術後歩行を回復した medulloblastoma による対麻痺

Recovery of Ambulation in a Paraplegic with Dissemination of Medulloblastoma : A Case Report

雄山博文 鬼頭 晃 榎 英樹 服部健一 丹羽愛知

Hirofumi Oyama, M. D., Akira Kito, M. D., Hideki Maki, M. D., Kenichi Hattori, M. D., Aichi Niwa M. D.

Abstract

Medulloblastoma often comes to lead to cerebrospinal fluid dissemination and spinal metastasis, although, presentation of rapid deterioration of ambulation is rare. Generally, operative results for spinal tumors presenting lasting paraplegia are poor. We experienced a case with medulloblastoma who recovered markedly from paraplegia after treatment of operation, chemotherapy and irradiation. A 16-year-old male developed paraplegia 6 to 7 days prior to operation. DTR's were not absent but no voluntary movement is observed. He had an anesthesia below the 10th thoracic level and urinary disturbances. Magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple metastatic tumors in the posterior fossa and the spinal subarachnoid space. The spinal cord was compressed at the 9th to 10th thoracic level.

The thoracic cord tumor was resected, after total removal of the brain tumor. A vascular, soft tumor was found in the subarachnoid space. As the tumor adhered to the thoracic spinal cord markedly, total resection was impossible. Consequently, surgery was followed by chemotherapy with etoposide and carboplatin at 2, 6, 10, and 24 weeks after the operation. Conventional irradiation was also initiated 12 weeks after surgery. The dosage was 40 Gy in the whole brain, an additional 20 Gy in the posterior fossa and 30 Gy in the whole spine were given.

Although the lower limbs became flaccid soon after the operation and the weakness continued for 2 weeks after the operation, he was able to stand and walk in 12 and 24 weeks, respectively. The tumor completely disappeared. A follow-up MRI showed no evidences for recurrence of brain and spinal tumors 10 months after the operation. Eventual recovery can be expected even if the paraplegia had lasted for a long time, a decompression operation in conjunction with chemo-radiotherapy should be considered.

(Received : June 25, 2010 ; accepted : December 14, 2010)

Key words

medulloblastoma, paraplegia, spinal metastasis, etoposide, carboplatin

はじめに

Medulloblastoma が髄腔内播種を生じやすいことはよく知られているが、paraplegia などの強い症状を出す例は少ない。Paraplegia となってから長時間経過していたものの、緊急の脊髄腫瘍摘出術と化学、放射線療法によ

り、著明な神経症状の回復と腫瘍の消失を得た症例を経験したので、報告する。

症例提示

患 者 : 16 歳, 男性

大垣市民病院脳神経外科 / 〒503-8502 大垣市南瀬町 4-86 [連絡先 : 雄山博文]

Address reprint requests to : Hirofumi Oyama, M. D., Department of Neurosurgery, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki-shi, Gifu 503-8502, Japan

Fig. 1 Preoperative magnetic resonance images. Gadolinium-enhanced T1-weighted images

- a : A sagittal image of the head and neck revealed multiple enhancing mass lesions in the posterior fossa and the subarachnoid space, especially in C6-7 level.
- b : A sagittal image of the lower cervical and thoracic spinal levels revealed multiple enhancing mass lesions in the subarachnoid space, especially in T6-7 and T9-10 levels.
- c : An axial image at the T9-10 spinal level showed a huge enhancing mass lesion compressing the thoracic spinal cord.
- d : A sagittal image of the lower thoracic and lumbosacral spinal levels revealed multiple enhancing mass lesions in the subarachnoid space, especially in L1-2 level.

