

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

白質脳症

平成18年10月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	東京大学神経内科助教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長 (敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬理学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院副薬局長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	京都大学医学部附属病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 (敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長

	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
	笠原 忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	田島 知行	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	森田 寛	お茶の水女子大学健康管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに注意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

白質脳症

英語名 : Leukoencephalopathy

A. 患者の皆様へ



大脳白質^{はくしつ}が主に障害されて生じる「白質脳症」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。

主にカルモフル、テガフル、メソトレキセート、シクロスポリン、フルオロウラシルなどの抗がん剤で見られることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「歩行時のふらつき」、「口のもつれ」、「物忘れ」、「動作^{かんまん}緩慢」などの症状

患者さんご自身、またはご家族による「気づき」が副作用の早期発見・早期対応（治療）につながることをご理解いただき、本マニュアルを参考に、副作用が疑われる場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

1. 白質脳症^{はくしつのうしょう}とは？

大脳半球の白質^{はくしつ}は、大脳皮質（「灰白質^{かいはくしつ}」とも呼ばれます）の神経細胞から出る神経線維から構成されています。この大脳白質が

主に障害されるのが、^{はくしつのうしょう}白質脳症^{※1}であり、初発症状としては、「歩行時のふらつき」が最も多く、次いで「口のもつれ」、「物忘れ」が起こります。進行すると、様々な程度の意識障害が起こり、昏睡^{こんすい}状態になることもあります。

副作用として「白質脳症」を起こす医薬品は、主に抗がん剤ですが、代表的な医薬品(ここでは一般名^{※2}で示す)としては、カルモフル、テガフル、メソトレキセート、シクロスポリン、フルオロウラシルなどがあります(詳細は本マニュアルの最後にある別表を参照して下さい)。

※1 「B. 医療関係者の皆様へ」の図 1-3 の頭部 CT・MRI 画像を参照。

※2 商品名をお知りになりたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構のサイトを見て下さい。

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

2. 早期発見と早期対応のポイント¹⁾

早期発見と早期対応のポイントは、^{はくしつのうしょう}①白質脳症の症状(表 1)があることを自覚する、②その症状が続く場合は担当医に連絡して、対応方法を検討してもらう、③担当医に連絡が取れない時は、医薬品の服用を中止し、できるだけ早く受診する、の3点です。「^{はくしつのうしょう}白質脳症」を含め、医薬品の副作用への対応としては、可能な限り原因医薬品をできるだけ早く中止することが大切です。

また、「^{はくしつのうしょう}白質脳症」でみられる症状は、医薬品の副作用以外に病^{のうそっちゅう}気自体(脳卒中、^{あくせいしゅよう}悪性腫瘍の脳転移など)でも起こりますので、副作用で起きているのか、他の原因による症状であるのかを診断していただくことが大切です。症状が持続する時は、医師・薬剤師に連絡してください。もし、担当医以外の先生からも医薬品を

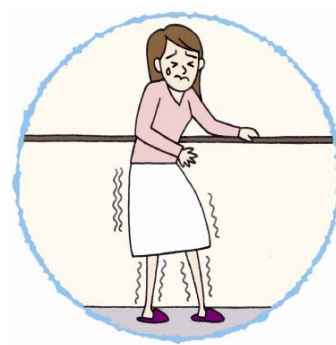
処方されている場合は、現在、服用している医薬品を担当医に伝えてください。

なお、「^{はくしつのうしょう}白質脳症」を検出する検査としては、脳波検査、頭部CT検査、頭部MRI検査の3つがあります。

表 1. カルモフル脳症 25 文献例および自験例の初発症状²⁾

初発症状	頻度 (%)
歩行時のふらつき	60
口のもつれ、言語障害、構音障害	28
物忘れ、認知症様症状	36
動作緩慢、無動	20
異常行動、精神症状	16
不随意運動、振戦	12
めまい	8
小字症	4
小脳性運動失調	4
物が黒く見える	4
手足のしびれ	4

* カルモフル脳症 80 例のまとめ³⁾では、「ふらつき・歩行時のふらつき・歩行障害」を合わせますと 51%、次いで「口のもつれ・言語障害」が 16%の順になっています。



