

症例報告

TS-1 + Cisplatin 併用療法中に可逆性後部白質脳症症候群を発症した高度進行胃癌の1例

京都第二赤十字病院外科

戸田 孝祐 柿原 直樹 庾 賢 石井 亘
山田 圭吾 下村 克己 松村 博臣 大垣 雅晴
宮田 圭悟 竹中 温

症例は59歳の女性で、0-IIc型の進行胃癌に対し幽門側胃切除術とリンパ節郭清を施行した。病理組織学的検査にて signet ring cell carcinoma, pT2(MP), pN3(#3, #4d, #5, #6, #7, #8a, #8p), M0, stageIVであったため術後にTS-1 (80mg/day, 3週投与2週休薬), TS-1投与1週間後にcisplatin (75mg/day)を経静脈投与した。2コース目の開始後10日目に嘔気が出現し、その後に全身の強直性のけいれんを発症した。頭部MRIで、両側後頭葉から頭頂葉の白質にT2強調像で高信号領域を認めた。化学療法の中止と対症療法により神経症状および画像所見の改善を認めたため可逆性後部白質脳症症候群と診断した。抗悪性腫瘍薬や免疫抑制剤により可逆性後部白質脳症症候群を発症することはあるが、TS-1+cisplatin併用療法中に発症した報告はまれであり、その危険性も念頭におく必要があると考えられた。

はじめに

切除後のStageIVの進行胃癌に対しての標準的な化学療法はまだ決まっていないが、切除不能胃癌、再発胃癌に対してテガフル・オテラシル・ギメラシルの合剤であるTS-1とcisplatinの併用療法が標準治療になりつつある¹⁾。しかし、その副作用の中でも中枢神経障害に対する副作用の報告は少なく、またその機序も明らかとなっていない。

今回、我々は化学療法として用いたTS-1とcisplatinの併用療法の副作用の一つとし可逆性後部白質脳症症候群を発症したと考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：59歳、女性

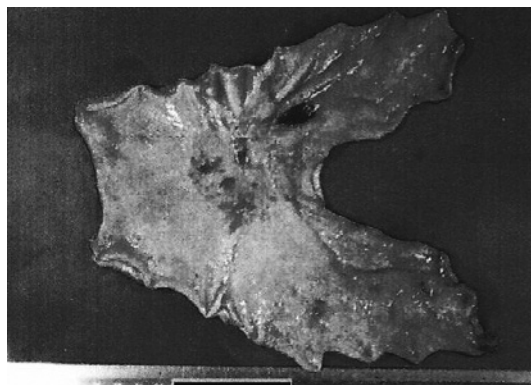
主訴：心窩部痛

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008年4月に心窩部痛で当科受診、上

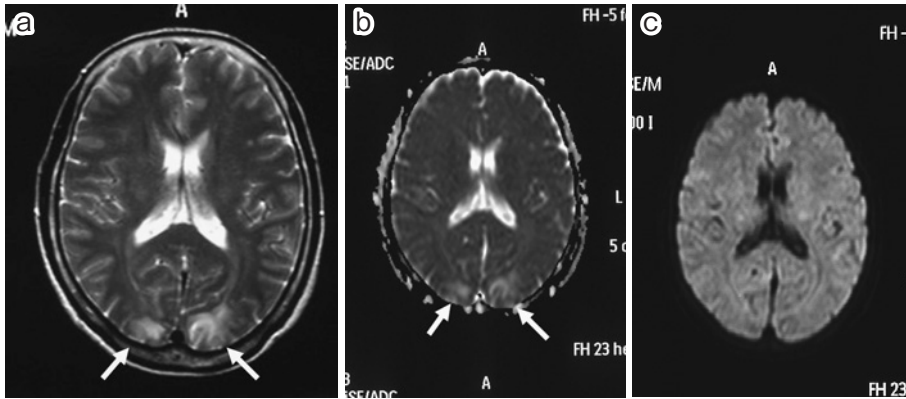
部消化管内視鏡検査にて胃癌と診断され当科入院となった。2008年6月、胃角部小彎にある0-IIc病変に対し幽門側胃切除術とリンパ節郭清を施行した。病理組織学的検査は胃癌取扱い規約13版に準じると signet ring cell carcinoma, pT2(MP), ly2, v0, pN3(#3, #4d, #5, #6, #7, #8a, #8p) (Fig. 1)。総合所見でStageIVであったため

Fig. 1 Macroscopic findings of the resected specimen: gastric lesion was a 0-II c type gastric cancer in the lower gastric.



