頭頸部癌化学放射線療法中に発症した重篤な副作用

—bacterial translocation と reversible posterior leukoencephalopathy—

橘 伸哉¹⁾・寺尾 元¹⁾・勝野 雅弘²⁾
竹村 栄毅³⁾・三邊 武幸¹⁾

A Case of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome which Developed during Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer: the Involvement of Bacterial Translocation was Considered

Shinya Tachibana, Hajime Terao and Takeyuki Sanbe

(Showa University Fujigaoka Hospital)

Masahiro Katsuno

(Odawara City Hospital)

Hideki Takemura

(Yokohama Rosai Hospital)

Combination therapy such as chemotherapy and radiotherapy is often chosen, depending on the case, for head and neck cancer in view of the preservation of potency. However, on the other hand, it is necessary to note the onset of therapeutic side effects.

The patient was a 35-year-old woman. During chemoradiotherapy for mesopharyngeal carcinoma, she suddenly developed shock and multiple organ failure, requiring intensive treatment. She also developed reversible central nerve symptoms during the course.

The involvement of bacterial translocation was thought to be the cause of shock, and the reversible central nerve symptoms were considered to be a pathological condition, known as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. We discuss these conditions on the basis of the clinical features, and the process that led to diagnosis in this case.

Key words : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), chemoradiotherapy, bacterial translocation

はじめに

中咽頭癌に対して行った化学放射線療法の際に、敗血症性ショックに陥り、可逆性の中樞神経症状を呈した症例を経験した。敗血症性ショックの原因として、bacterial translocationの関与が考えられ、可逆性の中樞神経症状は

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome と呼ばれる病態と思われた。

症 例

患者：35歳，女性。

1) 昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科

2) 小田原市立病院耳鼻咽喉科

3) 横浜労災病院耳鼻咽喉科

主訴：咽頭痛。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：咽頭痛にて 2004 年 4 月 28 日当科を初診した。初診時、左口蓋扁桃に赤色隆起性の病変を認め、擦過細胞診を行ったところ class V であったため、精査加療目的で 5 月 28 日入院となった。入院後、組織診および頸部造影 CT スキャンを施行し、中咽頭高分化型扁平上皮癌 (T2N1M0) と診断した。

経過：頭頸部扁平上皮癌 Stage III, IV に対する当科の化学放射線療法プロトコルを図 1 に示す。化学療法として TS-1 120 mg (80 mg/m²) を 14 日間内服し、内服開

始から 4 日目に Nedaplatin 150 mg (90 mg/m²) を点滴投与する。TS-1 内服終了後、14 日間を休薬期間とする。放射線治療は 1 日 1.2 Gy×2 回で週 5 日 3 週間、化学療法と同時に開始する。

2004 年 6 月 1 日より 28 日まで 1 クールを施行。その後、採血や尿検査、胸部 X 線にて全身状態に問題のないことを確認し、7 月 5 日から 2 クールを開始した。

7 月 11 日早朝、突然の腹痛と 41.5 度の発熱を認めた。収縮期血圧が 80 mmHg へ低下したため、dopamine hydrochloride, dobutamine hydrochloride, norepinephrine を投与したが、昇圧できず午後には意識レベルも低下

図 1 当科での治療方針

図 2 a：治療経過（その 1）

b：治療経過（その 2）

図3 視力障害発症時の頭部単純CT画像
不明瞭ながら両側後頭葉に低吸収域を認める(矢印)。

(GCS E1M4V2) した。

同日夜には血圧 62/40 mmHg まで低下し、それに伴う急性腎不全 (BUN 30.0 mg/dl, Cre 2.0 mg/dl)・肝不全 (GOT 395 U/l, GPT 222 U/l) を発症したため、ICU での管理を行った。

治療経過を図2(a, b)に示す。急性腹症によるショックと考え、腹部単純X線、腹部超音波・経膈超音波、腹部CT、上部および下部消化管内視鏡を施行したが明らかな急性腹症の原因と思われる所見は認めなかった。血液培養から *Serratia marcescens* が検出され、敗血症性ショックと確定診断した。DIC、肝不全、腎不全、呼吸不全に対し、抗生剤 (panipenem/betamipron から、clindamycin と meropenem trihydrate へ変更)、昇圧剤 (dopamine hydrochloride, dobutamine hydrochloride, norepinephrine), γ グロブリン製剤 (Venilon®) の投与、抗DIC治療 (gabexate mesilate, danaparoid sodium)、透析治療、大量の輸血、鎮静下人工呼吸管理、呼吸不全治療 (sivelestat sodium hydrate) を行った。7月23日 (ICU入室後12日) に、人工呼吸器を離脱、抜管した。

