

Carmofur による白質脳症の1例

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科学教室 (主任: 丸山勝一教授)

シラ タ	アキ コ	タケウチ	メグミ	コバヤシ	イツロウ
白田	明子	・竹内	恵	・小林	逸郎
タケミヤ	トシ コ	マルヤマ	シヨウイチ		
竹宮	敏子	・丸山	勝一		

(受付 平成元年2月3日)

A Case of Carmofur Induced Leukoencephalopathy

Akiko SHIRATA, Megumi TAKEUCHI, Itsuro KOBAYASHI,
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMADepartment of Neurology (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA), Neurological Institute,
Tokyo Women's Medical College

The patient was a 44-year-old woman, who had been administered 600 mg/day carmofur after the operation of rectum carcinoma. About five months later, she developed ataxic gait and abnormal psychological behavior. Side effects of carmofur was suspected and its administration was discontinued. In spite of the discontinuation of the drug, her psychosis and consciousness disturbance still worsened, and she was transferred to our hospital. On admission, she was confused. Neurological findings were right Horner's syndrome and bilateral pyramidal tract signs. Brain CT revealed diffuse hypodensity of the white matter. Brain MRI showed diffuse low signal of front-parietal region on T1 weighted image and indicated high signal on T2 weighted image. On EEG examination, photomyoclonic response was induced by intermittent 9 and 12Hz photic stimulation. After three weeks of carmofur discontinuation, her neurological symptoms gradually improved. At this point EEG and brain CT findings revealed no abnormality, while MRI still showed abnormal signals of less degree. With improvement of the consciousness, it was noticed that the patient developed the dysesthesia and numbness over the distal part of all extremities. Peripheral neuropathy and myopathy were indicated by electromyogram and muscle biopsy.

Since there was no previous report on similar findings, we presented a case of carmofur leukoencephalopathy associated with extracerebral neurological disorders with MRI follow-up study.

緒 言

Carmofur (1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil; HCFU) は5-fluorouracil (5-FU) の masked compound 型経口抗癌剤で、大腸癌、乳癌、胃癌などに広く用いられている。本剤の中枢神経系の副作用は少ないとされ発病率は0.11%と報告されている¹⁾。しかし1982年大越ら²⁾の報告以来、重篤な白質脳症状が次々と報告されるようになり^{3)~27)}、本剤の中枢神経系に対する副作用が注目されるようになった。今回我々は、Horner 徴候、末梢神経、

筋障害などを伴い、脳波で photomyoclonic response を認めた carmofur 脳症の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例: 44歳女性, 事務員。

主訴: 意識障害。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 29歳交通事故にて鞭打ち症。現病歴: 1988年1月28日直腸癌の診断で某院にて低位前方切除術を施行し、術後 carumofur 600mg/日が投

与された。6月中旬頃より倦怠感を覚え、6月下旬より歩行時のふらつきが出現。職場では計算間違いが多くなり、家族に頭がおかしくなったと電話した。7月1日には失禁した便を流しに捨てるなどの異常行動が出現。また、電車のキップの買い方がわからないなどの痴呆様症状も出現したため、7月4日某院受診し同日入院。Carmofur 副作用が疑われ投与を中止したが、起立歩行は不能、発語、自発運動はほとんどなくなり、痴呆様症状も増悪したため、7月13日当院精神科入院。7月19日当科に転科した。

入院時現症：身長157cm、体重57kg、血圧120/58mmHg、脈拍70/分、整、体温36.5℃、腹部に手術創を認める以外、一般理学的に異常所見を認めない。

神経学的所見：意識は3-3-9度方式でI-3、失見当識、記銘力低下、情動失禁を認め、脳神経系では、右 Horner 徴候をみとめた。運動系では明らかな麻痺は認めなかった。深部腱反射は亢進し、両側病的反射を認めた。感覚系・小脳系は検査不能であった。自律神経系では術後より尿便失禁を認めていた。

