

B. 医療関係者の皆様へ

1. 白質とは？

脳・脊髄には、神経細胞が多数存在して肉眼的に灰白色に見えるところから「灰白質」と呼ばれている部分と、神経細胞から出る神経線維からなり、肉眼的に白色に見えるところから「白質」と呼ばれている部分とがある。この「白質」は、神経線維が髄鞘で包まれている(有髄神経線維)ので、白色に見えると言われている。大脳では、大脳皮質・視床・基底核などが「灰白質」であり、放線冠・脳梁・内包などが「白質(大脳白質)」に当たる。小脳では、小脳皮質、歯状核などが「灰白質」であり、小脳白質は小脳の内部に位置している。このうち、「白質脳症」は主に大脳白質が障害される病態(図 1-3 の頭部 CT・MRI 画像を参照)であり、小脳白質が障害されることは少ない。

2. 白質脳症とは？

大脳白質が主に障害されるのが「白質脳症」(図 1~3 の頭部 CT・MRI 画像を参照)であり、初発症状(表 1)としては、「歩行時のふらつき」が最も多く、次いで「口のもつれ」、「物忘れ」が起こる。進行すると、様々な程度の意識障害が起こり、昏睡状態になることもある。

添付文書に「白質脳症」が重大な副作用として記載されている医薬品には様々なものがある(本稿の最後にある別表を参照)。このうち、抗悪性腫瘍剤、特に 5-フルオロウラシル(5-FU)とその誘導体であるカルモフル、テガフルによって起こることが多い。従って、このような医薬品を服用中ないし点滴中の患者は注意する必要がある。

カルモフルは日本で開発され、主に消化器癌・乳癌治療に使われている医薬品である。「カルモフル白質脳症」は、1982年(昭和57年)10月の第82回日本神経学会関東地方会にて大越ら⁴⁾により初めて報告された。その後、この白質脳症の学会報告・論文^{2), 5-15)}が相次いで出された時期がある。昭和57年から平成7年までに起きた「カルモフル白質脳症」の推定発現率は0.026%であるが³⁾、その他の医薬品によって白質脳症が起こる頻度は不明である場合が

多い。5-FUとその誘導体以外の医薬品としては、メトトレキサート¹⁶⁾、最近話題になっている可逆性後白質脳症 (reversible posterior leukoencephalopathy, RPL)¹⁷⁾に関連したシクロスポリン、タクロリムス、インターフェロンアルファがあり、また、シスプラチン¹⁸⁾、シタラビン (髄注)¹⁹⁾、抗HIV薬であるサキナビルなどによる白質脳症も報告されている(本稿の最後にある別表を参照)。

ここでは、報告例の多いカルモフルによる白質脳症を中心に述べる。

2. 早期発見と早期対応のポイント¹⁾

「白質脳症」の早期発見と早期対応のポイントは、①初発症状を見逃さないこと、②症状が持続する場合、「白質脳症」の検査としては、脳波検査 (最も早期に異常が出現するが、特異性がやや低い)、頭部 MRI、頭部 CT (頭部 MRIの方が検出感度がよい) を行う、③他の病態の可能性 (転移性脳腫瘍、脳血管障害など) も考えて検査する、ことが必要になる。

3. 副作用の概要

(1) 早期に認められる症状

「白質脳症」の初発症状は、基本的に医薬品を問わず類似しているが、多少異なる点もある。以下に、代表的な医薬品を挙げる。

- ① カルモフル脳症文献例および自験例の分析 (表 1-2)²⁾では、初発症状として「歩行時のふらつき (60%)」、「口のもつれ (28%)」が多く、以下、「物忘れ、認知症様症状」がそれに次ぐ。進行期の症候 (表 2) としては意識混濁が最も多い。葛原のレビュー^{12), 13)}でも、表 1~2 とほぼ同じ症候が同様の頻度で見られている。
- ② カルモフルと類似の医薬品であるテガフル²¹⁾では、白質脳症の診断で気づくことが多いが、起立性低血圧による失神や膀胱障害などの自律神経障害が初発症状であることもあるので、注意が必要である。
- ③ 小児の白血病・悪性リンパ腫患者に対する大量メトトレキサート静注療法¹⁶⁾では、亜急性脳症が起こることがあり、神経症候の頻度は、片麻痺、言語障害、けいれん発作、意識障害の順である。なお、この場合、白質脳

