症例報告

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

三枝 美香^{1, 2)}, 石原 辰彦¹⁾, 上元 洵子^{1, 3)}, 畠 尚子¹⁾,
蓮尾 英明^{1, 4)}, 岡田美登里¹⁾, 木村 秀幸¹⁾

1) 岡山済生会総合病院 緩和ケア科, 2) 静岡県立総合病院 呼吸器内科, 3) 聖隷浜松病院 緩和医療科, 4) 関西医科大学 心療内科学講座

受付日 2013 年 3 月 18 日 / 改訂日 2013 年 4 月 11 日 / 受理日 2013 年 5 月 8 日

【緒言】今回、われわれは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 例を経験した。【症例】症例は 50 歳代、男性、肺癌がん。当病棟入院後にがん性髄膜炎による頭痛、嘔吐が出現し、ステロイド投与およびグリセリン点滴を行うも朝方の頭痛のみ残存したため、アセタゾラミド 500 mg/日を使用し、症状の改善を認めた。【考察】頭蓋内病変による朝方の頭痛は夜間睡眠中に血中 CO₂ 濃度が上昇し、頭蓋内圧が亢進することによって生じることが知られており、アセタゾラミドが血中 CO₂ 濃度を低下させ、頭痛症状が緩和したのではないかと推察された。
Palliat Care Res 2013; 8(2): 544-7

Key words: がん性髄膜炎, 頭蓋内圧亢進, 頭痛, アセタゾラミド

緒 言

がん性髄膜炎は全がん患者の約 5% に起こるといわれており¹⁾、頻度の高い病態ではないが、頭痛や嘔吐、意識障害などの頭蓋内圧亢進症状を引き起こす。

頭蓋内圧亢進症状に対する治療として、脳室-腹腔シャントや放射線治療、髄腔内化学療法といった侵襲度の高い治療のほか、オピオイドをはじめとする鎮痛薬、コルチコステロイドが用いられる¹⁾が、症状緩和に難渋することがある。

一方で、頭蓋内病変による朝方の頭痛は夜間睡眠中に血中 CO₂ 濃度が上昇し、頭蓋内圧が上昇することによって生じることが知られている²⁾。

今回、われわれは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 例を経験した。われわれが検索しえた限りでは、がん性髄膜炎にアセタゾラミドを使用した報告はなく、貴重な症例と考えられたので若干の文献的考察も加えて報告する。

症 例

症 例 : 50 歳代、男性

主 訴 : 左肺尖部の痛み

診 断 : 左上葉肺癌がん、左前頭葉脳転移、両側副腎転移

既往歴 : 痛風

現病歴 : 当病棟(岡山済生会総合病院 緩和ケア科)入院 10 カ月前より辻褄の合わないことを言うことが多くなり、入院 9.5 カ月前に頭痛、嘔吐を認め救急車で当院救急外来を受診。CT で

左前頭葉に浮腫を伴う結節影および左肺上葉と両側副腎の腫瘤影を認め、転移性脳腫瘍の診断で開頭腫瘍摘出術を施行。術後病理組織検査で左上葉肺癌がん、脳転移、両側副腎転移の確定診断に至った。

左前頭葉に拡大局所照射を施行(計 30 Gy)し、入院 8 カ月前より化学療法が開始となった。

入院 5 カ月前に痙攣発作を認めたが、脳転移の再発は画像所見上認められなかった。

入院 1 カ月前、四次化学療法目的に当院内科へ入院したが、左肺尖部の疼痛および両下肢の不全麻痺、膀胱直腸障害を認め、CT で左上葉の原発巣が胸壁浸潤している所見と L1 を中心とする脊髄への転移所見を認めた。左肺尖部の胸壁浸潤部位および L1 を中心とする病変に対して、放射線照射(それぞれ計 30 Gy, 8 Gy)およびオキシコドン徐放性製剤の内服で疼痛コントロールを図ったが、左肺尖部の疼痛が残存しており、疼痛コントロール目的に当病棟入院となった。

