舌癌患者の術後化学療法中に生じた 5FU 白質脳症の 1 例

柚 鳥 宏 和 ・ 赤 澤 登 ・ 西 尾 良 介

5-Fluorouracil leukoencephalopathy occurring during postoperative chemotherapy in a patient with tongue cancer: a case report

YUTORI Hirokazu · AKAZAWA Noboru · NISHIO Ryosuke

Abstract: 5-Fluorouracil leukoencephalopathy presents with various types of neuropathy, including disturbed consciousness, psychological symptoms, and motor symptoms. This report presents a case of 5-fluorouracil leukoencephalopathy that occurred during postoperative chemotherapy in a patient with tongue cancer.

A 21-year-old postoperative patient with tongue cancer received chemotherapy (with 80mg/m² cisplatin on day 1 and 1000 mg/5-Fluorouracil on days 1-5).

5-Fluorouracil was discontinued because psychological symptoms and tonic convulsion began on day 5 of chemotherapy. The patient was given a diagnosis of leukoencephalopathy because brain MRI showed a bilateral, symmetric high-signal-intensity lesion involving the white matter. The patient was observed closely without any therapy and recovered 6 days after the onset of leukoencephalopathy. Leukoencephalopathy can occur during chemotherapy with 5-fluorouracil, and it is important to diagnose this condition at an early stage and immediately discontinue treatment with 5-fluorouracil.

Key words: leukoencephalopathy (白質脳症), 5FU (5FU), chemotherapy (化学療法), tongue cancer (舌癌)

緒 言

悪性腫瘍に使用する抗がん薬には、さまざまな副作用がある。頭頸部癌に対し頻用するシスプラチンおよび 5FU では、悪心、嘔吐などの消化器症状、腎機能障害、骨髄抑制、電解質異常などを比較的高頻度に発症する。しかし、神経症状を呈する白質脳症は報告が少なく、その発症機序も明らかにされていない。

5FU 白質脳症は、1982 年 10 月の第 82 回日本神経学会関東地方会にて大越ら¹⁾により初めて報告された。大脳白質が主に障害されるのが白質脳症であり、初発症状としては、歩行時のふらつきが最も多く、次いで「口のもつれ」、 「物忘れ」が起きる(表 1)。進行すると、意識障害が起こり(表 1)、昏睡状態に陥ることもある。1982 年から 1995 年までに国内で起きた 5FU 白質脳症の推定発現率は 0.026%とされている²⁾。

今回われわれは、21 歳舌癌患者の術後化学療法中に、意

識障害と強直性痙攣を認め、脳 MRI 所見と臨床経過から 5FU 白質脳症と診断された症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 21 歳, 女性。

初 診: 2011 年 8 月。

主 訴: 右舌縁部の疼痛。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2011 年 8 月初旬、右舌縁部の疼痛を主訴に近医耳鼻科を受診し、病理組織検査にて扁平上皮癌と診断され、精査加療目的に当科を紹介され受診した。

初診時現症: 右舌縁部に表面粗造で周囲に白斑を伴う腫瘤を認めた(写真 1a)。MRI T2 強調画像にて右舌縁部に 42 × 25mm 大、境界不明瞭な高信号域を認めた(写真 1b)。頸部に有意なリンパ節腫脹は認めなかった。

臨床診断: 舌癌 (cT3N0M0, stage III)。

生検標本の病理組織学的診断: 低分化型扁平上皮癌。

処置および経過: 全身麻酔下で舌可動部垂全摘、右肩甲骨骨筋上頸部郭清術、遊離腹直筋皮弁にて再建した。術後

兵庫県立がんセンター口腔外科 (主任: 赤澤 登部長)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo Cancer Center (Chief: Dr. AKAZAWA Noboru)
受付日: 2011 年 12 月 19 日
採択日: 2012 年 5 月 29 日

表 1 5FU 白質脳症文献例の初発症状および進行期の症状⁴⁾

初発症状	頻度 (%)	進行期症状	頻度 (%)
歩行時のふらつき	60	意識混濁	67
口のもつれ, 言語障害, 構音障害	28	腱反射亢進	40
物忘れ, 認知症様症状	36	Babinski 徴候	33
動作緩慢, 無動	20	認知症	27
異常行動, 精神症状	16	原始反射陽性	27
不随意運動, 振戦	12	筋強剛	27
めまい	8	不随意運動	27
小字症	4	小脳性失調	27
小脳性運動失調	4	精神症状 (痙攣)	13
物が黒くみえる	4	眼 振	13
手足のしびれ	4	失 語	13
		眼球外転運動	13
		舌運動不良	13
		腱反射低下	13

