

症例報告

術後7年目に癌性腹膜炎に続いて両側視神経転移を伴う 髄膜播種を来した乳癌の1例

久保秀文, 中須賀千代, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康, 原田有彦¹⁾

総合病院社会保険徳山中央病院 外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

総合病院社会保険徳山中央病院 脳神経外科¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 乳癌, 髄膜播種, 視神経転移

和文抄録

本邦では乳癌の髄膜播種は比較的まれである。今回われわれは術後7年目に癌性腹膜炎に続いて両側視神経転移を伴う髄膜播種を呈した進行乳癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例は60歳女性。左乳癌 (T2N1M0, Stage II B) に対し胸筋温存乳房切除を行った。術後補助療法としてweeklyパクリタキセルを6コース投与しその後5年間アロマターゼ阻害剤 (以下, AI剤) の内服を投与した。術後7年4ヵ月目に右尿管狭窄・右水腎症を来し癌性腹膜炎を疑い6コースのエピルピシン (EPI) + シクロホスファミド (CPA) 療法 (以下, EC療法) を施行した。化学療法が奏効し水腎症は消失したが, その約6ヵ月後に突然の頭痛に続いて視力低下を来したため再入院となった。造影MRI検査と髄液細胞診から乳癌による髄膜癌腫と診断した。MRIでは両側視神経に限局した転移も疑われた。急速に全身状態が悪化し入院後わずか7日目に死亡した。乳癌髄膜播種の予後は極めて不良で集学的治療を行っても6ヵ月以内にほとんどが死亡し予後の改善が得られていないのが現状である。

はじめに

乳癌の遠隔転移は広範にわたり, 肺, 骨, 肝に多

いとされているが, 髄膜播種は稀である。今回, われわれは術後7年目に癌性腹膜炎を起こし, これに引き続いて髄膜播種を来した乳癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 60歳, 女性。

主 訴 : 右腰痛。

既往歴 : 42歳時, 子宮筋腫の手術既往あり。52歳時 (2005年1月), 左乳癌に対し左胸筋温存乳房切除 (Bt+Ax) を施行した。

乳房US所見 : 左乳房ECD領域に2.9×2.7cmの辺縁不整, 内部不均一, 一部石灰化を呈するhypoechoic massを認めた (図1a)。

乳癌手術所見 : (Bt+Ax) T2 (4×3cm), N1+, M0, Stage II B, scirrhous carcinoma, p-stage III c, ER+, PgR+, HER2 (-)。

摘出標本所見 : 左乳房ECD領域に広がる径3.0×3.0×2.0cmの灰白色の充実性腫瘤を認めた (図1b)。

乳癌病理組織学的所見 : Invasive ductal carcinoma. 異型に富む小型腫瘍細胞の索状および散在性の浸潤増生像を認めた。間質結合織の増生を伴いscirrhous carcinomaと診断された (図1c)。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 乳癌術後にパクリタキセル80mg/m² (3週投与1週休薬/コース) を6コース投与後, エキセメスタン内服を5年間行った。術後7年目の

PET/CTでは明らかな異常は認めなかった。術後7年4ヵ月経過した2012年5月に右腰痛および排尿障害を来して来院した。

入院時現症：身長160cm, 体重53kg, 胸・腹部に明らかな異常所見なく, 表在リンパ節は触知しなかった。両下肢に軽度の浮腫を認めた。

臨床経過：骨シンチグラフィーでは明らかな異常所見認めなかった(図2a)が, PETおよび逆行性腎盂尿管造影検査で右水腎症と右尿管の途絶を認め

(図2b), CTでは途絶部に一致して小結節を認めた(図2c)。尿の細胞診では異常を認めなかった。他疾患の可能性もあったが乳癌術後の癌性腹膜炎による尿管狭窄が否定できないため患者の同意を得たうえで同年5月よりEC療法「エピルビシン (EPI) 75mg/m²+シクロホスファミド (CPA) 600mg/; 3週間毎投与」を6コース投与した。6コース投与後のPET/CTでは右水腎症および右尿管狭窄は改善し, 他にも異常は認めなかった(図3)。腰痛お



