

抗癌剤パクリタキセル使用中に嚢胞様の黄斑症を呈した 1 例

伊藤 正¹⁾, 奥田 正俊²⁾

¹⁾三好眼科クリニック, ²⁾豊田厚生病院眼科

要 約

背景: パクリタキセルは乳癌などに広く用いられているタキサン系の抗癌剤であり, 眼副作用としてまれに嚢胞様の黄斑変化(以下, 嚢胞様黄斑症とする)を引き起こすことが知られている。今回, パクリタキセル使用中に嚢胞様黄斑症を生じた 1 例を経験したので報告する。

症 例: 62 歳女性。転移性乳癌に対しパクリタキセル治療を開始し, 6 か月後に両眼の視力低下を訴え受診した。経過観察中に嚢胞様黄斑症を認めたため, パクリ

タキセルを中止した。アセタゾラミド内服治療を行い約 6 週後に黄斑部の嚢胞様所見は消退し視力の回復を得た。

結 論: パクリタキセルは眼副作用として嚢胞様黄斑症を引き起こすことがあり, 注意深い経過観察が必要である。(日眼会誌 114:23—27, 2010)

キーワード: 嚢胞様黄斑浮腫, パクリタキセル, ドセタキセル, ベバシズマブ, 眼副作用

A Case of Cystic Maculopathy during Paclitaxel Therapy

Sei Ito¹⁾ and Masatoshi Okuda²⁾

¹⁾Miyoshi Eye Clinic

²⁾Department of Ophthalmology, Toyota Kosei Hospital

Abstract

Background: Paclitaxel, one of the taxanes, has been used to treat malignant tumors such as breast cancer. It is known to cause cystic maculopathy as an unusual ocular side effect. Here, we describe the clinical features of a patient who suffered cystic maculopathy during paclitaxel therapy.

Case: A 62-year-old woman complained of visual disturbances in both eyes after receiving paclitaxel treatment of six months for metastatic breast cancer. Because cystic maculopathy was discovered during observation, and the paclitaxel therapy was discontin-

ued. After about six weeks of acetazolamide administration, the cystic maculopathy disappeared and visual acuity had recovered.

Conclusion: Paclitaxel treated patients should be followed carefully for ophthalmic complications, especially cystic maculopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114:23—27, 2010)

Key words: Cystoid macular edema, Paclitaxel, Docetaxel, Bevacizumab, Ocular side effect

I 緒 言

パクリタキセル(商品名タキソール[®])はヨーロッパイチイ *Taxus baccata* の葉に含まれる 10-deacetylbaaccatin を原料として半合成されるタキサン系の抗癌剤である。パクリタキセルは微小管の蛋白質重合を促進し, 微小管の過形成を引き起こすことによって細胞分裂を阻害, 制癌活性を示す¹⁾。乳癌, 非小細胞肺癌, 卵巣癌などに対して用いられており, さまざまな眼副作用を起こすことが知られている^{2)~7)}。今回, 我々はパクリタキセル使用中に蛍光眼底造影で蛍光漏出を示さない嚢胞様の黄斑

変化(以下, 嚢胞様黄斑症とする)を呈した 1 例を経験したので報告する。

II 症 例

62 歳女性。既往歴: 特記すべきことなし。眼病歴: 2007 年 2 月に眼精疲労を訴え当院を受診した際, 両眼とも軽度核白内障(Emery-Little 分類 Grade 1)を認めたが, 視力は右 1.2(矯正不能), 左 0.6(1.2)であった。2005 年 1 月左乳癌と診断され, 同年 2 月左乳房切除術を受けた。術後補助療法としてアナストロゾールを内服していたが, 肝臓に遠隔転移が認められたため, 2007

別刷請求先: 470-0207 愛知県西加茂郡三好町福谷壺丁田 20-5 三好眼科クリニック 伊藤 正

(平成 21 年 1 月 15 日受付, 平成 21 年 7 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to: Sei Ito, M.D. Miyoshi Eye Clinic, 20-5 Ichoden-Ukigai, Miyoshi-cho, Aichi-ken 470-0207, Japan

(Received January 15, 2009 and accepted in revised form July 24, 2009)