しかし7月24日 (ICU入室後13日) 夜、急激な視力低下を訴え、数時間のうちに視力は両眼とも光覚弁となった。頭部CT、MRIを施行したところ、両側後頭葉にCTで低吸収域、MRIではT2強調画像、FLAIR画像いずれも高信号の部分認め、虚血と思われた (図3, 4a, b, c)。再度意識レベルも低下し (GCS E3M4V3)、

呼吸状態も悪化したため、再挿管し人工呼吸管理とした。脳梗塞に準じ、抗凝固薬 (heparin)、浸透圧利尿薬 (glycerin) の投与を行った。7月30日 (ICU入室後19日) には呼吸状態と視力が改善し、人工呼吸器を離脱し抜管となった。抜管時、軽度の意識混濁 (GCS E3V3M5)、上肢振戦、仮面様顔貌などの神経症状がみられた。7月31日、強直性痙攣が数回出現したため、抗痙攣剤 (phenytoin, diazepam) を投与し経過観察したところ、痙攣は消失し、意識レベルも改善した (GCS E4V5M6)。頭部MRIを施行したところ、以前みられた後頭葉の病変は消失していた (図5a, b)。その後全身状態は安定し、8月3日 (ICU入室後23日)、一般病棟へ帰室した。

帰室後、放射線治療を9月14日まで計 69.6 Gy 施行し、9月22日に退院した。肉眼的には原発腫瘍および頸部リンパ節は消失していた。治療効果判定目的にて10月28日、全身麻酔下で左扁桃摘出術を行い、病理学的にも癌の残存は認めなかった。11月2日退院し、現在は外来で経過観察中である。

考 察

1: bacterial translocation

本症例では化学放射線療法中に、急激な腹部症状から敗血症性ショックを発症した。各種検索にても明らかな感染巣は認めえず、腸内細菌でもある *Serratia marcescens* が血中から検出されたことより、bacterial translocation の関与が考えられた。

bacterial translocation とは、本来腸管内に存在する細菌が、何らかの原因で腸管壁を通して腸管以外の臓器や組織に移行する現象であり、1979年にBergら¹⁾により提唱された概念である。加えて、1990年Alexanderら²⁾が生菌のみでなくエンドトキシンやその他炎症惹起物質を含めて腸管臓器以外に移行する現象を microbial translocation と称した。現在ではこれらも含めて bacterial translocation と呼ばれることが多い。

bacterial translocation は、臨床的には、外科手術後や急性肺炎、熱傷、多発外傷などの高度侵襲時に集中治療室で経験することが多く、感染源の特定できない敗血症や、それに続発した多臓器不全などの原因として注目されている。bacterial translocation が起こる要因としては腸管粘膜の脆弱化、宿主の免疫能低下、腸管細菌叢の変化のうち1つ以上が関与すると考えられており³⁾、これらを起こしうる状態であれば、前述の要因以外にも、手術や

図 4 a: 視力障害発症時の MRI T2 強調像. 両側後頭葉に高信号部分 (矢印) を認める.
 b: 視力障害発症時の MRI FLAIR 像. 両側後頭葉に高信号の部分 (矢印) を認める.
 c: 視力障害発症時の MRI 拡散強調画像. 後頭葉は高信号を呈している (矢印).

ショックによる腸管虚血, 抗癌剤・免疫抑制剤投与, イレウスによる腸管内容の停滞や腸管蠕動の低下, 広域抗生剤の投与や中心静脈栄養による腸内細菌叢の変化など, bacterial translocation の起こりえる状況は多岐にわたると思われる。

診断は, 直接的診断と間接的診断に分けられる。直接的診断とは, 開腹手術の際に腸間膜リンパ節を採取し, その培養によりリンパ節中に腸内細菌を証明する方法である。O'boyle ら⁴⁾ は, 開腹術症例で腸間膜リンパ節を採取培養し, 腸内細菌が検出された頻度は 448 例中 69 例 (15.9%) と報告している。

一方, 間接的診断は, 血液培養で腸管由来の細菌が陽

性であること, 血中エンドトキシンや血中サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF, PGE₂ など) の高値から bacterial translocation の存在を証明しようとするものである。間接的方法で bacterial translocation と診断される割合は, 織田⁵⁾ によれば多臓器不全 354 例のうち, 10.5%であったとしている。また Goris ら⁶⁾ は, 敗血症による多臓器不全で死亡したと考えられる症例の 30% 以上において, 明らかな感染巣を認めなかったとされ, bacterial translocation が原因であった可能性を指摘している。なお現在では新しい診断法として, PCR 法による末梢血からの腸内細菌の証明が試みられている。検出感度や特異度が高いことや, 数時間で結果が得られることから臨床応用が期待さ

図5 a: 治療後 MRI T2 強調像. 病変を認めない.
b: 治療後 MRI FLAIR 像. 病変は消失している.

