《症例報告》

5-FU による末梢神経障害の 1 例

山口 亜希*¹ 宮澤由香里*¹ 出江 紳一*¹
石田 暉*¹ 渋谷 誠*²

A Case of 5-Fluorouracil-associated Peripheral Neuropathy

Aki YAMAGUCHI,*¹ Yukari MIYAZAWA,*¹ Shin-ichi IZUMI,*¹
Akira ISHIDA,*¹ Makoto SHIBUYA*²

Abstract: 5-fluorouracil (5-FU) is known to cause multifocal cerebral demyelination. To date, cases of peripheral neuropathy have rarely been described after the administration of 5-FU alone. We describe one patient who had peripheral neuropathy diagnosed by electrophysiologic testing and sural nerve biopsy. A 42-year-old man was diagnosed as having early gastric carcinoma (Ic). After gastrectomy, he received chemotherapy (5-FU, 2.46 mg/kg/day) from June 19, 1996 to November 5, 1998. The patient complained of weakness and sensory disturbance in the lower limbs starting from October 1998. On neurologic examination, he had distal hypesthesia to touch, distal pain, and paresthesia. Cobalamin (vitamin B₁₂) was slightly decreased, but anemia was not present. Electrophysiologic studies demonstrated slightly slowed conduction velocity of the lower limbs. Needle electromyography showed fibrillation potentials and positive sharp waves in the upper and lower limb muscles. Pathologic changes in sural nerve biopsy indicated drug poisoning. (*Jpn J Rehabil Med* 2000; 37: 39-42)

Key words: 5-フルオロウラシル (5-fluorouracil), 末梢神経障害 (peripheral neuropathy), 筋電図 (electromyography), 癌 (cancer), 病理 (pathology)

はじめに

医療技術の進歩にともない、悪性腫瘍の治療目標は生存率の改善から QOL の向上へとシフトしつつある。その流れの中で悪性腫瘍のリハビリテーションは、消耗した患者のケアだけではなく、個々の機能障害に応じてマネジメントを行うことが要求される^{1,2)}。機能障害は腫瘍の直接的影響に加えて、手術や放射線・化学療法などの治療によっても生じうる。リハビリテーションを行うためにはこれらを正確に診断する必要があり、特に運動・感覚障害の診断に電気生理検査は極めて重要である。

症 例

患者: 42 歳, 男性

主訴: 下肢脱力感, 触覚の低下, 歩行困難

家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴: 40 歳時に噴門部胃切除, 糖尿病

個人歴: ビール 500 ml/日×20 年, 煙草 30 本/日×20 年

現病歴: 1996 年 6 月, 早期胃癌 Ic に対して噴門側胃切除術を受けた。術後, 5-FU (150 mg/日, 2.46 mg/kg/日) の経口投与を受け, 再発は認めていない。また, 術前の糖負荷試験で糖尿病と診断されたが, 食事療法のみで血糖コントロールは良好であった。1998 年 10 月上旬より, 両下肢脱力感・触覚の低

1999 年 3 月 18 日受付, 1999 年 11 月 19 日受理

*¹ 東海大学医学部リハビリテーション学教室, *² 病態診断系病理学部門/〒 259-1193 神奈川県伊勢原市望星台
Department of Rehabilitation, *¹ Department of Pathology, *² Tokai University School of Medicine

下・歩行困難が出現。11月5日より5-FUを中止したが、症状が増悪するため11月18日精査加療目的にて入院した。この時の投薬内容は、Krestin R 3.0 g, Cisapride 7.5 mg, Domperidone 30 mg, Sodium bicarbonate 3.0 g/日であった。入院後、筋電図検査を目的としてリハビリテーション科に紹介された。

入院時現症：身長166 cm, 体重61 kg, 血圧112/64 mmHg, 脈拍72/分・整, 貧血・黄疸・浮腫なし, 心・肺・腹部異常所見なし, 排尿障害なし, 両側足背動脈触知良好であった。

神経学的所見：意識清明, 眼球運動障害なく, 眼底に糖尿病性変化・動脈硬化性変化を認めなかった。その他, 脳神経の異常徴候は認めなかった。筋トーン正常, アキレス腱反射消失, 病的反射は認めなかった。両下肢遠位に強い異常感覚, 表在感覚の低下が認められた。深部感覚では, 位置覚に異常を認めず, 上肢に比べ両側脛骨内顆で若干の振動覚の低下を認めた。徒手筋力検査では(右/左), 上肢は(5/5), 下肢では中臀筋(4/4), 大腿四頭筋(4/4), 大腿二頭筋(4-/4-), 前脛骨筋(4-/4-), 腓腹筋(4/4)と下肢に優位な筋力低下を認めた。Romberg徴候を認めず, 協調運動にも異常を認めなかった。ADLは自立していたが, 階段の昇降は困難であった。

