

腫瘍脳卒中学

監修



Stroke Oncology 研究会
(腫瘍脳卒中学研究会)

中外医学社

5 がん関連脳内出血

川崎医科大学脳神経外科 菱川朋人

本項の ポイント

- A. 発症様式は脳内出血が最多で、機序は腫瘍内出血と凝固異常がある。
- B. 診断は単純 CT が第一選択で多発出血と強い浮腫が特徴である。
- C. 血液がん、凝固異常で特に予後不良である。

◎はじめに

がん関連脳内出血はがんを基盤とするためがんに関連しない脳内出血と異なり病態が多様かつ複雑で治療指針も存在しないため個々の症例で検討が必要となる。本項ではがん関連脳内出血の基本的な病態、診断、治療、予後について概説し、がん関連脳内出血における抗血栓療法の影響とがん関連脳内出血の浮腫の特徴について解説する。最後に症例を3例呈示する。

1. がん関連脳内出血の病態

①頻度

がん関連脳内出血は担がん患者の脳血管障害の約50%を占める¹⁾。

②発症様式

脳内出血が最も多く、硬膜下血腫、くも膜下出血、硬膜外血腫と続く。

③機序と原因

脳内出血をきたす機序は腫瘍内出血と凝固異常の2つが中心となり、高血圧性脳出血、出血性梗塞、静脈血栓症、外傷性脳出血が少ないことが特徴である¹⁾。固形がんでは肺がん、悪性黒色腫、乳がん、血液がんでは白血病、原発性脳腫瘍では膠芽腫が多い¹⁾。208名のがん関連脳内出血の検討によると原因となるがんは固形がん68%、血液がん16%、原発性脳腫瘍16%であった²⁾。脳内出血発症時に93%が活動性がんを保有し、71%に全身転移を認め、44%に原発性もしくは転移性脳腫瘍を認めた²⁾。

2. がん関連脳内出血の診断

単純 CT で脳内出血を診断することが第一段階となる。同時に血液検査を行い、凝固異常や腎機能の確認を行う。腎機能に問題がなければ造影 CT を行い腫瘍性病変や血管病変の精査を行う。時間的な余裕があれば MRI で精査を行うことが望ましい。がん関連脳内出血の画像所見の特徴として多発出血、周囲の強い浮腫、血腫周囲の強い増強効果、皮髄境界に存在する血腫が挙げられる。凝固異常の評価もがん関連脳内出血を診断する上で重要である。血小板数 <10 万/mm³、PT-INR >1.5 、APTT >45 sec、fibrinogen <200 mg/dL や D-dimer >290 ng/dL の播種性血管内凝固症候群の所見を凝固異常とする報告がある²⁾。

3. がん関連脳内出血の治療

血腫ならびに周囲の浮腫、凝固異常、頭蓋内圧亢進が主な治療対象となる。血腫に対しては開頭血腫除去術、周囲の浮腫に対してはステロイドやグリセロールなどの抗浮腫剤投与を行う。血小板輸血、新鮮凍結血漿、ビタミン K 投与により凝固異常の是正を行う。また急性水頭症による頭蓋内圧亢進に対しては緊急で脳室ドレナージを行う。

4. がん関連脳内出血の予後

上述の208名のがん関連脳内出血の検討では治療の内訳としてステロイド投与75%、凝固異常是正のための血小板輸血29%、新鮮凍結血漿投与21%、ビタミン K 投与19%、開頭血腫除去術26%、頭蓋内圧亢進に対

