

症例報告

乳癌肝転移に対するカペシタビンおよびシクロfosファミドの
長期化学療法が原因と思われる遅発性白質脳症を生じた1例

矢崎 俊二* 塚本 祐子 湯浅 直樹 石川 達也 吉井 文均

要旨：症例は55歳女性である。3年4カ月前より乳癌肝転移のためカペシタビンによる化学療法を受け、10カ月前よりシクロfosファミドを併用していた。意識レベル低下のため入院。入院後、上記薬剤投与は中止した。頭部MRIで脳幹、中小脳脚、左脳梁膨大部、両側の基底核、視床、放線冠および頭頂葉皮質下白質にT₂強調画像およびFLAIR画像で高信号を示す多発性病変をみとめた。上記薬剤投与中止後12日目より意識障害は改善し、3週間後よりMRI所見は消退傾向を示した。上記薬剤が原因と思われる遅発性白質脳症のまれな1例と考えられた。

(臨床神経 2012;52:251-256)

Key words：乳癌，カペシタビン，シクロfosファミド，白質脳症，MRI

はじめに

高血圧脳症、子癇、抗悪性腫瘍薬の投与などによりMRIで脳幹、後頭葉、側頭葉などの皮質や白質に多発性の病変(白質脳症)を呈することがあり、可逆性のものではposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)と呼ばれている¹⁾。今回われわれは乳癌の肝転移に対する抗悪性腫瘍薬のカペシタビンおよびシクロfosファミドによる長期治療中にPRESに似た遅発性白質脳症を生じた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：55歳，女性

主訴：意識障害

既往歴：2006年9月中旬に左乳癌(IIIa期)の診断があり、同年10月中旬に全摘手術を受けた。2007年8月に乳癌肝転移の診断がありカペシタビン(1,800mg/日)内服を開始し、2010年2月上旬よりシクロfosファミド(100mg/日)の内服を追加した。高血圧症やワクチン接種歴はない。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年10月中旬より不正性器出血があり子宮体癌(I期)と診断されていたが、12月中旬より軽度のろれつ障害と傾眠傾向が出現した。その3日後の夕方、自宅で意識がさらに低下していることに夫が気づき、当院に来院し入院となった。先行感染はなかった。

入院時現症：身長153cm，体重62kg，体温36.7℃，血圧

132/78mmHg，脈拍84/分(整)。体表リンパ節触知せず，皮疹はみとめなかった。胸腹部に異常所見なし。

神経学的所見：意識レベルはGlasgow Coma Scale (GCS)の14(E3V5M6)。脳神経系に異常なく，明らかな四肢の筋力低下や感覚障害，筋強剛，不随意運動はみとめなかった。四肢腱反射の異常や左右差はなく，病的反射もみとめなかった。髄膜刺激徴候はみとめなかった。

入院時検査所見：血液検査では貧血はみとめず，白血球数が10,500/ μ lと増加し，CRPは0.45mg/dlと軽度陽性で，AST 38IU/l，LDH 286IU/lと軽度の肝機能障害をみとめた。血液凝固系検査は正常。腎機能障害はみとめず，電解質，抗核抗体，乳酸，ビルビン酸，ビタミンB₁₂，adenosine deaminaseの値は正常範囲だった。また，血清CEA 30.0ng/ml，CA125 38.5U/ml，CA15-3 101.7U/mlと腫瘍マーカーの高値をみとめた。可溶性IL-2受容体は1,420U/mlと上昇していた。胸部単純レントゲン写真と心電図は異常所見をみとめなかった。

第4病日の頭部CTで異常所見はみとめなかったが，第5病日の頭部MRIのT₂強調画像とFLAIR画像では，脳幹(橋，中脳)，中小脳脚，両側の視床，基底核と放線冠，および左脳梁膨大部と両頭頂葉皮質下白質に高信号域をみとめた(Fig. 1)。左脳梁膨大部と右頭頂葉皮質下白質の高信号領域は拡散強調画像(DWI)では軽度の信号の上昇を呈したが，T₁強調画像では等信号で，gadolinium (Gad)で造影されなかった。ADCmap作成はおこなっていない。MRAでは頭蓋内主幹動脈および頸動脈に異常はみとめなかった。MRI所見より転移性脳腫瘍よりも多発性白質脳症がうたがわれた。

