

中枢性過換気を来たした中枢神経原発悪性リンパ腫

東京女子医科大学医学部血液内科学

ヤスナミ	タケシ	ヨシナガケンタロウ	カザマ	ヒロシ	シセキ	マサユキ
安並	毅	吉永健太郎	風間	啓至	志関	雅幸
モリ	ナオキ	テラムラ	マサナオ	モトジト	シコ	
森	直樹	寺村	正尚	泉二登志子		

(受理 平成25年1月21日)

Central Neurogenic Hyperventilation in Primary Central Nervous System Lymphoma

Takeshi YASUNAMI, Kentaro YOSHINAGA, Hiroshi KAZAMA, Masayuki SHISEKI,
Naoki MORI, Masanao TERAMURA and Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 68-year-old male visited another hospital because of ataxic gait; T2-weighted and gadolinium-enhanced MRI of the brain showed high-intensity areas at the right cerebellar peduncle and hemisphere, pons, midbrain, hypothalamus, and thalamus. He came to our hospital to undergo diagnostic brain biopsy, and was diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell type). A high-dose methotrexate-based regimen was started, and hyperventilation (respiratory rate 28-32/min) occurred on day 2. Arterial blood gas showed pH 7.564, PaCO₂ 11.4 mmHg, PaO₂ 132.9 mmHg, and HCO₃⁻ 10.4 mmol/L. Rebreathing from a paper bag and hemodialysis failed to correct the HCO₃⁻ level. No signs of cardio-pulmonary accident, metabolic abnormality, or psychogenic cause were observed, and a diagnosis of central neurogenic hyperventilation was made. Chemotherapy was discontinued on day 4, and oral morphine sulfate was started from day 6, since no improvement was observed with a paper bag. After the administration of morphine, the respiratory rate decreased (19-22/min) and was almost normalized on day 7. On day 9, an attempt to discontinue the morphine resulted in recurrence of the hyperventilation. Morphine was resumed and the respiratory rate became normal. Rebreathing from a paper bag was successfully terminated on day 14, morphine was stopped on day 21, and hyperventilation did not recur thereafter. Central neurogenic hyperventilation is a rare condition. In previous reports, common sites of occurrence are the pons and medulla oblongata, with many cases diagnosed with lymphoma or glioma. We review cases of tumor-induced central neurogenic hyperventilation and discuss the pathophysiology of this condition.

Key Words: central neurogenic hyperventilation, primary central nervous system lymphoma, morphine

緒 言

中枢神経原発悪性リンパ腫は稀な疾患であり、発生率は頭蓋内腫瘍の約2.3%¹⁾、悪性リンパ腫の約1%²⁾である。血液脳関門により通常量の化学療法では病変部に到達する抗腫瘍薬の量が不十分であるため、大量化学療法、髄腔内注入、放射線照射療法の併用などが行われるが、予後は通常の悪性リンパ腫と比較して不良である³⁾。

中枢性過換気は、低CO₂血症、正常あるいは高O₂血症を呈していながら過換気が持続し、その原因が

心肺系の異常や、代謝異常、心因性などではない病態である。通常は頭部外傷などによる意識障害のある症例に発症するが脳腫瘍などの場合には意識障害がなくても発症することが稀にある⁴⁾。

