

経口抗がん剤 S-1 による角膜障害の 3 例

伊藤 正, 田中 敦子

公立陶生病院眼科

要 約

目的：S-1 は 5-フルオロウラシルのプロドラッグであるテガフルを含む新しい経口抗がん剤である。この S-1 が原因と思われる角膜障害を 3 例経験したので報告する。

症例：男性 2 例，女性 1 例，年齢 57～69 歳。S-1 内服開始後 3～14 か月で急激な視力低下を起こした。全例に角膜の下方および上方から中央に向かって進行する角膜障害がみられ，瞳孔縁にかかるとう視力低下を生じた。S-1 の休薬で角膜所見，視力ともに改善したが，内

服再開とともに再び障害が出現する症例もあった。また，全例に涙道通過障害を認めた。

結論：S-1 の内服により角膜障害が起こることが予想され，定期的な経過観察が必要である。(日眼会誌 110 : 919—923, 2006)

キーワード：S-1, 5-FU, 角膜障害, 涙道通過障害, 副作用

Three Cases of Corneal Disorders Associated with an Oral Anticancer Drug S-1

Sei Ito and Atsuko Tanaka

Department of Ophthalmology, Tosei General Hospital

Abstract

Purpose : S-1 is a new oral anticancer drug containing tegafur, which is a prodrug of 5-fluorouracil. In this report, we describe the clinical features of three patients who suffered corneal disorders that seemed to be caused by S-1 administration.

Cases : One female and two male patients, whose ages ranged from 57 to 69 years, were entered in this study. Between 3 to 14 months after they started oral S-1 therapy, they experienced sudden visual reduction. They all had corneal disorders, which occurred in the inferior and the superior areas, and progressed toward the center. As the corneal disorders invaded the pupil area, the patients noticed

visual disturbance. They recovered their vision and their corneal disorders diminished when the drug was discontinued. However, after the drug intake was resumed, the corneal disorders occurred again in some cases. All patients also had lacrimal obstructions.

Conclusion : S-1 treated patients should be followed carefully for ophthalmic complications because corneal disorders are likely to appear.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 919—923, 2006)

Key words : S-1, 5-FU, Corneal disorder, Lacrimal obstruction, Side effect

I 緒 言

S-1(ティーエスワンカプセル[®], 大鵬薬品工業, 東京)は 5-フルオロウラシル(以下, 5-FU)のプロドラッグであるテガフルに, 5-FU の分解阻害剤ギメラシルとリン酸化阻害剤オテラシルカリウムをモル比で 1 : 0.4 : 1 にて配合した経口抗がん剤である¹⁾. テガフル

は主として肝ミクロソーム P450 の作用によって活性化を受けて, 徐々に 5-FU に変換され, 血中 5-FU 濃度が長時間維持される²⁾. ギメラシルは 5-FU の分解経路における律速酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(以下, DPD)を選択的かつ強力に阻害する³⁾. オテラシルカリウムは 5-FU を主としてリン酸化するオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼを選択的に阻害し,

別刷請求先：489-8642 瀬戸市西迫分町 160 公立陶生病院眼科 伊藤 正
(平成 17 年 12 月 14 日受付, 平成 18 年 5 月 12 日受理)

Reprint requests to : Sei Ito, M. D. Department of Ophthalmology, Tosei General Hospital, 160 Nishioiwake-cho, Seto 489-8642, Japan

(Received December 14, 2005 and accepted in revised form May 12, 2006)

消化器毒性を抑制する⁴⁾。

これまでに 5-FU の静脈内投与では流涙, 眼脂, 涙点閉鎖といった眼副作用の報告がある⁵⁾⁶⁾。また, 5-FU は眼科領域においても緑内障の濾過手術後に結膜下注射で用いられることがあり, その際角膜上皮障害が生じることが知られている^{7)~10)}。しかしながら, そのプロドラッグであるテガフルンに関してはほとんど眼副作用の報告がない。S-1 についても 1999 年 3 月の発売以来, 特に消化器悪性腫瘍に対して広く用いられているが, 重篤な眼副作用の報告はない。今回著者らは S-1 が原因と考えられる角膜障害を 3 例経験したので報告する。