する緊急治療 13%であった²⁾。退院時生活自立度は完全自立 15%，部分介助 33%，完全介助 30%，死亡 22%であった²⁾。生存中央値は 3 カ月でがん別にみるとそれぞれ原発性脳腫瘍 5.9 カ月，固形がん 2.1 カ月，血液がん 1.5 カ月であり，機序別にみると腫瘍内出血 3.7 カ月，凝固異常 0.3 カ月であった²⁾。30 日後死亡率は 31%でこれはがんに関連しない脳内出血と同じであり，1 年後死亡率は 78%にのぼる²⁾。短期の機能予後は比較的良好であるが，長期はがんの影響で高い死亡率となる。30 日死亡のリスク因子としては原因となるがんが原発性脳腫瘍ではない，意識障害，多発出血，水頭症，脳室ドレナージなし，頭蓋内圧亢進に対する治療があげられている²⁾。血液がん関連脳内出血の予後を検証したシステマティックレビューでは 12 論文 634 名を対象とし生存中央値は 20 日から 1.5 カ月であった³⁾。白血球増加と血小板減少が脳内出血発症のリスクであり，予後不良因子として脳内出血，多発出血，輸血抵抗性の血小板減少，白血球増加，発症時低 Glasgow Coma Scale Score が報告されている³⁾。

5. がん関連脳内出血における抗血栓療法の影響

心房細動を有する膠芽腫または転移性脳腫瘍患者に対する抗凝固療法が脳内出血のリスクを高めるかどうかを検討するため，propensity matching で 3 カ月以上フォローを行った心房細動を有するもしくは有さない膠芽腫患者 49 例ずつ，心房細動を有するもしくは有さない転移性脳腫瘍患者 37 例ずつを対象に比較検討が行われている⁴⁾。心房細動を有する膠芽腫患者は 37%に抗凝固療法が行われており 10.2%に脳内出血を認め，心房細動を有さない膠芽腫患者 12.2%，抗凝固療法を行っている心房細動による脳梗塞患者 8%と比較し脳内出血の頻度に差を認めなかった⁴⁾。心房細動を有する転移性脳腫瘍患者は 46%に抗凝固療法が行われており 13.5%に脳内出血を認め，心房細動を有さない転移性脳腫瘍患者 16.2%，抗凝固療法を行っている心房細動による脳梗塞患者 8%と比較し脳出血の頻度に差を認めなかった⁴⁾。以上より 9 カ月以上のフォローで膠芽腫または転移性脳腫瘍患者への抗凝固療法は脳内出血のリスクを高めないと結論づけられている⁴⁾。抗血小板療法については転移性脳腫瘍における抗血小板薬内服の脳内出血のリスクについて検討が行われている⁵⁾。転移性脳腫瘍患者 392 名を対象に抗血小板薬を内服している 134 名（抗血小板薬内服群）と内服していない 258 名（コントロール群）を検討した

結果，1 年間の脳内出血の発生率は抗血小板薬内服群 22.5%，コントロール群 19.3%で両群に差を認めず（ $p=0.22$ ），さらに 1 年間の症候性または 10 cm^3 以上の脳内出血の発生率は抗血小板薬内服群 5.4%，コントロール群 5.5%で両群に差を認めなかった（ $p=0.80$ ）⁵⁾。抗血小板療法は転移性脳腫瘍において脳内出血の頻度，大きさ，重症度に影響しないと結論づけている⁵⁾。

6. 固形がんと血液がんによる脳内出血の浮腫の特徴

固形がんと血液がんによる脳内出血 80 例（固形がん 42 例，血液がん 38 例，48%に血小板輸血を施行）とがんに関連しない脳内出血 136 例を対象に浮腫の特徴を検討した結果，浮腫の体積はがん関連脳内出血 23.67 mL vs. がんに関連しない脳内出血 8.61 mL ，血腫に対する浮腫の割合はがん関連脳内出血 2.26 vs. がんに関連しない脳内出血 0.99 でいずれも有意にがん関連脳内出血で高値であった⁶⁾。さらにがん関連脳内出血の浮腫増大のリスク因子として血腫の体積と血小板輸血，がん関連脳内出血患者の 30 日以内の死亡のリスク因子として血腫の体積，浮腫の体積，浮腫の増大，血小板輸血が報告されている⁶⁾。がん関連脳内出血が強い浮腫をきたす機序として，がんを有する全身の免疫機能が脳内出血に対して過剰な炎症を惹起し血小板輸血がその炎症をさらに促進することが推定されている⁶⁾。血小板数低下に対し血小板輸血を行うことが一般的であるが，がん関連脳内出血に対する血小板輸血は慎重を期す必要があると思われる。