我々は、中枢神経原発悪性リンパ腫により中枢性過換気を来した症例を経験した。その経過を報告するとともに脳腫瘍による既報告例を検討しその病態生理を考察した。

症 例

患者：68歳，男性

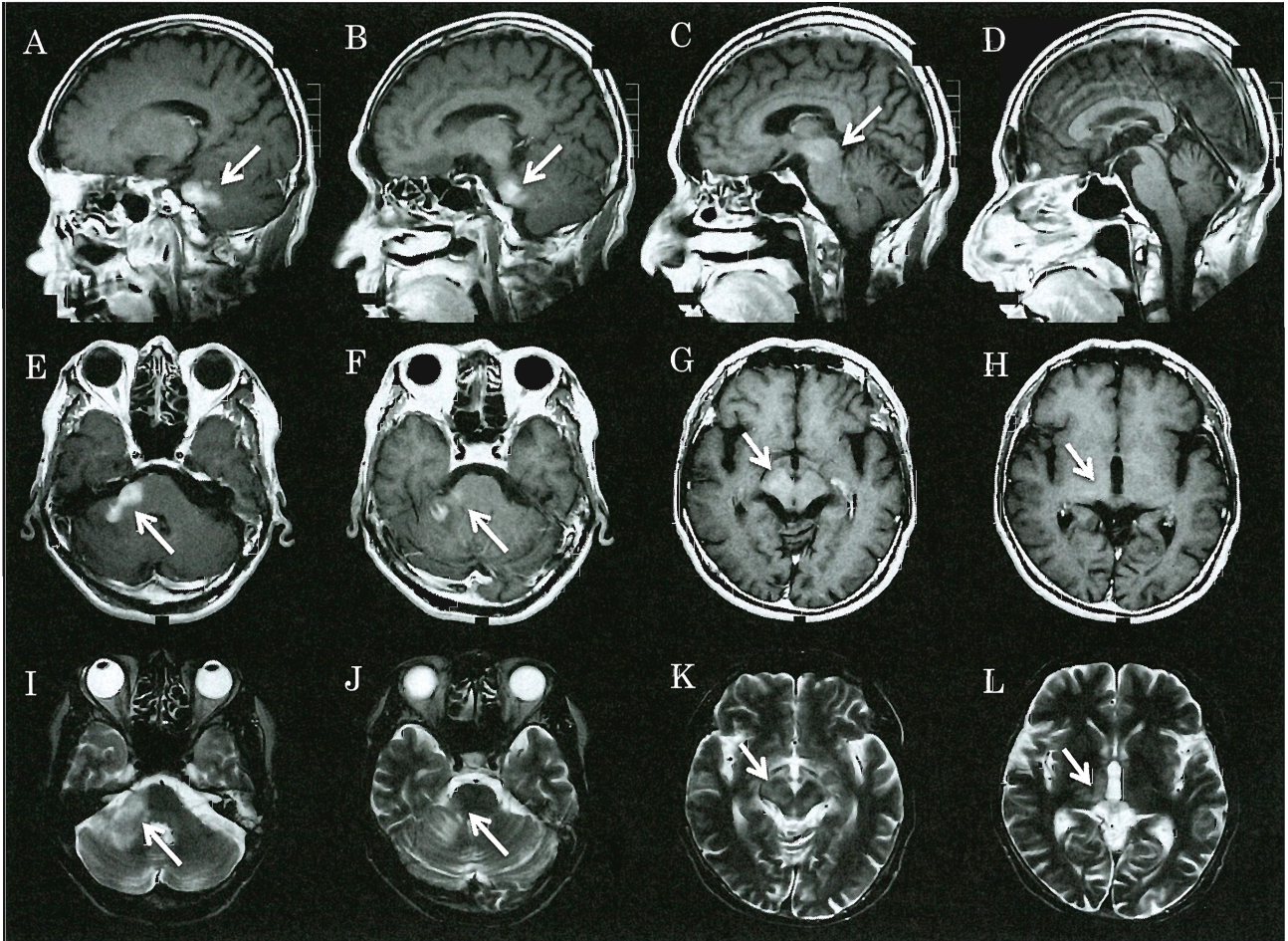


Fig. 1 Brain MRI

Sagittal (A through D) and axial (E through L) views. A through H are T1-weighted images with gadolinium enhancement, while I through L are T2-weighted images. MRI showing high-intensity areas in the right cerebellar hemisphere and peduncle (A, E, I), pons (B, F, J), midbrain (C, G, K), and thalamus (H, L).

