors in seven cases and intradural extramedullary tumors in two cases. Spinal cord metastasis was often multifocal, and in each case lumbar enlargement was commonly involved. Radiation therapy with or without concurrent chemotherapy produced both neurologic improvement and a tumor response shown on MRI in 4 patients. Heightened awareness of the increasing incidence and background risk factors of this unusual complication could lead to earlier diagnosis and more effective treatment for neurologic palliation.