Vincristineによる視神経障害を来した non-Hodgkinリンパ腫の1例

東京医科歯科大学医学部第一内科

橋本 憲一◇ 赤川志のぶ 高清水一善
田村 厚久 窪田 哲朗 室田 直樹
田ノ上雅彦 桃井 宏直
九段坂病院内科
光永 慶吉

A CASE OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PRESENTING OPTIC NEUROPATHY INDUCED BY VINCRISTINE

Ken-ichi HASHIMOTO, MD, Shinobu AKAGAWA, MD, Ichizen TAKASHIMIZU, MD
Atsuhisa TAMURA, MD, Tetsuroh KUBOTA, MD, Naoki MUROTA, MD
Masahiko TANOU, MD and Hironao MOMOI, MD
The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and
Dental University School of Medicine
Keikichi MITSUNAGA, MD
Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital, Tokyo

概要 Vincristineによる副作用として、末梢神経障害はしばしばみられる。しかし、中枢神経である視神経障害は極めて希れで、本邦では未だ報告をみない。今回、我々は、non-Hodgkinリンパ腫の多薬併用療法中、vincristineによると思われる視神経障害を来した1例を経験したので報告する。症例は43才、男性。昭和56年2月ブドウ膜炎にて発症、次いで、発熱、表在リンパ節腫大を来し、当初、サルコイドーシスとしてprednisoloneを投与され、一時下熱した。昭和57年7月より、再び38～39℃の発熱、表在リンパ節腫大が出現、肝機能障害、胸水、腹水も加わり重症化した。頸部リンパ節生検の再検討によりlymphoepitheloid cellular lymphoma (Lennert's lymphoma)と診断、COPP療法にて下熱し、諸症状の改善をみた。しかし、2クール目施行中に視力障害および末梢神経障害が出現。頭部CT、脳脊髄液、眼底、眼圧、いずれも正常で、視野の暗点拡大と後天性色覚異常あり、vincristineによる球後視神経障害を疑い、投与を中止したところ、次第に眼の自覚症状は改善した。これらの経過から、悪性リンパ腫によるものとは考えられず、vincristineによる視神経障害と診断した。vincristineは主に胆汁より排泄されるとされ、本例においては、肝機能障害により本剤の神経毒性が増強されたものと思われる。

緒 言

Vincristine (以下VCR)はVinca alkaloidsに属する抗腫瘍剤で、近年、白血病や、悪性リンパ腫、さらに固形癌の一部のものに対し、有効な薬物と

して多薬併用療法中に組み込まれ広く用いられている。その主たる副作用は神経障害で、深部反射の消失や知覚異常などの末梢神経障害はしばしばみられる^{1)~3)}。また脳神経も障害され、眼筋麻痺、声帯麻痺なども来すとされる^{1)~4)}。しかし、中枢神経である視神経障害は、非常にまれで、これまで、欧米では散見されるが^{5)~10)}、本邦では未だ報告を

〔昭和58年11月11日受稿〕

本論文の要旨は、第25回日本臨床血液学会総会（昭和58年10月29日）において発表した。

みていない。我々は、non-Hodgkinリンパ腫の治療中、VCRによると思われる視神経障害を来した1例を経験したので、若干の文献的考察を加え、ここに報告する。

症 例

患者： 43才、男性。

主訴： 発熱。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 2才の時、肺炎に罹患。16才の時、痔瘻の手術を受ける。

現病歴： 昭和56年2月、霧視出現。当院眼科にてブドウ膜炎と診断され、ステロイド薬の投与により軽快した。同年11月より、発熱、盗汗、表在リンパ節腫大をみたため、昭和57年1月、当科入院となる。胸部X線像上異常は認めなかつたが、肝および頸部リンパ節生検所見からサルコイドーシスと診断、prednisolone 30mg/dを投与され軽快退院した。しかし、7月より、再び38～39℃の発熱、肝腫大、表在リンパ節腫大が出現したため、8月再入院となる。

入院時現症： 体格中等、意識清明、体温38.1℃、血圧110/70mmHg、脈拍90/分、整、貧血(－)、黄疸(－)、両側顎下、頸部、鎖骨上窩、腋窩、鼠径部に小豆大のリンパ節を軟らかく触知、

