症 例

髄膜癌腫症を呈したS状結腸癌の1例

NTT西日本大阪病院外科¹⁾, 同 病理科²⁾

上 田 正 射¹⁾ 大 西 直¹⁾ 野 中 亮 児¹⁾
藤 江 裕二郎¹⁾ 小 嶋 啓 子²⁾ 門 田 卓 士¹⁾

症例は47歳, 男性. 他院にてS状結腸癌に対し, 姑息的バイパス手術施行後, mFOLFOX6 + bevacizumabを行ったのち, S状結腸切除術を行った. 病期診断はStage IVであった. その後, 当科紹介となり, 術後補助化学療法としてmFOLFOX6を6クール施行. S状結腸切除から10カ月後, 頭痛・嘔吐・頸部痛が出現し緊急入院した. 髄液細胞診にて髄膜癌腫症と診断された. 症状緩和目的にて全脳照射 (30Gy/10Fr) を施行し, 第30病日に退院した. しかし, 意識と呼吸状態が悪化し, 緊急入院した. 症状悪化し, S状結腸切除から12カ月後に原病死した. 大腸癌の髄膜癌腫症は稀であるが, 特に組織学的に高悪性度の症例において頭痛や神経症状を認めた際は本症を疑いMRIや髄液穿刺を計画すべきである. 診断, 治療法について文献的考察を加え報告する.

索引用語: 髄膜癌腫症, S状結腸癌, 全脳照射

はじめに

髄膜癌腫症は, 乳癌や肺癌では比較的多く報告されているが, 大腸癌では, 非常に稀である. しかし, 近年高度に進行した原発巣に対する治療効果の向上により生存期間の延長が得られていることから, 大腸癌に伴う髄膜癌腫症の報告も散見されている. 今回, われわれはS状結腸癌の切除後, 10カ月後に髄膜癌腫症を発症した症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 47歳, 男性.

主訴: 頭痛, 嘔吐.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成22年6月に他院 (A) にて切除不能なS状結腸癌 (骨盤内から虫垂先端まで連続する巨大な腫瘍) と診断され, 横行結腸人工肛門造設術および回腸上行結腸吻合術施行. その後, mFOLFOX6 + bevacizumab を6クール施行されたが効果はSDであった. その後希望にて他院 (B) に転院し, 同年11月にS状結腸切除術 (D3 郭清) および横行結腸人工肛門再造設術を施行. 病理組織学的検査所見は第8版大腸

癌取扱い規約上, mucinous adenocarcinoma, ly3, v0, T4b (回腸, 精管, 精囊), N3, M1a (#216リンパ節), P0, Stage IVであった (Fig. 1).

平成23年1月に補助化学療法目的にて当科紹介され, mFOLFOX6療法を6クール施行した. 平成23年9月に頭痛, 嘔吐, 頸肩部や腰部の疼痛が出現, 他院で頭部単純CT検査を受け異常無しと言われるも症状の改善を得なかったため精査目的にて当科入院となった.

入院時現症: 血圧: 185/70mmHg, 心拍数: 56回/分, 体温: 36.3℃.

意識清明, 嘔気・嘔吐が著しく, 右肩から頸部にかけて強い疼痛あり. 瞳孔は左右とも円形で2.0mm, 対光反射は正常. 明らかな脳神経異常や項部硬直を認めず. 腹部は平坦・軟, 圧痛なく腫瘍は触知せず.

血液検査所見: AST: 45IU/L, ALT: 108IU/L, ALP: 338IU/Lと軽度上昇を認めた以外, CEAやCA19-9を含め正常範囲内であった.

画像所見: 頭部単純MRI検査および脊椎単純MRI検査は共に異常所見を認めなかった.

髄液検査所見: 初圧: 29mmH₂O, 細胞数: 304/μl, 蛋白濃度: 50mg/dl, 糖: 65mg/dlと正常であったが, 異型細胞: 171/μl, CEA: 61.6ng/mlと上昇を認めた.

髄液細胞診所見: 異型幼若細胞を多数認め, サイト

2014年9月11日受付 2014年9月26日採用

〈所属施設住所〉

〒543-8922 大阪市天王寺区烏ヶ辻2-6-40

Fig. 1 Macroscopic and histological findings of the resected specimen at sigmoidectomy.
 (a) Macroscopic findings of the resected specimen at sigmoidectomy. Black, white and grey arrows indicate proximal margin, boundary of seminal vesicle and distal margin, respectively.
 (b) Histological findings show mucinous adenocarcinoma (H.E. stain, $\times 400$).

