

●症 例

肺癌の治療経過中に Wernicke 脳症を呈した 1 例

森本 健司^a 小森 麻衣^b 伊達 紘二^a 河野 秀彦^a

要旨：症例は 82 歳女性。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌 stage IV と診断され、ゲフィチニブ (gefitinib) を投与された。治療中に見当識障害、小脳失調と水平性眼振を呈し、頭部 MRI 検査で中脳水道周囲や第 3 脳室周囲に高信号領域を認め、Wernicke 脳症と診断された。ビタミン B₁ により速やかに症状は改善した。悪性腫瘍は Wernicke 脳症の危険因子だが、肺癌での報告は稀であり、ここに報告する。

キーワード：肺癌, Wernicke 脳症, ビタミン B₁ 欠乏症

Lung cancer, Wernicke's encephalopathy, Vitamin B₁ deficiency

緒 言

Wernicke 脳症は Carl Wernicke が 1881 年に発表した、ビタミン B₁ 欠乏による昏迷、運動失調、眼球運動障害を 3 徴とする疾患である¹⁾。担癌患者での症例報告は血液腫瘍や消化器癌に多く、肺癌ではきわめて稀である。我々は、肺腺癌 stage IV の診断で分子標的治療薬加療中に Wernicke 脳症を呈した 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：82 歳，女性。

主訴：倦怠感。

既往歴：総胆管結石（75 歳時に内視鏡治療）、高血圧症、頸椎症。

生活歴：過去に 2 本/日 × 3 年の喫煙歴。アルコール多飲歴や偏食なし。

現病歴：X 年 7 月に倦怠感があり、前医を受診した。胸部 X 線写真で左胸水貯留を疑われたため、精査目的で 8 月に当科へ紹介された。

入院時現症：身長 157.2 cm，体重 51.4 kg，体温 36.6℃，血圧 101/70 mmHg，脈拍 93 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)，Eastern Cooperative On-

cology Group performance status (ECOG-PS) 2，眼瞼結膜軽度貧血様，頭頸部リンパ節腫脹なし，呼吸音左胸部で軽度減弱，心音整，過剰心音なし，腹部平坦，軟，圧痛なし，下腿浮腫なし。

入院時血液検査所見（表 1）：生化学所見では BUN 32.6 mg/dL，Cre 1.23 mg/dL と腎機能低下を認めた。腫瘍マーカーは CEA 162.1 ng/mL，SLX 抗原 190 U/mL と高値であった。

Positron emission tomography (PET) (図 1)：左肺下葉結節および右葉気管支間リンパ節に異常集積がある。

入院時頭部造影 MRI 検査 (図 2)：右大脳半球に脳転移を疑う結節を認める。

入院後経過：X 年 8 月に入院し，局所麻酔下に胸腔鏡下胸膜癒着術を施行した。その後，胸水コントロール目的で胸膜癒着術を 2 回施行した。脳転移に対してガンマナイフ治療による局所制御を先行した。この間に ECOG-PS は 3 に悪化し，殺細胞性抗癌剤の投与は困難と考えられたが，epidermal growth factor receptor (EGFR) exon19 欠失変異陽性と判明し，ゲフィチニブによる 1 次治療を開始した。ゲフィチニブ投与中，下痢などの有害事象を認めず，病院食を平均約 7 割摂取していた。ゲフィチニブ投与開始 1 ヶ月後，腫瘍マーカーは低下し，単純 CT で病変は縮小していた。しかし，ECOG-PS は改善なく，体重は 6 kg 低下した。投与開始 30 日後に見当識障害，上肢の協調運動障害と左右注視時の眼振が出現した。意識障害の原因精査のため，各種検査を施行した。著明な電解質異常や CO₂ ナルコーシスなどは認めず，髄液検査でも髄膜炎を示唆する所見はみられなかった。頭部 MRI 検査 (図 3) でガンマナイフ治療後の脳転移病巣は縮小していたが，中脳水道周囲や第 3 脳室周囲に高信号領域が出現

連絡先：森本 健司

〒602-0197 京都府南丹市八木町八木上野 25

^a 京都中部総合医療センター呼吸器内科

^b 同 総合内科

(E-Mail: m-kenji@koto.kpu-m.ac.jp)