7. 症例提示

A 症例 1

60 歳代の女性。6 年前に乳がんに対し切除術，化学療法を行いホルモン療法が継続されていた。4 年前に胃がんに対し切除術を行い，3 年前に胸椎に骨転移を認めた。この度嘔吐をきたし当科を受診した。意識レベルは 3/Japan Coma Scale (JCS)。単純 CT で両側小脳半球，右前頭葉に多発出血を認めた **図1**。血小板数 $68,000/\text{mm}^3$ と血小板低下を認めたため血小板輸血を行い経過をみたところ受診から 6 時間後意識レベルが 30/JCS に悪化し，単純 CT を施行したところ血腫の拡大，浮腫の増強ならびに急性水頭症を認めたため **図2**，緊急で開頭血腫除去術を施行した。術直後の単純 CT では血腫は

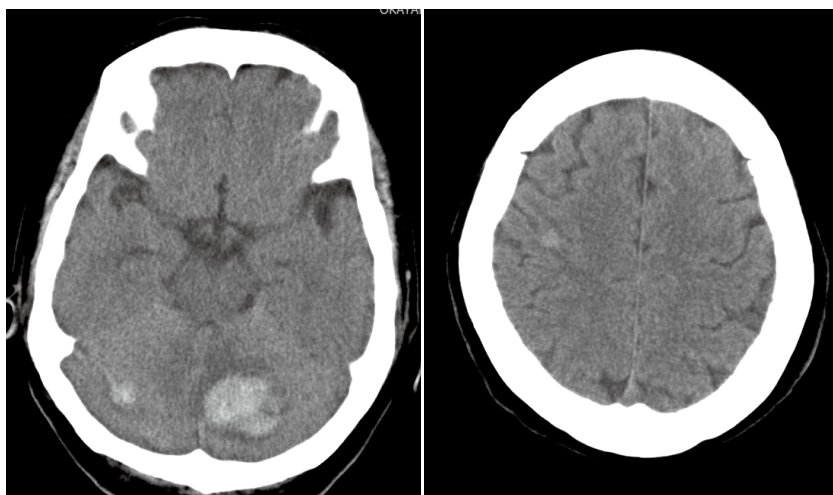


図1 症例 1 単純 CT 受診時