症を示唆する頭部CT・MRI異常がみられる症例とみられない症例とがある。

- ④ 可逆性後白質脳症 (RPL)は、Hincheyら¹⁹⁾が、1996年に「頭痛、意識障害、けいれん、視力障害」を主徴とし、画像上、後頭葉白質を中心に病変がみられ、症状が著明に軽快する～消失する(可逆性reversible) 15例をRPLとして報告したものである。15例の基礎疾患は様々であるが、共通する病態として高血圧性脳症、あるいは免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス)などの投与が挙げられている。RPLの病態はまだ十分解明されておらず、その後、可逆性でない症例、低ナトリウム血症の補正による症例なども報告されている。

表 2. カルモフルル脳症 15 文献例および自験例の
進行期の症候 (田村ほか 1989²⁾を改変)

進行期症候	頻度 (%)
意識混濁	67
腱反射亢進	40
Babinski 徴候	33
認知症	27
原始反射陽性	27
筋強剛	27
不随意運動	27
小脳性失調	27
精神症状	13
眼 振	13
失 語	13
共同偏視	13
眼球外転運動	13
舌運動不良	13
腱反射低下	13

(2) 発症時期と投薬量との関係

カルモフルの場合、投与後、「白質脳症」と診断されてから投薬中止になるまでの期間は16日～311日までと様々であるが、47.5%は31日～60日の間に初発症状が出現している³⁾。発症までの期間は、総投与量・投与日数よりも一日投与量が多い患者で短く、一日投与量が少ない患者では長い傾向がある(表3)。体重当たりの投与量が多い患者で有意に起こりやすく(表4)、また、肝機能障害を伴う患者にも多い傾向(表4)がみられている。従って、体重の軽い患者(女性など)や肝機能障害または腎機能障害のある患者ではカルモフルの投与量を減量する必要がある。なお、上述のカルモフルに関する事項は、他の医薬品にも当てはまるものと思われる。

表3 本邦カルモフル脳症におけるカルモフルの投与量と転帰一覧¹⁵⁾

1日投与量	投与回数	総投与量	転帰(報告者)
1,000 mg	46日	45 g	死亡(高木ら)
800 mg	23日		
600 mg	52日	50 g	死亡(高野ら ⁷⁾)
800 mg	28日	21 g	回復(好永ら ⁸⁾)
800 mg	21日	17 g	死亡
600 mg	311日	186 g	回復(白石ら ⁵⁾)
600 mg	135日	81 g	回復(大越ら ⁴⁾)
600 mg	約120日	約72 g	回復
600 mg	約90日	約54 g	回復
600 mg	64日	38 g	死亡(安江ら ⁶⁾)
600 mg	57日	34 g	回復(Aoki et al ¹⁰⁾)
600 mg	49日	29 g	不完全回復(大西ら ⁹⁾)
600 mg	47日	28 g	回復(仲田ら)
600 mg	40日	24 g	回復(白石ら ⁵⁾)
600 mg	16日	10 g	回復中(白石ら ⁵⁾)

300~400 mg	298 日	108 g	回復（白石ら ⁵⁾ ）
300~600 mg	307 日	93 g	回復（白石ら ⁵⁾ ）
300~600 mg	124 日	67 g	回復（白石ら ⁵⁾ ）
不明	不明	60 g	回復（宮腰ら）
不明	不明	42 g	回復（宮腰ら）
不明	90 日	38 g	死亡（高野ら ⁷⁾ ）
不明	119 日	不明	不完全回復（古谷ら）
不明	不明	不明	回復（加藤ら）
不明	不明	不明	回復（加藤ら）
400 mg	365 日	146 g	回復（自験例 ¹⁵⁾ ）
600 mg	135 日	81 g	回復中（自験例 ¹⁵⁾ ）

