

●原 著

肺癌における癌性髄膜炎の検討

須藤 淳子 本村 泰雄 栗本 太嗣
 駒形 浩史 酒井 洋 米田 修一

要旨：2001年1月～2005年3月までに当センターに入院した原発性肺癌1,548例のうち、髄液細胞診あるいは造影脳・脊髄MRI所見で癌性髄膜炎と診断された37例を対象にレトロスペクティブな臨床検討を行った。組織型は腺癌が70%で最も多く、髄液細胞診陽性率は71%であった。肺癌診断から癌性髄膜炎診断までの期間は-2日～8年(中央値407日)で、髄膜炎診断からの生存期間は10～392日(中央値106日)であった。癌性髄膜炎の治療は患者の全身状態や原発巣の制御状態に応じて決定し、放射線治療、全身化学療法、補助療法が組み合わされた。髄膜炎発症後の化学療法では gefitinib が多く用いられ、投与例の60%に病勢の安定を認め、うち1例(腺癌)は1年以上の長期生存が得られた。今後、癌性髄膜炎患者におけるQOLの向上や生存期間の延長を目指して、gefitinibを含め確立された治療を求めて更なる研究が行われるべきである。

キーワード：肺癌, 癌性髄膜炎, ゲフィチニブ, MRI

Lung cancer, Meningeal carcinomatosis, Gefitinib, MRI

緒 言

肺癌は悪性腫瘍の中でも脳転移を来す頻度が高いことが知られている。肺癌の全臨床経過における脳転移の頻度は20.6%¹⁾と高頻度だが、癌性髄膜炎の発生頻度は約1.4%で比較的少ないとされている²⁾。しかし近年、肺癌に対する集学的治療の進歩による生存期間の延長や、画像診断の発達の結果により癌性髄膜炎を診断する機会が増えてきている^{3,4)}。癌性髄膜炎は多彩な神経症状を呈し、しばしば診断に難渋することがある。診断の遅れにより performance status (PS) が更に悪化し、積極的治療が困難となったり、神経症状が不可逆的となる症例も認められる。予後に関しては無治療で4～6週、治療例でも2～3カ月と非常に不良であり^{5,6)}、早急な診断および治療法の確立が望まれている。今回、我々は肺癌における癌性髄膜炎の臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

2001年1月から2005年3月までに埼玉県立がんセンターに入院した原発性肺癌患者1,548例のうち髄液細胞診または画像所見で癌性髄膜炎と診断された37例を対象に、患者背景、検査所見(髄液細胞診、髄液所見、画

像所見)、初発症状、髄膜炎に対する治療、予後についてレトロスペクティブに検討した。尚、脳あるいは脊髄MRIで大脳の脳溝および脳槽のびまん性造影や小脳の表面造影、クモ膜下腔や脳室内の造影結節、脳室壁の異常造影、腫瘍による閉塞を伴わない脳室拡大、脊髄のくも膜下腔造影のどれかひとつでも認めたものを画像上髄膜炎と診断した。生存率はKaplan-Meier法にて算出し、有意差検定にはMann-Whitney U検定、log-rank法を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

癌性髄膜炎の臨床像と診断

2001年1月から2005年3月までに当院に入院した原発性肺癌患者数は1,548例で、このうち、癌性髄膜炎と診断されたものは37例あり、その合併頻度は2.4%であった。患者背景をTable 1に示す。病期に関しては手術を施行したものは病理病期、未施行のものは臨床病期を用いた。癌性髄膜炎と診断された37例の性別は男性26例、女性11例で、年齢は29～78歳(中央値62歳)であった。組織型では腺癌が26例(70%)と最も多かった。

髄膜炎発症前に脳転移に対し脳照射を行っていたものは5例(全脳照射4例、局所脳照射1例)あり、予防的全脳照射(PCI)は小細胞癌の1例で施行されていた。

髄膜炎の初発症状では頭痛や嘔気、精神症状、失調などの脳症状が28例(75.6%)と最も多く、次いで複視

Table 1 Patient characteristics and incidence of meningeal carcinomatosis (MC)

	Total	MC
male/female	1,158/390	26/11
* satge I	321 (22.3%)	2 (5.4%)
II	100 (7%)	1 (2.7%)
III	491 (34.1%)	15 (40.5%)
IV	526 (36.6%)	19 (51.4%)
stage unknown	110	
adeno	865 (55.9%)	26 (70.3%)
squamous	356 (23.0%)	3 (8.1%)
large	25 (1.6%)	1 (2.7%)
small	206 (13.3%)	6 (16.2%)
others	96 (6.2%)	1 (2.7%)
total	1,548	37

