

●症 例

治療経過中の2ヶ月で粟粒脳転移巣が石灰化した肺腺癌の1例

森田 吉恵^a 奥村 太郎^b 坂下 拓人^b 重松三知夫^b

要旨：症例は63歳，女性．EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌で，初診時に播種性血管内凝固，癌性髄膜炎と実行機能障害を有する粟粒脳転移を合併した．ゲフィチニブ投与開始後一時昏睡に至ったが，投与3週後に意識清明となり，認知症状も改善し，投与4週後に抗凝固療法は不要となった．その後全脳照射を追加した．初診後3ヶ月で認知症状，4ヶ月で意識障害が再燃し，診断後6ヶ月半で死亡した．初診後3ヶ月から5ヶ月までの2ヶ月間に，CT画像の経過で粟粒脳転移巣が石灰化したことが確認された．

キーワード：粟粒脳転移，石灰化，肺腺癌，癌性髄膜炎

Miliary brain metastases, Calcification, Adenocarcinoma of the lung, Carcinomatous meningitis

緒 言

粟粒脳転移は，脳血管周囲に粟粒大の腫瘍結節がびまん性に広がり，肺癌，なかでも腺癌に多い．多彩な症状を示すこともあるが，通常は症状に乏しい．肺癌は，多発脳転移や癌性髄膜炎など中枢神経系へ転移すると生命予後は不良であることが多く，その経過についての報告は少ない．しかし，近年分子標的治療薬の登場により，中枢神経系の比較的長期の経過観察が可能となってきた．

今回我々は，肺腺癌で初診時より粟粒脳転移，癌性髄膜炎，播種性血管内凝固を合併し，上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)により4ヶ月の自宅療養，6.5ヶ月の生存が可能であったが，治療中2ヶ月のインターバルで撮影した頭部CTで，粟粒脳転移巣への石灰化が確認されたまれな症例を経験したので，報告する．

症 例

患者：63歳，女性．

主訴：意識障害，嘔吐．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：なし．

現病歴：2011年10月より右肩の疼痛，体重減少，2012年1月より記憶力障害，実行機能障害，人格変化，四肢末端の変色を認めた．前医で播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation：DIC)と診断し抗凝固療法を開始した．胸部X線で左上肺野に肺癌を疑う結節影を認め，1月30日当院へ転院した．

転院翌日に気管支鏡検査を行い，左B1+2より擦過洗浄し，Class Vのadenocarcinomaを検出した．胸腹部CT造影，頭部MRI造影，骨シンチグラフィにてStage IV(cT4N3M1b, OSS, BRA, ADR)と診断した．入院時より失認や失行，見当識障害を呈し，転院3日後より有効性を期待しゲフィチニブ(gefitinib)を内服し，その後EGFR exon 21のL858R点変異を確認した．また，癌性髄膜炎による意識障害や嘔吐は日内変動を伴いながら悪化し，転院1週間後に昏睡となった．胃管からゲフィチニブを投与し，3週で意識障害は清明に，4週で腫瘍に合併したDICは抗凝固療法不要となった．認知症状も改善し，3月末より外来でゲフィチニブの内服を継続した．5月に再度認知症状が出現したが，頭部単純CTとMRI造影T1強調画像は初診時と著変なかった．全脳照射30 Gy/10 frを追加したが，認知症状は進行した．6月には嘔気，意識障害が出現し，癌性髄膜炎の再燃と診断しステロイドを投与したが効果はなく，7月10日に緊急入院とした．

入院時現症：意識レベルI-3，身長147 cm，体重42 kg，体温35.6℃，SpO₂ 98% (室内気)，呼吸回数16回/min，血圧144/82 mmHg，脈拍78回/min・整，眼瞼結膜貧血

連絡先：森田 吉恵

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路
上ル 梶井町 465

^a 京都府立医科大学附属病院呼吸器内科

^b 住友病院呼吸器内科

(E-mail: yoshie-m@koto.kpu-m.ac.jp)

(Received 5 Jun 2014/ Accepted 30 Dec 2014)

表1 入院時血液検査所見 (2012年7月)

Biochemistry		Hematology	
Alb	2.7 g/dl	WBC	5,500/ μ l
T-bil	0.4 mg/dl	Hb	11.6 g/dl
AST	25 IU/L	Hct	34.3%
ALT	37 IU/L	Plt	10.8×10^4 / μ l
ALP	393 IU/L	Coagulation	
LDH	406 IU/L	PT-INR	1.03
CK	31 IU/L	APTT	23.1 s
Glu	118 mg/dl	D-dimer	9.9 μ g/ml
Na	133 mEq/L	Serology	
K	4.6 mEq/L	CRP	0.13 mg/dl
Cl	101 mEq/L	CEA	75.7 ng/ml
Ca	8.8 mg/dl		
P	3.5 mg/dl		
UN	22 mg/dl		
Cre	0.65 mg/dl		

表2 入院時髄液検査所見 (2012年7月)

