

CASE REPORT

全脳照射後に多発脳出血を認めた肺腺癌の1例

中道真仁¹・平野 聡¹・朝尾哲彦¹・
竹田雄一郎¹・杉山温人¹・小林信之¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with Multiple Intracranial Hemorrhages of Brain Metastases After Whole-brain Radiation Therapy

Shinji Nakamichi¹; Satoshi Hirano¹; Tetsuhiko Asao¹;
Yuichiro Takeda¹; Haruhito Sugiyama¹; Nobuyuki Kobayashi¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Whole-brain radiation therapy (WBRT) is widely applied in cases of brain metastases of non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there are few case reports on hemorrhages of brain metastases occurring after WBRT. **Case.** A 63-year-old woman was given a diagnosis of stage IV (T4N0M1b) lung adenocarcinoma about 4 years previously, and received chemotherapy regimens and gamma knife radiosurgery. However, her brain metastases exacerbated and she received WBRT in November 2010 and docetaxel monotherapy in December 2010. Two weeks after completing WBRT, she experienced dysarthria and an MRI showed multiple hemorrhages within brain metastases. Over a period of careful observation, these hemorrhages repeatedly alternated between improvement and exacerbation. **Conclusion.** Radiotherapy for metastatic brain tumors is considered to suppress hemorrhagic events of brain metastases. However, multiple intracranial hemorrhages of brain metastases occurred after WBRT in the present case. The accumulation of further studies of similar cases is necessary to identify the exact mechanism of these hemorrhages.

(JLCC. 2011;51:825-829)

KEY WORDS — Whole-brain radiation therapy, Intracranial hemorrhage, Brain metastasis, Non-small cell lung cancer, Chemotherapy

Reprints: Satoshi Hirano, Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: shirano@hosp.ncgm.go.jp).

Received August 8, 2011; accepted October 26, 2011.

要旨 — **背景.** 全脳照射は非小細胞肺癌の転移性脳腫瘍に対して広く行われているが、照射後に多発脳出血を認めた症例の報告はない。**症例.** 症例は63歳の女性。2006年に肺腺癌(T4N0M1a, stage IV)と診断され、以降は化学療法、ガンマナイフ療法を施行されてきた。脳転移の増悪に対して、2010年11月に全脳照射、同12月にドセタキセル単剤治療を施行された。全脳照射終了2週間後に構音障害が出現し、頭部MRIでは多発脳出血

を認めた。慎重に経過観察したが、その後も脳出血を繰り返した。**結論.** 転移性脳腫瘍に対しての放射線治療は出血のリスクを軽減するとされているが、本症例では多発脳出血を認めた。今後、症例を集積するとともに、原因の究明が必要であると考えられた。

索引用語 — 全脳照射、脳出血、転移性脳腫瘍、非小細胞肺癌、化学療法

¹国立国際医療研究センター病院呼吸器科。

別刷請求先：平野 聡，国立国際医療研究センター病院呼吸器科，〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 (e-mail: shirano@hosp.

ncgm.go.jp)。

受付日：2011年8月8日，採択日：2011年10月26日。

はじめに

非小細胞肺癌の脳転移に対する全脳照射は広く行われているが、照射後に多発脳出血を認めた症例の報告は検索し得た範囲内ではない。今回、我々は、全脳照射後に多発脳出血を認め、経過観察中に脳出血を繰り返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：63歳女性。

主訴：構音障害。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：胃潰瘍。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：2006年9月、肺腺癌(T4N0M1a, stage IV)と診断、以降、化学療法やガンナイフ療法を施行されてきた。2010年10月、脳転移の増悪を認めたため、11月より全脳照射40 Gy (2 Gy/回×20回)を開始するとともに12月にはドセタキセル単剤治療を施行した。2週間後に構音障害が出現、完全に回復せず、2011年1月上旬精査目的にて入院となった。

入院時身体所見：身長157.8 cm、体重58.5 kg、体温36.3°C、血圧126/71 mmHg、心拍数102/分・整、SpO₂ 98% (室内気)、表在リンパ節触知せず、心音整、呼吸音清、腹部平坦かつ軟。

神経学的所見：構音障害あり、言語障害なし、上下肢ともに運動・感覚障害なし、協調運動障害なし、病的反射なし。

入院時検査所見：血液検査では軽度の白血球減少と大球性正色素性貧血を認めた。生化学、凝固検査はすべて基準範囲内であった。腫瘍マーカーについてはCEAが14.6 ng/mlと高値を示していた (Table 1)。