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(この稿の最後にまとめてある別表を参照)。このうち、抗悪性腫瘍剤、特に 5-fluorouracil (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、メソトレキサート¹⁶⁾、最近話題になっている「reversible posterior leucoencephalopathy」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、主に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、白質脳症で初発することが多いが、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ソトレキセート静注療法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 Reversible posterior leucoencephalopathy (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性がある。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。

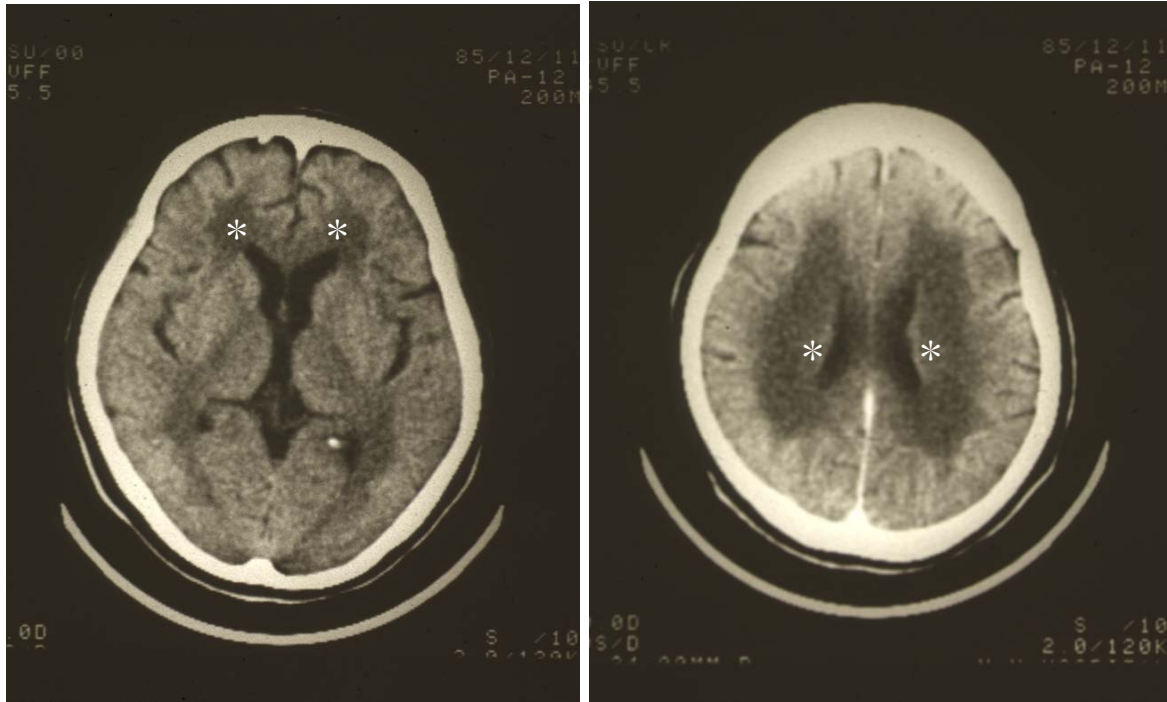


図 1 : カルモフル脳症の極期の頭部 CT 画像
 * : 低吸収域を示す大脳白質病変

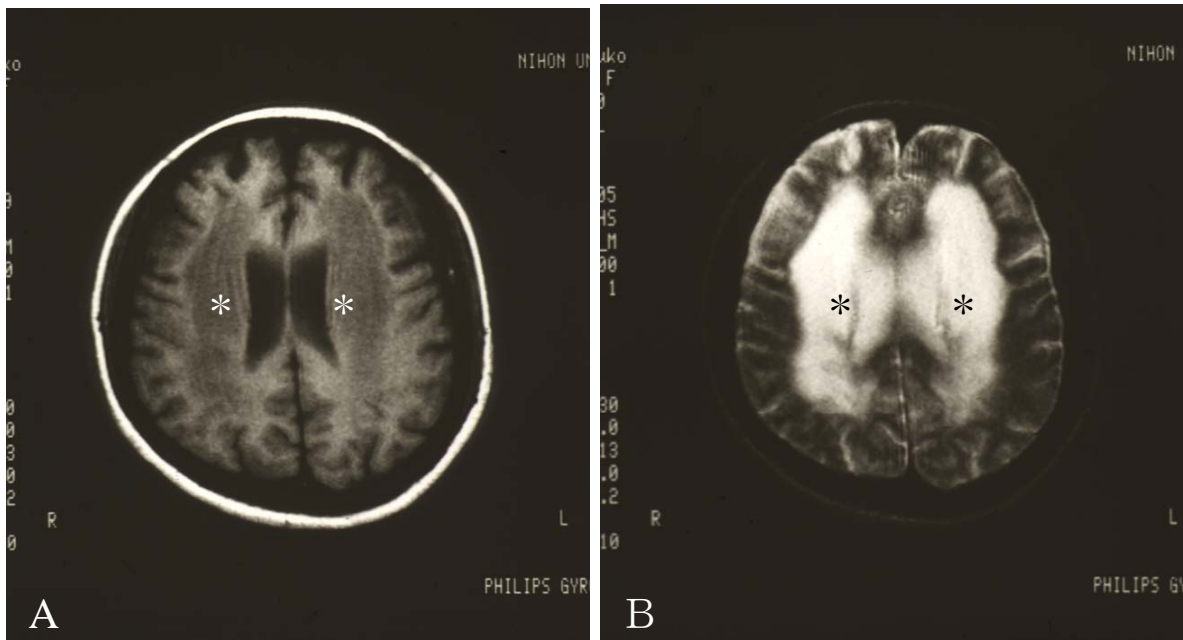


図 2 : 図 1 とは別のカルモフル脳症例の極期の MRI 画像
 A は T1 強調画像、B は T2 強調画像。* : 大脳白質病変

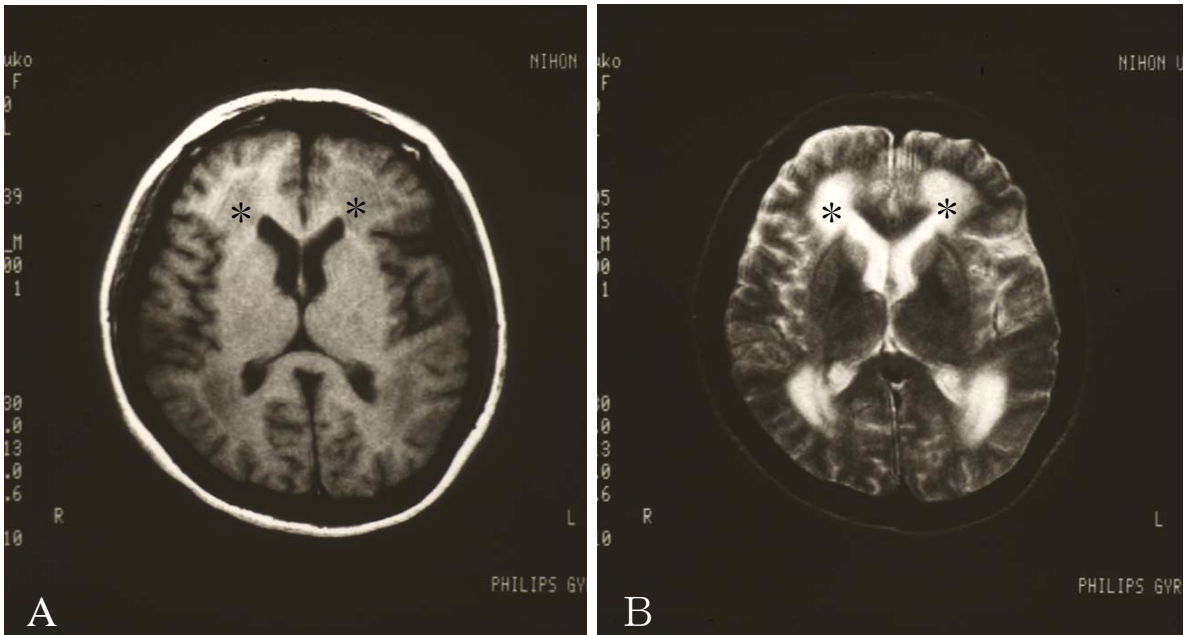


図 3：図 2 の患者におけるカルモフル中止 1 か月後の MRI 画像
 A は T1 強調画像、B は T2 強調画像。*：大脳白質病変

(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	健忘、見当識障	無関心、不注意、失	痙攣

症状	害、計算力低下	策、支離滅裂な言動、失禁	
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: III-5)の「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ている。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ーシスがみられる、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テガフル、カルモフルによる白質脳症は、前項でのべた動物実験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を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（抗てんかん剤の過量投与・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、副腎皮質ステロイド薬、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、大綱切除術を受けた。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 400 mg/日（連日）経口、OK432（ピシバニール）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）、血沈 88 mm（1 時間）、CPR（++）。血液生化学検査は正常。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 カ月後、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 カ月後神経学的にほぼ正常となった。入院 6 カ月後に退院し、家庭で普通の日常生活を送っている。

