

症 例 報 告

ベタメタゾン、濃グリセリンによる症状制御が困難な乳癌の
がん性髄膜炎患者に鎮静を使用せず終末期症状緩和に成功した1例多根総合病院 腫瘍内科¹, 看護部², 脳神経外科³岡 田 佳 也¹ 米 谷 晶 子² 武 内 千 秋² 北 代 紗 也¹
三 木 義 仁³

要 旨

【緒言】がん性髄膜炎は難治性の病態である。予後が極めて悪く、時折症状緩和に難渋する。症状緩和治療は頭蓋内圧コントロールであり、それ以外の有効な治療法がない。【症例】症例は40歳、女性。乳癌術後、脳転移放射線治療後に通院抗がん治療中、頭痛と嘔吐を契機にがん性髄膜炎の増悪を診断された。ベタメタゾン（以下、BET）、濃グリセリン（以下、GLY）が開始されたが数時間しか症状緩和が得られず、夜間不眠も認めた。BET、GLYを間欠投与から持続投与に変更し、加えてアセタゾラミドを追加したところ症状緩和時間が長くなった。さらにモルヒネにより頭痛、オランザピンにより悪心の緩和が図られ、鎮静を行わずに症状緩和が達成された。【考察】がん性髄膜炎による頭痛や悪心に対して症状緩和を示す薬剤は限定されている。BET、GLYに加え、利尿剤、オピオイド、および制吐剤を併用することが症状緩和の一つの方法と考えられた。

Key words：がん性髄膜炎；乳癌；鎮静

は じ め に

がん性髄膜炎は、がん細胞の髄腔内転移として定義され、胃癌や肺癌、乳癌を中心にしばしば遭遇する病態である¹⁾。一般的に予後は悪く、初発症状は頭痛、悪心が多い。抗がん治療は新規薬剤の登場などにより発展してきているが、がん性髄膜炎に対する積極的治療は困難であり、従って症状制御も難しい。これらのことから治療難例では医療用麻薬による鎮痛および鎮静が使用されることも少なくない²⁾。

今回われわれは、脳転移に対する放射線治療後にがん性髄膜炎の症状が増悪し、ベタメタゾン（以下、BET）および濃グリセリン（以下、GLY）を投与したにもかかわらず症状緩和が得られなかったため、これらの投与時間の調整とアセタゾラミドの追加、さらに頭痛に対する塩酸モルヒネ投与（以下、MOR）および悪心に対するオランザピン（以下、OLN）投与

により症状改善を認め、終末期症状緩和に鎮静を必要としなかった乳癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：40歳、女性。

診断：乳癌術後、BRCA1 病的バリエーション。

家族歴：父 肺癌、母方の祖母 肺癌。

既往歴：特記事項なし。

アレルギー：イオパミドール。

現病歴：2021年10月にA医院で乳癌を疑われB病院に紹介となった。B病院の精査で左乳癌(cT2N3M0, triple negative, BRCA1 病的バリエーション)の診断となり、術前化学療法としてdose dense EC療法, dose dense PTX療法が施行されたのち、2022年4月に手術(乳腺全摘出+リンパ節郭清レベルⅢ+センチネルリンパ節生検)が施行された。引き続き術後放射線療法(計50Gy)が施行された。その後は病理学



