

CASE REPORT

小細胞肺癌頭蓋内再発病変に全脳照射を施行したところ 3カ月後に白質脳症と考えられる病態を呈した1例

高木順平¹・中川雅登¹・武智浩子²・
喜多村次郎²・田久保康隆²・野口哲男¹

A Case of Leukoencephalopathy That Developed Three Months After Whole-brain Irradiation for Intracranial Relapse of Small Cell Lung Cancer

Jumpei Takagi¹; Masato Nakagawa¹; Hiroko Takechi²;
Jiro Kitamura²; Yasutaka Takubo²; Tetsuo Noguchi¹

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Nagahama City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Leukoencephalopathy is a pathological status associated with multifocal demyelination of cerebral white matter. The successful advancement of anticancer therapies has resulted in survivors who suffer from leukoencephalopathy caused by anticancer drugs and cranial irradiation. **Case.** A 74-year-old man, who was diagnosed with limited disease small cell lung cancer of the right upper lobe, underwent cisplatin and irinotecan chemotherapy. The therapy was discontinued due to severe anemia. Complete response to chemotherapy allowed the patient to be observed with treatment only for anemia. After 15 months of observation, relapse was detected in the cranium. Whole-brain irradiation of 30 Gy in 3 Gy fractions was performed. Three months after irradiation therapy, the patient suffered from leukoencephalopathy. He has remained alive for seven months after discharge with no recurrence of lung cancer, while his activity of daily living (ADL) has deteriorated gradually. **Conclusion.** When patients with a previous history of chemotherapy exhibit severe adverse events or worsened performance status, the dose fractionation method should be selected in consideration of neurotoxicity, which can develop early after irradiation.

(JLCC. 2015;55:1098-1103)

KEY WORDS — Leukoencephalopathy, Limited disease small cell lung cancer, Whole-brain irradiation

Reprints: Jumpei Takagi, Department of Pulmonary Medicine, Nagahama City Hospital, 313 Ooinui-cho, Nagahama-shi, Shiga 526-8580, Japan (e-mail: jtakagi@nagahama-hp.jp).

Received May 27, 2015; accepted October 27, 2015.

要旨 — **背景.** 白質脳症は、大脳白質に多巣性の脱髄性病変を生じる病態である。悪性腫瘍の治療の進展に伴い、抗癌剤や放射線照射に伴う白質脳症が指摘されている。**症例.** 74歳男性。右上葉の限局型肺小細胞癌と診断され、シスプラチン＋イリノテカンによる化学療法を開始したところ、重篤な貧血が出現し化学療法の継続が困難となった。原発巣は消失しており、腫瘍に関しては寛解と判断し外来での経過観察とし、貧血の治療を継続したところ、貧血は改善したが1年3カ月後に頭蓋内再発を

認め、総線量 30 Gy/10 分割の全脳照射を施行したところ、照射後 3 カ月で白質脳症を発症した。退院後 7 カ月を経過した時点で、明らかな肺癌再発は認めていないが、ADL は徐々に低下傾向にある。**結論.** 先行する化学療法において著しい有害事象を認める場合や performance status の悪化を伴った場合には、全脳照射の線量分割の方法について、神経障害を考慮して慎重に検討することが望ましい。

索引用語 — 白質脳症、限局型小細胞肺癌、全脳照射

はじめに

白質脳症は、大脳白質に多巣性の脱髄性病変を生じる病態である。悪性腫瘍の治療の進展に伴い、抗癌剤や放射線照射に伴う白質脳症の増加が指摘されている。髄膜癌症に対するメトトレキサート (methotrexate, MTX) の髄注や、5-fluorouracil (5-FU) 系抗癌剤に起因する白質脳症は従来より多くの報告^{1,2}がある。また、限局型小細胞肺癌 (limited disease small cell lung cancer, LD-SCLC) に対しプラチナ併用化学療法と予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) を両方施行した場合にも、頻度は高くないものの晩期放射線障害として白質脳症を発症しうるとの報告^{3,6}がみられる。

今回、我々は小細胞肺癌に対してシスプラチン (cis-diamminedichloroplatinum, CDDP) + イリノテカン (CPT-11)、エトポシド (VP-16) による化学療法施行後、経過観察中に頭蓋内再発を認め、全脳照射を追加した3カ月後に大脳白質脳症を発症した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：74歳、男性、林業。