年8月パクリタキセル(タキソール[®]), ベバシズマブ(アバチン[®])による化学療法を開始した。パクリタキセルの投与方法は週1回90 mg~125 mgを静脈内投与し, 3週間投与後1週間の休薬期間を設けた。ベバシズマブは2週に1回435 mgを静脈内投与した。

2008年2月19日両眼の視力低下を訴え当院受診。視力は右0.5(0.6×-0.5 D), 左0.2(0.4×-0.5 D)で, 眼圧は両眼とも12 mmHgであった。前眼部には炎症所見などの特記すべき所見なく, 中間透光体には両眼とも軽度の核白内障を認めたが, 1年前の受診時と比較して進行はみられなかった。瞳孔径は左右差なく, 対光反射も正常であった。散瞳下にて倒像検眼鏡, 前置レンズによる眼底検査を行ったが, 明らかな異常は検出できなかった。この時点でははっきりとした異常所見を指摘できなかったため, 原因不明の視力低下として, 経過観察とした。

その後3月17日右0.3(0.5), 左0.4(0.6), 6月5日右0.3(0.5), 左0.2(0.4)と視力は改善も悪化もみられなかったが, 6月5日の眼底検査で両眼の黄斑部に明らかな嚢胞様所見を認めた(図1 A, B)。豊田厚生病院眼科にてフルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography, 以下FA), 光干渉断層計検査(optical coherence tomography, 以下OCT)を行ったが, FAでは網膜血管からの明らかな蛍光漏出はみられず, 造影後期においても蛍光の貯留はみられなかった。ただし, 右眼の視神経乳頭はやや過蛍光であった(図1 C, D)。OCTでは中心窩の網膜厚は両眼ともに約600 μmであり, 特に外網状層の浮腫が著明であった(図1 E, F)。血液検査でも腎機能, 肝機能を含め明らかな異常は認めず, 眼底やFA所見から他の網膜疾患も否定的であった。FA, OCT所見などから海外で数例報告のあるパクリタキセルによる黄斑症と診断し, 乳腺科主治医と相談の上, パクリタキセル, ベバシズマブともに中止した。パクリタキセル, ベバシズマブの投与期間は2007年8月10日から2008年5月30日までで, 総投与量はそれぞれ3,810 mg, 8,700 mgであった。

投薬中止後約1か月間経過観察したが, 視力, 黄斑部所見ともにあまり改善がみられなかったため, アセタゾラミド(ダイアモックス[®])500 mg/日内服を開始した。その後次第に嚢胞様黄斑症は消退を始め, 6週間後には視力も右0.5(1.0), 左0.5(1.2)と回復した。アセタゾラミド内服を漸減・中止したが, 最終観察時で嚢胞様黄斑症の再発はみられていない(図2)。

Ⅲ 考 按

パクリタキセルは最初のタキサン系抗癌剤として1990年代に商品化された。後により効果の強いドセタキセルが発売され, 現在では乳癌をはじめさまざまな癌の治療に用いられている。タキサン系抗癌剤の眼副作用

としては, 一過性黒内障⁴⁾, 光視症⁵⁾, 視神経中毒症⁶⁾, 涙道通過障害⁷⁻⁹⁾などが知られている。嚢胞様黄斑症については2003年にTeitelbaumらがドセタキセルによる最初の症例を報告して以来¹⁰⁾, 海外でこれまでにドセタキセルで2例¹⁰⁾¹¹⁾, パクリタキセルで2例あるのみ²⁾³⁾で, 著者らが調べた限りでは国内での症例報告はない。これら4例の報告から, タキサン系抗癌剤による嚢胞様黄斑症の共通点を挙げると, ①両眼性で, ②原因薬剤の使用中止で回復する(可逆性), ③FAにて明らかな蛍光の漏出や貯留を認めない, ④OCTで網膜外網状層への水分貯留が著明である, といった特徴がある。今回の症例(以下, 本症例)についてもこの4つの共通点は当てはまり, パクリタキセルによる副作用である可能性が高いと考えられる。

