

●症 例

挿管管理下に腫瘍生検をすることで社会復帰が可能となった壮年癌性髄膜炎の1例

村山 義明 伊志嶺朝彦 與那覇梨早
 島袋 大河 福里 夏海 玉城 和則

要旨：症例は、41歳、男性。診断未確定の癌性髄膜炎による不穏状態にあり、鎮静のうえ気管内挿管を行い、人工呼吸器下で経気管支生検を施行した。肺腺癌・上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性の診断となり、オシメルチニブ (osimertinib) の投与を行い、独歩で退院した。肺癌の中枢神経転移患者の予後は厳しいが、分子標的薬の登場により、良好な効果も報告されてきている。また、進行肺癌患者に対する気管内挿管は、適応に関して慎重に決定したいが、治療が奏効した経験を得たため、文献的考察を加え報告する。

キーワード：肺腺癌、癌性髄膜炎、気管内挿管、オシメルチニブ

Lung adenocarcinoma, Leptomeningeal carcinomatosis, Intratracheal intubation, Osimertinib

症 例

患者：41歳、男性。

主訴：異常行動、発熱、嘔吐。

既往歴：なし。

手術歴：なし。

アレルギー歴：なし。

家族歴：なし。

生活歴：喫煙 20本/日×23年間 (18~41歳)、飲酒
 ビール4本/週。

現病歴：20XX年6月27日に発熱を主訴に当院併設のクリニックを受診した。胸部CT (Fig. 1A) で右下葉に consolidation を認め、肺炎の診断となり、アモキシシリン (amoxicillin : AMPC) を処方された。その後、放射線科の読影で肺癌の可能性を指摘され、当院呼吸器内科を受診する予定となっていた。6月30日に自宅で排尿行為などの異常行動、発熱、嘔吐の症状が現れ、救急搬送となった。

入院時現症：意識レベル：Glasgow coma scale (GCS) E4V4M6。体温38.5℃ (腋窩)、脈拍106回/分、呼吸数18回/分、血圧115/89mmHg、SpO₂ 95% (大気下)。頭頸部：項部硬直を認める。瞳孔不同を認めない。呼吸音は清。心音は整、心雑音はなし。ばち指なし。

臨床経過：臨床症状および髄液検査を含む各種検査 (Table 1) より髄膜炎の診断となった。胸部CT (Fig. 1A) より右下葉肺癌、多発リンパ節転移、癌性リンパ管症、癌性胸膜炎が疑われたため、一元的に考えると癌性髄膜炎が第一鑑別であった。不穏が強く、鎮静なしに生検やMRIの撮像は困難であった。

入院時のperformance status (PS) が4であり、進行肺癌であり、当初はbest supportive careの方針にすることも考慮したが、元々PS0である壮年患者であり、良好な治療成績が報告されている分子標的薬を使用できる可能性を考慮し、積極的に精査加療を行う方針とした。気管内挿管を行うと意識レベルや呼吸状態次第で抜管困難に陥る恐れがあったため、ご家族に十分にインフォームドコンセントを行い、治療方針の同意を得た。

第2病日に気管内挿管を行い、人工呼吸器下で右B⁶aより経気管支生検を施行した。同日に頭部造影MRIを撮像した。MRI (Fig. 2A) では多発脳転移、髄膜播種、頸椎に多発骨転移を疑う所見を認めた。同日より、脳圧降下のためデキサメタゾン (dexamethasone) 16mg/日、および濃グリセリン・果糖注射液 (concentrated glycerin/fructose) 400mL/日の点滴投与を開始した。同日に髄液細胞診より腺癌の診断となり、癌性髄膜炎の診断となった。

第3病日に自覚覚醒および呼吸トライアルをクリアし抜管を行った。脳圧降下の対症療法により、意識レベルの安定化 (GCS E4V5M6) を得られ、抜管後は不穏状態になることなく経過した。

第5病日に経気管支生検で採取した組織診断で腺癌となり、各種画像検査より、cT4N3M1c (PUL, PLE, OSS, BRA), Stage IVBの診断となった (UICC-TNM第8版)。

