

●症 例

脳室腹腔短絡術によりオシメルチニブ内服が可能となった肺癌髄膜癌腫症の1例

白羽 慶祐^a 工藤健一郎^a 藤原 慶一^a
光宗 翔^a 吉田 秀行^b 柴山 卓夫^a

要旨：症例は82歳，女性。2017年6月に肺腺癌に対して右上葉切除術を施行し術後経過は良好だったが，2021年10月頃から意識状態が低下したため前医を受診した。頭部CTで水頭症を認め精査目的で院紹介となった。髄液検査でTTF-1陽性の腺癌細胞を認め，肺癌術後再発による髄膜癌腫症と診断した。手術検体でEGFR遺伝子変異陽性であったが薬剤の内服が困難であったため，performance status改善を期待し脳室腹腔短絡術を施行した。術後内服可能になりオシメルチニブ (osimertinib) を開始した。髄膜癌腫症の診断から現在まで約9ヶ月増悪することなく生存している。

キーワード：髄膜癌腫症，水頭症，脳室腹腔短絡術，オシメルチニブ，EGFR遺伝子変異

Carcinomatous meningitis, Hydrocephalus, Ventriculo-peritoneal (V-P) shunt, Osimertinib, Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation

緒 言

肺癌患者において，髄膜癌腫症発症後の予後は不良である。さらに，水頭症を合併した髄膜癌腫症では，頭痛，嘔吐，認知機能障害などをきたし，QOLが損なわれることが知られており，髄液ドレナージが症状の緩和に有効である¹⁾²⁾。一方，上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌による髄膜癌腫症に対しては，上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) が第一選択薬となっている³⁾。

今回，肺腺癌術後に髄膜癌腫症に伴う水頭症を発症した患者に対して，脳室腹腔短絡 (ventriculo-peritoneal shunt: V-Pシャント) 術を施行し，その後オシメルチニブ (osimertinib) 投与によってperformance status (PS) が著明に改善，長期生存が得られた症例を経験したため報告する。

症 例

患者：82歳，女性。

主訴：意識障害，認知機能低下。

既往歴：高血圧症，食道裂孔ヘルニア，腰椎圧迫骨折，不安神経症。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。ADLは自立しており，杖歩行である。

現病歴：2017年6月に肺腺癌 (pStage IB) に対して右上葉切除術を施行された。術後テガフル/ウラシル (tegafur/uracil) 合剤を1年半内服し経過は良好であったが，2021年10月頃から意識状態や認知機能が低下したため前医を受診した。Japan Coma Scale (JCS) II-10と意識障害を認め，頭部CTで水頭症が疑われ，精査加療目的に当院紹介入院となった。

入院時現症：身長143cm，体重30.0kg，BMI 14.7，体温36.8°C，脈拍68回/min，血圧168/74mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，呼吸数24回/min，JCS II-10，Glasgow Coma Scale (GCS) E3V3M6，PS 4，頭部硬直軽度あり，心音整，心雑音なし，呼吸音清，左右差なし，離握手従命可能，両上下肢挙上保持可能。

入院時検査所見：意識障害をきたすような電解質異常は認めず，アンモニア上昇や甲状腺機能も異常は認めなかった。CEAやCYFRAも正常範囲であった。髄液検査では細胞数，蛋白の軽度上昇，細胞診で異型細胞を認めた。

胸部単純X線写真：異常所見は認めなかった。

頭部CT (Fig. 1)：両側側脳室，第3脳室の拡大を認めた。

連絡先：工藤 健一郎

〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1

^a 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科

^b 同 脳神経外科

(E-mail: kudoken19800411@yahoo.co.jp)

(Received 1 Oct 2022/ Accepted 6 Jan 2023)

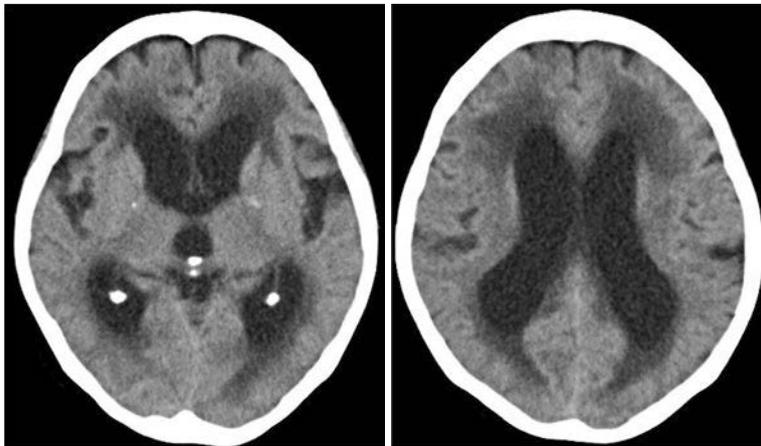


Fig. 1 Head computed tomography scan on admission. Enlargement of both lateral ventricles and the third ventricles was observed.

