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

山田 哲史・北川 善政・小笠原利行
宮内和樹・佐野和生

A case of leukoencephalopathy associated with antineoplastic combined chemotherapy including fluorouracil for sublingual gland carcinoma

YAMADA Tetsushi · KITAGAWA Yoshimasa · OGASAWARA Toshiyuki
MIYAUCHI Kazuki · SANO Kazuo

Abstract: We describe a 48-year-old man with an adenoid cystic carcinoma of the floor of the mouth in whom leukoencephalopathy developed as a side effect of fluorouracil (5-FU[®]). He suddenly lost consciousness, and convulsive seizures and ataxia developed during antineoplastic combined chemotherapy including 5-FU[®]. Brain MRI showed a high-signal-intensity lesion involving the white matter bilaterally and symmetrically. Seven weeks after the cessation of 5-FU[®], the neurologic symptoms subsided. Although the mechanism of leukoencephalopathy remains to be elucidated, clinicians should be aware of the possibility of leukoencephalopathy occurring as an adverse neurologic effect of 5-FU[®].

Key words: leukoencephalopathy (白質脳症), fluorouracil (フルオロウラシル), chemotherapy (化学療法), side effect (副作用)

緒 言

悪性腫瘍の治療に使用される抗癌剤の副作用として、中枢神経系の障害が生じることが以前から知られている。主なものに、メトトレキサートやフルオロウラシル (5-FU[®])、カルモフルによる白質脳症がある^{1, 2)}。5-FU[®]は1956年に開発され、その後フルオロウラシル系抗癌剤としてテガフル、カルモフルの開発が行われた。5-FU[®]の神経学的副作用については、1964年にRiehlら¹⁾やMoertelら³⁾が最初に報告している。今回、舌下腺腺様嚢胞癌症例に対する5-FU[®]との多剤併用化学療法施行中に、突然意識喪失および痙攣発作を認め、神経内科学的所見および脳MRI所見から白質脳症と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：48歳、男性。

福井大学医学部感覚運動医学講座歯科口腔外科学領域
(主任：佐野和生教授)

Division of Dentistry and Oral Surgery, Department of Sensory
and Locomotor Medicine, School of Medicine, University of
Fukui (Chief: Prof. SANO Kazuo)

受付日：2004年2月20日

採択日：2004年5月18日

既往歴：30歳時胃潰瘍。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1994年5月■日から8月■日にかけて右舌下腺腺様嚢胞癌 (T3N0M0, Stage III) の治療目的で当科に入院した (写真1)。術前静注化学療法 (塩酸ピラルビシン 30mg, 5-FU[®] 4000mg, カルボプラチン 350mg) 施行後、右側肩甲舌骨筋上頸部郭清および腫瘍切除術を行った。術後照射として口腔から頸部にかけて4MeVライナック照射 (右側1門, 50Gy) を施行した。入院中は精神神経系を含め、特に重篤な副作用は認められず、経過は良好で退院となった。

退院後の1995年6月、胸部MRIにて肺転移を疑わせる多発結節性病変が認められたため (写真2)、臨床診断を腺様嚢胞癌の術後肺転移疑いとし、化学療法による腫瘍の縮小化を目的に1995年7月■日に再入院となった。

現 症：

全身所見：身長158cm、体重47kg、栄養状態は中等度であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、右側頸部は術後状態で異常なく、左側頸部リンパ節の異常所見も認められなかった。

写真1 初診時口腔内写真

右側口底部に $25 \times 55 \times 25\text{mm}$ の表面不整で弾性硬の腫瘍（矢印）が認められた。

写真2 肺転移時の胸部 MR 像

T2 強調像で肺野に多発結節性病変（矢印）が認められ、腺様嚢胞癌の術後肺転移が疑われた。

口腔内所見；腫瘍摘出後の瘢痕を認める以外、異常所見は認められなかった。

処置および経過：

1995年7月■日から7月■日にかけて静注化学療法1コース目として塩酸ピラルピシン 31mg, 5-FU[®] 1000mg × 4日間持続, カルボプラチン 350mg の投与を行った。休薬期間を2週間とし、7月■日から2コース目として塩酸ピラルピシン 31mg, 5-FU[®] 1000mg × 2日間持

写真3 神経症状発現時の頭部 MR 像

T2 強調像で左右大脳白質部に瀰漫性の高信号領域（矢印）が認められ、髄鞘の崩壊が疑われた。

続を終了し、5-FU[®] が計 6000mg 投与されたところで以下のように異常所見が認められた。

8月■日に初めて軽度の両手しびれ感を自覚した。8月■日朝より言語障害、四肢のしびれ感を自覚した。8月■日、言語障害、四肢のしびれ感が持続するため、脳転移が疑われ、本学附属病院神経内科に対診した。

