

症 例 報 告

Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法中に発症した 5-FU 関連急性脳症の 1 例

野 村 朋 壽 勝 又 健 次 榎 本 正 統
石 崎 哲 央 壽 美 哲 生 粕 谷 和 彦
土 田 明 彦

東京医科大学 消化器・小児外科学分野

【要旨】 Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法直後に発語障害を初発症状とした 5-FU 関連急性脳症の 1 例を経験したので報告する。症例は 52 歳、男性。2008 年 10 月に進行下部直腸癌と診断し、低位前方切除、回腸瘻造設術を施行した。病理組織学的所見は pT3, N3, H0, P1, M0 stageIV で、術後補助化学療法として FOLFOX12 クール施行後、回腸瘻閉鎖術を行った。2009 年 9 月に骨盤内再発を認め、Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法を導入した。投与終了 9 時間後に発語障害を認めた。意識清明、歩行可能で、vital signs に異常は認めなかった。頭部 CT は異常を認めず、MRI で両側白質深部に拡散強調画像で高信号を認めた。翌日には発語障害の増悪、左顔面神経麻痺、傾眠傾向を認めため、副腎皮質ホルモンによるパルス療法を行った。治療開始 6 時間後には臨床症状は改善していた。本症例は病態、中枢神経症状、MRI より 5-FU による急性脳症と考えられた。

はじめに

大腸癌化学療法はイリノテカン、オキサリプラチンを併用した化学療法により飛躍的に進歩している^{1,2)}。近年、血管新生阻害剤や抗 EGFR 抗体薬などの分子標的薬の開発もあり、さらなる治療成績の向上が認められている^{3,4)}。一方、化学療法を行う際の副作用の予防としての支持療法も工夫され、外来化学療法が積極的に行われているが、今までに経験のない有害事象を経験することもある⁵⁾。そのうち中枢神経合併症は頻度としては稀であるが重篤な結果に至ることもあり、その診断および治療に関して十分に習熟しておく必要がある。特に大腸癌の化学療法は 5-FU 系抗癌剤が併用されるレジメンが多

く carmofur に代表される白質脳症⁶⁾ など 5-FU による脳症が発生しうることを常に念頭に置く必要がある。また Bevacizumab などの血管新生阻害剤を併用する場合は、中枢神経症状が頭痛、痙攣、視野障害、意識障害を特徴とする Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (以下を RPLS と略す) によるものか、5-FU 脳症によるものなのかを鑑別診断する必要がある⁷⁾。両者は早期に迅速な対応を行うことで病態改善が期待できる疾患であるとされ⁸⁾、的確に診断することが望ましい。今回我々は、当院で直腸癌局所再発に対して Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法を導入直後に発語障害を初発症状とした急性脳症を認め、完全寛解した 1 例を経験したので報告する。

平成 29 年 1 月 10 日受付 平成 29 年 5 月 18 日受理

キーワード：5-FU、急性脳症、Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法、発語障害

(別冊請求先：〒192-0046 東京都八王子市明神町 4-8-1 仁和会総合病院 野村朋壽)

Tel : 042-644-3711 Fax : 042-646-2556

症 例

患者: 52歳、男性

主訴: 発語障害

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 兄が直腸癌

現病歴: 2008年10月に下部直腸癌の診断で紹介される。同月、低位前方切除および回腸瘻造設術を行った。病理組織学的所見で adenocarcinoma tub2+por2 pT3, N3, H0, P1, M0 stage IV であったため FOLFOX 療法を12クール行った後、2009年6月に回腸瘻閉鎖術を行った。FOLFOX による grade 3 以上の有害事象を認めず終了した。経過中骨盤内局所再発を認めたため9月に化学療法導入目的に入院した。翌日に Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法を行い、第4病日に退院した。同日21時頃より発語障害(構音障害)が発生し、翌日自立歩行にて外来受診した。

入院時現症: PS2。身長168cm、体重64kg。体温36.7°C、血圧136/78mmHg、脈拍72回/分・整。発語障害を認めるが意識レベルは清明であった。瞳孔は左右3.5mm、対光反射は正常、錐体路障害は認めなかった。

入院時検査所見: WBC 5,200/μl、Hb 12.3g/dl、Plt 27.4×10⁴/μl、AST 12IU/L、ALT 11IU/L、TP 6.6g/dl、BUN 22.6mg/dl、Cr 0.96mg/dl、CRP <0.3mg/dl、CEA 2.4ng/ml で異常値は認めなかった。髄液検査は比重1.005、pH 8.4、細胞数<1/μl、単核球100.0%、糖64mg/dl、総蛋白24mg/dl、β2マイクログロブリン0.57mg/dl、CEA<0.2ng/dl でpHがやや高く、β2マイクログロブリンの低下を認めた。細菌培養は陰性であった。