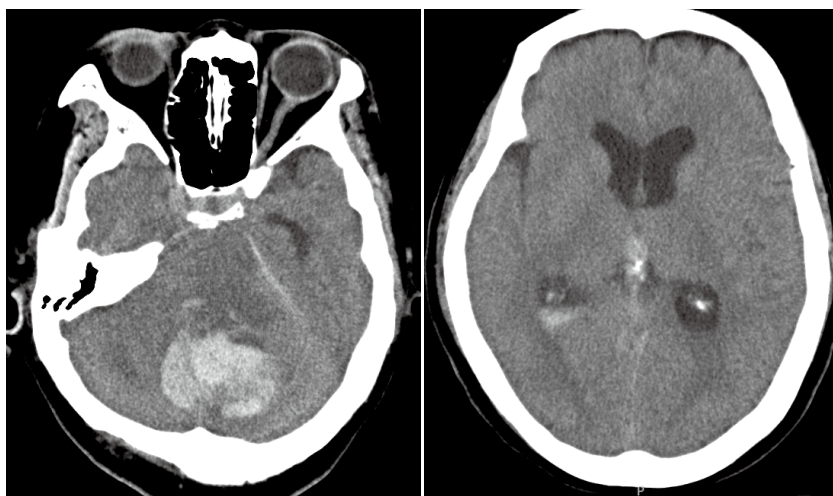


図2 症例 1 単純 CT 受診 6 時間後

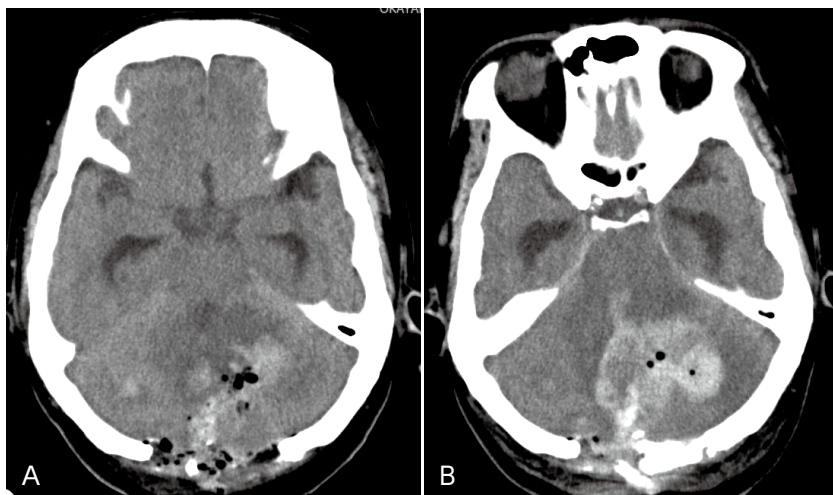


図3 症例 1 単純 CT
A: 術直後, B: 術 6 時間後

ほぼ摘出されていたが、術 6 時間後には再度血腫の増大を認め 図3，術 8 日後にはさらに血腫の拡大ならびに浮腫の増強と左後頭葉に新たに脳出血を認め 図4，脳圧コントロールが不能となり術 14 日後には全脳虚血を呈し 図5，発症から 21 日後に死亡した。血腫の病理組織では明らかながんの転移巣は認めなかった。

B 症例 2

60 歳代の男性。2 年前に貧血の精査で骨髓異形成症候群と診断されシクロスポリンを投与されていた。激しい頭痛を主訴に受診した。明らかな頭部外傷の既往はなかった。頭痛以外に明らかな神経症状を認めなかった。

