

症例報告

5-fluorouracil とメトロニダゾールの併用にて
急速進行性の白質脳症を呈した 1 例

福本 竜也^{1)*} 片多 史明¹⁾ 佐藤 進¹⁾
 柴山 秀博¹⁾ 村山 繁雄²⁾ 福武 敏夫¹⁾

要旨：症例は 66 歳女性である。直腸癌に FOLFOX 療法 (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin の 3 剤併用) 開始 (第 1 日目) 後、骨盤内膿瘍を発症しピペラシリン / タゾバクタムが投与された。第 14 日目にセフトリアキソンとメトロニダゾールに変更し、同日、視野障害を認めた。頭部 MRI で脳梁膨大部に病変を認め、メトロニダゾール脳症を疑い、同薬剤を中止した (総投与量 2 g)。しかし数日で昏睡に至り、第 26 日目の頭部 MRI で大脳、小脳、脳幹に広がる白質病変を認め、第 37 日目に死亡した。病理では、髄鞘染色性の低下、空胞化が著明で、中毒性変化と考えられた。5-fluorouracil (5-FU) は第 1 日目のみの投与であるが、メトロニダゾールとの併用が発症に関与した可能性があり、注意が必要と考え報告する。

(臨床神経 2018;58:118-123)

Key words : 5-FU, メトロニダゾール, 白質脳症, 病理

はじめに

白質脳症は様々であるが、中でも薬剤によるものは、早期発見が治療に繋がるため重要である。白質脳症をきたす薬剤の中で、5-fluorouracil (5-FU) はよく知られている。5-FU は消化器癌や頭頸部癌で使用される抗癌剤であり、これにより急性白質脳症をきたすことは稀であるが、本邦からを含めいくつか報告がある。我々は、直腸癌に対する FOLFOX 療法 (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin の 3 剤併用) 中に骨盤内膿瘍をきたし、metronidazole の投与を契機に急速に進行する白質脳症を発症した剖検症例を経験した。5-FU と metronidazole の併用が発症に関与した可能性があり、今後十分な注意が必要と考えられるため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：初診時 66 歳 (死亡時 66 歳)、女性

主訴：昼なのに部屋が暗く見える

既往歴：高血圧症、脂質異常症、虫垂炎術後。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：直腸癌 Stage IV (子宮、左卵巣浸潤、肝臓、脾臓に転移) にて人工肛門造設後、20XX 年 9 月某日から術前化学療法 (以下の治療歴を参照) が開始された (第 1 日目とする)。

第 7 日目に骨盤内膿瘍のため抗癌剤治療を中断し、抗生剤加療 (piperacillin/tazobactam) が開始された。経過良好であり、血液培養にて *Helicobacter cinaedi* が陽性であったため、第 14 日目より抗生剤は感受性のある metronidazole と ceftriaxone に変更された。同日深夜に目がかすみ、翌日昼には部屋が暗く見えるようになった。眼科診察では眼底を含め異常はなかった。第 16 日目に頭部 MRI が施行され、脳梁に限局した異常信号が認められたため (Fig. 1)、同日に神経内科に紹介された。

治療歴：直腸癌に対して、FOLFOX 療法 (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin の 3 剤併用) を以下のレジメ (modified FOLFOX6¹⁾) で 1 回のみ施行した。

Levofolinate 265 mg (200 mg/m²), oxaliplatin 110 mg (85 mg/m²), 5-FU 530 mg 静注 (400 mg/m²) した後、46 時間で 3,200 mg 持続静注 (2,400 mg/m²)。

現症：身長 154 cm, 体重 40.5 kg, 体表面積 1.33 m², 体温 37.2°C, 血圧 160/90 mmHg, 脈拍 70 回/分。その他一般身体所見に特記すべき所見はなかった。神経学的所見では、意識レベルは GCS E3V5M6 で、従命はあるが反応が一定しないような意識障害があった。瞳孔は両側散大し、下方からやや右への眼球共同偏倚、注視方向性眼振が認められた。右顔面と右上肢の不全麻痺があり、四肢腱反射は亢進し、Babinski 徴候が両側で陽性であった。

