

髄膜播種をきたした再発乳癌の1例

まきのよしなり¹⁾ ふじいとしゆき²⁾ おおもとやすすけ³⁾
 槇野好成¹⁾ 藤井敏之²⁾ 大本康祐³⁾
 もんまひろゆき⁴⁾ いがらしまさひこ²⁾
 門馬浩行⁴⁾ 五十嵐雅彦²⁾

キーワード：乳癌，髄膜転移，髄膜播種

要 旨

本邦では比較的稀な髄膜播種をきたした再発乳癌症例を経験した。症例は63歳，閉経後女性，1999年12月左乳癌で胸筋温存乳房切除術を行った。2004年4月頃から血中CEA値が漸増し，2005年8月骨シンチで多発性骨転移を指摘された。同時に頭痛と嘔吐が出現し，造影MRIと髄液細胞診で乳癌再発による髄膜播種症と診断した。治療内容はMethotrexate (MTX)，Cytarabine (Ara-C)，Prednisolone (PSL)の髄注とPaclitaxelの併用化学療法，骨転移に対してPamidronateを投与した。予定投与は病態悪化で何度か中止を余儀なくされたが，頭痛の消失によるQOL改善と髄液及び血中CEA値の低下がみられた。最終的に髄膜播種症増悪のため診断後316日目に死亡した。本疾患は進行性の予後不良な疾患で有効な治療法がなく，今後本邦で症例の増加が予想されることから，有効な治療法の確立が急務であると考えられた。

はじめに

乳癌の転移は広範で，その1つに髄膜転移による髄膜播種症がある。乳癌の転移による髄膜播種症は本邦では比較的稀で，詳細な報告例は少ない。本疾患は多彩な症状がみられ，極めて予後不良で，有効な治療法が無いのが現状である。我々

は乳癌術後経過観察中に髄膜播種症をきたした1例を診断治療する経験を得たので，自験例及び本邦の報告例を参考に文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：63歳，女性。

主訴：頭痛，嘔吐。

既往歴：1999年12月に左乳癌に対し，左胸筋温存乳房切除術（Bt+Ax）を施行した。

乳癌病理組織学的所見：腫瘍径は4.5×2.0 cm 大で皮膚浸潤あり，組織型は硬癌であった。切除断

Yoshinari MAKINO et al.

1) 松江生協病院外科

2) 益田地域医療センター医師会病院外科

3) 津和野共存病院放射線科

4) 出雲市立総合医療センター外科

連絡先：〒690-0017 松江市西津田8-8-8

端陰性。ER & PR 陽性 (後日 HER2 陰性と判明)。リンパ節転移は Level I & II (12/27) に認め、進行度 T_{4b}N₁M₀: stage IIIb であった。

現病歴: 乳癌術後に放射線照射と補助化学療法 (CMF & TAM, AI) を施行された。2004年4月より血中 CEA 値が上昇, 精査を行うも再発巣は不明であった。その後も CEA が漸増したため EC 療法を行ったが, 2005年8月初旬に強度の頭痛と嘔吐が出現, 骨シンチで多発性骨転移を指摘され, 同年9月初旬に加療目的で紹介入院となった。

入院時現症: 持続性の頭痛・嘔吐があり, 神経学的所見として複視を認めた。局所再発や髄膜刺激症状は認めなかった。

入院時検査所見: 乳癌関連腫瘍マーカーの上昇, 特に血中 CEA が高値 (入院時: 223.5 ng/ml) を示したが, 他の血液生化学的に明らかな異常所見は認めなかった。

頭部造影 MRI: 左小脳テントの髄膜肥厚と造影所見より髄膜転移が疑われた。また頭蓋骨の多発性骨転移も確認された (図 1 a & b)。

髄液細胞診: 2005年9月初回疑陽性, 3日後の髄液細胞診で腺癌細胞陽性と診断された。

骨シンチ: 全身の骨に異常集積を認め, 多発性骨転移と診断された (図 1 c)。

その他: 胸腹部 CT, GIF, CF で異常なし。FDG-PET で多発性骨転移を示す以外は転移巣なく, 諸検査から乳癌再発による多発性骨転移を伴う髄膜播種症と診断した。