Fig. 2 Findings of cerebrospinal fluid cytology.
 (a) Cerebrospinal fluid cytology shows adenocarcinoma cells.
 (b) Cytokeratin (AE1 + AE3) staining indicates strongly positive cells.

ケラチン (AE1 + AE3) 染色にて陽性であった (Fig. 2)。

診断：髄液検査にて異型細胞を多数認め、CEA が高値であったことと、髄液細胞診にてサイトケラチン (AE1 + AE3) 染色陽性の異型幼若細胞を多数認め、上皮系由来の細胞であると考えられたことから、S 状結腸癌の髄膜癌腫症と診断した。

経過：入院後第 5 病日よりステロイドおよびグリセオール投与を開始したところ、悪心および嘔気は軽減したものの頭痛は改善しなかった。そこで、第 20 病日より全脳照射 (30Gy/10Fr) を施行したところ頭痛の

改善を得たため、第 30 病日に退院となった。しかし、徐々に視力障害や聴力障害の脳神経症状が出現。第 55 病日に意識レベル低下と呼吸状態の悪化のため再入院となり、他院での S 状結腸切除から 12 カ月後に原病死した。

考 察

髄膜癌腫症は、癌細胞が髄膜および脳脊髄液に播種性、びまん性に浸潤する病態であり、頭痛・嘔気などの脳症状に加え、脳神経症状や脊髄神経根症状を呈する。全悪性腫瘍の 3～4 % に合併するとされる¹⁾²⁾。

Table 1 Reported cases of meningeal carcinomatosis with colorectal cancer in Japan.

No	Year	Authors	Age	Gender	Symptoms	Location	Histology	Method for diagnosis	Treatment for MC	Interval time (operation-MC)	Survival time after diagnosis
1	1981	Kishida	68	M	vomiting	S	por	CFC	no	unknown	7 Ds
2	1984	Ohkawa	58	M	DC, convulsion	C	por	Autopsy	no	14 Ds	unknown
3	1984	Kobayashi	44	M	headache, vomiting	R	tub-2	CT	MTX i.t.	53 Ds	2 Ms
4	1985	Kato	55	M	headache, vomiting	D	adenocarcinoma	MRI, CFC	Ara-C/MTX i.t., radiation	4 Ms	2 Ws
5	2001	Nagashima	59	M	DC	A	por	MRI, CFC	no	unknown	17 Ds
6	2001	Nagakawa	78	M	ocular nerve palsy	A	tub-1	MRI, CFC	MTX i.t.	11 Ws	5 Ws
7	2001	Ueda	10	M	convulsion	A	por	CFC	VP-16+CDDP, Ara-C/MTX i.t.	6 Ms	5 Ms
8	2001	Yamamoto	70	M	DC	A	por	CT, CFC	no	9 Ds	5 Ds
9	2003	Fukunishi	56	F	convulsion	R	sig	CFC	no	8 Ds	10 Ds
10	2006	Suzuki	60	F	deafness	R	por	MRI, CFC	unknown	4 Ms	4 Ms
11	2009	Kanzaki	65	M	gait disturbance	R	tub-2	CT	no	1 Ms	1 Ms
12	2011	Terabe	51	F	headache, facial nerve palsy	C	por	MRI	FOLFOX	21 Ds	4 Ms
13	2009	Sueyoshi	57	M	dysarthria, gait disturbance	S	muc	MRI, CFC	no	15 Ds	8 Ds
14	2013	Yamamoto	26	F	dysarthria, ocular nerve palsy, radicular pain	S	tub-2	MRI, CFC	capecitabine	19 Ms	3 Ms
15	2014	Our case	47	M	headache, vomiting, neck pain	S	muc	CFC	cranial irradiation	2 Ms	55 Ds

MC, meningeal carcinomatosis; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; CFC, cerebrospinal fluid cytology; DC, disturbance of consciousness.

