

## 癌性髄膜炎をきたした膀胱移行上皮癌の1例

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任: 徳江章彦教授)

原 暢助, 小林 裕, 後藤 健太郎\*

戸塚 一彦\*\*, 徳江 章彦

自治医科大学病理学教室 (主任: 齋藤 建教授)

望 月 真

### A CASE OF CARCINOMATOUS MENINGITIS FROM TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Yosuke Hara, Yutaka Kobayashi, Kentaro Goto,

Kazuhiko Tozuka and Akihiko Tokue

*From the Department of Urology, Jichi Medical School*

Makoto Mochizuki

*From the Department of Pathology, Jichi Medical School.*

We report a case of carcinomatous meningitis from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A 70-year-old man with invasive bladder cancer and multiple pulmonary metastases received 3 courses of systemic M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) chemotherapy, after which the primary tumor and pulmonary metastases diminished in size and number. During the 4th course of chemotherapy, he complained of nausea, headache, diplopia, and neck stiffness. Computer tomographic (CT) scan of the brain showed no evidence of parenchymal metastases, cerebral hemorrhage, or infarction. Cerebrospinal fluid examination revealed an increase in cells along with elevated protein and depressed glucose concentrations, but no malignant cells were identified. He died two weeks after the onset of neurological symptoms. Autopsy revealed numerous tiny metastatic lesions in the leptomeninges, so called carcinomatous meningitis, without parenchymal metastases in the brain. Although metastases to the central nervous system from transitional cell carcinoma of the bladder, especially carcinomatous meningitis rarely have been reported, this unusual complication will be seen more frequently with the development of more effective systemic chemotherapy such as M-VAC.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1113-1117, 1994)

**Key words:** Bladder cancer, Carcinomatous meningitis, M-VAC

#### 結 言

膀胱腫瘍の中樞神経系への転移は比較的稀であるが、近年診断・治療法の進歩に伴ないその報告例が増加してきた。しかし、そのなかでも髄膜(脳軟膜)への転移、播種をきたした癌性髄膜炎はきわめて稀である<sup>1-7)</sup>。私達は多発性肺転移を伴った浸潤性膀胱癌に対し、M-VACによる化学療法を施行中に癌性髄膜

\* 現: 下都賀総合病院泌尿器科

\*\* 現: 自治医科大学附属大宮医療センター泌尿器科

炎をきたし死亡した症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

70歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 1940年にパラチフス, 1942年にデング熱, 1944年にマラリア, 1956年に慢性関節リウマチに罹患している。

家族歴: 特記すべきことなし

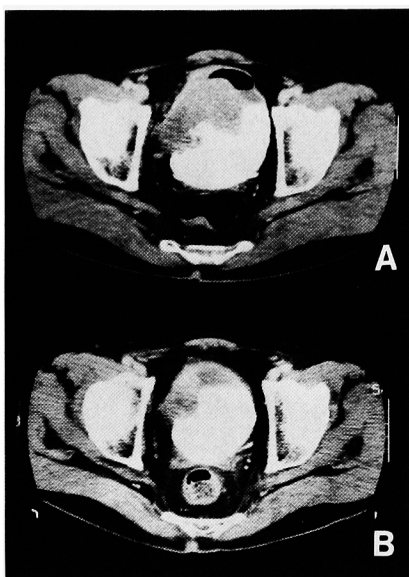


Fig. 1A. CT scan of the pelvis revealed a locally invasive bladder cancer.  
1B. After 3 courses of M-VAC, the bladder cancer diminished in size.

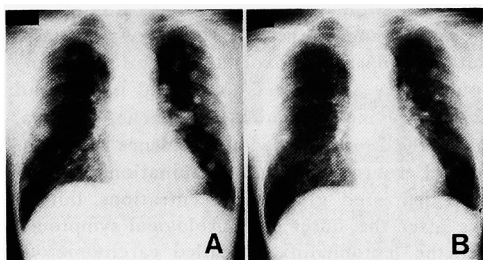


Fig. 2A. Chest X-ray revealed multiple metastases in both lungs.  
2B. After 3 courses of M-VAC, pulmonary metastases diminished in size and number.