入院時検査所見：血算では、白血球数10,600/mm³と増多し、赤血球数366万/mm³、Hb 11.3g/dl、Ht 33.6%と軽度の貧血を認めた。血清生化学検査ではGOT 66mU/dl、GPT 39mU/dlと軽度の肝機能異常を認め、CRP は9.7mg/dl と上昇していた。

神経学的検査所見：髄液検査は細胞数2/3 (L : N = 2 : 0)、蛋白30mg/dl、糖79mg/dl と異常は認めず、myelin basic protein、oligoclonal band は陰性であった。血清、髄液ともウイルス抗体価は有意な上昇を認めなかった。電気生理学的検査で末梢神経伝動速度は運動、感覚ともに正常。筋電図では high amplitude, polyphasic neuromuscular unit が見られ、神経原性変化を認めた。脳波では9~10c/sの α 波が基礎波をなし、6~7c/sの θ 波が右側優位に混在し、また9および12Hzの光刺激で photomyoclonic response を認めた(図1)。頭部CTでは両側の大脳皮質の軽度のびまん性低吸収域が認められ、enhancement 効果は

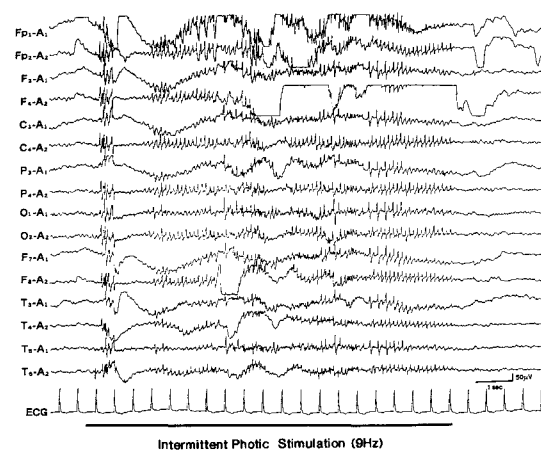
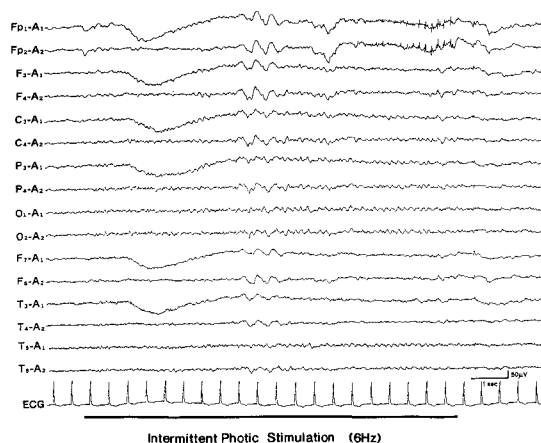