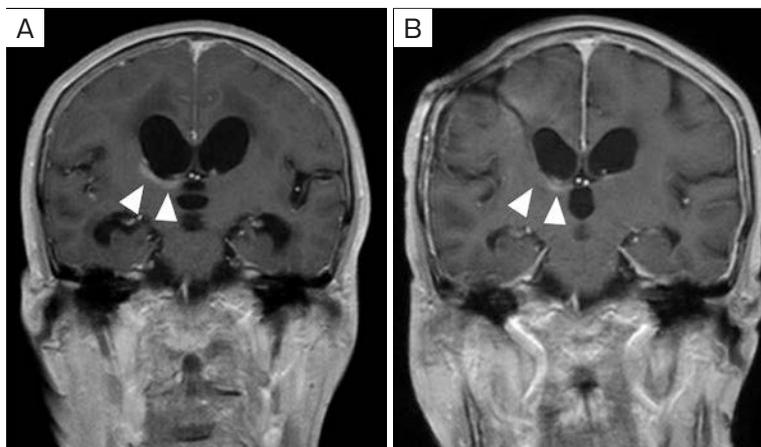


Fig. 2 T1-weighted gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. (A) The contrast enhancement on the right lateral ventricle was observed on day 4 (arrowheads). (B) The contrast enhancement was attenuated on day 41 (arrowheads).

頭部造影MRI (Fig. 2A)：右側脳室壁に軽度造影効果を伴う領域を認めた。

胸腹部造影CT：胸部から腹部にかけて再発を示唆する所見は認めなかった。

骨シンチグラフィ：骨転移を疑う所見は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 3)：入院後に脳脊髄液検査を施行し、髄液細胞診では核の腫大を伴う異型細胞を認め、TTF-1陽性、Ber-EP4陽性であり、既往の肺腺癌として矛盾しない染色結果であった。脳脊髄液検査や頭部造影MRIより、入院1ヶ月前からの意識障害、認知機能低下は、水頭症を伴う髄膜癌腫症に起因すると考えた。2017年の手術検体からEGFR exon 19 deletion変異が検出され、EGFR-TKIの適応と考えられたが、ADL低下を認めPSは不良であり、嚥下機能低下のためosimertinib内服は困難であった。

脳神経外科との相談の結果、ADLやPSの改善を目的に第14病日にV-Pシャント術を施行した。術後1週間程度でJCS I-3と意識状態は改善し薬剤の内服が可能となったため、第21病日よりosimertinib 80mg/dayの内服を開始した。その後意識レベルは徐々に改善し、第48病日に施行した脳脊髄液検査では悪性細胞は認められなかった。

嚥下機能に関しては、嚥下リハビリも施行した結果、第53病日に施行した兵頭スコアは5点と、とろみをつければ経口摂取可能なレベルとなり、第56病日にPS 3で自宅退院となった。退院後1ヶ月のPSは2とさらなる改善を認めた。認知機能は、改訂長谷川式簡易知能評価スケールで第43病日の14/30から第91病日には25/30へと著明に改善した。頭部造影MRIでも脳室の拡大は改善傾向で、第41病日には右側脳室にみられた髄膜癌腫症を疑

