

## 症 例

## 肺癌による脊髄転移の4症例

桑原 宏臣 山田 忠明 弓場 達也 河野 健二 細木 誠之  
大杉 修二 永田 一洋 横村 一郎 岩崎 吉伸

要旨：肺癌による脊髄転移の4症例を経験した。組織型は3例が小細胞癌，1例が腺癌であった。小細胞癌の3例ではいずれも脳転移があり，magnetic resonance imaging（以下MRI）で馬尾周囲へ数珠状の髄膜播種を呈した。そのうち1例に髄内転移を認め脊髄の腫大や脊髄内の結節を認めた。いずれも下肢麻痺や膀胱直腸障害に進行した。腺癌の1例は，脊椎への転移から髄外性に神経根の圧迫を来した。放射線療法及びステロイド治療により軽快した。脊髄転移では，下肢麻痺や膀胱直腸障害に進展するとQOLを著しく損ね，予後も極めて不良である。そのため，進行性の四肢の神経症状が出現した場合，脊髄転移の可能性を考えMRIを撮影し早期に発見することが重要であると考えられた。

キーワード：肺癌，脊髄転移，MRI

Lung cancer，Spinal cord metastasis，MRI

## はじめに

脊髄転移では転移巣によって脊髄や馬尾，神経根が障害されQOLが著しく損なわれる。腫瘍の局在により，脊髄転移は硬膜内髄内腫瘍，硬膜内髄外腫瘍，硬膜外腫瘍に分類され，それぞれ，髄内転移，癌性髄膜炎，脊椎転移が該当する。今回，当科で経験した脊髄転移の4症例について，若干の文献的考察を踏まえ報告する。

## 症 例

## 症例1

患者：52歳，女性。

主訴：右下肢痛，嘔吐，複視。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：20本/日×20年。

現病歴：平成9年8月に感冒症状で発症し，右S<sup>6</sup>原発，9cm大の小細胞肺癌T4N3M0，LDと診断された。Cisplatin（CDDP） $\chi$  80 mg/m<sup>2</sup> + etoposide（VP-16）（300 mg/m<sup>2</sup>  $\chi$  以下PE）を4 cycle及び胸部放射線照射50 Gyを行った後，末梢血幹細胞移植（以下PBST）併用による大量化学療法 ifosfamide（IFM） $\chi$  10 g/m<sup>2</sup> + Carboplatin（CBDCA） $\chi$  1,200 mg/m<sup>2</sup> + VP-16（1,000 mg/m<sup>2</sup>  $\chi$  以下 high-dose ICE）を1 cycle 行い，著効（以下

Table 1 Laboratory data on admission for four cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Tumor maker				
ProGRP pg/ml	74.5	3,390	972	193
SLX U/ml				
Cerebrospinal fluid				
pressure cmH <sub>2</sub> O	15	18	40	
cell /mm <sup>3</sup>	159	31		
monocyte /mm <sup>3</sup>	155	30		
protein mg/dl	275	595	1,380	
glucose mg/dl	155	47	14	
cytology class	II	II	II	

CR)で退院した。平成10年5月に頭痛，嘔吐を自覚し，小脳転移で再発した。high-dose ICEを1 cycle及びIFM（5 g/m<sup>2</sup>）+ CBDCA（300 mg/m<sup>2</sup>）+ VP-16（360 mg/m<sup>2</sup>）を2 cycle行ったのちCRを獲得し，予防的全脳照射（以下PCI）30 Gy，high-dose ICEを1 cycle追加し退院した。平成11年2月に右下肢痛が出現し，3月下旬には嘔吐，複視を自覚したため，脳転移の再発を疑い，3回目の入院となった。

身体所見では眼球運動は正常であったが，両下肢の筋力低下及び知覚障害，腱反射消失があり，検査所見ではproGRPが高値であった（Table 1）。頭部MRIで第4脳室，右視床，透明中隔に1 cm大の脳転移を認めた。4月から全脳照射20 GyとPE 1 cycleを行い，脳病変，嘔吐，複視は著明に改善したが，右下肢痛の改善は乏しく，6月頃から次第に両下肢へと拡大し，下肢麻痺，膀胱直腸障害が出現した。脊髄転移が疑われ，腰部MRI

