

## インターフェロン投与にて癲癇様発作を 呈した腎細胞癌の1例

公立陶生病院泌尿器科（部長：伊藤浩一）

日比 初紀, 伊藤 浩一

公立陶生病院神経内科（部長：打田昌夫）

神 谷 武 正

愛知医科大学泌尿器科（主任：瀬川昭夫教授）

山 田 芳 彰

名古屋大学泌尿器科（主任：三宅弘治教授）

下 地 敏 雄

## GRAND MAL LIKE ATTACK BY INTERFERON INJECTION IN CASE OF RENAL CELL CARCINOMA

Hatsuki Hibi and Kohichi Itoh

*From the Department of Urology, Tosei General Hospital*

Takemasa Kamiya

*From the Department of Neurology, Tosei General Hospital*

Yoshiaki Yamada

*From the Department of Urology, Aichi Medical University*

Toshio Shimoji

*From the Department of Urology, Nagoya University*

We performed a radical nephrectomy for renal cell carcinoma on a 60-year-old female. We began to give  $\alpha$ -interferon (natural type), she had an attack of tonic clonic convulsion (like grand mal attack). There were no abnormal findings in head computed tomography, nor hematologic tests. We ascribed the attack to interferon, and stopped giving it. Because there was an abnormal wave in EEG, she was given an anti-convulsant per os. One month later, the electroencephalogram became normal and she showed no neurological symptoms nor findings.

(Acta Urol. Jpn. 37: 69-72, 1991)

**Key words:** Interferon, Convulsion

### 緒 言

インターフェロン（以下 IFN と略する）は腎細胞癌などにおいて腫瘍細胞増殖抑制を有することが知られているが、副作用として発熱・食思不振などの他、意識障害・痙攣などの中枢神経症状も報告されている。

われわれは腎細胞癌手術後の IFN 使用中に癲癇大発作様の痙攣発作を呈した一例を経験したので報告する。

### 症 例

60歳女性。腹部腫瘍を主訴に1989年9月1日当院泌尿器科を受診した。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。理学的所見にて腹部に可動性良好の腫瘍を触知した。IVP では右腎下極の mass と腎盂腎杯の圧排変形を認めた。腹部エコーおよび CT でも同じく右腎下極に mass を認めたため、精査、加療目的にて入院となった。

入院時所見：血圧；120/60，脈拍；72/min，血液検

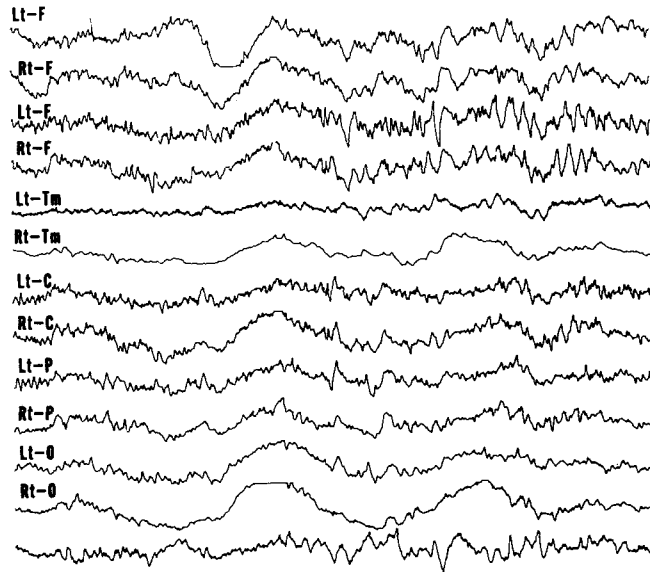


Fig. 1. Abnormal EEG after convulsion

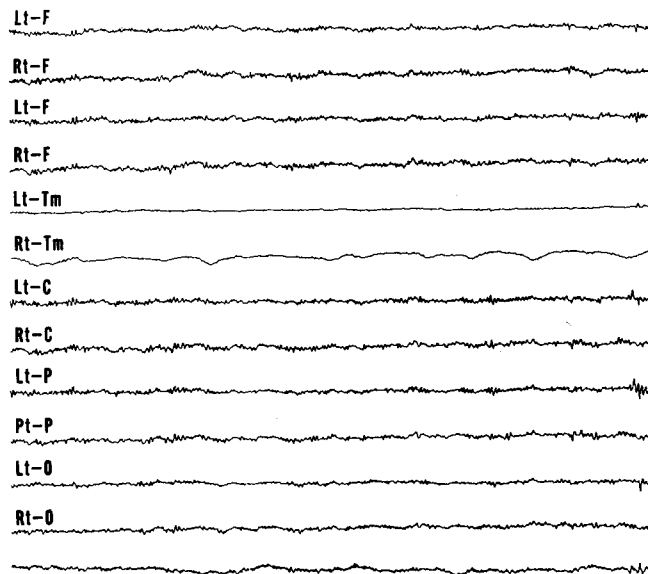


Fig. 2. Normalized EEG a month later

査では IAP: 957  $\mu\text{g/ml}$  以外特に異常を認めなかった。尿所見は蛋白(－), 糖(－), 細胞診陰性であった。

右腎動脈造影では右腎下極に hypervascularity を認めた。以上より右腎細胞癌と診断した。術前検索では後腹膜リンパ節, 骨, 肺, 脳等の遠隔転移は認められなかった。

