

ブスルファン（マブリン散[®]）長期投与者にみられた 白内障の1例

本多あかね, 嵩 義則, 雨宮 次生

長崎大学医学部眼科学教室

要 約

ブスルファン（マブリン散[®]）は、慢性骨髄性白血病の治療において第一選択とされているが、その長期投与による副作用として、白内障が生じることはあまり知られておらず、本邦での症例報告は我々の知る限りない。慢性骨髄性白血病のため、8年2か月間、総投与量 2,249.7 mg のブスルファンを投与された、59歳女性患者の両眼に生じた成熟白内障について報告した。数少ない既報告例と本症例からみた特徴は、ブスルファンを4年以上、2,000 mg 以上投与された症例に好発し、両眼性で、急激に進行し、比較的若年者に好発しやすいという臨床像であった。ブスルファンによる白内障の症例報告が少ない原因として、老人性白内障として見過ごされる例が多いこと、短命であるため、ブスルファンによる白内障が生じる前に死亡してしまうことが考えられた。（日眼会誌 97：1242—1245, 1993）

キーワード：ブスルファン，白内障，抗癌剤，眼副作用

Cataracts in a Patient Treated with Busulfan (Mablin powder[®]) for Eight Years.

Akane Honda, Yoshinori Dake and Tsugio Amemiya

Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine

Abstract

Busulfan (Mablin powder[®]) has been used in the treatment of chronic myelogenous leukemia for a long time. Although cataract is known to be an ocular side effect of prolonged Busulfan therapy, it has rarely been reported, especially in Japan. This report describes mature cataracts in a 59-year-old woman with chronic myelogenous leukemia, who had received a total dose of 2,249.7 mg Busulfan over eight years. In our department, the average age at the time of senile cataract operation was 72 years in men and 73.4 years in women during the past five years, so this patient was younger than the average senile cataract patient. A review of case reports, including the present one, suggests that Busulfan cataract characteristically develops rapidly in both eyes of young patients treated with a total dose of over 2,000 mg of Busulfan for more than four years. Busulfan cataracts have rarely been reported probably because cataract is regarded as senile and patients treated with Busulfan usually die before cataract appears. (J Jpn Ophthalmol Soc 97 : 1242—1245, 1993)

Key words : Busulfan, Cataract, Anti-neoplastic drug, Ocular side effect

別刷請求先：852 長崎市坂本1-7-1 長崎大学医学部眼科学教室 本多あかね

（平成4年11月30日受付，平成5年4月30日改訂受理）

Reprint requests to: Akane Honda, M.D. Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine. 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

（Received November 30, 1992 and accepted in revised form April 30, 1993）

I 緒 言

抗癌剤長期投与により、患者の長期生存例が増加してきているが、その反面、長期投与による副作用の研究が必要となってきた。特に、眼副作用については、あまり知られていないようである。慢性骨髄性白血病の治療の第一選択とされるブスルファン(1,4-butanediol dimethanesulfonate, マブリン散®)は、アルキル化剤に属する抗癌剤であり、長期投与による眼副作用として白内障が知られているが¹⁾²⁾、日本での症例報告は、我々の知る限りない。今回我々は、ブスルファン長期投与によって生じたと思われる白内障の症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：59歳、女性。

初診：平成4年6月3日。

主訴：両眼視力低下。

現病歴：平成2年7月16日、両眼霧視を自覚し、某眼科を受診した。その時の視力は、右眼0.1(0.9)、左眼1.2(1.5)であった。外眼部、前眼部に異常なく、両眼水晶体の前後皮質にびまん性混濁を認めた。平成2年12月16日、同眼科を再診したとき、右眼矯正視力は0.2で、左眼矯正視力は0.6であった。その後、両眼の視力低下を自覚するも放置していた。平成4年5月、左眼、続いて右眼の急激な視力低下を自覚したため、別の眼科医院を受診した。その時の視力は、右眼0.04(0.1×-6.0D)、左眼30 cm/H.M.(矯正不能)であった。両眼水晶体は、成熟白内障の状態であった。その後、平成4年6月3日、長崎大学医学部附属病院原爆後障害医療研究施設後障害研究部門(原研内科)から、当科に紹介され入院となった。