頭部MRI写真(T1強調画像)：全脳照射施行前より存在していた右前頭葉と右頭頂葉の脳転移巣付近には、新

しく周囲に浮腫を伴ったT1延長域が出現し亜急性期の出血と考えられた。出血病変以外の脳転移病変はいずれも全脳照射後に縮小していた (Figure 1)。

入院後経過

治療歴や発症時期、発症部位より転移性脳腫瘍の全脳照射後の多発脳出血と診断した。脳神経外科医師にコンサルテーションした結果、侵襲的治療は施行せず、対症療法と言語リハビリテーションを施行した。脳出血とドセタキセル投与に因果関係はないと判断し、ドセタキセルによる化学療法を継続した。徐々に構音障害は改善した。以後の頭部MRIでは、右前頭葉の出血巣は軽快傾向であったが (Figure 2, 中段)、右頭頂葉の出血は一時的に増大を認め、6月には改善傾向となった (Figure 2, 下段)。また2月には左前頭葉に新たな出血巣の出現を認めたが、6月には改善傾向を認め、その後、新たな脳出血は認めていない (Figure 2, 上段)。また、その他の臓器の病変は不変であり、脳出血発症後、計6コースのドセタキセルの投与を行っている。

考 察

全転移性脳腫瘍で出血を伴うものは2.9%とされているが、非小細胞肺癌では1.17%とされている。^{1,2} 転移性脳腫瘍からの出血は、播種性血管内凝固症候群などの凝固異常、高血圧、腫瘍血管の脆弱性、腫瘍の血管浸潤、腫瘍の壊死、脳圧上昇による静脈圧上昇などが原因として考えられており、血管の閉塞・圧迫・歪曲が生じることと起こるとされている。^{3,4}

一方、転移性脳腫瘍に対する放射線治療は血管新生を抑制し、腫瘍血管構造を正常化するため、出血のリスクを軽減するとされている。⁵ 全脳照射後にもかかわらず出血を繰り返している本症例は、非常に稀な症例であると考えられた。

本症例の脳出血の原因として、①脳転移巣の増大、②

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Coagulation	
WBC	3390/μl	Alb	4.3 g/dl	PT	10.6 sec
Neu.	74%	AST	19 IU/l	APTT	22.9 sec
Lym.	17%	ALT	12 IU/l	FDP	0.3 μg/ml
Mon.	8%	BUN	14.6 mg/dl	D-dimer	0.1 μg/ml
Eo.	1%	Cr	0.57 mg/dl		
Hb	11.4 g/dl	Na	142 mEq/l	Tumor markers	
Plt	25.8×10 ⁴ /μl	K	4.1 mEq/l	CEA	14.6 ng/ml
		Ca	9.6 mg/dl	CYFRA	0.8 ng/ml
		Glu	97 mg/dl		
		CRP	0.03 mg/dl		