臨床経過 (図 2): 骨転移に対し Pamidronate: 30 mg の 2 週毎の投与, 髄膜播種に対し 1 ~ 2 週毎の MTX: 20 mg, Ara-C: 20 mg, PSL: 20 mg の腰椎穿刺による髄腔内注入 (髄注), また全身状態を考慮し, Paclitaxel: 100 mg の 3 週投与 1 週休薬の化学療法を予定した。頭痛・嘔吐は初回髄注後の翌日にほぼ消失し, また血中 CEA 値

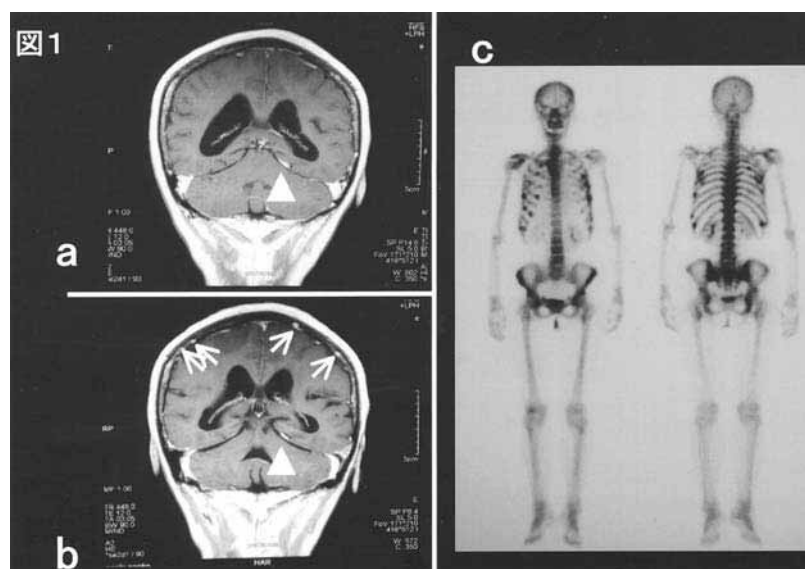


図 1 画像診断

図 1 a) 1 b) 頭部造影 MRI (冠状断)

冠状断で左小脳テントの髄膜の一部が強く造影 (▲太矢印) され, また多発性に頭蓋骨転移 (細矢印) を認めた。

図 1 c) 骨シンチグラム: 両側肋骨, 胸腰椎, 左側大腿骨近位部, 頭蓋骨に異常集積あり多発性骨転移と診断された。

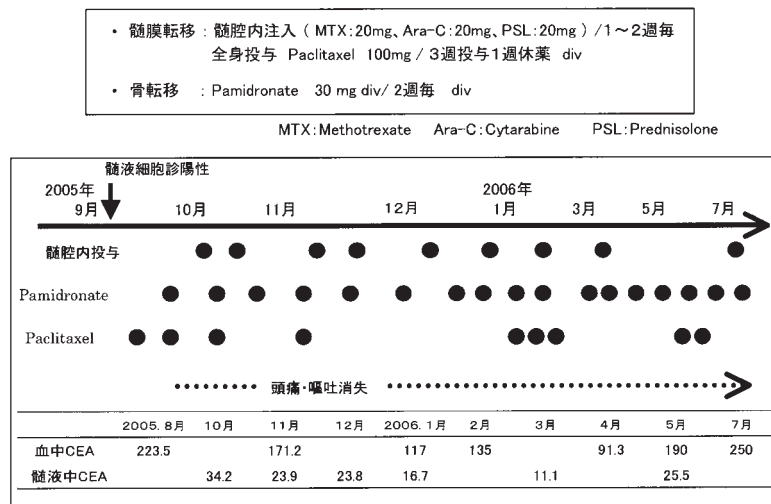


図2 臨床経過

は、入院時 223.5 ng/ml から約半年後には 91.3 ng/ml, 髄液中 CEA は治療前 34.2 ng/ml, 11.1 ng/ml に低下した。治療は結果的に肺炎や肝障害のため中断を何度か余儀なくされたが、髄膜播種症診断後の治療開始から死亡まで頭痛の出現はなかった。しかし髄液および血中 CEA の再上昇と病状の増悪により、2006年8月に敗血症から多臓器不全をきたし、診断後316日で死亡した。