初圧	8 cmH ₂ O	IgG	15.2 mg/dl
細胞数	22/3	Alb	103 mg/dl
リンパ球	19	IgG index	0.65
好中球	2	TPHA	<10 倍
単球	1	Crypto-Ag	陰性
赤血球	0/3	細菌検査	有意な分離菌なし
蛋白	191.9 mg/dl	抗酸菌検査	塗抹陰性
糖	21 mg/dl		Tb-PCR 陰性
LD	66 IU/L		培養陰性
ADA	3 IU/L	病理細胞診検査	Class IV
Cl	118 mEq/L		

様、表在リンパ節触知せず、呼吸音心音ともに異常なし、腹部異常なし、四肢末端に出血斑の癍痕あり。

入院時神経学的所見：Mini-Mental State Examination (MMSE) 2/30 点、診察可能な範囲で運動障害や感覚障害の所見なし。項部硬直あり。

入院時検査所見：血液検査 (表1) では、軽度貧血、D-dimer, LDH, ALP, CEA の高値を認める。髄液検査 (表2) ではリンパ球優位の細胞数と蛋白の軽度増加、糖低値を認める。細菌学的に有意な分離菌を認めない。細胞診は Class IV である。

胸部X線：左上肺野大動脈近傍に結節影を認める (図1)。

頭部単純CT (図2)：石灰化を示唆する無数の点状高吸収域を認める。

頭部MRI造影T1強調画像 (図3)：脳表面に粟粒大の転移を示唆する結節を多数認める。

入院後経過：2012年5月の頭部単純CT (図4) では異常を認めなかったが、入院時の7月のCTでは多数の石灰化を認めた。石灰化は髄膜播種を示唆する軟膜直下

ではなく、血行性転移を示唆する皮質直下に主に分布し、頭部MRI造影T1強調画像と対比すると、一部は粟粒脳転移の部位に一致し、別な一部はMRI画像では病変を指摘できない部位にも認めた。MRI画像は、初診時から一貫して脳転移巣の大きさや個数、周囲の浮腫は不変であった。今回の主訴は癌性髄膜炎の悪化と診断し、ステロイドを増量し高浸透圧利尿薬を投与した。しかし、徐々に意識障害は進行し、胃管を挿入しても自己抜去を繰り返したため、ゲフィチニブの継続を断念した。DICが徐々に悪化し、中止後1ヶ月して死亡した。

考 察

粟粒脳転移は、Madowらが1951年に「carcinomatous encephalitis」と発表した、当時ではまれな脳転移の様式で、脳血管周囲に点状粟粒大の腫瘍結節がびまん性に広がる¹⁾。原発巣は肺癌、なかでも腺癌が最も多い。皮質、基底核、視床、脳幹、小脳に多く分布し、白質病変はあまり認めない²⁾。脳血管周囲に微小な転移巣を認めるのみで、周囲の浮腫性変化や神経変性は伴わず、病変が多



図1 胸部X線 (2012年7月). 左上肺野大動脈近傍に結節影があり, 全肺野にすりガラス影と血管影の不明瞭化を認める.

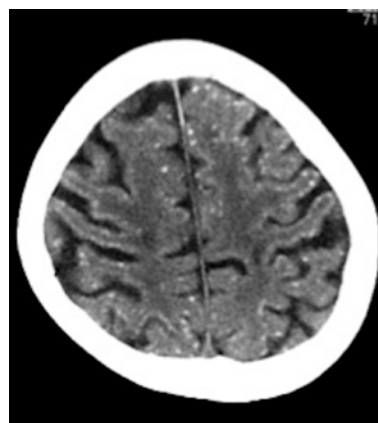


図2 頭部単純CT (2012年7月). 大脳皮質を中心に石灰化を示唆する多数の点状高吸収域を認める.

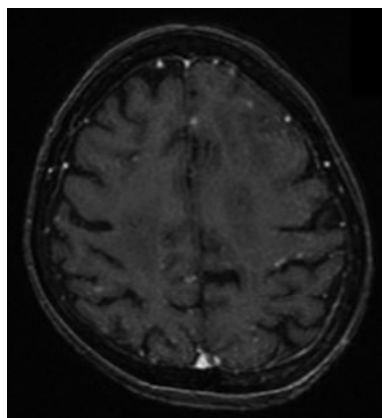


図3 頭部造影T1強調MRI (2012年7月). 脳表面を中心に粟粒大の脳転移を示唆する結節影を多数認める.

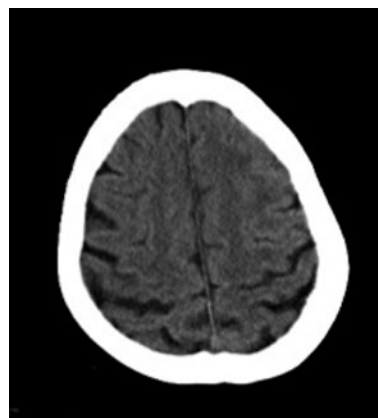


図4 頭部単純CT (2012年5月). 石灰化を認めない.