意識；清明，見当識障害なし。軽度の仮面様顔貌を呈した。

体幹，四肢；明らかな筋力低下，他覚的な感覚障害は認めなかった。

筋緊張；軽度トーヌスの亢進を認めた。

脳神経領域；言語障害，球麻痺を認めた。

深部腱反射；両側とも亢進，病的反射を認めた。

末梢血検査；血糖値，電解質，酸塩基平衡，腎肝機能等に異常値なし。

以上の所見から，大脳の機能が広範に障害された脳症が最も疑われ，以降の化学療法をすべて中止し，経過観察とした。

8月■日，軽度の意識レベルの低下を認め（JCS 10），不穏状態が出現。神経学的所見は前日と同様，言語障害，球麻痺，深部腱反射の両側の亢進等を認め，それに加えて上下肢の不随意運動が出現したため，頭蓋内の器質的病変を除外診断する目的で頭部 CT, MRI, および髄液検査を施行した。頭部 CT では占拠性病変はなく，大脳白質には異常所見は認められなかった。髄液検査では異型細胞を認めず，

これらの所見から腫瘍の頭蓋内転移や癌性髄膜炎等は否定された。頭部MRI所見ではT2強調画像で大腦白質に左右対称な瀰漫性の高信号領域が認められ、脱髄を疑わせる所見が得られた(写真3)。

以上の所見から5-FU[®]による白質脳症と診断された。8月■日、意識レベルは改善、不穏状態も消失した。言語障害と四肢のしびれ感が残存した。8月■日、症状軽快し、四肢のしびれ感のみが残存した。すでに症状に改善傾向が認められていたため、ステロイド療法は行わず経過観察とした。その後は経過良好につき退院とし、外来通院となった。

発症後約7週目の9月■日、四肢のしびれ感は完全に消失した。

考 察

5-FU[®]の抗腫瘍効果の作用機序は、主としてDNA前駆体の合成阻害に基づくと考えられ、腫瘍細胞内に取り込まれてウラシルと同じ経路でF-deoxy uridine monophosphate (F-deoxyUMP)に変換され、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸合成酵素を抑制してDNA合成を阻害する。また、ウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成し、リボゾームRNAの形成を阻害し、抗腫瘍効果の発現に関与すると考えられている²⁾。この代謝産物であるF-deoxyUMPがラットを用いた実験で脳に蓄積効果を有すると報告されており、本症発現の誘因になっている可能性が示唆されているが、まだ完全には解明されていない⁴⁾。組織学的には髄鞘の崩壊が顕著であるが、軸索は比較的よく保たれているのが特徴である²⁾。

この白質脳症の発症背景についてはさまざまな報告がある。服部ら²⁾によると、同じフルオロウラシル系製剤のカルモフルの白質脳症において、体重当たりの投与量と発症までの期間とに相関がみられたとしている。一般に女性、低体重者、肝腎障害のある患者には本症が生じやすい傾向があるとされているが、本症の初発症状と考えられるめまいやふらつきはそれぞれ0.7%、0.14%と非常に頻度が低く、投与量や肝機能障害のみにその原因を帰することは困難である²⁾。Tuchmanら⁵⁾は家族性ピリミジン血症に伴う5-FU[®]脳症について報告しており、5-FU[®]の異化作用の律速酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の欠損により、5-FU[®]の毒性が増強して脳症が発症したと

推測している。Francoら⁶⁾も5-FU[®]投与後に多発性炎症性白質脳症を生じた患者において、DPDが認められなかったと報告している。このDPDの欠乏は、多因子遺伝であり、常染色体優性遺伝形式をとり、完全欠乏例と不完全欠乏例を合わせると成人における全癌患者の総数の約3%と見積もられている⁶⁾。

本症例において発症前に使用していた薬剤は塩酸ピラルビシン、5-FU[®]およびカルボプラチンであった。過去の副作用の報告例から本症の発現には5-FU[®]が最も関与しているものと思われたが、使用した複数の抗腫瘍剤による相互作用も関連があると考えられる。

臨床経過については、神経症状が発現した時点で投薬を中止しても一定期間は亜急性に進行し、次第に回復することが多いが、まれに死亡した症例も報告されており、注意を要する²⁾。

本症にはステロイド療法が第一とされ、他の有効な治療法はない。したがって、現時点での最善の方法は発症の予防である。ふらつきやしびれ等の初発症状が現れたら、ただちに投薬を中止し、MRI等による鑑別診断を行うべきである。

本論文の要旨は第50回日本口腔科学会総会(1996年4月、鹿児島)にて発表した。

引用文献

- 1) Riehl, J.L. and Brown, W.J.: Acute cerebellar syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy. *Neurology* 14: 961-967 1964.
- 2) 服部 進, 倉石安庸: フルオロウラシル, カルモフル, テガフルによる脳障害. *医薬ジャーナル* 26: 1363-1368 1990.
- 3) Moertel, C.G. and Reitemeier, R.J.: Cerebellar ataxia associated with fluorinated pyrimidine therapy. *Cancer Chemother Rep* 41: 15-18 1964.
- 4) 山本 宏, 小針孝司, 他: 1-Hexyl-carbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) のラットにおける吸収, 分布および排泄. *薬理と治療* 8: 679-688 1980.
- 5) Tuchman, M., Stoeckeler, J.S., et al.: Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 313: 245-249 1985.
- 6) Franco, D.A. and Greenberg, H.S.: 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Neurology* 56: 110-112 2001.