考 察

髄膜播種とは髄液内に癌細胞が浮遊し脳軟膜やクモ膜下腔に瀰漫性に増殖する病態で予後不良とされる。原疾患は欧米では乳癌が最も多く、乳癌患者の1~3.5%に発症すると報告されている¹⁾。本邦では胃癌や肺癌からの転移が大部分を占め、欧米に比べ乳癌では稀(1.7%)とされる²⁾。乳癌による髄膜播種が欧米に比べ本邦で少ない理由を尾浦³⁾は乳癌組織型の頻度の差をあげている。即ち欧米で髄膜播種を起こす組織型は浸潤性小葉癌が多く、本邦ではその頻度が約1~4%と欧米の1/2以下のために髄膜播種症例が相対的に少ないとしている⁴⁾。

今回われわれは、1983年から2007年7月までに「乳癌」「髄膜」をKey wordに医中誌を論文検索し、それらの引用文献も含め、患者背景が比較的詳細な髄膜播種症例と自験例を含めた本邦報告28症例^{3)5)~14)}について検討した。

結果(表1)、平均年齢は50±9.3歳で比較的若年患者に多く、大多数が頭痛を契機に髄膜播種症と診断されていた。症状は精神症状、痙攣、意識障害、複視などの視覚異常、また脊髄髄膜に局限し下肢麻痺が契機となり診断された症例もある⁸⁾。髄膜播種の確定診断は髄液細胞診で行われるが、造影MRIも有用で髄膜の肥厚や異常な造影効果が特徴的である。感度はCTよりもGadolinium造影MRIが良好で、我々の検討でCTの陽性率が21%に対しMRIが84%であった。髄膜播種を疑う時は造影MRIを行い、初回陰性でも髄液細胞診を繰り返すことが重要と言える。

進行度はstageⅢ以上が20例(77%)で、早期の症例報告³⁾⁶⁾もみられた。組織型は浸潤性乳管癌由来が22例、うち硬癌が11例で、欧米に多い小葉癌は3例であった。本邦の乳癌による髄膜播種は硬癌のような低分化型腺癌由来が多いと考えられ

表1 乳癌による髄膜播種症 国内報告28例のまとめ (1987~2007.7)

年齢(平均±S.D)	34~67	(50±9.3)		
進行度別(例) (%:不明例除く)	I	2 (7.7%)	診断方法(例)	髄液細胞診+CT 1 髄液細胞診+CT+MRI 2 髄液細胞診+MRI 9 髄液細胞診 9 MRI 4 剖検 3
	II	4 (15.4%)		
	III	13 (50%)	治療方法(例)	髄注 9 髄注+放射線治療 5 放射線治療 3 髄注+放射線治療+全身化学療法 1 髄注+全身化学療法 3 なし 7
	IV	7 (27%)		
	不明	2	他臓器転移(例) (%:不明例除く) (重複あり)	3臓器以上 5 (20%) 2臓器 4 (16%) 1臓器 10 (40%) 転移なし 6 (24%) 不明 3 (髄膜以外の転移症例) (19例:76%)
組織型(例) (%:不明例除く)	浸潤性乳管癌	22 (88%)	他臓器転移部位(例) (重複あり)	骨 10 (36%) 肝 9 (32%) 脳 5 (18%) 肺 5 (18%) 胸膜 1 (3.5%) 胃 1 (3.5%) 心臓(心膜) 1 (3.5%) リンパ節(胸骨傍、肺門部) 2 (7%)
	乳頭腺管癌	4		
	充実腺管癌	1		
	硬癌	11		
	不明	6		
	特殊型(浸潤性小葉癌)	3 (12%)		
	組織型不明	3		
症状(例:%) (重複あり)	頭痛	21 (75%)	平均生存日数	全症例(27例:生存1例除外) 146 治療あり(20例) 185 治療なし(7例) 34
	嘔気	10 (36%)		
	眩暈	4 (14%)		
	脳神経症状	11 (39%)		
	複視、視力障害	7		
	構音障害	4		
	意識障害	5		
	精神症状	2		
画像診断陽性率 (重複あり)	CT	4/19 (21%)		
	MRI	16/19 (84%)		