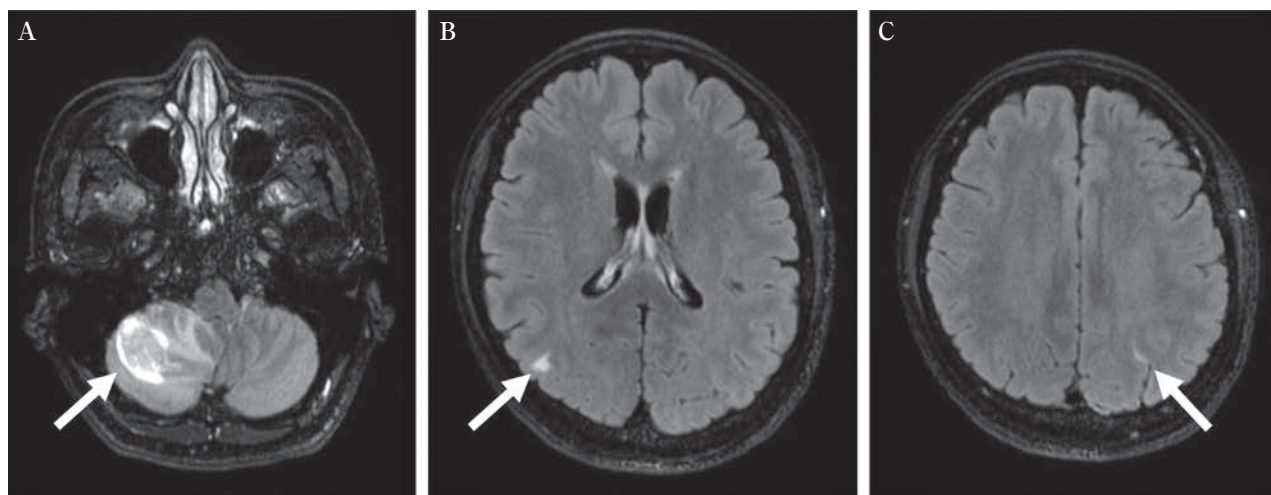


図1 頭部造影 MRI FLAIR 画像

- A: 右小脳に周囲重度脳浮腫を伴う充実性転移巣を認める(矢印).
 B: 右後頭葉に結節性転移巣を認める(矢印).
 C: 左後頭葉脳溝に髄膜播種を示唆する軟膜造影を認める(矢印).

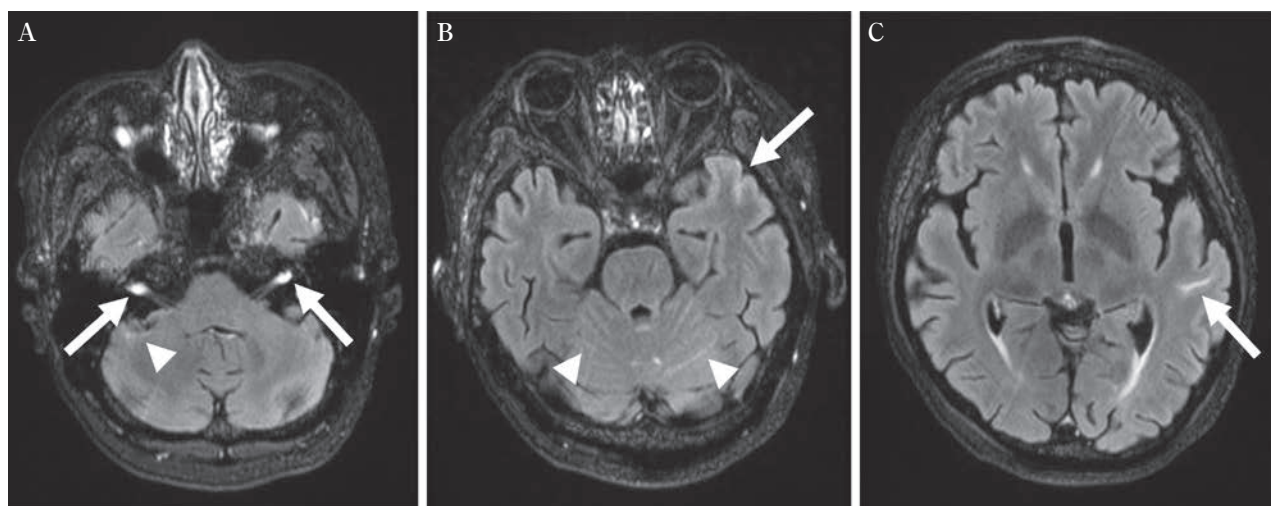


図2 頭部造影 MRI FLAIR 画像

- A: 右小脳転移巣は放射線治療後著明な縮小を認める(矢頭). 両側内耳道内脳神経(顔面神経・聴神経複合部)に造影効果を認める(矢印).
 B: 両側小脳皮質(矢頭), 左側頭葉皮質および脳溝(矢印)に軟膜造影を認める.
 C: 左側頭葉脳溝に軟膜造影を認める(矢印). 定位放射線照射病変は縮小し明らかな脳室拡大(がん性髄膜炎による続発性水頭症)は認めないが, これらの軟膜造影は新規病変であり髄腔内播種の増悪進行を示唆する.