連絡先：村山 義明

〒904-2195 沖縄県沖縄市登川610番地

中頭病院呼吸器内科

(E-mail: rcasounds@gmail.com)

(Received 30 Nov 2021 / Accepted 2 Mar 2022)

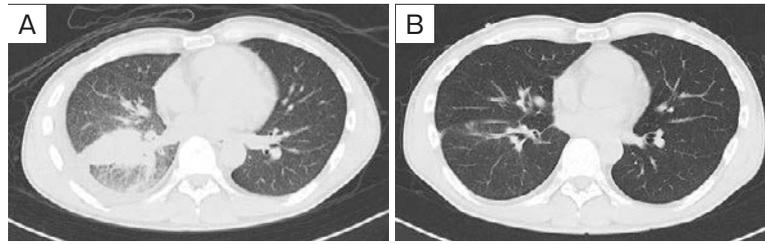


Fig.1 Chest computed tomography (CT) findings. (A) CT at the initial visit, showing consolidation in the right lower lobe and lymphangitis carcinomatosa, pleural effusion. (B) On the 91st day after initiation of osimertinib administration, the consolidation and pleural effusion had disappeared, and only ground glass opacification remained.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Coagulation	
WBC	10,180/ μ L	Alb	3.9 g/dL	PT-INR	1.13
Baso	0.3%	T-bil	0.6 mg/dL	APTT	32.2sec
Eosino	0.5%	AST	23 U/L	Cerebrospinal fluid test	
Neutro	85.1%	ALT	11 U/L	Number of cells	12/ μ L
Lymph	10.9%	ALP	750 U/L	Mono	27.8%
Mono	3.2%	LDH	292 U/L	Poly	72.2%
RBC	467×10^4 / μ L	γ -GTP	41 U/L	Protein	91.4 mg/dL
Hb	13.8 g/dL	Glucose	122 mg/dL	Glucose	41 mg/dL
Plt	26.2×10^4 / μ L	BUN	7.5 mg/dL		
Serology		Cre	0.7 mg/dL		
CRP	2.33 mg/dL	eGFR	98.7 mL/min/1.73m ²		
KL-6	5,119 U/mL	Na	142 mmol/L		
Tumor markers		K	3.5 mmol/L		
CEA	26.8 ng/mL	Cl	104 mmol/L		
CYFRA	2.2 ng/mL	Ca	9 mg/dL		
ProGRP	56.5 pg/mL	P	3.3 mg/dL		
		Mg	1.9 mg/dL		

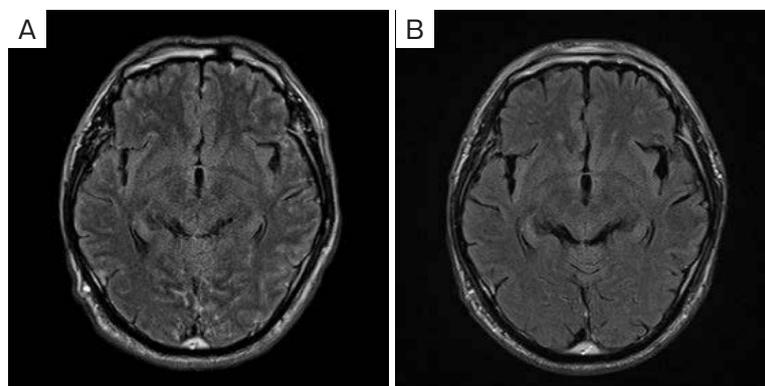


Fig.2 Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) findings. (A) MRI at the initial visit, showing multiple brain metastases and neoplastic meningitis. (B) On the 63rd day after initiation of osimertinib administration, the multiple brain metastases had disappeared.