表 4 カルモフル脳症患者の体重別カルモフル投与量¹⁾

体重 mg/kg	~44 kg	45~49 kg	50 kg~	合 計
~6	0	0	2*	2
7~8	0	0	0	0
9~10	0	0	9*	9
11~12	1	2	6	9
13~14	3	8	0	11
15~	1	2	3	6
合 計	13	22	39	74

*11 例のうち 5 例は投与前より肝機能障害を伴う症例，残り 6 例は肝機能のデータなし。

(3) 早期発見に必要な検査と実施時期¹³⁾

頭部の CT・MRI 検査、脳波検査が早期発見に必要な検査である。異常の検出感度は頭部 CT・MRI 検査よりも脳波検査の方が優れており、左右対称性の徐波化が起こり、脳症の経過観察に極めて有用であるが、特異性に関しては CT・MRI 検査よりも劣る。CT 検査と MRI 検査を比較すると、MRI の検出感度の方が優れているが、いずれも白質脳症の初期には異常が出ないことがあるので、注意が必要である。症状が持続するようであれば、再検査する。

表 1 で述べた症状が出現し、持続するようであれば直ちに脳波検査と頭部 MRI 検査を行う。白質脳症が進行すると、CT 検査では大脳白質の左右対称性のびまん性低吸収域 (図 1 の*) が出現し、MRI 検査では、T1 強調画像で低輝度病変 (図 2A、図 3A の*)、T2 強調画像では高輝度病変 (図 2B、図 3B の*) がそれぞれ認められ、T1 強調画像よりも T2 強調画像 (図 2B、図 3B) の方に異常が出やすい。なお、長期間高血圧症を有する患者・多発脳梗塞の症候のある患者にみられる Binswanger 病でも類似の白質異常がみられるので、そのような患者では、医薬品を投与する前に頭部 MRI 検査をしておいた方がよい。

