症例報告

低体温療法により救命し得た alveolar soft part sarcoma の脳転移の 1 例

沢内 聡 加部 茂彦 高橋 浩一
秋山 雅彦 宿谷 郁男 村上 成之
小川 武希 阿部 俊昭

Brain Metastasis of Alveolar Soft Part Sarcoma treated Successfully with Hypothermia: A Case Report

by

Satoshi Sawauchi, M.D., Shigehiko Kabe, M.D., Kouichi Takahashi, M.D.,
Masahiko Akiyama, M.D., Ikuo Shukuya, M.D., Shigeyuki Murakami, M.D.,
Takeki Ogawa, M.D., and Toshiaki Abe, M.D.

from

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

We report on a patient with a brain metastasis from an alveolar soft part sarcoma of the leg who recovered after tumor removal followed by induction of hypothermia. A 29-year-old woman had undergone surgery to remove an alveolar soft part sarcoma of the left leg 3 years previously, and to remove a metastatic tumor of the lung 2 months prior to admission to our institution with a diagnosis of metastatic brain tumor. She was initially treated with stereotactic radiosurgery, but the day after radiosurgery became comatose due to aggravated edema of the brain. After administering barbiturate therapy, we totally extirpated the brain tumor. However, marked intracranial hypertension continued postoperatively, and we induced hypothermia to control the intracranial pressure. While the patient remained in a hypothermic state the intracranial pressure was well controlled and brain CT scans showed decreased edema. After rewarming, the patient was discharged without any neurological deficits except for visual acuity loss in the left eye.

Hypothermia is believed to protect against brain damage, and our results suggest that it is also effective in reducing the vasogenic edema associated with brain tumors. Because alveolar soft part sarcomas grow slowly, surgery appears to be the treatment of choice.

(Received July 16, 1996 ; accepted October 24, 1996)

Key words : alveolar soft part sarcoma, hypothermia, metastatic brain tumor, stereotactic radiosurgery

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 6 : 408-412, 1997

はじめに

近年、低体温療法は脳の神経細胞を虚血や外傷から保護する手段として、臨床上的有効性が報告されている¹³⁾¹⁵⁾。今回われわれは、下肢原発の alveolar soft part sarcoma の脳転移に stereotactic radiosurgery を施行し、翌日著明な脳浮腫により脳ヘルニアをきたした 1 例

を経験した。本症例はバルビツレート療法、手術療法などの手段をつくしても頭蓋内圧 (ICP) のコントロールができず、従来であれば救命さえ困難であったと思われる。しかし、低体温療法を施行後、患者は日常生活可能な状態にまで回復し得た。症例を呈示するとともに、若干の考察を加え報告する。

東京慈恵会医科大学脳神経外科／〒105 港区西新橋 3-25-8 [連絡先：沢内 聡]

Address reprint requests to : Satoshi Sawauchi, M.D., Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Fig. 1 CT scan of the brain

- A: Scan obtained before admission. A enhanced round mass with surrounding edema is seen in the left frontal lobe.
 B: Scan obtained preoperatively. Peritumoral edema is aggravated with notable midline shift.
 C: Scan obtained postoperatively
 D: Scan obtained after hypothermic treatment

症 例

患 者：29 歳，女性

主 訴：頭痛，嘔吐

現病歴：1992 年 7 月当院整形外科で左大腿部腫瘍摘出術を施行され，alveolar soft part sarcoma と診断された。1994 年 12 月当院外科で転移性肺腫瘍摘出術が行われた。1995 年 1 月より頭痛，嘔吐が出現したため当科を受診し，転移性脳腫瘍の疑いで 2 月 15 日に入院となった。

入院時神経学的所見：意識清明で，頭痛，うっ血乳頭以外に脳神経系，運動知覚系に異常を認めなかった。

画像所見：頭部単純 CT scan で左前頭葉皮質下深部に高吸収域を示し，造影剤により均一に増強される腫瘍を認めた。腫瘍周囲には脳浮腫が存在した (Fig. 1A)。