主訴：運動失調

既往歴：特記事項なし

現病歴：2006年2月より、歩行時のふらつき、字がうまく書けなくなるなどの症状が出現し増悪したため、近医を受診し脳MRIにて脳腫瘍を指摘され、4月に東京女子医科大学病院脳神経外科を紹介され受診した。脳MRIにて右側の小脳脚、小脳半球、橋、中脳、視床下部、視床にT2強調像で高信号域、ガドリニウム造影で造影効果を認める病変があり (Fig. 1)、PET (メチオニン, コリン, FDG) にて同部位に集積が認められた。中枢神経原発悪性リンパ腫が疑われ、同科にて開頭腫瘍生検術を施行され非ホジキンリンパ腫 (びまん性大細胞B細胞型リンパ腫, CD20陽性) と診断され、化学療法施行目的に血液内科へ転科した。

入院時現症：血圧132/78mmHg, 脈拍82/分

(整)、体温36.8℃、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、口蓋扁桃腫脹なし、正常呼吸音、肺副雑音なし、心音清、腹部平坦かつ軟、肝脾触知せず、表在リンパ節触知せず、浮腫なし。

神経学的検査：意識清明、眼球運動良好、左向き眼振あり、左半身の運動失調、深部腱反射異常なし、感覚異常なし、筋力低下なし。

検査結果：血算：WBC 5,480/ μ l, RBC 430×10^4 / μ l, Hb 13.9g/dl, Hct 42.3%, Plt 22.7×10^4 / μ l 生化学：TP 7.0g/dl, Alb 3.7g/dl, T-Bil 0.4mg/dl, AST 38U/L, ALT 47U/L, LD 169U/L, ALP 169U/L, BUN 13.9mg/dl, Cr 0.71mg/dl, UA 4.4mg/dl, CRP 0.26mg/dl 髄液検査：細胞数0/ μ l, 蛋白0mg/dl と特に明らかな異常は認めなかった。

入院後経過：転科後、全身検索を行うが他の臓器に病変は認めなかった。中枢神経原発悪性リンパ腫

Table 1 Chemotherapy protocol

Chemotherapy	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Methotrexate IV, 3,000 mg/m ²	↓				
Vincristine IV, 2 mg	↓				
Ifosfamide IV, 800 mg/m ²		↓	↓	↓	↓
Dexamethasone PO, 10 mg/m ²		↓	↓	↓	↓
Prednisolone ICV, 2.5 mg	↓	↓	↓	↓	
Methotrexate ICV, 3 mg	↓	↓	↓	↓	
Cytarabine ICV, 30 mg					↓