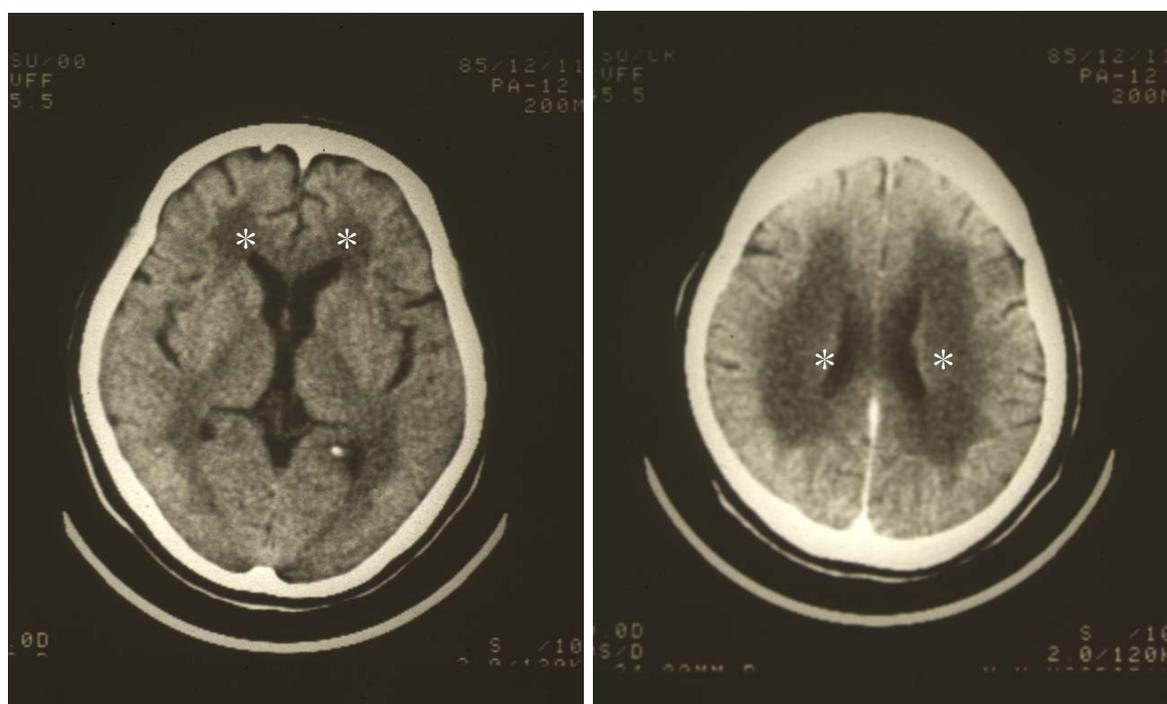


図 1 : カルモフル脳症の極期の頭部 CT 画像

* : 低吸収域を示す大脳白質病変

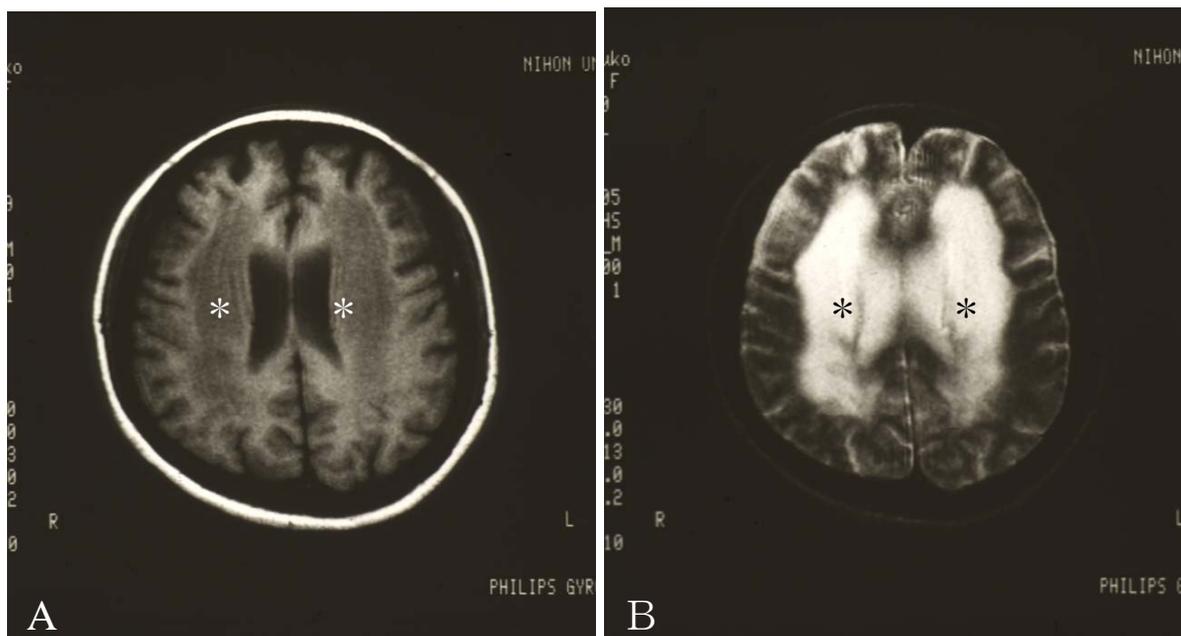


図 2 : 図 1 とは別のカルモフル脳症例の極期の MRI 画像
A は T1 強調画像、B は T2 強調画像。* : 大脳白質病変

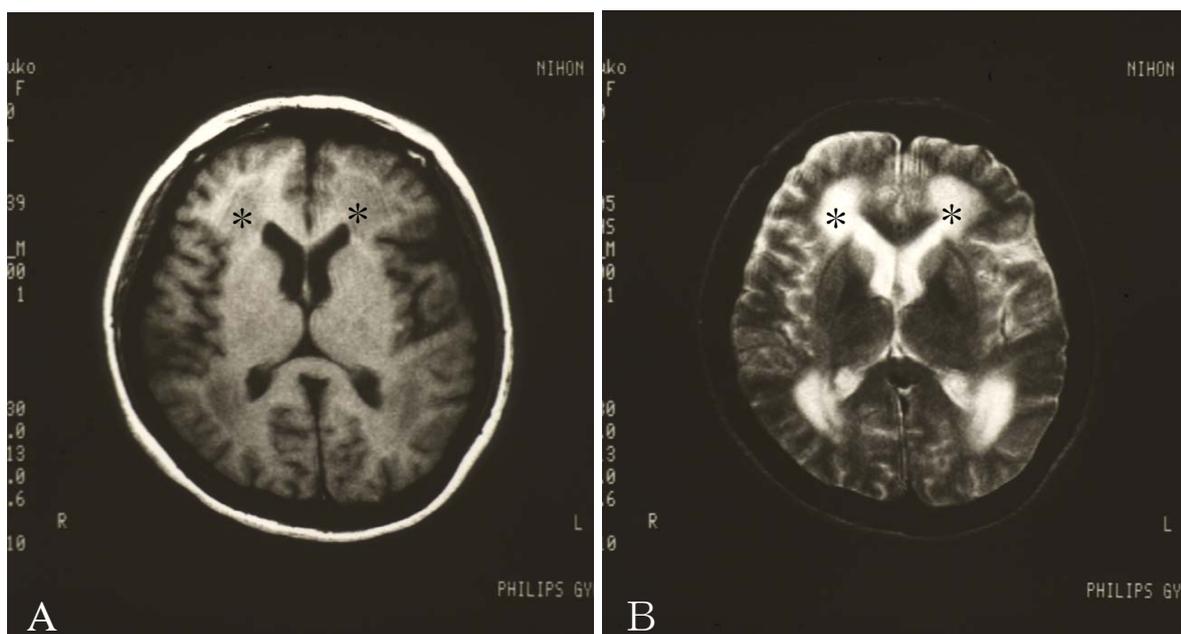


図 3 : 図 2 の患者におけるカルモフル中止 1 か月後の MRI 画像
A は T1 強調画像、B は T2 強調画像。* : 大脳白質病変

(4) 臨床所見と臨床経過

カルモフル脳症の経過は、表 5 に示したとおりである。中枢神経症状が出現すると、医薬品を中止しても神経症状、画像異常は短期間(文献 15 の症例 2

では2～3週間) 進行することがあるので注意する。同じ文献15の症例1では中止1か月後から症状が改善し始めている。従って、合併症の予防・治療を含む全身管理が重要であり、患者が生存していれば、徐々に様々な程度に回復する(表6)。早期に中止した場合および一日投与量が少ない場合(表3)は比較的予後がよいが、進行すると予後が悪い(表5～6)。