図1 入院時脳波

光刺激時(上6Hz, 下9Hz), photomyoclonic response を認める。

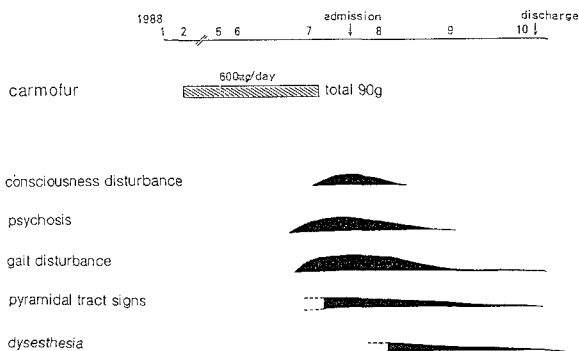


図2 臨床経過

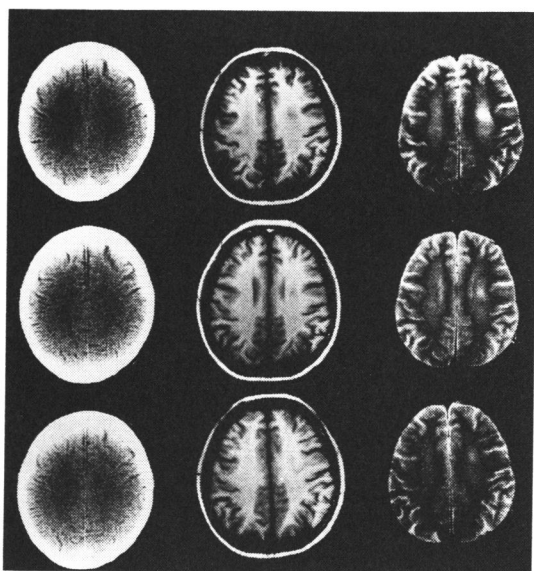


写真1 頭部CT, MRI

左：単純頭部CT(上段7月21日, 中段8月5日, 下段9月20日), 中央：MRIT1, 右：MRIT2強調画像(上段7月26日, 中段8月25日, 下段10月3日)。

認められなかった。頭部MRIでは両側の前頭頭頂部にびまん性にT1強調画像で低信号域, T2強調画像で高信号域を認め, 特に右前頭・頭頂部で強く認められた(写真1)。薬物点眼検査では, 5%コカイン点眼による散瞳の消失, 1.25%エピネフリン点眼での過敏性散瞳を認め(写真2)。交感神経系の節後性障害が示唆された。左腓骨筋生検ではHE染色で筋線維径の大小不同を認め, 円形化したring fiberを散在性に認めた(写真3)。NHDH-TR染色では小角化線維でのミトコンドリア酵素の濃縮現象を認めた。Myosin ATPase染色ではtype II fiber atrophyを認めた。左腓腹神経生検では, 有髄神経線維密度は $12,457/\text{mm}^3$ であり, 減少はみられなかった。またときほぐし法では明らかな異常は認められなかった(写真4)。

入院後経過(表1)：当科転科後3日目頃より応答は比較的良好となったが, 意識障害の改善に

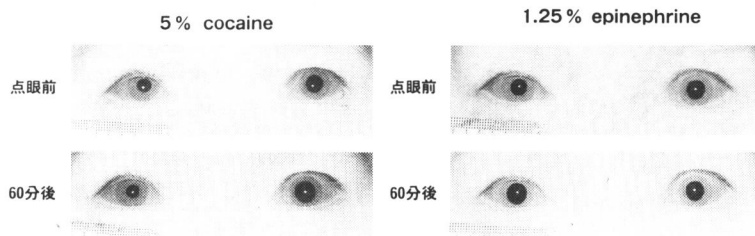


写真2 薬物点眼前後の赤外線瞳孔写真

左：cocaine点眼による散瞳の消失を認める。右：epinephrine点眼による過敏性反応を認める。

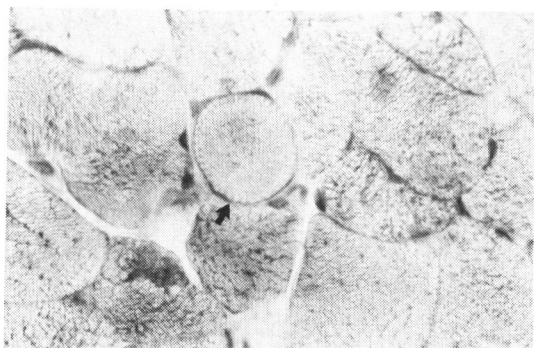


写真3 左腓骨筋(PAS染色, $\times 400$)

Ring fiber(矢印)を認める。

伴って下肢のしびれ感, 四肢末梢の感覚低下を自覚するようになった。歩行障害は徐々に回復し, 転科後3週間より自力歩行可能となった。失見当識, 計算力低下, 錐体路症状も徐々に改善し, 転科約1カ月後にはほとんど日常生活に不自由のない状態まで回復した。Horner徴候, 下肢の感覚障害は改善傾向は認められたものの退院時においても完全には消失するにいたらなかった。また脳波, CT, MRI所見は, 8月10日の脳波では11~12c/sの α 波が主体で7~8c/sの θ 波が少量認められたが, 入院時に認められた photomyoclonic re-