現病歴：1987年5月頃より無症候性肉眼的血尿を認めたがすぐに消失した。9月頃より血尿に排尿終末時痛，残尿感を伴うようになり某医受診，膀胱炎の診断にて治療を受けていた。しかし軽快しないため翌1988年1月某泌尿器科医院受診，膀胱腫瘍の診断を受け1月12日当科へ紹介入院となった。

入院時現症：身長160cm，体重58kg，栄養中等度。血圧128/70mmHg。脈拍88/分整。眼瞼結膜に貧血，黄疸を認めず。表在リンパ節は触知しない。胸腹部・外性器・前立腺に理学的異常所見を認めない。

入院時検査成績：尿所見；比重1.015，pH5.5，蛋白(-)，糖(-)，白血球多数/每視野，赤血球多数/每視野

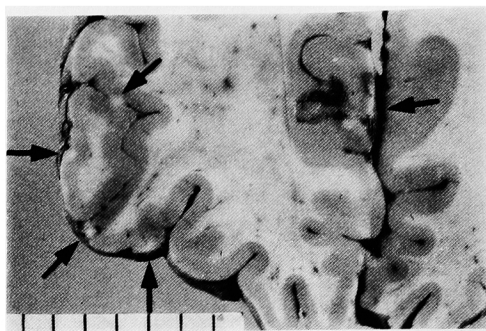


Fig. 3. A macroscopic finding shows multiple whitish cancer foci on the surface of the brain (arrows).

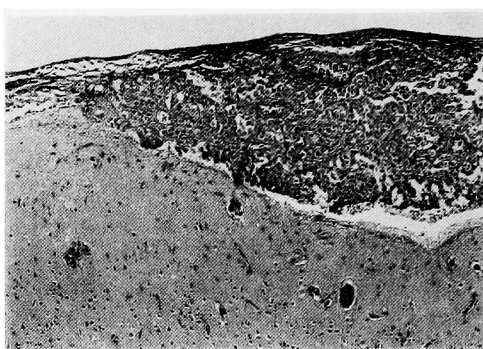


Fig. 4. Metastasis of transitional cell carcinoma in the leptomeninges (H&E, 200 $\times$ ).

血液所見 白血球 11,200/mm<sup>3</sup>，赤血球 392 $\times$ 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，Hb 11.9g/dl，Ht 37.2%，血小板 28.9 $\times$ 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，血液生化学では肝，腎機能，電解質に異常は認められなかった。腫瘍マーカーは IAP 1,051  $\mu$ g/ml，TPA 270 U/l と高値を示した。

心電図；WNL

入院後経過：膀胱鏡検査では右側壁から前壁にかけて非乳頭状の腫瘍を認め，生検では低分化移行上皮癌であった。骨盤部 CT および経尿道的膀胱超音波検査で壁外浸潤が疑われた (Fig. 1A)。IVP では上部尿路に異常は認められなかった。胸部X線写真上，多発性肺転移を認めた (Fig. 2A)。腹部 CT，腹部エコー，骨シンチでは肝，リンパ節，骨に転移は認められなかった。

以上より多発性肺転移を伴う浸潤性膀胱癌と診断し，M-VAC による全身化学療法を開始した。1回投与量は methotrexate 40mg，vinblastine 4mg，doxorubicin 40mg，cisplatin 100mg とした。3コース終了時点で原発巣，肺転移巣ともに縮小していた (Fig. 1B, 2B) が，いずれも残存しており5月7日より4コース目を開始した。4コース目途中の5月