IV: intravenously, PO: orally, ICV: intraventricularly

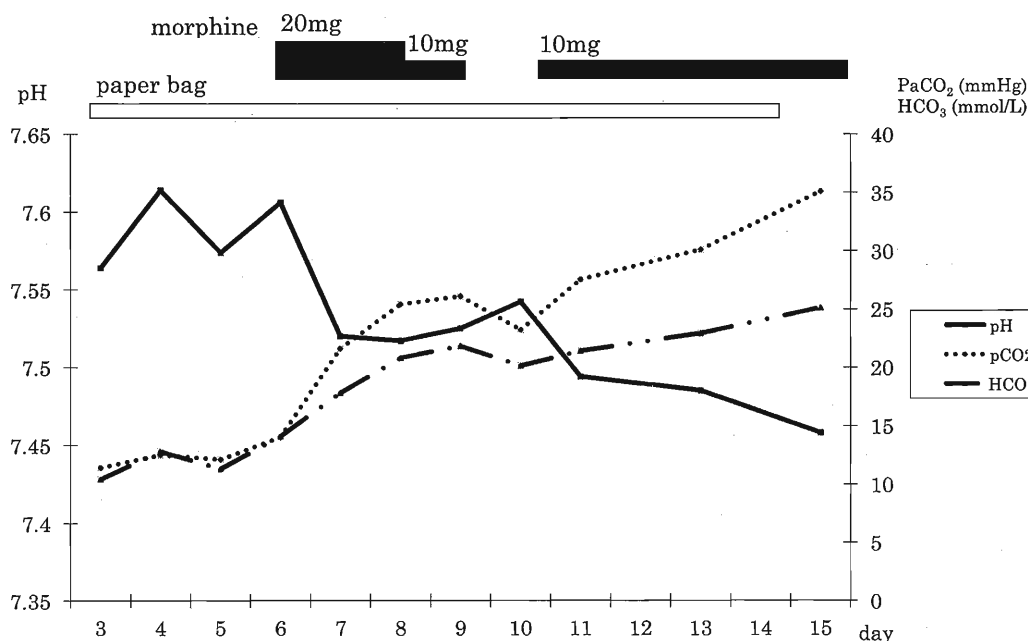


Fig. 2 Clinical course of the patient

に対し、大量メトトレキサート療法を含む化学療法 (Table 1) を day 1 から開始した。当初、バイタルサインや尿量の減少などの異常は認めなかったが、day 2 から過換気 (呼吸数 28~32 回/分) が出現した。Day 3 も持続したため、胸部 X 線検査を施行したが、胸水や肺野の異常陰影は認めなかった。身体所見でも心肺の異常を示す所見は認めず、心因性の過呼吸も否定的で、腎障害などの代謝性の異常も認めなかった。動脈血液ガス分析で pH 7.564, PaCO₂ 11.4mmHg, PaO₂ 132.9mmHg, HCO₃⁻ 10.4mmol/L, 乳酸 3.5mmol/L と著明な呼吸性アルカローシス, HCO₃⁻ 低下, 乳酸値の上昇を認めた。腫瘍あるいは化学療法により HCO₃⁻ の低下が引き起こされ、呼吸性に代償していると考え、HCO₃⁻ 補正目的で血液透析を施行した。透析開始後も過換気の状態が続いたため、ペーパーバック療法を併用したが明らかな改善を認めなかった。このため、アルカリ血症であるこ

と、透析により HCO₃⁻ を補正しても過換気が改善されなかったことから、中枢性過換気による呼吸性アルカローシスであり、腎が代償した結果 HCO₃⁻ が低下したと考えた。腫瘍による中枢性過換気と考えたが、ペーパーバック療法を継続していても改善がなかったため、過換気が報告されている化学療法薬は使用していなかったが、未知の副作用の可能性も考え day 4 より化学療法を中止した。中止後もペーパーバック療法継続のみでは改善がみられなかったため day 6 より、経口で硫酸モルヒネ 20mg/日の投与を開始した (Fig. 2)。Day 7 より動脈血液ガス分析、呼吸数ともに改善を認めた (呼吸数 19~22 回/分) ため、day 8 に 10mg/日に減量し day 9 に中止したが再燃したため、day 10 より硫酸モルヒネ 10mg/日を再開し正常化した。この頃より徐々に失調性歩行の改善を認めており、化学療法も奏功していると考えた。day 14 にペーパーバック療法を中止し day 21

Table 2 Reported cases of central neurogenic hyperventilation

Author	Year	Sex	Age	Diagnosis	Pons	Medulla	Other
Suzuki et al ⁷⁾	1964	M	5	astrocytoma	●	●	right internal capsule, midbrain
Lange et al ⁸⁾	1965	M	51	lymphoma	●		occipital lobes, midbrain
Goulon et al ⁹⁾	1969	F	22	astrocytoma	●	●	
Tinaztepe et al ¹⁰⁾	1981	M	7	lymphoma	●	●	cerebral cortex, cerebral peduncles
Rodoriguez et al ¹¹⁾	1982	F	53	astrocytoma	●	●	cerebral white matter, midbrain, cerebellar hemispheres
Sunderrajan et al ¹²⁾	1984	M	41	lymphoma	unknown	unknown	bilateral cerebral hemispheres
Bateman et al ¹³⁾	1985	F	62	lymphoma			bilateral cerebral hemispheres, hypothalamus, midbrain
Gottlieb et al ¹⁴⁾	1987	F	23	medulloblastoma	unknown	unknown	midline posterior fossa mass, vermis
Nakasu et al ¹⁵⁾	1988	F	7	astrocytoma	●	●	
Pauzner et al ¹⁶⁾	1989	F	61	lymphoma	unknown	unknown	bilateral parieto-occipital lobes
Jaeckle et al ¹⁷⁾	1990	F	32	astrocytoma	●	●	
Dubaybo et al ¹⁸⁾	1991	M	55	laryngeal carcinoma		unknown	laryngeal tumor eroding through the petrous bone and directly compressing the medulla
Tobias et al ¹⁹⁾	1991	M	11	brainstem glioma	●	●	
Shibata et al ²⁰⁾	1992	F	72	lymphoma	●	●	bilateral paraventricular white matter, corpus callosum
Siderowf et al ²¹⁾	1996	M	57	astrocytoma	●	●	temporal lobes, hypothalamus, midbrain
Chang et al ²²⁾	2000	F	40	lymphoma			left temporal lobe
Sakamoto et al ²³⁾	2001	M	69	lymphoma	●	●	
Tarulli et al ²⁴⁾	2005	M	87	lymphoma	●		right frontal lobe, midbrain, left cerebellar hemisphere and peduncle
Toyooka et al ²⁵⁾	2005	M	40	glioblastoma	●	●	bilateral anterior horns
Gaviani et al ²⁶⁾	2005	F	25	brainstem glioma	●	●	
Van Wamelen et al ²⁷⁾	2011	M	29	glioma	●	●	