* staging at the time of diagnosis of lung cancer

や聴力低下、顔面知覚障害といった脳神経症状を8例(21.6%)に認め、このうち2例では複数の脳神経が障害されていた。下肢の脱力やしびれ、膀胱直腸障害といった脊髄症状も8例(21.6%)に認められた。また、食欲不振といった非典型的な症状を呈する例も1例認めた。髄膜炎症状が肺癌発見の契機となったものは3例であった。

髄液所見をTable 2に示す。髄液細胞診は37例全例に施行された。髄液細胞診陽性28例中、初回の腰椎穿刺で陽性となったものは20例(71%)で、8例は2回目以降に陽性が証明された(2回目5例、3回目3例)。細胞診陰性9例における穿刺回数は3回が1例、2回が1例で残りは1回であった。細胞診の陽性率は腺癌で高い(88%)傾向を認めた。細胞診陽性例は陰性例に比べ、有意に髄液中の細胞数が多く($p=0.014$)、蛋白も高い傾向にあった($p=0.185$)。髄液中のCEA値は髄液細胞診陽性腺癌では21例中15例(71%)、細胞診陰性腺癌では2例中1例(50%)で10ng/ml以上であった。血清CEA値が正常で髄液CEA値のみ上昇していたものは2例であった。尚、今回の検討では髄液細胞診陽性例と陰性例で予後の差は認めなかった(生存期間中央値:陽性例109日、陰性例102日)。

画像検査は37例全例に造影脳MRIおよび造影脊髄MRIを施行した。大脳の脳溝および脳槽のびまん性造影や小脳の表面造影がそれぞれ18例(48.6%)で認められ、また脊髄のくも膜下腔造影も16例(43.2%)に認めた。脊髄病変を認めたものでは半数に馬尾の部分に病変が存在していた。その他の癌性髄膜炎の所見としてクモ膜下腔や脳室内の造影結節(10例)、脳室拡大(10例)、脳室壁の異常造影(4例)を認めた。脳実質転移合併は28例(75.6%)であった。

癌性髄膜炎37例における肺癌診断から髄膜炎診断までの期間は、-2日(髄膜炎診断が肺癌診断よりも先行)~8年(中央値407日)であった。髄膜炎症状出現から髄膜炎診断までの期間は2~112日(中央値18日)、髄膜炎診断から死亡までの期間は10~392日(中央値106日)であった。

治療と予後

組織型別による癌性髄膜炎の治療内容および治療開始時のPSをTable 3に示す。癌性髄膜炎の治療方法は患者の全身状態や原発巣の制御状態に応じて決定した。放射線治療を行ったものは25例で、8例が全脳全脊髄照射、17例が全脳照射である。全身化学療法を行ったものは13例(照射併用9例)で、内容はgefitinib10例、CDDP+VNR1例、CDDP+CPT1例、CDDP+NGT1例であった。BSC(best supportive care)は8例であった。これらの治療と併用で外科的にシャント術など髄液のドレナージを行ったものは7例であった。

髄膜炎治療開始時のPSをみると、全脳全脊髄照射例では全例PS1,2であった。治療に反応して明らかにPSが改善したものは3例(8%)で、そのうち2例は全脳全脊髄照射を施行していた。残りはほぼ同様のPSかあるいは病状の進行に伴いPSが悪化していった。外科的に髄液のドレナージを行った7例のうち、明らかにPSが改善したものは1例のみであった。残り6例では頭痛や嘔吐など脳圧亢進症状の症状緩和には2例で有効であったが、神経症状の改善にはつながらず、結果としてPSは同様であった。

髄膜炎診断からの治療法別生存曲線をFig.1に示す。全脳全脊髄照射群の生存期間中央値は169日(61~298日)で、BSC群(生存期間中央値31日)と比べて生存期間は有意に長かった($p=0.02$)。尚、髄膜炎診断後にgefitinibの投与を行った患者群の生存期間中央値は169日(49~392日)であった。髄膜炎に対する化学療法の効果判定は困難であるが、4週以上MRI画像・神経障害の増悪を認めない場合を安定とすると、gefitinib投与を行った10例中6例(60%)に病勢の安定を認め、その6例の生存期間中央値は235日(49~392日)であった。ただし、これには放射線と併用した症例も2例含まれる。Gefitinib単独治療でMRI上、小脳表面や橋周囲の造影が消失した症例を1例認め、この症例では髄膜炎診断からの生存期間が392日と37例中最長であり、gefitinibが髄膜炎に対して奏効したと考える。

