

症例報告

Gemcitabine 化学療法中に髄膜癌腫症を来した膵癌の1例

国立病院機構豊橋病院外科, 国立病院機構豊橋東病院脳神経外科¹⁾, 名古屋大学医学部放射線科²⁾

八木 斎和 西村 康明¹⁾ 中津川重一²⁾ 福岡 伴樹
廣田 政志 岡本喜一郎 佐藤 健 市原 透

症例は64歳の男性で、糖尿病にて近医通院中に、2003年12月頃より左季肋部痛出現し、2004年1月初旬に当院を受診した。腹部USで膵体部に長径4cm大の腫瘍を認めた。CEA 7.4ng/ml, CA19-9 517U/mlと高値で、ERPにて膵体部で途絶像あり。腹部CTおよび腹部血管造影検査の結果、動脈系浸潤・門脈系浸潤があり、切除不能膵体部癌と診断した。2月初旬よりGemcitabine 1.2g/body (週1回, 3週連続投与・1週休薬)による化学療法を開始した。腫瘍マーカーは4月には正常値になり、腹部CTでも局所制御は良好であったが、4月初旬の夜間より発熱、嘔吐、頭痛が出現した。頭部MRIで脳内へ浸潤様に変化した髄膜癌腫症と診断した。他臓器への転移はなかったため、髄膜癌腫症に対して放射線治療を行った。その間のGemcitabineは減量し使用した。2005年12月現在、生存中で化学療法を継続している。

はじめに

膵癌は、広範囲な脈管浸潤、肝転移を起し切除不能進行癌であることが多い。仮に、治癒切除しても、術後早期に再発を来すことも多い。再発巣としては肝転移が最も頻度が高く、次いで腹膜播種、その他に肺転移、骨転移、脳転移、脊髄転移などがあるが頻度的に低く、また単独で現れることは少ない。今回、我々は切除不能局所進行膵癌にGemcitabine (以下、GEMと略記)を用いた化学療法施行中に、局所制御は良好かつ他臓器転移もなく髄膜癌腫症を来した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：64歳、男性

主訴：左季肋部痛

既往歴：1984年胆石にて胆嚢摘出術。2002年2月より糖尿病にて近医で内服治療中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002年7月CA19-9 235U/mlと高値にて当院内科へ紹介受診。腹部CT, USで異常所

見なく経過観察となる。2003年12月頃より左季肋部痛出現し、2004年1月初旬に当院受診。腹部USで膵体部に長径4cmを超える腫瘍あり、精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長174cm, 体重50.4kg, 血圧102/56mmHg, 体温36.1℃, 脈拍79回/分, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦かつ軟であった。

入院時検査所見：空腹時血糖が375mg/dl, HbA1cが10.2%と高値であった。また、腫瘍マーカーはCEAが7.4ng/dl, CA19-9が517.0U/mlと高値であった。他に特記すべき所見はなかった。

腹部CT所見：主腫瘍は長径4cmを超え、膵体部に存在しており脾動脈は狭小化し、腹腔動脈から総肝動脈にかけて腫瘍に取り巻かれ浸潤を認めた。また、上腸間膜動脈も腫瘍に広範囲に接しており浸潤を認めた。さらに、脾静脈、上腸間膜静脈から門脈本幹にかけて腫瘍の浸潤をうけて閉塞していた (Fig. 1)。

腹部血管造影検査所見：腹腔動脈造影で脾動脈に侵食像を認め、経上腸間膜動脈的門脈造影では門脈本幹への流入遅延が認められた。

<2006年3月22日受理>別刷請求先：八木 斎和
〒490-1111 海部郡甚目寺町大字甚目寺字山ノ浦 148
公立尾陽病院外科

Fig. 1 Abdominal enhanced CT showed a tumor in the pancreatic body over 4cm in size.



