

Module 11

轉移性腦腫瘍

A 問題

〔一般問題〕

問題 1 転移性脳腫瘍について正しいものはどれか、2つ選べ

- (1) 原発性脳腫瘍に比べ浮腫を伴いにくい
- (2) 頭痛、嘔気は頭蓋内圧亢進症状によることが多い
- (3) 神経脱落症状（巣症状）は稀である
- (4) 頭蓋底浸潤では脳神経症状を呈する
- (5) 神経症状が出現しても痛みがなければ経過観察とする

問題 2 転移性脳腫瘍の薬物療法について誤っているものはどれか、2つ選べ

- (1) コルチコステロイドは症状や神経兆候の改善に有効である
- (2) 放射線治療が適応である場合には、コルチコステロイドは開始しない
- (3) 神経症状が出現したらコルチコステロイドの投与量を減量する
- (4) コルチコステロイドの投与量は、ローディングドーズとして 10 mg、その後は 16 mg 分 2 で投与するのが標準的である
- (5) 浸透圧利尿薬の使用が有効であり、その作用のピークは約 1 時間後である

問題 3 転移性脳腫瘍の放射線治療について正しいものはどれか、2つ選べ

- (1) 大きさが 5 cm の腫瘍は定位放射線治療の良い適応となる
- (2) 定位放射線治療による局所コントロールは約 80% の確率で得られる
- (3) 定位放射線治療は原発巣の放射線感受性を考慮に入れてその適応を決定する
- (4) 全脳照射は、原発巣の放射線感受性を考慮に入れてその適応を決定する
- (5) 全脳照射の急性障害として痴呆がみられる

問題 4 転移性脳腫瘍で手術療法を積極的に検討するのはどれか、2つ選べ

- (1) 大脳基底核領域の単発性腫瘍
- (2) 原発巣の放射線感受性が高い
- (3) 脳転移がコントロールされたと仮定して、6 ヶ月以上の生存が見込まれる
- (4) 2 個の転移巣のうち、右前頭葉の大きな腫瘍
- (5) 脳幹部の単発性腫瘍

問題 5 転移性脳腫瘍の痙攣発作の治療について正しいものはどれか、2つ選べ

- (1) 痙攣発作が起こったら直ちに抗痙攣薬の投与を開始する
- (2) 終末期で経口摂取不可能な段階では抗痙攣薬は中止とする

- (3) 抗痙攣薬は発作のいかににかかわらず規則正しく服用する
- (4) 脳実質に転移性腫瘍がみられる場合は、予防的に抗痙攣薬の投与を開始する
- (5) 転移性脳腫瘍の患者に抗痙攣薬を投与する場合は、通常てんかんで使用する時に比してより少量から投与を開始する

問題 6 転移性脳腫瘍による痙攣発作の治療について誤っているものはどれか、2つ選べ

- (1) 発作中、ジアゼパム 10 mg を静注した
- (2) 発作中、フェノバルビタール 100 mg を筋注した
- (3) 発作の予防薬として、バルプロ酸ナトリウムを 600 mg から開始した
- (4) 発作の予防薬として、バルプロ酸ナトリウム 400 mg とカルバマゼピン 100 mg を開始した
- (5) カルバマゼピン 200 mg を投与したが、無効なのでバルプロ酸ナトリウムに変更した

〔症例問題〕

〔症例 1〕

54歳、女性。5年前に発症した乳がんの患者。術後化学療法が行われていたが、ホルモン療法、1st～3rdラインの化学療法はPD (progressive disease) となっている。3年前より骨転移に対する疼痛が著しく、疼痛コントロール目的のため緩和ケアの外来に通院中である。全身に多発骨転移がみられ、疼痛の訴えは全身のあらゆる部位に及んでおり、緩和的放射線治療を繰り返している。現在NSAIDs (非ステロイド性消炎鎮静薬) とモルヒネ徐放錠 1,000 mg/日 が処方され、安静時 VAS (visual analogue scale) 0-1、動作時 1-2 程度にコントロールされている。

1ヵ月前から左顔面の軽度の痺れが出現していた。2週間前、立位で家事をしている最中に突然、意識を失った。数分でもとに回復するが、同様の意識消失発作が数日ごとに起こるようになった。同時に左目の視力低下が出現し、自宅療養することに不安を感じるようになり、臨時で外来受診を希望し、来院した。