考 察

癌性髄膜炎は、腫瘍細胞が脳脊髄のくも膜やくも膜下腔へ転移することにより発症し、固形腫瘍の1~5%で起こると報告されており、肺癌や乳癌、胃癌が多く、組

Table 2 CSF examinations

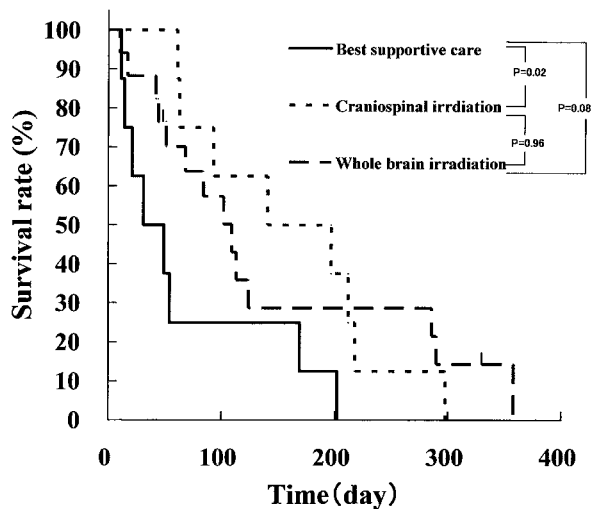
histology	cytology	positive (n = 28) *	negative (n = 9)	p-value
adeno		23	3	
squamous		2	1	
large		1	0	
small		2	4	
others		0	1	
cell count median (/mm ³)		7.3	1.3	0.014
total protein median (mg/dl)		80.0	51.5	0.185
CEA median (ng/ml)		42.2	8.4	N.D

* Twenty pts (71%) were positive for cytology at the initial lumbar examination
Data for different groups were compared using the Mann-Whitney U-test.
N.D: not determined

Table 3 The treatment of MC and performance status at the initial treatment of MC

	adeno	squamous	large	small	others	PS1	PS2	PS3	PS4
craniospinal irradiation	5		1	2		2 (2)	6 (6)		
wholebrain irradiation	12			4	1	3 (3)	10 (7)	3 (2)	1 (0)
chemotherapy alone	4						3	1	
best supportive care	5	3				1	3	3	1

MC: meningeal carcinomatosis, PS: Performance status
() No. of patients who have completed therapy



There was a significant difference in the survival among craniospinal irradiation vs best supportive care.

Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of overall survival from the diagnosis of MC, according to the treatment

織型は腺癌が多いとされている^{6)~9)}. 今回の検討でも発生率は2.4%で腺癌が多く、過去の報告と同様であった. 癌細胞がクモ膜下腔に入ると、髄液の流れに乗り、多発的に播種していく. 特に脳底部や脊髄背側の表面(とり

わけ馬尾が多い)に病巣を作りやすい⁹⁾¹⁰⁾. クモ膜下腔に入る機序としては1) 血行性, 2) 近傍の腫瘍から直接浸潤, 3) 神経周囲や血管周囲腔に沿って癌細胞が求心性に遊走してくる, などが考えられている⁵⁾⁸⁾.

癌性髄膜炎の症状については病巣部位により、脳、脳神経、脊髄のカテゴリーに分けられるが、初発症状が食欲不振など非典型的な症状を呈する例もあり、このような場合は症状の増悪や化学療法の副作用と鑑別困難なこともあり注意を要する. 神経症状は不可逆的なことが多いため、多彩な神経症状を認めた時には積極的に癌性髄膜炎を疑って精査を行い治療が遅れないようにすべきである.