入院後経過：現病歴から転移性脳腫瘍を疑われた。腫瘍が前頭葉皮質下深部に存在し，かつ大きさが 1×1×1

cmであったため，1995 年 2 月 18 日に stereotactic radiosurgery (中心線量 36 Gy, 境界線量 18 Gy) を施行した。翌 19 日に急激な意識障害 (III-2/Japan Coma Scale), 瞳孔不同 (左>右), 呼吸障害が出現し，CT scan で腫瘍周囲浮腫の増強がみられた (Fig. 1B)。グリセロール 900 ml/day, ベタメタゾン 8 mg/day を 2 日間投与後，意識状態 II-1 に改善し瞳孔不同も消失した。しかし，2 月 21 日より再び意識状態 III-2 となり，瞳孔不同が出現したため，ICP コントロールの目的にバルビツレート療法を開始した。バルビツレート療法はチアミラール・ナトリウム 5 mg/kg を静注後，7 mg/kg/hr で持続投与し，グリセロール 900 ml/day, ベタメタゾン 16 mg/day を併用した。その後も ICP 20 mmHg 以上の状態が持続し，脳浮腫の原因である腫瘍自体を摘出しなければ ICP のコントロールは困難と考え，2 月 23 日に腫瘍摘出術および側頭葉切除による内減圧術を施行した。術後，バルビツレート療法 7 mg/kg/hr, グリセロール 1,500 ml/

Fig. 2 Clinical course of the patient

day, ベタメタゾン 20mg/day の投与を続行した。しかし、ICP は 40mmHg 以上で推移し、CT scan 上も脳浮腫が著明で脳ヘルニアの所見を呈し (Fig. 1C), 治療に対する反応はみられなかった。2月25日に両側瞳孔が散大し、対光反射が消失した。意識状態は III-3 で、貧血 (Hb 9.2mg/dl), 高ナトリウム血症 (Na 151mEq/l) 以外に感染症、凝固系 (血小板数 18 万/ μ l, PT 72%, APTT 27.4 秒, トロンボテスト 79%, フィブリノーゲン 229 mg/dl, FDP 5 μ g/ml 以下) を含め重篤な合併症はなかった。そこで2月25日~3月7日まで低体温療法を施行した。低体温療法は冷却ブランケットにより全身を冷却し、脳温 (内頸静脈洞温で代用), ICP, 内頸静脈酸素飽和度 (SjO₂) をモニタリングした。ICP は Camino 社製の硬膜下カテーテルを患者前頭部に挿入して持続測定した。グリセロール 2,400ml/day, ベタメタゾン 8mg/day, 臭化ベクロニウム 0.04mg/kg/hr, ミダゾラム 0.05~0.2mg/kg/hr, クロルプロマジン 0.05mg/kg/hr を併用し、バルビツレートは漸減し3月3日で中止とした。低体温療法開始後、脳温が 35°C 以下になった時点で、ICP は 20~25 mmHg まで下降した。脳温を 33~34°C に維持した3月3~7日までは ICP 12~22 mmHg (Fig. 2), 脳灌流圧 (CPP) 80mmHg 前後, SjO₂ 70~80% で経過した。また、低体温療法開始5日目より、

Fig. 3 Microphotograph of the tumor showing the characteristic pattern with pseudoalveolar arrangement of the tumor cells (H & E stain, $\times 400$)

肝機能障害、貧血が出現したが、おのおのビタミン K₂ の投与および輸血で改善し、その他の重篤な感染症、凝固系 (血小板数 16 万/ μ l, PT 100%, APTT 32.2 秒, トロンボテスト 100%, フィブリノーゲン 381mg/dl, FDP 5 μ g/ml 以下), 不整脈などの合併症はなかった。3月8日より復温を開始し、ICP は 15~25 mmHg, 重篤な合併症の出現なく経過した。8日間かけての復温後に意識清明となり、CT scan 上では腫瘍周囲浮腫の軽減がみられた (Fig. 1D)。患者は運動麻痺なく、日常会話可能なレベルに回復し、左視力障害のみを残し、6月22日に独歩退院した。

病理学的所見：豊かな好酸性胞体を有した大型細胞が集まり、小胞巣状を呈していた。核は核小体が明瞭で、形状は不整であった。以上より alveolar soft part sarcoma の脳転移と診断した (Fig. 3)。