主訴：認知機能低下。

既往歴：72歳前立腺癌、72歳胃ポリープ、大腸ポリープ。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×50年、飲酒1合/日。

現病歴 (Figure 1)：2012年9月の健康診断で胸部異常陰影を指摘され、同年11月上旬に当院を受診した。単純X線写真 (Figure 2A)、CT (Figure 2B, 2C)、気管支鏡などの精査の結果、右S³原発の小細胞癌 (LD, cT4N2M0) と診断し、2013年1月からCDDP (60 mg/m², day 1) + CPT-11 (60 mg/m², day 1, 8, 15) による化学療法を開始したところ、初日投与から6日目にGrade 3の好中球減少を認め、Grade 3の貧血 (Hb 6.7 g/dl) もみられた。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与により好中球減少は軽快したが、貧血は鉄剤とビタミンB12の投与を続けても遷延した。原因を精査したところフェリチン4088 ng/mlと高値 (血清鉄は14 μg/dlと低値) であり、慢性炎症が示唆された。ベタメタゾン2 mg/日の内服を続けたが貧血は改善しなかったため、プラチナ併用化学療法の継続を断念した。VP-16内服 (150 mg/日, day 1~5) に変更し2月初旬より施行したところ、さらに貧血は進行した。炎症の局在を精査するため⁶⁷Gaシンチグラフィを施行したが、有意なfocusは認めなかった。ベタメタゾン内服を継続したところ、Hb 6.2 g/dlと若干改善したため2月下旬に退院とした。

早期に化学療法を再開する予定であったが、外来受診時のCTでは原発巣は消失したものの (Figure 3)、貧血が依然遷延していたため、腫瘍に関しては complete re-

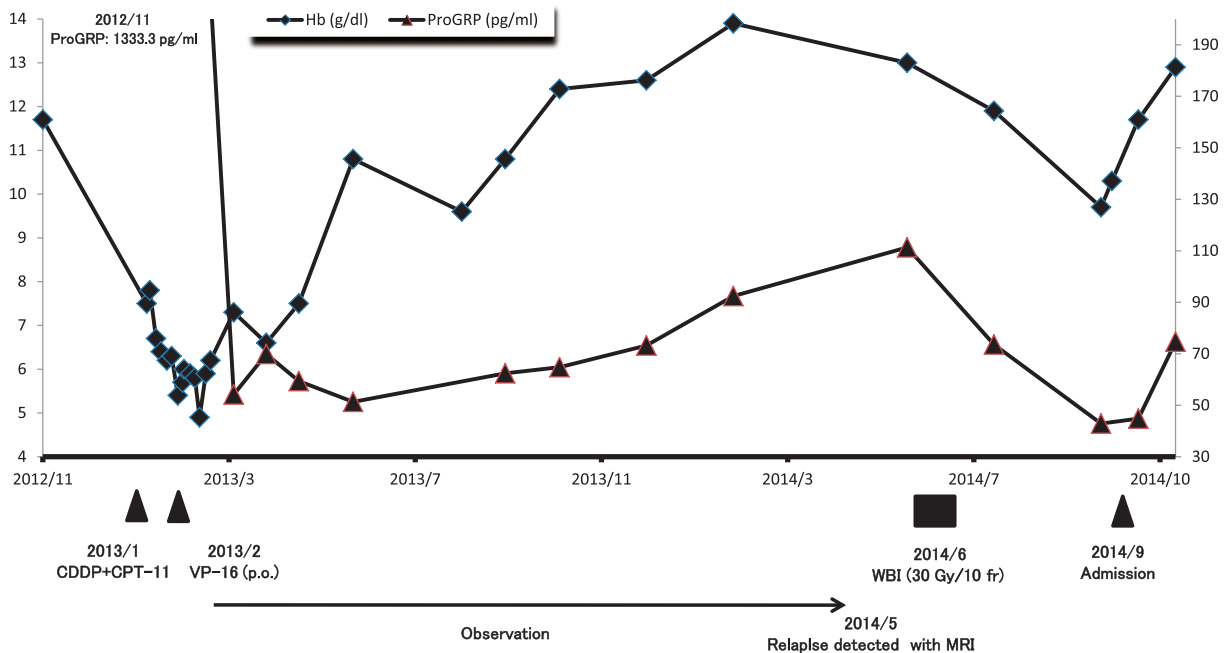


Figure 1. Clinical course (WBI: whole-brain irradiation).