表5 カルモフルン脳症患者の臨床所見と経過のまとめ(葛原1987¹³⁾を改変)

	軽症	中等症	重症
	(亜急性に進行)		
意識障害	明らかなでない	傾眠, 昏迷, せん妄	無動無言症、失外套症候群、昏睡
精神症状	健忘、見当識障害、計算力低下	無関心、不注意、失策、支離滅裂な言動、失禁	痙攣
神経症状	ふらつき歩行、失調	著明な小脳症状、動作緩慢、筋強剛、錐体路徴候、前頭葉徴候	
脳波	正常	中等度までの徐波化	高度の徐波化
頭部CT	著変なし	著変なし～軽度の大脳白質低吸収域	初期は著変なし →高度の大脳白質低吸収域 →慢性期は大脳の萎縮が加わる

頭部 MRI	T2 強調画像にて大脳白質に軽度のびまん性高輝度病変	T2 強調画像にて大脳白質に中等度から高度のびまん性高輝度病変、T1 強調画像にて上述の部位にびまん性低輝度病変	T2 強調画像にて大脳白質に高度のびまん性高輝度病変、T1 強調画像にて上述の部位にびまん性低輝度病変 慢性期には脳萎縮が加わる
予 後	良好	おおむね良好～軽い後遺症	不良（遷延性意識障害、重篤な精神荒廃。死亡することもある。）

表 6 カルモフル 32 例の転帰¹³⁾

死 亡	9 (28)
重篤な後遺症	4 (13)
改 善	2 (6)
回 復	17 (53)