考 察

① 低体温療法について

低体温療法は 1960~70 年代に脳動脈瘤手術などで臨床応用され始めたが、十分な評価がなされなかった。その後 Busto ら⁵⁾ により、重篤な合併症の少ない 30~33°C の軽度低体温で実験的虚血脳に対して著明な保護効果を示すことが報告され、再び臨床応用されるに至った。

低体温療法の作用機序は、(1) ICP および脳血流量の低下¹³⁾¹⁵⁾, (2) 脳血液関門 (BBB) 機能の維持⁷⁾, (3) 興奮性伝達物質放出の抑制⁵⁾, (4) 脳代謝の抑制²⁾, (5) 細胞内アシドーシスの改善⁶⁾ などがあげられる。また、脳浮腫は血管原性浮腫と細胞毒性浮腫に大別でき、脳腫瘍に伴うものは血管原性浮腫とされる⁹⁾。すなわち、毛細血管の BBB

の破綻により血清成分が漏出し、細胞間隙に浮腫液が流出して主に白質神経線維間隙に貯留することにより発生する⁹⁾。本症例での血管原性浮腫の軽減に関する低体温療法の作用機序は、上記(1)~(5)の中でも特に(1), (2), (3)が重要であると考えられる。上記(2)に関して、Dietrichら⁷⁾によれば、虚血モデルで脳温 36°C, 39°C では BBB の破壊は明らかであったが、33°C, 30°C ではみられなかった。低体温療法では BBB が安定化し、その結果脳浮腫が抑制されると考えられている。さらに上記(3)に関して、興奮性アミノ酸は直接細胞を損傷するだけでなく、血管作動性因子として二次的に BBB を破壊することが報告されている³⁾。

脳浮腫による ICP 亢進に対する外科的治療法として、従来より外減圧開頭術が行われているが、その有効性はいまだに論議の分かれるところである。小池¹⁰⁾は、外減圧開頭術を施行し脳組織圧を低下させると CPP が増加し、増強された血管内外の静水圧差が血管透過性を亢進させ、さらには一過性の局所的脳浮腫が発生するとしている。われわれは外減圧開頭術による血管原性浮腫の悪化が懸念されたため、脳浮腫の原因である腫瘍の摘出術と側頭葉切除による内減圧術を選択し、両側瞳孔が散大した時点でも低体温療法を施行した。

本症例の臨床症状の悪化の原因として、後述するように stereotactic radiosurgery の関与も否定できないが、低体温療法は臨床的にも脳腫瘍に伴う血管原性浮腫の軽減に有効である可能性が示唆された。また、林⁸⁾が述べているように、両側瞳孔散大、対光反射消失の状態になったにもかかわらず、治療後は知的会話が可能になり、運動麻痺の後遺症がなかった点でも、低体温療法の臨床的意義は大きいと考える。

[2] Stereotactic radiosurgery について

転移性脳腫瘍に対する治療方針は、治療法の進歩に伴って変化してきた。近年転移性脳腫瘍に対する stereotactic radiosurgery の有効性が報告されており¹²⁾¹⁴⁾、Loeffler ら¹²⁾は本腫瘍でも若干の縮小を認めたと述べている。われわれは腫瘍が前頭葉皮質下深部に存在し、かつ 1 cm 大であったため、最初は手術療法を選択せず stereotactic radiosurgery を施行した。しかし、照射後の翌日に脳ヘルニアをきたしており、原因として stereotactic radiosurgery による脳浮腫の増悪も否定できない。Sturm ら¹⁶⁾は直腸癌の脳転移例に stereotactic radiosurgery (中心線量 50 Gy, 境界線量 25 Gy) を施行し、15 時間後に脳ヘルニアをきたし死亡した症例を報告しており、既存の脳浮腫の増悪ではないかと推測してい

る。浅井ら¹⁾は、放射線照射による acute brain edema は、照射野内の血管内皮細胞の傷害により、照射直後から急速に血管透過性が亢進することによって起こり、浮腫の程度は内皮細胞の傷害の程度に比例すると述べている。本症例では、患者は頭痛、うっ血乳頭を有していたことより、照射時に ICP 亢進状態にあったと考えられる。この状態に stereotactic radiosurgery に伴う acute brain edema の進行が加わり、急激な脳ヘルニアをきたしたものと推定する。