Figure 2. (A) Chest X-ray and (B) (C) CT images on the initial visit.

sponse (CR) と判断して経過観察とし、貧血の治療を継続することとした。

2013年5月貧血は、Hb 10.8 g/dl (フェリチン 589.5 ng/ml、血清鉄 130 µg/dl) と改善し、経過観察を継続した。胸部には再発兆候を認めないものの、ProGRP は2014年1月より徐々に上昇傾向を呈した。頭蓋内再発の検索のため2014年5月に撮影した頭部MRIにて、造影後T1強調像で右前頭葉皮質や大脳鎌の硬膜に造影効果を伴う腫瘤が出現した (Figure 4A)。頭蓋内再発であったこと、前回化学療法にて著明な貧血を呈し化学療法の施行には危険が予想されること、患者の希望を考慮し、全脳照射 (総線量 30 Gy/10 分割) を6月より施行した。終了後ほどなくして嘔気、倦怠、食欲不振、手指のしびれ、歩行困難を訴え、7月末入院したが、リハビリテーションを施行したところ徐々に歩行可能となり、食思も改善し2週間で退院した。入院中施行した治療効果判定のMRI (Figure 4B) では、造影後T1強調像で右前頭葉に認められた腫瘤は著明に縮小していた。退院後 activity of daily living (ADL) と認知機能の低下が出現し、近医にてしばらく様子を見たが症状が増悪するため、9月中旬に当科

入院となった。

入院時現症：身長 161 cm、体重 70 kg、体温 36.7°C、脈拍 95/分、血圧 122/70 mmHg、意識は清明だが、日中目がうつろな状態で、反応が乏しい、落ち着きがなく多動。神経学的所見：項部硬直、病的反射は認めない。起立はなんとか可能だが歩行時はよろめき歩行。

検査成績：腫瘍マーカーは正常範囲、電解質異常は認めない。

Mini-mental state examination (MMSE)：22/30 点。

入院前よりステロイド内服を中断すると体調が悪くなるとの訴えがあったためデキサメタゾン点滴を開始し、リハビリテーションや対症療法としていた。第23病日の頭部MRIにてT2強調像で両側大脳白質に淡い高信号を示す領域が出現していることが判明し (Figure 5B)、治療前 (Figure 5A) と比較すると脳室が拡大し、大脳白質の広範な高信号領域が明瞭であった。髄液検査にて蛋白の上昇も認め (Table 1)、多巣性の白質障害が出現していると考えられた。第26病日からステロイドパルス療法を実施したところ症状に若干の改善を認めたものの、髄液所見に著変はみられず、第31病日に退院とした。現在ま