頭部CTでは脳室拡大、出血、転移などの異常は認めなかった (Fig. 1)。頭部MRIにて両側大脳深部白質に拡散強調画像で高信号を認め、T2強調像ではごく淡い高信号として描出された (Fig. 2)。

入院後経過: 午後には発語障害は改善したため、経過観察となった。翌日午前には傾眠傾向、左顔面神経麻痺 (MRI (Fig. 2) より右大脳白質病変) および完全な発語障害を認めた。経過およびMRI検査所見より5-FUによる急性脳症と考えられ、同日よりパルス療法としてソルメドロール1,000mgを3日間投与した。治療開始し、6時間後には発語障害は改善した、意識障害、左顔面神経麻痺も同時期に改善していった、以後プレドニン60mgを7日間、

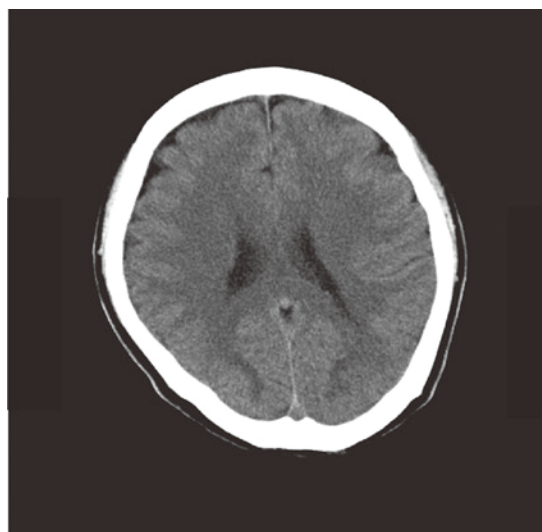


Fig. 1 Plain head CT scan
Head CT revealed no cerebral enlargement, bleeding, or displacement.

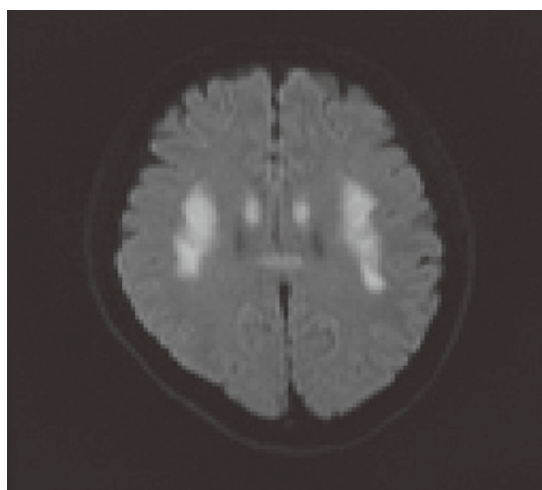


Fig. 2 Head MRI
Head MRI revealed bilateral regions of low diffusion in deep white matter. T2 weighted image showed regions as low intensity but high signal areas.

40mgを7日間と漸減し投与した。この間血圧の異常は認めず降圧療法は一切行わなかった。第4病日に行った脳血流シンチでは左右前頭葉、側頭葉、頭頂葉また左小脳半球への軽度の集積低下を認めた (Fig. 3)。第14病日に行ったMRIでは両深部白質の高信号も消失した (Fig. 4)。化学療法の継続は断念し骨盤内に放射線治療を開始し、第20病日に退院した。

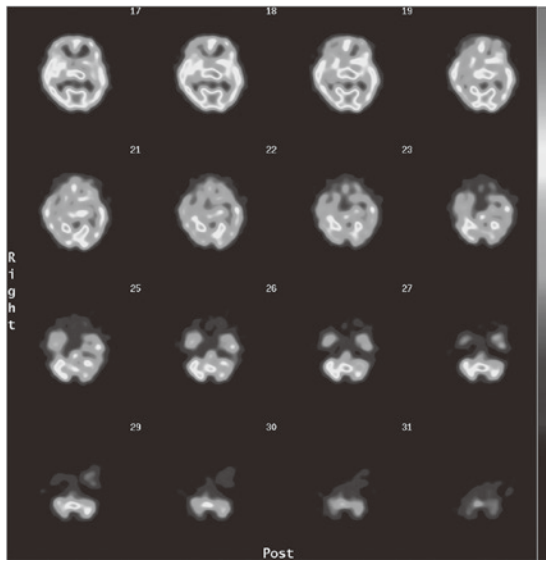


Fig. 3 Cerebral blood flow scintigraphy
Cerebral blood flow scintigraphy showed mildly reduced collection of blood within bilateral frontal, temporal, and parietal lobes, and in left cerebellar hemisphere.