問題 1 この患者の意識消失発作の原因として考えにくい組み合わせはどれか

- (1) 高カルシウム血症
 - (2) 痙攣発作
 - (3) 一過性脳虚血発作
 - (4) オピオイドの過量投与
- a (1), (2) b (2), (3) c (1), (3), (4)
d (4) のみ e (1)~(4) のすべて

B 解答・解説

〔一般問題〕

問題1 解答 (2), (4)

- (1) 臨床的に転移性脳腫瘍は原発性腫瘍に比べて、腫瘍周囲の浮腫が大きいことが特徴である。このため腫瘍の大きさ以上に症状が発現しやすく、また早期に症状が出現しやすいとされている。
- (2) (3) (4) 転移性脳腫瘍に特異的な症状はなく、むしろ多彩な症状を呈することが特徴ともいえる。症状は、転移性脳腫瘍に限らず頭蓋内占拠性病変の神経症状と共通である。
- (2) 症状は、①頭蓋内圧亢進症状と②巣症状に大別される。①頭蓋内圧亢進症状は腫瘍自体および浮腫による圧排と循環障害のため起こり、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害などの症状を呈する。
- (3) 特に頭痛は脳転移の40～50%で訴える¹⁾。頭蓋内圧が高度に亢進すると脳ヘルニアとなり意識障害、呼吸抑制を呈する。②巣症状は腫瘍の部位に応じて、片麻痺、失語症、視力視野障害、小脳失調などの脱落症状を呈し、転移性脳腫瘍を持つ患者の20～40%に起きる¹⁾。麻痺は巣症状の中で最も頻度が高い。また、大脳の局所刺激によるてんかん発作を呈することもある。
- (4) 頭蓋底浸潤では、頭蓋底を走行する脳神経が侵され、種々の脳神経症状を呈する。
- (5) 転移性脳腫瘍の治療は症状コントロールによるQOLの向上を第1目的とする。神経症状は患者のADLや知的能力を低下させ、精神的な苦痛の要因ともなりうる。脳転移をしている時点ではすでに進行がんではあるが、放射線治療などにより症状の緩和が得られるので、脳転移による症状を見逃すことのないよう、整理し記憶すべきである。また脳転移を見逃さないためには、まず脳転移ではないか、との疑いを持つことが大切である。比較的高い頻度で脳転移をきたす肺がん(16～20%)、乳がん(7～10%)、腎がん(5%)などでは^{2,3)}、特に留意する必要がある。

脳転移をきたした患者の予後は、大規模なメタアナリシスにより患者の状態を3つに分けて以下のようにいわれている⁴⁾。

Class 1: KPS (Karnofsky performance score) 70以上, 65歳以下, 原発巣がコントロールできている, 脳以外の転移がない〈平均予後7.1ヵ月〉

Class 2: KPSが70以上だが, その他は上記のクライテリアに当てはまらないもの〈平均予後4.2ヵ月〉

Class 3: KPS 70以下〈平均予後2.3ヵ月〉

問題2 解答 (2), (3)

転移性脳腫瘍の症状緩和には、病態や症状を問わずコルチコステロイドと高浸透圧利尿薬が

著効を示すことが多く、使用されることが多い。

- (1) コルチコステロイドによる症状、兆候の改善は60～80%の患者にみられ、最もよく使用されている薬剤である。ステロイドは頭蓋内圧亢進症状に対しても、腫瘍周囲の浮腫による巣症状にも効果が期待できる。
- (2) 放射線治療中は放射線照射による一時的な脳浮腫の増大を防ぐため、コルチコステロイドを併用するのが標準的とされている。
- (3) 逆に増量を検討すべきである。
- (4) ステロイドの漫然とした長期投与は、ステロイドによる副作用や離脱症状という観点から注意すべきだが、症状の出現初期や脳ヘルニアなどではステロイドを大量投与し、漸減する方法をとる。標準的なコルチコステロイドの投与量は、初回投与量として10 mg、その後は16 mg分2で投与するのというものである。その後はステロイドミオパチー、消化管障害、精神症状などの副作用に留意し、症状改善が得られる最少量の投与を行うことが推奨されている^{5,6)}。
- (5) ステロイドとともに浸透圧利尿薬の使用が、脳浮腫および頭蓋内圧亢進症状に有効である^{7,8)}。その作用のピークは1時間後で、効果は4～24時間持続する。