入院後の経過：入院後の臨床経過をFig. 2に示す。入院日(第4病日)よりカペシタビンとシクロfosファミドの投与

*Corresponding author: 東海大学医学部附属大磯病院神経内科〔〒259-0198 神奈川県中郡大磯町月京21-1〕
東海大学医学部附属大磯病院神経内科
(受付日：2011年9月26日)

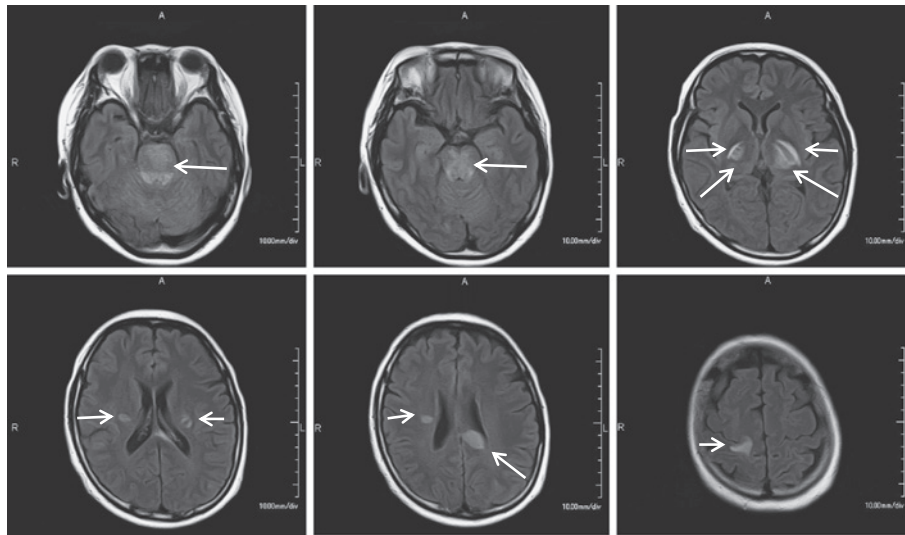


Fig. 1 Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image MRI (1.5Tesla; TR 6,200msec, TE 105ms) performed on day 5 after onset.

FLAIR images show abnormal hyperintensities in the brain stem (pons and midbrain), left splenium of corpus callosum, bilateral basal ganglia, bilateral thalami, bilateral corona radiata, and subcortical white matter of right parietal lobe (arrows). T₂ weighted image (T₂WI) also revealed abnormal hyperintensity lesions in same areas and diffusion weighted image (DWI) demonstrated mild hyperintensities in the left splenium of corpus callosum and subcortical white matter of right parietal lobe (not shown here).

は中止した。意識レベルは第5病日にはGCS 9 (E2V1M6)に低下した。入院翌日より体温は38.0℃前後に上昇した。脳脊髄液所見では、細胞数は1,000/μl(多形核球95%,単核球2%,その他3%),蛋白は163mg/dlと増加し、糖は39mg/dl(血糖値109mg/dl)と低下していた。墨汁染色,細菌培養,真菌培養,細胞診はclass 1であった。なお,脳脊髄液検査は転移性脳腫瘍や髄膜(脳)炎の診断が主であったためmyelin basic protein (MBP)は測定していない。脳脊髄液検査所見より細菌性髄膜炎の合併が考えられ,同日よりセフェム系抗生物質(セフトロピロム:2g/日,薬剤性肝機能障害を生じて4日間で中止),デキサメタゾン(6mg/日:5日間)および濃グリセリン(600ml/日)を点滴静注した。意識レベルは第6病日にはGCS 5 (E1V1M3)まで低下した。第12病日の脳脊髄液所見は,細胞数47/μl,蛋白70mg/dlと低下し,糖は62mg/dlと改善傾向を示したが解熱しなかった。第8病日の血清β-D-グルカンが179.6pg/mlと高値を示し深在性真菌症の存在が考えられたが,肝機能障害のため抗真菌薬は投与しなかった。その後も37℃台の体温が続いたため,原因不明の感染症の存在がうたがわれて第19病日よりペニシリン系抗生物質(ピペラシリン:4g/日)を投与したが体温の低下はえられず中止した。その後,体温は第80病日頃より低下傾向を示し,第100病日頃より平熱になった。