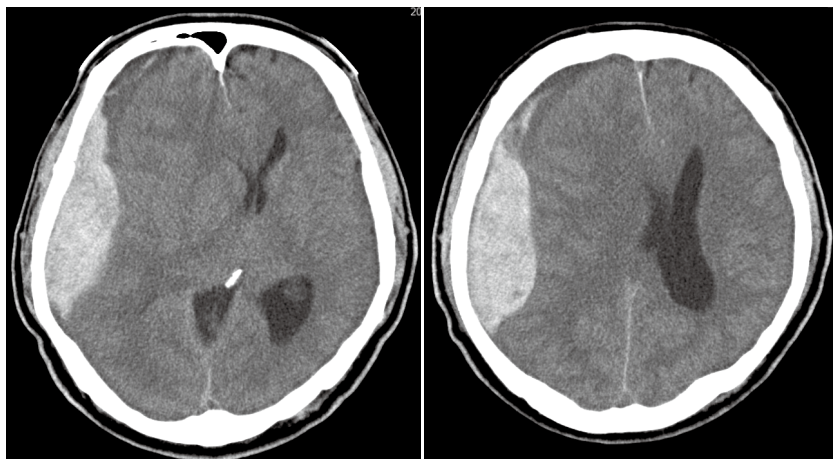


図7 症例 2 単純 CT 受診 5 時間後

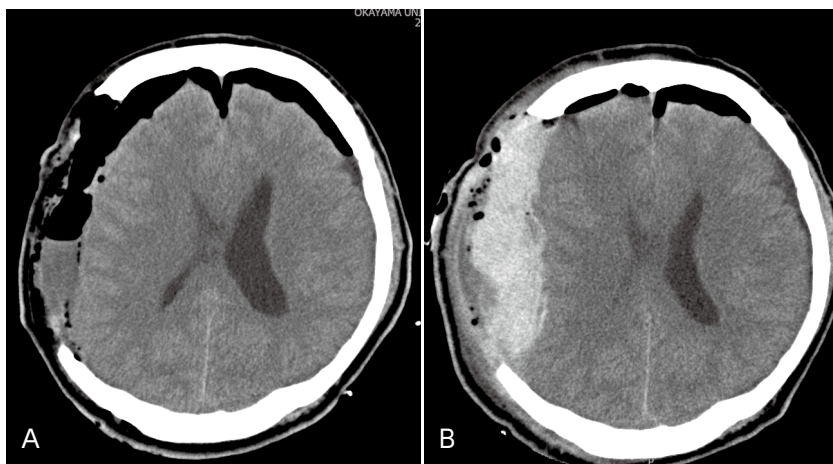


図8 単純 CT A: 術直後, B: 術翌日

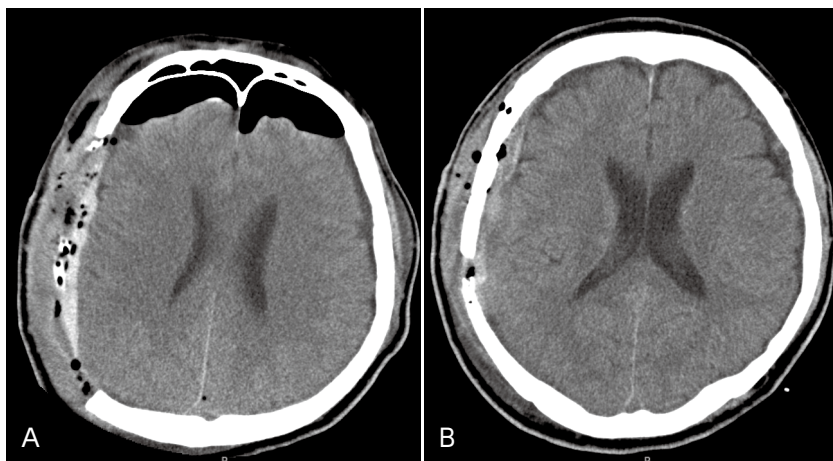


図9 症例 2 単純 CT A: 再手術翌日, B: 慢性期

た。化学療法を行うも強い骨髄抑制を認め急性硬膜下血腫発症から 4 カ月で死亡した。

C 症例 3

60 歳代の女性。突然の意識障害を認め近医を受診した。神経学的には意識障害 200/JCS、瞳孔不同、左片麻痺を認めた。単純 CT で右前頭頭頂葉に強い浮腫を伴う脳内出血と脳室内穿破を認め、造影 CT で血腫周囲に造影される異常血管の集簇を認めた 図10。緊急で開頭血腫

除去術を施行し病理組織を提出した。Hematoxylin Eosin 染色では核異型を示す腫瘍細胞が密に増殖し、微小血管増殖、壊死周囲の偽柵状配列を認め、GFAP 陽性、MIB-1 陽性率 40~50% で膠芽腫と診断された 図11。術 14 日後の造影 MRI ではリング状の造影病変を認め腫瘍の残存と考えられた 図12。左片麻痺を認めるも意識清明となりテモゾロマイド、アバスチンで加療を行ったが、術 15 カ月後の造影 MRI では腫瘍の著明な増大を認めた 図12。