的に完全奏効であったため経過観察となっていたところ, 10月にふらつきを認め当院脳神経外科初診となった. 頭部造影 MRI で多発脳転移を指摘され(図1), 髄液細胞診でも陽性であった. MRI では右小脳に周囲重度脳浮腫を伴う充実性転移巣, 右後頭葉に結節性転移巣を認め, 左後頭葉脳溝には髄腔内播種を示唆する軟膜造影も認めたため, 髄液細胞診陽性も併せて乳癌原発による多発脳転移および髄腔内転移の診断にて頭蓋内病変に対する放射線治療を追加する方針とした. 放射線治療科と協議のうえ照射後認知機能低下回避のため海馬線量低減した全脳照射(30 Gy/10 fr)お

よび SIB 法(Simultaneous Integrated Boost)による IMRT(強度変調放射線治療)にて右小脳および右後頭葉転移巣に対する定位照射(40 Gy/10 fr)を併用した頭蓋内放射線治療を行った. その後11月に今後の治療目的に腫瘍内科紹介初診となった. 体幹部 CT では左乳腺術後部位再発および腋窩リンパ節転移が指摘された. Olaparibを開始し最良効果としては PR(部分奏効)であったが, 2023年2月に薬剤性肺臓炎のため Olaparib 中止のうえ入院加療となった. 3月に退院となったがニューモシスチス肺炎のため再度入院となった. 以後5月に Stevens-Johnson 症候群,

表 入院時の血液検査結果

血算		生化学	
項目	単位	項目	単位
WBC	1900 / μ l	ALB	4.1 g/dl
RBC	374×10^4 / μ l	T-BIL	0.8 mg/dl
HGB	13.1 g/dl	AST	20 U/l
HCT	37.2 %	ALT	17 U/l
PLT	19.9×10^4 / μ l	LDH	288 U/l
		BUN	15.8 mg/dl
		CRE	0.63 mg/dl
		CRP	0.08 mg/dl
		Na	138 mEq/l
		K	3.4 mEq/l
		Cl	102 mEq/l
		Ca	9.1 mg/dl