ERP 所見：膵体部で主膵管の途絶があった。

以上より、膵体部癌で動脈系への浸潤、門脈系への浸潤があるため、治癒切除不能と判断し、GEM 1.2g/body (週1回, 3週連続投与・1週休薬を1コース)の化学療法を開始した。1コース終了後に退院し、2コース終了した時点で、当初あった左季肋部痛もほぼ消失し、腫瘍マーカーもCEAが3.2ng/dl, CA19-9が22.5U/mlと正常化していた。ところが、2004年4月初旬、夜間より発熱、嘔吐、頭痛が出現し、翌日に外来受診し入院となった。

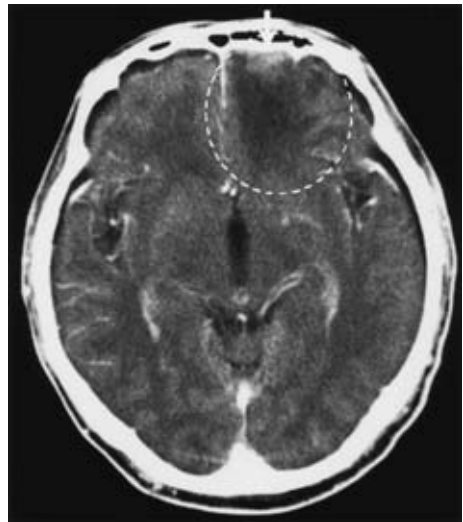
頭部CT所見：左前頭葉に約3cmの低吸収領域を認めた。造影ではその前方にやや造影効果があるものの内部には造影効果はなかった(Fig. 2)。

頭部MRI所見：主に左前頭葉においてT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の領域を認めた。Gd-DTPA造影では脳底部で髄膜肥厚を示す髄膜に沿った不整な造影効果、それに接する脳実質の低信号化と脳溝の狭小化を認めた(Fig. 3)。

髄液検査所見：髄液圧は75mmH₂Oと正常圧を示した。細胞数は2/3と正常であったが蛋白は51mg/dlと上昇し、蛋白細胞乖離が認められた。髄液中の腫瘍マーカーCEAは0.2ng/ml以下、CA19-9 0.854U/mlと低値で、細胞診は陰性であった(Table 1)。

腹部CT所見：膵腫瘍は縮小しており、肝転移、腹膜播種を認めなかった(Fig. 4)。

Fig. 2 Cerebral enhanced CT showed a non-enhanced low density area and slightly enhanced region in anterior part of the left frontal lobe.



頭部造影MRI所見から、髄膜の異常造影効果を示す疾患として髄膜癌腫症や癌性以外の髄膜炎なども考慮されたが、血液検査や髄液検査で炎症所見のないことから、膀胱癌という担癌状態にあることから、髄液検査で細胞診は陰性であったが、脳浮腫を伴った脳内へ浸潤様に発育した髄膜癌腫症と診断した。脳実質内転移については、造影CTでは周囲に脳浮腫による低吸収域を伴った辺縁明瞭なコントラスト増強効果のある腫瘍影としてみられること、造影MRIではリング状あるいは部分的に造影されない領域を有する塊状の高信号域として描出されることから否定した。局所制御は良好で他臓器に転移を認めなかったため、2004年5月初旬より全脳照射を1回1.2Gyを2回/日(週5日施行, 2日休止)で総線量40.8Gy施行した。なお、放射線治療中は、GEMを1回800mg/body(週1回, 3週連続投与・1週休薬)へ減量した。

放射線治療後は腹痛や頭痛といった症状はなく、頭部CT・頭部MRI(Fig. 5)では髄膜腫瘍は脳浮腫とともに著明に縮小していた。その後、外来にてGEMを1回量1.2g/bodyへ復し化学療法を継続しており、2005年12月現在生存中である。

Fig. 3 Cerebral Gd-DTPA-enhanced MRI revealed a low intensity area with flattening of the sulci and heterogeneous enhancement along the dura in the frontal base (a : the axial image, b : the coronal image).