入院時検査所見：HbA1cが6.4%と軽度上昇, ビタミンB₁₂が203 pg/ml(正常249~938 pg/ml)と軽度低下していた以外は, 血液一般, 血清蛋白, 肝機能, 腎機能, 電解質, 脂質, 葉酸, 尿一般などの異常

所見は見られなかった。脳脊髄液では, 蛋白17 mg/dl, 糖90 mg/dl, 細胞数1/3, IgG 1.4 mg/dl, オリゴクローナルIgGバンド(-)であった。胸部腹部単純X線写真, 心電図, 心臓・腹部超音波, 頭部・脊髄MRI, 腹部CT, 脳波で明らかな異常は認められなかった。

神経生理学的検査所見：5-FU中止後約1カ月目(11月27日)の神経伝導検査では, 右正中神経において運動神経伝導速度が48 m/sと軽度低下, 感覚神経潜時で3.1 msと軽度遅延を認めた。右脛骨神経・腓骨神経・腓腹神経では, 運動神経伝導速度, F波潜時, 感覚神経潜時に異常を認めなかった。また, 複合筋活動電位の時間的分散や伝導ブロックの所見は認めなかった。針筋電図では, 右上腕二頭筋, 中臀筋, 腓腹筋で安静時自発電位が認められた。随意収縮時には, 被検筋全体に干渉波の低下と多相波の増加が認められた(表1)。以上より, 軸索障害を主体とするポリニューロパシーと考えられた。腓腹神経生検では, 周囲の微小血管には異常を認めず, 縦断面では一部髄鞘がビーズ状になっており, その前後で軸索の途絶が認められた(図1)。これらは, 軸索が第一義的に障害されている変化であった。

経過：入院後の検査により軽度のビタミンB₁₂低下を認めたため, 5-FU中止に加えて1998年11月20日から25日までシアノコバラミンを100 mg/日, 11月26日から12月2日までメコバラミン500 mg隔日投与を行った。5-FU中止後約6週, シアノコバラミ

表1 電気生理学検査

I. 神経伝導検査

	運動神経				感覚神経
	遠位潜時 (ms)	振幅:遠位/近位 (mV)	速度(m/s)	F波最小潜時*	潜時 (ms)
右正中神経	4.1	10/10	48 (50<)	27.3 (21.5~27.5)	3.1 (3.0>)
右脛骨神経	5.9	10/10	53 (43<)	48.5 (38.0~51.6)	
右腓骨神経	6.0	1/0.8	43 (43<)		
右腓腹神経					3.4 (3.4>)

() は標準域

II 針筋電図検査

	安静時**		随意収縮時			
	Fib	P-w	振幅 (mV)	持続時間 (ms)	多相波	干渉波
右上腕二頭筋	—	1	0.2~0.4	6~12	2	2
右中臀筋	1	1	0.4~2.0	4~12	1	2
右前脛骨筋	—	—	0.4~1.5	6~12	2	2~3
右腓腹筋	1	1	0.2~0.4	4~10	0	2

* F波は, 正中神経では手関節部, 脛骨神経では足関節部でそれぞれ電気刺激を行い導出した。

** Fib: fibrillation potential, P-w: positive sharp wave (数字は文献1) による評価スケールを示す)

(a)

(a)

図1 腓腹神経生検 (Luxol-Fast Blue-H&G 染色)

(a)横断面像、(b)縦断面像。縦断面像においてビーズ状の変化(矢印)と、前後の軸索の途絶が認められる。

ン投与後約3週より症状は徐々に軽快した。1999年1月12日の外来受診時には、異常感覚は両下肢末梢のみとなっていた。徒手筋力検査でも(右/左),中臀筋(4/4),大腿四頭筋(5/5),大腿二頭筋(4/4),前脛骨筋(5-/5-),腓腹筋(4/4)と筋力回復を認めた。

考 察

本症例は、感覚障害優位のポリニューロパシーの症状を呈していた。血液検査、脳脊髄液検査、MRI等の画像所見より最も考え得る原因としては、糖尿病性、ビタミンB₁₂欠乏性、薬物性によるものが考えられ、これらを鑑別していくため筋電図検査、神経生検を施行した。糖尿病性ニューロパシーは一般に軸索主体の障害を呈し病理所見においてmicroangiopathyが特徴的な所見である³⁾。本症例においてはこれが認められないことにより否定的と考えられる。次にビタミンB₁₂欠乏による末梢神経障害の鑑別であるが、ビタミンB₁₂は生体内で利用速度が遅く貯蔵量もかなりあり、欠乏状態(血清レベルが150 pg/ml未満に低下すること)が出現するには、内因子欠乏の場合通常3~5年間生理的必要性を保持できるとされている。また末梢神経障害の病理所見については特異的な所見は報告されていないが、主として髄鞘の障害が多くそのため神経伝導速度の遅延などを生じるとされている⁴⁾。さらに末梢神経障害のみを呈するというより、亜急性連合生脊髄変性症が生じるように悪性貧血や脊髄側索・後索の症状に付随して生じることが多いとされている^{5,6)}。本症例においては、振動覚の軽度低下を認めたものの位置覚には異常を認めず、主となる症