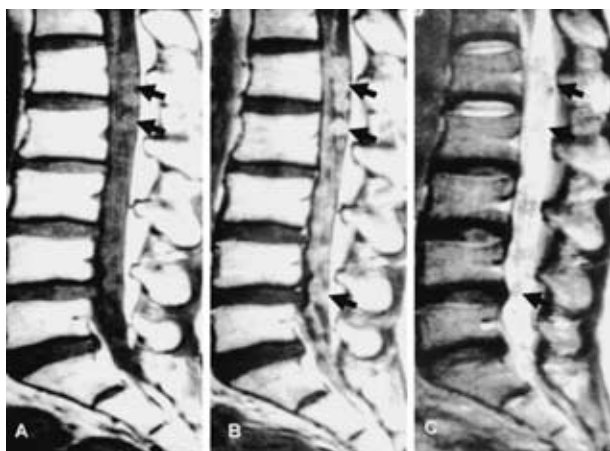


Fig. 1 Case 1: Lumbar sagittal MRI scan demonstrates tumor nodules ( arrow ) seeded in the cauda equina as isointense signals on T1 ( A ) and T2 ( C )-weighted MRI, which is enhanced with Gd-DTPA ( B )

を撮影したところ、馬尾周囲に T1 及び T2 強調画像で等信号、造影効果のある約 1 cm 大の結節影が数珠状に連なっており、癌性髄膜炎と診断した ( Fig. 1 )。脳脊髄液の細胞診は class II であったが、単核球優位の細胞数増加、蛋白増加があり、癌性髄膜炎の所見に合致していた ( Table 1 )。再度、PE を 1 cycle 行ったが症状は改善せず、10 月に永眠された。

#### 症例 2

患者：69 歳，女性。

主訴：嘔気，左手尺側のしびれ，転倒。

家族歴：母；肺癌，兄；胃癌。

喫煙歴：20 本/日 × 38 年。

現病歴：平成 13 年 5 月湿性咳嗽で発症，左副腎・脳転移を伴う左 S<sup>6</sup> 原発，2 cm 大の小細胞肺癌 T1N3M1( lt. ADR, BRA ) と診断された。PE 2 cycle を行い，腎障害のため CBDCA( 300 mg/m<sup>2</sup> ) + VP-16( 300 mg/m<sup>2</sup> ) ( 以下 CbE ) に変更し 2 cycle 追加した。脳転移が僅かに残存するため，全脳照射 30 Gy を行い，CR を獲得し退院した。平成 14 年 3 月頃から左手尺側のしびれ，疼痛があり，その後，食欲低下，嘔気，全身倦怠感が増強した。5 月下旬に転倒し，脳転移が疑われ入院した。

身体所見では，左上肢 ( C8 ~ Th1 レベル ) の知覚及び筋力の低下を認めた。検査所見では proGRP の上昇を認め，脳脊髄液検査では癌性髄膜炎の所見に合致した ( Table 1 )。頭部 MRI では明らかな転移を認めなかったが，全脊椎 MRI では，T1 及び T2 強調画像で等信号の造影効果がある陰影を認めた。第 1 胸椎レベルでは脊髄の腫大を，第 6 胸椎レベルには髄内に結節を認め，髄内転移と診断した ( Fig. 2 )。また，馬尾周囲には髄腔内に結節影が多発しており癌性髄膜炎と診断した ( Fig. 3 )。