検査所見：一般血液検査では軽度の炎症反応があるのみで

*Corresponding author: 亀田総合病院神経内科 [〒 296-8602 千葉県鴨川市東町 929]

¹⁾ 亀田総合病院神経内科

²⁾ 東京都健康長寿医療センター神経内科

(Received September 22, 2017; Accepted November 13, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001105

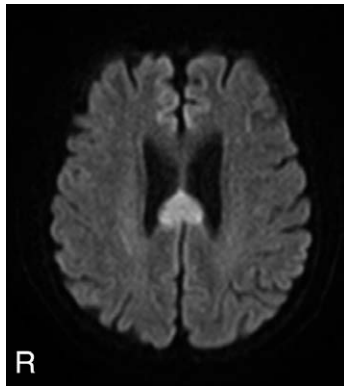


Fig. 1 MRI of the brain at the onset of blindness.

There is abnormally high signal intensity in the splenium of the corpus callosum on diffusion-weighted imaging (axial, 1.5 T; TR 4,100 ms, TE 95 ms; b value = 1,000 s/mm³). This study also showed normal apparent diffusion coefficient values and isointense on T₁-weighted imaging, hyperintense on T₂-weighted imaging and FLAIR imaging.

あった (白血球 7,100/μl, CRP 1.90 mg/dl)。血清の水痘、風疹、HSV、ムンプス、EBV の抗体価は IgG のみ上昇し IgM の上昇はなかった。CMV アンチゲネミアは陰性であった。甲状腺ホルモンは正常であった。梅毒陰性、ビタミン B1、及び B12 は補充後のため高値であった。アンモニアは正常であった。可溶性 IL-2 受容体は 419 U/ml であった。髄液検査では、初圧 8 cm H₂O、無色透明で、キサントクロミーなく、細胞数 2 (単核球 1, 多核球 1) 個/μl, 糖 70 mg/dl, 蛋白 38 mg/dl, ミエリン塩基蛋白 2,000 pg/ml 以上, NSE 21 ng/ml, オリゴクロー

ナルバンド陰性、髄液培養陰性、病理細胞診 class I であった。

臨床経過: 第 16 日目、メトロニダゾール脳症の可能性を考え、抗生剤を piperacillin/tazobactam と minocycline に変更した。Metronidazole の総投与量は 2 g であった。第 17 日目に意識レベルが半昏睡 (GCS E1V1M5) へと急激に低下した。同日の頭部造影 MRI では、視神経に造影効果が認められたが、脳梁病変の造影効果は乏しかった。脳波では θ 波が全般性に持続性に出現していた。脳 SPECT で優位な血流低下や上昇はなかった。第 20 日目には昏睡 (GCS E1V1M1) に至った。同日の頭部 CT では明らかな異常はなかった。5-FU による薬剤性や何らかの脳症が疑われ、ステロイドパルスが施行 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日を 3 日間) されたが、効果はなかった。第 26 日目の頭部 MRI では、DWI にて両側大脳白質、乳頭体、中脳、橋、延髄、小脳に至るまでの広範囲に白質に沿った高信号が認められた (Fig. 2)。第 27 日目の髄液検査では、細胞数の上昇はなく、初回と同様にミエリン塩基蛋白が 2,000 pg/ml 以上と高値を示し、髄液 NSE は 24 ng/ml であった。髄液の JCV-PCR, HSV-PCR は陰性であった。第 33 日目に両側対光反射が消失、第 37 日目に血圧低下、徐脈となり、そのまま永眠された。家族の同意が得られて、剖検が施行された。

病理所見: 脳重 1,310 g で、全体が著明に腫大し脳溝は不明瞭であった。脳幹から小脳白質も腫大していた。脳梁の腫大が顕著で、脳室は狭小化していた。視神経も両側で腫大していた。脳実質内に明らかな出血や壊死はなかった。