意識レベルはカベシタピンとシクロフォスファミドの投与中止後12日目よりGCS 7 (E1V2M4)になり,15日目にはGCS 11 (E4V2M5)に改善し,第42病日頃にはGCS 14 (E4V4M6)になり,第58病日には清明になった。入院後,四

肢麻痺,四肢の腱反射亢進とHoffmann反射およびBabinski反射陽性をみとめた。意識レベル改善傾向を示してから構音障害をみとめた。入院中,高血圧はみられなかった。性器不正出血はタンポン圧迫止血処置により止血している。頭部MRIの多発性病変は,第12病日にはFLAIR画像で全体的にさらに強い高信号を示したが,第28病日には高信号は少し低下を示し,第53病日には左脳梁膨大部と右頭頂葉皮質下白質(高信号はさらに少し低下)以外の部位の信号はほぼ正常化した(Fig.3)。なお,脳波検査はおこなっていない。その後,リハビリ目的で転院した。

考 察

悪性腫瘍の治療で使われる多くの化学療法剤が神経中毒を生じることが知られている²⁾。化学療法剤による神経中毒は,その薬剤が中毒性をもつことが知られていること,薬剤投与期間と神経症状に時間的關係があること,および他の可能な原因が除外されることで診断される³⁾。

本症例は3年4カ月前より乳癌肝転移の治療のため抗悪性腫瘍薬のカベシタピンを内服し,10カ月前よりシクロフォスファミド治療を長期間併用していたが,意識障害を生じて3日後より薬剤投与を中止している。今回,発熱があり,脳脊髄液所見で多形核球優位の細胞数と蛋白増加および糖減少をともになっていたことから,当初その原因として細菌性髄膜炎が考えられた。また,基礎疾患より転移性脳腫瘍の可能性も考えられた。しかし,脳脊髄液の細菌培養は陰性で,頭部MRI