(Received 24 Mar 2017/Accepted 07 Aug 2017)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7,900/μL	TP	7.3 g/dL	CRP	0.1 mg/dL
Hb	13.8 g/dL	Alb	4.2 g/dL	CEA	162.1 ng/mL
Ht	32.4 %	T-Bil	0.49 mg/dL	CA19-9	21.1 U/mL
Plt	15.4 × 10 ⁴ /μL	Na	143 mmol/L	SLX抗原	190 U/mL
		K	5.5 mmol/L	CYFRA	18 ng/mL
		Cl	104 mmol/L	Pro-GRP	53.8 pg/mL
		CK	41 U/L	T-spot.TB	陰性
		BUN	32.6 mg/dL	HBs-Ag	陰性
		CRE	1.23 mg/dL	HCV-Ab	陰性
		Glu	126 mg/dL	梅毒 STS法	陰性

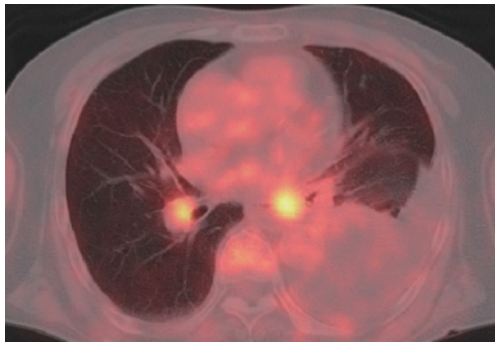


図1 Positron emission tomography (PET). 左肺下葉結節および右葉気管支間リンパ節に異常集積がある。

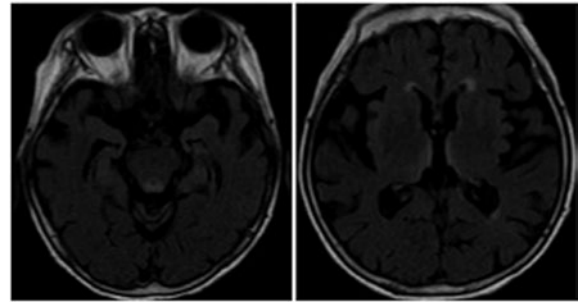


図3 意識障害発症後の頭部MRI検査。中脳水道周囲や第3脳室周囲にFLAIR画像で高信号領域を認める。

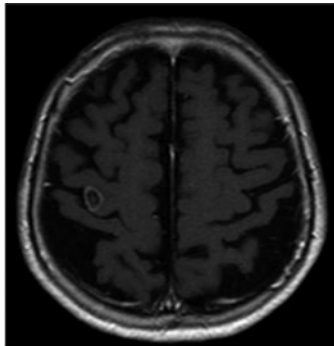


図2 入院時頭部造影MRI検査。右大脳半球に脳転移を疑う結節を認める。

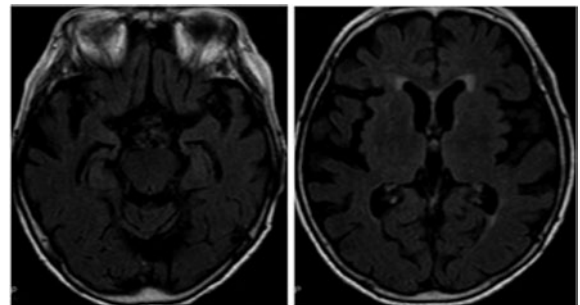


図4 ビタミンB₁による治療開始から1週間後の頭部MRI検査。FLAIR画像で中脳水道周囲や第3脳室周囲の高信号領域は消失している。

した。Wernicke脳症の古典的徴候と特徴的なMRI所見を呈したことより、Wernicke脳症と診断し、ビタミンB₁ 100mg/日を静脈注射した。投与開始後6時間で、意識障害は改善し眼振も消失した。24時間後には上肢の協調運動障害も認めなくなった。

後日判明した血中ビタミンB₁濃度は9ng/mL（基準値24~66ng/mL）と低下していた。治療開始1週間後に再検査した頭部MRI検査（図4）では中脳水道周囲や第3

脳室周囲の高信号領域は消失し、画像所見も改善していた。意識障害は改善したが、ECOG-PSは改善せず、ゲフィチニブの投与を継続したうえで療養型病院へ転院した。ビタミンB₁の内服を継続し、Wernicke脳症の再発なく経過している。

考 察

Wernicke脳症は慢性アルコール中毒の患者に多いが、20~50%²⁾は非アルコール性の症例である。非アルコー

ル性の症例の基礎疾患として、消化管術後、悪性腫瘍、妊娠悪阻、飢餓、感染症、薬剤などによるものが知られており³⁾、ビタミンB₁の摂取不足、吸収障害、代謝の亢進などの機序で血中ビタミンB₁濃度が低下することが原因となる。