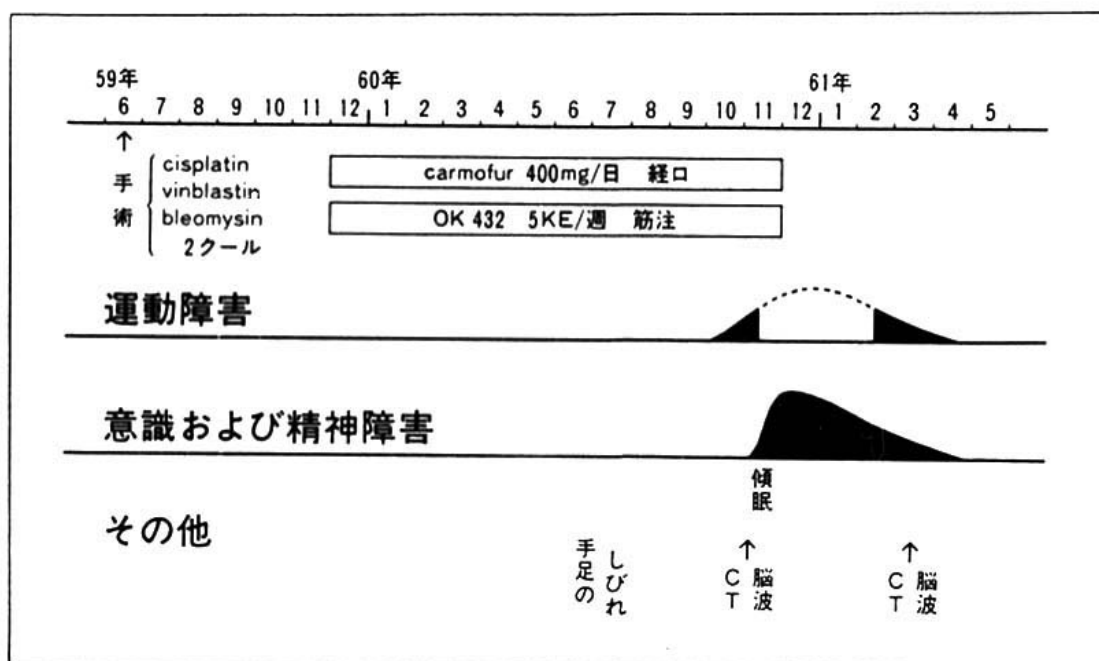


図 4 : 典型症例の臨床経過¹⁵⁾

8. 引用文献・参考資料

- 1) 日本病院薬剤会 編：白質脳症. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集. 薬事時報社 171-174 (1997)
- 2) 田村英二、多田宣正、徳永恵子、豊原博人、高須俊明：Carmofur 脳症. 現代医療 21 : 1762-1767, (1989)
- 3) カルモフル再評価資料. 平成 7 年 9 月 (非公表)
- 4) 大越教夫、金澤一郎、中西孝雄、内田 薫、小泉準三：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)
- 5) 白石公彦、久保保彦、真島康雄、佐藤克昭、酒見泰助、酒井輝文、平井賢治、二宮冬彦、阿部正秀、谷川久一：1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFC) 経口投与による肝細胞癌の治療. 癌と化学療法 11 : 2348-2355 (1984)
- 6) 安江正治、石島武一、佐藤順一、水谷俊雄、森松義雄：5FU 誘導体に起因するとおもわれる Toxic leucoencephalopathy の 1 例. 脳神経外科 13 : 1229-1234 (1985)
- 7) 高野映子、長嶋和郎、梶村春彦、島峰徹郎、広瀬俊樹、佐藤順一、阿部敏明、森 亘：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)
- 8) 好永順二、森岡荘充、山田了士、朝倉 晃、山下芳典：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)
- 9) 大西洋司、小池亮子、鈴木昭治、星 充、桑山哲治：Carmofur による白質脳症の 1 例. 神経内科 22 : 40-45 (1985)
- 10) Aoki N: Reversible leucoencephalopathy caused by 5-fluorouracil derivatives, presenting as akinetic mutism. *Surg Neurol* 25: 279-282 (1986)
- 11) Kuzuhara S, Ohkoshi N, Kanemaru K, Hashimoto H, Nakanishi T, Toyokura Y: Subacute leucoencephalopathy induced by carmofur, a 5-fluorouracil derivative . *J Neurol* 234: 365-370 (1987)
- 12) 葛原茂樹：薬剤の副作用による神経障害-カルモフル. 神経内科 26 : 123-130 (1987)
- 13) 葛原茂樹：代謝性疾患-カルモフル白質脳症. 後藤文雄 他編：Annual Review 神経、中外医学社 p263-275 (1988)
- 14) 医薬品副作用情報 No 91、厚生省薬務局安全課 (昭和 63 年 6 月)
- 15) 田村英二、多田宣正、大石 実、水谷智彦、高須俊明、川勝正明：投与中止により軽快した carmofur 脳症の 2 例. 神経内科治療 7: 47-51 (1990)
- 16) 笹崎義博、浅見恵子、内海治郎：大量メソトレキセート静注による亜急性脳症の臨床的検討. 癌と化学療法 11 : 1851-1857 (1992)
- 17) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al.: A reversible posterior leucoencephalopathy. *N Engl J Med* 334: 494-500 (1996)