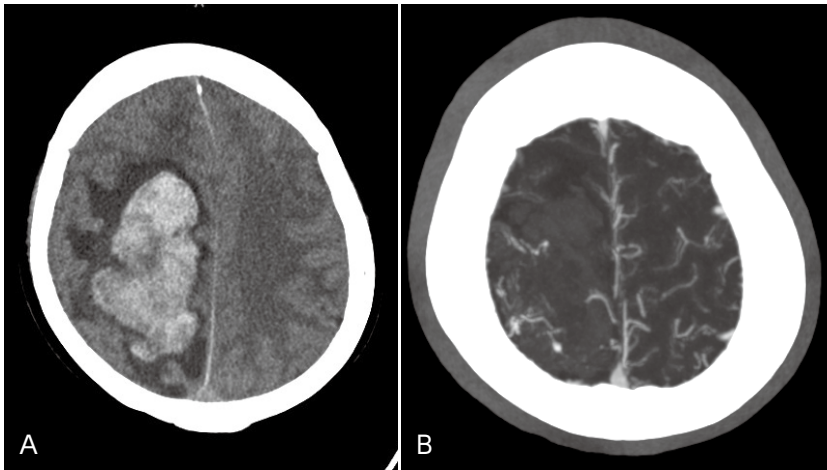


図10 症例3 受診時 A: 単純 CT, B: 造影 CT

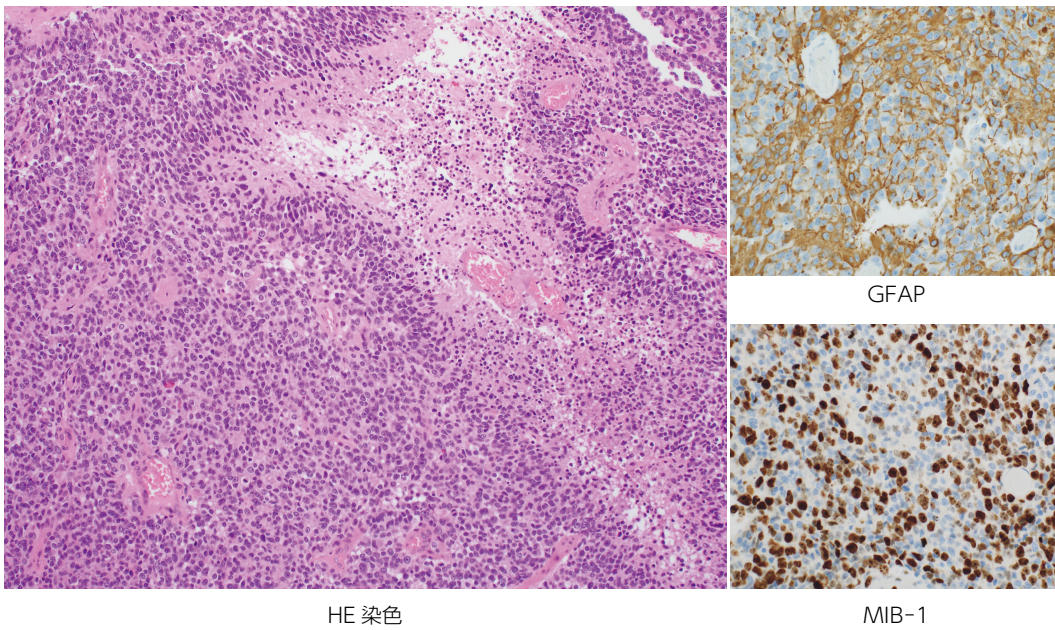


図11 症例3 病理組織

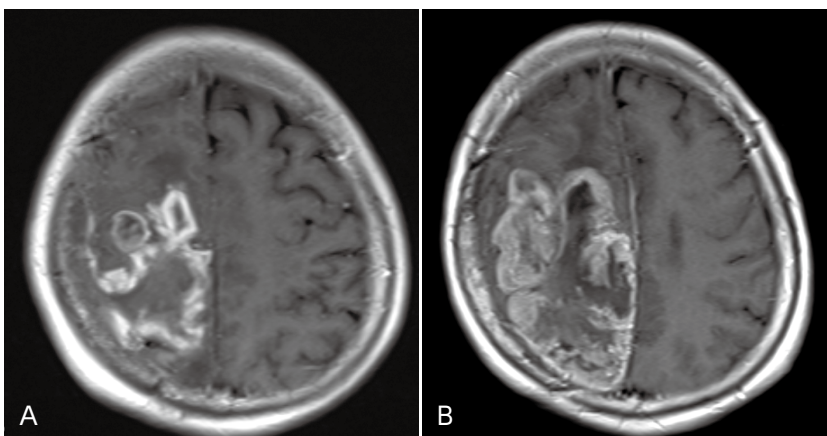


図12 症例3 造影 MRI A: 術 14 日後, B: 術 15 カ月後

●おわりに

がん関連脳内出血の病態，診断，治療，予後について解説した。病態が複雑であり治療方針や予後を考える上でがんを担当する診療科との連携が非常に重要となる。

がん治療の成績向上に伴い今後がん関連脳内出血に遭遇する機会も増えることが予想される。本稿が読者の皆様の日常診療の一助になれば幸いである（本項は第40回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演集（がんと脳卒中）の内容を一部改訂したものである）。