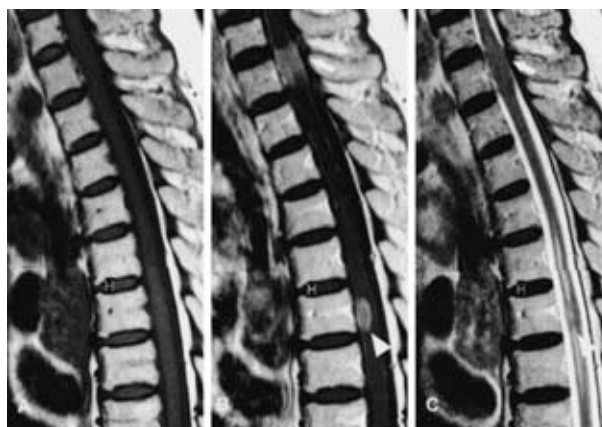


Fig. 2 Case 2: Thoracic sagittal MRI shows enlargement of the spinal cord at the Th-1 level ( arrow ) and intramedullary nodule at the Th-6 ( arrow head ) as an isointense signal on T1 ( A ) and T2 ( C )-weighted MRI, which is Gd-enhanced ( B ) The noncontrast-enhanced T1-weighted image appears normal ( A )

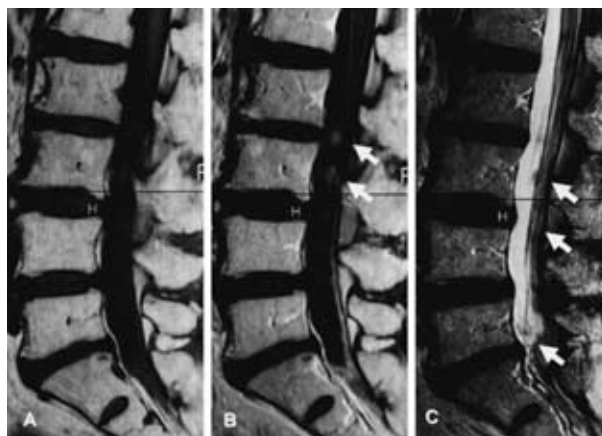


Fig. 3 Case 2: Lumbar sagittal MRI scan demonstrates tumor nodules ( arrow ) in the cauda equina as isointense signals on T1 ( A ) and T2 ( C )-weighted MRI, enhanced with Gd-DTPA( B ) The noncontrast-enhanced T1-weighted image appears normal ( A )

入院翌日より尿閉が出現し，入院 9 日目から CbE 2 cycle を行った。画像上は腫瘍の縮小を認めたが，症状の改善は乏しく，10 月に永眠された。

#### 症例 3

患者：60 歳，男性。

主訴：食欲低下，背部痛。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日 × 40 年。

現病歴：平成 14 年 4 月に咳嗽で発症し，肝・骨転移を伴う右 S<sup>6</sup> 原発，5 cm 大の小細胞肺癌 T2N2M1( HEP, OSS ) と診断された。PE 4 cycle, high-dose ICE 1 cycle

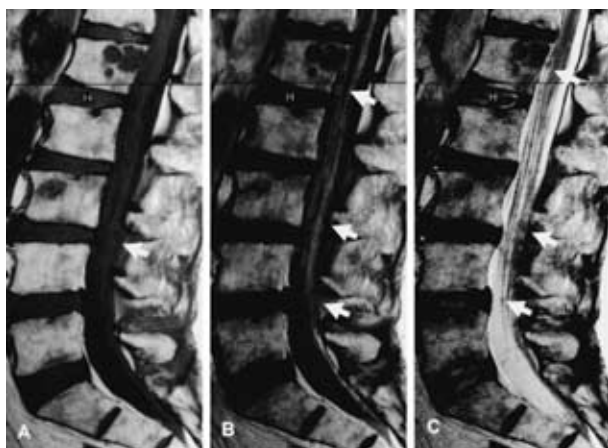


Fig. 4 Case 3: Lumbar sagittal MRI scan shows tumor nodules( arrow) in the cauda equina as an iso intensity signal on T1 ( A ) and T2 ( C )-weighted MRI, which isn't enhanced with Gd-DTPA ( B ) Noncontrast-enhanced T1-weighted image appears normal ( A )