II 症 例

症例 1. 57 歳女性。2001 年 10 月から S 状結腸癌に対し約 1 年間 5-FU 注射療法を行ったところ, 流涙を訴え 2002 年 12 月眼科を受診した。通水試験の結果, 両眼の涙小管閉塞と診断された。このときの視力は右眼 0.15 (1.5×+2.25 D), 左眼 0.4 (1.5×+1.75 D<cyl-0.25 D Ax 150°)であった。その後 UFT[®], ドキシフルリジンの内服治療を経て, 2004 年 6 月から S-1 内服 (100 mg/日)を開始し, 4クール(S-1 の 1 クールは 4 週間の内服とそれに続く 2 週間の休薬計 6 週間で構成される)終了後の 2005 年 1 月 6 日に急激な視力低下を訴え眼科を受診した。視力は右眼 0.2 (0.4×+2.50 D<cyl-1.00 D Ax 90°), 左眼 0.2 (0.7×+2.00 D<cyl-1.00 D Ax 160°)であり, 細隙灯顕微鏡検査にて両眼角膜の中央から上方にかけて上皮異常を認めた(図 1 A, B)が, 他には視力低下の原因と考えられるような異常はみられなかった。S-1 の副作用を疑い, 約 4 週間の休薬で視力は右眼 0.2 (1.0×+3.00 D<cyl-1.00 D Ax 180°), 左眼 0.3 (1.0×+2.00 D<cyl-0.50 D Ax 170°)と回復した。その後も S-1 内服再開後 2 週, 4 週と内服を続けると角膜の上方および下方に上皮異常が出現するが, 2 週間の休薬で軽減するといった状態を繰り返していた。2005 年 9 月 13 日再度視力低下を訴え, 右眼 0.2 (1.2×+2.50 D), 左眼 0.3 (0.7×+2.00 D<cyl-1.50 D Ax 160°)となった。4 週間の休薬でも改善が得られなかったため主治医と相談し, 他の抗がん剤へ変更となった。最終観察時には視力, 角膜所見ともに正常に回復している。

症例 2. 69 歳男性。直腸癌に対し, 5-FU 静脈内投与を行っていたところ, 流涙を訴え 2004 年 12 月 9 日眼科を受診した。視力は右眼 0.3 (0.8×+1.25 D<cyl-0.75 D Ax 90°), 左眼 0.5 (0.9×+1.00 D)であった。細隙灯顕微鏡検査で両眼の涙液メニスカスが増加していたため, 通水試験を行ったところ, 強い抵抗を認めた。涙小管の狭窄を疑い, 2 週に 1 回の通院で涙嚢洗浄を開始したが, 6 か月後右眼に涙小管閉塞が生じた。2005 年 5 月 12 日 S-1 内服 (100 mg/日)に変更となり, 3 クール開始直後に視力低下を訴えた。細隙灯顕微鏡検査にて両眼