で硫酸モルヒネを中止したが症状の再燃はなかった。

その後、リンパ腫の再燃と治療による軽快を繰り返し約1年半後にリンパ腫のために死亡したが過換気が再発する事はなかった。

考 察

中枢性過換気は Plum らにより、PaCO₂低下、PaO₂上昇のある呼吸性アルカローシスで X 線にて肺鬱血を認めない状態⁴⁾として 1959 年に初めて症例報告された。低 CO₂血症、正常又は高 O₂血症、呼吸性アルカローシスを呈し、診断には心肺系の異常、代謝異常、薬剤性、心因性など他の過換気を起こす原因を除外する必要がある。通常は、頭部外傷、脳血管障害、中枢神経系の感染などの昏睡状態の患者で認められるが、意識清明の症例も、本症例のような腫瘍、あるいは多発性硬化症⁵⁾、脳血管障害⁶⁾などで少数例報告されている。

発症機序に関しては、脳幹網様体と外側下行路の機能不全などによる呼吸調節障害、乳酸アシドーシスに対する反応、何らかの刺激物質による呼吸促進などが挙げられているが確定的なものはない。腫瘍による中枢性過換気の組織型と病変の部位を Table 2 にまとめた。呼吸調節障害が原因であれば呼吸中

枢付近に病変が存在する必要がある。病変の部位は、呼吸中枢のある橋 (15/21 例) や延髄 (13/21 例) が多いが、橋、延髄ともに病変がない例も少なくとも 2 例存在する。また、橋、延髄以外にも様々な部位に病変を認めたがこれらについては有意な局在の傾向は認められなかった。Bateman らは解剖の結果、中脳以下の部位への浸潤が明らかに否定されている症例¹³⁾を報告しており中枢性過換気の原因病巣を橋や延髄のみに限定することは難しい。むしろ脳幹単独の病変で過換気が起こるのであれば発症数はもっと多いことが推測されるため、脳幹を含む複数の部位に浸潤することによって初めて過換気が起こりえるのではないかとする報告²⁵⁾もある。また、橋や延髄に多い理由は中枢性過換気の原因が、腫瘍による直接的な呼吸中枢の障害、あるいは腫瘍により作り出された局所的な乳酸アシドーシスに対する反応であるためと推測されている。しかし、Sakamoto らは過換気により動脈血の乳酸値が 2mEq/L 上昇した報告²⁸⁾から、過換気によって乳酸アシドーシスが引き起こされたのであり、乳酸アシドーシスが過換気の原因ではなく結果であると述べている²³⁾。喉頭癌の転移した症例¹⁸⁾で抗腫瘍効果は期待できないと思われるステロイド単独投与で過換気が改善した報告があ