経過は良好で経口摂取も可能となった。

術後 22 日目より, 再発予防を目的として FP 化学療法 (CDDP: 80mg/m², day1, 5FU: 1,000mg/body, day1-5) を開始した。化学療法開始 2 日目より Grade2 の悪心、嘔吐を認めた。

開始 4 日目の昼ごろより, 手指の振戦を認め, 畜尿を忘れるなどの脳神経症状を示唆する所見がみられた。開始 5 日目の 6 時 30 分より四肢の不随意運動が出現し, 22 時には, 意識障害や強直性痙攣も出現したため, 5FU 投与を中止した (総投与量 CDDP 120mg, 5FU 4,500mg)。

脳神経外科に対診し, 緊急に脳 CT (造影) を撮像したが, 脳腫瘍, 脳内出血, 脳梗塞を示す異常所見は認められなかった。脳浮腫を予防するためにグリセオールを使用し, 呼吸器感染症, 腎不全や尿路感染症などの合併症に注意しながら, 心電図モニター監視下に, 経過観察を行った。翌日, 脳 MRI を撮像したところ, T2 強調画像では, 大脳の深部白質に軽度高信号 (写真 2a), 拡散強調画像では, 大脳の深部白質にびまん性に高信号域を認めた (写真 2b)。以上の経過および画像所見から, 脳神経外科, 腫瘍内科に対診し, 5FU 白質脳症と診断された。

5FU 白質脳症診断時は, 体温 37.0℃, 血圧 88/58mmHg, 脈拍 130/分と頻脈であり, 意識レベルは III-3-9 度方式で III-200 点であり, つねる痛み刺激でわずかに手を払いのけようとした。顔貌は仮面様顔貌を呈し, 不穏状態であった。四肢で痙攣・筋強剛を認めた。血液検査所見は, LDH 241IU/L (基準値 120~230IU/L), CK 1,114IU/L (基準値 32~148IU/L), BUN 32.6mg/dL (基準値 7.0~18.0

mg/dL), CRE 1.21mg/dL (基準値 0.40~1.10mg/dL) (4 項目とも前日の検査値は基準値内) で, 四肢の筋強剛による CK の上昇と, 軽度の腎機能障害が疑われた。心電図に異常所見はなかった。

診断後 1 日目は, 適切な輸液を行いながら経過観察の方針とした。夕方に 38.3 度の発熱を認め, 誤嚥性肺炎を疑いユナシン-S (スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム) 3.0g/日を開始した。診断後 2 日目には四肢の拘縮予防のためリハビリを開始した。診断後 4 日目には意識レベルの改善傾向を認め, 会話が可能になった。診断後 5 日目には歩行が可能になった。また, 経口摂取を再開した。診断後 6 日目にはすべての症状が改善した。診断後 16 日目には脳波検査を施行したが異常は認めず, 診断後 21 日目に軽快退院となった。診断後 60 日目に脳 MRI を撮像したが異常所見は認められなかった (写真 3, 図 1)。

考 察

口腔癌を含む頭頸部癌化学療法における FP 療法は標準的な化学療法である。5FU および CDDP は中枢神経障害を誘発する可能性がある薬剤であり, これらの薬剤による 5FU 白質脳症や可逆性後白質脳症 (reversible posterior leukoencephalopathy, RPL) に関する報告が散見される³⁻¹⁷⁾。

CDDP による可逆性後白質脳症 (RPL) は, Hinchey ら¹¹⁾ が, 1996 年に頭痛, 意識障害, けいれん, 視力障害などの症状と, 脳 MRI 画像上後頭葉白質を中心に病変がみられ, その症状と病変が可逆的変化である 15 例を RPL として報告したものである。この 15 例に共通して高血圧が挙げら

写真1 術前口腔内写真およびMR像 (T2強調画像)

a: 口腔内写真; 右舌縁部に表面粗造な腫瘍を認める.

b: MR像 (T2強調画像); 右舌縁部に42×25mm大, 境界不明瞭な高信号域を認める.