ビタミンB₁は、肝臓、胃、十二指腸に多いthiamine transporterを介して生体内に取り込まれるため⁴⁾、経口摂取で吸収される際には胃と十二指腸が重要である。本症例では消化管の手術歴はなく、上部消化管内視鏡検査で胃や十二指腸に明らかな器質的異常がないことを確認した。また、ゲフィチニブ投与中であったが下痢も認めず、明らかな吸収障害はないと考えた。5-フルオロウラシル (5-fluorouracil : 5-FU) などの化学療法では薬剤性にWernicke脳症を呈した症例が報告されている⁵⁾が、ゲフィチニブについて同様の報告はなく、ゲフィチニブとWernicke脳症との関連性は低いと考えた。

70歳以上の日本人女性のビタミンB₁の推奨摂取量は0.9mg/日⁶⁾で、1,000kcalの摂取につき、ビタミンB₁は少なくとも0.33mgが必要とされている⁷⁾。本症例では、ビタミンB₁を1.1mg含有する軟菜食1,500kcal/日が提供されており、7割の経口摂取では必要最低限のビタミンB₁しか供給されていなかったと考える。早期気管支癌において、ビタミンB₁依存性酵素の活性が上昇しやすく、ビタミンB₁消費が亢進していることが報告されており⁸⁾、本症例においてもビタミンB₁の摂取不足に、肺癌によるビタミンB₁の消費が亢進したことが加わり、ビタミンB₁欠乏に至った可能性が推察される。

本症例のように肺癌で低栄養をきたす症例は多いが、Wernicke脳症を合併した症例は検索しえた範囲で2例のみと非常に稀であった⁹⁾¹⁰⁾。HarperらはWernicke脳症の80%が生前に診断されず、古典的な3徴がすべて揃うのは16%のみで、不穏などの軽度の意識障害のみを示す例が34%、全く臨床症状を示さない例が19%あると報告した¹¹⁾。診断の難しさから近年では、眼球運動障害、小脳失調、意識障害、栄養障害の4項目中2項目以上を満たし、かつ、他疾患を除外すれば、Wernicke脳症と診断するoperational criteriaが使用される¹²⁾。また、頭部MRI検査では、T2強調画像、FLAIR画像で乳頭体や第3脳室から中脳水道周囲に高信号領域を呈し、感度53%、特異度93%¹³⁾と疾患特異性が高く、他疾患との鑑別にも有用である。

肺癌患者は低栄養をきたしやすく、不穏などの意識障害を呈した場合、本疾患も鑑別に挙げて精査する必要があると考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Victor M, et al. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser.* 1971; 7: 1-206.
- 2) Jung ES, et al. Wernicke's encephalopathy in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2010; 42: 77-81.
- 3) Galvin R, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1408-18.
- 4) Reidling JC, et al. Expression and promoter analysis of SLC19A2 in the human intestine. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1561: 180-7.
- 5) Kondo K, et al. Severe acute metabolic acidosis and Wernicke's encephalopathy following chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 234-6.
- 6) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 2015年版.
- 7) Osiezagha K, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10: 26-32.
- 8) Basu TK, et al. The thiamin status of early cancer patients with particular reference to those with breast and bronchial carcinomas. *Oncology* 1976; 33: 250-2.
- 9) Kuo SH, et al. Wernicke's encephalopathy: an underrecognized and reversible cause of confusional state in cancer patients. *Oncology* 2009; 76: 10-8.
- 10) Isenberg-Grzedza E, et al. Nonalcoholic thiamine-related encephalopathy (Wernicke-Korsakoff syndrome) among inpatients with cancer: A series of 18 cases. *Psychosomatics* 2016; 57: 71-81.
- 11) Harper CG, et al. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-5.
- 12) Caine D, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 51-60.
- 13) Antunez E, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1131-7.

Abstract**A case of Wernicke's encephalopathy that developed during treatment for lung cancer**Kenji Morimoto^a, Mai Komori^b, Koji Date^a and Hidehiko Kawano^a^aDepartment of Pulmonary Medicine, Kyoto Chubu Medical Center^bDepartment of General Internal Medicine, Kyoto Chubu Medical Center

An 82-year-old woman was diagnosed with epidermal growth factor re-ceptor (EGFR)-mutation-positive lung adenocarcinoma Stage IV and was treated with gefitinib. She experienced disorientation, cerebellar ataxia, and horizontal nystagmus during treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with fluid-attenuated inversion recovery sequence showed an area of high-signal intensity in the periventricular-periaqueductal gray region of the third ventricle, and Wernicke's encephalopathy was diagnosed. Symptoms promptly improved on vitamin B₁ administration. Malignant tumors are a risk factor for the development of Wernicke's encephalopathy, but reports in lung cancer patients are rare. This could be due to inaccurate diagnosis.