<2009年7月22日受理>別刷請求先：戸田 孝祐
〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1 国立がんセンター
東病院

Fig. 2 a ~ c : MRI performed at the onset point of PRES shows hyperintensities (arrows) on T2-weighted (a) and ADCmap (b). DWI (c) shows isointensity in the same regions. The abnormalities were primarily in a posterior cerebral distribution consistent with predominantly cytotoxic edema.



術後に TS-1 + cisplatin の併用療法を開始した。TS-1 は 80mg/day, 3 週投与 2 週休薬を 1 コースとし, TS-1 投与 1 週間後に cisplatin (75mg/day) を経静脈投与した。1 コース目は問題なく経過, 2 コース目を開始し 8 日目に cisplatin を投与, その 2 日後に全身倦怠感, 嘔吐を主訴に外来受診し入院となった。

入院時現症: 身長 156cm, 体重 35kg. 体温 37.6°C, 血圧 169/103mmHg (通常血圧より高値) 意識 清明. 会話も問題なくできていた. 神経学的な異常所見は認めていなかった. 体幹, 四肢 ぶらつきなし。

血液生化学所見: T-ビリルビンの上昇 (2.7mg/dl), 低ナトリウム血症 (128mEq/L), 低カリウム血症 (3.3mEq/L), 低クロール血症 (90mEq/L) を認めた. 血中アンモニア濃度の上昇は認められなかった. CEA, CA19-9 の腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

入院後経過: 入院後, 5 時間ほどして腹痛を訴え, 全身の強直性けいれんに変わり意識も消失した. 血圧は 182/92mmHg と高値であった. 数分でけいれんは止まり, 意識も改善したが, その直後に同様のけいれんを繰り返したため, ジアゼパム (10mg) で沈静化しフェニトイン (500mg) を投与した。

頭蓋内の器質的病変を除外診断する目的で頭部 CT, MRI, および髄液検査を施行した。

頭部 CT では占居性病変なかったが, 両側後頭葉から頭頂葉に低吸収域を認めた. 髄液検査では異型細胞は認められず, 細胞数の増加も認めなかった。

頭部 MRI 所見では T2 強調像と apparent diffusion coefficient (以下, ADC) map で, 両側後頭葉から頭頂葉の白質に高信号領域を認めた. しかし, diffusion-weighted imaging (以下, DWI) では異常信号は認めなかった (Fig. 2a~c). 頭部 MRA で左後大脳動脈に狭小化を認めた (Fig. 3a). 以上の所見から, 腫瘍の頭蓋内転移, 癌性髄膜炎, 脳血管障害は否定され, 白質脳症と診断した。

TS-1 の内服を中止し, 抗けいれん剤を投与した. その後には痙攣発作は認めなかった. また, 第 14 病日の頭部 MRI では前回の T2 強調像で認められた所見は改善し (Fig. 4), 頭部 MRA でも左後大脳動脈の狭小化は改善していた (Fig. 3b). 可逆的な画像所見と臨床経過から化学療法による可逆性後部白質脳症症候群と考えられた。

考 察

可逆性後部白質脳症症候群は 1996 年に Hinchey ら²⁾により, 痙攣, 視覚障害, 頭痛, 意識

Fig. 3 a, b: MR angiography performed onset shows irregularities (arrows) with constriction in left posterior cerebral arteries (a) that resolved on the repeat study performed 14 days later (b).