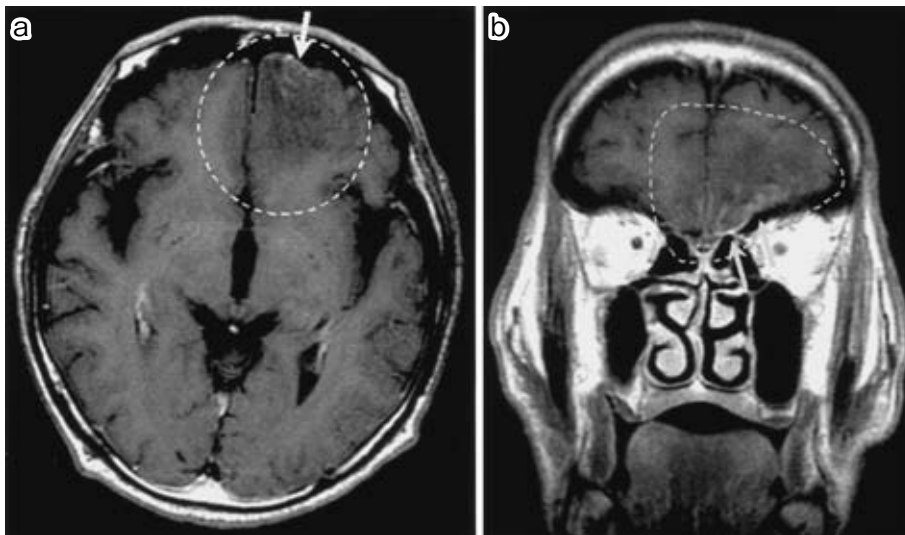


Table 1 Cerebrospinal fluid findings by lumbar puncture

Aspect	(clear)	clear
Density	(1.005 ~ 1.007)	1.005
Cell count	(0/3 ~ 5/3)	2/3
Pandy reaction	(- ~ +)	2+
Nonne-Apelt reaction	(-)	+
Protein	(15 ~ 45 mg/dl)	51 mg/dl
Glucose	(50 ~ 75 mg/dl)	94 mg/dl
Cl	(120 ~ 125 mEq/l)	124 mEq/l
LDH	(4 ~ 40 IU)	25 IU
Pressure	(70 ~ 150 mmH ₂ O)	75 mmH ₂ O
CEA		< 0.2 ng/ml
CA19-9		0.854 U/ml
Cytology		negative

考 察

遠隔臓器原発の悪性腫瘍が頭蓋内に転移する形式には脳実質内転移が80%と多く、髄膜癌腫症は成人固形癌の約4%に認められる¹⁾。髄膜癌腫症を来す疾患は、本邦では胃癌、肺癌に多くみられ、他に乳癌、甲状腺癌、大腸癌、悪性リンパ腫などである²⁾。荒木ら³⁾は、1935年~1984年11月までの本邦195例の集計で膀胱癌原発は3例1.5%と報告した。医学中央雑誌(1983~2005年12月；キーワード：「膀胱癌」、「髄膜癌腫症」、「癌性髄膜炎」、「髄

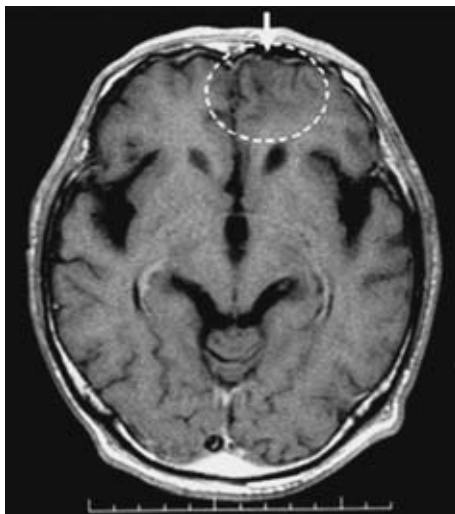
Fig. 4 Abdominal enhanced CT showed that the pancreatic tumor became smaller as compared with before chemotherapy.



膜播種」, 会議録は除く)と Pub Med (1960~2005年12月；key words：「pancreatic cancer」, 「meningeal carcinomatosis」, 「carcinomatous meningitis」, 「meningeal dissemination」)で検索した範囲では、膀胱癌による髄膜癌腫症の具体的な報告例は4例しかなく、いずれも発症後短期間で死亡しており、1年以上生存している例はない^{4)~7)}。

髄膜癌腫症の臨床症状は頭痛が最も多く、他に

Fig. 5 Cerebral Gd-DTPA-enhanced MRI revealed that the meningeal tumor and the brain edema became smaller as compared with before radiotherapy.