胸部異常なし、肝3横指触知、四肢、皮膚および神経系に異常なし。

入院時検査所見： 表1のように、血沈の軽度亢進がある。生化学検査では、軽度の肝機能障害を認め、CRP(4+)、細菌学的検査では、一般菌、結核菌共に陰性であつた。胸部X線像では、縦隔の拡大および左肺門リンパ節腫脹が認められた。肝シンチでは、肝腫大および2個のfocal defectを、腹部CTでは、傍大動脈リンパ節腫大がみられた。全身のガリウムシンチでは、頸部、腋窩、肝、左肺門部に異常集積が認められた。

入院後経過(図1)： 昭和57年7月以降pred-

図1. 臨床経過

表1. 入院時検査所見

ESR	35mm/h	Blood chemistry	Sero-Immunology	Bacteriology
Urinalysis n.p.		T.P. 6.8g/dl	CRP (4+)	sputum, blood & liquor
Stool occult blood(－)		alb. 50.7%	RA (1+)	all negative
Peripheral blood exam.		α_1 -gl. 4.5%	HBsAg (－)	including TB & Fungus
RBC $509 \times 10^4/\text{mm}^3$		α_2 -gl. 8.5%	HBsAb (+)	Chest X-ray film
Ht 44.9%		β -gl. 12.8%	STS (+)	mediastinal widening(+)
Hb 14.9g/dl		γ -gl. 23.3%	TPHA (+)	left hilar LN swelling(+)
Ret 26‰		Creat. 0.7mg/dl	AFP 1.0ng/ml	Liver Scintigram
Plt $20.6 \times 10^4/\text{mm}^3$		U.A. 3.5mg/dl	CEA 2.4ng/ml	hepatosplenomegaly(+)
WBC 9800/mm ³		Na 141mEq/l	IgG 1830mg/dl	two focal defect(+)
Stab 23%		K 4.2mEq/l	IgA 298mg/dl	Abdominal CT
Seg 28%		Ca 8.2mg/dl	IgM 93mg/dl	para-aortic LN swelling(+)
Lym 48%		GOT 40U/l	Lymphocyte Subset	Ga Scintigram
Mo 1%		GPT 128U/l	T cell 96%	bilateral cervix, axilla,
		γ -GTP 256U/l	B cell 1%	left hilum & liver
		LDH 353U/l	Skin Test	abnormal deposits(+)
		Al-P 476U/l	PPD (－)	
		T. Bil 0.8mg/dl	PHA (+)	

nisolone 25mg/d投与にもかかわらず、発熱は持続した。8月中旬には、左肺門リンパ節および肝腫の増大がみられ、肝機能障害は進行、黄疸、胸水、腹水も加わり、全身状態は急速に悪化した。再度、頸部リンパ節を生検したところ、類上皮細胞性肉芽腫の周囲に、核にくびれや、ねじれを有する異常リンパ球の浸潤がみられた。初回入院時のリンパ節生検像再検討の結果も同様で、lymphoepithelioid cellular lymphoma、いわゆる Lennert's lymphomaと診断された。9月20日より、cyclophosphamide 900mg第1、8日目静注、VCR 2mg第1、8日目静注、procarbazine 150 mg/d第1日目より14日間経口、prednisolone 80 mg/d経口によるCOPP療法を開始したところ、下熱し、腫大リンパ節および胸水、腹水の消失、肝腫の縮小、肝機能の改善をみた。ところが2クール目施行中(VCR計6mg投与)より、視野縮小等の視力障害が出現し、ほぼ同時に、指尖のしびれ、遠位筋に優位の筋力低下および深部反射の減弱が出現した。眼科的検索では、両側、特に右眼のマリオット盲点の拡大と後天性色覚異常が認められたが、眼圧および眼底は正常で、脳脊髄液所見および頭部CTでは異常を認めなかつた。これらの所見から、VCRの副作用としての視神経障害を疑い、COPP療法3クール目後半より同薬物を中止したところ、徐々に眼症状および暗点の改善がみられた。図2は、上方が眼症状増悪時の右眼視野で、下方がVCR投与中止3カ月後のものである。拡大していた暗点の縮小が認められる。悪性リンパ腫の完全寛解を得たため、昭和58年3月退院し外来で経過観察中であるが、現在、眼症状は全く消失している。

考 案

本例にみられた暗点の拡大と色覚異常は、眼底および眼圧が正常なことから、うつ血乳頭や緑内障ではなく、球後視神経障害と考えられる。視神経障害は、希れではあるが、悪性リンパ腫の浸潤の際にもみられる¹¹⁾¹²⁾。しかし、本例では、脳脊髄液検査や、頭部CT所見に異常がみられなかつたこと、治療により、悪性リンパ腫による諸症状の改