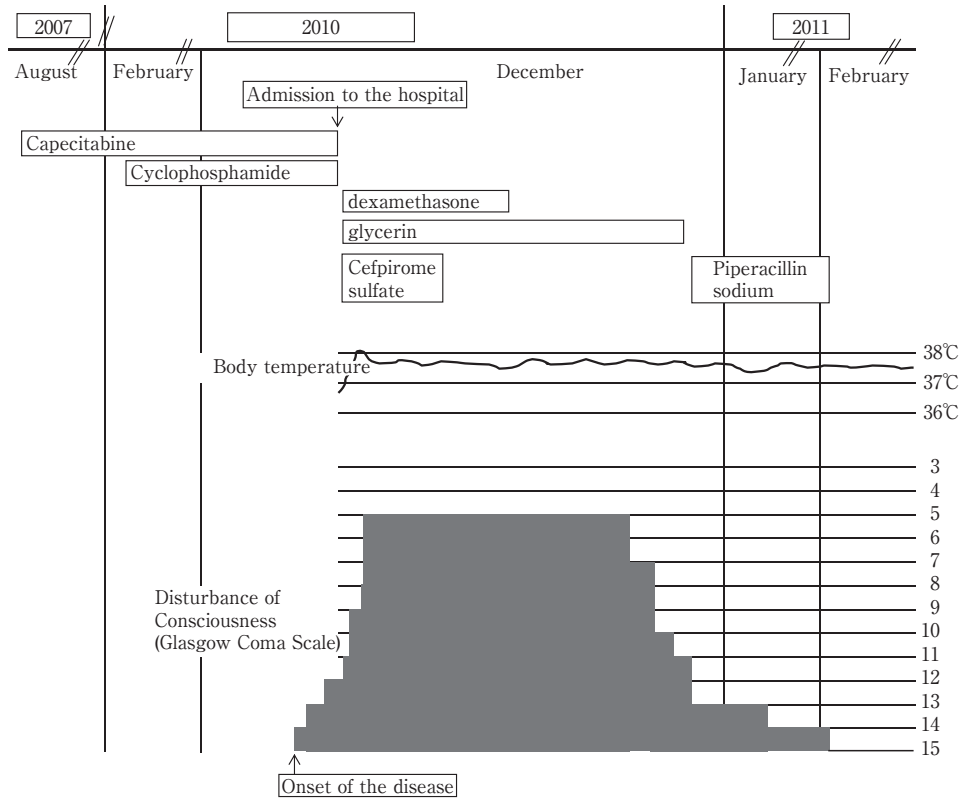


Fig. 2 Clinical course.

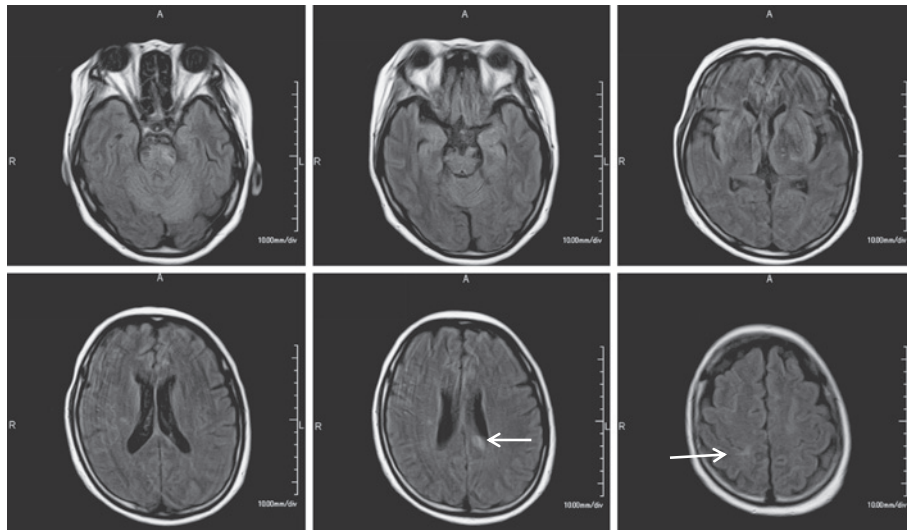


Fig. 3 Axial FLAIR image MRI (1.5Tesla; TR 6,200msec, TE 105ms) performed on day 53 after onset.

Abnormal hyperintensity areas demonstrated on initial FLAIR images show more decreasing intensities in the left splenium of corpus callosum and subcortical white matter of right parietal lobe (arrows), but other lesions demonstrated initially show disappearing abnormal hyperintensity.

で脳幹や大脳の白質に可逆性多発性病変をみとめたこと、および発熱は抗生物質投与で改善せず長期にわたり持続したことから、発症直後の細菌性髄膜炎の併発はあるが主病変で

はないと考えられた。また、脳脊髄液の細胞診は陰性で、頭部MRIでみとめた多発性病変は時間の経過とともに消褪したことから転移性脳腫瘍は否定的と考えられた。さらに、乳癌肝