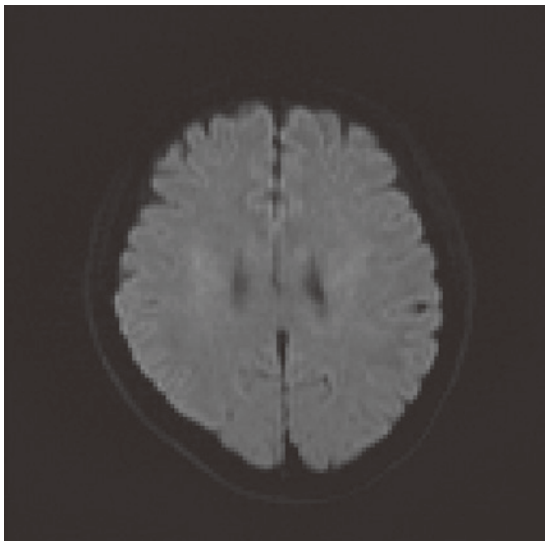


Fig. 4 Head MRI
Bilateral high signal areas in deep white matter were absent in MRI image obtained at 13 days after onset.

考 察

化学療法中の中枢神経合併症は頻度としては稀であるが重篤な結果に至るものもある。代表的なものとしてフッ化ピリミジン系抗癌剤、特に Carmofur による白質脳症や報告は少ないものの急性脳症も⁹⁾報告され、鑑別診断として念頭におかなければいけない。RPLS は頭痛、痙攣、視野障害、意識障害を特徴とする中枢神経系合併症であり、化学療法や膠

原病など様々な要因でおこる⁵⁾。特に化学療法の際に発生する RPLS は早期に迅速な対応を行うことで、病態改善が期待できる疾患であるとされる⁸⁾。RPLS の発症要因には高血圧、血液疾患、膠原病などの基礎疾患に関連したものもあるが、免疫抑制剤や抗癌剤など薬剤関連のものが報告されている。特に抗癌剤に関しては殺細胞性抗悪性腫瘍薬や造血因子、最近では Bevacizumab や sorafenib など血管新生阻害薬など新しく開発された分子標的治療薬による悪性腫瘍での RPLS の発症報告が増加している^{10,11,14)}。

今回我々は、当院で直腸癌局所再発に対して Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法を導入直後に発語障害を初症状とした症例を経験した。Bevacizumab による RPLS の発症報告が増加していることと、補助療法として FOLFOX を行い大きな有害事象を認めていなかったことから Bevacizumab による RPLS をまず疑った。RPLS は Hinchey らによって提唱された疾患概念で歩行時のふらつきを初発症状とし、頭痛、痙攣、視覚障害、意識障害、血圧の急激な上昇などを臨床的に主症状とし、画像上脳浮腫と思われる病変が脳白質に左右対称に認められ、病態が可逆的に消失するとされている⁷⁾。化学療法による RPLS の発生機序は脳血流閥門に対する影響や高血圧から来る自己調整能の破綻や血管攣縮などが推測されている¹²⁾。特に大脳半球後部に病変が発生しやすい原因として椎骨脳底動脈系は交感神経系支配が弱く、自己調整能が破綻しやすいと推測されている。RPLS の多くの症例では急激な血圧上昇を認めるが、本症例では血圧はほぼ正常の範囲であった。本症例は初発症状として、発語障害で発症し、顔面神経麻痺や意識障害などを呈したものの視覚障害は認めなかった。一方、RPLS では一般的に意識障害、痙攣、頭痛、視覚障害が多く認められるが、発語障害を初発症状とすることはきわめてまれである。

本症例では MRI で両側白質にびまん性に所見を化学療法開始 1 コース目終了直後に認めたことなどの点が特徴である。一方 RPLS がこうした中枢神経症状を呈する場合は血管原生浮腫を反映して MRI で T2 強調画像で高信号、拡散強調画像で低信号がみられる。また通常病変は後頭、頭頂葉領域の皮質下白質、両側性比較的対称性であるが、皮質病変を伴っていたり、視床、脳幹、小脳に病変が認められることもあり、血管浮腫が発生した部位により様々

