

髄膜癌腫症をきたした上行結腸癌の1例

横須賀共済病院外科, 同 病理部*

山本 雅由 田辺美樹子 長堀 優
江口 和哉 細井 英雄 赤羽 久昌*

症例は70歳の男性. 上行結腸癌の診断で内科入院中より頭痛を訴えていた. 頭部 CT 検査上は脳内への転移を疑わせる所見は認めなかったが, 小脳溝に沿って造影剤の増強効果を認めた. 開腹所見では広範囲のリンパ節転移と腹膜播種を認める進行癌であった. 術後3日目より徐々に傾眠傾向となってきたため, 髄膜転移を疑い, 腰椎穿刺を施行したところ, 髄液中に癌細胞を認めた. 意識障害とともに肝機能障害が急激に進行し, 全身状態が悪化し, 術後12日目に死亡した.

大腸癌による髄膜癌腫症はまれな疾患であり, 高度に進行した癌に多く, 予後不良である. 今回, われわれは急激な経過をたどった上行結腸癌による髄膜癌腫症の1例を経験したので文献的考察を加え報告する.

はじめに

髄膜癌腫症は脳脊髄膜に癌細胞がびまん性に浸潤し, 髄膜刺激症状や中枢, 末梢神経障害を呈する病態である. 通常は腺癌によることが多く, 消化器悪性腫瘍においては胃癌が最も多く, 大腸癌はまれである¹⁾. 多彩な神経症状のため発見が遅くなることが多く, また進行も早く, 治療に抵抗性であり, 予後不良である. 今回, われわれは上行結腸癌に伴った髄膜癌腫症の1例を経験したので報告する. なお, 病理学的記載は大腸癌取扱い規約によった²⁾.

症 例

患者: 70歳, 男性

主訴: 腹痛, 嘔吐, 下痢, 食欲不振

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 母: 胃癌, 兄: 脳梗塞

現病歴: 2000年4月20日頃より心窩部痛と軟便が出現したため, 近医を受診し急性胃腸炎として加療されていたが改善せず. 5月1日当院内科に紹介され受診した. 胃内視鏡検査で異常がないため様子をみていたが, 5月14日頃より嘔気, 嘔吐出現し, 5月23日精査目的で入院した. 注腸造影検査および大腸内視鏡検査で上行結腸に全周性狭窄を認め, 生検で低分化腺癌を認め, 上行結腸癌と診断された. 5月29日より頭痛を訴えるため, 6月1日に頭部単純 CT 検査を施行しているが, 画

像上脳内および髄膜への転移を疑わせる所見は認めなかった. 6月1日手術目的で当科に紹介され, 6月2日転科転棟した.

転科時現症: 身長162cm, 体重63kg, 血圧130/66 mmHg, 脈拍58/分, 整. 体温36.1. 貧血・黄疸なく, 表在リンパ節は触知しない. 栄養状態良好. 右下腹部に直径6cm 大の可動性良好な腫瘤を触知した. 軽度の圧痛を伴うが筋性防御は認めなかった. 頭痛を訴えたが, 意識レベルは正常であり, 中枢・末梢神経症状は認められなかった.

転科時血液検査成績: 白血球数が $12,300/\text{mm}^3$ と上昇し, 軽度の肝機能障害および空腹時血糖値が $142\text{mg}/\text{dl}$ と軽度上昇し, 尿糖陽性を認めた. CEA, CA19-9は正常範囲内であった (Table 1).

注腸造影検査: 上行結腸に全周性狭窄を認めた (Fig. 1a).

大腸内視鏡検査: 上行結腸に全周性狭窄を認め, 内視鏡は通過しなかった (Fig. 1b).

腹部造影 CT 検査: 上行結腸の壁肥厚と少量の腹水を認めた. 腹部大動脈周囲リンパ節の腫大を認め, 広範囲のリンパ節転移が考えられた (Fig. 1c).