平成4年6月16日眼科入院時所見：視力は、右眼30 cm 眼前指数弁、左眼30 cm 眼前手動弁で、いずれも矯正不能であった。外眼部、前眼部に異常なく、眼圧は右眼12 mmHg、左眼10 mmHgであった。瞳孔は正円同大で、対光反射は迅速十分、光投影能も正常であった。両眼水晶体には、成熟白内障が認められ(図1)、眼底は透見不能であった。網膜電図は正常で、超音波検査でも、眼内に異常所見は見られなかった。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和59年4月以来、慢性骨髄性白血病の診断の下にブスルファンの投与を受けている。全身状態は良好で、血液生化学検査では、血小板数 $8.5 \times 10^4 /$



図1 手術前の右眼水晶体、成熟白内障である。

mm とやや低値である他には異常は認められず、白内障手術に影響はないと思われた。なお、原研内科入院時の全身所見(昭和59年4月)では貧血黄疸はなく、リンパ節腫脹、脾腫も認められなかったが、血液、生化学検査にて、白血球数 $18,400/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $503 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン13.5 g/dl、ヘマトクリット48%、血小板数 $24 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血清ビタミンB₆4,400 pg/ml、LDH 507 IU、好中球アルカリフォスファターゼ(NAP_{SCORE})78、染色体検査ではフィラデルフィア染色体陽性で、骨髓像では有核細胞数 50×10^4 と高値であり、慢性骨髄性白血病と診断された。治療としてブスルファンを昭和59年4月1日から平成4年6月4日まで、投薬休止期間も含めて約8年2か月間、1日平均1.2 mg、総投与量2,249.7 mgを断続的に投与されていた(図2)。なお、併用薬剤は整腸剤のみで白内障の原因となるような薬剤、ステロイド投与、外傷、放射線暴露の既往はなかった。

経過：平成4年6月23日、左眼に対し、計画的囊外摘出術と眼内レンズ挿入術を施行し、同年6月30日、右眼にも同手術を施行した。術後の経過は良好で、視力は右眼0.4(矯正不能)、左眼0.4(0.9 p×-2.5 D=cyl-4.0 D×155°)まで回復したため、平成4年7月8日当科退院となった。なお、術後の眼底検査により両眼黄斑部に1個のRoth斑を認めたが、これによる右眼術後視力不良とは考えられず、その原因は不明である。

III 考 按

ブスルファンはアルキル化作用により、主として核酸代謝を阻害することにより、腫瘍細胞の細胞周期、

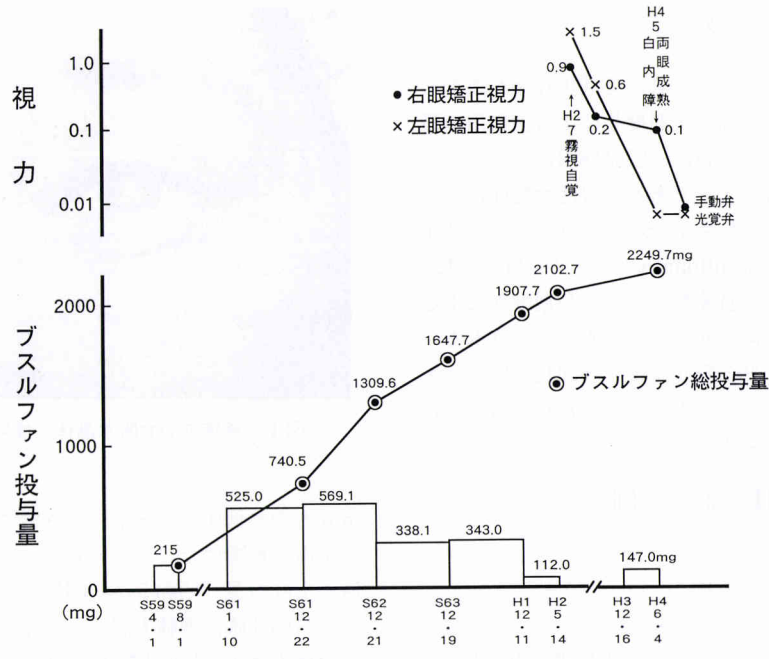


図2 ブスルファン投与量と視力経過.