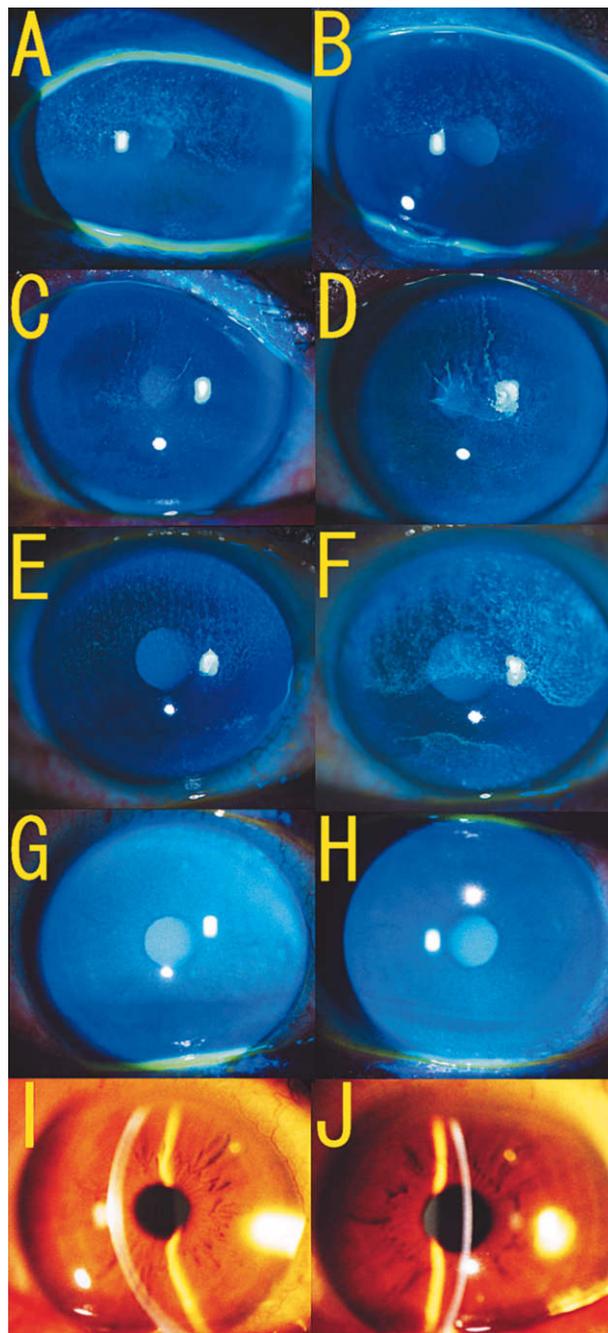


図 1 A: 症例 1 右眼, B: 同左眼。両眼角膜上方から中央にかけての上皮異常を認める。涙液メニスカスの増加もみられる。C: 症例 2 右眼, D: 同左眼。角膜全体に点状表層角膜症様の所見を, 両眼角膜中央にフルオレセインにて染色される偽樹枝状角膜炎様所見を認める。E: 症例 3 右眼。角膜上方から中央にかけて上皮異常がみられる。F: 同左眼。角膜上方および下方に境界鮮明な上皮異常を認める。G・H: 症例 3, S-1 内服中止 7 週後。右眼(G, I)左眼(H, J)ともに角膜所見は正常となった。

角膜全体にびまん性の上皮障害, 中央部から上方にかけてはフルオレセインにて染色される偽樹枝状角膜炎様の所見を認めた(図 1 C, D)が, 他には視力低下の原因と考えられるような所見はみられなかった。このときの視

表 1 患者背景と臨床所見のまとめ

症例	1	2	3
年齢(歳)	57	69	60
性別	女性	男性	男性
原疾患	S 状結腸癌	直腸癌	胃癌
身長(cm)	145	159	161
体重(kg)	52	65	55
S-1 内服量 総量(g)* ¹	11.2	5.4	36.7
1 日量(mg)	100	100	120
矯正視力 低下前	右 1.5, 左 1.5	右 0.8, 左 0.9	右 0.9, 左 1.2
低下時* ²	右 0.4, 左 0.7	右 0.2, 左 0.2	右 0.7, 左 0.4
回復時	右 1.0, 左 1.0	右 0.8, 左 0.8	右 0.9, 左 1.0
内服期間* ³	6 か月	3 か月	14 か月
回復に要した期間	4 週間	6 週間	2 週間
その他の副作用	皮疹, 脱毛	下痢	血球減少, 皮膚色素沈着

* 1 初回視力低下時までの内服量

* 3 初回視力低下時までの内服期間

* 2 初回視力低下時の矯正視力

力は右眼 0.1 (0.2×+4.00 D⊙cyl-2.00 D Ax 120°), 左眼 0.1(0.2×+4.00 D⊙cyl-3.00 D Ax 160°)であった。この時点で左眼の涙小管も完全に閉塞していた。S-1 の副作用を疑い 4 週間の休薬を行ったが角膜所見, 視力ともにあまり改善は得られなかった。主治医と相談の上 S-1 を中止し, ドキシフルリジンの内服に変更となった。その 2 週後角膜所見はほぼ正常となり, 視力も右眼 0.5(0.8×+1.00 D⊙cyl-0.50 D Ax 180°), 左眼 0.5 (0.8×+1.50 D⊙cyl-0.50 D Ax 90°)と回復した。

症例 3. 60 歳男性。2004 年 5 月胃癌手術を受け, 6 月より S-1 内服(120 mg/日)開始し, 同年 8 月 18 日眼脂を訴え眼科を受診した。視力は右眼 0.5(0.9×+1.25 D ⊙cyl-0.75 D Ax 110°), 左眼 0.9(1.2×+1.75 D⊙cyl-1.00 D Ax 70°)であった。その 1 か月後より涙小管の狭窄が原因と思われる涙液メニスカスの増加が両眼にみられたため, 2 週に 1 回涙嚢洗浄を行い経過観察していた。しかし, 内服開始より 8 か月後に左眼の, 10 か月後には右眼の涙小管閉塞を生じ, 10 クール終了後の 2005 年 8 月 24 日に視力低下を訴えた。このときの視力は右眼 0.3(0.7×+1.00 D⊙cyl-1.50 D Ax 80°), 左眼 0.1(0.4×+3.00 D⊙cyl-4.00 D Ax 80°)であり, 両眼角膜の中央から上方にかけての上皮異常を認めた(図 1 E, F)。2 週間の休薬で視力は右眼 0.3(0.9×+1.50 D⊙cyl-1.50 D Ax 80°), 左眼 0.3(1.0×+1.50 D ⊙cyl-1.50 D Ax 80°)と回復したが, 内服再開後再び視力低下を起こしたため, 主治医の判断でその後他剤へ変更となった。その 7 週後には角膜障害は完全に治癒した(図 1 G~J)。

各症例の臨床所見のまとめを表 1 に示す。オートレフケラトメーターによる計測では全症例で視力低下時に角膜曲率半径や屈折度の変動がみられたが, 角膜障害の治癒とともに視力低下前の値に戻った。

III 考 按

これまでに薬剤性の角膜障害は, 点眼薬局所投与では防腐剤である塩化ベンザルコニウム¹¹⁾を筆頭に数多く報告されている。しかし, 内服薬においては塩酸アミオダロン¹²⁾, クロロキシン¹³⁾といった薬剤が角膜沈着を起こすことはあるが, 視力低下を生じるような重篤な報告は少ない。

5-FU はウラシルのかわりに RNA に取り込まれ, RNA の機能障害を起こす。さらに, 5-FU の代謝物である fluorodeoxyuridine monophosphate が DNA の合成を阻害することで, DNA 合成障害を起こす¹⁴⁾。5-FU はこの 2 つの機序によって抗腫瘍効果を発揮するが, 腫瘍細胞に特異的に取り込まれるわけではなく, 正常細胞にも取り込まれ, 特に細胞分裂の盛んな組織で副作用が多く報告されている¹⁵⁾。眼科領域においては角膜, 結膜, 涙小管上皮などは細胞分裂の活発な組織であり, 5-FU によって障害が起こる可能性は高いと思われる。

今回著者らが経験した 3 症例は全員が, 1) S-1 内服中に急激な視力低下を生じ, 2) 角膜障害以外に視力低下の原因が考えられず, 3) S-1 の中止あるいは休薬とともに角膜障害が軽快する, といった共通の特徴を持つ。同時期に併用していた抗がん剤はなく, 他に角膜障害を惹起するような薬剤も使用されていなかったことから, S-1 に含まれているテガフルが 5-FU に変換され, 角膜障害が起きたのではないかと考えられる。

5-FU を静脈内投与すると涙液中に移行し流涙, 眼脂, 涙点閉鎖といった眼副作用を惹起することは以前から知られている⁵⁾⁶⁾が, 角膜障害の報告はほとんどみられない。また, 近年角結膜の腫瘍や翼状片の術後に 5-FU を点眼として用いることもあるが, やはり角膜障害は軽度である¹⁶⁾。ところが, 緑内障の濾過手術後に結膜

下注射で投与した場合 50~64% と高率に角膜障害が生じる^{8)~10)}。この角膜障害は角膜上皮欠損が主体で遷延化すると上皮下混濁を起こし、視力低下のため角膜移植を要することもある¹⁷⁾。角膜上皮欠損の発生部位としては角膜中央からやや下方のいわゆる瞼裂間に多いようである¹⁷⁾¹⁸⁾。また、大橋ら¹⁹⁾は 5-FU 結膜下注射後の 3 例に epithelial crack line (以下、ECL) が生じたと報告している。ECL は点眼薬の薬剤毒性などによって瞼裂間に生じる偽樹枝状の上皮所見であり、角膜上皮の分裂能低下が原因と考えられている。ECL が瞼裂間に好発する理由として、角膜上皮が周辺部から中央部に向かって移動していること、瞼裂間が角膜上皮の主な脱落部位であることなどが挙げられている¹⁹⁾。