り、Tarulliらは、自験例を挙げてステロイドが腫瘍細胞によるサイトカインなどの呼吸刺激物質の分泌を抑制する作用を有するために過換気が改善する例もあると推測し、何らかの刺激物質による発症という説を支持している²⁴⁾。しかし、本症例では発症の12時間前からデキサメサゾン10mg/m²/日を開始していたにもかかわらず過換気が発症しており、その予防効果は明らかでなかった。また、本症例の場合には過換気は化学療法開始後に発症した。過去に同様の報告はなかったが、リンパ腫に対する化学療法は他の腫瘍と比較し早く抗腫瘍効果が生じるため腫瘍崩壊症候群を起こしやすく、本症例の場合には化学療法による腫瘍崩壊が周囲の微小環境に影響を与え過換気が惹起された可能性も考えられた。

組織型では、リンパ腫は21例中9例であり、リンパ腫の脳腫瘍における発生頻度が2%程度であることを考えると相対的に発症が多い。また神経膠腫(星細胞腫、膠芽腫)も10例で多いが脳腫瘍の30%が神経膠腫であるため相対的にやや多い程度である。この2つの腫瘍が多い理由としてShibataらは中枢性過換気が起こるためにはびまん性に組織へ浸潤し、致命的な破壊を起こさずにその構造を保つ事が必要でありこれら2つの腫瘍が他の腫瘍と比較しこの条件をより満たしていると述べている²⁰⁾。

中枢性過換気の治療には、原疾患の治療以外に、ペーパーバッグ療法、呼吸抑制を生じる薬剤(オピオイド、鎮静薬、麻酔薬)、ステロイド、人工呼吸器管理などの単独あるいは併用療法が挙げられる。過去の文献で使用された薬剤はモルヒネ¹⁶⁾¹⁷⁾²¹⁾²²⁾²⁴⁾²⁶⁾、メタドン¹⁷⁾、フェンタニル²⁹⁾、ジアゼパム¹⁶⁾²³⁾²⁵⁾、アルプラゾラム²²⁾、ミダゾラム¹⁷⁾²²⁾、プロポフォール²²⁾、ステロイド^{16)~18)21)24)}などがあるが、症例が少ないためどの薬剤を選択すべきかは不明である。一般的にはオピオイドや鎮静薬より麻酔薬の方が効果が強いと考えられ重症例に用いられる傾向にある。本症例は、比較的軽症で、少量のモルヒネで過換気を抑制可能であり、day9にモルヒネを中止した時点では原疾患の改善が不十分であったため過換気が再燃したが、歩行障害が軽快し原疾患が改善するとともに過換気も軽快したと考えられday21にはモルヒネを中止しても再燃しなかった。

結 論

中枢性過換気は稀な病態であり、腫瘍が原因の場合にはリンパ腫が多い。現時点ではその理由や機序は明らかでなく、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. CBTRUS (2012). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). <http://www.cbtrus.org> (accessed on Oct. 9, 2012)
- 2) Gurney KA, Cartwright RA: Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J* 3: 95-104, 2002
- 3) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A et al: Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 21: 4489-4495, 2003
- 4) Plum F, Swanson AG: Central neurogenic hyperventilation in man. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81: 535-549, 1959
- 5) Takahashi M, Tsunemi T, Miyayosi T et al: Reversible central neurogenic hyperventilation in an awake patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 254: 1763-1764, 2007
- 6) Johnston SC, Singh V, Ralston HJ 3rd et al: Chronic dyspnea and hyperventilation in an awake patient with small subcortical infarcts. *Neurology* 57: 2131-2133, 2001
- 7) Suzuki M, Kawakatsu T, Kamoshita S et al: A case of pontine tumor associated with repeated episodes of hyperventilation and ketosis. *Paediatr Univ Tokyo* 10: 1058-1062, 1964
- 8) Lange LS, Laszlo G: Cerebral tumour presenting with hyperventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28: 317-319, 1965
- 9) Goulon M, Escourolle R, Augustin P et al: Hyperventilation primitive par gliome bulbo-protuberantiel. *Rev Neurol (Paris)* 121: 636-639, 1969
- 10) Tinaztepe B, Tinaztepe K, Yalaz K et al: Microgliomatosis presenting as sustained hyperventilation. *Turk J Pediatr* 23: 269-275, 1981
- 11) Rodriguez M, Baele PL, Marsh HM et al: Central neurogenic hyperventilation in an awake patient with brainstem astrocytoma. *Ann Neurol* 11: 625-628, 1982
- 12) Sunderrajan EV, Passamonte PM: Lymphomatoid granulomatosis presenting as central neurogenic hyperventilation. *Chest* 86: 634-636, 1984
- 13) Bateman DE, Gibson GJ, Hudgson P et al: Central neurogenic hyperventilation in a conscious patient with a primary cerebral lymphoma. *Ann Neurol* 17: 402-405, 1985
- 14) Gottlieb D, Michowitz SD, Steiner I et al: Central neurogenic hyperventilation in a patient with medulloblastoma. *Eur Neurol* 27: 51-54, 1987
- 15) Nakasu Y, Nakasu S, Matsuda M et al: Central neurogenic hyperventilation with pontine tumor. Case report and a review of the literature. *Nihon Geka Hokan* 57: 165-171, 1988
- 16) Pauzner R, Mouallem M, Sadeh M et al: High inci-