図1a 乳房US所見

左乳房ECD領域に2.9×2.7cmの辺縁不整で内部が不均一で一部に石灰化を呈する低エコーな腫瘤を認めた。

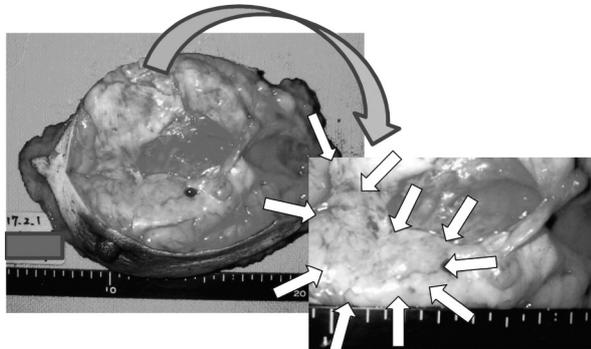


図1b 摘出標本

径3.0×3.0×2.0cmの灰白色の充実性腫瘤であった。

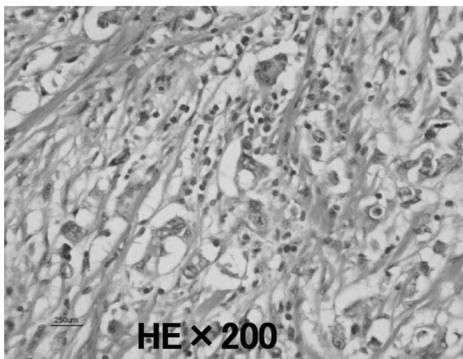


図1c 病理組織学的所見

異型に富む小型腫瘍細胞の索状および散在性の浸潤増生像を認めscirrhus carcinomaと診断された。

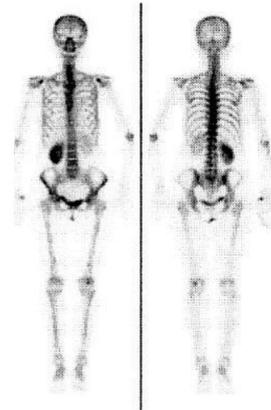


図2a 骨シンチグラフィー

明らかな異常所見は認めなかった。



図2b 逆行性腎盂尿管造影所見

右水腎症と右尿管の途絶を認めた。



図2c CT所見

尿管の途絶部に一致して小結節像を認めた。

よび排尿障害も改善した。その後レトロゾール内服を継続していた。術後約8年経過した2013年1月頃より頭痛・嘔気症状が出現し当院脳神経センターを受診した。頭部CTでは明らかな異常がなく(図4a)、鎮痛剤が処方されたが頭痛出現より約1週間後に両側視力障害と暗黒感が出現した。眼底検査では異常は認めなかったが、脳脊髄液の細胞診で異型細胞の散在が見られclassⅢbであった(図4b)。脳造影MRIにて髄膜播種、小脳転移、両側視神経転移が疑われ(図5a, b, c, d)、当院脳神経外科へ加療目的で入院となった。

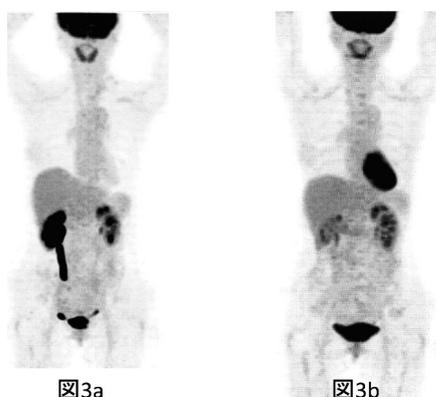


図3 PET所見 (a化学療法前, b化学療法後) 右水腎症および右尿管狭窄は化学療法により改善し、他にも異常は認めなかった。



図4a 頭部CT所見 明らかな異常所見は認めなかった。

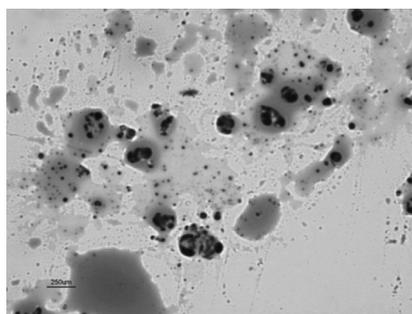


図4b 脊髄液細胞診所見 髄液中に異型細胞が散在しておりclassⅢbと診断された。

再入院後経過：緩和療法のみを行ったが全身状態は急速に悪化し再入院後わずか7日目に死亡退院した。尚、本症例の臨床経過を図6に示した(図6)。

考 察

髄膜播種は腫瘍細胞が髄膜および脳脊髄液に播種性あるいは瀰漫性に浸潤しneuroaxisに沿って多彩な症状を呈する病態で欧米では全癌患者の約5%に見られる¹⁾。全乳癌患者からすると5%程度しか髄膜播種を来さないとされる^{2, 3)}が、非固形癌を除く固形癌の中では乳癌が最も多いとされ、乳癌は血液脳関門を比較的通過しやすい癌腫といえる。本邦においては髄膜播種を来す現疾患は服部ら⁴⁾の集計によると胃癌(55%)、肺癌(30%)の頻度が高いが乳癌は1.7%とまれであるとされている。この違いは髄膜播種を来す頻度が高いとされる浸潤性小葉乳癌の頻度がわが国では低いことが原因とされている²⁾。われわれが2013年5月までに医学中央雑誌で