神経根痛、吐気・嘔吐、傾眠傾向、筋力低下、難聴、視力障害、項部硬直など多彩である。頭蓋内圧の亢進、脳実質内浸潤、脳神経、脊髄神経根への浸潤によって引き起こされる⁸⁾。

髄膜癌腫症の確定診断は髄液細胞診が用いられる。諸家により多少の差異はあるものの初回での陽性率は概ね50%で、複数回行うと陽性率は向上してくるとされる。しかし、髄液検査は脳ヘルニアを疑われる場合は原則として行ってはならず、また施行後に脳ヘルニアを来す可能性もあり注意を要する⁹⁾。髄液細胞診が陰性の場合、髄液中のCEAやCA19-9などの腫瘍マーカーや、CT、MRIなどの画像検査で診断することとなる¹⁰⁾。髄膜の腫瘍に対しては、CTでは骨皮質の高い吸収値におおわれて検出できないことが多いが、Gd-DTPA造影MRIでは骨皮質の信号がないため明瞭にとらえることが可能で有効性が高い¹¹⁾。しかし、髄膜癌腫症の30%程度には画像上の所見が認められないものも存在する¹²⁾ため、臨床症状などと照らし合わせて総合的に考慮する必要がある。

髄膜癌腫症に対する治療は、主に化学療法、放射線治療と頭蓋内圧亢進症状に対する減圧療法とに大別され、これらの単独あるいは組み合わせた治療が行われる。抗癌剤は全身投与では無効なこ

とが多く髄腔内投与が選択される。しかし、使用することが可能な薬剤はmethotrexate, cytosine arabinoside, thiophosphoramidateとされている¹³⁾。しかし、これらの薬剤では膀胱癌に対しては抗腫瘍効果が高いとはいえない。近年、中川ら¹⁴⁾が5-fluorouracilの活性化経路の中間体である5-fluoro-2'-deoxyuridineのポンプシステムを用いた持続髄腔内投与が可能で有効であったと報告しており、膀胱癌はじめ5-fluorouracilで効果のある消化器癌による髄膜癌腫症にも有効性が期待できる。GEMは1990年代の後半に登場し、本邦では膀胱癌に対し2001年4月に適応追加がされ、現在では第1選択薬として位置付けられている¹⁵⁾。Kerrら¹⁶⁾は、アカゲザルでGEMの静脈内投与は脳脊髄液への移行は低いと報告し、Egorinら¹⁷⁾は、アカゲザルでGEMの髄腔内投与は目立った副作用もなく、髄膜癌腫症などで人への臨床応用の可能性を示唆している。放射線治療は脳脊髄に行うため照射野が広く、骨髄造血障害を来しやすいため現在ではあまり行われていない¹⁸⁾。症状を起している部分のみに30~40Gyの照射を行うと、約半数に症状の改善がみられる¹⁾。また、methotrexate髄腔内投与と放射線治療の併用効果は60~65%で、平均生存期間は5~6か月であったとされる¹²⁾。減圧療法は副腎皮質ホルモンや浸透圧利尿剤を用いたり、腰椎穿刺・腰椎髄液腔—腹腔短絡手術・Ommaya's reservoirなどで過剰な髄液を排除する¹⁰⁾¹⁹⁾。しかし、予後は一般的に極めて悪く、無治療で平均生存期間は2~6週、種々の治療をしても3~6か月程度とされる⁸⁾。

本症例は切除不能膀胱癌と診断後にGEMによる化学療法を行い、さらに髄膜癌腫症を発症後は放射線療法と化学療法の併用で治療を行い良好な結果を得た。放射線療法を選択したのは、髄腔内投与では使用可能な薬剤が膀胱癌に対する抗腫瘍効果に疑問があったことと、膀胱癌局所治療には放射線療法は一般的に施行されているからである。GEMを併用したのはGEM化学療法で局所制御も良好で他臓器に転移を認めず髄膜癌腫症以外には有効であると判断したからである。また、放射線治療中にGEMを減量したのは、GEMには放射線増感