な症状が発生することを示している。特に大脳半球後部に病変が発生しやすいため、視覚障害が発生する確率が高いと推測されている。Bevacizumab 白質脳症は皮質下白質に病変の首座をおく症例が多く、5-FU は深部白質病変が多い。しかし本症例は両側大脳深部白質に病変を認めており、このために発語障害を呈したものと考えられた。

また RPLS の報告例では化学療法を数回行った経過での発症例が多く、投与1コース目に発症した症例は2例しかなく^{10,13)}、この点も RPLS の特徴とは若干異なる。

白質脳症の発症原因は一次性脱髄性病変を主体とするびまん性異常が白質に認められることである。この原因はフッ化ピリミジン系抗癌剤ではその代謝物質である α -fluoro β -alanine がアストロサイトの脂質代謝を傷害して髄鞘が傷害されるとされている。また従来 carmofur による報告例が多く、5-FU の点滴静注による報告は少ない¹³⁾。発症頻度は、約2~5%と考えられている⁹⁾。1995年10月までにおけるわが国での白質脳症の報告は6例で、注射剤3例、経口剤3例であった¹⁵⁾。

本症例は初発症状として、発語障害で発症し、様々な神経症状を呈した。MRI での所見では両側白質にびまん性に所見を認めること、化学療法開始1コース目終了直後に認めたことなどの点がこれまでの5-FU による中枢神経障害の報告例同様に特徴的であった。

薬剤由来中枢神経障害の治療方法は確立したものは無いが、まず推測される薬剤の中止、副腎皮質ホルモンの投与などの報告がある^{14,16)}。本症例は一時的に症状が改善したが、翌日には増悪し、パルス療法を開始したところ症状は速やかに改善し、以後副腎皮質ホルモンを漸減し症状は安定している。治療は、ショック症状の程度に応じてステロイド投与、脳症を悪化させる一因である脳浮腫に対してグリセリン投与、またチアミンの持続投与が有効であったという報告がある^{17,18)}。

化学療法中の意識障害には脳疾患はもちろん血糖値異常、高カルシウム血症や5-FU の持続投与による高アンモニア血症¹⁹⁾ など多岐にわたり推測する必要があり、迅速に対応できないと重篤化するが、対応できる病態もあるため、実臨床ではこれらの疾患を意識しつつ治療を行うことが重要である。

結 論

Bevacizumab 併用 FOLFIRI 療法を導入直後に発生した5-FU によると考えられる急性脳症を経験した。投与回数に関与せずまた発語障害を初発症状としており、様々な中枢神経系症状を呈する可能性が示唆された。また大腸癌化学療法の多剤併用療法の場合、多くの場合5-FU 系薬剤が併用されるため白質脳症の発生の可能性があるが、血管新生阻害剤での RPLS の報告が最近増えており、RPLS を有害事象のひとつとして認識しておくことも重要である。5-FU による急性脳症は報告が少なく実態が不明確であるが化学療法中に発生した中枢神経障害に際しては念頭に入れておく疾患であると考察した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Richard M. Goldberg, Daniel J. Sargent, Roscoe F. Morton, Charles S. Fuchs, Ramesh K. Ramanathan, Stephen K. Williamson, Brian P. Findlay, Henry C. Pilot and Steven R. Alberts: A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* **22**: 1, 2004
- 2) Leonard B. Saltz, John V. Cox, Charles B, Lee S. Rosen, Louis Fehrenbacher, Malcolm J. Moore, Jean A. Maroun, Stephen P. Ackland Paula K. Locker, Nicoletta Pirota, Gary L. Elfring and Langdon L. Miller: Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* **343**: 905-914, 2000
- 3) David C, Istvan L, Eugenio M, Eugenio M, Vito L, Janja O, Dong B S, Derek J, Stuart O, Niko A, Daniel W, Mark P S: Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX). an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**: 1077-1085, 2013
- 4) Jean-Yves D, Kelly S. Oliner, Salvatore S, Josep T, Ronald B, Mario B, Yves H, Gyorgy B, David C, Jacek J, Fernando R, Ilona K, Paul R, Maria B-M, Martin S, Jean LC, Mark R, Richard W, Alan R, Jeffrey W, Roger S, Scott DP: Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* **369**: 1023-1034, 2013
- 5) 岸田修二: 分子標的治療薬による特異的な副作用とその対策 癌分子標的治療薬による中枢神