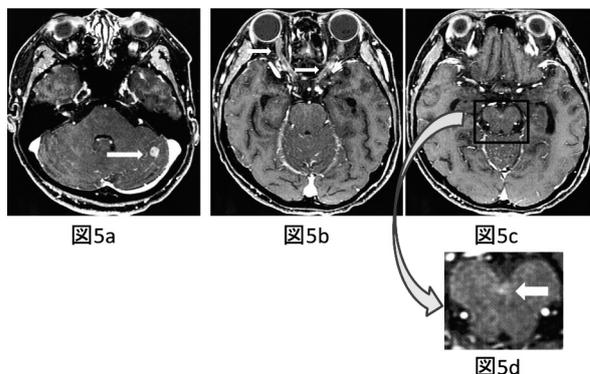


図5 脳造影MRI所見 (a, b, c, d) 小脳に単発転移があり(a)、両側の視神経が全周に造影され限局した視神経転移が疑われた(b)。脳幹の表層に微細な造影される部分を認め、脳軟膜への播種が疑われた(c)。*(d)は拡大像(矢印の高信号部に播種が疑われる)。

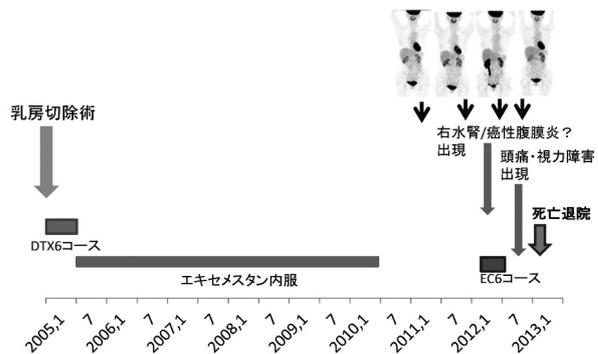


図6 本症例の臨床経過

「乳癌」「癌性髄膜炎」をkey wordとして検索したところ、会議録を除くと45例の本邦報告例がみられた。組織型では浸潤性乳管癌からの報告がほとんどであった。髄膜播種の報告は本邦でも特にこの10年間で増加してきており、生存期間延長に伴う骨転移の長期寛解例の増加、診断能の改善、臨床医の認識度の上昇、本邦での小葉癌増加傾向⁵⁾などが原因と考えられる。

髄膜播種の症状としては①頭蓋内圧亢進による頭痛、悪心、嘔吐、②脳症状としての痙攣、精神症状、③脳神経障害による視力障害、複視、聴力低下、④脊髄神経根障害による疼痛、知覚障害、⑤髄膜刺激症状としての項部硬直、⑥構音障害、歩行障害などが報告されている^{6, 7)}。一般的には頭痛が最も多いとされ本症例でも頭痛が初発症状であった。しかしその後急速に進行する視力障害・暗黒感を伴っており視神経転移に伴う特異的症状と考えられ、まれな症例と考えられた。両側内耳に播種を来し突然の両側難聴で発症した報告⁸⁾もあり、髄膜播種は播種の進展部位により特有かつ多彩な症状を呈すると思われる。

乳癌による髄膜播種の転移機序は尾浦ら⁹⁾によると①骨病変→髄液腔②外頸動脈→硬膜③内頸動脈→脳実質經由→クモ膜④肋間静脈、脊椎周囲脈絡叢、脊椎管内壁脈絡叢→脊椎硬膜の経路が考えられている。本症例では髄膜播種の発症までに術後7年以上経過していた。癌性腹膜炎を発症するまで髄膜播種が長期間潜行していた可能性は否定できないが、乳癌の初回治療から髄膜播種が出現するまでの期間は1年以内が41%で2年以内が約60%とされている¹⁰⁾ため、癌性腹膜炎に引き続いて短期間で髄膜播種を起こした可能性が高いと考えられる。