転移以外に基礎疾患はなく、上記薬剤投与中止後の臨床所見と画像所見の経過から急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳血管障害、血管炎、低酸素性虚血性脳症は否定的で、カベシタピンおよびシクロフォスファミドの併用により生じた遅発性PRESと考えられた。とくに本症例では発熱、意識障害および四肢麻痺などの臨床症状からADEMとの鑑別を要したが、ADEMはワクチン接種や先行感染後に発症することが多く、MRIではT₂強調画像やFLAIR像で高信号の小斑状から融合性の多発性・両側非対称性病変を呈し、T₁強調画像では軽度の低信号を呈すること、Gadで造影増強効果がみられること、および画像所見は臨床経過に遅れることが多くて発症時に画像所見に異常をみとめないことがある⁴⁾などの点の本症とはことなるが、ADEMも完全には除外できないと思われた。デキサメタゾンの投与は入院後の5日間と短期間であり、脳浮腫の一時的改善効果は否定できないが、頭部MRIの病変が長期間続いたことより病変自体への治療効果は明らかではないと考えられた。カベシタピンによる白質脳症ではステロイドの治療効果は明らかではないとされている⁵⁾。なお、本症例では脳脊髄液のMBPは測定していないが、PRESとADEMの鑑別に有用と考えられた。

高血圧脳症や子癇などの基礎疾患があり、頭部MRIで脳幹、頭頂部・後頭葉白質などの脳後方の可逆性白質病変を呈する病態は、1996年にHincheyらにより報告されてreversible posterior leukoencephalopathy syndromeと提唱されていたが⁶⁾⁷⁾、その後、大脳皮質にも病変がみられることが知られるようになり、現在ではPRESと呼ばれている¹⁾⁷⁾⁸⁾。PRESの原因疾患はほかに膠原病、内分泌疾患、悪性腫瘍などが、また原因薬物としてフルオロウラシル(5-FU)、シクロフォスファミド、シクロスポリンなど多数あるとされている^{7)~11)}。前頭葉や側頭葉、視床、大脳基底核、小脳に病変がみとめられることもある⁷⁾⁸⁾¹²⁾。組織変化が強いばあいは、可逆性でないばあいもある。PRESの症状は頭痛、意識混濁、痙攣、視力障害などがみられ、昏睡に進展することもある⁷⁾⁸⁾¹²⁾。PRESの病態は、急激な血圧上昇や薬物により血管透過性亢進や血管内皮細胞障害により血管性浮腫が生じるためとされているが、まだ明らかではない⁸⁾。椎骨動脈、脳底動脈、後大脳動脈、穿通枝領域の血管は血圧自己調節能が低いために、血液脳関門を越えて脳脊髄液が漏出するためとされている⁷⁾⁸⁾¹³⁾。微小梗塞、点状出血や大梗塞もみられる⁷⁾。病変は左右対称分布であることが多く⁹⁾、造影剤増強効果をともなうこともある⁹⁾¹³⁾。病変の描出率はCTでは50%ほどで、MRIのFLAIR画像がもっとも感受性がある⁸⁾⁹⁾¹²⁾。FLAIR画像とT₂強調画像では高信号を呈し、T₁強調画像では低信号をみとめないことが多い^{7)~9)12)}。DWI画像では多くは異常信号を示さず、まれに不可逆性梗塞を生じると低信号も呈する⁹⁾。拡散係数(ADC)は上昇することが多い⁹⁾¹¹⁾。本症例ではADCmap作成はおこなわれなかったため、本症例が一般的にADCで高信号となるPRESの病変と質的に同じであるかどうかは明らかではないと思われる。発症時にDWI画像で左脳梁膨大部と右頭頂葉皮質下白質に軽度の信号上昇がみられたのはT₁強調画像で

低信号を呈さなかったことより中毒疾患急性期の所見と考えられ、FLAIR画像で高信号が残存したのは同部に強い血管性浮腫が生じていたためと考えられる。カベシタピンによる多発性白質脳症はMRI上でとくに脳梁膨大部が最初から障害されるとされている³⁾。ドイツにおける96人のPRES患者に関する大規模調査では、平均動脈血圧は多彩であるとしている¹⁴⁾。

本症例で使用していたカベシタピンはフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬の抗悪性腫瘍薬で、5-FUのプロドラッグであり、体内に入ると5-FUに変換される。5-FUは脳血管関門を超えて白質脳症を生じるとされており、カベシタピンも同様の作用が考えられており¹⁵⁾¹⁶⁾、製薬会社の同薬の添付文書で白質脳症は重大な副作用に挙がっている¹⁷⁾。