特にG期、S期を阻害し、増殖性の高い分裂を阻止すると考えられている³⁾⁴⁾。抗癌剤による眼副作用についてはあまり知られていないが、ブスルファンによる白内障の他、代謝拮抗剤、植物アルカロイドなどの抗癌剤の併用による結膜炎、霧視や、抗悪性腫瘍ホルモン剤のクエン酸タモキシフェンによる視力障害、角膜変化、白内障、網膜症などが報告されている^{5)~7)}。Grimesら⁸⁾によると、ブスルファンを12.5 mg/kg投与されたラットの水晶体では、水晶体上皮細胞の有糸分裂の減弱、核崩壊が見られるという。この結果からみて、ブスルファンによる白内障形成の機序としては、ブスルファンが水晶体上皮細胞の核酸生成を阻害し、細胞分裂を阻止することが推測される。一方、Cherianら⁹⁾は、ブスルファン14 mg/kgを投与したラット水晶体では、水晶体の透明度の維持に重要な役割を持つグルタチオンのグルタチオン酸化還元酵素活性の増強と六炭一磷酸塩回路の抑制が見られたと報告している。

今回、我々の報告した症例での白内障発症までのブスルファン投与期間は、投薬休止期間も含めて8年2か月であり、総投与量は2,249.7 mgであった。また、白内障病型としては前後囊下混濁として始まり、両眼とも成熟白内障に至っている。過去に報告されたブスルファンによる白内障症例4例をまとめた(表

表1 文献におけるブスルファン白内障症例

年齢	性別	投与期間	総投与量(mg)	経過
23	男 ¹⁰⁾	10年間	2,600	両眼成熟白内障
40	女 ¹¹⁾	7年間	1,460~2,920	片眼より始まり、6か月後に両眼成熟白内障
19	男 ¹²⁾	4年間	1,460~2,920	片眼より始まり、6か月後に両眼成熟白内障
73	女 ¹³⁾	6年間	4,500	右眼のみ白内障

1)^{10)~13)}。これによると、症例は、年齢が19~73歳、平均38.7歳で、ブスルファン投与期間は4~10年、白内障発症時のブスルファン総投与量は、約2,600~4,500 mgであった。また、白内障経過の特徴としては、まず、片眼あるいは両眼に白内障初期像を認めたあと、比較的早い経過で進行し、最終的に両眼の成熟白内障に至っている。これらの症例では、白内障を生じる原因はブスルファン以外には考えられなかったとされている。Podosら¹⁴⁾の報告によれば、2~10年、ブスルファンを投与されていた慢性骨髄性白血病患者19例中8例に両眼水晶体の後囊下混濁を見、Tuppurainenら¹⁵⁾の報告では、1.3~8年ブスルファンを投与された患者11例中2例に白内障が発症している。ラットを用いた実験の報告によると¹⁶⁾¹⁷⁾、ブスル

ファンを投与されたラットの白内障は後囊下混濁から始まることが多く、しかも、幼若なラットに白内障が生じやすいという。このように、ブスルファンによる白内障の特徴は、年齢の比較的若い患者で、ブスルファンを4年間、約2,000 mg以上投与されている症例において、後囊下混濁から始まり、急速に進行する、両眼性の成熟白内障であるといえる。ブスルファンによる白内障の症例報告が少ないことの大きな原因として、老人性白内障との鑑別が年齢的に困難であることがあげられる。50代における老人性白内障も稀ではなく、ブスルファンによる白内障との鑑別が問題である。当科において過去5年間に白内障手術を施行された老人性白内障例の平均年齢は、男性が72.0±10.3歳、女性は73.4±9.0歳、全体で73.0±9.3歳であった。したがって、我々の症例の59歳という年齢は、女性のこの平均年齢と比較すると、老人性白内障としては若年である。本症例では、ブスルファン長期投与のアナムネゼや、前述のブスルファンによる白内障の特徴がそろっていること、近年の老人性白内障手術例の平均年齢より10歳以上若いことなどを考慮すると、老人性白内障とするよりブスルファンによる白内障と考えた方が合理的と思われる。