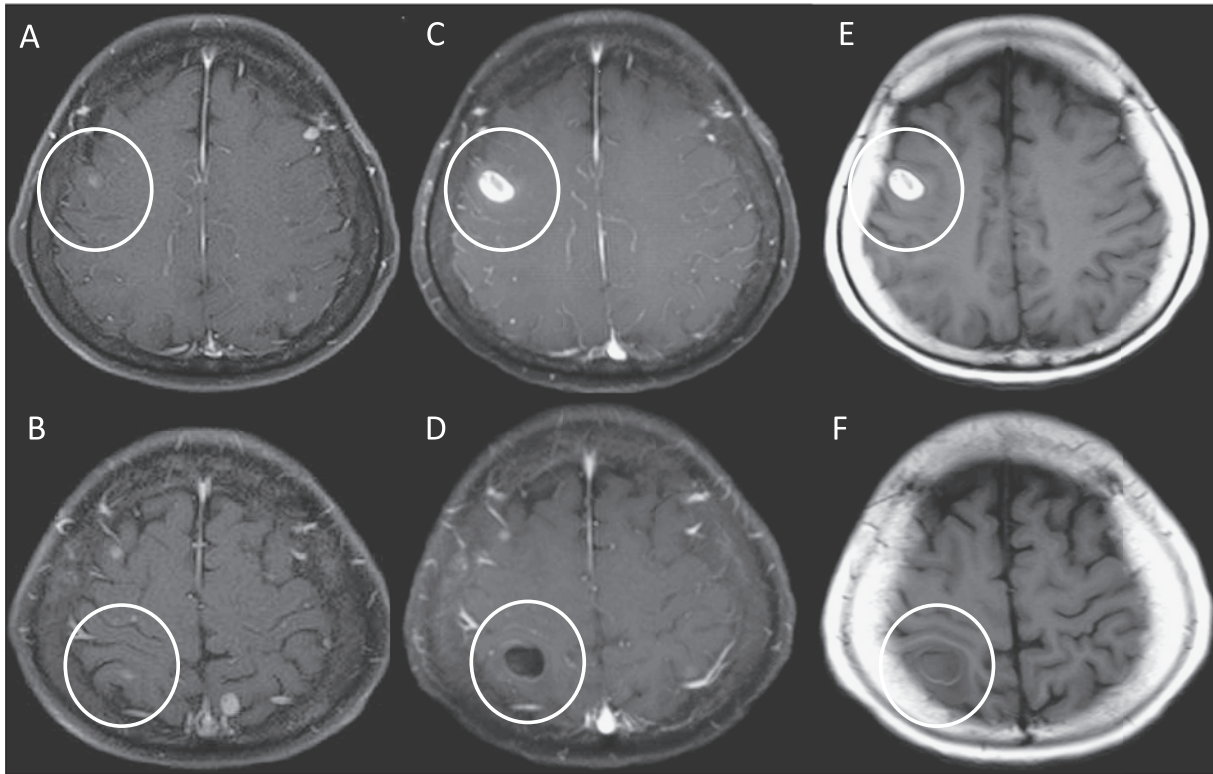


Figure 1. (A, B) Contrast-enhanced T1-weighted brain MR image shows brain metastases in the right frontal and occipital lobes before WBRT. (C-F) Hemorrhages occurred in these metastases after WBRT. (C, D) Contrast-enhanced T1-weighted brain MR image. (E, F) Plain T1-weighted brain MR image.

出血部位の腫瘍内に動脈瘤などの異常構造が存在していた、③全脳照射施行時にドセタキセルを併用していた、④治療歴が長く、病勢の進行に伴い凝固系の異常が出現し、出血を発症した、⑤約1年前にガンマナイフ治療を受けていた、などが考えられた。

まず、脳転移の増大による可能性については、出血した腫瘍以外の病変でいずれも腫瘍縮小が得られていることより、出血を起こした転移巣にも縮小効果が得られていた可能性が高く否定的と考えられた。

次の可能性として、動脈瘤などの異常構造物については少なくとも脳出血発症までのMRIでは指摘されていなかった。動脈瘤の発生機序としては、まず悪性細胞が動脈壁に侵入し、最終的に正常構造と置き換わることにより形成され、これが破たんした際に脳出血を起こすと考えられている。動脈瘤の好発部位は末梢の分枝とされており、本症例においても発生部位の観点からは原因の一つの可能性として考える必要がある。⁶

また、ドセタキセルと全脳照射の併用時に脳出血を発症したという報告は、今回検索した範囲ではみつからなかった。他の薬剤と全脳照射の併用時に脳出血を発症した報告として、ゲフィチニブとの併用症例が報告されている。⁷ その報告の中で、ゲフィチニブが放射線増感作用

により強い血管障害を起こすことにより虚血後の出血が生じるのではないかと推測されている。さらに脳転移が短時間で縮小することに伴う壊死や血管新生により腫瘍出血に至る可能性についても指摘されている。一方でドセタキセルそのものに血管新生阻害作用があるとされている。⁸ Grantらは血管内皮細胞にタキサン系の抗癌剤を投与した結果、腫瘍細胞よりも細胞増殖が抑制され、さらに毛細血管形成も阻害されることを示し、この効果は、同じタキサン系であるパクリタキセルに比較しドセタキセルで約10倍高かったことを報告している。放射線障害に対する修復過程に必要な血管新生がドセタキセルを全脳照射に併用したことで正常に行えず、壊死や出血の可能性が高くなったことが、本症例においても理論的には考えられるかもしれない。また、ドセタキセルに限らず、化学療法の放射線に対する増感効果がより強く腫瘍組織の障害を起こし、血管の破たんを来した可能性も考えられた。本症例では他の脳転移巣については非常に良好な腫瘍縮小が得られていることから急速な抗腫瘍効果が起こったと考えられ、前述の全脳照射とゲフィチニブの併用症例報告での考察と同様に、虚血性壊死や微小血管の再構築、あるいは血管の異常による血管の破たんを来し、出血を来した可能性が考えられた。