表1 カルモフル脳症の臨床像（文献例33例）

性 別	男 9 例 女 24 例	初発症状	歩行障害	22例
年 齢	22—76歳		精神症状	13
基礎疾患	乳癌	臨床症状	構音障害	12
	大腸癌		書字障害	2
	肝癌		尿失禁	2
	胃癌		手足のしびれ	2
	卵巣癌		運動失調	26例
	子宮癌		精神症状	24
	甲状腺癌		意識障害	21
	転移性大網癌		構音障害	17
1日投与量	300—1000mg (600mg)	転帰	錐体路症状	12
総投与量	20—260g		死亡	8例
発症までの期間	16—307日		未回復	5
検査所見	脳波 CT		回復	20
			徐波化 びまん性低吸収域	

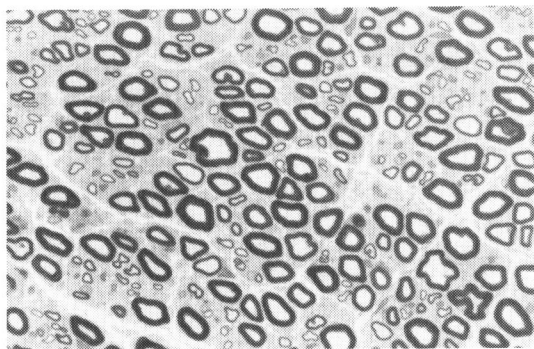


写真4 左腓腹神経（エボン包埋トルイジンブルー染色，×400）

有髄神経密度の低下はみられない。

sponseは認められなかった。9月27日の脳波では11c/sの α 波が後頭部優位に認められほぼ正常となった。頭部CT検査では、7月21日に認められた両側大脳白質の軽度のびまん性低吸収域は8月5日には消失し正常となった(写真1)。頭部MRI検査では、8月25日には入院時同様T1強調画像での低信号域、T2強調画像での高信号域が両側の前頭頭頂部にびまん性に見られ、右前頭頭頂部で特に強く認められたが、異常信号域の強さは前回に比べ減少しており、10月3日の頭部MRIでは同部位の病変の異常信号の強さはさらに減少した(写真1)。

考 察

本例はcarmofur服用中亜急性に歩行時ふらつきおよび意識障害が進行し、休業後も症状が増悪し脳波異常および頭部CT上大脳白質のびまん性低吸収域を認めたが、その後症状の改善を認めた一症例である。臨床症状およびCT所見から転移性脳腫瘍、leukodystrophy、進行性多巣性白質脳症、ウイルス性脳炎、CO中毒、トリエチル鉛中毒が鑑別診断にあげられるが、臨床経過、検査所見、既往歴より否定的であり、carmofurによる白質脳症と考えられた。Carmofurは1981年に本邦で開発された5FUのmasked compoundであり、1982年大越ら²⁾によりcarmofur脳症が報告されて以来、現在までに約40例の報告がある。症状の記載されている文献例33例^{3)~27)}についてのまとめを表1に示した。発症年齢は22歳から76歳で、性別では女性24例、男性9例で女性に多かった。1日投与量は300mg~1,000mgの報告があったが、600mgの例が最も多かった。総投与量は20~260g、投薬開始から発症までの期間は16~307日と症例ごとにばらつきが多かった。初発症状では歩行障害が最も多く次いで痴呆、健忘などの精神症状、構音障害となっている。経過中に出現した症状では歩行時ふらつきなどの運動失調が79%、記憶力低下、見当識障害、無関心などの痴呆症状が73%にみられた。意識障害は昏睡、無動性無言症など

表2 カルモフル脳症のCT, MRI 所見

報告者 (年)	鈴木ら (1987)	関ら (1988)	本例 (1988)
年齢・性	48・女	52・女	44・女
基礎疾患	転移性大網膜	直腸癌	直腸癌
総投与量	54 g	90 g	90 g
投薬期間	20日	6 カ月	6 カ月
CT 所見	びまん性 low density	正 常	びまん性 low density
MRI 所見	T1	記載なし	右前頭・頭頂部 low intensity
	T2	側脳室周囲 high intensity	右前頭・頭頂部 high intensity