図2. 右眼視野

3カ月後の視野(下方)では、拡大していた暗点の縮小が認められる。

善がみられたにもかかわらず、むしろ、眼症状は増悪していることなどから、悪性リンパ腫が原因であるとは考えにくい。一方、眼症状の出現時期にはほぼ一致して、VCRによると思われる末梢神経障害が出現していること、また、VCRの投与中止により、眼症状の改善をみていることなどから、VCRによる視神経障害が、最も考え易い。本例ではCOPP療法として、VCR以外の薬物も同時に使用しているが、これまでcyclophosphamideやprocarbazineによる視神経障害の報告はない¹³⁾。前者による視力障害の報告はみられるが、一過性であり、傷害部位も不明である¹⁴⁾。本例でみられた視神経障害は、やはり、基本的に神経毒性物質とされるVCRによるものと考えられる。

VCRによる視神経障害は、これまで欧米で7例、皮質盲を含めると10例の報告がみられるが、本邦では未だ報告なく、極めて希れなものと考え

表2. VCRによる視神経障害（皮質盲を含む）の報告

報告者	年	症例	疾患	化学療法	頭部放射線照射	視力障害出現までのVCR総量	VCRによる他の副作用	転帰
Sanderson PA ⁵⁾	1976	36才男	Hodgkin病	MOPP	—	48mg	末梢神経障害	失明
Fishman ML ⁶⁾	1976	20才女 2.5才女	ALL ALL	POMP, AraC髄注 POMP, AraC髄注	+	18mg/m ² 22mg/m ²	記載なし 記載なし	失明 失明
Norton SW ⁷⁾	1979	7才女 6才女	ALL ALL	VCR, 6MP, MTX VCR, 6MP, MTX	— —	? ?	記載なし 記載なし	回復 回復
Awidi AS ⁸⁾	1980	18才男	悪性リンパ腫	COP	—	10mg	なし	失明
Byrd RL ⁹⁾	1981	7才男	悪性リンパ腫	COP	—	2 mg/m ²	痙攣, イレウス 深部反射低下	回復
		3才男	横紋筋肉腫	Actinomycin D, VCR	—	5.4mg/m ²	発熱, イレウス SIADH 末梢神経障害	回復
		11才女	悪性リンパ腫	MTX, Lasp, VCR, PSL	—	3 mg/m ²	顎痛, 深部反射 低下, 痙攣	回復
Shurin SB ¹⁰⁾	1982	15才女	髄芽細胞腫	VCR, CCNU, PSL	+	18mg	発熱, 末梢神経 障害, 意識障害	回復
著者ら	1983	43才男	悪性リンパ腫	COPP	—	6 mg	末梢神経障害	回復

る。本例を含め、これまでの報告例をまとめたものが表2である。視神経障害の程度は、視野の縮小や色覚異常から失明に至るまでさまざまであるが、全例、VCRを含む多薬併用療法中に発症している。頭部放射線照射を受けたものが3例みられる。視神経障害出現までのVCR総投与量は、2mg/m²の少量から約50mgまで、広範囲にわたっているが、少量で発症しているものが比較的多い。約半数の例で、視神経障害出現時、VCRによる他の何らかの副作用がみられているが、初発症状として出現しているものもある⁸⁾。視神経障害の予後として、VCRの投与を中止した8例中7例で回復がみられている一方、失明に至ったものが4例あり、このうち3例では、基礎疾患による病変が疑われ、放射線療法やVCRを含む化学療法がさらに追加されている。

病理学的に検索されたSandersonら⁵⁾、Fishmanら⁶⁾の例では、黄斑部の神経節細胞の消失や、視神経の脱髄化、軸索変性などがみられているが、これらの所見は、VCRによる末梢神経障害時にみられるものと同様である。この機序としてShelanskiら¹⁵⁾はmicrotubulesの破壊とneurofilamentsの増生がaxoplasmic flowに障害を与え、軸索膜の機能障害を来すためであると推定している。