1カ月前より腹痛と便秘（排便 1回/週）を生じていた。7日前、両下腿特に左下腿のしびれを生じた。2日前より左足を引かずの歩行となり、1日前より左足関節と足指の背屈ができなくなったため、当院整形外科に入院した（入院日を day 0 とする）。

入院時、徒手筋力テストにて左下肢筋力は 3-4/5 であり、膝立てができない状態であった。右下肢筋力は 5/5 であったが、歩行できなかった。両下肢全体、特に左下肢のしびれ、左下肢の知覚（触覚、痛覚）低下も認めた。両下肢腱反射は亢進しており、バビンスキー反射が陽性であった。排尿排便困難も認めたが、尿意は多少感じることができた。Magnetic resonance imaging (MRI) にて、C6-7、T6-7、T9-10、L1-2 レベルの脊髄のくも膜下腔に多発性の転移を認め、特に T9-10 レベル左側の腫瘍が強く脊髄を圧迫していた (Fig. 1 a~d)。

入院 3 日後には、左下肢筋力が 2-3/5、右下肢筋力が 4-5/5 と低下した。

入院 4 日後の脊髄造影で、T10 レベルでの完全ブロックを認めた。翌日の入院 5 日後には、T11 レベル以下の知覚（触覚、痛覚）低下を生じた。また頭部 MRI にて、第四脳室背尾側に大きな腫瘍を認めた (Fig. 1 a)。入院 6 日後の朝、両下肢とも反射的に多少動くものの、自分の

意思で動かすことがまったくできなくなっていることに気がついた。同日、当脳神経外科に紹介となった。

紹介時、paraplegia、T10 レベル以下の知覚（触覚、痛覚）脱出、尿失禁の状態であった。手術に関しての親の迷いがあり、緊急手術は不可であった。入院 11 日後、両下肢筋力とも 1/5 であった。なお、脳血管撮影を行い、脳腫瘍の腫瘍陰影を認めている。

入院 12 日後、歩行不能となってから 12 日間、paraplegia となってから 6~7 日間経過していたものの、後頭蓋窩腫瘍全摘出に引き続き、T9-10 レベルの腫瘍摘出を行った (Fig. 2 a)。脊髄腫瘍は、後頭蓋窩腫瘍と同様柔らかく易出血性であり、髄外のくも膜下腔に主座を有していた。腫瘍が胸髄に強く癒着していたため部分摘出にとどまったが、脊髄の減圧は十分に行うことができた。

病理所見では、核/細胞質比の高い短紡錘形細胞が髄様に密に増殖し、淡明な胞体をもつ腫瘍細胞が不規則な集団を作る、biphasic pattern が認められ、髄芽腫と診断された (Fig. 2 b)。

術後筋緊張が消失し flaccid となったが、5 日後には筋緊張が出現してきた。術後 2 週間は paraplegia の状態が続いたが、手術 3 週間後右下肢の膝立てが可能、4 週間後には両下肢とも膝立てが可能となり、9 週間後には両

Fig. 2

- a :** Operative view. A vascular, soft and grey tumor was located in the subarachnoid space at the T9-10 level. The tumor (►) compressed the thoracic spinal cord (➡) markedly.
- b :** Pathological examination. HE stains (×200) A dense proliferation of spindle-shaped cells with a high nucleus/cytoplasm ratio was shown. Irregular clusters of tumor cells with clear syncytium were also found. The tumor was diagnosed as medulloblastoma from this biphasic pattern.

下肢筋力とも 4/5 となった。手術 12 週間後には立位が、20 週間後には平行棒内歩行が可能となった。さらに手術 22 週間後には乳母車を押しての歩行が、24 週間後には独歩と階段のリハビリが可能となった。

手術 2, 6, 10, 24 週間後, etoposide (100 mg/m², day 1~3) と carboplatin (300 mg/m², day 1) による化学療法を行った。また手術 12 週間後から全脳 40 Gy, 後頭蓋窩 20 Gy, 全脊髄 30 Gy の照射を行った。第 1 回目の化学療法後の脊髄 MRI では、大きな残存腫瘍を認めていた。第 2 回目の化学療法後の脊髄 MRI では、腫瘍は著明に縮小していたものの、まだ残存していた。第 3 回目の化学療法後 (放射線照射中) の脊髄 MRI では、腫瘍は完全に消失していた (**Fig. 3 a, b**)。髄液内にも腫瘍細胞を認めなかったが、わずかながらでも腫瘍細胞が髄腔内に残存していることをおそれ、手術 19 週間後, methotrexate 15 mg の髄腔内投与を行った。発症 10 カ月後の現在腫瘍は完全に消失し、再発を認めていない。髄液内にも腫瘍細胞を認めていない。