入院後徐々に見当識障害, 夜間不穏が強くなってきたため, 頭部 CT 検査を行った.

頭部造影 CT 検査: 出血や梗塞, 転移巣を疑わせる LDA は認めず, 脳室の拡大もないが, 小脳溝に沿って造影剤の増強効果を認めた (Fig. 2).

当院神経内科を受診するも異常を指摘されず, 当科

<2001年4月25日受理> 別刷請求先: 山本 雅由
〒238 8558 横須賀市米が浜通1 16 横須賀共済病院外科

もこの時点では異常所見として認識していなかった。

以上より、上行結腸癌と診断し、2000年6月7日手術を施行した。

手術所見：開腹時漿液性の腹水と腹膜播種を認めた(術中腹水細胞診はClass V)。触診、視診上、肝転移は認めなかった。上行結腸の漿膜は暗赤色で、盲腸から横行結腸右側まで壁肥厚が認められた。大動脈周囲には広範囲に転移を疑わせる腫大したリンパ節を認めた。腫瘍による狭窄が強いため、姑息的な結腸右半切除術(D1郭清)を施行した。

摘出標本：上行結腸に、粘膜が浮腫状で、明らかな潰瘍形成がなく、壁が肥厚した4型腫瘍を認めた(Fig. 3a)。

病理組織学的所見：腺腔形成がほとんどみられず腫瘍細胞がびまん性に浸潤した低分化腺癌で漿膜面まで達していた(Fig. 3b)。リンパ管侵襲が著明であり、肛門側断端までの癌細胞の浸潤は認めなかったが、漿膜下層のリンパ管に癌細胞を認めた。病理診断はpor, se, n1(+), ly3, v0, ow(-), aw(-), ew(-)であった。

術後経過：術後2日目までは不穏状態ながら会話は成立していたが、術後3日目より徐々に傾眠傾向となり、呼びかけに対して返事はするが指示に従えない状態となってきた。頭部造影CT検査を再度検討して、小脳溝に沿った造影剤の増強効果を髄膜転移によるもの

と判断し、6月14日当院神経内科に腰椎穿刺を依頼した結果、髄液中に癌細胞を認めた。

グリセオールを投与するも意識障害が進行し、さらに肝機能障害が急激に進行し、全身状態が悪化して、6月19日死亡した。家族の承諾のもとに剖検を施行した。

剖検時肉眼所見：横隔膜から Douglas 窩までの全

Table 1 Laboratory data on admission

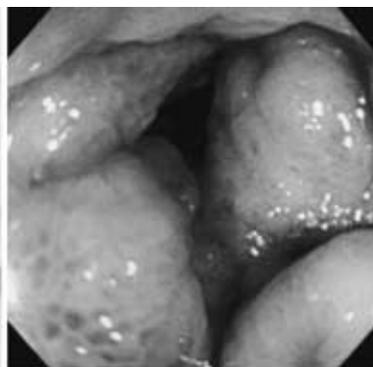
WBC	12,300 /mm ³	t-amy	89 U/l
Neutr	88.2 %	TP	6.8 g/dl
Eo	0.2 %	BUN	10 mg/dl
Ba	0.2 %	Cr	0.4 mg/dl
Mo	4.3 %	Na	135 mEq/l
Ly	7.1 %	K	3.1 mEq/l
RBC	491 × 10 ⁴ /mm ³	Cl	95 mEq/l
Hb	14.7 g/dl	CRP	2 mg/dl
Hct	43.5 %	BS	142 mg/dl
PLT	19.3 × 10 ⁴ /mm ³	PT	14.9 sec
CK	1,150 U/l	APTT	37.8 sec
LDH	551 U/l	Bleeding Time	2 min
γ-GTP	163 U/l	CEA	2.6 ng/ml
GOT	57 U/l	CA19-9	<2.0 U/ml
GPT	30 U/l		
ALP	308 U/l		
ChE	3,750 U/l		
t-Bil	0.7 mg/dl		