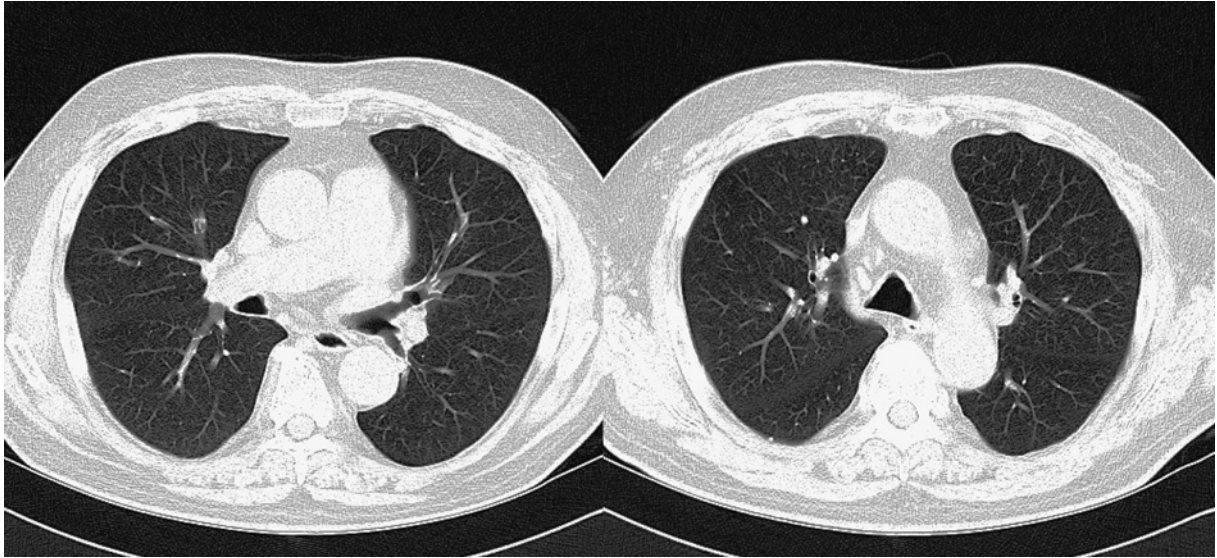


Figure 3. Post-treatment CT images revealed a complete response to chemotherapy.

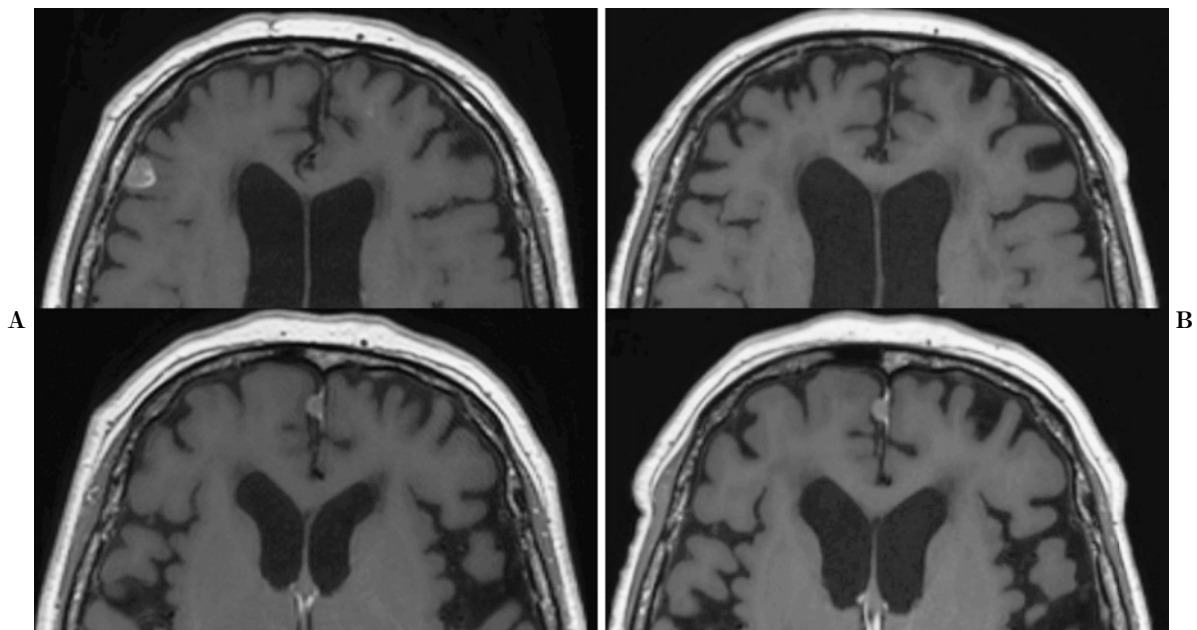


Figure 4. MRI images: (A) Pre-treatment images. Gadolinium (Gd) enhanced T1-weighted images show high intensity lesions in the right frontal lobe (Upper row) and falx cerebri (Lower row). (B) Six weeks after irradiation. Gd enhanced T1-weighted images reveal a good response of the lesion in the right frontal lobe (Upper row) and no progression of the lesion in the falx cerebri (Lower row).