考 察

Medulloblastoma が髄腔内播種を生じる頻度は、12.5~46% とされる¹⁻⁶⁾。初発時すでに髄腔内播種を生じている頻度もわりと多く、成人で 20~38%, 小児で 50~61% であるともされる^{1,4,6-8)}。なかには頭蓋内原発巣がなく髄腔内播種のみで発症した報告例もある^{9,10)}。

髄腔内播種は通常は症状を出しにくい⁸⁾。髄腔内播種を生じていた症例のうち、5.6% のみが、筋力低下、感覚障害を呈していたとする報告がある¹¹⁾。また、痙攣, con-

Fig. 3 Magnetic resonance images 10 months after the onset. Gadolinium-enhanced T1-weighted images

- a :** Sagittal images of the head, cervical and upper thoracic spinal levels showed that no enhancing mass lesions remain.
- b :** Sagittal images of the lower thoracic and lumbosacral spinal levels also showed no enhancing mass lesions remaining.

fusion, 精神症状, 水頭症, 頭蓋内圧亢進, 髄膜炎, 脳神経症状, 神経根症状で発症することもあり, 注意が必要である^{9,10)}。われわれの症例は, 急速に進行した両下肢の麻痺, 感覚障害, 直腸膀胱障害で発症したが, このような例はまれである。Hsieh らは, 発症時髄腔内播種を呈していた 36 例中 1 例 2.8% で進行性の両下肢麻痺を

生じた症例を報告し、Hongo らが後頭蓋窩の medulloblastoma の手術直後、paraplegia となった症例を報告しているのみである^{7,11,12)}。

Medulloblastoma の髄腔内播種は通常、化学、放射線療法により治療される。しかしながら神経症状が強い場合、化学、放射線療法のみでは症状の改善は十分ではないと報告されている^{8,13)}。先ほどの Hongo らの報告例でも放射線治療を行ったが、神経症状の改善は認められなかったし、Hsieh らの報告例では化学、放射線療法により腫瘍の縮小が認められたと記載されているのみであった^{11,12)}。われわれは化学、放射線療法が効き、腫瘍が縮小するまでの time lag を考え、まず腫瘍の摘出による脊髄の減圧を行った。腫瘍は胸髄に強く癒着していたため部分摘出にとどまったが、脊髄の減圧は十分に行うことができ、paraplegia からの著明な改善に繋げることができた。

一般の硬膜内外の転移性脊髄腫瘍においても、paraplegia となった患者の治療法として、手術の優位性が報告されている¹⁴⁾。Paraplegia となった患者の 57% が椎弓切除後歩行できるようになったのに対し、14% のみが化学、放射線療法後歩行できるようになったとされている。Paraplegia ではない患者では、100% が椎弓切除後歩行でき、87% が化学、放射線療法後歩行できたとされている。しかしながら paraplegia が長く続いた症例は回復が非常に悪いことはよく知られており、この報告でも 4 日以上 paraplegia が続いた症例では椎弓切除手術を行っていない¹⁴⁾。われわれの症例は、歩行不能となってから 12 日間、paraplegia となってから 6~7 日間経過していたものの、術後著明に改善した非常に珍しい例である。腫瘍が柔らかく、良好な神経症状の回復の一因であったと考えらる。