第6病日より多発転移性脳腫瘍に対する全脳照射を開始した。合計30Gy/10frの照射を完遂した。デキサメタゾン⁹は2週間ごとに用量を漸減のうえ終了し、濃グリセリン・果糖注射液は合計7日間で投与を終了した。

第8病日に肺腺癌・上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : *EGFR*) exon19 deletion遺伝子変異陽性が判明した。同日より1次治療としてオシメルチニブ (osimertinib) 80mg/日の投与を開始した。その後は良好な治療反応を得られ、リハビリテーションを継続した。

第20病日に独歩で退院となり、外来で治療を継続する方針とした。オシメルチニブの継続で肺腫瘍・転移性脳腫瘍はほぼ消失 (Fig. 1B, 2B) し、治療開始から18ヶ月経過時点で部分奏効を維持している。

考 察

肺癌は脳転移をきたす頻度が高く、中枢神経転移を生じると生命予後も厳しく、ADLの著しい低下を引き起こす。転移性脳腫瘍の原発巣の40~50%が肺癌と報告されており¹⁾、非小細胞肺癌の新規診断時の約10%に脳転移を認めると言われている²⁾。また、中枢神経転移のなかでも、非小細胞肺癌の髄膜癌腫の頻度は3~4%と言われ³⁾、多彩な症状を呈するため、診断に難渋し、診断の遅れによりPSが悪化し、治療困難になりうる。これまで髄膜癌腫に対し全脳照射やクモ膜下腔への化学療法剤の注射療法などの治療が試みられてきたが、効果は限定的であった。わが国の肺癌診療ガイドラインでも、髄膜癌腫の治療に関しては、いくつかの後方視的研究に限られ⁴⁾、エビデンスが不十分なため、化学療法・放射線療法を行うこと自体が推奨度決定不能となっている⁵⁾。分子標的薬登場前は、予後に関しては無治療で4~6週、治療例でも2~3ヶ月と非常に不良であった⁶⁾。近年、特にドライバー遺伝子変異/転座陽性例での分子標的薬投与による長期の局所制御が得られた症例が蓄積されてきている。特にオシメルチニブは、中枢神経転移を有する非小細胞肺癌の症例に対する良好な効果も報告されている。

The BLOOM study⁷⁾では、わが国での保険収載外のオシメルチニブの用量 (160mg/日) であるが、*EGFR* 遺伝子変異陽性の癌性髄膜炎を有する非小細胞肺癌患者へのオシメルチニブの客観的奏効率は41%、奏効期間は8.3ヶ月であり、無増悪生存期間・生存期間中央値はそれぞれ8.6ヶ月、11.0ヶ月であった。ベースラインで神経学的機能に異常があった21人のうち、12人 (57%) で改善を認めた。また、JAMAで報告されたN=324のmeta-analysis⁸⁾では、*EGFR* 遺伝子変異陽性の中枢神経転移を有する非小細胞肺癌患者でのオシメルチニブの奏効率が64%、病勢コントロール率が90%、頭蓋内病変の完全

奏効の割合は7~23%と報告されている。

単一施設のコホート研究で、進行非小細胞肺癌のうち、13%が救急受診契機に診断され、そのうちの23%が中枢神経転移による症状で受診をしていたという報告があり⁹⁾、本症例のように診断未確定の肺癌患者に対して気管内挿管を行うかどうか迷うケースは今後も遭遇しうる。

本症例では、癌性髄膜炎による不穏状態のなか、発症直前までPS 0であった壮年であることを最大限考慮し、気管内挿管に踏み切ったが、抜管困難の恐れもあった。気管内挿管された進行肺癌患者に関する報告は少ないが、救急受診で気管内挿管された転移のある肺癌患者での28日間の死亡率が66.2%であった報告があり¹⁰⁾、死亡率が非常に高い病態と言わざるを得ない。