れる⁷⁾.

本例において bacterial translocation の関与が考えられた理由として、①体内に留置していたカテーテル類は化学療法に使用していた静脈末梢ルート1本であり、カテーテル先端の細菌培養は陰性であった②血液中から腸内細菌である *Serratia marcescens* が検出された③消化管疾患・婦人科疾患の既往もなく、ショック発症後の各種検査にて腹部に感染巣が見出せなかったことが挙げられる。なお、同時期同じ病棟において他の患者からも1名 *Serratia marcescens* が検出されていたが、遺伝子学的検索にて本例のものと異なることを確認している。7月11日発症以前に消化器症状もなく、易感染を呈するような合併症もなかった。化学療法 (TS-1, Nedaplatin) によって腸管に bacterial translocation を許す環境がもたらされていたと考えた。

2: reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

ショックに続発した意識障害、視力低下などの中枢神経症状の病態として、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome が考えられた。

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome とは、1996年に Hinchey ら⁸⁾ により提唱された疾患概念であり、頭痛・意識障害・視力障害・痙攣などを呈し、画像上、頭部後半を中心とした病変がみられるものの、治療によりいずれも可逆的な経過をとるのが特徴である。

表1に示すように⁹⁾、種々の疾患や病態に伴って起こり、血管内皮細胞障害・腎機能障害・体液貯留傾向などの関与が考えられている。画像所見では、頭部 CT で低吸収域、MRI T1 強調画像で若干の低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する病変が、しばしば左右対称性・多発性に、大脳半球後部皮質を中心として広がることが特徴とされる。

発症機序について、富田ら¹⁰⁾ は次の2説を挙げている。血管攣縮による細胞虚血が cytotoxic edema (細胞性浮腫)

表1 reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の原因

● 急激な血圧上昇
・ 高血圧性脳症
・ 尿毒症 (急性糸球体腎炎, 溶血性尿毒症症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 紫斑病性腎炎)
・ 膠原病 (SLE, RA, PN, シェーグレン症候群など)
・ 子癇, 子癇前症
● 癌化学療法, 免疫抑制薬
・ cisplatin, MTX, Ara-C, 5-FU, tegafur など
・ cyclosporine A, tacrolimus, IFN
● 急激なヘマトクリット上昇
・ 濃厚赤血球, erythropoietin
● γ -globulin 大量療法
● その他
・ 骨髄移植, コカイン中毒, ヘロイン中毒など
・ 誘因不明

を生じて起こるという vasospasm theory と、脳血管の自動調節能が破綻し脳細動脈が受動的に拡張することで、血漿成分が血管外に漏出し vasogenic edema (血管性浮腫) を生じるとされる vasodilatation theory である。

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome において、画像異常が一部残存したり、画像異常の改善に時間がかかったりする症例や、また程度の異なる病変が混在する症例の存在が知られてきた^{8)10) ~ 12)}。reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の病変の描出には MRI 拡散強調画像や apparent diffusion coefficient 画像が有用とされている¹²⁾。細胞性浮腫の部位は拡散強調画像で高信号、apparent diffusion coefficient 画像では低信号を呈するといわれ一般に不可逆的な経過をとる。一方、血管性浮腫の部位は拡散強調画像で等信号から軽度高信号を、apparent diffusion coefficient 画像では高信号を呈し、治療に反応し可逆的な変化をとることが報告されている¹⁰⁾¹³⁾。また、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の画像異常が一部残存したり、画像異常の改善に時間がかかったりする症例や、程度の異なる病変が混在する症例の報告もみられ^{8)10) ~ 12)}、これらの検討により、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の主たる病態が血管性浮腫であることが明らかになりつつある。すなわち、拡散強調画像で等信号から軽度高信号、また apparent diffusion coefficient 画像で高信号を呈する病変は、血管性浮腫を反映し可逆性で、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を示唆する。

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の臨床症状は、種々の程度の痙攣・頭痛・意識障害・視力障害などで、特異的なものはない。しかし後頭部領域に病変が存することが多く、そのため皮質盲（両側後頭葉の障害により視覚を喪失した状態）が視覚異常として特徴的である⁸⁾。後頭部領域に好発する理由は、椎骨脳底動脈系の交感神経支配が内頸動脈系にくらべ弱く、そのため脳血管の自動調節能が比較的破綻しやすいと考えられている¹⁴⁾。

治療は基本的に対症療法で、原因と考えられる薬剤があれば中止、高血圧や痙攣に対して降圧剤、抗痙攣薬、抗脳浮腫薬などを投与する。ステロイドが有効であったとの報告もあるが¹⁵⁾、ステロイド使用中に reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を発症した例もあり¹⁰⁾、体液貯留・血圧上昇作用を考えると、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome に対するステロ