で退院後7カ月を経過しており、意欲低下が著しく、通院が困難となり近医の往診を依頼している。明らかな肺癌再発は認めていない。認知症状の進行は緩徐で意思疎通は可能であるが、ADLは徐々に低下傾向にある。

考 察

本邦における肺癌診療ガイドラインでは、LD-SCLC

の推奨一次治療はプラチナ併用化学療法にPCIを加えたものとなっており、再発小細胞癌の治療においては、いわゆる sensitive relapse に対してはノギテカン、アムルビシンなどの化学療法が推奨されている。⁷

本症例では化学療法の継続が有害事象のため困難であり、また腫瘍がほぼ消失し寛解の様相を呈したことから外来で慎重に経過観察することとし、PCIも全身状態の

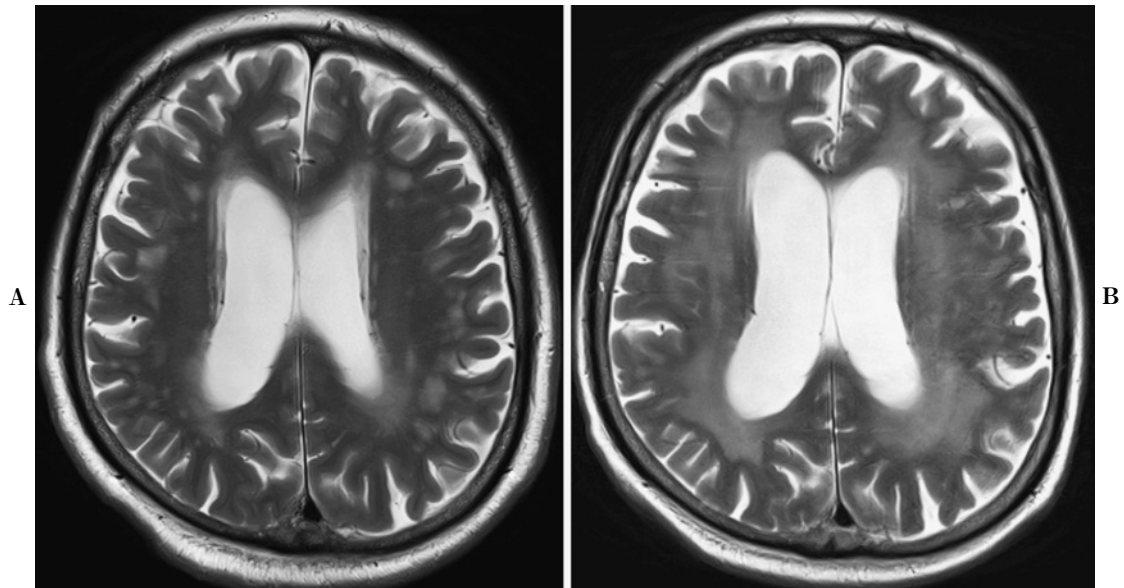


Figure 5. MRI images: (A) A pre-treatment T2-weighted image shows no diffuse lesions in the white matter. (B) Three months after irradiation, a T2-weighted image shows diffuse increased signal density areas in the bilateral white matter.

Table 1. Laboratory Findings of the Cerebrospinal Fluid

WBCs (μ l)	4
N/L	1/3
Protein (mg/dl)	136.4
Glucose (mg/dl)	61

悪化を懸念して施行しなかった。約1年3カ月の経過観察にて頭蓋内再発を認めしたが、化学療法による重篤な貧血の再発が懸念され、他の遠隔転移を認めなかったことから、症状コントロールを目的として放射線療法を選択した。頭蓋内再発はMRIで確認できるものは2個であったが、髄膜播種が疑われたため、全脳照射を施行した。

白質脳症は、免疫不全状態を背景とするJCウイルス感染症で、大脳白質の希突起膠細胞が選択的に障害される結果生じる疾患⁸である進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) に加えて、MTXの髄注¹や、5-FUおよびその誘導体の投与²でも大脳白質に脱髄性病変を生じるとされる。CDDP、CPT-11ならびにVP-16は、種々の悪性腫瘍に有効な薬剤としてSCLCに対しても使用されているが、これらの薬剤のみに起因すると考えられる大脳白質病変に関する報告は、きわめて少ない。⁹

他方、PCIなどの放射線照射により白質脳症を生じる例は報告が散見され、PCIが主として脳転移を予防することによりLD-SCLCの全生存期間を延長させるため、結論としては推奨されるとした報告³⁴と、神経障害を懸

念しその適応には慎重であるべきとした報告^{5,6}が混在するが、Aupérinらはメタ解析により、LD-SCLCにおいてはCRが得られ全身状態が安定していればPCIを追加することを推奨している。¹⁰