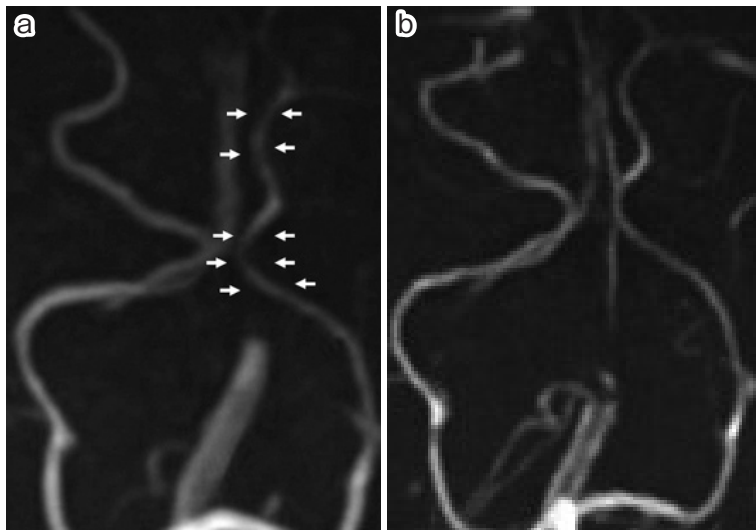
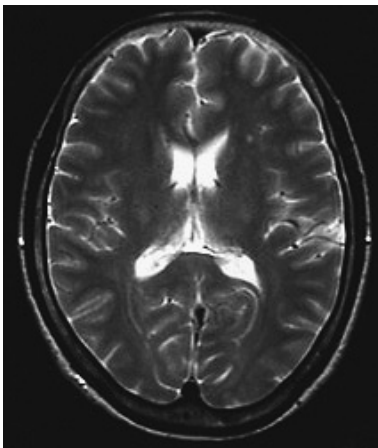


Fig. 4 Repeat imaging as shown in figure 1 performed 14 days later. A T2-weighted image demonstrated complete resolution the abnormalities.



障害などの神経症状を来し、画像上、頭頂後頭葉領域を中心とした梗塞を伴わない皮質および皮質下の浮腫を呈する病態として報告された。原因は高血圧、免疫抑制剤、抗癌剤、子癇、膠原病など多く挙げられるが、血圧上昇を伴う例が多くみられる。また、発症時に自験例のように低ナトリウム血症や低マグネシウム血症などの血清の電解質

アンバランスも認められることがあり関連性が指摘されている³⁾。

可逆性後部白質脳症症候群の発生機序は、血圧変動に対して脳血流自動調節能が破綻して脳血流が増加し、血液脳関門が障害され、血漿成分が間質へ漏れだして血管原性脳浮腫を起こすといわれている。間質への血漿成分の漏出は高血圧だけでなく、血管内皮細胞の障害も強く関与しており、著明な血圧上昇がなくても血管内皮細胞により発症する場合があると考えられている²⁾³⁾。

自験例は抗癌剤の毒性により血管内皮障害が起こり、それにより血圧上昇がじゃっ起されたと考えられる。

化学療法が原因と考えられる可逆性後部白質脳症症候群において、cisplatin^{3)~5)}やTS-1以外の5-FU系薬剤⁶⁾が原因と考えられる文献は散見されたが、胃癌の術後にTS-1とcisplatinの併用療法を行った症例で、可逆性後部白質脳症症候群を発症した文献報告は医学中央雑誌で1983年~2009年2月に「TS-1」、「白質脳症」のキーワードで検索したかぎり報告されておらず、またPubMedでも、「TS-1」、「posterior reversible encephalopathy syndrome」をキーワードとして1950年代~2009

年2月までの検索においても認められなかった。

cisplatin に関しては化学療法開始から可逆性後部白質脳症症候群発症までの介在期間、総投与量は症例によってのばらつきが大きく、関連性は否定されている³⁾。TS-1 との関連が疑われる可逆性後部白質脳症症候群は販売元の大鵬薬品工業株式会社によれば、5例の報告を認めるが、症例も少なく詳細は検討中とのことであった。

画像所見としては、頭頂後頭葉を中心に皮質下白質主体に皮質にも及ぶ浮腫性的変化を認めるためMRIのT2強調像で後頭葉優位の皮質下白質や基底核を中心に高信号域を認める。また、前頭葉、基底核、脳幹、小脳に病変を認めることもある。可逆性変化であることがほとんどであるが、梗塞、出血まで至り、不可逆性変化として残存することもあると報告されている。自験例のMRI画像はDWIでは正常であり、ADC mapで高信号であったため軽度の血管浮腫にとどまり神経症状の残存を認めなかった。逆に、DWIで高信号、ADC mapで低信号の領域はcytotoxic edemaを反映し、非可逆性であると報告されており予後の判定が可能である^{7)~9)}。