- dence of primary cerebral lymphoma in tumor-induced central neurogenic hyperventilation. *Arch Neurol* **46**: 510–512, 1989
- 17) **Jaeckle KA, Digre KB, Jones CR et al**: Central neurogenic hyperventilation: pharmacologic intervention with morphine sulfate and correlative analysis of respiratory, sleep, and ocular motor dysfunction. *Neurology* **40**: 1715–1720, 1990
 - 18) **Dubaybo BA, Afridi I, Hussain M**: Central neurogenic hyperventilation in invasive laryngeal carcinoma. *Chest* **99**: 767–769, 1991
 - 19) **Tobias JD, Heideman RL**: Primary central hyperventilation in a child with a brainstem glioma: management with continuous intravenous fentanyl. *Pediatrics* **88**: 818–820, 1991
 - 20) **Shibata Y, Meguro K, Narushima K**: Malignant lymphoma of the central nervous system presenting with central neurogenic hyperventilation. Case report. *J Neurosurg* **76**: 696–700, 1992
 - 21) **Siderowf AD, Balcer LJ, Kenyon LC et al**: Central neurogenic hyperventilation in an awake patient with a pontine glioma. *Neurology* **46**: 1160–1162, 1996
 - 22) **Chang CH, Kuo PH, Hsu CH et al**: Persistent severe hypocapnia and alkalemia in a 40-year-old woman. *Chest* **118**: 242–245, 2000
 - 23) **Sakamoto T, Kokubo M, Sasai K et al**: Central neurogenic hyperventilation with primary cerebral lymphoma: a case report. *Radiat Med* **19**: 209–213, 2001
 - 24) **Tarulli AW, Lim C, Bui JD et al**: Central neurogenic hyperventilation: a case report and discussion of pathophysiology. *Arch Neurol* **62**: 1632–1634, 2005
 - 25) **Toyooka T, Miyazawa T, Fukui S et al**: Central neurogenic hyperventilation in a conscious man with CSF dissemination from a pineal glioblastoma. *J Clin Neurosci* **12**: 834–837, 2005
 - 26) **Gaviani P, Gonzalez RG, Zhu JJ et al**: Central neurogenic hyperventilation and lactate production in brainstem glioma. *Neurology* **64**: 166–167, 2005
 - 27) **Van Wamelen DJ, Hama-Amin AD, Gilhuis HJ et al**: Central neurogenic hyperventilation due to pontine glioma. *Neurol India* **59**: 782–783, 2011
 - 28) **Huckabee WE**: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest* **37**: 244–254, 1958
 - 29) **Adachi YU, Sano H, Doi M et al**: Central neurogenic hyperventilation treated with intravenous fentanyl followed by transdermal application. *J Anesth* **21**: 417–419, 2007