また進展型小細胞肺癌 (extensive disease small cell lung cancer, ED-SCLC) におけるPCIの有用性について、Slotmanらは初回化学療法に反応した患者286名を対象に、PCIの有無をランダム化した比較試験を行い、生存期間中央値が有意に改善するとしている。¹¹ 一方、Setoらは本邦の日常臨床に則し、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、ED-SCLCに対するPCIの有用性に関して無治療群を対照としたランダム化比較第III相試験を実施し、PCIは全生存期間に対し負の影響を与えると報告し、¹² 本邦のガイドラインでもED-SCLCにPCIを施行することは推奨されていない。⁷

本症例は頭蓋内再発に対して施行した緩和的全脳照射後の白質脳症であり、推奨される総線量、分割回数が異なる (総線量25 Gy/10分割など) PCIにおいてこのような神経障害が生じる可能性と同列に論じることは不可能であるが、細胞障害性抗癌剤と放射線照射を併用する場合、各々の治療に相当の間隔があっても、照射後3カ月という短期間のうちに治療困難な神経障害を生じる可能性のあることが示唆される。先行する化学療法において著しい有害事象を認める場合やperformance statusの悪化を伴った場合には、神経障害を視野にいれて、総線量37.5 Gy/15分割や総線量40 Gy/20分割のように、PCI

と同様に1回あたりの照射線量を2.5 Gy以下とする¹³など、慎重に検討することが望ましいと考える。

白質脳症の治療に有効性の証明されたものはなく、ステロイドの他に脳浮腫改善のためのマンニトール、脳代謝賦活剤やビタミン剤が治療に用いられる。本症例ではリハビリテーションを主体とし、少量ステロイドに一定の効果がみられたことからステロイドパルス療法を実施したが、効果は今ひとつであった。

本症例でのCDDP、CPT-11、VP-16の総投与量はそれぞれ100 mg、100 mg、750 mgといずれも少量で、CPT-11の代謝に関わるUGT1A1の遺伝子多型は*6がG/A、*28が6/6であり、活性代謝産物の血中停滞率が高いとは想定され得ないため、CDDP、VP-16、放射線照射の併用により生じた白質脳症¹⁴であると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 安斎千恵子, 佐野光一, 熊崎智司, 石原照夫. 肺癌による髄膜癌症例での白質脳症合併の検討. *肺癌*. 1996;36:401-407.
2. Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2000;34:35-38.
3. van de Pol M, ten Velde GP, Wilink JT, Volovics A, Twijnstra A. Efficacy and safety of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer. *J Neurooncol*. 1997;35:153-160.
4. Tomio L, Romano M, Zanchin G, Carollo C, Amista P, Loreggian L, et al. Ultrarapid high-dose course of prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: evaluation of late neurologic morbidity in 16 long-term survivors. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:84-90.
5. Fonseca R, O'Neill BP, Foote RL, Grill JP, Sloan JA, Frytak S. Cerebral toxicity in patients treated for small cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:461-465.
6. Frytak S, Shaw JN, O'Neill BP, Lee RE, Eagan RT, Shaw EG, et al. Leukoencephalopathy in small cell lung cancer patients receiving prophylactic cranial irradiation. *Am J Clin Oncol*. 1989;12:27-33.
7. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版. 日本肺癌学会, 編集. 東京: 金原出版; 2014.
8. Takahashi H, Yogo Y, Furuta Y, Takada A, Irie T, Kasai M, et al. Molecular characterization of a JC virus (Sap-1) clone derived from a cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*. 1992;83:105-112.
9. Brück W, Heise E, Friede RL. Leukoencephalopathy after cisplatin therapy. *Clin Neuropathol*. 1989;8:263-265.
10. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341:476-484.
11. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:664-672.
12. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstract 7503.
13. Kotalik J, Yu E, Markman BR, Evans WK. Cancer Ontario Practice Guidelines Initiative Lung Cancer Disease Site Group. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:309-316.
14. 金子 保, 庄司 晃, 椿原基史, 大久保隆男, 大越隆文. 治療関連の白質脳症を生じた小細胞肺癌の1例. *日胸痰会誌*. 1995;33:1130-1134.