イド使用は十分留意すべきだとされる¹²⁾。

本症例に reversible posterior leukoencephalopathy syndrome が起こった背景として、化学療法および敗血症性ショックが挙げられる。本例での敗血症性ショックに伴う多臓器不全は重篤で、昇圧剤の 3 剤投与 (dopamine hydrochloride, dobutamine hydrochloride, norepinephrine) にても血圧維持が困難な時期があったこと、DIC による出血傾向とそれに伴う出血に対し、多くの輸血を余儀なくされたこと (延べ輸血量は新鮮凍結血漿 32 単位、濃厚赤血球 20 単位、血小板 90 単位にのぼった)、また敗血症に対しアルブミン製剤、 γ グロブリン製剤などの投与も行っている。大量輸血後に発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の報告もあることから¹⁶⁾、ショックによる循環虚脱状態に、これら高張性の物質が断続的あるいは持続的に投与されたことは増悪因子となったであろう。また、急性腎不全により S-1 および Nedaplatin の単独あるいは相互作用による血管内皮細胞障害がもたらされた可能性も考えられる。

文献的に抗癌剤による一過性脳症を検索してみると、使用薬剤による分類が散見された¹⁷⁾。近年の画像診断に伴って、過去の報告の中でも、改めて reversible posterior leukoencephalopathy syndrome と分類することが妥当である症例も存在する¹⁸⁾。現在脳症の分類法は、複数存在するが、病態を反映する MRI 画像所見の特徴から分類することが妥当であると思われた。

ま と め

頭頸部癌化学放射線療法施行中に重篤な副作用をきたし救命しえた 1 例を経験した。敗血症性ショックの原因として、使用した抗癌剤により引き起こされた bacterial translocation が考えられた。それに続いて発症した意識障害・痙攣・視力障害・振戦などの一過性の中枢神経症状は reversible posterior leukoencephalopathy syndrome によって引き起こされていた。

なお本論文の要旨は第 67 回耳鼻咽喉科臨床学会 (2005 年 7 月 9 日, 松山) で口演した。

参考文献

- 1) Berg RD and Gielington AW : Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. Infect Immun 23 : 403 ~ 411, 1979.

- 2) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. : The process of microbial translocation. *Ann Surg* **212** : 496 ~ 510, 1990.
- 3) Berg RD : Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* **23** : 217 ~ 244, 1992.
- 4) O'boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. : Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* **42** : 29 ~ 35, 1998.
- 5) 織田成人 : MOF における bacterial translocation の実態とその対策. *日腹部救急医学会誌* **23** : 491 ~ 497, 2003.
- 6) Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, et al. : Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* **120** : 1109 ~ 1115, 1985.
- 7) 辻本広紀 : Bacterial Translocation の新しい診断法と対策. *ICU と CCU* **27** : 11 ~ 19, 2003.
- 8) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* **334** : 494 ~ 500, 1996.
- 9) 廣瀬隆一 : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Medical Practice* **20** : 1015 ~ 1018, 2003.
- 10) 富田美佳, 高梨潤一, 小林和彦, 他 : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した 4 症例の検討. *脳と発達* **33** : 426 ~ 429, 2001.
- 11) Kwon S, Koo J and Lee S : Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* **24** : 361 ~ 364, 2001.
- 12) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. : Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* **51** : 1369 ~ 1376, 1998.
- 13) 鳥海善貴, 金井理恵, 木村正彦, 他 : 悪性リンパ腫の化学療法中に reversible posterior leukoencephalopathy syndrome をきたした女児例. *日小児会誌* **108** : 412 ~ 417, 2004.
- 14) Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. : Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* **165** : 627 ~ 631, 1995.
- 15) Honkaniemi J, Kahara V, Dastidar P, et al. : Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology* **42** : 895 ~ 899, 2000.
- 16) 小野政徳, 田中 淳, 玉田 裕, 他 : 大量輸血を伴う術後に発症した RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome) の 1 例. *日産婦東京会誌* **51** : 286 ~ 290, 2002.
- 17) 華岡 肇, 窪田哲昭, 松井和夫, 他 : 5-FU 投与による大脳白質脳症の 1 症例. *耳鼻臨床 補* **109** : 161 ~ 163, 2002.
- 18) 大場郁子, 丹治宏明, 清水 洋 : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の 1 例. *仙台病医誌* **24** : 161 ~ 166, 2004.

原稿受付 : 平成19年 2 月19日

原稿採択 : 平成19年 4 月12日

別刷請求先 : 橘 伸哉

〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1

関東労災病院耳鼻咽喉科