の高度なものから傾眠などの軽度なものまで含め64%に認められた。構音障害、錐体路症状もかなりの頻度に認められた。脳波では徐波化が多く見られるが、杉山ら²³⁾は前頭部における spindle の周期的出現を報告している。しかし本例で認められた photomyoclonic response の報告は過去の報告でみられていない。頭部CTでは、大脳白質のびまん性低吸収域の出現が多く見られた。MRI 所見は現在までに2例²⁴⁾²⁵⁾報告されており、T1強調画像で大脳白質の均一なびまん性低吸収域、T2強調画像では高信号域として描出されるといわれている。本例でも同様の所見を認めたが右前頭頭頂部の変化がより著明であった(写真1)。Carmofur 脳症におけるMRIの経時的変化を示した報告は過去見られないが、本例においては臨床症状の改善に伴ってMRI所見の改善を認め、CTではMRIより早く所見が改善しており、MRIの方がより鋭敏に病的所見を検出し初期診断と経過観察に適していると考えられる(表2)。

さらに本例では白質脳症以外に右 Horner 徴候、末梢神経、筋障害を認めたが過去に同様の多彩な症状の報告はみられなかった。四肢のしびれについては、過去の報告²⁶⁾²⁷⁾ではcarmofur服用中の約10%に認められているが、本例でも下肢のしびれ感が認められ、筋生検、筋電図の結果より末梢神経障害が示唆され、本例の Horner 徴候も末梢神経障害の一症状である可能性もある。またcarmofurによる Horner 徴候についても文献上報告がみられないが、長沼ら²⁸⁾により5FU誘導体

表3 5FU 誘導体による神経症状

報告者(年)	長沼ら(1988)	本例(1988)
年齢・性	69歳・男	44歳・女
基礎疾患	肺癌	直腸癌
総投与量	carmofur 10g tegafur 136g	carmofur 90g
自律神経症状	起立性低血圧 神経因性膀胱 瞳孔異常	Horner 徴候
中枢神経症状	構音障害 運動失調 上肢固縮	精神症状 歩行障害 錐体路症状
末梢神経障害	+	+
筋障害	—	+

である tegafur 服用中に多彩な自律神経症状および白質脳症を呈した例が報告され、瞳孔検査により交感神経系の節後性障害が示唆されている(表2)。その他本例では、筋生検で神経原性変化に加えて ring fiber, type II fiber atrophy を認めたことが特徴的であった。Ring fiber は myopathy, 特に myotonic dystrophy においてよく見られる所見であるが、chronic myopathy, spinal muscular atrophy, リウマチなどで認められることもあって²⁹⁾非特異的所見と考えられた。本症における病的意義は不明であった。また type II fiber atrophy は、長期臥床に伴って生じたとも考えられる。

Carmofur 白質脳症の発症要因として、carmofur が脂溶性であるため脳における蓄積の高いことがあげられている。しかしcarmofurがなぜ大脳白質を選択的に障害するかについての機序は不明である。本症は現時点では脳症発症要因が不明で発症の予見が不可能であり、ひとたび発症すると有効な治療法はない。従ってcarmofur服用者において歩行時のふらつき、構語障害、精神症状など初期症状の徴候がみられたら直ちに投薬を中止し脳波、MRI検査を施行して早期診断に務めることが重要と考えられる。