写真2 脳MR像 (発症直後)

a: T2強調画像

b: 拡散強調画像

*印: 大脳白質病変

T2強調画像では大脳の深部白質に軽度高信号, 拡散強調画像では大脳の深部白質にびまん性に高信号域を対称性に認める.

写真3 脳MR像 (発症後2か月)

a: T2強調画像

b: 拡散強調画像

大脳内の異常信号は改善している.

図 1 化学療法開始から脳症発症、回復までの経過

化学療法開始 2 日目より悪心、嘔吐、開始 4 日目より手指の振戦、健忘症状を認め、開始 5 日目には、意識障害や強直性痙攣が出現し、5FU 投与を中止した。開始 12 日目にすべての症状が改善した。

表 2 5FU 白質脳症患者の臨床所見と経過のまとめ⁹⁾

	軽 症	中等度	重 症
意識障害	明らかでない	傾 眠	無動無言症
精神症状	健忘、見当識障害	せん妄、支離滅裂な言動	昏 睡
神経症状	ふらつき歩行	著明な小脳症状、筋強剛	痙 攣
脳 波	正 常	錐体路症状中等度までの徐波化	高度の徐波化
脳 CT	著変なし	軽度の大脳白質低吸収域	初期は著変なし → 高度の大脳白質低吸収域 → 慢性期は大脳萎縮が加わる
脳 MRI	T2 強調にて大脳白質に軽度の高輝度病変	T2 強調にて大脳白質に中等度の高輝度病変	T2 強調にて大脳白質に高度の高輝度病変 T1 強調にて低輝度病変
予 後	良 好	おおむね良好	不良（遷延性意識障害、精神荒廃、死亡例もある）

れており、水谷ら¹⁶⁾の舌癌動注化学療法中に発症した症例においては、CDDP 投与終了直後に見当識障害を認め、収縮期血圧 200mmHg と上昇がみられたと報告されている。本症例における CDDP による可逆性後白質脳症の可能性は否定できないが、CDDP は化学療法開始 1 日目の 2 時間の投与のみで、2 日目より発症時の 5 日目までは 5FU 単剤投与中であつたこと、診断時の血圧も 88/58mmHg と低かったことなどから、5FU による白質脳症であつたと考えられる。

5FU 白質脳症は 1982 年大越ら¹⁾により初めて報告され、推定発現率は 0.026%とされている²⁾。口腔癌では山

田ら¹⁷⁾の報告がある。

5FU 白質脳症の発生機序は、動物実験において 5FU の代謝産物である α -fluoro β -alanine (FBAL) が第 3 脳室壁の脳弓柱に選択的に沈着・蓄積し、アストロサイトの脂質代謝を障害して空胞を形成し、それによる慢性神経毒性によって髄鞘が障害されて起こると推定されている¹⁸⁾。また、この障害は可逆的で、5FU を中止することにより改善することも知られているが、死亡例も報告されており注意を要する^{2,9)} (表 2)。

また、化学療法中に発生する見当識障害、言語障害、四肢の運動障害を生じた場合の鑑別疾患としては、悪性腫瘍

の脳転移がある。また、高齢者では脳血管障害（脳梗塞、脳出血など）との鑑別も必要である。その他の疾患としては、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、脳膿瘍、脳炎、などが考えられる。いずれの疾患も、①臨床経過 ②臨床所見 ③脳CTあるいは脳MRI所見 ④髄液検査 ⑤一般検査（血液・尿検査、心電図、胸部X-P）などによって鑑別可能である。本症例では脳CT、脳MRIよりこれらの疾患は否定された。大脳白質に高信号域を認めることから、脳MRIの拡散強調画像は白質脳症の診断に有用であると考えられる。

発症時期と投与量の関係では、総投与量・投与日数よりも一日投与量が多い患者で早く発症し、肝機能障害を有する患者や、体重当たりの投与量が多い患者で有意に発症しやすいとされている²⁾。過去の報告^{2,3,8,9)}では、5FU投与後30日から60日、総投与量30g以上での発症が大半であったが、本症例は、投与期間が5日間、総投与量4,500mgで、急速に病状が進行したことから、投与期間や投与量に関係なく、疑わしい症状を認めた場合には早期に対応することが重要であると考えられた。