IV 章 がん・脳卒中医療で求められるマネジメント

4 リハビリテーション科専門医への コンサルトのタイミング

国立がん研究センター東病院リハビリテーション科 土方奈奈子

本項の ポイント

- A. がん関連脳卒中ではパフォーマンスステータスや日常生活動作（ADL）が低下する。
- B. リハビリテーション診療は ADL や生活の質（QOL）を改善する上で重要であり、がん関連脳卒中の診断がついた時点でリハビリテーション科専門医にコンサルトを検討する。
- C. 最適なリハビリテーション診療提供のためには、脳卒中診療医、がん診療医、リハビリテーション科専門医を含む多科多職種での情報共有と連携が必要不可欠である。

●はじめに

最初にごがん関連脳卒中の事例を紹介する。

症例

事例 65 歳男性
診断名 肺腺がん（cT1cN3M1c Stage IV）、骨転移
併存疾患 心房細動（抗凝固薬内服中）
生活歴 妻と二人暮らし、団地 2 階（エレベーター無）
病歴 骨転移に対して放射線治療を施行後にごがん治療（化学療法）目的に入院した。
入院 3 日後に左片麻痺を発症し、頭部 MRI で

急性期脳梗塞と診断された。

検査所見 血液検査 D-dimer 62.2 $\mu\text{g/mL}$ 、BNP 未検
画像検査 頭部 MRI: 複数の血管系に多発する脳梗塞（脳塞栓症）

治療経過 脳梗塞の加療目的に脳卒中診療医のいる病院へ転院搬送され、保存的治療（エダラボン、抗凝固療法）を施行された。リハビリテーション治療とごがん治療検討目的に当院へ再度転院した。がん患者、脳卒中診療医、がん診療医のコメントを 図 1 に示す。

この事例のように、がん患者が脳卒中を発症した場合、脳卒中による機能障害のため患者の performance sta-



脳卒中診療医
(診療情報提供書)

心エコー検査では明らかな塞栓源は認めませんでした。
奇異性脳塞栓症も否定的です。下肢エコー検査で DVT は認めませんでした。
既往歴に心房細動があり、機序として心原性または Trousseau 症候群が疑われます。
抗凝固薬を内服中の脳卒中発症なので、直接作用型経口抗凝固薬の種類を変更しました。



がん患者

脳梗塞になり頭が真っ白になってしまいました。
歩けなくなってしまいショックです。とにかく家に帰りたいです。
がん治療が中断してしまったことも心配です。



がん診療医

PS が改善すればがん治療を再開したいですが…
化学療法中の脳卒中発症なのですぐには再開できませんし、リハビリをしながら様子を見ましょう。急性期だと回復期と比べてあまりリハビリができないので、歩いて帰れなければ緩和ケア病院に転院になるかもしれません。

図 1 事例紹介（がん患者、脳卒中診療医、がん診療医からのコメント）

表3 リハビリテーション診療における評価のポイント

1. 脳卒中の治療歴
 - ・病型診断、塞栓源の原因診断
 - ・急性期治療（血栓溶解療法/血栓回収療法、外科的治療、抗血小板薬・抗凝固療法など）
 - ・危険因子の有無や管理状況
 - ・安静度指示
 - ・抗血小板薬・抗凝固療法に伴う出血リスク
2. がんの治療歴
 - ・病期、遠隔転移の有無（骨転移、脳転移、脊髄転移）
 - ・治療の目的: 根治、延命、症状緩和
 - ・治療の種類（手術、放射線療法、化学放射線療法、薬物療法など）
 - ・がん関連合併症・副作用の有無、重症度や管理状況
 - ・がん治療中断に伴い予想される現病進行の速さ（腫瘍病勢）
 - ・がん治療再開により期待できる生命予後
3. リハビリテーション開始時の機能障害
 - ・運動・感覚機能、高次脳機能、言語機能、構音機能、摂食嚥下機能、排尿・排便機能
 - ・基本動作能力、ADL（セルフケアや移動能力）
4. 既往歴、併存疾患
 - ・高血圧、糖尿病、心血管疾患、脳血管疾患、血栓症の有無や治療状況
5. 脳卒中発症前の生活状況、家族構成（介助者の有無）、家屋状況、経済状態