Medulloblastoma の髄腔内播種は、化学、放射線療法に対して治療抵抗性であり、死亡率は 60~100% にも及ぶため、その若年発症という要素と並んで、重大な生命予後不良因子であると考えられている^{3,6,8-11,15)}。初診時髄腔内播種を認めなかった症例の 5 年間の disease free survival が 73.3% であるのに対し、髄腔内播種を認めた症例では 49.1% であったとする報告もある¹⁾。また、髄腔内播種を認めなかった症例の 4 年半の disease free survival が 58% であるのに対し、髄腔内播種を認めた症例では 32% であったとする報告もある⁴⁾。しかしながら髄腔内播種のなかでも、初診時に髄腔内播種を認めた症例の生存率が 66.7% であるのに対し、治療中に髄腔内播種を認めた症例の生存率が 0% であったとする報告もあり、初診時の髄腔内播種はまだ予後がよいとされてい

る¹¹⁾。逆に、初診時に髄腔内播種を認めなかった症例の 3% のみが全身転移を生じたのに対し、髄腔内播種を認めた症例の 33% が全身転移を生じたとする報告もあり、注意が必要である¹⁾。幸い本症例では化学療法、放射線照射が著効し、腫瘍は消失した。しかしながら、follow-up が短くまだ治癒と呼べる状態ではないため、さらなる化学療法が必要である。

以上、medulloblastoma の髄腔内播種の場合、長期間の paraplegia でも回復の可能性はあるため、早期の減圧手術とそれに引き続く化学放射線治療は試みられるべきであると考えらる。

文 献

- 1) Deutsch M : Medulloblastoma : staging and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 1103-1107, 1988
- 2) George RE, Laurent JP, McCluggage CW, et al : Spinal metastasis in primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa : evaluation with CT myelography and correlation with patient age and tumor differentiation. *Pediatr Neurosci* 12 : 157-160, 1985-1986
- 3) 井上 達, 吉田 純, 景山直樹 : Medulloblastoma の予後を左右する因子. *脳神経外科* 13 : 1283-1289, 1985
- 4) Fleischhack G, Reif S, Hasan C, et al : Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours. *Br J Cancer* 84 : 1453-1459, 2001
- 4) Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G, et al : Management of children with primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa/medulloblastoma. *Pediatr Neurosci* 12 : 272-282, 1985-1986
- 5) Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, et al : Medulloblastoma : clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg* 58 : 543-552, 1983
- 6) Stanley P, Senac MO Jr, Segall HD : Intraspinal seeding from intracranial tumors in children. *Am J Roentgenol* 144 : 157-161, 1985
- 7) 夏目 統, 高橋寛吉, 坂口公祥, 他 : 初発時に転移を認めた髄芽腫の臨床経過 (会議録/症例報告). *日本小児科学会雑誌* 113 : 123, 2009
- 8) Wang AM, Jolesz F, Rumbaugh CL, et al : Thoracic spinal metastasis from unexpected cerebellar medulloblastoma : the value of MRI. *Comput Radiol* 10 : 161-166, 1986
- 9) Ferrara M, Bizzozero L, Fiumara E, et al : "Primary" leptomeningeal dissemination of medulloblastoma. Report of an unusual case. *J Neurosurg Sci* 33 : 219-223, 1989
- 10) Jennings MT, Slatkin N, D'Angelo M, et al : Neoplastic meningitis as the presentation of occult primitive neuroectodermal tumors. *J Child Neurol* 8 : 306-312, 1993
- 11) Hsieh PC, Wu CT, Lin KL, et al : The clinical experience of medulloblastoma treatment and the significance of time sequence for development of leptomeningeal metastasis. *Childs Nerv Syst* 24 : 1463-1467, 2008
- 12) Hongo K, Nakagawa H, Tamai K, et al : Paraplegia fol-

- lowing surgery for medulloblastoma in the posterior fossa. *J Clin Neurosci* **6** : 522-524, 1999
- 13) Kayama T, Yoshimoto T, Shimizu H, et al : Neonatal medulloblastoma. *J Neurooncol* **15** : 157-163, 1993
- 14) Pollono D, Tomarchia S, Drut R, et al : Spinal cord compression : a review of 70 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* **20** : 457-466, 2003
- 15) Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H, et al : Staging, scoring and grading of medulloblastoma. A postoperative prognosis predicting system based on the cases of a single institute. *Acta Neurochir (Wien)* **132** : 59-65, 1995
-