大脳深部白質、脳梁の髄鞘染色性は低下していたが、U-fiber はよく保たれていた。白質には空胞が多発していた (Fig. 3)。

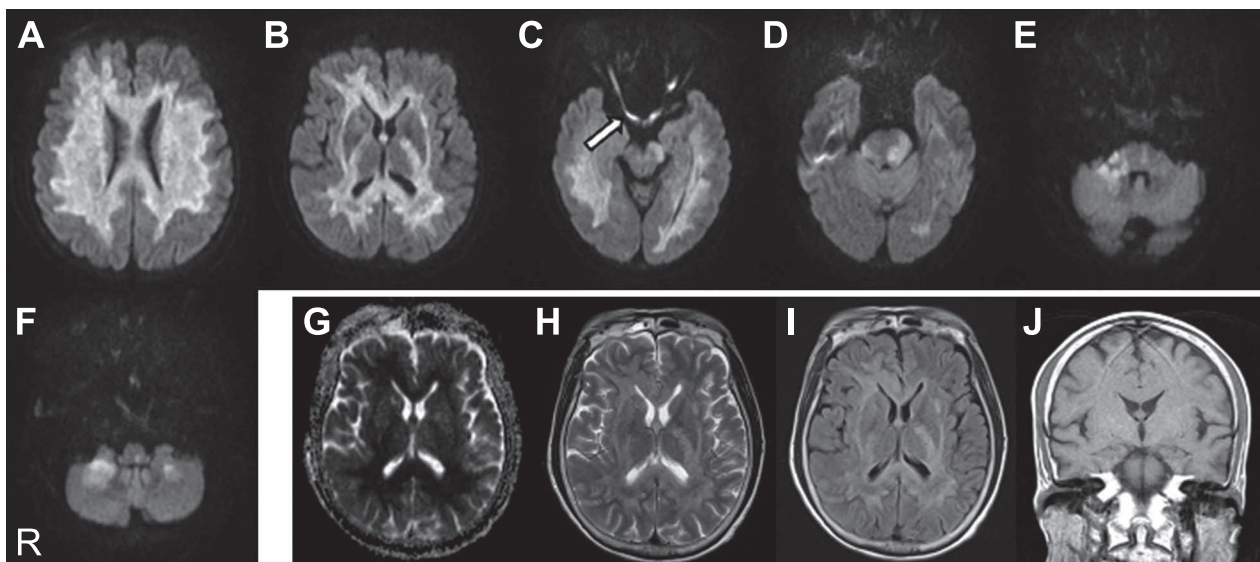


Fig. 2 MRI of the brain on 26 days after chemotherapy.

There is abnormally high signal intensity in the bilateral deep white matter in the cerebrum (A, B) as well as the optic nerves (arrow), mid-brain, pons, medulla, and cerebellum (C, D, E, F) on DWI (axial, 1.5 T; TR 4,100 ms, TE 95 ms; b value = 1,000 s/mm³). This study also showed low apparent diffusion coefficient values (axial, 1.5 T; TR 4,100 ms, TE 95 ms; b value = 1,000 s/mm³) (G) and high intensity on T₂-weighted (axial, 1.5 T; TR 4,150 ms, TE 92 ms) (H) and FLAIR images (axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 98 ms) (I) for these lesions. T₁-weighted image (coronal, 1.5 T; TR 558 ms, TE 9.9 ms) showed isointensity for these lesions (J).