問題3 解答 (2), (4)

- (1), (2), (3) 転移性脳腫瘍の放射線治療には、WBR (whole brain radiotherapy: 全脳照射) と SRS (stereotactic radiosurgery: 定位放射線治療) がある。SRS は単回で高線量の照射を腫瘍に限定して行うため、治療期間が短く、65～94%で腫瘍の縮小、消失、安定化が得られる。しかしながら、その一方で腫瘍壊死の可能性が5～10%でみられる^{11～13)}。腎がんや悪性黒色腫のような放射線非感受性の腫瘍にも、放射線感受性が高い腫瘍と同等の効果が得られることが報告されている^{14,15)}。適応は、大きさが3 cm 以下であることが必須条件である。腫瘍のサイズが大きくなるにしたがい、神経障害と局所再発の可能性が高まる。手術療法に比しての利点は、費用対効果がよいこと、外来で実施可能であること、脳転移が複数存在しても実施できること、脳幹のように手術が難しい場所にも施行できることなどが挙げられる¹⁶⁾。

脳腫瘍の放射線治療の方針は、一般的に以下のようにいわれている。

Class 1: KPS (Karnofsky performance score) 70 以上, 65 歳以下, 原発巣がコントロールできている, 脳以外の転移がない患者: 手術療法もしくは SRS + WBR

Class 2: KPS が 70 以上だが, その他は上記のクライテリアに当てはまらないもの (平均予後 4.2 ヶ月: 個々の患者に応じて決定)

Class 3: KPS 70 以下 (平均予後 2.3 ヶ月: 全脳照射)

- (4) 患者が Class 3 のクライテリアに当てはまるとき, もしくは Class 2 で SRS や手術が適応にならない場合に WBR を検討する¹⁶⁾。この際, 原発巣の放射線感受性が適否の条件とし

て重要である。また、手術もしくはSRSを行った患者に対してもWBRの追加によって、脳転移の再発や神経学的予後、QOLが改善するとされておりその実施が推奨されている。しかしながら、WBRの追加によって予後が改善することは明らかになっていない^{17,18)}。

- (5) WBRの急性障害としては、宿酔、脱毛、時に頭蓋内圧亢進による症状がみられ、晩発性障害では脳萎縮、痴呆がみられることがある。

問題4 解答 (3), (4)

手術療法とSRSを比較したRCTは存在せず、観察研究の結果によれば双方の有効性はほぼ同等である。現在のところどちらを選択するかは腫瘍の大きさ、腫瘍の場所、症状、患者の全身状態を考慮して決定される¹⁶⁾。

外科的治療の適応に、「単発性であること」がよく挙げられているが、画像診断技術の進歩により、小さい腫瘍の検出が可能となり、昨今の臨床現場では「単発性であること」は必ずしも条件とはならなくなってきている。また、脳幹部などの生命、あるいは運動機能に直接関与している部位に対しては手術ではなく、放射線治療を選択する。

- (1) 大脳基底核や脳幹部は、到達不可能であり、適応とはならない。
- (2) 原発巣の放射線感受性が良好な場合には、転移性脳腫瘍にも放射線治療を優先する。放射線感受性のある腫瘍としては、肺小細胞がん、胚細胞腫瘍、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫などがある。
- (3) 原発巣および他の転移部位が制御されておりPS (performance status) が良好な場合は、手術による延命効果が期待される。手術と術後照射にはほぼ2ヵ月を要することを考えると、手術の適応はおのずと限られ、脳転移がないと仮定した上で6ヵ月以上の生存が見込まれる症例となる(前述したClass 1のクライテリアに当てはまる患者)。実際には、必ずしも余命を推測することは容易ではないので、脳障害を緊急に除去することで救命や神経症状を回避できるのであれば、外科的治療の意味があり、脳外科医とともに手術を検討する。
- (4) 多発性であっても腫瘍によって巣症状が表れており、手術によってその改善が得られると推定されるのであれば適応となりうる。前頭葉の腫瘍は自発性の低下、失見当識、記憶障害などの前頭葉症状を呈する。
- (5) 脳幹部は直接生命の維持に関与している場所であり、手術は大きな危険を伴うため通常、適応とはならない。

問題5 解答 (1), (3)