数にもかかわらず神経症状や画像所見に乏しい³⁾. 神経症状は, 皮質症状, 運動障害, 感覚障害, 認知症状など多彩である⁴⁾. 本例の粟粒脳転移は両側大脳皮質から小脳まで広く分布するものの, 側頭葉に多く, 認知症状が目立った可能性がある. また, 本例では認知症状が出現, 進行したにもかかわらず, MRI画像では腫瘍径が小さいためか, 浮腫性変化の進行は評価できなかった.

頭部単純CTで多発石灰化結節を示す疾患には, 結節性硬化症, 結核腫, トキソプラズマ症, 囊虫症, 肉芽腫, 内分泌代謝障害, 放射線後変化, 頭蓋内腫瘍などがある⁵⁾. 本例では前4者は髄液検査, 内分泌代謝障害は血液検査, 頭蓋内腫瘍は画像所見にて否定的であった.

転移性脳腫瘍の石灰化は剖検例の1.1~1.6%にみられ⁶⁾. 女性に多く, 1/3で多発結節影を呈する. 原発巣は肺癌, 乳癌, 消化器癌の順に多く, 組織型は腺癌がほとんどである⁷⁾. 病理組織学的に粟粒脳転移と診断した13例で, うち3例で脳血管周囲に石灰沈着を認めたとの報

告がある⁸⁾. 腫瘍の変性ないし壊死性組織ではCaが吸収または溶解されにくく沈着し, 異常な石灰化が生じる. 組織の石灰化に血清Ca濃度の上昇は必要条件ではなく, その機序は変性や壊死組織でCO₂の代謝が低下し周囲の組織よりもアルカリ化するという説と, 変性組織にあるアルカリホスファターゼが増加し石灰化を促進するという説の2つの仮説がある⁹⁾.

粟粒脳転移の治療方法は確立されていないが, exon 19の欠失変異2例でEGFR-TKIと全脳照射の併用治療が有効との報告がある¹⁰⁾. 多発脳転移では, exon 19の欠失変異とexon 21の点変異を比較し, exon 19欠失変異の方が腫瘍の個数が多く, サイズが小さく, 周囲の脳浮腫が少ないとする報告¹¹⁾や, L858R点変異の方がEGFR-TKIの併用の有無に関わらず全脳照射で神経症状や全身状態を改善する傾向との報告¹²⁾もある. 今後粟粒脳転移においても, 個数やサイズなどの転移の特徴や放射線治療の併用効果について, サブタイプ別の検討が望まれる.

本例では2ヶ月間に、CT画像上の石灰化の出現が確認された。放射線照射やDICにより腫瘍組織の変性や壊死が起こり、石灰化が促進された可能性がある。今後、同様の症例の蓄積、病理学的検討が必要であると考えらる。

謝辞：本例の診断・治療に多大なるご協力をいただきました住友病院神経内科 垂髪祐樹先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Madow L, et al. Encephalitic form of metastatic carcinoma. *Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65: 161-73.
- 2) Yamazaki T, et al. Calcified miliary brain metastases with mitochondrial inclusion bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 110-1.
- 3) Ogawa M, et al. Miliary brain metastasis presenting with dementia: Progression pattern of cancer metastases in the cerebral cortex. *Neuropathology* 2007; 27: 390-5.
- 4) Ruppert A-M, et al. Miliary brain metastases in lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 714-6.
- 5) Handa J, et al. Calcified metastatic carcinoma of the brain. *Surg Neurol* 1980; 14: 67-70.
- 6) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition. *Neurol med-chir* 2009; 49 (Suppl): PS1-96.
- 7) Nakase H, et al. Multiple Calcified Metastatic Brain Tumor. *Neurol med-chir* 1991; 31: 787-91.
- 8) Iguchi Y, et al. Miliary brain metastases from adenocarcinoma of the lung: MR imaging findings with clinical and post-mortem histopathologic correlation. *Neuroradiology* 2007; 49: 35-9.
- 9) Tashiro Y, et al. Calcified Metastatic Brain Tumor. *Neurosurgery* 1990; 26: 1065-70.
- 10) Mochizuki S, et al. Miliary brain metastases in 2 cases with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation during gefitinib treatment. *Respir Investig* 2012; 50: 117-21.
- 11) Sekine A, et al. Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features. *Lung Cancer* 2012; 77: 64-9.
- 12) Gow CH, et al. Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 162-8.

Abstract

A case report of adenocarcinoma of the lung with miliary brain metastases that began to show calcification during treatment

Yoshie Morita^a, Taro Okumura^b, Takuto Sakashita^b and Michio Shigematsu^b

^aDivision of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Sumitomo Hospital

A 63-year-old woman was referred to our hospital because of body weight loss, cognition impairment, and peripheral circulatory failure. She was diagnosed as having adenocarcinoma of the lung with EGFR mutation (exon 21, L858R), miliary brain metastases, carcinomatous meningitis, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Gefitinib was started, and after 3 or 4 weeks, cognition impairment and DIC improved temporarily. Subsequently she took whole brain irradiation, received home care for 3 months with gefitinib, and died 6.5 months after diagnosis. A brain CT scan taken 6 weeks before death showed numerous miliary calcifications in metastatic sites, which were not found 2 months before. We report a case of adenocarcinoma of the lung with miliary brain metastases that eventually showed calcification during a short period.