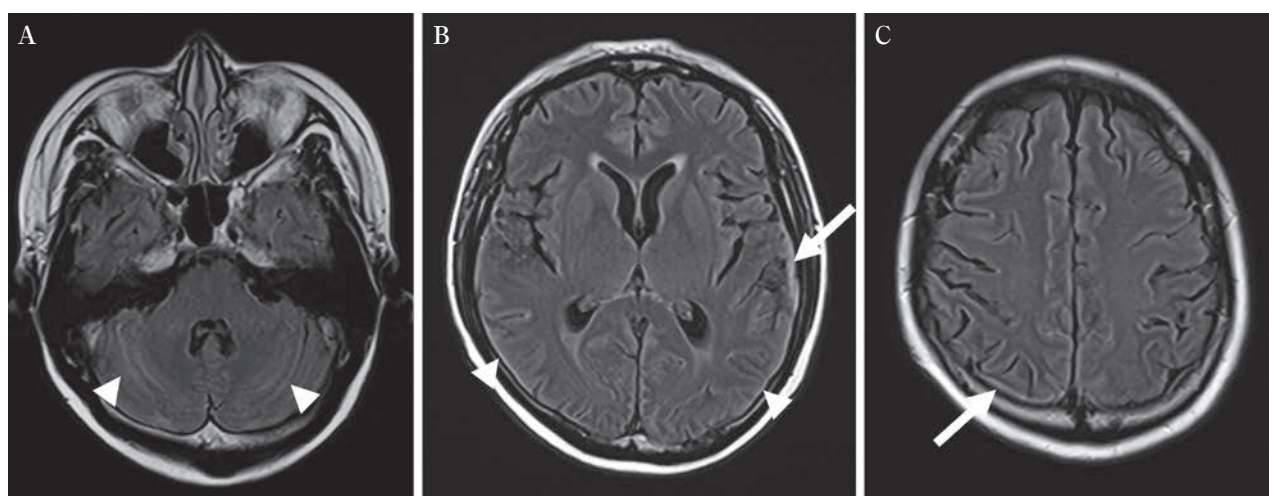


図3 頭部単純MRI FLAIR画像

A：両側小脳皮質が高信号に描出される(矢頭)。

B：両側側頭葉髄膜が高信号に描出され(矢頭)，部分的に厚みを持って板状(en plaque)に高信号病変として描出される(矢印)。

C：右頭頂髄膜が肥厚性高信号に描出される(矢印)。

食道カンジダ症を合併したためそれぞれの加療が行われ、7月に退院となった。体幹部CTおよび頭部造影MRI(図2)では明らかに腫瘍の進行を認めたため化学療法(Bevacizumab+PTX療法)を開始した。8月に頭痛、悪心、嘔吐のため当院救急受診され全身精査の結果、髄腔内播種の増悪とそれに伴う頭蓋内圧亢進と診断されそのまま緊急入院となった。

入院時現症：Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG) 1，血圧122/98 mmHg，脈拍104回/分，体温36.6℃，経皮的動脈圧酸素飽和度96% (室内気)。

神経学的所見：JCS-0，眼球運動制限なし，顔面筋力・感覚左右差なし，四肢筋力低下なし。

血液検査：白血球減少Grade3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE version 5.0)を認めた(表1)。

髄液検査：髄液圧はマノメーター測定上限を超える30 cmH₂O以上の異常高値を示した。蛋白定量114 mg/dl，糖定量11 mg/dl，細胞数29個/ μ l。

画像検査：頭部単純CTでは明らかな病変は指摘されず。頭部単純MRI(図3)ではFLAIR画像にて両側小脳皮質や両側側頭葉，右頭頂葉髄膜が高信号を呈し，部分的に厚みを持って板状(en plaque)に描出され，明らかな脳室拡大(がん性髄膜炎による続発性水頭症)は認めないものの髄腔内転移(髄膜播種)の増悪進行が示唆された。

髄液細胞診(入院初日に採取，6日目に最終診断)：N/C比が高く，核の大小不同の強い異型細胞を認めた(図4)。

臨床経過：入院初日からGLY(200 ml)およびBET(4 mg)をそれぞれ1日2回間欠投与で開始した。入院2日目には嘔吐回数の減少を認め，頭痛もやや改善

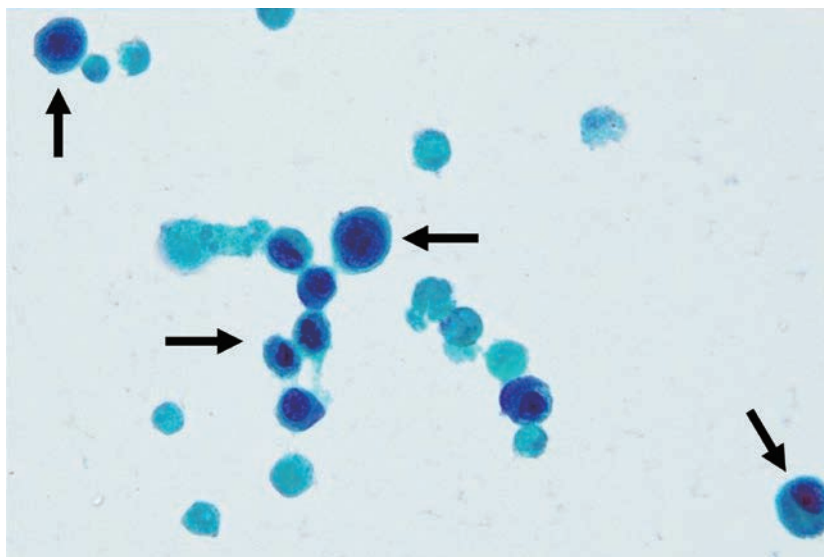


図4 髄液細胞診
N/C比が高く、核の大小不同の強い異型細胞を認める(矢印).
(電子版カラー掲載)