非小細胞肺癌では人工呼吸器下での化学療法の有効性や安全性は確立しておらず、癌死の他、人工呼吸器関連肺炎や発熱性好中球減少症などの感染症や血栓症の合併により致命的経過をたどりうる。前述のように中枢神経転移にも効果が期待できる分子標的薬の投与が可能な*EGFR* 遺伝子変異を有する症例か否かを予測することは、担癌患者に気管内挿管などの侵襲的処置が許容されるかどうかに関わる重要な要素の一つであろう。本症例で*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌と予測可能であったか否かについて考察する。非小細胞肺癌の*EGFR* 遺伝子変異の陽性率は、東アジア人、非喫煙者、女性が高い¹¹⁾と言われ、本症例では東アジア人のみにしか当てはまらなかった。しかしながら、*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者での中枢神経転移の頻度は31%と多く¹²⁾、中枢神経転移のなかで非小細胞肺癌の髄膜癌腫の頻度は3~4%であるが、*EGFR* 遺伝子変異陽性例では、9%まで上昇する¹³⁾。また*EGFR* 遺伝子変異陽性患者の胸部CTの特徴に関する検討で、癌性リンパ管症・スピキュラサイン・semi-solid lesion densityは独立した*EGFR* 遺伝子変異陽性の確率を高める要素となっている¹⁴⁾。本症例では髄膜炎症状があり、胸部CTで癌性リンパ管症を認めたので、*EGFR* 遺伝子変異陽性である可能性は高まった。非小細胞肺癌において、患者のPSが良く、奏効率が高い治療が可能な場合は、気管内挿管を含めた積極的な処置を考慮してもよいと思われるが、生検前に関しては、検査前確率を上昇させる要素に関して決定的なものに欠けるのが現状である。診断未確定の進行肺癌患者に気管内挿管をする場合には、十分なインフォームドコンセントのうえで、PSや年齢などを考慮し、挿管の適応について慎重に決定すべきである。

肺癌の中枢神経転移による意識障害をきたし、一時的に人工呼吸管理下での生検を要しても、人工呼吸器を離脱し、分子標的薬による治療が奏効した本症例は、前述の判断の参考になりうる貴重な症例であると思われた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Barnholtz-Sloan JS, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865-72.
- 2) Schouten LJ, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
- 3) Liao BC, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1754-61.
- 4) Nanjo S, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2018; 118: 32-7.
- 5) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2020年版. 2021 ; 246.
- 6) Umemura S, et al. Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2012; 77: 134-9.
- 7) Yang JCH, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: the BLOOM study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 538-47.
- 8) Erickson AW, et al. Assessment of effectiveness and safety of osimertinib for patients with intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e201617.
- 9) Fujimoto D, et al. Analysis of advanced lung cancer patients diagnosed following emergency admission. *Eur Respir J* 2015; 45: 1098-107.
- 10) Shin SH, et al. Twenty-eight-day mortality in lung cancer patients with metastasis who initiated mechanical ventilation in the emergency department. *Sci Rep* 2019; 9: 4941.
- 11) Wu YL, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2702-9.
- 12) Haie-Meder C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993; 26: 111-6.
- 13) Li YS, et al. Leptomeningeal metastases in patients with NSCLC with *EGFR* mutations. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1962-9.
- 14) Qiu X, et al. Relationship between *EGFR* mutation and computed tomography characteristics of the lung in patients with lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* 2019; 10: 170-4.

Abstract

Recovery of a patient with leptomeningeal carcinomatosis after tumor biopsy under intubation management: a case report

Yoshiaki Murayama, Tomohiko Ishimine, Risa Yonaha,
Taiga Shimabukuro, Natsumi Fukuzato and Kazunori Tamaki
Department of Respiratory Medicine, Nakagami Hospital

The patient was a 41-year-old man who was in a restless state due to leptomeningeal carcinomatosis. He was sedated and intubated, and then underwent transbronchial biopsy while on a ventilator. The patient was diagnosed with adenocarcinoma of the lung and tested positive for epidermal growth factor receptor mutation. He was treated with osimertinib and discharged ambulatory. Prognosis for patients with central nervous system metastases from lung cancer is poor, but with the advent of molecular targeted agents, some favorable outcomes have been reported. Although the indications for endotracheal intubation in patients with advanced lung cancer should be carefully determined, we herein report a successful treatment experience.