癌性髄膜炎の診断において髄液細胞診は重要な位置を占めており、通常腰椎穿刺が行われる. 髄液細胞診の特異度はMRIの77%に比べて100%であるが¹¹⁾、陽性率は必ずしも高いわけではなく、1回の穿刺での髄液細胞診陽性率は50~60%と言われている¹²⁾. 2回目では80%近くまで上昇するため、少なくとも2回以上の穿刺を推奨する報告もある⁷⁾¹²⁾. しかし、症状を有する患者では検査の侵襲により腰椎穿刺を繰り返し施行できない場合が多く、腰椎穿刺が禁忌である場合などを含め、偽陰性となる場合もあるので注意が必要である. 髄液所見では細胞診陽性例は陰性例よりも細胞数や蛋白、CEAが高い傾向にあった. 髄液中のCEAにおいては感度31%、

特異度 90% との報告があり¹³⁾, 血清 CEA が上昇している腺癌患者では有用な検査項目のひとつである. 非侵襲的な検査としては MRI や CT が行われている. 画像診断の発達に伴い, 髄液細胞診で確定診断が得られなくても, 臨床症状に加え, 画像所見で診断されることも多くなっている. かつては造影 CT で診断されてきたが, 造影 MRI は CT よりも感度が高いため頻用されるようになった¹⁴⁾. 癌性髄膜炎が疑われる場合には脊髄にも病変が及んでいる可能性があるため, 脊髄造影 MRI も併せて行うべきである.

癌性髄膜炎の治療としては, 放射線, 抗癌剤の髄腔内注入, 抗癌剤の全身投与が試みられている. 転移による局所症状の改善を含め癌性髄膜炎における腫瘍の進展部位を考慮し, 抗癌剤が移行しにくい部位への治療を確実にするという観点から我々の施設では PS が良好で他病変が安定していれば全脳全脊髄照射を施行している. 全脳全脊髄照射は放射性食道炎や放射性腸炎, 骨髄抑制の発生頻度が高く, また, 体力の消耗も伴うため, 全身状態が良好な症例に限られる. 今回, 全脳全脊髄照射の症例では PS が 1, 2 ということもあり重篤な副作用の出現はなく全例で予定線量遂行でき, 2 例 (25%) に PS の改善を認めている. 全脳全脊髄照射を行うことができた例は行わなかった例に比べて生存期間が長い傾向を認めたが, レトロスペクティブな検討であり, PS や髄膜炎以外の他病変も予後因子として関わってくるので照射の意義は明らかにできなかった.

抗癌剤の髄腔内注入ではしばしば methotrexate, thiothepa, ara-C が使われるが, いずれの薬剤も非小細胞肺癌に対しては効果を持たない. また, 肺癌などの固形癌に対しては信頼度の高いエビデンスに乏しく, 白質脳症や感染といった合併症も報告されていることから小細胞肺癌も含め, 当院では抗癌剤の髄腔内注入を行っていない. 全身化学療法に関しては, cytotoxic な薬剤は PS 不良例への使用は困難である. 一方, 分子標的薬である gefitinib は骨髄抑制や消化器毒性の発生率が少なく, PS が低下していても投与可能であることが多く¹⁵⁾, 脳転移に対して著効例が報告されている^{16)~19)}. 今回の検討でも, gefitinib による病勢安定率は 60% で, 1 例は髄膜炎診断からの生存期間が 392 日と著効を認めている. 抗癌剤は血液脳関門のため中枢神経へ移行しにくいとされているが gefitinib が脳転移に著効した理由について, gefitinib は通常血液脳関門を通過できないが, 中枢神経系の macroscopic な転移がある症例ではすでに血液脳関門が破綻しており, gefitinib が移行できるという仮定がなされている²⁰⁾. Gefitinib は今後腺癌患者における癌性髄膜炎の新たな治療法のひとつとなる可能性があり, 更なる検討を要するものと考えられる.

水頭症を生じた場合, 外科的ドレナージは頭痛や嘔気といった脳圧亢進症状を緩和させるという点で QOL の向上には有用であり, 患者の状態によっては考慮すべき治療法である. 全身状態が不良な症例ではステロイドやグリセオールといった脳圧降下剤投与のみで緩和治療を行う場合が多く, 腫瘍の進展範囲や患者の全身状態に応じて各治療を選択するべきである.

癌性髄膜炎の治療の目的は, 神経症状の改善や安定化による生存期間の延長である. しかし, 髄膜炎の治療の評価は, 治療の反応の評価が困難なこと, 患者の多くは全身病であることから困難となっている. 今回の検討では, 治療により明らかに PS が改善した症例は 37 例中 3 例のみであった. 大部分は神経症状が固定化されたために PS が改善しなかった, あるいは治療にも関わらず増悪していき PS が悪化していったと考えられる.