ナイアシン中毒による黄斑症¹²⁾(以下, ナイアシン黄斑症とする)でも同様に黄斑部網膜に著明な嚢胞を形成するにもかかわらず, FAにて明らかな蛍光の漏出や貯留を認めない。タキサン系抗癌剤による黄斑症とナイアシン黄斑症は同様の機序で起きているのではないかと考えられているが, ナイアシン黄斑症も原因が解明されていない。現在のところFAにて異常を認めない理由として2つの仮説が考えられている。一つは血管壁自体はまったく正常であり薬剤毒性によって細胞内代謝が障害され, 水分が細胞内に貯留し浮腫が起こるというものである。もう一つは血液網膜柵の障害が原因であるが, フルオレセインをほとんど通過させない程度の軽度異常を起こしているため, FAでは明らかな異常をとらえることができないというものである。後者を支持する根拠としてSmithらの報告³⁾ではFAでわずかに網膜血管からの蛍光漏出を認めたとの記述がある。しかし, 彼らの写真を見ても蛍光の漏出は非常に軽度で黄斑部には蛍光の貯留は認めなかった。現時点では症例数も少なく, どちらの説が正しいのか判断することは不可能である。今後症例が増加するとともに, 剖検例の出現などによってその機序が解明されることを期待したい。

このようなFAで異常を呈さない嚢胞様黄斑症にはナイアシン黄斑症以外に, Goldmann-Favre症候群, 網膜色素変性, 若年性網膜分離症などの遺伝性疾患も知られており, 鑑別疾患として挙げられる。本症例についてはナイアシン内服の既往はなく, 病歴や網膜所見から遺伝性網膜疾患との鑑別は比較的容易であった。

他に黄斑浮腫を起こす疾患として代表的なものに糖尿病網膜症, 網膜静脈閉塞症, 網膜細動脈瘤, 中心性漿液性脈絡網膜症, 新生血管黄斑症などがある。しかし, 今回はこれらの網膜血管疾患は眼底所見や既往歴, FA所見などから否定的である。白内障手術などの内眼手術後にも嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema, 以下CME)が起きることがあるが, 本症例には内眼手術の既往はなかった。ぶどう膜炎もCMEの原因として重要な