() 内は%

(5) 検査所見

- ①臨床検査値：一般検査・髄液検査で白質脳症に特異的な異常はなし。
- ②画像検査所見：(3)「早期発見に必要な検査と実施時期」を参照。

(6) 病理検査所見^{6),7)}

カルモフル白質脳症の剖検例では、一次性脱髄性病変を主体とするびまん性異常が大脳白質にみられている。具体的には、①異常は大脳白質にびまん性に認められるが、皮質、基底核、脳幹、小脳には著変はない、②大脳白質の中

心に半透明膠状の壊死巣が広汎にあって、この部位では髄鞘は完全に脱落しているが軸索は比較的保たれ、また、多数の大食細胞を認めるがアストロサイトの反応は乏しい、③壊死巣周辺部には脱髄病変があり、壊死巣との境界部に線維性グリオシスがみられる、④血管病変はみられない、の4点が特徴である。イヌを用いた動物実験²²⁾では、ヒトのカルモフル脳症の病変とは異なった異常がみられているが、ニューロンよりも髄鞘への障害性が強いという結果が得られている。

(7) 発生機序

5-FUとその誘導体であるカルモフル、テガフルによる白質脳症は、前項で述べた動物実験²²⁾の結果では、上記3剤の共通の代謝産物である α -fluoro β -alanine (FBAL) が第3脳室壁の脳弓柱に選択的に沈着・蓄積し、アストロサイトの脂質代謝を障害して空胞を形成し、それによる慢性神経毒性によって髄鞘が障害されて起こると推定されている。また、この障害は可逆的で、原因医薬品を中止することにより改善することも知られている²²⁾。ただし、動物実験では、ヒトのカルモフル脳症を再現できず、それとは異なった異常がみられているので、この推論がヒトに当てはまるかどうかはまだ不明である。

5. 判別（鑑別）が必要な疾患・病態

白質脳症は抗悪性腫瘍剤で起こることが多いので、まず、悪性腫瘍による脳転移と判別する必要がある。また、高齢者では脳血管障害(脳梗塞, 脳出血など)との判別も必要である。

その他の疾患としては、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、脳膿瘍、脳炎、薬剤中毒(抗てんかん薬の過量投与・過量服薬を含む)、種々の原因による起立性低血圧などがある。

いずれの疾患も、①臨床経過、②診察所見、③頭部のCT・MRI(単純と造影の両者を行う。病変の多発の有無も重要。)、④必要であれば腰椎穿刺による髄液検査、⑤一般検査(血液・尿検査、心電図、胸部のX-P・CTを含む)などによって鑑別可能である。

6. 治療方法

症状を早期に発見し、可能な限り早期に原因医薬品の投与を中止することが最も重要である。白質脳症の治療には、副腎皮質ホルモン、濃グリセリン、マンニトール、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤および各種ビタミン剤が用いられているが、治療効果は少なく、全身管理および合併症の予防・治療を行いながら自然回復を待つことになる。とくに、四肢の拘縮予防、褥創予防が重要である。

7. 典型的症例の概要¹⁵⁾

(症例) 50歳代 女性

主訴：意識障害

現病歴：昭和59年6月、卵巣腫瘍（類内膜癌）と診断され、単純子宮全摘術、両側付属器切除、大網切除術を受けた。術後、シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシンの併用治療を2クール受けた。11月からカルモフル400mg/日（連日）経口、ピシバニール(OK432)5KE/週（毎週）筋注の治療を受けた。昭和60年の夏、手足のしびれ、耳鳴り、動悸を自覚し、10月上旬に足がよろけ始め、10月中旬には呂律が回らなくなった。11月には意識がもうろうとして言動がおかしく、翌日、自分からはしゃべらず、質問に対し支離滅裂なことをいい、タクシーにうまく乗り込めず、ぐったりとしていた。2日後、何もしなくなり、鏡の前で何回も同じことを繰り返し、翌日には寝たきりで尿失禁状態となったため、産婦人科に入院し、昭和60年12月神経内科と併診した。その時点でカルモフルを中止した。