肺癌における癌性髄膜炎は予後不良であり, 確立された治療方法はまだない. 治療にあたっては, 患者の全身状態で治療内容が決まることが多く PS が低下していると積極的な治療が困難となる. 神経症状が固定化されたり PS が低下しないうちに早期診断, 早期治療を行うことが望まれ, 今後, QOL の向上や生存期間の延長を目指して gefitinib を含め確立された治療を求めて更なる研究が行われるべきである.

謝辞: 本研究にあたりご助言賜りました, 埼玉県立がんセンター脳神経外科早瀬宣昭先生, 楳本清史先生, 卯木次郎先生に深謝申し上げます.

引用文献

- 1) 酒井 洋, 米田修一, 砂倉瑞良, 他. 原発性肺癌脳転移例の予後因子解析と長期生存例の検討. 肺癌 1995; 35: 407—415.
- 2) 木村一博, 酒井 洋, 住本秀敏, 他. 肺癌の癌性髄膜炎症合併例の検討. 肺癌 1996; 36: 879—883.
- 3) Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma; Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. Cancer 1979; 44: 1885—1893.
- 4) Shapiro WR, Posner JB, Yukitake Y, et al. Treatment of meningeal neoplasms. Cancer Treat Rep 1977; 61: 733—743.
- 5) Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal Carcinomatosis. Cancer Treat Rev 1999; 25: 103—119.
- 6) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. Experience with 90 patients. Cancer 1982; 49: 759—772.
- 7) Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. Arch Neurol 1974; 30:

- 138—143.
- 8) Gonzalez-Vitale J, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976 ; 37 : 2906—2911.
 - 9) Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 16—17.
 - 10) Boyle R, Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour. A clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J* 1980 ; 56 : 149—158.
 - 11) Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastasis. *Neurol Clin* 2003 ; 21 : 25—66.
 - 12) Glants MJ, Cole BF, Glants LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998 ; 82 : 733—739.
 - 13) Twijnstra A, Nooyen WJ, van Zanten AP, et al. Cerebrospinal fluid carcinoembryonic antigen in patients with metastatic and nonmetastatic neurological diseases. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 269—272.
 - 14) Chamberlain M, Sandy A, Press G. Leptomeningeal metastasis. A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990 ; 40 : 435—438.
 - 15) Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H, et al. Dramatic effect of ZD1839 (Iressa) in a patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2003 ; 40 : 73—76.
 - 16) Cappuzo F, Ardizzoni A, Soto-pParra H, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003 ; 41 : 227—231.
 - 17) Poon AN, Ho SS, Yeo W, et al. Brain metastasis responding to gefitinib alone. *Oncology* 2004 ; 67 : 174—178.
 - 18) Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, et al. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 129—138.
 - 19) Villano JL, Mauer AM, Vokes EE. A case study documenting the anticancer activity of ZD1839 (Iressa) in the brain. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 656—658.
 - 20) Min Kyoung Kim, Kyoung Hee Lee, Jae Kyo Lee, et al. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 265—269.

Abstract

Meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer

Junko Sudo, Yasuo Honmura, Futoshi Kurimoto, Hiroshi Komagata,
Hiroshi Sakai and Shuichi Yoneda

Department of Respiratory Disease, Saitama Cancer Center

Of the 1548 patients with primary lung cancer who were admitted to our hospital from January 2001 through March 2005, 37 in whom meningeal carcinomatosis was diagnosed on cytologic examination of cerebrospinal fluid or magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord were studied retrospectively. The most common histologic type was adenocarcinoma, diagnosed in 70% of those patients. The results of cytologic examination of cerebrospinal fluid were positive in 71%. The time from the date of diagnosis of lung cancer to the date of diagnosis of meningeal carcinomatosis ranged from -2 days to 8 years (median, 407 days). Survival from the date of diagnosis of meningeal carcinomatosis ranged from 10 to 392 days (median, 106 days). Treatment for meningeal carcinomatosis was decided on the basis of the patient's general condition and the control status of the primary lesion. Radiotherapy, systemic chemotherapy, and palliative therapy were combined. Gefitinib was most often used for chemotherapy after the onset of meningeal carcinomatosis, and 60% of the patients given gefitinib had stable disease. One of these patients (adenocarcinoma) survived for longer than 1 year. Further investigations are needed to establish standard treatments, including the use of gefitinib, that can improve the quality of life and prolong the survival of patients with meningeal carcinomatosis.