[3] Alveolar soft part sarcoma について

alveolar soft part sarcoma は稀な軟部腫瘍で、Lieberman ら¹¹⁾の報告によれば若い女性に多く、軟部組織の肉腫の 1% を占める。また、本腫瘍の発育は非常に緩徐であることが特徴で、予後は 5 年生存率 60%, 10 年生存率 38% と他の悪性腫瘍と比較すると良好である。

本腫瘍の脳転移例の治療に関し、手術療法、放射線療法、化学療法の選択は、患者の quality of life の面で問題となるところである。本腫瘍は他の悪性腫瘍とは異なり比較的緩慢な経過をとるという生物学的な特徴、予後を左右するのは脳および肺転移巣であることより、脳転移例の治療は手術療法を第一選択とすべきとの報告が多い⁴⁾¹⁷⁾。特に、本症例のように ICP 亢進が疑われ、早期に ICP の降下が必要な場合には、積極的に手術療法を施行すべきであると考えられる。

文 献

- 1) 浅井昭雄, 松谷雅生, 高倉公朋: 放射線治療に伴う正常脳組織障害. 脳外誌 1: 116-122, 1992.
- 2) Astrup J: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain: Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 56: 482-497, 1982.
- 3) Baethmann A, Maier-Hauff K, Schurer L, Lange M, Guggenbichler C, Vogt W, Jacob K, Kempski O: Release of glutamate and of free fatty acids in vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 70: 578-591, 1989.
- 4) Bindal RK, Sawaya RE, Leavens ME, Taylor SH, Guinee VF: Sarcoma metastatic to the brain: Result of surgical treatment. *Neurosurgery* 35: 185-191, 1994.
- 5) Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910, 1989.
- 6) Chopp M, Knight R, Tidwell CD, Helpert JA, Brown E, Welch KMA: The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: Comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 141-148, 1989.

- 7) Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I: The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol* **49**: 486-497, 1990.
- 8) 林 成之: 脳組織温度と脳保護集中治療法. 集中治療 **7**: 267-275, 1995.
- 9) 伊藤梅男: 脳浮腫の病態生理—総論的考察. 脳神経 **47**: 219-237, 1995.
- 10) 小池順平: 脳血管透過性に対する高血圧および外減圧術の影響. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **23**: 325-335, 1983.
- 11) Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, Erlandson RA, Garin-Chesa P, Flehinger BY: Alveolar soft-part sarcoma: A clinico pathologic study of half a century. *Cancer* **63**: 1-13, 1989.
- 12) Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, Tsai JS, Alexander III E: The treatment of recurrent brain metastasis with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* **8**: 576-582, 1990.
- 13) Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report. *J Neurosurg* **79**: 354-362, 1993.
- 14) Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ: Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **24**: 619-625, 1992.
- 15) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* **79**: 363-368, 1993.
- 16) Sturm V, Kober B, Hover KH, Schlegel W, Boesecke R, Pastyr O, Hartmann GH, Schabbert S, Winkel K, Kunze S, Lorenz WJ: Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13**: 279-282, 1987.
- 17) 山下 茂, 行天徹矢, 津田敏雄, 蔭山武文, 松本圭蔵: 肺・脳転移をみた alveolar soft-part sarcoma の 1 例. 脳外 **9**: 633-638, 1981.

要 旨

低体温療法により救命し得た alveolar soft part sarcoma の脳転移の 1 例

沢内 聡 加部 茂彦 高橋 浩一 秋山 雅彦
宿谷 郁男 村上 成之 小川 武希 阿部 俊昭

alveolar soft part sarcoma の脳転移巣に stereotactic radiosurgery 施行後, 著明な脳浮腫によりコントロール困難な頭蓋内圧亢進をきたした 1 例を経験した. パルピツレート療法, 手術療法にても脳ヘルニアは回避できず, 低体温療法により救命し得た. 治療後, 患者は日常生活可能な状態にまで回復した. 以上より, 低体温療法は脳腫瘍に伴う血管原性浮腫の軽減にも有効である可能性が示唆された. また, 本腫瘍の脳転移例に対しては, 手術療法をはじめとした積極的な治療方針を考慮すべきであると考えた.

脳外誌 **6**: 408-412, 1997