結 語

1. Horner 徴候、末梢神経、筋障害など多彩な神経症状を伴い、脳波で photomyoclonic response を認めたcarmofur脳症の1例を報告した。

2. MRI を経時的に施行し、臨床症状とともに MRI 所見の改善を認めた。

3. Carmofur 脳症の早期診断の重要性を強調した。

本論文の要旨は第379回日本内科学会関東地方会（昭和63年12月10日於東京）で発表した。

文 献

- 1) 厚生省薬務局安全課：カルモフルによる精神神経症状（その2），医薬品副作用情報 78：3-5，1986
- 2) 大越教夫，金沢一郎，中西孝雄ほか：抗癌剤カルモフルによると思われる中枢神経症状を呈した1例，臨床神経 23：92，1983
- 3) 大西洋司，小池亮子，鈴木昭治ほか：Carmofur による白質脳症の1例，神経内科 22：40-45，1985
- 4) 高野映子，長嶋和郎，梶村春彦ほか：5FU 系抗癌剤によるびまん性白質脳症，医学のあゆみ 133：391-392，1985
- 5) 好永順二，森岡壮充，山田了士ほか：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
- 6) 安江正治，高橋 宏，清水弘之ほか：5FU 誘導体起因すると思われる toxic encephalopathy の1例，神経病理 5：300，1984
- 7) 大越教夫，金沢一郎，中西高雄ほか：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
- 8) 高木 誠，星野晴彦，高木康行ほか：Carmofur leukoencephalopathy の疑われる1例（抄），臨床神経 26：311，1986
- 9) 高橋晴美ほか：カルモフルによるびまん性壊死性白質脳症の1例検例（抄），臨床神経 27：670，1987
- 10) 鎌田裕之，村上 章，宮川 昇ほか：HCFU による白質脳症の1例，癌の臨床 34：783-786，1988
- 11) 金丸和富，幸原伸夫，葛原茂樹ほか：抗癌剤 carmofur による白質脳症の1例，内科 59：135-140，1987
- 12) 村松俊哉，宮川弘一，渡辺 象ほか：カルモフルによる白質脳症の1例，東邦医学会誌 34：569-572，1988
- 13) 古谷明子，矢野雄三，城山はるみほか：Carmofur による白質脳症の1例検例，臨床神経 27：1430-1440，1988
- 14) 白石公彦，久保保彦，真島康雄ほか：1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) 経口投与による肝細胞癌の治療，癌と化学療法 11：2348-2355，1984
- 15) 三井製薬株式会社：カルモフルによる副作用，資料 No 2，1984
- 16) 三井製薬工業株式会社：HCFU 使用要領，（改訂第3版），pp1-30，1985
- 17) 仲田充雄，宇佐神正海，富岡 昌ほか：HCFU (1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil) による重篤な副作用を来した1症例，日耳鼻会誌 86：1519-1520，1983
- 18) 古谷明子，四茂野はるみ，矢野雄三ほか：カルモフル脳症の1例検例（抄），神経病理 6：160，1985
- 19) 福田和人，木村あをい，前田佑一ほか：臨床症状の著名な改善をみた Carmofur による中毒性脳症の1例，（抄），臨床神経 28：1094，1988
- 20) 宮越重三郎，松井孝道，内湯雅信ほか：Carmofur，Tegafur による精神神経症状を呈した3例，臨床神経 25：855，1987
- 21) 田村英二，多田宣明，水谷智彦ほか：投与中止により軽快したカルモフル白質脳症の2例，神経内科治療 3：368，1986
- 22) Kuzuhara S, Ohoshi N, Kanemaru K et al: Subacute leukoencephalopathy induced by carmofur, a 5-fluorouracil derivative. J Neurol 234：365-370，1987
- 23) 杉山 一，堤 邦彦，小口 徹ほか：前頭部に spindle の周期的出現をみたカルモフル脳症の1例，臨床脳波 28：350-352，1987
- 24) 鈴木秀一，東 邦彦，青木信平ほか：カルモフル白質脳症の1例—CT および MRI 所見—，臨床脳波 27：670，1987
- 25) 関 晴郎，檜野正俊，野村 宏ほか：Carmofur による白質脳症の1例，臨床神経 28：834，1988
- 26) 葛原茂樹：カルモフル，神経内科 26：123-130，1987
- 27) 持尾聰一郎，栗田 正，服部 進ほか：抗腫瘍薬による脳症—methotrexate および carmofur による白質脳症，神経内科治療 4：379-385，1987
- 28) 長沼睦雄，島 功二，松本昭久ほか：抗癌剤 tegafur を服用中に自律神経症状および白質脳症を呈した1例，臨床神経 28：1058-1064，1988
- 29) Dubowitz V, Brooke MH: Muscle Biopsy a Modern Approach. p95, WB Saunders, London (1973)