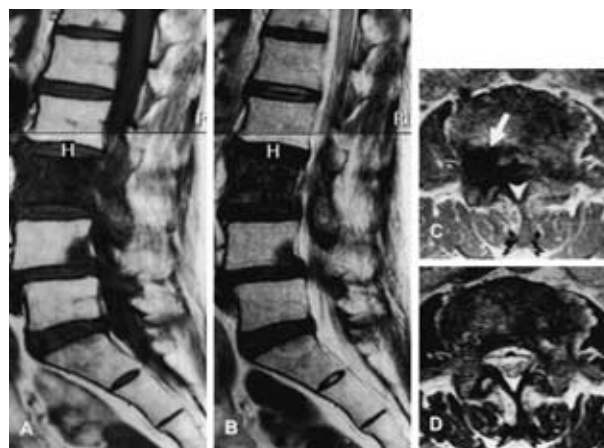


Fig. 5 Case 4: Lumbar sagittal MRI scan shows bone metastasis at the L3 and L4 level and axial image at L3 level demonstrates right nerve root compression ( arrow ) as a low intensity signal on T1 ( A, C ) and T2 ( B, D )-weighted MRI.

を行い、12月部分奏功（以下PR）で退院した。平成15年1月に意識障害を認め、多発脳転移で再発し、high-dose ICE 1 cycleを行ったが、転移巣が残存するため全脳照射30 Gyを追加したところ、著明に縮小し4月に退院した。その後、両側下肢の知覚障害、しびれが出現し、5月に食欲低下、背部痛、嘔吐が著明となり3回目の入院となった。

身体所見では四肢振戦があり、頂部硬直や Kernig 徴候等の髄膜刺激症状を認めた。検査所見では proGRP が上昇し、脳脊髄液検査では細胞診は陰性であったが、圧の亢進、蛋白の上昇、糖の低下を認めた（Table 1）。頭部 MRI では前回多発していた脳転移はほぼ消失していたが、全脊椎 MRI で多発する骨転移のほか、馬尾周囲に T1 及び T2 強調画像で等信号の造影されない結節が散在しており、癌性髄膜炎と診断した（Fig. 4）。high-dose ICE を 1 cycle 行い、腫瘍の縮小を認めたが、膀胱直腸障害を来し腸炎を併発され、7月に永眠された。

#### 症例 4

患者：62歳、女性。

主訴：右下肢痛、腰痛。

既往歴：50歳高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成14年6月咳嗽で発症し、右S<sup>6</sup>原発、5.5 cm 大の肺腺癌 T4N1M1（OSS）と診断された。9月より GEM（800 mg/m<sup>2</sup>）+ VNR（25 mg/m<sup>2</sup>）+ TXL（70 mg/m<sup>2</sup>）を 8 cycle 行い著変なく（SD）、経過観察された。その後、腰痛が徐々に増強し、平成16年4月に右下肢の激痛が出現し、歩行不能となり入院となった。

身体所見では右下肺野で呼吸音の減弱があり、右下腿

伸側で知覚の低下、疼痛を認め、検査所見では SLX が上昇していた。全脊椎 MRI では第3及び第4腰椎椎体に T1 及び T2 強調画像で周囲と比べ低信号を示す転移巣があり、第3腰椎の背側では脊柱管が狭窄し、その横断像では右側優位に低信号を示し、右脊髄神経根の圧迫が疑われた（Fig. 5）。頭部 MRI では多発脳転移を認めた。

ステロイド療法、放射線療法を開始した。疼痛は軽減し歩行可能となり、その後、イレッサを導入し、現在外来通院中である。

## 考 察

脊髄転移では多くの場合、尿失禁、歩行不能を来し、患者の QOL は著しく損なわれる。以前は、症状から腰椎穿刺や単純 X 線、脊髄造影を行い、脊椎管内で脊髄・神経根・馬尾を圧迫する腫瘍として診断された。近年、MRI の普及により髄内転移や癌性髄膜炎、脊椎転移の画像診断は容易になった。癌性髄膜炎はクモ膜下腔への播種で、頭蓋内病変・脊髄病変とも含まれ<sup>1)</sup>、脊髄病変については硬膜内髄外腫瘍<sup>2)</sup>と考えられ、また、脊椎転移については、脊髄へ直接浸潤した場合、硬膜外脊髄腫瘍と考えられる<sup>3)</sup>。今回、私達は癌性髄膜炎を 3 例、髄内転移を 1 例、脊椎転移を 1 例経験した。