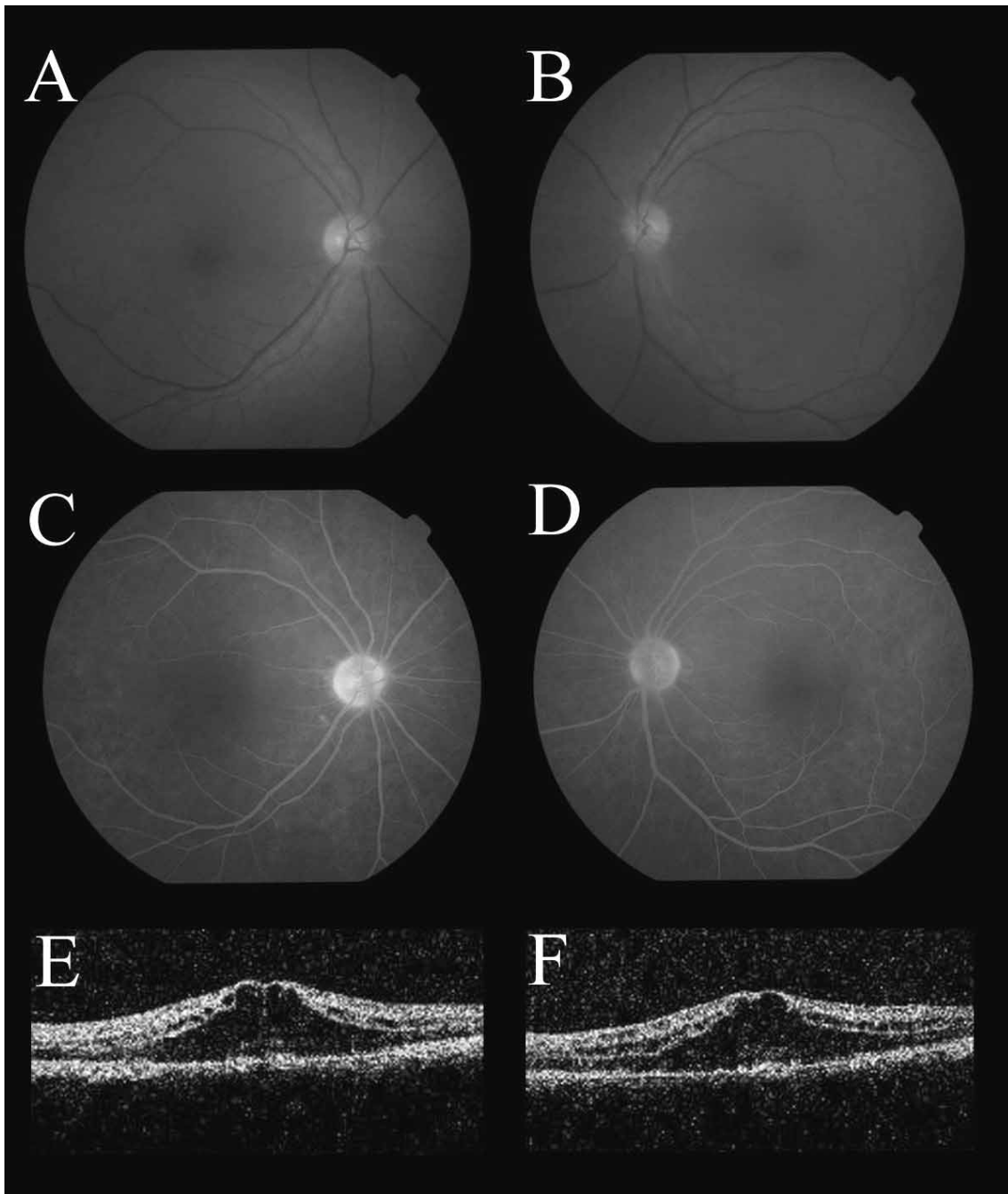


図 1 症例の所見.

- A, B: 眼底所見. 両眼の黄斑部に嚢胞様の変化を認める以外に明らかな異常はみられない.
 C, D: フルオレセイン蛍光眼底造影所見. 造影開始約 15 分後. 網膜血管からの蛍光漏出や, 黄斑部への蛍光貯留は認めない. 右眼の視神経乳頭はやや過蛍光であった.
 E, F: 光干渉断層計所見. 両眼網膜外網状層に水分の貯留を認め, 中心窩付近の網膜厚は両眼ともに約 $600 \mu\text{m}$ であった.
 (A, C, E: 右眼. B, D, F: 左眼)

疾患であるが, 本症例では前眼部・中間透光体にはまったく炎症を認めず, FA にても血管炎所見はみられなかった. ただし, 視神経乳頭は肉眼的にはまったく異常を認めなかったものの, FA の造影後期像にて右眼に過蛍光がみられた. 視神経炎型の原田病なども回復期に同様の造影所見を呈することがあり, 鑑別疾患として挙げ

られる. しかし, 本症例では原田病の特徴である急激な視力低下や滲出性網膜剥離はみられず, 回復期にも夕焼け状眼底などの所見もみられなかった. パクタキセルには網膜視神経症の副作用報告もあり⁶⁾, 鑑別診断として念頭に置く必要がある. 本症例については行わなかったが, 視神経障害の場合, 視野検査や限界フリッカ値, 色