本症例では後腹膜から脊椎周囲脈絡叢への癌細胞浸潤を起こし上記④の経路による髄膜播種が示唆される。また小脳には小さい単発転移があったが、特に大脳実質への転移は伴わず両側視神経のみに限局した転移を認めたことより上記②の外頸動脈經由の経路も考えられる。

現在乳癌診療ガイドライン¹¹⁾によると脳転移に対しては放射線治療が約70%の症例で症状改善が見られ推奨グレードBとされている。しかし髄膜播種に関しては推奨されているエビデンスはなく極めて予後不良な病態である。髄膜播種に対する化学療法の

有効性を示したものは症例報告レベルではいくつか報告があるものの、化学療法の有効性を検討した臨床試験はほとんどないため、薬物療法の有用性は全くと言っていいほど確立されておらず髄膜播種に対する薬物療法は推奨グレードCである¹²⁾。しかし髄膜播種を少しでも早期に診断し髄注療法¹³⁾などを含めた何らかのpalliative治療を早期より開始することで生命予後を改善しないまでも患者のQOLを改善することは可能である。

乳癌ガイドラインによれば術後の定期的な脳検査は奨められていない¹⁴⁾。しかし乳癌術後に頭痛・嘔気などを訴える患者では髄膜播種の可能性を考えてCTだけでなく脳造影MRIを行うことが早期発見に重要と思われる。髄膜播種の主病巣は脳表と頭蓋骨の間に存在するためMRIの方がCTより骨の影響を受けにくく診断能が優れるとされている⁹⁾。患者に無用な病期期間を少しでも与えないようにすべきであり、本症例の患者も正診がなされるまでに脳神経科以外に循環器内科、精神科、耳鼻科、眼科など複数科を受診していた。また本症例のCTは全く異常がなく造影MRIでもわずかな変化を認めるのみであったが、髄膜播種の30%は画像診断では全く確認できないとされている^{2, 15)}。現状では画像診断の限界があるため確定診断には髄液細胞診が有効とされる。その正診率は渋谷ら¹⁰⁾によると89%で、欧米の報告でも50-90%^{2, 15, 16)}と高いとされる。患者への侵襲や対医療経済効果を考えると全症例に定期検査として施行するべきではないが、髄膜播種が強く疑われる有症状患者に対しては積極的に施行されるべき検査である。

髄膜播種は乳癌の初回病期がⅢ期以上：75%を占め病期のすすんだ症例が多い¹⁰⁾。また何らかの他臓器転移を経由あるいは併存する症例が多く、髄膜の他に転移を有する症例は60-76%^{10, 17)}とされ、多数臓器への転移を有する症例では髄膜播種の発生に注意をすべきである。楨野ら¹⁷⁾は血中CEAが高値である場合は髄液中のCEA測定が有用としている。欧米では髄膜播種症例の多くが骨転移を有するという報告があり³⁾骨病変から癌細胞の髄液への流入が有力な転移経路と考えられている。

昨今、化学療法の進歩により乳癌術後の癌性胸・腹膜炎や多発肺・肝・骨転移などの病巣に対しては比較的長期の制御も可能になってきている。しかし

ながら髄膜播種は急速に進行して短時間で死に至る最悪な病態である。診断されてから死亡までの平均は本邦では80日程度であり、そのうち半数が1ヵ月以内に死亡しており¹⁰⁾、欧米でも診断から死亡までの期間は平均4-6週とされる¹⁾。一般に髄膜播種では放射線単独治療の効果は不十分とされているが¹⁸⁾、脳腫瘍に効果があり血液脳関門を通過しやすいtemozolomideの有効例¹⁹⁾や最近では集学的治療による1年以上の生存例も報告されている²⁰⁾。また分子量の小さいLapatinib²¹⁾も一部の乳癌患者の脳転移に効果が期待されている。これら新規薬剤の今後の症例を重ねた検討が必要であり、乳癌の髄膜播種症例への治療方針確立が急務とされるのである。