入院時現症 : 身長 178.0 cm, 体重 63.7 kg, BMI 20.1. Performance Status 4. 意思疎通は可能だが、傾眠。両側視力低下あり、20 cm/指数弁。両下肢不全麻痺あり、両側とも MMT (Manual Muscle Test) 2/5。頭痛なし。項部硬直なし。Kernig's sign 陰性。

入院後経過(図 1): 入院時、傾眠で定期的な内服が困難となると予測されたため、抗けいれん薬のフェニトイン 300 mg/日およびレベチラセタム 1,000 mg/日をフェノバルビタール 100 mg/日皮下注射に、オキシコドン徐放性製剤 45 mg/日を 2 段階でフェンタニルクエン酸塩貼付剤 2 mg (0.6 mg/日)に変更とした。入院 2 日目に肺癌がんの胸壁浸潤による左肺尖部の痛みが強くなり、オキシコドン速放性製剤 5 mg 内服を行っ

Corresponding author : 三枝美香

静岡県立総合病院 呼吸器内科

〒420-8527 静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1

TEL 054-247-6111 FAX 054-247-6140 E-mail: mika-saigusa@genere-hosp.pref.shizuoka.jp

たうえ、入院4日目からフェンタニルクエン酸塩貼付剤3 mg (0.9 mg/日)に増量とした。

入院5日目より嘔気・嘔吐が出現、項部硬直は認めなかったが、入院時の神経所見からがん性髄膜炎を併発していると判断し、グリセリン点滴400 mL/日を開始した。傾眠傾向に変化はなかった。入院6日目には表情評価スケール (Face Rating Scale; FRS) で5の頭痛、項部硬直、Kernig's sign 陽性を認め、デキサメタゾン6.6 mg/日静注を追加した。その後は頭痛の訴えはなかったが、入院8日目未明よりFRS 5の頭痛が再度出現し、同日よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1 g/日、3日間)を施行し、後療法はデキサメタゾン6.6 mg/日としたところ、頭蓋内圧亢進症状の訴えは減少し、FRS 2-3の頭痛を1日に0-1回認めたが、フルルビプロフェン使用にて疼痛コントロールは良好であった。頭痛の改善に伴うように、傾眠傾向は若干の改善を認め、日中は覚醒している時間が多くなった。

入院18日目夕方からFRS 5の頭痛が出現、フルルビプロフェンを使用しても症状が改善しなかったため、同日のみグリセリン点滴200 mLを追加し、入院19日目よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1 g/日×3日間)を開始した。しかし、明け方にFRS 3-4の頭痛が残存したため、グリセリン点滴の増量を提案したところ、患者本人が点滴による拘束感を好まず、点滴の増量に難色を示した。また、全脳照射についても、本人が放射線治療室への移動を負担と感じて難色を示したため、本人・家族に説明同意を得て、血中CO₂濃度低下による頭蓋内圧低下を目的に、入院25日目よりアセタゾラミド(ダイアモックス[®])500 mg/日の静注を開始した。翌日から頭痛は改善したが、アセタゾラミドの利尿作用により尿量が著増し水分バランスがマイナスとなり、頻脈を認めたため脱水と判断し、入院28日目よりアセタゾラミド250 mg/日に減量したところ、朝方の頭痛が再増悪した。そのため、入院30日目からアセタゾラミド500 mg/日とし、脱水に対しては適宜輸液を行う方針とした。

入院38日目早朝の静脈血ガス分析ではpCO₂ 32.1 Torr, HCO₃⁻ 20.8 mEq/Lと血中CO₂濃度、HCO₃⁻濃度の低下を認めていた。

その後は適宜フルルビプロフェン使用で穏やかに経過していたが、入院42日目頃より徐々に意識障害が出現、入院47日目に無症候性痙攣を併発し、フェノバルビタール増量にて痙攣のコントロールを図ったが、入院51日目未明に死亡した。