1989年9月25日根治的右腎摘出術を施行した。病理は renal cell carcinoma, common type, clear cell

subtype, grade 1>2, pT2b であった。術後経過は周術期管理のために挿入した硬膜外麻酔穿刺時の lumbar tap によると思われる頭痛以外は良好であり, 第22病日より  $\alpha$ -IFN (natural type, 商品名スミフェロン) 300万単位筋注を開始した。投与時の副作用は37度台の low grade fever のいわゆるインフルエンザ様症状のみで特に処置は必要としなかった。 $\alpha$ -IFN 投与後4日目(総投与量として計1,200万単位)の夕方突然強直性間代性の痙攣を生じ, その後 deep coma,

四肢麻痺となった。この時の最高血圧は 200~220 mmHg であったので脳幹部の出血, 梗塞等を考え血圧のコントロール, 脳圧下降を計りながら頭部 CT 施行するも, high density area, 脳圧亢進等の所見はなく, 神経学的検査も四肢の腱反射の亢進や病的反射は認められなかった。血液所見では痙攣によると思われる代謝性アシドーシス以外は特に異常は認められなかった。しかし痙攣後約 5 時間に意識レベルが 3-3-9 度方式にてⅡのレベルまで回復し vital sign も安定した。約 15 時間後の翌朝には多少の逆行性健忘はあるものの意識レベルは完全に回復, 四肢麻痺も消失した。同時施行した脳波では, 前頭葉を中心に slow wave が burst 状に出現し, 脳波上の診断では癲癇とのことであった。そこで神経内科に依頼し抗痙攣剤 (デパケン 600 mg/day) の投与を開始した。この痙攣は 1) 血液所見のないこと, 2) 転移等の頭蓋内病変のないこと, 3) 既往歴のない 60 歳初発の癲癇は非常に考えにくいこと, より IFN による神経症状が最も疑われたため, 以後の IFN 投与は中止した。その後痙攣発作等の神経症状はまったく認められず第 32 病日退院となった。退院後約 1 カ月の脳波では異常は認められず抗痙攣剤の投与も中止し, 元気に外来通院中である。

## 考 察

IFN は中枢神経系に対して 3~5% の頻度で精神神経症状や脳波上の異常をきたすことが知られている。この症状は記憶・記銘障害, 計算障害, 無気力, 意識障害, 嗅覚・味覚障害などであり, 大脳皮質の機能異常を呈することが多いとされている。また今岡ら<sup>1)</sup>によると脳波上の異常は基礎波の徐波化, 汎発性の徐波が前頭部を中心に混入することなどであるが, 局在性異常や spike wave は認めないとしている。またこの異常脳波は IFN 投与中止で速やかに可逆性であるとされている<sup>2,3)</sup>。

一般に中枢神経毒性は IFN の種類, 投与経路には依存せず, 大量投与で発現し易く, また高齢者に多いとされている。また natural type であろうと recombinant type であろうと中枢神経毒性の差がないことより, 不純物の混入が大きな役割を演じているわけではない。Rohatiner ら<sup>4)</sup>の検討によれば 1 日 1 億単位の大量投与では脳波異常は全例に認められ, また精神神経系症状は約 70% に認めるとしている。また Quesada ら<sup>2,5)</sup>によれば, 既往に脳神経系の異常のあるものや脳転移のあるものには重篤な中枢神経毒性の起こるべき可能性が高まるため, 高用量投与は避ける

べきであるとしている。

これら中枢神経症状発現の原因は, 神経に直接作用するものなのか, ホルモンレセプターに対する競合的結合なのか, 神経伝達物質に関与したものか<sup>6,7)</sup>, などまだ定説をみないが Blalock ら<sup>8)</sup>はマウスに IFN の脳内注入をして痙攣を起こし, これをナロキサンで拮抗したことにより神経伝達物質が関与しているとした。しかし IFN は脳血液関門を通過しないとする意見もあり<sup>9,10)</sup>, また脳波所見と髄液中の IFN 濃度の相関は認めないとする報告もある<sup>4)</sup>。

発現時期としては 1 日 1 億単位のような大量投与では開始 1~3 日で中枢神経症状を呈することが多いとされているが, 概ね 1 週間前後に発現するとの報告が多い<sup>2,3)</sup>。

本症例は 1) 通常の投与量, 2) 脳転移等の器質的異常のないこと, という条件であったにもかかわらず, 痙攣発作を起こし脳波異常をきたした。よって IFN 投与時には, この重篤な中枢神経系の異常が起こりえることを常に念頭におくことが肝要で, 投与前には頭部 CT, 脳波を施行することが必要であると思われる。

## 結 語

1) IFN 投与によると思われる痙攣発作を経験した。

2) IFN 投与前には中枢神経系の副作用を常に念頭におき, 頭部 CT, 脳波検査を行うことが必要であると考えられる。

なお本論文の要旨は第 166 回日本泌尿器科学会東海地方会で発表した。

## 文 献

- 1) 今岡弘之, 高橋光雄, 依藤史郎, ほか: インターフェロン脳症における脳波. 臨床脳波 29: 60-62, 1987
- 2) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al.: Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. J Clin Oncol 4: 234-243, 1986
- 3) Smedly H, Katrak M, Sikora K, et al.: Neurologic effects of recombinant human interferon. Br J Med 286: 262-264, 1983
- 4) Rohatiner AZS, Prior PF, Burton AC, et al.: Central nervous system toxicity of interferon. