

【短 報】

化学療法施行後に末梢性顔面神経麻痺を発症した非ホジキンリンパ腫の2例

名取 一彦・和泉 春香・石原 晋・長瀬 大輔
藤本 吉紀・加藤 元浩・梅田 正法・倉石 安庸

東邦大学医療センター血液・腫瘍科*

(平成20年1月16日受付・平成20年4月22日受理)

悪性腫瘍症例では腫瘍細胞の浸潤、感染、薬剤の副作用などで脳神経障害を呈することがある。われわれは悪性リンパ腫の化学療法終了後に末梢性顔面神経麻痺を発症した2例を経験した。2例はいずれも病理組織型は diffuse large B cell lymphoma であり、臨床病期は IA 期であった。おのおの R-CHO 療法 (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin) および R-CHOP 療法 (R-CHO + prednisolone) が施行された。おのおの化学療法終了後、66日目、31日目に右顔面神経麻痺が出現した。1例はデキサメサゾンの投与で症状が消失したが、他の1例は塩酸バラシクロビルとプレドニソロンが投与されたが、右口角下垂が残存した。末梢性顔面神経麻痺の原因として herpes simplex zoster virus (HSV) によることが最も高頻度であり、副腎皮質ステロイド薬と抗ウイルス薬の併用が有効である。抗がん薬による化学療法施行後に発症した場合は腫瘍細胞の中樞神経系への浸潤の除外と HSV による感染を想定して検索し、発症から治療開始までの期間が予後に影響することから早急に治療を開始する必要がある。

Key words: malignant lymphoma, chemotherapy, facial nerve paralysis

悪性腫瘍症例では腫瘍細胞の浸潤、感染症、薬剤の副作用などで脳神経障害を呈することがある。悪性リンパ腫では中樞神経系への浸潤頻度は 1.9~16% とされ、それほどまれなことではないが¹⁻³⁾、腫瘍細胞の浸潤以外で神経障害を来すことがある。われわれは悪性リンパ腫で化学療法終了後に顔面神経麻痺を発症した2例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症例1: 64歳女性、右扁桃腫大を主訴に受診し、生検により diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断された。臨床病期は IA 期であり、rituximab + CHO (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) 療法が施行された (HBV 陽性のため prednisolone が除外された)。R-CHO 療法8コース施行により完全寛解 (complete remission; CR) となった。化学療法終了してから66日後に末梢性の顔面神経麻痺が出現した。症状が出現した当日よりデキサメサゾン (8 mg/day) が7日間点滴投与され、以後漸減して治療を終了した。その結果、麻痺は完全消失した。

症例2: 72歳女性、右頸部リンパ節腫脹を主訴に受診し、生検により DLBCL と診断された。臨床病期は IA 期であり、rituximab + CHOP 療法が開始された。8コース施行後、CR が確認された。化学療法終了から31日後に末梢性の右顔面神経麻痺が出現した。神経内科受診した後頸部痛、右耳介後部痛があり、herpes simplex virus

(HSV) による感染が疑われて、塩酸バラシクロビル (1,000 mg/day) とプレドニソロン (40 mg/day) が投与されたが、3日間の投与により後頸部痛は改善せず、塩酸バラシクロビルを増量し (2,000 mg/day)、7日間投与された。

しかし、右口角下垂の残存を認め、現在経過観察中である。

末梢性顔面神経麻痺の原因として腫瘍細胞の浸潤、脳梗塞、脳出血、外傷なども挙げられるが、ウイルス感染がその大部分を占め、HSV による頻度が最も高く⁴⁾、ムンプスウイルス、EBウイルスによる報告はごくわずかにとどまっている。

Bell 麻痺に対しては副腎皮質ステロイド薬が保存的治療として用いられてきたが、本薬剤単独では完治しない例も多く、約 15% の症例で病的共同運動や顔面拘縮などの後遺症を残すとされている。末梢性顔面神経麻痺の病因に沿った治療法として副腎皮質ステロイド薬と抗ウイルス薬の併用療法が有効であり、事実、その併用により治癒率が向上したとの報告もある⁵⁾。Adour ら⁶⁾ も 2重盲検試験でアシクロビルの併用が有意に予後を改善したと報告している。症例2で投与された塩酸バラシクロビル (バルトレックス錠) はゾピラックス錠の消化管吸収性を改善したプロドラッグとして開発され、吸収後は活性代謝物であるアシクロビルに変換され、ヘルペス属