なお、アセタゾラミドの適応外使用については、患者本人および家族に十分な説明を行い、同意を得て使用した。

考 察

がん性髄膜炎は、がん細胞がさまざまな経路で髄膜へ到達し、脳脊髄液を介して脳表やクモ膜下腔、さらには脳室内や脳槽内に播種した病態である。固形腫瘍の1-5%で起こると報告されており、肺がんや乳がん、胃がんによく、組織型は腺がんが多いとされている³⁾。

がん性髄膜炎は、大脳半球、脳神経、脊髄・神経根の神経症状をはじめ、さまざまな臨床症状を呈する。最も多い大脳半球機能障害の症状は頭痛と意識レベル変化であり、他には混乱や認知機能障害、痙攣、片麻痺などを呈する。脳神経機能障害の症状としては複視が最も多く、三叉神経の感覚障害もしくは運動障害や、蝸牛機能障害、視神経障害が挙げられる。脊髄・神経根の症状には、四肢の脱力、神経支配域の感覚障害、頸部や背部の痛みが挙げられる。項部硬直はわずか15%でしか認められない¹⁾。

本症例において治療に難渋した頭痛症状は、播種した結節や蓄積した腫瘍によって脳脊髄液の流れがさえぎられ、脳脊髄液の溜流障害から頭蓋内圧亢進をきたす¹⁾ことで生じる。頭痛症状の発現頻度は報告によりさまざまであるが、半数以上の症例で認められるとされ^{4,5)}、最も多い症状の1つである。

一般に、頭蓋内圧は頭蓋内血流および脳血流制御機構(自己制御およびCO₂反応性)と相互作用があることが知られており、

血中 CO_2 濃度が上昇すると頭蓋内血流が増加し、頭蓋内圧が亢進することが分かっている⁶⁾。このことから、外傷性の頭蓋内圧亢進症に対しては過換気での呼吸管理を行うことで、血中 CO_2 濃度を低下させ、頭蓋内圧を低下させる治療が行われている⁷⁾。

健康な人でも夜間睡眠時には呼気中の CO_2 濃度が上昇し^{8,9)}、REM 睡眠中には頭蓋内血流が増加することが示されている¹⁰⁾。ほか、閉塞性換気障害の患者における morning headache (起床時の強い頭痛) と睡眠時の高 CO_2 血症の関連が示されており¹¹⁾、がん性髄膜炎患者における morning headache も睡眠時の CO_2 濃度上昇が一因とされている²⁾。

がん性髄膜炎の標準治療は確立されていない。一般的に治療評価が難しく、頭痛のような多神経症状のみ呈する場合でも、治療を行っても平均予後が 4–6 週¹²⁾ と不良であるために、大規模でランダム化された前向き試験を行うことが難しいためである。現在行われている治療としては、抗腫瘍効果を期待して行う治療と、症状緩和を期待して行う治療とに大きく分けられる。抗腫瘍効果を期待して行う治療には化学療法や放射線療法が、症状緩和を期待して行う治療には脳室腹腔短絡術 (VP シャント) をはじめとする頭蓋内圧低下を目的とする手術や支持療法が挙げられる。しかし、手術や化学療法、放射線療法といった侵襲の大きい治療法については、生命予後が 3 カ月以上見込まれ、Karnofsky Performance Scale が 60% 以上である場合に適応となることが多く、実際に適応となる症例はごくわずかである。支持療法としては、抗癌薬による痙攣のコントロール、オピオイドを含む鎮痛薬による疼痛コントロールおよびコルチコステロイドによる播種に伴う血管性浮腫や嘔気・嘔吐といった神経症状の緩和が行われる¹⁾。

本症例で使用したアセタゾラミドはおもに近位尿細管に作用し、炭酸脱水素酵素を阻害することにより HCO_3^- の再吸収を抑制し、血中 CO_2 濃度上昇を抑制する作用をもつ薬剤である。利尿作用を有するため、脱水症状および続発する各臓器障害に注意が必要であるが、前述の作用から閉塞性換気障害の患者の呼吸性アシドーシスに対して使用され、 PaCO_2 を低下させることが示されている¹³⁾。