状は異常感覚であり血液像を含め悪性貧血を疑わせる所見がないこと、ビタミンB₁₂が欠乏といえるレベルまで低下しておらず手術後まだ2年5カ月であること、また筋電図所見、病理所見において軸索障害であったことよりビタミンB₁₂欠乏が主となる原因とは考えにくい。薬物による末梢神経障害の可能性では、服薬していた薬物の中で今回のような末梢神経障害を呈するものとして5-FU以外の薬剤は神経系の副作用の報告がない。Krestin Rの組成はかわらただけの菌糸であり、免疫賦活剤であるため末梢神経障害の原因とは考えにくい。5-FUによる末梢神経障害は、まだ数例しか報告がないが、一般の薬物中毒と同様に軸索障害を呈すると考えられ、投薬中止後4~5週で症状が軽快したという報告がある⁷⁾。本症例においても、病理所見より軸索障害が主体であること、投薬中止後約6週で症状が軽快していることより末梢神経障害の原因として、5-FUが考えられた。

5-FUは、その誘導体であるカモフルやテガフルとともに神経系の副作用として白質脳症による中枢神経障害が最もよく知られており、末梢神経障害の報告は少ない。しかし、5-FU自体はカモフルやテガフルに比べ脂溶性が低く脳血液関門を通過しにくいいため、中枢神経障害より末梢神経障害が本症例では生じたものと考えられる^{8,9)}。5-FUはその代謝産物がDNAやRNA合成を拮抗的に阻害する代謝阻害剤である。中止後の回復の機序としては、側芽形成による神経再支配だけでなく代謝改善による神経興奮性の回復なども考えられる¹⁰⁾。

以上、胃切除後、2年5カ月間5-FU投与中に末梢

神経障害を呈した1症例を経験した。希少な症例で、従来の報告では電気診断の所見において誘発電位は記録されない、といった程度にとどまっていた。5-FUニューロパシーは、同薬剤投与中患者の機能障害の原因として、ことに筋電図検査を担当するリハビリテーション医が鑑別診断の1つに加える必要があると考えられ、ここに報告した。

稿を終えるに臨み、診断や評価に貴重な御助言をいただいた東海大学医学部神経内科の灰田宗孝先生に感謝の意を表します。

なお、本症例の一部は、第9回日本リハビリテーション医学会関東地方会（1999年2月、東京）において発表した。

文 献

- 1) 千野直一 編：臨床筋電図・電気診断学入門。医学書院，東京，1997
- 2) 出江紳一，石田 暉：悪性腫瘍。最新リハビリテーション医学（米本恭三，石神重信，石田 暉，眞野行生，宮野佐年 編）。医歯薬出版，東京，1999；pp 365-381
- 3) 八木橋操六：糖尿病性神経障害—病理学—。日本臨床増刊号 1997：55：831-836
- 4) 平野浅尾 編：神経病理を学ぶ人のために。第3版。医学書院，東京，1992
- 5) 今磯泰幸，谷脇考恭，山田 猛，吉良潤一，小林卓郎：上肢の感覚障害のみを呈したビタミンB₁₂欠乏性脊髄症の一例。臨床神経学 1997：37：135-137
- 6) Windebank AJ：Peripheral neuropathy. in Polyneuropathy due to Nutritional Deficiency and Alcoholism (ed by Dyck PJ, Thomas PK), 3rd Ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993；pp 1310-1321
- 7) Stein ME, Drumea K, Yarnitsky D, Benny A, Tzuk-Shina T：A rare event of 5-fluorouracil-associated peripheral neuropathy. Am J Oncol (CCT) 1998；21：248-249
- 8) 富山誠彦，馬場正之，奥島敏美，松永宗雄，武部和夫：神経筋伝導ブロックを伴ったテガフル・ウラシル合剤による白質脳症。神経内科 1991：35：78-80
- 9) 長沼睦雄，島 功二，松本昭久，田代邦雄：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 1988：28：1058-1064
- 10) 小川真司，赤星和人，原 行弘，藤原俊之，千野直一：抗癌剤中止後に機能回復が認められた脳血管障害の1例。リハ医学 1999：36：127-130