Fig. 1 Barium enema showed the circular narrowing of the ascending colon (a). Colonofiberscope showed the circular narrowing of the ascending colon (b). Abdominal CT showed the wall thickening of the ascending colon and swelling of para-aortic lymph nodes (c)

(a)



(b)



(c)



体に広がる腹膜播種，広範囲のリンパ節転移および術前・術中には認めなかった肝や肺，脾に転移巣を認めた．小脳表面の充血を認めた (Fig. 4a)．

剖検組織学的所見：脊髄や脳の実質には異常ないが，小脳くも膜下腔に充満する癌細胞を認め，また新生血管の増生と拡張を認めた (Fig. 4b)．

考 察

髄膜癌腫症は乳癌や肺癌に多く，消化器悪性腫瘍では胃癌に最も多い．大腸癌での発生はまれであり，われわれが調べた範囲では本邦では自験例を含め11例で，海外の報告例を合わせても25例である^{3)~14)}．その報告例を調べると髄膜癌腫症は分化度の低い癌に発生する頻度が高いため，分化度の低い癌の多い胃癌に多く，分化度の高い癌の多い大腸癌には少ない傾向を示すものと考えられる．

髄膜癌腫症の発生機序に関しては，①末梢神経・リンパ行性 (局所リンパ節 後腹膜リンパ節 脊椎周囲リンパ節または末梢神経 脊髄硬膜外腔・くも膜下腔) ②髄膜へ血行性に直接転移，③脈絡叢へ血行性に転移し，2次的に脳室系を経てくも膜下腔に播種，④硬膜や骨に転移し，そこから髄膜へ浸潤，⑤椎骨静脈叢 (Batson's plexus) への転移から波及などが考えられている¹⁾．本症例は原発巣におけるリンパ管侵襲が強く，大動脈周囲リンパ節を含む広範囲のリンパ節転移

を認め，脳室の拡大がなく，骨転移の所見もなかったことから，上記①の経路によると考えられた．

臨床症状は多彩で，高橋ら⁸⁾によると頭痛が最も多く (76%)，次いで嘔気，嘔吐 (47%)，視力障害やめまいなどの脳神経障害 (28%) が続き，胸腰背部痛や四肢痛 (16%) である．頻度は少ないが，見当識障害や夜

Fig. 2 Brain CT showed sulcal enhancement of cerebellum (arrow)

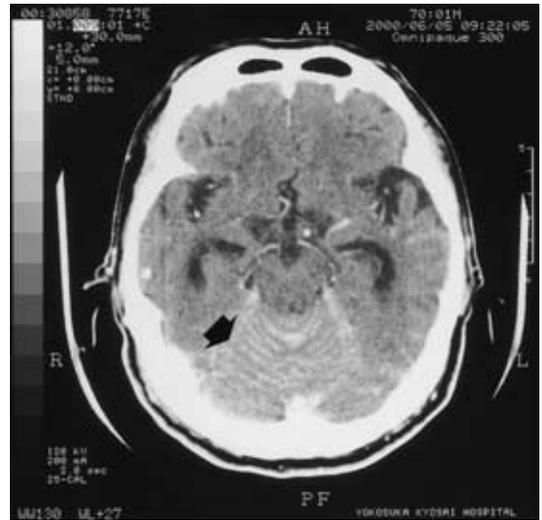


Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen at the right hemicolectomy (a) Histological findings showed poorly differentiated adenocarcinoma (HE stain, × 100) (b)

(a)

(b)

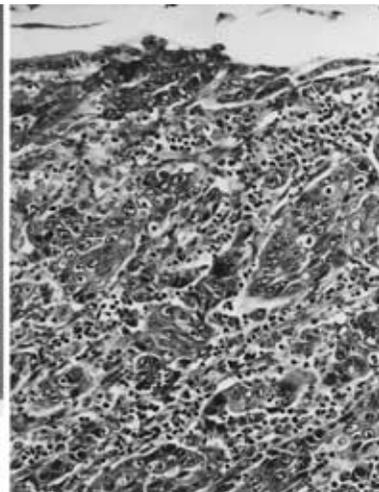
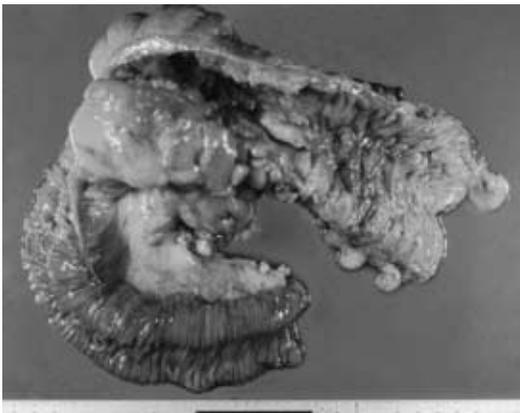
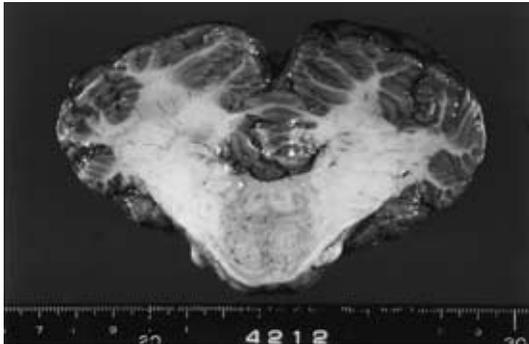


Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen at autopsy showed hyperemia on the surface of the cerebellum (a). Histological findings of the resected specimen at autopsy showed diffuse infiltration by poorly differentiated adenocarcinoma and dilatated tumor vessels in the subarachnoid space of the cerebellum (HE stain, $\times 4 \mu b$)

(a)



(b)



間不穏, 判断力, 理解力の低下のような痴呆様症状を示すこともあり注意を要する¹⁵⁾。

本病態の診断は脊髄液の細胞診検査で癌細胞の存在を証明することが重要であるが, 髄液の CEA 値の上昇も有用である。また胃癌での転移の報告例では頭部造影 CT 検査で脳室の拡大や脳槽, 脳溝・脳回, 脳室上衣, 脈絡叢などの髄液路に沿っての造影剤による増強所見や不鮮明化も診断の決め手といわれている¹²⁾が, 大腸癌の場合でも同様の所見が認められれば髄膜癌腫症と考えるべきである。今回の症例では造影 CT にて小脳溝の増強効果が認められたにも関わらず認識でき

なかった点を反省し, 以下を考察した。剖検の肉眼所見で小脳表面が充血していたが, これは癌細胞がくも膜下腔に増殖することにより, 機能的腫瘍血管の新生が起こり, くも膜下の血管が拡張し血流が増加したためであり, これが造影 CT 検査での小脳溝の増強効果に相当する所見と考えられる。最近では gadolinium による造影 MRI での診断率が向上し, 髄液細胞診で陰性の場合でも異常所見がみられ有用とされてきている¹²⁾。

治療は胃癌の髄膜転移の症例では methotrexate (MTX) や cytosine arabinoside (Ara-C) の髄腔内注入の報告も散見され, 大腸癌の髄膜転移例に応用している症例も見られるが, 発症が急激であり, また腹腔内の癌の根治も不可能な場合が多く, 家族の希望も考慮すると積極的に行われないのが現状である。

予後は非治療例では 1~2 か月以下といわれているが, 髄腔内化学療法や放射線療法を併用することにより, 平均生存期間が 5 か月に延長されたと報告されている^{5, 9, 12)}。しかし進行が早く, 原発巣もかなり進行している場合が多いので予後不良の場合が多く, 治療が行えない場合も多い。したがって予後を向上させるためには, 早期診断に関しては分化度の低い大腸癌で上記に示した症状が見られる場合は直ちに頭部造影 CT または MRI を撮影し, 発見することが大切で, 原発巣の確実なる摘出と髄腔内化学療法および放射線療法を早期に施行すべきであると考えられる。