本症例においては、アセタゾラミド使用前の血中 CO_2 濃度上昇を確認できていないが、臨床経過から、アセタゾラミドが血中 CO_2 濃度上昇を抑制することで頭蓋内圧亢進を抑制し、頭痛が緩和されたのではないかと考えられた。

結 論

今回われわれは、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 例を経験した。われわれが検索

しえた限り同様の症例報告はなく、今後も頭蓋内圧亢進症状の症状緩和に難渋する症例においては、患者本人および家族の同意が得られれば、アセタゾラミドを使用し、同様の症例の蓄積と検討が望まれる。

文 献

- 1) Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist* 2008; 13: 967-77.
- 2) Larner AJ. Not all morning headaches are due to brain tumours. *Pract Neurol* 2009; 9: 80-4.
- 3) 須藤淳子, 本村泰雄, 栗本太嗣, 他. 肺癌における癌性髄膜炎の検討. *日呼吸会誌* 2006; 44: 795-9.
- 4) Jiménez Mateos A, Cabrera Naranjo F, González Hernández A, et al. Neoplastic meningitis. Review of a clinical series. *Neurologia* 2011; 26: 227-32.
- 5) Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4): 285-91.
- 6) Ursino M, Lodi CA. Interaction among autoregulation, CO_2 reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model. *Am J Physiol* 1998; 274: 1715-28.
- 7) Raichle ME, Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 1972; 3: 566-75.
- 8) Mills JN. Changes in alveolar carbon dioxide tension by night and during sleep. *J Physiol* 1953; 122: 66-80.
- 9) Hancock SM, Mahajan RP, Athanassiou L. Noninvasive estimation of cerebral perfusion pressure and zero flow pressure in healthy volunteers: the effects of changes in end-tidal carbon dioxide. *Anesth Analg* 2003; 96: 847-51.
- 10) Ainslie PN. Have a safe night: intimate protection against cerebral hyperperfusion during REM sleep. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1031-3.
- 11) Masa JF, Celli BR, Riesco JA, et al. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102-7.
- 12) Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 973-80.
- 13) Doyle D, Harris EA, Slawson KB. The respiratory action of dichlorophenamide. *Brit J Pharmacol* 1964; 22: 228-37.

筆者の申告すべき利益相反なし

Case Report

Effective acetazolamide for the symptoms of increased intracranial pressure due to carcinomatous meningitis: a case report

Mika Saigusa^{1, 2)}, Tatsuhiko Ishihara¹⁾, Junko Uemoto^{1, 3)}, Naoko Hata¹⁾,
Hideaki Hasuo^{1, 4)}, Midori Okada¹⁾ and Hideyuki Kimura¹⁾

1) Department of Palliative Care, Okayama Saiseikai General Hospital, 2) Department of Respiratory Medicine, Shizuoka General Hospital, 3) Department of Palliative Medicine, Seirei Hamamatsu General Hospital, 4) Department of Psychosomatic Internal Medicine, Kansai Medical University

Introduction: We experienced a case in which acetazolamide proved to be effective for the symptoms of increased intracranial pressure due to carcinomatous meningitis. **Case:** The patient was a male in his fifties who was diagnosed lung adenocarcinoma. He was suffered from headache and vomiting due to carcinomatous meningitis after his admission to our palliative care unit, so he was prescribed steroids and a glycerin infusion. But only morning headache remained, and we added acetazolamide 500 mg per day and his morning headache improved. **Conclusion:** This morning headache is thought to reflect exacerbation of raised intracranial pressure through nocturnal hypoventilation with a rise in PaCO₂, so it was thought that acetazolamide decreased PaCO₂ and relieved morning headache. Palliat Care Res 2013; 8(2): 544-7

Key words: carcinomatous meningitis, intracranial hypertension, headache, acetazolamide

Fig. 1 Deveropment after hospital admission