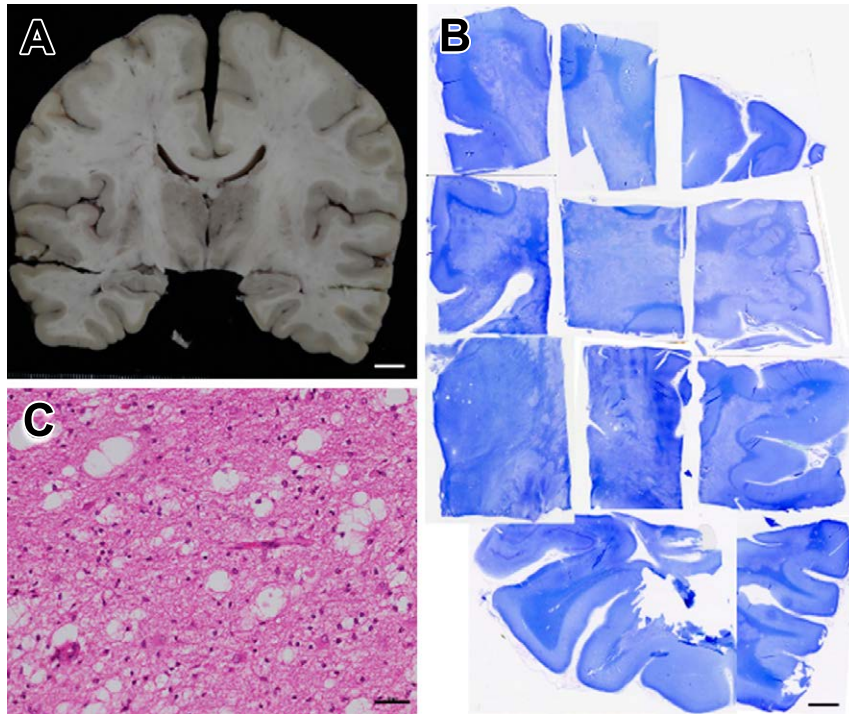


Fig. 3 Coronal section of the cerebral hemisphere.

A: Gross pathology, bar = 1 cm. B: Klüver-Barrera stain, bar = 50 mm. C: Hematoxylin-eosin stain, bar = 50 μ m. Gross appearance (Panel A) shows marked swelling of the white matter with narrow ventricles. Microscopically, staining intensity is decreased in the white matter, sparing U fibers (Panel B). Multiple vacuolar alterations are evident in the white matter (Panel C).

Bodian 染色では同領域の軸索は良く保たれており、軸索腫大はなかった。空胞は軸索周囲に分葉傾向を示した。血管周囲には、明らかなリンパ球浸潤は認めなかった。脳梁膨大部では、全般にわたりミエリンを貪食したマクロファージや肥大型アストロサイトの増加が明瞭であった (Fig. 4)。視神経にも髄鞘染色性の著明な低下を認めた。小脳白質や中脳、橋、延髄に及ぶ広範囲に大脳白質と同様に髄鞘染色性の低下、空胞化を認めた。

考 察

MRI 上、脳梁に局限した病変で発症し、10 日間で急速に進行した白質脳症の症例である。非常に広範囲かつ対称性に拡がっており、代謝性ないし中毒性の病態が考えられた。検査から明らかな代謝異常はなく、薬剤による中毒性と考えた。被偽薬として、5-FU または metronidazole, oxaliplatin が考えられた。これら薬剤ではいずれも白質脳症の報告があり²⁾、厳密に鑑別することは困難である。しかし、本例のように DWI で脳梁に高信号の病変をきたすことは、5-FU と metronidazole では知られているが^{3,4)}、oxaliplatin での報告は調べた範囲ではない。また oxaliplatin による白質脳症は、5-FU に比べ頻度も少ない。従って、本例の白質脳症は 5-FU または metronidazole の関与が考えられる。