一般に、VCRの神経障害はdose-dependentとされるが^{11)~13)}、少量で出現をみたという報告もあり¹⁶⁾¹⁷⁾、これらでは、VCRに対する個体の感受性が高いためによると考えられている。視神経障害は比較的少量のVCR投与で出現しており、その発症には、やはり、個体の感受性が強く影響するものと思われる。また放射線照射は、照射線量が多ければ、そのみで、網膜や視神経の萎縮を引き起こすとされる¹⁸⁾。しかし、照射線量が少なくても、血管の内皮細胞を傷害するため、VCRのblood-brain barrierの通過を容易にさせると考えられる¹⁹⁾。したがって、頭部の放射線療法を併用する場合は、その効果が期待できる反面、VCRの毒性も強く出現する可能性があり注意が必要と思われる。本例はVCR投与時、悪性リンパ腫の肝内浸潤により著明な肝内胆汁うつ滞性黄疸を呈していた。VCRは肝臓で代謝され、胆汁中に排泄されるため¹⁾、本例では、VCRが血中に長時間、高濃度に残存し、少量のVCRで視神経障害を含む種々の副作用出現に至ったものと考ええる。

視神経障害の予後は良好で、これまでの報告をみても、早期にVCRの投与を中止したものでは、ほとんどの例で視力の回復が得られている。このことは他のVCRの神経障害と同様、視神経障害は

基本的には可逆性と考えられる。悪性腫瘍の治療中に視神経障害が出現した時、臨床経過や諸検査などから、腫瘍による視神経障害が否定的である場合には、希れではあるが、VCRによる視神経障害を考慮することが必要と思われる。

結 語

VCRによると思われる視神経障害を来した non-Hodgkin リンパ腫の 1 例を報告した。これまでの欧米の報告例では失明に至った例がある一方、早期に投与中止されたものでは、本例と同様、ほとんどの例が回復している。したがって、悪性腫瘍の治療中、視神経障害をみた場合、希れではあるが、VCRによる視神経障害も念頭におく必要がある。本例のごとき肝機能障害時のVCR投与は、副作用が特に出現し易く、十分注意すべきと思われる。

謝辞 最後に、本学眼科、西山文子先生の御教示に感謝致します。

文 献

- 1) Sandler SG, et al: Vincristine-induced neuropathy. *Neurology* 19: 367, 1969.
- 2) Rosenthal S and Kaufman S: Vincristine neurotoxicity. *Ann Intern Med* 80: 733, 1974.
- 3) Weiss HD, et al: Neurotoxicity of commonly used anti-neoplastic agents. Second of two parts. *New Engl J Med* 291: 127, 1974.
- 4) Albert DM, et al: Ocular complications of vincristine therapy. *Arch Ophthal* 78: 709, 1967.
- 5) Sanderson PA, et al: Optic neuropathy presumably caused by vincristine therapy. *Amer J Ophthalmol* 81: 146, 1976.
- 6) Fishman ML, et al: Optic atrophy following prophylactic chemotherapy and cranial radiation for acute lymphocytic leukemia. *Amer J Ophthalmol* 82: 571, 1976.
- 7) Norton SW and Stockman JA: Unilateral optic neuropathy following vincristine chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16: 190, 1979.
- 8) Awidi AS: Blindness and vincristine. *Ann Intern Med* 93: 781, 1980.
- 9) Byrd RL, et al: Transient cortical blindness secondary to vincristine therapy in childhood malignancies. *Cancer* 47: 37, 1981.
- 10) Shurin SB, et al: Optic atrophy induced by vincristine. *Pediatrics* 70: 288, 1982.
- 11) 高橋俊博, 諫山義正: 悪性リンパ腫による視神経、視交叉、クモ膜障害の病理. *眼紀* 31: 1118, 1980.
- 12) Qualman SJ, et al: Intraocular lymphomas. *Cancer* 52: 878, 1983.
- 13) Vize M and Oster MW: Ocular side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 49: 1999, 1982.
- 14) Kende G, et al: Blurring of vision. A previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer* 44: 69, 1979.
- 15) Shelanski ML and Wisniewski H: Neurofibrillary degeneration: Induced by vincristine therapy. *Arch Neurol* 20: 199, 1969.
- 16) Johnson FL, et al: Seizures associated with vincristine sulfate therapy. *J Pediatr* 82: 699, 1973.
- 17) O'Callaghan MJ and Ekert H: Vincristine toxicity unrelated to dose. *Arch Dis Child* 51: 289, 1976.
- 18) Shukovsky LJ and Fletcher GH: Retinal and optic nerve complications in a high dose irradiation technique of ethmoid sinus and nasal cavity. *Radiology* 104: 629, 1972.
- 19) Schettler T and Shealy CN: Experimental selective alteration of blood-brain barrier by X-irradiation. *J Neurosurg* 32: 89, 1970.