- 18) Shimizu C, Kimura S, Yoshida Y, et al : Acute leucoencephalopathy during cyclosporine A therapy in a patient with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 483-485 (1994)
- 19) Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al.: Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. *AJNR* 19: 415-417 (1998)

- 20) Henderson RD, Rajah T, Nicol AJ et al : Posterior leucoencephalopathy following intrathecal chemotherapy with MRA-documented vasospasm. *Neurology* 60: 326-328 (2003)
- 21) 長沼睦雄、島 功二、松本昭久 他 : 抗癌剤 tegafur を服用中に自律神経障害および白質脳症を呈した 1 例、臨床神経学 28: 1058-1064 (1988)
- 22) Okeda R, Karakama T, Kimura S, et al.: Neuropathologic study on chronic neurotoxicity of 5-fluorouracil and its masked compounds in dogs. *Acta Neuropathol* 63 : 334-343 (1984)
- 23) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

別表 「白質脳症」が重大な副作用として記載されている主な医薬品

薬効分類	成分名
腫瘍用薬 (代謝拮抗剤)	カルモフル
	テガフル
	テガフル・ウラシル
	テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤
	フルオロウラシル
	メソトレキサート
	シタラビン
	ドキシフルリジン
	カペシタビン
腫瘍用薬 (その他の腫瘍用薬)	シスプラチン
その他の代謝性医薬品 (他に分類されない代謝性 医薬品)	シクロスポリン タクロリムス
化学療法剤 (抗ウイルス剤)	サキナビル
	メシル酸サキナビル
生物学的製剤 (他に分類されない代謝性 医薬品)	アルファインターフェロン
その他の代謝性医薬品 (解毒剤)	ホリナートカルシウム
	レボホリナートカルシウム

* 上述の医薬品は一般名であるが、商品名はこのホームページにリンクしてある独立行政法人医薬品医療機器総合機構のサイトを参照。

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位5位）を列記したもの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度（平成17年7月集計）	白質脳症	テガフル・ギメラシル・	7
		オテラシル	5
		フルオロウラシル	5
		シクロスポリン	4
		タクロリムス水和物	3
		リン酸フルダラビン	24
		その他	48
		合計	

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成11年12月28日付け医薬安第164号、医薬審第1843号厚生省医薬安全局安全対策課長、審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
○PT：基本語(Preferred Term) 白質脳症	Leukoencephalopathy
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 白質脳症	Leukoencephalopathy