23日頃より激しい嘔気, 嘔吐をきたし, さらに複視が出現した。右眼球の内転, 右口輪筋反射の亢進を認め, 右外転神経および右顔面神経麻痺が疑われた。眼底には鬱血乳頭は認められなかった。脳血管障害あるいは脳転移を疑ったが頭部CT上明らかな異常はみられなかった。5月30日になり発熱, 頸部痛, 項部硬直が出現した。腰椎穿刺による脳脊髄液の所見は, 細胞数の増加(153/3), 蛋白の増加(220 mg/dl)および糖の低下(29 mg/dl)が認められたが, 脳脊髄液の細胞診では異型細胞は認められなかった。一般細菌, 結核菌, 真菌は認められなかったが, 細菌性, 結核性の髄膜炎も考えられ抗生物質, 抗結核剤の投与を開始した。6月1日頃より意識レベルが低下しはじめ, 翌々日には昏睡状態に陥り, 呼吸不全にて6月5日死亡した。

剖検所見:膀胱原発巣は非乳頭状腫瘍で腹膜直下まで浸潤していた。組織学的には, 一部で腺様の分化を示す低分化移行上皮癌であった。脳軟膜には最大径1 cm までの白色, 結節状の転移が無数に認められ, わずかに皮質に向かって浸潤していたが, 脳実質には孤立性の転移巣は認められなかった(Fig. 3, 4)。その他, 両肺, 右肺門リンパ節に転移を認めた。

考 察

膀胱癌の転移は, 肺・骨・肝・リンパ節が一般的で

中枢神経系, なかでも脳実質ではなく髄膜(脳軟膜)へ転移し, 播種をきたす癌性髄膜炎(あるいは瀰漫性髄膜癌腫症)はきわめて稀である<sup>1-7)</sup>。

Babaian ら<sup>8)</sup>は膀胱移行上皮癌の転移部位を剖検にて検討し, 脳が7%, 髄膜が5%と報告している。また Wasserstrom ら<sup>9)</sup>は髄膜転移90例のうち, 原発巣が genitourinary tract が5例と報告している。本邦では高橋ら<sup>10)</sup>が癌性髄膜炎をきたした固形癌の本邦報告例162例をまとめ, 膀胱原発は2例あったとし, また中川ら<sup>11)</sup>は34例のうち2例の膀胱癌(TCC)を報告している。癌性髄膜炎をきたした膀胱移行上皮癌の報告例のうち, 私達の検索しえた範囲で詳細の明らかなものを Table にまとめた。

ところで今回の症例においては, M-VAC 療法が原発巣および肺転移巣に有効であったにもかかわらず髄膜へ転移し, 癌性髄膜炎をきたしてしまった。Table に示すように他の報告例でも M-VAC 施行例が多い。Bishop ら<sup>4)</sup>は M-VAC をうけた17人のうち2人に髄膜転移が生じ, M-VAC は髄膜転移の頻度を増加させるようだと報告している。その理由としておそらく M-VAC によって化学療法に感受性の低い cell line が残存する, あるいは組織浸潤能力を増加させる性質をもつことによって metastatic potential を高めるのだらうと述べ, また重要な理由に血液脳関門の存在を挙げて, この血液脳関門が M-VAC に対

Table Patients with carcinomatous meningitis from transitional cell carcinoma of the bladder