引用文献

- 1) Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Current Opinion in Neurology* 2009 ; 22 : 665-674.
- 2) Jayson GC, Howell A, Harris M, et al. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 3135-3141.
- 3) Smith DB, Howell S, Harris M, et al. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1985 ; 11 : 33-36.
- 4) 服部 進, 小川愛一郎, 岡 尚省, 他. 聴神経症状を初発とした髄膜癌腫症の1剖検例. *癌の臨床* 1986 ; 32 : 1974-1980.
- 5) 泉雄 勝. 浸潤性小葉癌 - その病態の特異性と最近の動向. *乳癌の臨床* 1996 ; 11 : 279-288.
- 6) Kino K, Takashima S, et al. Four cases of meningeal carcinomatosis due to breast cancer. *Jpn J Breast Cancer* 1991 ; 6 : 88-92.
- 7) Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis : Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 626-632.
- 8) 浅野有香, 柏木伸一郎, 高島 勉, 他. 両側難聴をきたした乳癌髄膜癌腫症の1例. *日臨外会誌* 2012 ; 73 : 792-796.
- 9) 尾浦正二, 櫻井武雄, 吉村吾郎, 他. 癌性髄膜症をきたした乳癌の1例. *日臨外会誌* 1995 ; 56 : 2340-2344.
- 10) 渋谷 均, 佐々木賢一, 井上大成, 他. 髄膜播種を呈した進行乳癌の1例. *日臨外会誌* 2005 ; 66 : 591-595.
- 11) 日本乳癌学会. 乳癌治療ガイドライン放射線療法. 金原出版. 東京, 2008.
- 12) 日本乳癌学会. 乳癌治療ガイドライン薬物療法. 金原出版. 東京, 2010.
- 13) 高橋英明, 吉田誠一. 癌性髄膜炎に対する腰椎穿刺法による短期間髄注化学療法の効果. *日癌治会誌* 2008 ; 43 : 2.
- 14) 日本乳癌学会. 乳癌治療ガイドライン検診・診断. 金原出版. 東京, 2008.
- 15) 光森通英, 平岡真寛. 進行・再発乳癌の放射線治療. *癌の臨* 2000 ; 46 : 773-777.
- 16) Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25 : 103-119.
- 17) 横野好成, 藤井敏之, 大本康祐, 他. 髄膜播種をきたした再発乳癌の1例. *島根医学* 2008 ; 28 : 46-50.
- 18) 岡田憲三, 山下美智子, 田村 圭, 他. 最近1年間で経験した髄膜播種5症例の検討. *南予医誌* 2010 ; 11 : 43-48.
- 19) 寺崎瑞彦, 淡河惠津世, 早淵尚文, 他. Temozolomideが有効であった再発乳癌髄膜播種の1例. *乳癌の臨* 2005 ; 20 : 324-328.
- 20) 櫻井健一, 天野定雄, 榎本克久, 他. 髄膜転移・眼窩転移を呈し集学的治療が奏効した進行両側乳癌 2006 ; 33 : 1913-1915.
- 21) 伊藤良則. 乳癌薬物療法の現況と今後の展望. *日医会誌* 2008 ; 137 : 697-703.

A Case of Meningeal Dissemination with Local Metastases to Bilateral Optic Nerve Following Peritonitis Carcinomatosa 7 Years after the Surgery for Breast Cancer.

Hidefumi KUBO, Chiyo NAKASUGA,
Kousuke TADA, Makoto MIYAHARA,
Hiroyasu HASEGAWA and Arihiko HARADA¹⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital,
1-1 Koda-chou, Shuunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

1) Department of Neurosurgery, Tokuyama Central
Hospital, 1-1 Koda-chou, Shuunan, Yamaguchi 745-
8522, Japan

SUMMARY

Meningeal dissemination from breast cancer is reportedly rare in Japan. We describe a case of meningeal dissemination with local metastases to the bilateral optic nerve after peritonitis carcinomatosa in a patient who underwent surgery for breast cancer 7 years previously. The patient was a 60-year-old woman with left breast cancer who underwent a muscle-preserving

radical mastectomy (Br+Ax). The tumor was classified as T2N1M0Stage II B. She received 6 cycles of paclitaxel every week, after which an aromatase inhibitor (exemestane) was administered for 5 years. Right ureteral stenosis and right hydronephrosis developed 7 years and 4 months after surgery. These findings were compatible with peritonitis carcinomatosa resulting from breast, therefore, 6 cycles of the epirubicin-cyclophosphamide regimen were administered, and hydronephrosis was successfully resolved. However, 6 months later, she was readmitted to our hospital presenting with a sudden headache and vision loss in both eyes. The patient was diagnosed with meningeal carcinomatosis breast cancer by enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid cytology, and she died on the seventh day after readmission. MRI also revealed local metastases to the bilateral optic nerve. Despite various interventions, most patients with meningeal dissemination from breast cancer have poor prognosis within 6 months after diagnosis.