る。しかし小葉癌は本邦で増加傾向⁴⁾にあり、欧米と同様に乳癌による髄膜播種症例の増加が予想される。

治療は腰椎穿刺や Ommaya-reservoir⁵⁾を用いた MTX, Ara-C と PSL の髄注、髄膜移行性のある ACNU の投与、全脳照射がなされているが有効とされる報告は少ない。自験例では初回の髄注後に頭痛・嘔吐が長期間消失し、症状緩和と QOL 向上には有効と思われた。また髄膜播種症への抗癌剤は、血液脳関門 (BBB) のため髄膜や脳実質への移行の点から選択が難しいが、Docetaxel が有効であった症例報告¹³⁾や Paclitaxel が髄膜・脳実質への移行例¹⁵⁾もあり、BBB が破綻した本疾患で Taxane 系抗癌剤が有効となる可能性がある。また髄膜播種症例は同時に髄膜以外、特に骨など主要臓器への転移が多く、不明例を除き、髄膜の他に転移を有する症例は19例 (76%) であった。自験例の髄膜播種の経

路は骨転移巣から癌細胞が髄液腔へ流出する経路と肋間静脈、脊椎間内壁脈絡叢経由で髄膜へ達する2つの経路¹⁴⁾が考えられ、骨転移を伴う髄膜播種症では、骨転移の制御も治療する上で重要と考えられる。

自験例の治療は、肺炎や肝障害のため予定された full-dose の化学療法はできなかったが、長期の頭痛消失と血中・髄液中の CEA 値の低下、診断後生存日数が316日と比較的長期生存ができ有効と考えられた。また自験例のように CEA 値が高値の場合には進行状態や治療効果の指標として血中・髄液中の CEA の測定は有用と考えられた。

予後は不明・生存例を除き、髄膜播種症診断後、平均146日であり、生存日数は有治療が無治療よりも良好で、若干の QOL の可能性はあるが、治療の有無に関わらず予後の改善は極めて困難で、本疾患への有効な治療法の確立が急務と考

えられた。

おわりに

乳癌再発による髄膜播種症をきたした1例を診

断治療する経験を得たので、若干の文献的考察を加え報告した。

引用論文

- 1) Jayson GC, Howell A, Harris M, et al: Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. *Cancer* 74: 3135-3141, 1994
- 2) 服部 進 ほか: 聴神経症状を初発とした髄膜癌腺症の1例検例. *癌の臨*32: 1974-1980, 1986
- 3) 尾浦正二 ほか: 癌性髄膜炎をきたした乳癌の1例. *日臨外医会誌*56: 2340-2344, 1995
- 4) 泉雄 勝: 浸潤性小葉癌—その病態の特異性と最近の動向— (その1). *乳癌の臨*11: 279-288, 1996
- 5) 武鑑豊文 ほか: 乳癌による癌性髄膜炎の3例. *豊岡病紀*14: 1-3, 2002
- 6) 森脇義弘 ほか: 早期乳癌 (t1n0) の髄膜播種転移の1例. *日臨外会誌*62: 58-62, 2001
- 7) 尾崎邦博 ほか: 胃転移をきたした乳癌の1例. *日臨外会誌*64: 1078-1081, 2003
- 8) 飯田高嘉 ほか: 放射線治療が有効であった乳癌髄膜転移の1例. *乳癌の臨*18: 351-354, 2003
- 9) 渡邊健一 ほか: 急速に進行する両側感音難聴を初発症状とした髄膜癌腫症の1例. *耳喉頭頸*75: 890-893, 2003
- 10) 今里光伸 ほか: 癌性髄膜炎をきたした乳癌4症例. *乳癌の臨*19: 371-374, 2004
- 11) 渋谷 均 ほか: 髄膜播種を呈した進行乳癌の1例. *日臨外会誌*66: 591-595, 2005
- 12) 寺崎瑞彦 ほか: Temozolomide が有効であった再発乳癌髄膜播種の1例. *乳癌の臨*20: 52-56, 2005
- 13) 久保雅俊 ほか: MTX, Ara-C 髄注と Docetaxel 併用療法により QOL の改善を認めた浸潤性小葉癌による癌性髄膜炎の1例. *癌と化学療法*34: 2097-2099, 2005
- 14) 田中 覚 ほか: 乳癌術後に癌性髄膜炎単独で再発した1例. *日臨外会誌*66: 1565-1569, 2005
- 15) 原 尚人: 乳癌脳転移に対する全身化学療法の影響. *乳癌の臨*19: 15-19, 2004