本症例における発熱と脳脊髄液の細胞数および蛋白増加の原因については、カベシタピンが原因の脳症症例で脳脊髄液の蛋白増加の報告があり¹⁵⁾、白質脳症あるいはPRESで血液脳関門の破壊が強いばあいは脳脊髄液の細胞数および蛋白増加もみられるともされており⁷⁾、白質脳症あるいはPRESも関係があると考えられた。

カベシタピンにより生じた白質脳症あるいはPRESの報告は国外で散見されるが³⁾⁵⁾¹⁵⁾¹⁸⁾、本邦でもまれに報告があり¹⁹⁾²⁰⁾、いずれも投与してから4日~9週間以内に脳症あるいはPRESを生じているものが多い³⁾¹⁹⁾²⁰⁾。また、発症してからの病状の進展は急速である。しかし、5-FUとlevamisole併用療法のばあいは投与後平均13週間²¹⁾、5-FUをふくむ多剤併用療法のばあいは平均26週間²²⁾などの報告があり、本症例のようにカベシタピンとシクロフォスファミドの長期併用療法中に遅発性に白質脳症を生じる可能性はありうると考えられる。また、5-FUあるいはシクロフォスファミドと他の抗癌剤の併用により生じた遅発性白質脳症の報告はまれにあるが⁹⁾²¹⁾²³⁾、カベシタピンとシクロフォスファミドの併用が原因と思われる遅発性白質脳症の報告はこれまでなく、本邦では文献を渉猟したかぎりでは本症例が最初の報告である。

以上より、カベシタピンによる長期治療中にシクロフォスファミドを併用すると遅発性白質脳症を生じる可能性があり、これらの薬剤の併用時は遅発性白質脳症に注意を要し、定期的な頭部MRI検査が必要と考えられた。

本症例の要旨は第198回日本神経学会関東・甲信越地方会(2011年9月3日、東京)にて発表した。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Covarrubias DJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-1048.
- 2) Plotkin SR, Wen PY. Neurological complications of cancer therapy. *Neurol Clin* 2003;21:279-318.
- 3) Videnovic A, Semenov I, Chua-Adjar R, et al. Cape-

- capecitabine-induced multifocal leukoencephalopathy: a report of five cases. *Neurol* 2011;65:1792-1794.
- 4) 下野太郎, 感染後脳症. 青木茂樹, 相田典子, 井田正博ら, 編. 『画像診断』別冊 KEY Book シリーズ 新版 よくわかる脳 MRI. 東京: 秀潤社; 2005. p. 362-363.
 - 5) Tipples K, Kolluri RB, Raouf S. Encephalopathy secondary to capecitabine chemotherapy: a case report and discussion. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:237-239.
 - 6) Hinchey J, Chaves C, Appignami B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
 - 7) Feske SK. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011;31:202-215.
 - 8) Roth C, Ferbert A. The posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011;11:136-144.
 - 9) 下野太郎, 前田正幸. Posterior reversible encephalopathy syndrome. 青木茂樹, 相田典子, 井田正博ら, 編. 『画像診断』別冊 KEY Book シリーズ 新版 よくわかる脳 MRI. 東京: 秀潤社; 2005. p. 374-375.
 - 10) Haefner MD, Siciliano RD, Widmer LA, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Onkologie* 2007;30:138-140.
 - 11) Abenza-Abidua MJ, Fuentes B, Diaz D, et al. Cyclophosphamide-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *BMJ Case Rep* 2009;published online.
 - 12) Osborn AG. Acute hypertensive encephalopathy. In: Osborn AG, Karen L, Salzman A, et al, editors. *Diagnostic imaging brain*. 2nd ed. Manitoba: Amirsys; 2010. p. I · 10 · 32-I · 10 · 35.
 - 13) Lee VH, Wijidics EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210.
 - 14) Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* 2011;published online.
 - 15) Niemann B, Rochlitz C, Herrmann R, et al. Toxic encephalopathy induced by capecitabine. *Oncology* 2004;66:331-335.
 - 16) Formica V, Leary A, Cunningham D, et al. 5-fluorouracil can cross brain-blood barrier and cause encephalopathy: should we expect the same from capecitabine? Case report on capecitabine-induced central neurotoxicity progressing to coma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:276-278.
 - 17) 株式会社じほう, 編. 抗悪性腫瘍剤 422 カペシタピン capecitabine (JAN). 日本医薬品集 医薬品 2011年版. 東京: じほう; 2011. p. 738-741.
 - 18) Fantini M, Gianni L, Tassinari D, et al. Toxic encephalopathy in elderly patients during treatment with capecitabine: literature review and a case report. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:288-291.
 - 19) 浅井泰雅, 山下ひろみ, 今村恵子ら. カペシタピンによる白質脳症. *神経内科* 2011;74:198-200.
 - 20) 上田 毅, 濱上知宏, 福本陽二ら. カペシタピン内服後短期間で白質脳症を発症した1例. *日臨外会誌* 2011;72:846-850.
 - 21) Luppi G, Zoboli A, Barbieri F, et al. Multifocal leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. A report of two cases and review of the literature. *The INTACC Intergruppo Nazionale Terpia Adjuvante Colon Carcinoma. Ann Oncol* 1996;7:412-415.
 - 22) Choi SM, Lee SH, Yang YS, et al. 5-fluorouracil-induced leukoencephalopathy in patients with breast cancer. *J Korean Med Sci* 2001;16:328-334.
 - 23) Chen TC, Hinton DR, Leichman L, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole and 5-fluorouracil: case report. *Neurosurgery* 1994;35:1138-1142.