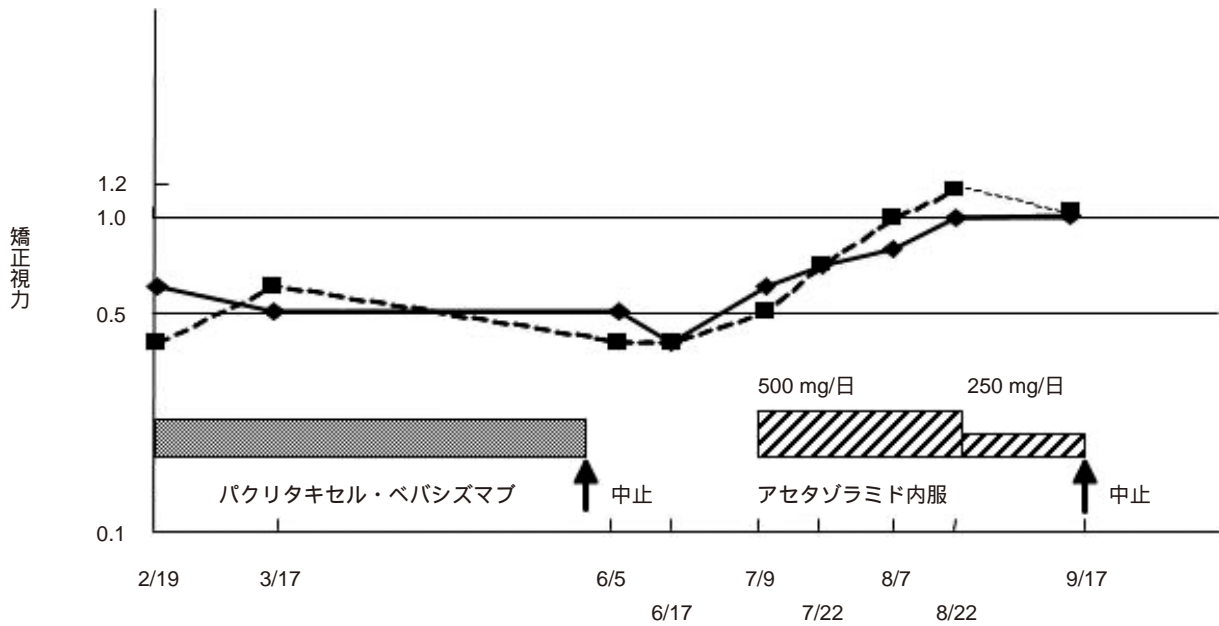


図 2 矯正視力の経過。

アセタゾラミド内服開始後視力は回復し始め、約6週間で両眼とも1.0以上となった。

—◆—：右眼，---■---：左眼。

覚などの検査が有用であるため、今後タキサン系抗癌剤を使用中の患者が視力低下を訴え来院した際は必須の検査であると思われる。また、抗癌剤投与中の患者では悪性腫瘍に関連した網膜症 (cancer associated retinopathy, 以下 CAR) も鑑別疾患として重要である。CAR は網膜に対する自己抗体により視覚障害を呈するが、夜盲症状と網膜電図 (electroretinogram, 以下 ERG) 所見が特徴である。本症例では ERG 検査は行っておらず、完全に CAR を否定することはできないが、夜盲の訴えはなく、嚢胞様黄斑所見についても CAR とは違う印象であった。さらに、本邦では比較的報告が少ないものの、乳癌の治療にホルモン療法として使用されるタモキシフェンも副作用として網膜症、黄斑変性などを引き起こすことが知られている^{13)~16)}。本症例ではタモキシフェンの使用歴はなかったが、過去の使用歴や併用療法の有無といった病歴の問診も必要である。

また、本症例においてはパクリタキセルにベバシズマブを併用していた。ベバシズマブは抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体であり、保険適応はないが、現在国内で加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症などによる黄斑浮腫の治療目的に硝子体内注入が積極的に行われている薬剤である。その効果は時に劇的に黄斑浮腫を軽減させ、良好な視力回復を得ることがあり、静脈内投与で副作用として黄斑浮腫を引き起こす可能性はきわめて低いと考えられる。タキサン系抗癌剤は近年分子標的薬と併用されることが多く、実際 Joshi らの報告²⁾ではパクリタキセルに抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブを併用しており、

Smith らの報告³⁾ではアルブミン結合パクリタキセル (Abraxane[®]) とトラスツズマブを併用した症例であった。ちなみに、後者では Abraxane[®]のみ中止し、トラスツズマブは続行したが、嚢胞様黄斑症は自然に改善している。こうした分子標的薬との併用において黄斑部の細胞内になんらかの相互作用を及ぼしている可能性もあるが、症例報告がきわめて少ないため、今後の検討課題としたい。