痙攣発作は、転移性脳腫瘍の10～20%にみられる^{19～21)}。痙攣発作は脳内の神経細胞の過剰放電により生じる。脳腫瘍では、周囲の神経細胞に機械的圧迫や化学的影響などを及ぼし、これらの神経細胞に興奮性の電気活動が生じ、てんかん発作が起こる。

- (1) 痙攣発作が合併する場合は、痙攣重積、痙攣発作による呼吸不全、誤嚥など生命に危険を伴う状態に陥る可能性があるため、早期に治療を開始し、できるかぎり発作を抑制し続けることが治療の重要な点である。
- (2) 痙攣発作は本人、家族にとって苦痛となるので、予後が限られる状態でもできるかぎり治療に努める。経口摂取が困難となっても、まずは非経口投与を検討し、抗痙攣薬の中止の決定は慎重に行うべきである。
- (3) 薬剤の血中濃度を一定に保つため、規則正しい服用を行うよう指導する。
- (4) 後ろ向き研究によれば、転移性脳腫瘍の診断時に痙攣発作の既往がなければ、その後、痙攣発作を起こす確率は約10%といわれている¹⁹⁾。また、1つの前向き研究では、予防的抗痙攣薬投与群と無治療群では痙攣発作の発症率に有意差はみられなかった²¹⁾。以上のように、その発症率の低さ、および有効性が証明されていないことから、現在のところ転移性脳腫瘍に対する予防的な抗痙攣薬の投与は推奨されていない²²⁾。
- (5) 転移性脳腫瘍だからといって、特に抗痙攣薬を少量から開始するということはない。通常のでんかんに対する治療と同様、抗痙攣薬の血中濃度をモニタリングし、適切な用量を決定する必要がある。

問題6 解答 (4), (5)

- (1), (2) 発作時の治療は、ジアゼパム5～10 mgを静注（ワンショットまたは急速滴下）し、発作が止まるまで、繰り返し静注する。だめならフェノバルビタール100～300 mg筋注、フェニトインの静注などを行う。

また重積発作などでは、ジアゼパムは即効性である反面、作用時間が短いため、次の発作を予防するためにジアゼパムと同時に、作用時間の長いフェノバルビタールを投与する。フェノバルビタールは効果発現までに20～60分を要するため、即効性を期待する場合には、まずジアゼパムを使用するのが良い。

フェニトインはデキサメタゾンと併用すると双方の血中濃度を下げることが知られており、使用に際して注意が必要である^{23,24)}。また各種の抗痙攣薬はCYP 450を活性化し、各種化学療法薬の代謝（nitrosoureas, paclitaxel, 9-aminocamptothecin, thiotepa, topotecan, irinotecan, cyclophosphamide, methotrexate, erlotinib, gefitinib など）を促進することが知られており、使用する際には十分注意が必要である。

- (3), (4), (5) は発作の予防治療についての問題である。

抗痙攣薬の投与の原則は、①単剤治療で開始する、②副作用に留意し、血中濃度をモニタリングしながら、有効血中濃度が得られるまで増量する、③それでも効果が得られなければ、最初の薬剤を中止して、第2の薬剤を開始し、血中濃度をモニタリングしながら、有効血中濃度が得られるまで増量する。④それでも発作がコントロールできない場合は2剤の併用療法を行うというものである^{25,26)}。

- (3) 単剤からの開始であり，正しい。
- (4) 2剤からの開始であり誤り。
- (5) 初めに試みた薬剤を十分増量してから他剤を試みるのが原則である。

〔症例問題〕

〔症例1〕

問題1 解答 c

一般的に意識障害の鑑別診断としては以下のものが挙げられる。

- A : alcohol などの薬物中毒
- I : insulin 低血糖をはじめとする代謝性障害
- U : uremia 尿毒症
- E : encephalopathy てんかん，けいれん発作，脳腫瘍など
- O : opiates オピオイド，ベンゾジアゼピンなど薬物によるもの
- T : trauma 外傷
- I : infection 脳炎，敗血症性ショックなど
- P : psychosis ヒステリー，統合失調症など
- S : syncope 起立性調節障害，不整脈など

肺がんや乳がんでは脳転移をきたす頻度が高いため，常に脳転移による症状を疑うことが大切である。意識消失発作の原因を判断するには発作に立ち会うことが一番役立つが，この症例のように患者の訴えに対応しなければならないのが通常である。したがって患者，居合わせた周囲の人への問診が大切となる。