本症例は、5FU白質脳症の初期症状であるふらつきや口のもつれは、舌垂全摘後であったことなどの理由で分かり難かったのか、明らかな所見として認識されなかった。投与開始4日目の昼ごろから手指の振戦や、畜尿を忘れるなどの脳神経症状を認めたが、投与開始5日目に進行期の症状である意識障害や強直性痙攣が出て初めて5FU投与を中止した。発症頻度は高くないが、医療者側の認識は重要である。また、患者に副作用の概要、初期症状を説明することが早期発見・早期対応を可能にするためには重要である。

5FU白質脳症の治療法には、副腎皮質ホルモン、グリセオール、マンニトール、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤および各種ビタミン剤が用いられている^{4~16)}。しかし、その治療効果のエビデンスについては議論の余地がある。今回の症例では、5FUの投与を中止し、十分量の補液、尿量の管理を行い、腎機能障害の予防を行った。また、誤嚥性肺炎を疑い抗菌薬を投与した。本症例は舌垂全摘後の症例で、意識障害の長期化による誤嚥のリスクを考え、気管切開を計画したが、意識回復が早かったので実施には至らなかった。その他、回復までに時間を要する場合は、四肢の拘縮予防、褥創予防に努めることが重要であると思われた。

結 語

FP療法5日目に発症した意識障害、強直性痙攣を伴う5FU白質脳症を経験したので、その臨床経過の概要について報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断および治療にご協力いただきました当院腫瘍内科 松本光史先生、脳神経外科 佐々木真人先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 大越教夫, 小泉準三, 他: 抗癌剤 carmofur により中枢神経障害を呈した1例. 内科 58: 861-866, 1986.
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 白質脳症. 厚生労働省 2006, 10-24 頁
- 3) 日本病院薬剤会 編: 白質脳症 重大な副作用回避のための服薬指導情報集. 薬業時報社, 東京, 1997, 171-174 頁.
- 4) 田村英二, 高須俊明, 他: Carmofur 脳症. 現代医療 21: 1762-1767, 1989.
- 5) 安江 正, 森松義雄, 他: 5FU 誘導体にて起因するとおもわれる Toxic leukoencephalopathy の1例. 脳神経外科 13: 1229-1234, 1985.
- 6) 好永順二, 山下芳典, 他: 乳癌術後にみられた抗癌剤 carmofur によると考えられる白質脳症. 神経内科 22: 432-436, 1985.
- 7) Aoki N: Reversible leukoencephalopathy caused by 5-fluorouracil derivatives, presenting as akinetic mutism. Surg Neurol 25: 279-282, 1986.
- 8) 葛原茂樹: 薬剤の副作用による神経障害—カルモフル. 神経内科 26: 123-130, 1987.
- 9) 葛原茂樹: 代謝性疾患—カルモフル白質脳症. Annual Review 神経 中外医学社, 東京, 1988, 263-275 頁.
- 10) 笹崎義博, 内海治郎: 大量メソトレキセート静注による亜急性脳症の臨床的検討. 癌と化学療法 11: 1851-1857, 1992.
- 11) Hinchey J, Chaves C, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 22: 494-500, 1996.
- 12) Shimizu C, Yoshida Y, et al: Acute leukoencephalopathy during cyclosporine A therapy in a patient with nephrotic syndrome. Med Pediatr Nephrol 8: 483-485, 1994.
- 13) Ito Y, Goto Y, et al: Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Am J Neuroradiol 19: 415-417, 1998.
- 14) Henderson R, Nicol A, et al: Posterior leukoencephalopathy following intrathecal 21 chemotherapy with MRA-documented vasospasm. Neurology 60: 326-328, 2003.
- 15) 長沼睦雄, 松本昭久, 他: 抗癌剤 tegafur を服用中に自律神経障害および白質脳症を呈した1例. 臨床神経学 28: 1058-1064, 1988.
- 16) 水谷雅英, 吉岡秀郎, 他: 舌癌動注化学療法中に発症した一過性急性脳症の1例. 日口外誌 56: 271-275, 2010.
- 17) 山田哲史, 佐野和生, 他: 舌下腺癌に対するフルオロウラシルとの多剤併用化学療法中に発症した白質脳症の1例. 日口外誌 50: 507-509, 2004.
- 18) Okeda R, Karakama T, et al: Neuropathologic study on chronic neurotoxicity of 5-fluorouracil and its masked compounds in dogs. Acta Neuropathol 63: 334-343, 1984.