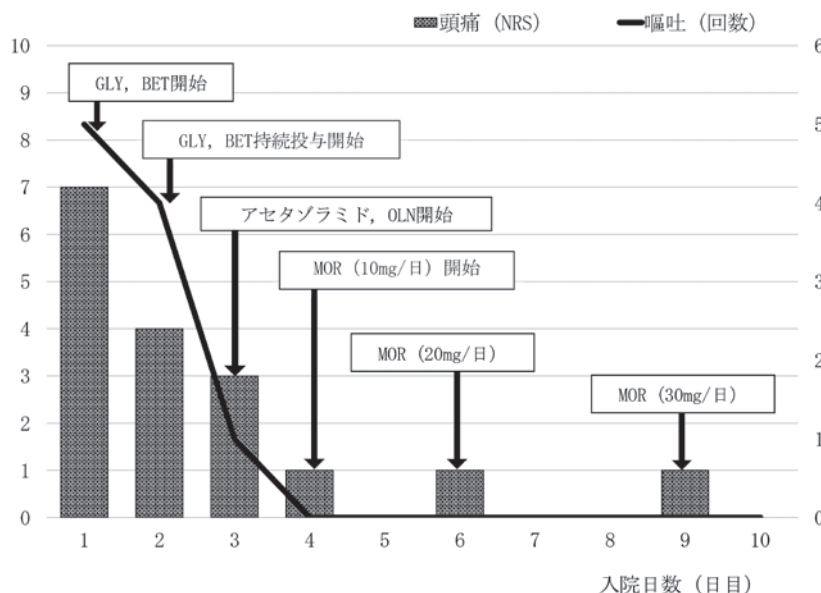


図5 入院後の経過
初日から10日目までの症状の変化と治療の変遷を示す。左軸は頭痛(NRS)、右軸は嘔吐回数を表す。

(NRS: 7→4) したものの投与直後しか効果を認めなかった。そこで、GLYおよびBETとも用量は変更せず持続終日投与に変更したところ、症状の波は減った。しかし悪心および嘔吐が持続していたため入院3日目にアセタゾラミド(500 mg)およびOLN(10 mg)を開始したところ嘔吐は消失した。まだ頭痛は残存していたため入院4日目からMOR(10 mg/日)を開始したところ頭痛は改善した。以降は患者の症状とレスキュー使用状況を鑑みてMORの至適容量を探り(タイトレーション)、入院9日目にMOR(30 mg/日)にしたところ、それ以降は悪心・嘔吐、および頭痛は消失した(図5)。

今後の方針について患者、家族と相談のうえ、症状緩和治療は奏効していたもののこれ以上の抗腫瘍治療は困難であることからBest Supportive Careを行っていき、急変時はDo Not Attempt Resuscitationの方針となった。その後Advance Care Planningにて何度か話し合った結果、自宅退院は目指さず入院加療を続けることを患者、家族とも選択した。

徐々に意識状態が低下してきたが、入院26日目の血液検査では臓器機能障害は認めず、腫瘍進行に伴う症状と判断した。悪心はなく、頭痛は時折MORフラッシュを使用する程度で自制内であった。入院35日目にはJCS-100となったが、苦悶様表情なく経過