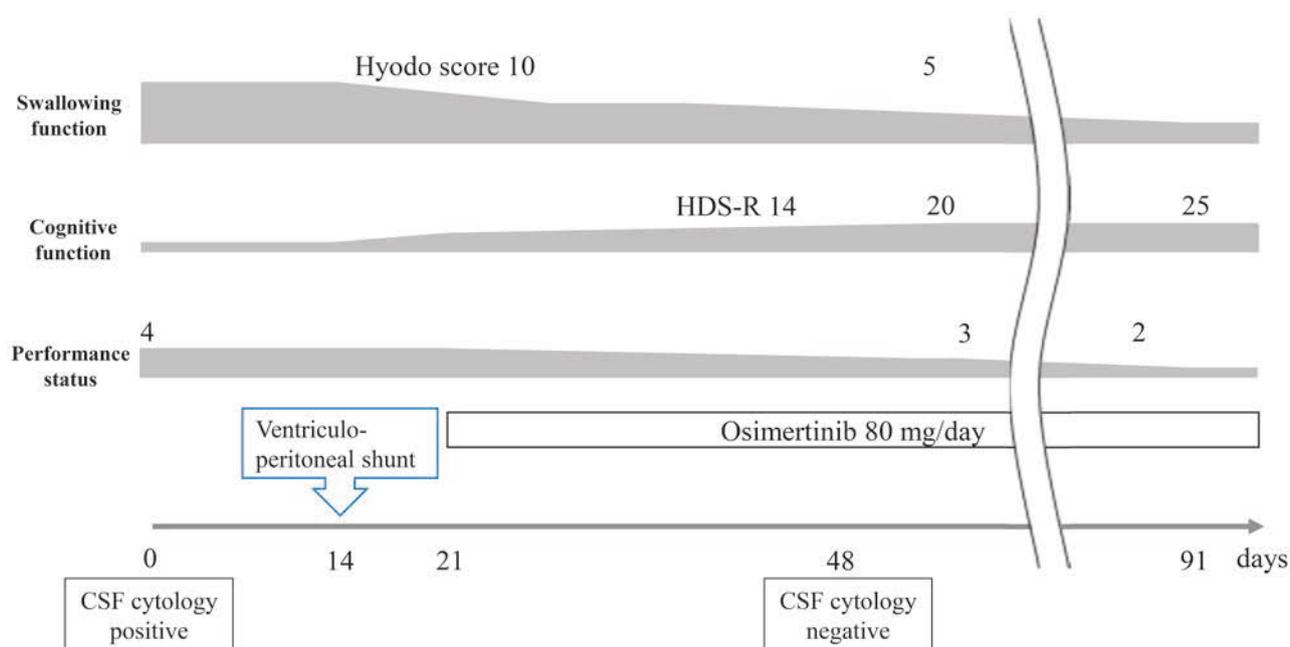


Fig. 3 Clinical course after admission to our hospital. Swallowing and cognitive function were improved by ventriculo-peritoneal shunt. As a result, her performance status improved after initiation of osimertinib. HDS-R: revised Hasegawa's dementia scale, CSF: cerebrospinal fluid.

う造影効果は軽減していた (Fig. 2B).

有害事象については、osimertinib開始後3ヶ月の時点でGrade 3の皮疹を認めたため40 mg/dayに減量したが、減量後は皮疹の増悪は認めなかった。髄膜癌腫症の診断から9ヶ月経過しているが、外来でosimertinibを継続し、増悪なく経過している。

考 察

進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) 患者における髄膜癌腫症の発症頻度は3~4%⁴⁾⁵⁾で、なかでもEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者で9%といわれている⁶⁾。さらに、肺癌を含む固形癌により髄膜癌腫症をきたした患者のうち25%で水頭症を発症したという報告もある⁷⁾。また、髄膜癌腫症の診断からの生存期間中央値は3~4.5ヶ月と報告されており、予後はきわめて不良である⁴⁾⁸⁾。治療に関して、細胞傷害性抗癌剤、分子標的剤、抗癌剤の髄腔内投与、放射線療法、外科的治療がある⁹⁾が、髄膜癌腫症に対する治療は確立されていないのが現状である³⁾。

髄膜癌腫症およびこれに伴う水頭症では、髄液ドレナージが症状の緩和に有効であるとされており、髄液ドレナージの方法には大きく分けてV-Pシャント・腰椎腹腔短絡術 (lumbo-peritoneal shunt : L-Pシャント)、Ommayaリザーバー、腰椎穿刺がある。V-Pシャント・L-Pシャントでは、長期間留置可能で持続的なドレナージが可能で

ある。一方、Ommayaリザーバー、腰椎穿刺では、髄腔内への薬物投与は可能であるが、ドレナージのたびに頻回に穿刺する必要がある¹⁰⁾。V-Pシャントを施行した症例の90.3%でPSが改善したという報告もあり¹¹⁾、本症例においてもV-Pシャント術後に意識レベルの改善を認めた。Suらは髄膜癌腫症に伴う水頭症を発症した50症例に関して、そのうちV-Pシャント・L-Pシャント術を施行した症例では、全生存期間が有意に延長した (6.21ヶ月 vs. 1.95ヶ月) と報告している¹²⁾。

本症例においては、長期間の留置が可能であること、EGFR遺伝子変異陽性でありEGFR-TKIの効果が期待できたこと、抗癌剤の髄腔内投与の必要性が低いと考えられたことから、V-Pシャント術を選択した。V-Pシャント術を行うためには全身麻酔が必要で、全身状態が不良な患者には施行困難であり、また腹膜播種やシャント閉塞などの合併症も懸念される¹¹⁾¹²⁾。V-PもしくはL-Pシャント術後にEGFR-TKI投与群と非投与群で生存期間を比較した場合、投与群で有意に全生存期間が延長 (209日 vs. 109日) した¹²⁾という報告もあり、本症例においても、V-Pシャント術後にosimertinibの内服を開始した。