5-FU による白質脳症は、その誘導体であるカルモフルや

テガフルによるものが有名であり、多くは内服開始 1 ヶ月から 2 ヶ月で発症する。しかし、5-FU の静注により急性に白質脳症を呈した症例や、高アンモニア血症を伴う急性脳症を呈した症例が、本邦を含めいくつか報告されている⁵⁻⁹⁾。多くは開始後数日か数サイクル目での発症で、薬剤中止により改善したとの報告が多いが、死亡例もある¹⁰⁾。しかしながら、5-FU による白質脳症の病理学的検討を報告したものは少ない。特に静注薬ではほとんどないが、カルモフル、テガフルでの報告が本邦を中心にいくつかある。Ohara らは自験例 1 例を含む 8 例 (テガフル 2 例、カルモフル 4 例、テガフルとカルモフルの両方 1 例、5-FU 1 例) についてまとめて報告している¹¹⁾。これによると、大脳白質の対称性の髄鞘染色性の低下があり、U-fiber は保たれる傾向があった。また、髄鞘と軸索はともに障害されるが、髄鞘の障害がより強い傾向にあった。5-FU による髄鞘の障害については動物実験でも示されており¹²⁾、オリゴデンドロサイトの障害が機序として考えられている¹³⁾。本例では、白質の著名な髄鞘の障害と、それに比し軸索が保たれている点、U-fiber が比較的保たれている点など既報告との共通点が見られ、5-FU による変化と考えて矛盾しない。しかし一方で、既報告では全例で脳幹と小脳は保たれていたが、本例では広範囲に障害されている点が異なっている。また本例では、5-FU の投与がわずか 1 回のみである点や、投与終了後 2 週間経過して発症している点、その後急速に進行している点が非典型的であり、5-FU 単独の

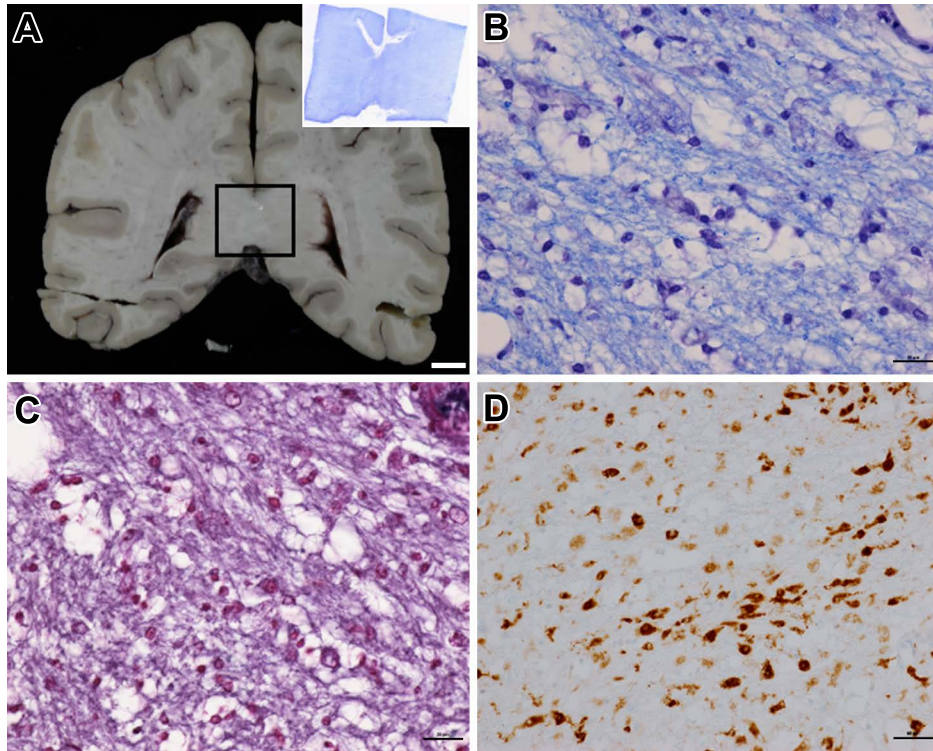


Fig. 4 Pathological features of the splenium of the corpus callosum.

A: Gross pathology, bar = 1 cm, inset: splenium, Klüver-Barrera stain. B: Klüver-Barrera stain, bar = 25 µm. C: Bodian stain, bar = 25 µm. D: CD68 antibody immunostaining, bar = 25 µm. Pathologically, the splenium is swollen (Panel A), and presents pale myelin staining (inlet). Multiple vacuolar alterations are evident (Panel B). The axons are less impaired (Panel C). CD68-positive cells are present (Panel D).