今回の 3 症例の角膜所見を比較すると、フルオレセイン染色での染まり方はそれぞれ少しずつ異なるものの、主に角膜上方および下方に上皮の異常が存在していた (図 1A~F)。症例 2, 3 については視力低下前から観察を行っていたが、上方の角膜上皮異常が中央部に向かって進行するとともに視力低下を生じた。しかし、瞼裂間の角膜所見はむしろ正常に近く、これは 5-FU の結膜下注射による角膜障害の所見と対照的である。S-1 による角膜障害が涙液中の 5-FU によるものであるとすると、同じ薬剤でも投与方法が異なると角膜障害の所見も異なるという事実はとても興味深い。このように角膜上方および下方に上皮障害を生じた例として、放射線による角膜障害の報告がある²⁰⁾。この報告ではインプレッション・サイトロジーやブラッシュ・サイトロジーによって異常上皮中の杯細胞が確認されており、輪部上皮の幹細胞が一時的に障害を受け結膜上皮が侵入した可能性が示唆されている。S-1 に関してこれまでヒトでは角膜障害の報告はないが、イヌを使った反復投与実験で角膜障害が生じるという報告がある²¹⁾。その病理組織所見で「角膜上皮の菲薄化、角膜固有層に毛細血管の浸潤、角膜内皮の腫大、さらに結膜上皮の局所的壊死および増生、浮腫および好中球浸潤が軽度ないし中等度に認められた」との記述がみられる。S-1 による角膜障害は現在のところ可逆性と考えられるため、死亡例からの剖検は困難であるが、インプレッション・サイトロジーなどの非侵襲的な手法によっても何らかの情報が得られる可能性もあり、今後の検討課題としたい。

テガフルを含む経口抗がん剤には S-1 の他にテガフルとウラシルをモル比で 1:4 で配合した UFT[®] があるが、著者らの知る限りこれまで眼副作用の報告はない。ウラシルもギメラシルと同様に DPD による 5-FU の分解を拮抗的に阻害するが、その作用はギメラシルの方がウラシルに比べて約 180 倍強いことが知られている³⁾。これにより、テガフルの投与量は UFT[®] では 300~600 mg/日なのに対し、S-1 では 80~150 mg/日で同等の効果が得られると考えられている。S-1 内服患者

ではギメラシルの配合により血中 5-FU が長時間高濃度で維持されるため、涙液中の 5-FU 濃度が高くなり角膜障害が起これると予想される。前述のイヌを使った実験では S-1 を 1 mg/kg/日 で 3 週間投与した群の角膜混濁の発症は 6 頭中 1 頭であったが、3 mg/kg/日 で 3 週間投与した群では 10 頭中脱落例 3 頭を除く全 7 頭において角膜混濁を生じたと報告している²¹⁾。現在 S-1 の投与量は体表面積を基準に決められているが、今回の 3 症例では 1.5~2.2 mg/kg/日の S-1 を投与されていたことになる。今回の経験からこの投与量は角膜にとっては決して安全域であるとは思われず、今後は 5-FU の血中濃度、涙液中濃度測定等のデータを蓄積することにより、より安全な投与量を決定することが望まれる。

最近米国のグループから S-1 の副作用として涙道通過障害が報告され、その治療として鼻涙管留置チューブの有効性が示唆されている²²⁾。今回の症例においても全例で涙液メニスカスの増加および、涙小管の通過障害を認めた。症例 1 は S-1 内服前から両眼の、症例 2 では片眼の涙小管が閉塞していたが、症例 3 は内服開始後予防的に 2 週に 1 回涙嚢洗浄を行っていたにもかかわらず、最終的に涙小管閉塞に至った。S-1 長期内服患者は涙小管閉塞を起こすことが予想され、これは非可逆性の変化であるため、鼻涙管チューブ留置などの予防的処置が必要であると考えた。5-FU による涙道障害の機序はいまだ解明されていないが、涙液中の 5-FU が涙小管上皮細胞に何らかの作用を及ぼし、涙小管、涙点の閉塞が生じると考えられている²³⁾。その結果、5-FU を含んだ涙液が長期間結膜嚢内に留まり、眼障害を悪化させるといった悪循環が起これると思われる。涙液動態を改善させることによって、この悪循環を断つことが角膜障害を予防する最良の手段であるかもしれない。