*東京都大田区大森西 6-11-1

ウイルスに対して強力な抗ウイルス作用を示す。塩酸バラシクロビルは、本邦では帯状疱疹に対し販売開始されたのが2000年10月、単純疱疹に効能追加されたのが2002年9月と新しい薬剤である。塩酸バラシクロビルはHSVと帯状疱疹ウイルス(Varicella Zoster Virus; VZV)に対し、用法、用量が異なっており、1,000 mg/day量ではHSVには有効であるが、VZVには十分な効果が得られない。塩酸バラシクロビルは1,000 mg/dayの投与量ではほとんど副作用を生じないが、3,000 mg/dayでは30万処方中16例で急性腎不全がみられたとする報告がある⁷⁾。zoster sine herpete (ZSH)はBell麻痺の2割以下の頻度であり、塩酸バラシクロビルを3,000 mg/day量で全末梢性顔面神経麻痺患者に投与することは、副作用の面からも医療経済的にも適切でない。初診時に迅速かつ正確に診断する方法の開発が必要と思われる。

化学療法後に発症した末梢性顔面神経麻痺に対しては、頭蓋底浸潤、中枢系浸潤の除外はもとより、HSV感染を想定して臨床症状を詳しく聴取し、後頸部の痛み、麻痺側と同側の耳介後部痛、皮疹の有無を観察し、上記臨床症状がなくとも塩酸バラシクロビル内服を開始することを推奨する報告もある。末梢性顔面神経麻痺の場合は発症から治療まで3日以内に治療を開始しなければ十分な効果が期待できず⁸⁾、予後に影響を及ぼすため、末梢性顔面神経麻痺が出現した場合は関係各科と連携し中枢神経検索と並行してただちに塩酸バラシクロビル1,000 mg/dayとプレドニン40 mg/dayの内服⁹⁾を開始すべきと考えると考えられる。

文 献

- 1) Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, et al: Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Ann Oncol* 2000; 11: 685-90
- 2) Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H: Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13: 1099-107
- 3) Tomita N, Kodama F, Sakai R, Koharasawa H, Gtteri M, Taguchi J, et al: Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: Significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 335-43
- 4) McCormick D P: Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972; 1: 937-9
- 5) Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, et al: Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol* 2003; 24: 948-51
- 6) Adour K K, Ruboyianes J M, Von Doersten P G, Byl F M, Trent C S, Quesenberry C P, et al: Bell's palsy treatment acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371-8
- 7) Peterslund N A: The treatment of herpes zoster infections. *Scand J Infect Dis* 1985; 47: 80-4
- 8) Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N: Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41: 353-7
- 9) Hato N, Yamada H, Kohno H, Matsumoto S, Honda N, Gyo K, et al: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otology & Neurology* 2007; 28: 408-13

Facial nerve palsy after chemotherapy for malignant lymphoma

Kazuhiko Natori, Haruka Izumi, Susumu Ishihara, Daisuke Nagase,
Yoshinori Fujimoto, Motohiro Kato, Masanori Umeda and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Toho University Medical Center,
6-11-1 Ohmorinishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

Patients with malignant tumors may develop cerebral nerve disorders due to the invasion of tumor cells, infection, and side effects of medication. We report 2 cases in which peripheral facial paralysis developed after completion of chemotherapy for malignant lymphoma. The histological type in both of the 2 cases was diffuse large B cell lymphoma, and the clinical stage was IA. One patient underwent R-CHO (rituximab, cyclophosphamide, and adriamycin) and the other R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, and prednisolone), respectively. Both developed facial paralysis on the right side, one 66 days and the other 31 days after chemotherapy was completed. Although the symptom disappeared after dexamethasone administration of in one patient, drooping mouth on the right side remained in the other despite administration of valacyclovir hydrochloride and prednisolone. The major cause of peripheral facial paralysis was herpes simplex zoster virus (HSV), and concomitant therapy with adrenocortical steroid and antiviral drug is considered effective. When paralysis develops after chemotherapy with an anticancer drug, it is necessary to keep tumor cells from invading the central nervous system, to check for infection caused by HSV, and to start treatment as early as possible because the time from the paralysis development to the start of treatment may adversely affect prognosis.