また、固形癌における髄膜癌腫症は、多くは乳癌、胃癌、肺癌および悪性黒色腫で占め、大腸癌での報告は非常に稀である^{3)~6)}。

髄膜癌腫症の発症機序は、①末梢神経・リンパ行性転移、②髄膜への血行性転移、③脈絡叢への血行性転移し、脳室系からくも膜下腔に播種、④硬膜や骨に転移し、髄膜への直接浸潤、⑤椎骨静脈叢への転移からの波及などが報告されている⁷⁾。本症例では原発巣の周囲組織への浸潤、骨盤内リンパ節転移が高度であったことから、①の経路により骨盤内神経・リンパ節、脊椎周囲神経・リンパ節を経て、脳脊髄膜へ転移したのではないかと考えられた。

医学中央雑誌にて、1983年～2014年までで、「髄膜癌腫症」「癌性髄膜炎」「髄膜播種」「大腸癌」をキーワードに検索したところ、会議録を除き自験例を含めて15例 (Table 1) の大腸癌髄膜癌腫症例の報告があった^{8)~19)}。

原発巣の組織型は10例 (66.6%) において臨床学的に予後不良な低分化腺癌、印環細胞癌あるいは粘液癌であった。診断法として11例 (73.3%) で髄液細胞診が施行されており、全例で陽性であったことから、脳ヘルニアなどの合併症に留意が必要であるが最も有用である。本症の単純MRIでは有意な所見を認めなかったが、頭部造影MRI検査によって70～82%の症例で腫瘍の髄膜浸潤部に結節性、びまん性の増強効果を認め、診断が可能であるとする報告がある²⁰⁾。血清のCEA値は髄液中CEA値と比較して髄膜癌腫症の診断においては特異度が低いと考えられ²¹⁾、本症例においても髄液中CEA値は高値であったが血清CEA値は正常範囲であった。

治療は、胃癌の髄膜癌腫症に準じた抗癌剤の髄腔内投与、全脳照射や全身化学療法が試みられているが確立された治療法はないのが現状である²²⁾²³⁾。Table 1の症例のうち7例においてMTXやAra-Cの髄腔内投与、全身化学療法や全脳照射などの治療が行われたが、これらの症例の生存期間中央値は60日 (14-150) であり、非治療群7例の9日 (5-28) と比べると比較的長い。しかし、全身状態が不良な症例も多く慎重な検討が必要である。全脳照射の生存予後改善効果には否定的な意見もあるが²⁴⁾²⁵⁾、Ganiらは、化学療法に適さない髄膜癌腫症の患者において全脳照射は、髄膜内病変の縮小、神経症状の改善および生存期間延長につながることも報告している²⁶⁾。本症例においても強い頭痛・嘔吐に対する全脳照射が有効であり、一度は自宅療養

が可能となった。また、近年、epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異を有する肺癌の髄膜癌腫症において、抗EGFR抗体薬の髄腔内投与の有用性が報告されている²⁷⁾。K-ras遺伝子変異を伴わない大腸癌に対する抗EGFR抗体薬は有効であることから、同様に髄腔内投与の有用性が期待される。治療法に関してはまだ報告例が少なく今後の症例の蓄積が待たれる。

結 語

S状結腸癌術後に髄膜癌腫症をきたした1例を経験した。稀な疾患であるが特に組織学的に悪性度の高い大腸癌症例において頭痛や神経症状を認めた場合は本症を疑い、造影MRIや髄液穿刺を含めた診断を計画すべきである。有効な治療法は確立されていないが、化学療法剤の髄腔内投与や全脳照射を症例に応じて検討すべきである。

文 献

- 1) Olson ME, Chernik NL, Posner JB : Leptomeningeal metastasis from systemic cancer : a report of 47 cases. *Trans Am Neurol Assoc* 1971 ; 96 : 291-293
- 2) 津坂和文, 田代邦雄 : がんの転移による神経障害 髄膜癌腫症. *Clin Neurosci* 1997 ; 15 : 852-854
- 3) Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, et al : Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer : a clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. *Medicine (Baltimore)* 1982 ; 61 : 45-53
- 4) 大村健二, 金平永二, 佐々木正寿他 : 胃癌原発の髄膜癌腫症の1例 本邦報告例(202例)の検討. *外科診療* 1988 ; 30 : 1578-1581
- 5) Lamovec J, Bracko M : Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast : an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991 ; 48 : 28-33
- 6) Jayson GC, Howell A, Harris M, et al : Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. An aggressive disease variant. *Cancer* 1994 ; 74 : 3135-3141
- 7) 北川泰久 : 【内科医ができる癌患者への対応】 神経系統への対応 癌性髄膜炎への対応. *Medicina* 2001 ; 38 : 1452-1454
- 8) Kobayashi TK, Yamaki T, Yoshino E, et al : Immunocytochemical demonstration of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid with carcinomatous meningitis from rectal cancer. *Acta Cytol* 1984 ; 28 : 430-434
- 9) 大川博之, 中沢堅次, 中田 功他 : 意識障害を初発症状とし剖検上びまん性髄膜癌腫症を認めた大腸癌の1例. *癌の臨* 1984 ; 30 : 409-412
- 10) Kato H, Emura S, Takashima T, et al : Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of meningeal carcinomatosis in colon cancer. *Tohoku J Exp Med* 1995 ; 176 : 121-126
- 11) Nagashima T, Muroi K, Kunitama M, et al : Colon cancer with meningeal carcinomatosis and myelodysplastic syndrome in a patient who underwent intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia : a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 221-225
- 12) 山本雅由, 田辺美樹子, 長堀 優他 : 髄膜癌腫症をきたした上行結腸癌の1例. *日消外会誌* 2001 ; 34 : 1349-1353
- 13) 上田晴雄, 宮河真一郎, 加藤恭博他 : 髄膜播種をきたした大腸癌の1例. *小児がん* 2001 ; 38 : 183-187
- 14) 福光賞真, 荒木靖三, 岸本幸也他 : 髄膜癌腫症をきたした直腸癌の1例. *臨と研* 2002 ; 79 : 1652-1654
- 15) Suzuki T, Sakaguchi H, Yamamoto S, et al : Sudden hearing loss due to meningeal carcinomatosis from rectal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2006 ; 33 : 315-319
- 16) 神崎雅樹, 関 征央, 前田 守他 : 化学療法にて長期生存が得られたが髄膜播種にて死亡したStage IV直腸癌の1例. *癌と化療* 2009 ; 36 : 509-511
- 17) 末吉 亮, 織畑道宏, 國井康弘他 : 癌性髄膜炎を発症した印環細胞を主とするS状結腸粘液癌の1例. *日臨外会誌* 2009 ; 70 : 2081-2086
- 18) 寺邊政宏, 濱口哲也, 増田 亨他 : 癌性髄膜炎が原因と思われるSyndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormoneに続き中枢性尿崩症を来した盲腸癌の1例. *日消外会誌* 2011 ; 44 : 898-905
- 19) 山本 基, 小林康人, 那須 亨他 : S状結腸癌による髄膜癌腫症の1例. *日臨外会誌* 2013 ; 74 : 124-128
- 20) 木村智樹, 石根正博, 金田玲子他 : 脊髄髄膜転移3例のMRI. *画像診断* 1999 ; 19 : 424-428

- 21) Uchihara T, Kondo H, Tsuchiya K, et al : Marked elevation of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in the peripheral blood as an initial manifestation of meningeal carcinomatosis. *Intern Med* 1994 ; 33 : 547-549
- 22) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB : Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors : experience with 90 patients. *Cancer* 1982 ; 49 : 759-772
- 23) Lee JL, Kang YK, Kim TW, et al : Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol* 2004 ; 66 : 167-174
- 24) Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al : Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer : survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 382-385
- 25) Chuang TY, Yu CJ, Shih JY, et al : Cytologically proven meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer : clinical observation of 34 cases. *J Formos Med Assoc* 2008 ; 107 : 851-856
- 26) Gani C, Muller AC, Eckert F, et al : Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol* 2012 ; 188 : 148-153
- 27) Lee E, Keam B, Kim DW, et al : Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 1069-1074

A CASE OF MENINGEAL CARCINOMATOSIS AFTER RESECTION OF SIGMOID COLON CANCER

Masami UEDA¹⁾, Tadashi ONISHI¹⁾, Ryoji NONAKA¹⁾,
Yujiro FUJIE¹⁾, Keiko KOJIMA²⁾ and Takushi MONDEN¹⁾
Departments of Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, NTT West Osaka Hospital

A 47-year-old man who had undergone sigmoidectomy after palliative bypass operation and the mFOLFOX6 plus bevacizumab regimen for sigmoid colon cancer was introduced to our hospital in January 2011, and received six courses of mFOLFOX6 as adjuvant chemotherapy. In September 2011, he was urgently admitted to our hospital because of severe headache, vomiting and neck pain which might be caused by meningeal carcinomatosis. Cerebrospinal fluid examination revealed colon cancer cells, leading to the diagnosis of meningeal carcinomatosis. We performed whole brain irradiation (30Gy/10Fr), considering that he had no other metastasis and his symptoms were severe. The whole brain irradiation provided dramatic improvement of his symptoms, and he received care at home for 25 days before he passed away.

Meningeal carcinomatosis is rare in colorectal cancer and carries poor prognoses. When a patient with colorectal cancer of highly malignant histology develops headache and neurological symptoms, we have to suspect the disease and perform MRI and cerebrospinal fluid examination.

Key words : meningeal carcinomatosis, sigmoid colon cancer, whole brain irradiation