癌性髄膜炎の発生頻度は、全癌患者の 5% で、小細胞肺癌では 9~25% とされる<sup>4)</sup>。Wasserstorm らによる固形癌の癌性髄膜炎 90 人の検討では、初発症状として下肢脱力 34 人（37%）、四肢の知覚障害 31 人（34%）、頭痛 30 人（33%）、背部痛 23 人（25%）、複視 18 人（20%）であり、また、他覚所見として反射の非対称性 64 人

Table 2 Clinical findings of patients with spinal cord metastases

	age/sex histology	spinal cord meta.	MRI		other meta.	symptom	treatment	survival
			location	findings				
1	52/F Sm	NM	cauda equina	multiple nodules T1: iso, T2: iso enhancement ( + )	BRA	rt. leg pain headache incontinence	CDDP + VP-16	4mo
2	69/F Sm	ISCM	Th1 Th6	enlargement nodule	BRA ADR	lt. arm numbness fatigue fall incontinence	CBDCA + VP-16	5mo
		NM	cauda equina	multiple nodules T1: iso, T2: iso enhancement ( + )				
3	60/M Sm	NM	cauda equina	multiple nodules T1: iso, T2: iso enhancement ( - )	HEP OSS BRA	bil. leg numbness headache incontinence	CBDCA + VP-16 + IFO	2mo
4	62/F Ad	MESCC	L3	root nerve compression T1: low, T2: low	OSS BRA	lumbago rt. leg pain	RT 30Gy Gefitinib	alive (5mo)

meta: metastasis, Sm: small cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, NM: neoplastic meningitis  
ISCM: intramedullary spinal cord metastasis. MESCC: malignant epidural spinal cord compression  
BRA: brain metastasis, ADR: adrenal metastasis, HEP: hepatic metastasis, OSS: osseous metastasis  
RT: radiation therapy

(71%), 脱力 54 人 (60%), 精神的变化 28 人 (31%), 感覚喪失 24 人 (26%), 眼筋麻痺 18 人 (20%) を認め<sup>5)</sup>。確定診断は脳脊髄液から悪性細胞を検出することでなされるが, 1 回の穿刺では 50~60% 程度の陽性率であり 2 回以上の穿刺が推奨される<sup>1)4)8)</sup>。MRI 所見ではクモ膜下腔に造影効果を有する結節影や髄膜の肥厚を呈し, 特に脊髄病変では馬尾に多く認め<sup>1)7)8)</sup>。脳脊髄液の細胞診が陰性であっても, 特徴的な画像所見や臨床経過・症状・他覚所見があれば癌性髄膜炎と診断される<sup>1)</sup>。症例 1~3 では, いずれも脳脊髄液から悪性細胞は検出されなかったが, MRI 所見等から癌性髄膜炎と診断した。転移経路として脳転移が先行しており, 脳脊髄液を介したいわゆる drop metastasis が考えられた (Table 2)。

癌性髄膜炎の治療法に現在, 確立されたものはなく, 予後は小細胞癌で 7 週間<sup>9)</sup>, 非小細胞癌で 5 カ月程度である<sup>1)-6)</sup>。血液疾患や乳癌等では MTX や Ara-C の髄注が行われているが, 肺癌では十分な効果は得られていない。放射線療法は, 感受性の高い血液疾患で通常行われるが, bulky な病変や脳脊髄液の通過障害となる病変に対し行われることがある<sup>1)7)</sup>。症例 1~3 の癌性髄膜炎に対し, 化学療法に感受性があるため全身化学療法を行ったが, 腫瘍の縮小効果は得られたものの, 症状の改善はなく, 予後は不良であった (Table 2)。

PCI は小細胞肺癌の初回治療で CR を獲得した場合に奨励されている<sup>10)</sup>。PCI で drop metastasis による癌性髄膜炎が予防できれば, QOL の改善が期待できる。症例 1 では当時 PCI の適応が明らかでなかったため, 脳転移の再発後に全脳照射を行った。症例 2 では初発時,