に示すように、がん関連合併症・副作用は脳卒中リハビリテーション治療の阻害因子となるため、がん関連合併症・副作用の管理がリハビリテーション治療を行う上で重要である。

④緩和的リハビリテーション

脳卒中による機能障害が重度でがん治療を再開できない場合や、がん病勢の進行により緩和ケア主体となる場合においても、リハビリテーション治療によるADL向上が限られた余命の間に quality of life (QOL) を高く過ごす上で重要である。自宅退院の場合は、在宅生活の安定化を目標に訪問リハビリテーションを導入し、歩行補助具や福祉用具を活用しながら残存能力を生かしてADLを維持し、患者やその家族の要望を尊重しながら、QOL 高く生活が送れるように支援する。

D がん関連脳卒中のリハビリテーション診療

がん関連脳卒中のリハビリテーション診療のポイントを表3に示す。冒頭で紹介した事例の評価のまとめ表4とリハビリテーション診療の経過を下記に示す。

●事例の経過

リハビリテーション・ゴールは1～2カ月で下肢装具と杖を使用し室内歩行修正自立、セルフケア自立を想定した。タクシーを使用すれば自宅からの通院も可能と考

表4 紹介事例における評価のまとめ

1. 脳梗塞の治療歴
 - ・心原性または Trousseau 症候群
 - ・直接作用型経口抗凝固療法を開始後、血液検査では血小板減少や貧血なし
 - ・安静度制限なし
 - ・抗凝固薬内服中の発症であり再発リスクに留意
2. がんの治療歴
 - ・化学療法中に脳卒中を発症したためがん治療は中断
 - ・骨転移の部位は肋骨（単発）で放射線治療により疼痛は改善しており現時点での安静度制限は不要
 - ・遠隔転移はあるが単発であり抗がん剤再開により延命が見込まれる
3. 機能障害
 - ・左片麻痺（SIAS 運動項目 3, 4/3, 3, 1）
 - ・軽度の左半側空間無視
 - ・構音機能、摂食嚥下機能、排泄機能は問題なし
4. 既往歴、併存疾患
 - ・持続性心房細動: レートコントロールは良好
5. 生活状況
 - ・妻による ADL の見守りや IADL のサポートは得られる

えられたが、階段昇降は見守り～軽介助レベルと想定され、退院後も訪問リハビリテーションを利用して訓練の継続が望ましいと考えられた。

多職種カンファレンスでリハビリテーション・ゴールを共有した。がん診療医からは、1～2 カ月で PS 改善が見込めるのであれば、病勢進行の前に化学療法を再開できる可能性があるとのコメントがあり、定期的に画像検査で腫瘍病勢を評価しながら入院リハビリテーション治療を続けて自宅退院を目指す方針が決定した。

病棟看護師とリハビリテーションの進捗を共有し、病棟での離床機会を増やすこと、ご家族への情報提供（介護保険申請の手続きなど）や階段昇降の介助方法指導など退院支援を進め、リハビリテーション開始1カ月後に自宅退院した。

2. リハビリテーション科専門医にコンサルトするタイミング

リハビリテーション科専門医は、脳卒中急性期のリスク管理とがん関連合併症・副作用の管理を行いながら、腫瘍病勢や生命予後に配慮した上でリハビリテーション・ゴールを見極め、可及的速やかなADL回復を図る役割を担う。がん患者が脳卒中を発症した後にできるだけ迅速にがん治療を再開するためには、リハビリテーション科専門医ががん診療医や脳卒中診療医と連携して