影響では説明困難と思われる。

5-FU の代謝は、主に肝臓の dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によって担われている。DPD 欠損症では、5-FU より重篤な副作用を起こすことが知られている^{14)~16)}。欧米の報告では、一般人口のうち部分欠損が3~5%、完全欠損が0.2%とされ、原因遺伝子は数百種類ある。投与2週間以内に急性発症し、粘膜障害、消化器症状などをきたすが、神経障害もきたし得る。診断には、尿中 uracil や末梢血 DPD 活性の測定があるが、まだ一般化されておらず、今後臨床に応用できれば、重篤な副作用を回避できると期待されている¹⁷⁾。本例では残念ながら DPD 欠損症の有無は検査できていないが、もし DPD 欠損症であれば、5-FU が通常より長期に体内に残存し、その毒性が高まった可能性がある。

一方、metronidazole は、脳症を含めた神経障害をきたすことが知られており、本邦でも2012年の適応拡大に伴い、報告が増えている¹⁸⁾。発症までの投与量は、報告により様々だが、我々が調べた範囲では、投与開始10日目、総投与量15gでの発症が最も少ない投与量での報告であった¹⁹⁾。本例は発症までに2gしか投与されていない。またメトロニダゾール脳症では、MRIで小脳歯状核に病変があることが特徴的であり、大脳白質には比較的少ないとされる⁴⁾。本例では大脳白質や脳幹に広範囲に病変を認めるにも関わらず、歯状核にはみら

れない。またメトロニダゾール脳症は、薬剤中止後に改善することが一般的である。したがって、本例の白質脳症を、メトロニダゾール脳症だけで説明するのは困難である。しかしながら、metronidazole は5-FU の代謝を阻害することで、5-FU の毒性を高めるという報告がある²⁰⁾。本例では、metronidazole の投与直後に白質脳症を発症しており、その白質脳症は、5-FU 単独によるものとしては非典型的な点があるが、5-FU の毒性が、metronidazole の投与を契機に高められたとすれば、説明できる可能性がある。

5-FU と metronidazole はどちらも臨床現場で使用される頻度の高い薬剤であり、本例のようにその併用も十分あり得るが、5-FU と metronidazole の併用にて重篤な副作用を呈した報告は、我々が調べた範囲では他にはなかった。しかし、本例のように、たとえ少量でもこれら薬剤の併用により、急速進行性、かつ非可逆性の白質脳症をきたし得る可能性が示された。今後これら薬剤の併用には十分注意が必要と考えられる。また、DPD 欠損症の有無は、5-FU による重篤な副作用の発症に関係しており、臨床応用ができることを期待したい。