No.	authors	age-sex (yrs.)	grade	other sites of metastases	chemotherapy before meningeal involvement	cytology of cerebrospinal fluid	treatment for carcinomatous meningitis	outcome(duration of carcinomatous meningitis)
1	Hust, et al.	54 - M	III	node	(-)	positive	(-)	dead(16 days)
2	Hust, et al.	66 - F	?	node, small intestine cerebrum, cerebellum, spinal cord	(-)	positive	(-)	dead(unknown)
3	Mandell, et al.	59 - M	III	lung	CDDP	positive	MTX i.t.*(Ommaya)** radiation (head, portion of the spine)	alive(unknown)
4	Bishop, et al.	60 - M	III	lung, bone, node	M-VAC	positive	MTX i.t.*(Ommaya)** radiation (head)	dead(5 weeks)
5	Bishop, et al.	55 - M	III	?	M-VAC	positive	(-)	dead(20 days)
6	Hussein, et al.	60 - M	III	liver, bone, node	M-VAC, pirtrexim	positive	MTX i.t.*(Ommaya)** radiation(thoracic spine)	dead(3 months)
7	IGAWA, et al.	79 - M	III	cerebrum, node, rt. kidney	M-VAC	?	radiation (head) steroid, glyceol	dead(3 months)
8	Raghavan, et al.	42 - M	III	lung, node, bowel	M-VAC	positive	MTX i.t.*(Ommaya)** M-VAC	dead(4.5 months)
9	Eng, et al.	71 - M	III	node, bone, brain	M-VAC	positive	steroid	dead(3 days ?)
10	Eng, et al.	64 - M	III	node, cerebellum	MTX, CDDP	positive	MTX i.t.* radiation(head, spine)	dead(3 months)
11	present case	70 - M	III	lung, node	M-VAC	negative	(-)	dead(14 days)

\* i.t.: intrathecal injection  
\*\* Ommaya: Ommaya reservoirs

して中枢神経系を“聖域”としていると述べている。最近の化学療法の進歩により膀胱癌にかぎらず中枢神経系への転移は増加しており<sup>9)</sup>、原発巣あるいは中枢神経系以外の転移巣がたとえコントロールされたとしても、中枢神経系への転移には注意すべきであろう。

固形腫瘍のうち髄膜に転移し、癌性髄膜炎をおこすものは諸家の報告によると、乳癌、肺癌、悪性黒色腫が多く<sup>9,12,13)</sup>、本邦では胃癌<sup>10)</sup>、肺癌、乳癌<sup>11)</sup>が多い。

髄膜への転移は髄膜炎に似た症状を呈することが多く、これが癌性髄膜炎とも呼ばれる所以である。症状・徴候は、1)髄液腔の閉塞、灌流障害による頭蓋内圧亢進、2)脳実質内浸潤、3)脳神経、脊髄神経根への浸潤などによりひきおこされ、多彩かつ広範であり、頭痛、嘔気、嘔吐、意識レベルや精神状態の変化、痙攣、項部硬直などのほか視力障害、複視、顔面神経麻痺などの脳神経症状(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷが多い)、疼痛、知覚異常、四肢脱力などの脊髄根症状が複合して現われる<sup>9-12)</sup>。

診断には CT, myelography, MRI などの画像診断が挙げられるが、やはり髄液検査が必要である<sup>9-12)</sup>。圧の上昇、蛋白の上昇、糖の低下、細胞数の増加などが認められる。確定診断となる髄液の細胞診は Wasserstrom ら<sup>9)</sup>によると、初回の検査で54%だが、2回以上の穿刺で最終的に91%の陽性率を示し、また腰椎穿刺で陰性だったものが cisternal fluid で陽性が2例、ventricular fluid で陽性が2例いたと報告している。1回だけの腰椎穿刺による細胞診で断定することは当然避けるべきであろう。さらに髄液の腫瘍マーカーも診断の一助と考えられ、 $\beta$ -glucuronidase, CEA, LDH などが挙げられている<sup>9,12)</sup>。自験例では髄液の細胞診は1回しか行っておらず、この1回では陰性であったが頻回に細胞診を施行すべきであったと思われた。

治療は Methotrexate や Cytosine arabinocidase などの抗癌剤の髄腔内投与ならびに放射線療法があるが、放射線は全中枢神経系に照射するのではなく、もっとも著明な異常のあるところのみに照射をし、さらに Ommaya reservoir を通じて抗癌剤を髄腔内に投与する方法がよいとされている<sup>9,12)</sup>。Ommaya reservoir がよい理由として1)確実に髄腔内投与ができる。2)脳室へ抗癌剤を入れると正常の髄液の流れに従って髄腔すべてにいきわたる。腰椎穿刺して注入すると脳室まで到達しない。3)頻回の腰椎穿刺は患者にとって苦痛であるの3点が挙げられる<sup>9)</sup>が、中川ら<sup>11)</sup>は髄液の通過障害が考えられる場合もあり、頭部と腰