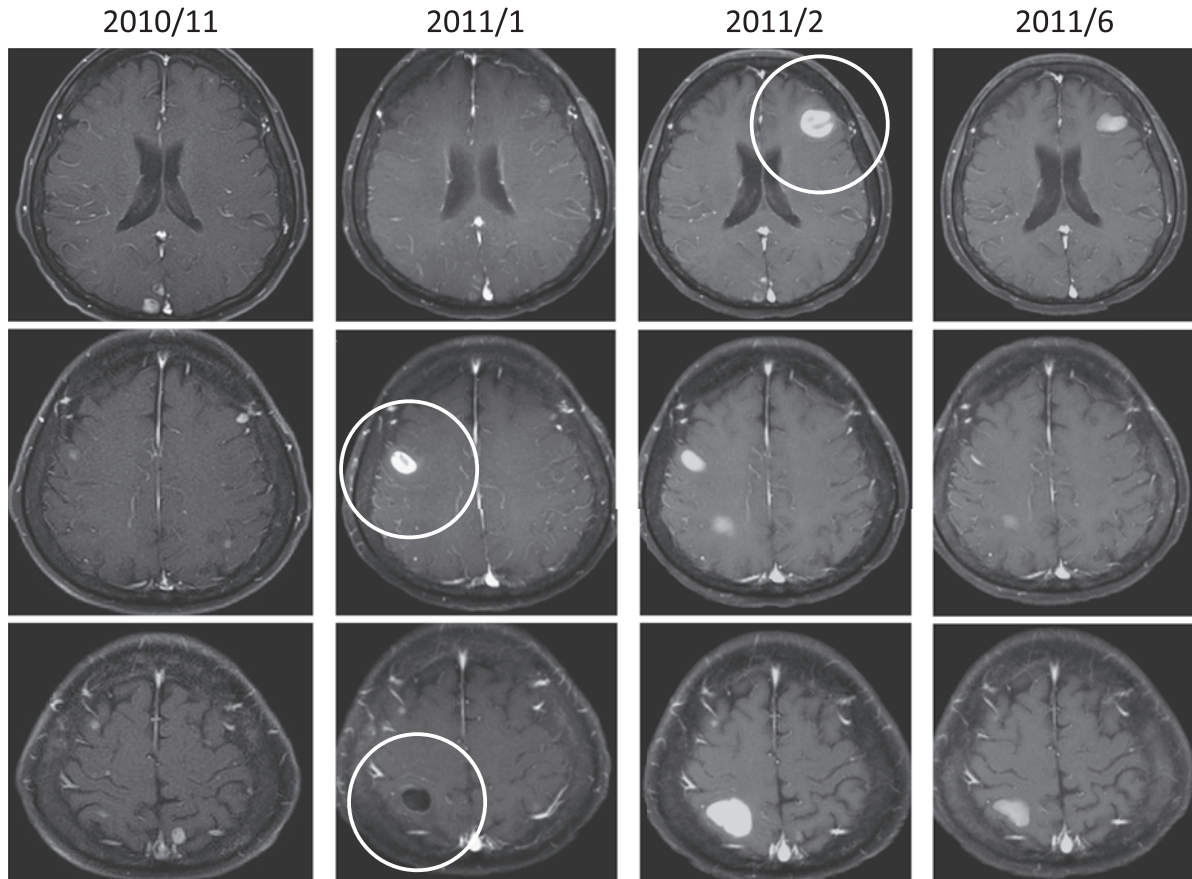


Figure 2. Clinical course of patient as observed on contrast-enhanced T1-weighted brain MR images.

病勢の悪化に伴う凝固系の異常については少なくとも経過中はみられておらず、積極的に疑えるものではなかった。また、ガンマナイフ治療との関連性については、出血を起こした部位と高線量分布域が大幅にずれており否定的であった。

本症例では明らかな脳出血の原因を特定することはできなかった。しかしながら、全脳照射と化学療法の併用が脳出血発生の一端となった可能性が考えられた。非小細胞肺癌症例の予後の改善に伴い、ドセタキセルの使用も全脳照射の施行頻度も増加するものと思われる。今後、症例を集積するとともに原因の究明が必要であると考えられた。

結 語

全脳照射後に多発脳出血を認めた非小細胞肺癌の1例を経験した。今後、症例を集積するとともに、原因の究明が必要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第161回日本肺癌学会関東支部会において発表した。

REFERENCES

1. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery*. 1982; 10:437-444.
2. Srivastava G, Rana V, Wallace S, Taylor S, Debnam M, Feng L, et al. Risk of intracranial hemorrhage and cerebrovascular accidents in non-small cell lung cancer brain metastasis patients. *J Thorac Oncol*. 2009;4:333-337.
3. Hirano A, Matsui T. Vascular structures in brain tumors. *Hum Pathol*. 1975;6:611-621.
4. Ogawa R, Tanaka K, Satoh H, Sekizawa K. Intra-tumor hemorrhage associated with brainstem metastasis from lung cancer. *Intern Med*. 2006;45:487-488.
5. Raben D, Helfrich B. Angiogenesis inhibitors: a rational strategy for radiosensitization in the treatment of non-small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer*. 2004;6:48-57.
6. Cohen NR, Tan TS, Barker CS. Intracerebral haemorrhage secondary to metastasis from presumed non-small cell lung carcinoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30: 419-422.

7. Yan DF, Yan SX, Yang JS, Wang YX, Sun XL, Liao XB, et al. Hemorrhage of brain metastasis from non-small cell lung cancer post gefitinib therapy: two case reports and review of the literature. *BMC Cancer*. 2010;10:49.
8. Grant DS, Williams TL, Zahaczewsky M, Dicker AP. Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere). *Int J Cancer*. 2003;104:121-129.