既に脳転移を認めており, 治療後に残存する脳転移へ放射線治療を行った。症例 3 では初回治療後 PR であったため PCI を行わなかったが, 脳転移の再発後に全脳照射を行った。いずれも予防的ではなく, 脳転移後に照射したが, 癌性髄膜炎を発症した。初回治療が PR であっても脳転移がなければ, PCI を行うことで癌性髄膜炎を予防できたかもしれない。

髄内転移は癌患者の剖検例で 1~3% とまれな疾患で, 原発巣は肺癌, 乳癌で多い<sup>11)-14)</sup>。MRI の普及により生前に診断される症例が増加している。その特徴は, T1 強調画像で低信号から等信号の脊髄の腫大を示し, T2 強調画像ではさまざまな信号変化で, 造影効果を認める。症例 2 では, 造影効果を有する脊髄の腫大や脊髄内の結節を認め<sup>2)</sup>。標準的な治療は確立されていないが, 放射線感受性があれば放射線治療が勧められ<sup>11)-13)</sup>, 癌性髄膜炎を合併していれば抗癌剤の投与が考慮される<sup>12)</sup>。予後は 2~4 カ月程度である<sup>11)-13)</sup>。

脊椎転移は癌患者の約 40% 程度に見られ, そのうち神経症状を呈し脊髄転移へ移行するのは 5~10% と報告されている<sup>3)5)</sup>。比較的早期から骨痛があり脊椎転移の診断は容易であるが, 神経症状が出現した場合, 数時間から数日で障害の進行を認めるため直ちに診断し, 治療する必要がある<sup>16)</sup>。脊椎転移は血行性転移が多く, 椎体の後側方や椎弓根付近に好発する。椎体前方へ浸潤した場合は圧潰を来すことがあり, 一方, 椎弓根部へ進行した場合神経根が圧迫される<sup>17)</sup>。症例 4 では右下腿伸側に著名な疼痛があり, L3, 4 間の神経根の支配領域と一致した (Table 2)。

2003 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において, 無

作為比較試験の結果、脊椎転移に対し手術を行うよう勧告された<sup>18)</sup>。神経症状が出現した脊椎転移 101 症例を対象に、手術及び放射線療法を行った群と放射線療法のみを行った群に振り分けたところ(それぞれ肺癌を 34%、26% 含む)、生存期間に有意差はなかったが、治療後の歩行可能な日数や歩行不能例が可能となった症例数が手術群で多かった。しかし、現状では、全身状態が不良で手術適応の判断に難渋することが多く、診断後 24 時間以内に手術可能かどうか、更に、この報告が臨床医に未だ十分に認知されていないなどが問題である。症例 4 では手術適応とも考えられたが、従来どおりに放射線療法、ステロイド投与で治療した ( Table 2 )。

悪性疾患の脊髄病変が増加した原因に、癌治療の進歩が挙げられる。症例 1, 3 では PBSTC を併用した大量化学療法を行い原発巣のコントロールは良好であったが、中枢神経系への転移で再発し、特に脊髄転移の症状緩和は困難であった。また、近年イレッサの内服中に脊髄病変を来す症例が散見され、その重要性が増すと考えられる。

今回、経験した症例では、食思不振や全身倦怠感などの非特異的な症状や、頭痛、嘔気、意識障害など脳転移と同様の症状を示し、早期には脊髄転移に特有の症状は見られなかった。しかし、経過中に比較的特異的な症状である四肢の脱力、しびれを認め、更に膀胱直腸障害や下肢麻痺等の脊髄横断症状へ進行した。症例 1~3 では治療により腫瘍は縮小しており、症状が進行する前に治療ができれば QOL の低下を防げた可能性がある。進行性の四肢の神経症状を認めた場合は、脊髄転移を鑑別疾患に入れ、早期発見に努めるべきと考えられた。

(尚、本論文の要旨は第 63 回日本呼吸器学会近畿地方会で発表した。)