された。入院39日目にはJCS-200となり、入院42日目に死亡退院となった。

考 察

がん性髄膜炎はがん細胞の髄腔内転移として定義され、成人固形癌の約4%に認められる。さらにその内訳は胃癌が35～55%、肺癌が25～35%、乳癌が10～35%とされている³⁾。腫瘍細胞が髄膜および脳脊髄液中に播種性あるいはび漫性に浸潤することにより引き起こされ、初期には無症状であるが病状進行に伴い髄膜刺激および頭蓋内圧亢進による頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、脳神経障害など様々な症状を呈するようになる。有症状となっても単純CT、MRIでは病変の描出は困難なことも多く、造影検査が有用である。確定診断は髄液検査で腫瘍細胞（異型細胞）を同定することで得られるが、本症例では脳神経外科初診時点ですでに頭部造影MRIにて脳実質内多発脳転移および髄膜播種を疑う所見があり、髄液細胞診も陽性であったためがん性髄膜炎の確定診断を得ていた。頭痛症状は比較的強かったが頭蓋内圧亢進に対するBET、GLY投与による標準療法および放射線治療を追加することで一旦は症状の軽快を得ていたが、その後病状進行に伴い難治化した。

がん性髄膜炎は乳癌の1～5%に認められ、その予後は全生存期間中央値が約4か月と不良である⁴⁾。無症状の症例に対して全身がん薬物療法が奏効した報告がある^{5,6)}が、有症状の症例では放射線治療が推奨される。また髄注化学療法は有益であった報告もある⁷⁾が、一方で神経合併症の増加も報告されており⁸⁾、投与すべきかどうかは意見が分かれる。従って放射線治療をすでに行っていた本症例においては、上記のような積極的な制癌治療の適応からは外れていた。

一方、頭痛および悪心はがん性髄膜炎においては一般的な症状であり、かつ患者のQOLを著しく低下させる要因となる。原因は髄膜播種にて生じる髄膜刺激や組織圧迫、髄液循環障害や続発性水頭症の併発にて生じる頭蓋内圧亢進などであり、治療は抗浮腫薬としてステロイドおよび浸透圧利尿剤の投与が行われる⁹⁾。その他、脳室腹腔シャント術はこれらの症状を軽快させることが示されている一方、感染など致命的な合併症のリスクがあり、その適応は総合的な判断が必要とされている¹⁰⁾。本症例では入院前にニューモシスチス肺炎および食道カンジダ症といった日和見感染症を併発していたことから、感染リスクが非常に高いため脳室腹腔シャント術は行わない方針とした。

GLYおよびBETで十分な症状緩和が得られず、持

続投与に切り替えてもなお頭痛および悪心・嘔吐が持続していたため、まずはアセタゾラミドの追加を行った。アセタゾラミドは近位尿管に作用する利尿剤であり、頭蓋内圧降下作用によってがん性髄膜炎の頭痛に対して有効であったという報告がある¹¹⁾。結果、頭痛は改善したもののNRS:3で残存し、悪心・嘔吐の改善は見られなかった。一般的に脳腫瘍やがん性髄膜炎に伴う頭痛にオピオイドが必ずしも有効とは限らないとされているが、本症例の頭痛においては、頭蓋内圧亢進によるものだけでなく痛覚神経刺激による侵害受容性疼痛も重なっている可能性を考え、その場合はオピオイドの有効性が報告されている¹²⁾ことからMORを加え、頭痛症状の改善を認めた。

がん性髄膜炎に伴う悪心・嘔吐に対しては制癌治療とGLY、およびBET投与が推奨される⁹⁾が、それ以外に確立された治療はない。そこで本症例ではOLNを使用した。OLNは多受容体作用抗精神病薬に分類される非定型抗精神病薬の一つであり、ドパミンD2受容体、ヒスタミンH1受容体、セロトニン5-HT3受容体などに拮抗的に作用することで脳内の神経伝達物質の作用を抑制する。化学療法やオピオイドに伴う嘔吐症に対する有効性が示されており^{13,14)}、広く制吐効果を示す。またMOR投与に伴う悪心・嘔吐に加えせん妄の予防効果も期待できることから本症例において制吐剤としてOLNを選択し有効であった。がん性髄膜炎は症状制御が難しい病態であり、GLY、BETの効果が乏しい場合、鎮静導入を考える前にアセタゾラミド、MOR、OLNの投与を検討する価値があると考えられた。