問題の選択肢すべてが意識障害の原因になりうるが，(1)，(3)，(4)は以下の理由で考えにくい。

- (1) 高カルシウム血症：高カルシウム血症では通常，徐々に意識障害が出現し，しかも適切な治療がなされないかぎり遷延するため，一過性の意識障害が起こるとは考えられない。
- (3) 一過性脳虚血発作（TIA）：TIAは脳の主幹動脈の狭窄症状でみられる神経症状だが，意識障害をきたすことはきわめてまれである。意識障害をきたすためには，毛様体や脳幹の血流の著しい低下か，もしくは両側大脳皮質の広範な血流低下がなければ説明がつかず，そのためには同時に複数の脳動脈の狭窄症状が起こる必要があることになる。このような現象が起こる可能性はあるがその頻度はきわめてまれであり，しかもそれが数分で改善するとなると，さらにその可能性は低くなる。
- (4) オピオイドの過量投与：オピオイドの過量投与の際は意識障害は遷延するため考えにくい。

引用文献

- 1) Patchell R : Brain metastases. *Handbook of Neurology* 25 : 135-147, 1997
- 2) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al : Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22 : 2865-2872, 2004
- 3) Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, et al : Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94 : 2698-2705, 2002
- 4) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al : Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 745-751, 1997
- 5) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al : Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors : a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 44 : 675-680, 1994
- 6) Drappatz J : Management of vasogenic edema in primary and metastatic brain tumors. UpToDate 14.1 [<https://www.utdol.com>]
- 7) Dennis LJ, Mayer SA : Diagnosis and management of increased intracranial pressure. *Neurol India* 49 (Suppl 1) : S37-50, 2001
- 8) Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF : The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 64 : 754-759, 1986
- 9) Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, et al : Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87 : 34-40, 1995
- 10) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 797-802, 1994
- 11) Alexander E 3rd, Moriarty TM, Loeffler JS : Radiosurgery for metastases. *J Neurooncol* 27 : 279-285, 1996
- 12) Wen PY, Loeffler JS : Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 13 : 941-954, 957-961, 1999
- 13) Pirzkall A, Debus J, Lohr Fet, et al : Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16 : 3563-3569, 1998
- 14) Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, et al : The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 1007-1012, 2000
- 15) Auchter RM, Lamond JP, Alexander E : A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 : 27-35, 1996
- 16) Treatment of brain metastasis in favorable prognosis patients. UpToDate 14.1 [<https://www.utdol.com>]
- 17) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 280 : 1485-1489, 1998
- 18) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 63 : 37-46, 2005

- 19) Cohen N, Strauss G, Lew R, et al : Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 6 : 1621-1624, 1988
- 20) Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al : A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46 : 985-991, 1996
- 21) Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al : Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 30 : 106-112, 2003
- 22) Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, et al : Seizure prophylaxis in patients with brain tumors : a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 79 : 1489-1494, 2004
- 23) Chalk JB, Ridgeway K, Brophy T, et al : Phenytoin impairs the bioavailability of dexamethasone in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 : 1087-1090, 1984
- 24) Lawson LA, Blouin RA, Smith RB, et al : Phenytoin-dexamethasone interaction : a previously unreported observation. *Surg Neurol* 16 : 23-24, 1981
- 25) National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults, full guidance. Technology Appraisal Guidance 76, March 2004 [www.nice.uk/TA076 guidance](Accessed 3/7/05)
- 26) Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342 : 314-319, 2000

参考文献

- 1) 恒藤 暁 : 最新緩和医療学. p. 139-145, 最新医学社, 1999
- 2) 大田富雄, 松谷雅生 : 脳神経外科学. 金芳堂, 2000
- 3) 黒岩敏彦 監訳 : グリーンバーグ脳神経外科ハンドブック. 金芳堂, 2002
- 4) 松浦雅人 監訳 : てんかんハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1998
- 5) 野村和弘 : 転移性脳腫瘍の病態と診断法の最新情報. *がん看護* 4 : 180-183, 1999
- 6) 野村和弘 : 脳転移とその治療. *がん看護* 4 : 184-187, 1999
- 7) 卯木次郎 : 脳転移とステロイド. *ターミナルケア* 5 : 275-279, 1995
- 8) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl) i-vii, 1-111, 2003
- 9) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 37-46, 2005