- 経合併症。癌と化学療法 **35** : 1659-1664, 2008
- 6) 三室マヤ、吉田眞理、橋詰良夫：薬剤性中枢神経系障害 b) 病理。病理と臨床 **27** : 837-842, 2009
- 7) Judy H, Claudia Chaves Barbara Appignani, Joan Breen, Linda Pao, Annabel Wang, Michael S. Pessin, Catherine Lamy, Jean-Louis Mas, Louis R. Caplan : A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. The New England Journal of Medicine **334** : 494-500, 1996
- 8) Vivien H. Lee, Eelco F. Wijdicks, Edward M. Manno, Alejandro A. Rabinstein : Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. Arch Neurol **65** : 205-210, 2009
- 9) 谷垣裕二、久保田彰、古川まどか、佃 守 : 5-FU 脳症の 2 例。耳鼻喉頭頸 **70** : 15-18, 1998
- 10) Jeffrey A. Allen, Ashish A, Peter R. Bergethon : Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome After Bevacizumab/FOLFIRI Regimen for Metastatic Colon Cancer. Arch Neurol **63** : 1475-1478, 2006
- 11) Silvia P, Norbert H, Antonius S, Hubert Friedrich Boehm : Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome and intravenous bevacizumab. Clinical & experimental ophthalmology **36** : 94-96, 2008
- 12) 伊藤泰広 : Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS). 日内会誌 **95** : 1297-1304, 2008
- 13) 永田安伸、小室泰司、下山 達、佐々木栄作、岡元るみ子、前田義治、岸田修二、佐々木常雄 : FOLFOX 施行後に可逆性白質脳症 (RPLS) を合併した大腸癌の 1 例。癌と化学療法 **36** : 1163-1166, 2009
- 14) Robert C. Kane, Robert G. Pratt, Susan L, Ann T. farrell : Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) Complicating Biologic and Small-Molecule Therapies for Cancer. Blood **110** : 981, 2007
- 15) 岸田修二 : 薬剤性白質脳症。高倉公明、宮本忠雄監修、最新 脳と神経科学シリーズ第 5 巻 薬物が起こす神経障害、メジカルビュー社、東京 114-128, 1997
- 16) 末永光邦 : 新規抗癌剤を導入するための準備— Avastin The essentials of introduction of a new drug. 医学のあゆみ **222** : 1139-1143, 2007
- 17) Langer CJ, Hageboutros A, Kloth DD, Roby D, Shaer AH : Acute encephalopathy attributed to 5-FU. Pharmacotherapy **16** : 311-313, 1996
- 18) 華岡 肇、窪田哲昭、松井和夫、門倉義幸、飯田正樹、山田良宣、茂木英明 : 5-FU 投与による大脳白質脳症の 1 症例。耳鼻臨床 補 **109** : 161-163, 2002
- 19) 清水哲也、関戸 仁、松田悟郎、三宅謙太郎、土屋伸広、田鍾 寛 : mFOLFOX6 療法後に 5FU に起因する高アンモニア血症をきたした 1 例。日本臨床外科学会雑誌 **74** : 1162-1167, 2013

Case of acute encephalopathy induced by FOLFIRI plus bevacizumab

Tomohisa NOMURA, Kenji KATSUMATA, Masanobu ENOMOTO, Tetsuo ISHIZAKI,
Tetsuo SUMI, Kazuhiko KASUYA, Akihiko TSUCHIDA

Tokyo Medical University, Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery

Abstract

We report a case of acute encephalopathy in which difficulty in speech appeared as the first symptom immediately after administration of FOLFIRI plus bevacizumab.

The patient was a 52-year-old man who underwent low anterior resection and a temporary ileostomy for advanced lower rectal cancer in October 2008. The histological findings were T3, N3, H0, P1, and M0 stage IV. Ileostomy closure was performed after 12 courses of postoperative adjuvant chemotherapy (FOLFOX). On identification of intrapelvic recurrence in September 2009, the patient was started on therapy with FOLFIRI plus bevacizumab. Difficulty in speech developed within 9 hours after initiation of chemotherapy. No abnormalities were found in terms of lucidity or ambulatory ability, and his vital signs were stable. The bilateral deep white matter showed high intensity on diffusion weighted MRI images, while a head CT revealed no abnormalities. By the next day, the patient's speech had further deteriorated and there were signs of left facial nerve palsy and a tendency towards somnolence. Therefore, the patient was started on adrenal cortical hormone therapy. The clinical manifestations subsequently improved within 6 hours. The case was diagnosed as acute brain encephalopathy caused by 5-FU based on the patient's condition, central nerve symptoms, and MRI findings.

〈Key words〉: 5-FU, Acute Encephalopathy, FOLFIRI plus Bevacizumab, Difficulty in speech