作用があることが知られており²⁰⁾、添付文書にも胸部放射線照射は併用禁忌に、腹部照射も併用注意になっていたため、本症例では頭部照射ではあったがGEMを減量することとした。膵癌における腹部放射線照射中のGEMの投与量について、山崎ら²¹⁾は、潜在的病変・遠隔転移に対してはGEMの効果を期待してGEM投与量を週1回単独投与推奨量の $1\text{g}/\text{m}^2$ として有害事象は許容範囲におさまったと報告しているが、投与方法や投与量についてはまだまだ議論のあるところである²²⁾。

髄膜癌腫症の転移経路としては、①末梢神経ないしリンパ行性経路、②血行性髄膜転移、③血行性に脈絡叢へ転移し、2次的に脳室系およびくも膜下腔へ播種、④脳、脊髄の近傍組織への転移から波及、⑤椎骨静脈叢への転移を介する経路、の5つが考えられている¹⁰⁾²³⁾。多くの症例で所属リンパ節に転移を認めるが、肝臓門脈系には転移がなく、また脳への血行性転移を起こしやすい肺転移もみられなかったことから、①の経路が考えやすいと推測されているが¹⁰⁾、確立した定説はみられていない。本症例においては、肝肺転移を認めないため、局所リンパ節からのリンパ行性経路からの発症と考える。

膵癌は予後不良の疾患であるが、新規抗癌剤(TS-1, capecitabine, oxaliplatin)・分子標的治療薬・COX-2阻害剤など、またGEMとそれらの薬剤との併用も効果が期待されており、成果の待たれるところである。治療成績が上がれば、今後、膵癌においても髄膜癌腫症を含めた転移性中枢神経系腫瘍の割合も増加してくる可能性があり、注意深い観察が必要である。

文 献

- 1) 倉津純一, 生塩之敬: 癌の転移—研究の最前線 臨床—診断と治療 (2) 脳転移. 臨科学 29: 1244—1250, 1993
- 2) 津坂和文, 田代邦雄: がんと神経障害 がんの転移による神経障害 髄膜癌腫症. Clin Neurosci 15: 852—854, 1997
- 3) 荒木邦治, 西垣 光, 原田政吉ほか: 髄液中のCEA, β_2 -MGが上昇を示し、かつ特異なCT像を示した胃癌原発のmeningeal carcinomatosisの1剖検例—症例報告と本邦195例の統計的分析—.

- 最新医 41: 160—168, 1986
- 4) 富松久信, 猪狩民生, 長崎嘉和ほか: 下肢のしびれ感を初発症状とし、びまん性転移性髄膜癌腫症を呈した膝尾部癌の1剖検例. 内科 60: 1181—1184, 1987
- 5) Galatioto S, Savattieri G: Meningeal carcinomatosis secondary to a primary pancreatic tumor. Anatomical study. Acta Neurol (Napoli) 30: 359—367, 1975
- 6) Kurzaj E, Koczcynski S, Barowska-Lehman J et al: Subdural haematoma associated with dural carcinomatosis in a patient with primary carcinoma of pancreas. Neurochirurgia (Stuttg) 23: 13—17, 1980
- 7) Ferreira Filho AF, Cardoso F, Di Leo A et al: Carcinomatous meningitis as a clinical manifestation of pancreatic carcinoma. Ann Oncol 12: 1757—1759, 2001
- 8) 松下真史, 川崎芳英, 岡田康弘: 癌性髄膜炎をきたした膀胱尿管癌(尿路上皮癌)の1例. 日泌尿会誌 95: 817—819, 2004
- 9) 神田武政: 頭蓋内圧亢進. 亀山正邦, 高久史磨編. 今日の診断指針. 第5版. 医学書院, 東京, 2002, p120—121
- 10) 山本章人, 高橋和久, 守尾嘉見ほか: 原発性肺癌に合併した癌性髄膜症の臨床的検討. 日呼吸会誌 43: 139—143, 2005
- 11) 小林直紀, 豊田昌子: 転移性脳腫瘍. 高橋睦正編. 神経疾患のMRI. 南江堂, 東京, 1994, p230—257
- 12) 渋谷 均, 佐々木賢一, 井上大成ほか: 髄膜播種を呈した進行乳癌の1例. 日臨外会誌 66: 591—595, 2005
- 13) 藤本孟男: 抗癌剤の髄腔内投与の薬理動態と問題点. 癌と化療 11: 1536—1542, 1984
- 14) 中川秀光, 宮原永治, 鈴木 強ほか: 髄膜癌腫症に対する持続髄腔内FdUrd投与療法. 正岡 徹編. 成人病医研報. 大阪成人病予防協会, 大阪, 2003, p38—40
- 15) 岡田周市: 膵癌治療の新しい試み 切除不能膵癌に対する放射線・化学療法. 癌と化療 29: 376—382, 2002
- 16) Kerr JZ, Berg SL, Dauser R et al: Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of gemcitabine after intravenous administration in nonhuman primates. Cancer Chemother Pharmacol 47: 411—414, 2001
- 17) Egorin MJ, Zuhowski EG, McCully CM et al: Pharmacokinetics of intrathecal gemcitabine in nonhuman primates. Clin Cancer Res 8: 2437—2442, 2002
- 18) 柳内良之, 鶴岡哲弘, 秋山守文ほか: 進行胃癌術後1年3ヵ月で発症した髄膜癌腫症の1例. 臨と研 79: 817—820, 2002
- 19) 佐藤幸雄: 胃原発性髄膜癌腫症の頭痛に対し腰椎髄液腔—腹腔短絡手術が著効した1例. 癌の臨