結 語

がん性髄膜炎に対する症状緩和は難しく、放射線治療とベタメタゾンおよび濃グリセリンによる薬物治療が一般的であるが、症状制御に難渋する場合、頭蓋内圧降下作用を期待してアセタゾラミドの追加、頭痛に対しては比較的幅広いオピオイド受容体に作用する塩酸モルヒネ、そして悪心に対しては同じく幅広く制吐作用を示す多受容体作用抗精神病薬であるオランザピンが奏効する可能性があり、鎮静を行う前に投与を考慮しても良いと考える。

文 献

- 1) Grossman SA, Krabak MJ : Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*, 25 (2) : 103-119, 1999
- 2) Jayson GC, Howell A : Carcinomatous meningitis

- in solid tumours. *Ann Oncol*, 7 (8) : 773-786, 1996
- 3) 野村和弘: 転移性脳腫瘍の疫学. *脳神外ジャーナル*, 12 (5) : 323-329, 2003
 - 4) Franzoi MA, Hortobagyi GN : Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 135 : 85-94, 2019
 - 5) Brastianos PK, Lee EQ, Cohen JV, et al : Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Nat Med*, 26 (8) : 1280-1284, 2020
 - 6) Yamanaka T, Niikura N, Nomura H, et al : Abstract PD7-01 : Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer with brain and/or leptomeningeal metastases : A multicenter retrospective study (ROSET-BM study) . *Cancer Res*, 83 (5 Suppl) : PD7-01, 2023
 - 7) Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S : Leptomeningeal metastasis in breast cancer-a systematic review. *Oncotarget*, 7 (4) : 3740-3747, 2016
 - 8) Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al : The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer : a randomised study. *Eur J Cancer*, 40 (18) : 2726-2733, 2004
 - 9) 日本脳腫瘍学会編: 成人脳腫瘍編 CQ4 髄膜がん腫瘍に対する治療はどう選択するのか?. 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年度版, 金原出版, 東京, 2019
 - 10) Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, et al : Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology*, 64 (9) : 1625-1627, 2005
 - 11) 三枝美香, 石原辰彦, 上元洵子, 他: がん性髄膜炎による頭蓋内圧亢進症状にアセタゾラミドが有効であった1例. *Palliat Care Res*, 8 (2) : 544-547, 2013
 - 12) 大西佳子, 細川豊史, 坪倉卓司, 他: 脳腫瘍による難治性頭痛に対してオピオイドが有効であった2症例とその機序についての考察. *Palliat Care Res*, 10 (2) : 509-513, 2015
 - 13) Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al : Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 375 (2) : 134-142, 2016
 - 14) Smith HS, Smith JM, Seidner P : Opioid-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 1 (2) : 121-129, 2012

Editorial Comment

がん性髄膜炎に対して確立された治療法はないが、本論文では治療歴、全身状態を考慮したACPのもと支持療法が優先されている。診断については画像診断、髄液細胞診でがん性髄膜炎の確定診断に至っている。

がん性髄膜炎による頭痛、悪心・嘔吐など種々の症状の多くは頭蓋内圧亢進によるものであり、ステロイド、浸透圧利尿薬投与で速やかに頭蓋内圧を下げる必要がある。本報告のように頭痛のコントロールに難渋する場合は頭蓋内圧亢進と腫瘍細胞の髄膜浸潤の両者が要因と考えられる。血中CO₂濃度上昇を抑制する作用を持つアセタゾラミドが頭蓋内圧亢進を防ぎ、さ

らに強オピオイドのモルヒネを併用することで頭痛を軽減することができている。また、オランザピンによる制吐作用が効果を発揮している。

がん性髄膜炎は予後不良の病態であり、ステロイド・浸透圧利尿薬で症状が制御できない場合、しばしば鎮静剤が必要とされる。モルヒネ、アセタゾラミド、オランザピンを使用することで苦痛緩和のための鎮静を回避できる可能性を示唆した貴重な報告といえる。

緩和医療科
石丸英三郎