本報告の要旨は、第216回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) NCCN ガイドライン日本語版 [Internet]. 兵庫 : 先端医療振興財団 臨床研究情報センター ; 2016 [cited 2017 Oct 15]. Available from: <https://www.trikobe.org/nccn/guideline/colorectal/index.html>.
- 2) Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-432.
- 3) Maeda M, Tsukahara H, Terada H, et al. Reversible splenial lesion with restricted diffusion in a wide spectrum of diseases and conditions. *J Neuroradiol* 2006;33:229-236.
- 4) Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1652-1658.
- 5) Paul BS, Singh G, Bansal R, et al. Diffusion weighted MR imaging of 5-fluorouracil and oxaliplatin-induced leukoencephalopathy. *J Postgrad Med* 2013;59:135-137.
- 6) Cheung WY, Fralick RA, Cheng S. The confused cancer patient: a case of 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Curr Oncol* 2008;15:234-236.
- 7) Akitake R, Miyamoto S, Nakamura F, et al. Early detection of 5-FU-induced acute leukoencephalopathy on diffusion-weight MRI. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:121-124.
- 8) Ishibashi S, Nishimura H, Mizusawa H. 5-FU-induced acute leukoencephalopathy. *Intern Med* 2004;43:1009-1010.
- 9) Kwon KA, Kwon HC, Kim MC, et al. A case of 5-fluorouracil induced encephalopathy. *Cancer Res Treat* 2010;42:118-120.
- 10) Dedić Plavetić N, Rakušić Z, Ozretić D, et al. Fatal outcome of posterior "reversible" encephalopathy syndrome in metastatic colorectal carcinoma after irinotecan and fluoropyrimidine chemotherapy regimen. *World J Surg Oncol* 2014;12:264.
- 11) Ohara S, Hayashi R, Hata S, et al. Leukoencephalopathy induced by chemotherapy with tegafur, a 5-fluorouracil derivative. *Acta Neuropathol* 1988;96:527-531.
- 12) Okeda R, Karakama T, Kimura S, et al. Neuropathologic study on chronic neurotoxicity of 5-fluorouracil and its masked compounds in dogs. *Acta Neuropathol* 1984;63:334-343.
- 13) Weng Q, Tan B, Wang J, et al. 5-Fluorouracil causes severe CNS demyelination by disruption of TCF7L2/HDAC1/HDAC2 complex in adolescent mice. *Toxicology* 2014;325:144-150.
- 14) Tuchman M, Stoekeler JS, Kiang DT, et al. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985;313:245-249.
- 15) 鷹羽智之, 森山 仁, 横山 剛ら. Dihydropyrimidine dehydrogenase 欠損症と診断された大腸癌の1例. *日消外会誌* 2008;41:2075-2080.
- 16) Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin Cancer Res* 1996;2:477-481.
- 17) Ciccolini J. DPD deficiency in patients treated with fluorouracil. *Lancet Oncol* 2015;16:1574-1576.
- 18) 音成秀一郎, 金谷雄平, 竹島慎一ら. メトロニダゾール誘発性脳症の1例—画像の経時的変化—. *臨床神経* 2015;55:174-177.
- 19) 大内慶太, 石井悠子, 大門康寿ら. MRI と脳波で不可逆性変化を呈したメトロニダゾール脳症の一例. *日薬物脳波会誌* 2012;13:43-48.
- 20) Bardakji Z, Jolivet J, Langelier Y, et al. 5-Fluorouracil-metronidazole combination therapy in metastatic colorectal cancer. Clinical, pharmacokinetic and in vitro cytotoxicity studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18:140-144.

Abstract**A case of acute leukoencephalopathy induced by a combination of 5-fluorouracil and metronidazole**

Tatsuya Fukumoto, M.D.¹⁾, Fumiaki Katada, M.D.¹⁾, Susumu Sato, M.D.¹⁾,
Hidehiro Shibayama, M.D.¹⁾, Shigeo Murayama, M.D.²⁾ and Toshio Fukutake, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kameda General Hospital

²⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

We describe a 66-year-old woman who received folinic acid, leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for advanced rectal carcinoma. These drugs were initiated on day 1, and a pelvic abscess was identified on day 7. Piperacillin-tazobactam was initially administered, but was changed to ceftriaxone and metronidazole on day 14 on the basis of antimicrobial susceptibility testing. On the following day, the patient reported blindness, and MRI of the brain showed signal abnormalities in the splenium of the corpus callosum on DWI, suggestive of metronidazole encephalopathy. Although the total body exposure was 2 g, metronidazole was discontinued. The patient developed coma a few days later, and MRI of the brain on day 26 showed high signal intensity extensively involving the white matter in the cerebrum as well as the brainstem and cerebellum. She died 37 days after the initial administration of the chemotherapy. Pathological studies demonstrated decreased staining intensity in the myelin sheath and multiple vacuolar alterations, consistent with toxicity induced by metronidazole and fluorouracil. Care should be taken when administering a combination of these drugs, even if the total body exposure to each drug is limited.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:118-123)

Key words: 5-FU, metronidazole, leukoencephalopathy, pathology