可逆性後部白質脳症症候群の治療は、基本的には関連薬剤の中止あるいは減量のほか、対症療法として抗けいれん剤の投与や降圧剤による高血圧のコントロールである²⁾。自験例も化学療法を中止を行い、抗けいれん剤を投与した。鎮痙後の血圧は上昇していなかったため降圧剤の投与は行わなかった。

自験例の原因がTS-1にあるのかcisplatinであったかは明らかではない。しかし、切除不能、再発胃癌に対しTS-1とcisplatinの併用療法は標準治療になりつつあり、今後さらに適応は拡大していくと予想される。その副作用の一つとしてまれではあるが可逆性後部白質脳症症候群も念頭におく必要があると考える。また、近年分子標的剤の使用も増加しており、可逆性後部白質脳症症候群を発症したという報告も認められる^{10)~12)}。我々

は化学療法を行う以上、発症の危険性があると認識しなければならない。そして、その発症を予防し、迅速な対応をするためにも、化学療法中の血圧上昇、電解質バランスの異常等に十分に注意し対応していくべきであると考えられた。

文 献

- 1) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol* **9** : 215—221, 2008
- 2) Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* **334** : 494—500, 1996
- 3) 山田 勢, 林 秀樹, 古井俊光ほか : 再発子宮癌の癌化学療法中に一過性急性脳症を発症した一例 CDDP 脳症, RPLSの可能性. *東海産婦会誌* **40** : 71—75, 2003
- 4) Ito Y, Arahata Y, Goto Y et al : Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* **19** : 415—417, 1998
- 5) Onujiogu N, Lengyel E, Yamada SD : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin chemotherapy for fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* **111** : 537—539, 2008
- 6) 塩田宏嗣, 望月葉子, 本岡美和子ほか : Tegafur・uracil 合剤による白質脳症の1例. *神経治療* **12** : 191—194, 1995
- 7) Yamashiro T, Kamiya H, Unten S et al : Posterior reversible encephalopathy syndrome : typical and atypical findings on MR imaging. *Ryukyuu Med J* **27** : 167—171, 2007
- 8) Rowley C, Onslow J : Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Int J Obstet Anesth* **17** : 195—196, 2008
- 9) 青木茂樹, 相田典子, 井田正博ほか : よくわかる脳MRI. 新版. 秀潤社, 東京, 2006, p374—375
- 10) Ozcan C, Wong SJ, Hari P : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* **354** : 980—982, 2006
- 11) Koopman M, Muller EW, Punt CJ : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by bevacizumab : report of a case. *Dis Colon Rectum* **51** : 1425—1426, 2008
- 12) Allen JA, Adlakh A, Bergethon PR : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* **63** : 1475—1478, 2006

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome caused by TS-1 plus Cisplatin Combination Therapy of Advanced Gastric Cancer : Report of a Case

Kosuke Toda, Naoki Kakihara, Ken Yu, Wataru Ishii,
Keigo Yamada, Katsumi Shimomura, Hiroomi Matsumura, Masaharu Ohgaki,
Keigo Miyata and Atsushi Takenaka
Department of Surgery, Kyoto Second Red Cross Hospital

A 59-year-old woman with 0-IIc type gastric cancer underwent distal gastrectomy and lymphadenectomy followed by chemotherapy using TS-1 plus cisplatin postoperatively due to lymph node metastasis (#3, #4d, #5, #6, #7, #8a, #8p). The woman was administered TS-1 for 3 weeks at 80mg/day, then intravenous infusion of 75mg/day of cisplatin on day 8. On day 10 of course 2, she manifested systematic seizures, following which T2-weighted (T2W) magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed hyperintensity lesions in the bilateral occipital-parietal lobes. Chemotherapy was immediately stopped and her condition gradually improved. Based on typical findings in brain MRI and improved neurological signs, she was diagnosed with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), which has been reported to be caused by immunosuppressive and chemotherapeutic drugs. It should be noted, however, that PRES caused by TS-1 plus cisplatin is extremely rare. Physicians should thus be alert to the potential adverse effects of chemotherapy on the central nervous system, and carefully consider the risks and benefits before starting treatment.

Key words : posterior reversible encephalopathy syndrome, TS-1, gastric cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 365—369, 2010]

Reprint requests : Kosuke Toda Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : July 22, 2009