ブスルファンによる白内障報告が少ない原因について考えてみたい。第一に、老人性のものとして見過ごされることが多いと思われる。また、慢性骨髄性白血病患者の確定診断がつけられてからの平均生存期間は3.5年といわれており¹⁸⁾、ブスルファン投与による白内障が発生する前に、患者が死亡してしまう例が多いことも症例が少ない原因のひとつであると考えられる。いずれにせよ、一見、老人性白内障のように思われても、患者の年齢、病歴、投薬内容や投薬期間に十分に注意を払い、検討してみる姿勢が必要であろう。

擱筆にあたり、本症例の検査データをご提供下さった村尾幹男先生（東京都）と本多繁昭先生（長崎市）に感謝します。

文 献

- 1) Vizel M, Oster MW: Ocular side effect of cancer chemotherapy. *Cancer* 49: 1999—2002, 1982.
- 2) Odrich S, Medvedovsky C, Merrian GR Jr, Worgul BV: Micronucleation in the lens epithelium following *in vivo* exposure to physical and chemical mutagens. *Lens Res* 5: 203—216, 1988.
- 3) 伊藤 宏: 悪性腫瘍に用いられる薬物。佐藤温重, 他(編): 薬理学, 改訂第5版, 栄光堂, 東京, 526—527, 1976.
- 4) Licht AE: Additional observations on the effect of Busulfan on cataract formation, duration of anesthesia, and reproduction in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 10: 459—466, 1967.
- 5) Griffin JD, Garnick MB: Eye toxicity of cancer chemotherapy. A review of the literature. *Cancer* 48: 1539—1549, 1981.
- 6) 小黒昌夫: 抗悪性腫瘍剤。臨床と薬物治療 7: 311—315, 1988.
- 7) Palmer BW, Walsh GA, McKinna JA, Greening WP: Adjuvant chemotherapy for breast cancer. Side effects and quality of life. *Br Med J* 281: 1594—1597, 1980.
- 8) Grimes P, von Sallmann L, Frichette A: Influence of Myleran on cell proliferation in the lens epithelium. *Invest Ophthalmol* 3: 566—576, 1964.
- 9) Cherian M, Rawal UM: Effect of Busulfan on crystalline lens-glutathion, glutathion reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Indian J Exp Biol* 27: 915—916, 1989.
- 10) Ganly PS, Arthur C, Goldman JM, Schulenburg WE: Foscarnet as treatment for cytomegalovirus retinitis following bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 64: 389—391, 1988.
- 11) Akman N, Avanoğlu Y, Soysal T: Cataract after Busulfan therapy. *Acta Haematol* 76: 236, 1986.
- 12) Ravindranathan MP, Paul VJ, Kuriakose ET: Cataract after Busulfan treatment. *Br Med J* 1: 218—219, 1972.
- 13) Japp H: Toxische Effekte von Busulfan (Myleran®) bei der Behandlung der chronischen Myelischen Leukämie. *Schweiz Med Wochenschr* 104: 1115—1119, 1974.
- 14) Podos SM, Canellos GP: Lens changes in chronic granulocytic leukemia. *Am J Ophthalmol* 68: 500—504, 1969.
- 15) Tuppurainen K, Nousiainen T, Lahtinen L: Busulfaani ja silmãoireet. *Duodecim* 101: 2420—2422, 1985.
- 16) Kandori F, Kurimoto S: An experimental study on the chronic toxicity of Myleran and its influence upon the lens, endocrine glands and internal organs of rats. *Acta Pathol Jpn* 10: 35—45, 1960.
- 17) von Sallmann L: The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. *Am J Ophthalmol* 44: 159—170, 1957.
- 18) 柴田 昭: 慢性骨髄性白血病, 上田英雄, 他(編): 内科学, 第4版, 朝倉出版, 東京, 1330—1333, 1987.