- 49 : 1635—1638, 2003
- 20) Poggi MM, Kroog GS, Russo A et al : Phase I study of weekly gemcitabine as a radiation sensitizer for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54** : 670—676, 2002
- 21) 山崎秀哉, 西山謹司, 小泉雅彦 : 手術不能膵臓癌に対するゲムシタビン同時併用放射線化学療法. *日本医放会誌* **64** : 216—219, 2004
- 22) Okusaka T, Ito Y, Ueno H et al : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* **91** : 673—677, 2004
- 23) 田中育太, 山科哲朗, 赤澤修吾ほか : 髄膜癌腫症で再発した食道癌の1例. *Gastroenterol Endosc* **42** : 1053—1057, 2000

A Case of Meningeal Carcinomatosis from Pancreatic Cancer during Chemotherapy using Gemcitabine

Yoshikazu Yagi, Yasuaki Nishimura¹⁾, Shigekazu Nakatsugawa²⁾, Tomoki Fukuoka,
 Masashi Hirota, Kiichiro Okamoto, Tsuyoshi Sato and Tohru Ichihara
 Department of Surgery, National Hospital Organization Toyohashi Hospital
 Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Toyohashi East Hospital¹⁾
 Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine²⁾

A 64-year-old man treated for diabetes mellitus came to our hospital in January 2004 complaining of left hypochondriac pain of about one month's duration. Abdominal US revealed a tumor in the body of the pancreas over 4cm in size. The serum CEA and CA19-9 levels were elevated. ERP revealed the occlusion of the main pancreatic duct in the region of the pancreatic body. Abdominal CT and abdominal angiography showed that the pancreatic tumor involved the celiac artery, splenic artery, common hepatic artery, superior mesenteric artery, superior mesenteric vein, splenic vein, and portal vein. We therefore made diagnosis of unresectable cancer of the pancreatic body, and gemcitabine chemotherapy was started in February. In April, the tumor marker levels had become normal and the clinical course was favorable. However, fever, vomiting, and headache suddenly developed, and he was admitted the next day. We diagnosed meningeal carcinomatosis based on the cerebral CT and MRI findings, and radiotherapy was selected to treat the meningeal carcinomatosis, because there was no evidence of metastasis to other organs. The gemcitabine dose was reduced during radiotherapy. As of December 2005, the patient is alive and has continued on gemcitabine chemotherapy.

Key words : meningeal carcinomatosis, pancreatic cancer, gemcitabine

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1683—1688, 2006]

Reprint requests : Yoshikazu Yagi Department of Surgery, Biyo Public Hospital
 148 Yamanoura, Jimokuji, Jimokuji-cho, Ama-gun, 490-1111 JAPAN

Accepted : March 22, 2006