## 文 献

- 1) Lisa MD, Jerome BP : Neurologic Complication. In : Donald WK, Pollock RE, Weichsebaum RR, et al, eds, Cancer Medicine. 6 th ed, BC Decker, Hamilton, 2003.
- 2) Paul CM, Michael RF, Lewis PR : SPINAL TUMORS. In : Lewis PR, eds, Merritt & neurology. 10 th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 ; 388 397.
- 3) Thomas NB : Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 1992 ; 327 : 614 619.
- 4) Stuart AG, Michael JK : Leptomeningeal Carcinomatosis. Cancer Treat Rev 1999 ; 25 : 103 119.
- 5) William RW, Glass JP, Posner JB : Diagnosis and Treatment of Leptomeningeal metastases from Solid Tumors : Experience with 90 Patients. Cancer 1982 ; 49 : 759 772.
- 6) 南 誠剛, 浅井光子, 岩堀幸太, 他 : 肺癌に伴う癌性髄膜炎の 3 症例 . 日呼吸会誌 2002 ; 40 : 513 519.
- 7) David MY, Patrick MP, Robert IG : Leptomeningeal Metastases : MR Evaluation. J Comput Assist Tomogr 1990 ; 14 : 255 261.
- 8) 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.
- 9) Steven TR, Joseph A, Robert WM, et al : Carcinomatous Leptomeningitis in Small Cell Lung Cancer : A Clinicopathologic Review of the National Cancer Institute Experience. Medicine ( Baltimore ) 1982 ; 61 : 45 53.
- 10) Anne A, Rodrigo A, Jean-Pierre P, et al : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 1999 ; 341 : 476 484.
- 11) Hiroaki O, Tetsu S, Yoshihiro M, et al : Intracranial Parenchymal Involvement in the Subarachnoid Space Associated with Primary Lung Cancer. Cancer 1993 ; 72 : 2583 2588.
- 12) Schiff D, O'Neill BP : Intramedullary spinal cord metastases : clinical features and treatment outcome. Neurology 1996 ; 47 : 906 912.
- 13) 矢野俊介, 飛驒一利, 関 俊隆, 他 : 転移性脊髄髄内腫瘍の 2 症例 . 脳外 2002 ; 30 : 189 196.
- 14) 田島政治, 大野暢宏, 野口哲男, 他 : 下肢の脱力, 膀胱直腸障害が急速に進行し腰椎 MRI にて肺癌の脊髄内転移と診断された 2 症例 . 日呼吸会誌 2003 ; 41 : 320 324.
- 15) Klimo P Jr, Schmidt MH : Surgical Management of spinal metastases. Oncologist 2004 ; 9 : 188 196.
- 16) 飯塚高弘, 山田真一, 大鶴 聡, 他 : 転移性脊椎腫瘍による脊髄・馬尾障害をきたした症例の機能的予後と生命予後について . 整形外科 2003 ; 54 : 15 21.
- 17) 川本俊樹, 金 彪 : 脊髄腫瘍, 脊髄硬膜外・硬膜内髄外腫瘍 . 別冊日本臨床 領域別症候群 28 神経症候群 III 1999 : 341 349.
- 18) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis ( abstract ) Proc Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22 : 1.

## Abstract

## Spinal cord metastases in lung cancer : A clinical review of four cases

Hiroomi Kuwahara, Tadaaki Yamada, Tatsuya Yuba, Kenji Kono, Shigekuni Hosogi,  
Shuji Osugi, Kazuhiro Nagata, Ichiro Yokomura and Yoshinobu Iwasaki  
Division of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

We report 4 cases of spinal cord metastases of lung cancer detected by MRI. Histologically, 3 of the 4 cases were small cell carcinoma and the other was adenocarcinoma. All 3 cases of small cell carcinoma had neoplastic meningitis. MRI taken in these cases showed the multiple nodules in the cauda equina, which were seeded from brain metastases. One of them had intramedullary spinal cord metastases, which appeared as enlargement of the spinal cord or nodules in the spinal cord on MRI. Leg paralysis and incontinence progressed in all cases. The other case of adenocarcinoma had epidural spinal cord compression due to spinal metastasis. In this case irradiation and corticosteroids relieved her leg and back pain. Spinal cord metastases should be considered as a differential diagnosis in patients with numbness, pain or weakness in the extremities.