当科初診時所見：一般所見；体温 37.0°C、血圧 116/72 mmHg、脈拍 96/分整、全身理学的所見に異常なし。

神経学的所見：意識状態は昏睡状態に近く、Ⅲ-3-9度方式（意識障害レベルの尺度）でⅢ-200点であり、つねる痛み刺激でわずかに払いのけようとし、顔をしかめた。脳神経は眼底を含め正常、左手の自発運動はやや低下、深部腱反射は、上肢は正常、下肢でやや低下し、左 Babinski 徴候は陽性であった。左上肢、特に屈筋に軽度の筋緊張の亢進を認め

たが、下肢には痙縮・筋強剛はなかった。知覚系の精査は、意識障害のため、精査不能であった。

検査所見：尿一般：正常、血算；白血球 9,900（分画正常）、赤沈 88 mm（1時間）、CRP（++）。血液生化学検査は正常。心電図（EKG）：正常。

髄液検査：初圧・色調・細胞数・総蛋白濃度・糖濃度は著変無かった。頭部CT：両側大脳白質にびまん性低吸収域（図 1）が認められた。11 月末の脳波：3~4 Hz の δ 波を主体とする左右対称性のびまん性徐波がみられた。

入院経過（図 4）：カルモフル中止後約 1 か月後から症状が改善し始め、中止 1 か月半後には追視し、簡単な命令に応じるようになった。中止 3 か月後、会話が多くなり内容がしっかりしてきたが、無表情で体の動きはゆっくりであった。4 か月後、表情も豊かになり、会話の内容もさらに改善してきた。また、歩行可能となっていたが、ややふらついていた。5 か月後神経学的にほぼ正常となった。入院 6 か月後に退院し、家庭で普通の日常生活を送っている。

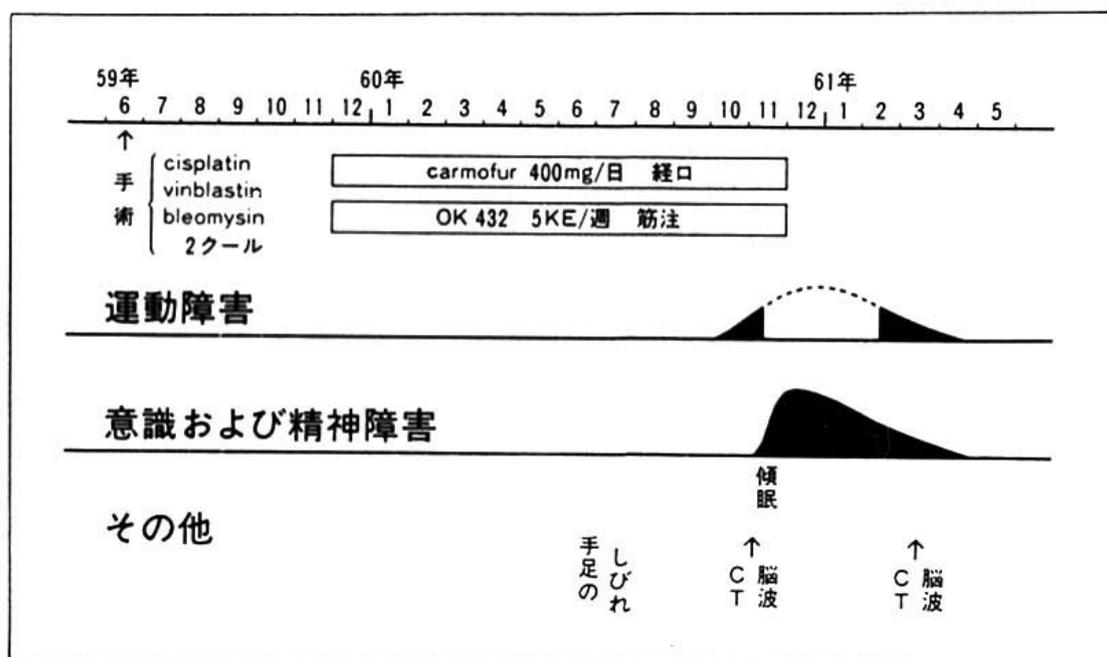


図 4：典型症例の臨床経過¹⁵⁾