部の2箇所より交互に投与を行っている。

一般に予後はきわめて悪く非治療で平均18日との報告<sup>11)</sup>があるが、治療を行っても数カ月程度である<sup>9-12)</sup>。Table に示すように膀胱癌においても同様に予後は悪いが、髄膜転移によっておこる嘔気、頭痛、麻痺や痙攣などさまざまな神経症状が出現した場合、癌末期患者の苦痛は甚だしい。一時的であれ、この苦痛が取除ければ QOL の改善になろう。

今回の私達の症例では M-VAC 施行中、嘔気、嘔吐、複視が出現し、続いて発熱、項部硬直が現れた。頭部 CT にて明らかな出血、梗塞や転移巣はみられなかった。2回目の髄液検査で細胞診を施行してみたが陰性であり、発熱もあったことより、癌性髄膜炎より細菌性、ウイルス性あるいは結核性髄膜炎を疑っていた。このため癌性髄膜炎の診断、治療をすることができず、神経症状が改善しないまま死亡した。もしもっと早い段階で診断がつけられ、治療が開始できていたらと悔まれる症例であった。化学療法をふくめた癌の集学的治療の進歩や寿命の延長により稀とされている部位への転移が報告されてきており、中枢神経系への転移症例の報告も多くなってきている。膀胱癌患者をみるにあたって神経症状が出現した際には、癌性髄膜炎も含めて中枢神経系への転移に注意すべきと考えられた。

## 結 語

M-VAC にて原発巣および肺転移巣が軽快したにもかかわらず、髄膜に転移し癌性髄膜炎をきたした進行性膀胱癌の1例を報告した。M-VAC をはじめ化学療法の進歩や寿命の延長により、従来稀とされていた膀胱癌の中枢神経系への転移も増加しており、癌性髄膜炎も念頭に置く必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Eng C, Cunningham D, Quade BJ, et al.: Meningeal carcinomatosis from transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 72: 553-557, 1993
- 2) Raghavan D and Chye RWM: Treatment of carcinomatous meningitis from transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 67: 438-440, 1991
- 3) 井川 掌, 西村直樹, 谷口啓輔, ほか: Carcinomatous meningitis を呈した膀胱腫瘍の1例. *西日泌尿* 53: 736-739, 1991
- 4) Bishop JR, Moul JW, Maldonado L, et al.: Transitional cell carcinomatous meningitis after M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin) chemotherapy.

- Urology 36: 373-377, 1990
- 5) Hussein AM, Savaraj N, Feun LG, et al.: Carcinomatous meningitis from transitional cell carcinoma of the bladder: case report. J Neuro Oncol 7: 255-260, 1989
  - 6) Mandell S, Wernz J, Morales P, et al.: Carcinomatous meningitis from transitional cell carcinoma of bladder. Urology 25: 520-521 1985
  - 7) Hust MH and Pfitzer P: Cerebrospinal fluid and metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. Acta Cytol 26: 217-223, 1982
  - 8) Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, et al.: Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. Urology 16: 142-144, 1980
  - 9) Wasserstrom WR, Glass JP and Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors: Experience with 90 patients. Cancer 49: 759-772, 1982
  - 10) 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
  - 11) 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—. 脳外 20: 31-37, 1992
  - 12) Olson ME, Chernik NL and Posner JB: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. Arch Neurol 30: 122-137, 1974
  - 13) Twijnstra A, Ongerboer de Visser BW and van Zanten AP: Diagnosis of leptomeningeal metastasis. Clin Neurol Neurosurg 89: 79-85, 1987

(Received on June 1, 1994)  
(Accepted on September 5, 1994)