Osimertinibは動物モデルにおいてはあるがゲフィチニブ (gefitinib) と比較し、髄液移行性が良好であり¹³⁾、中枢神経転移を有したEGFR遺伝子変異陽性患者においてもgefitinibやエルロチニブ (erlotinib) と比較して有効性を示している¹⁴⁾。わが国において、水頭症を併し

た髄膜癌腫症患者に対して、V-Pシャント術を施行し、erlotinibを内服することで長期生存し得た報告がある¹⁵⁾が、本症例におけるEGFR-TKIに関しては前述の理由からosimertinibを選択した。本症例ではV-Pシャント術によってPSが改善し、osimertinib投与によって髄膜癌腫症の診断から約9ヶ月間増悪することなく生存しており、経過は良好である。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌で水頭症を伴う髄膜癌腫症患者では、V-Pシャント術後にosimertinibを投与することは有力な治療オプションの一つと考えられる。

謝辞：本症例に対して、V-Pシャント術を施行していただきました当院脳神経外科 松本悠司先生に深謝いたします。

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) Omuro AM, et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64: 1625-7.
- 2) Yoshioka H, et al. Effectiveness of palliative cerebrospinal fluid shunting for patients with leptomeningeal carcinomatosis-related hydrocephalus. *Anti-cancer Res* 2021; 41: 4169-72.
- 3) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン2021年版. 2021.
- 4) 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.
- 5) Li YS, et al. Leptomeningeal metastases in patients with NSCLC with *EGFR* mutations. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1962-9.
- 6) Kuiper JL, et al. Treatment and survival of patients with *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: a retrospective cohort analysis. *Lung Cancer* 2015; 89: 255-61.
- 7) Jung TY, et al. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeningeal metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 119: 80-3.
- 8) Morris PG, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 382-5.
- 9) Lee SJ, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 185-91.
- 10) Volkov AA, et al. Surgical treatment for leptomeningeal disease. *Cancer Control* 2017; 24: 47-53.
- 11) Mitsuya K, et al. Palliative cerebrospinal fluid shunting for leptomeningeal metastasis-related hydrocephalus in patients with lung adenocarcinoma: a single-center retrospective study. *PLoS One* 2019; 14: e0210074.
- 12) Su YH, et al. Cerebrospinal fluid diversion and outcomes for lung cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Acta Neurochir* 2022; 164: 459-67.
- 13) Ballard P, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in *EGFR*-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5130-40.
- 14) Reungwetwattana T, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3290-7.
- 15) 巴山紀子, 他. 粟粒結核の治療後に肺癌を発症し、癌性髄膜炎・水頭症に対しerlotinibとV-Pシャント術にて長期生存した若年女性の1例. *肺癌* 2016; 56: 361-7.

Abstract

A case of leptomeningeal metastasis-related hydrocephalus due to lung adenocarcinoma successfully treated with ventriculo-peritoneal shunt followed by osimertinib

Keisuke Shiraha^a, Kenichiro Kudo^a, Keiichi Fujiwara^a,
Sho Mitsumune^a, Hideyuki Yoshida^b and Takuo Shibayama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

^bDepartment of Neurosurgery, National Hospital Organization Okayama Medical Center

An 82-year-old woman was diagnosed with lung adenocarcinoma and underwent a right upper lobectomy in June 2017. Thereafter she engaged fully in daily living activities without any recurrence of lung cancer. However, she noted disturbance of consciousness and cognitive function decline in October 2021 and was sent to our hospital because of hydrocephalus revealed by head computed tomography scans. Cerebrospinal fluid examination revealed adenocarcinoma cells which were immunohistochemically positive for thyroid transcription factor 1. She was therefore diagnosed with leptomeningeal metastasis-related hydrocephalus due to postoperative recurrence of lung adenocarcinoma. The archive specimen obtained by surgery harbored epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene mutation, but she was unable to swallow medication. Ventriculo-peritoneal (V-P) shunt was performed, and as a result she was able to swallow medication and was treated with osimertinib. Spinal fluid examination did not detect any cancer cells after treatment with osimertinib and nine months later she had not experienced any progressive disease. In patients with *EGFR* mutation-positive lung cancer and leptomeningeal metastases with hydrocephalus, V-P shunt surgery followed by an *EGFR* tyrosine kinase inhibitor such as osimertinib may achieve long-term survival.