タキサン系抗癌剤が世界的に使用されはじめて15年近くが経過したが、これだけ広範に使用されているにもかかわらず、副作用としての嚢胞様黄斑症の症例報告はこれまで本症例を含め5例しかない。この原因として、嚢胞様黄斑症自体の発症が少ないことも事実と考えられるが、初期の嚢胞様変化は発見が困難であり、かなりの症例が診断されずに見過ごされている可能性も考えられる。本症例についても初期の段階では検眼鏡的に嚢胞様変化を検出することができなかった。タキサン系抗癌剤による嚢胞様黄斑症は基本的に FA で異常を認めないため、早期に発見するためには OCT による眼底観察が唯一の有効法であると思われた。

これまでの報告によると、タキサン系抗癌剤による嚢胞様黄斑症は4例中3例で抗癌剤の中止あるいは他剤への変更によって4週ほどで嚢胞様所見が消退しはじめ、3~4か月で視力の改善が得られている。ただし、Telander らの報告¹¹⁾ではドセタキセル中止後2か月で嚢胞様所見の変化がみられなかったため、アセタゾラミド内服を処方し、その4か月後に嚢胞様黄斑症の改善と視力の回復が確認されている。本症例ではこの報告を参考

に、パクリタキセル中止 1 か月後からアセタゾラミド内服を開始したが、自然経過でも治癒可能であったかもしれない。糖尿病網膜症、ぶどう膜炎などによる CME では副腎皮質ステロイド薬の局所投与が効果的である症例もあるので、今後同様の症例に遭遇した場合、治療法の一つとして考慮したい。タキサン系抗癌剤は、本症例のように転移性乳癌など生命予後不良の患者に投与されることが多く、中止や変更が困難な場合がある。そのような症例で抗癌剤を継続しながら、アセタゾラミドや副腎皮質ステロイド薬の使用で嚢胞様黄斑症を軽快させることが可能か興味のあるところである。

以上、パクリタキセルの副作用として嚢胞様黄斑症を生じる可能性があり、使用中の患者が視力低下を訴えて来院した場合はこの可能性を念頭に置いて検査を進める必要がある。初期の変化は検眼鏡や FA では捉えにくく、嚢胞様黄斑症を疑った場合 OCT による検査が最も簡便かつ鋭敏であると考えた。

文 献

- 1) **Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC** : Taxol : a novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst* 82 : 1247—1259, 1990.
- 2) **Joshi MM, Garretson BR** : Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 125 : 709—710, 2007.
- 3) **Smith SV, Benz MS, Brown DM** : Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch Ophthalmol* 126 : 1605—1606, 2008.
- 4) **Hofstra LS, de Vries EG, Willemsse PH** : Ophthalmic toxicity following paclitaxel infusion. *Ann Oncol* 8 : 1053, 1997.
- 5) **Seidman AD, Barrett S, Canezo S** : Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses $>$ or $= 250 \text{ mg/m}^2$. *J Clin Oncol* 12 : 1741—1742, 1994.
- 6) **Capri G, Munzone E, Tarenzi E, Fulfaro F, Gianni L, Caraceni A, et al** : Optic nerve disturbances : a new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 86 : 1099—1101, 1994.
- 7) **McCartney E, Valluri S, Rushing D, Burgett R** : Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 23 : 170—171, 2007.
- 8) **Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, Booser D** : Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere) : a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 108 : 994—995, 2001.
- 9) 加藤秀紀, 尾本 聡, 久保寛之, 西尾佳晃, 上岡康雄, 北原健二, 他 : ドセタキセルによって涙道閉塞をきたした 3 例. *臨眼* 58 : 1463—1466, 2004.
- 10) **Teitelbaum BA, Tresley DJ** : Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci* 80 : 277—279, 2003.
- 11) **Telander DG, Sarraf D** : Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol* 22 : 151—153, 2007.
- 12) **Gass JD** : Nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol* 76 : 500—510, 1973.
- 13) **Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME** : Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 62 : 315—320, 1978.
- 14) **Nayfield SG, Gorin MB** : Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 14 : 1018—1026, 1996.
- 15) **Tang R, Shields J, Schiffman J, Li H, Locher D, Hampton J, et al** : Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye* 11 : 295—297, 1997.
- 16) 加治屋志郎, 早川和久, 澤口昭一 : タモキシフェン網膜症の 1 症例. *あたらしい眼科* 16 : 1145—1148, 1999.