文 献

- 1) 山本紘子: がんと神経障害 臓器がんにおける神経障害 胃・大腸がんと神経障害. Clin Neurosci 15: 861-864, 1997
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 改訂第 6 版. 金原出版, 東京, 1998
- 3) Herman DL, Courville CB: Pathogenesis of Meningeal Carcinomatosis. Bull Los Angeles Neurol Soc 30: 107-117, 1965
- 4) Arora YR: Colonic carcinoma presenting with meningeal metastasis. Royal Coll Surg Edinburgh 18: 376-378, 1973
- 5) Little JR, Dale AJ, Okazaki H et al: Meningeal carcinomatosis clinical manifestations. Arch Neurol 30: 138-143, 1974
- 6) Bresalier RS, Karlin DA: Meningeal metastasis from rectal carcinoma with elevated cerebrospinal fluid carcinoembryonic antigen. Dis Colon Rectum 22: 216-217, 1979
- 7) Fisher MA, Weiss RB: Carcinomatous Meningitis in Gastrointestinal Malignancies. South Med J 72: 930-932, 1979

- 8) 高橋 昭,山本正彦,祖父江逸郎: 髄膜癌腫症 .臨成人病 10 : 149 158, 1980
- 9) Wasserstrom WR, Glass J, Posner JB : Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors : Experience with 90 patients. Cancer 49 : 759 772, 1982
- 10) Smith RS, Zatzkin JB, Hynes HE : Carcinomatous meningitis. Kansas Med Soc 85 : 9 10, 1984
- 11) Kobayashi TK, Yamaki T, Yoshino E et al : Immunocytochemical Demonstration of Carcino-embryonic Antigen in Cerebrospinal Fluid with Carcinomatous Meningitis from Rectal Cancer . Acta Cytol 28 : 430 434, 1984
- 12) 中川秀光,村澤 明,中島 伸ほか: 癌性髄膜炎の検討 診断と治療 .脳神外科 20 : 31 37, 1992
- 13) 丸山文子,石川雅健,今 真人ほか: 急速に進行する痴呆症状で発症した癌性髄膜炎の 1 例 . 日救急医学会関東誌 15 : 486 487, 1994
- 14) Kato H, Emura S, Takashima T et al : Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of meningeal carcinomatosis in colon cancer . Tohoku J Exp Med 176 : 121 126, 1995
- 15) 長田昌士,好永順二,佐々木高伸ほか: 痴呆様症状で発症した癌性髄膜炎の 1 例 .広島医 44 : 578 582, 1991

A Case of Meningeal Carcinomatosis of the Ascending Colon Cancer

Masayoshi Yamamoto, Mikiko Tanabe, Yutaka Nagahori, Kazuya Eguchi,
Hideo Hosoi and Hisaaki Akabane*

Department of Surgery and Pathology , Yokosuka Kyosai Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital for ascending colon cancer reported headaches before being transferred to our surgical floor. Brain CT showed no metastasis to the brain but showed sulcal enhancement of the cerebellum. Laparotomy revealed ascending colon cancer with diffuse lymph nodes metastases and peritoneal dissemination. We suspected that the patient had meningeal carcinomatosis because he became somnolent after postoperative day (POD) 3. A lumbar puncture showed spinal fluid contained cancer cells. The clouding of consciousness and liver dysfunction were progressive and he died on POD 12.

Meningeal carcinomatosis is rare in carcinoma of the colon, and many cases involve highly advanced cancer and a relatively poor prognosis.

Key words : meningeal carcinomatosis, ascending colon cancer, headache

[Jph J Gastroenterol Surg 34 : 1349 1353, 2001]

Reprint requests : Masayoshi Yamamoto Department of Surgery, Yokosuka Kyosai Hospital
1 16 Yonegahama-dori, Yokosuka-city, 238 8558 JAPAN