角膜障害は今回の 3 症例においては可逆性の変化であったが、重症例を長期間放置すると角膜混濁を残し、非可逆性の視力障害が起これる可能性もあると考えられる。また、可逆性であるとはいえ、角膜障害のため長期休薬を要することとなり、原疾患の進行予防という点では不利となる。今回も全例で角膜障害のため S-1 を中止し、他の抗がん剤への変更が必要になった。以上 S-1 は眼副作用を起こす可能性があり、内服患者は眼科における定期的な経過観察が必要であると考えた。また、原因不明の角膜障害に遭遇した場合、S-1 をはじめとした抗がん剤使用の有無を確認することが重要である。

文 献

- 1) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, et al: Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by

- two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 7 : 548—557, 1996.
- 2) **Toide H, Akiyoshi H, Minato Y, Okuda H, Fujii S** : Comparative studies on the metabolism of 2-(tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and 5-fluorouracil. *Gann* 68 : 553—560, 1977.
 - 3) **Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, Fujii S** : Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 78 : 748—755, 1987.
 - 4) **Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M** : Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 53 : 4004—4009, 1993.
 - 5) **Brink HM, Beex LV** : Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. Report of five cases and review of the literature. *Doc Ophthalmol* 90 : 1—6, 1995.
 - 6) **Christophidis N, Vajda FJ, Lucas I, Louis WJ** : Ocular side effects with 5-fluorouracil. *Aust NZJ Med* 9 : 143—144, 1979.
 - 7) **Knapp A, Heuer DK, Stern GA, Driebe WT Jr** : Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 103 : 183—187, 1987.
 - 8) **The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group** : Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 108 : 625—635, 1989.
 - 9) **Heuer DK, Parrish RK 2nd, Gressel MG, Hodapp E, Desjardins DC, Skuta GL, et al** : 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology* 93 : 1537—1546, 1986.
 - 10) **Rockwood EJ, Parrish RK 2nd, Heuer DK, Skuta GL, Hodapp E, Palmberg PF, et al** : Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 94 : 1071—1078, 1987.
 - 11) **大竹雄一郎, 山田昌和, 佐藤直樹, 濱野 孝, 今安正樹, 坪田一男** : 点眼薬中の防腐剤による角膜上皮障害について. *あたらしい眼科* 8 : 1599—1603, 1991.
 - 12) **D'Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN** : Amiodarone keratopathy : drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol* 99 : 257—261, 1981.
 - 13) **Calkins LL** : Corneal epithelial changes occurring during chloroquine (aralen) therapy. *Arch Ophthalmol* 60 : 981—988, 1958.
 - 14) **Danenberg PV, Lockshin A** : Fluorinated pyrimidines as tight-binding inhibitors of thymidylate synthetase. *Pharmacol Ther* 13 : 69—90, 1981.
 - 15) **Maehara Y** : S-1 in gastric cancer : a comprehensive review. *Gastric Cancer* 6 : 2—8, 2003.
 - 16) **Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW** : Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 102 : 1338—1344, 1995.
 - 17) **林みゑ子, 茨木信博, 水流忠彦** : 5-フルオロウラシルによる角膜混濁の 1 例. *臨眼* 48 : 6—8, 1994.
 - 18) **勝島晴美, 鎌田昌俊, 勝田 聡, 足立純一, 遠藤寛子, 田下亜佐子** : 5-FU と MMC を併用した線維柱帯切除術後に重篤な角膜障害を生じた 1 例. *眼紀* 47 : 326—330, 1996.
 - 19) **大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 李 三榮, 荒木かおる, 切通 彰, 他** : 角膜上皮障害の新しい病態-Epithelial Crack Line. *臨眼* 46 : 1539—1543, 1992.
 - 20) **Fujishima H, Shimazaki J, Tsubota K** : Temporary corneal stem cell dysfunction after radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 80 : 911—914, 1996.
 - 21) **林 泰司, 山口修司, 鬼頭 秀, 田中剛太郎, 黒川恭子, 広田富夫** : 新規抗悪性腫瘍薬 S-1 のイヌ経口投与による反復投与毒性試験 (I) 13 週間反復投与毒性試験 (II) 眼に対する影響の回復性試験. *J Toxicol Sci* 21 : 527—544, 1996.
 - 22) **Esmaeli B, Golio D, Lubecki L, Ajani J** : Canalicular and nasolacrimal duct blockage : an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am J Ophthalmol* 140 : 325—327, 2005.
 - 23) **Caravella LP Jr, Burns JA, Zangmeister M** : Punctal-canalicular stenosis related to systemic fluorouracil therapy. *Arch Ophthalmol* 99 : 284—286, 1981.