Abstract**Late-onset leukoencephalopathy induced by long-term chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide for liver metastasis from breast cancer**

Shunji Yasaki, M.D., Ph.D., Yuko Tukamoto, M.D., Naoki Yuasa, M.D., Ph.D.,
Tatuya Ishikawa, M.D., Ph.D. and Fumihito Yoshii, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Tokai University Oiso Hospital

A 55-year-old woman with a 3-year and 4-month history of liver metastasis from breast cancer underwent chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide for following 10-months. She did not have hypertension and was not pregnant. She showed dysarthria and mild somnolence, and her conscious level developed to semi-coma after 6 days. She had pyrexia. Cerebrospinal fluid (CSF) demonstrated increased cell-count and elevated protein but no evidence of positive cytological finding and cultivation of bacteria was found in the CSF. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple lesions with hyperintensity in the brain stem, bilateral middle cerebellar peduncles, left splenium of corpus callosum, bilateral basal ganglia, bilateral thalami, bilateral corona radiata, and bilateral subcortical white matters of parietal lobes on the T₂ weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. These lesions demonstrated mild hyperintensity on the diffusion weighted images but did not demonstrate hypointensity on the T₁ weighted images. Capecitabine and cyclophosphamide were discontinued at 4th day after onset of symptoms, and her conscious disturbance showed improvement slowly since day 12 after cessation of these drugs and hyperintensity areas detected on FLAIR image of MRI showed decreasing intensity after three weeks of onset. Capecitabine is an oral prodrug converted to 5-fluorouracil (5-FU). 5-FU and cyclophosphamide are known to induce leukoencephalopathy. Reversible multiple lesions with leukoencephalopathy on brain MRI which is called as a posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Capecitabine is also reported to induce PRES in rare cases. Combination of these drugs was considered for the possible cause to induce leukoencephalopathy like PRES. Usually leukoencephalopathy occurs in relatively early time after start of chemotherapy with capecitabine or cyclophosphamide, but we consider that late-onset leukoencephalopathy can be induced by long-term chemotherapy with these drugs. It is necessary to observe leukoencephalopathy by brain MRI regularly when these drugs are used.

(Clin Neurol 2012;52:251-256)

Key words: breast cancer, capecitabine, cyclophosphamide, leukoencephalopathy, MRI
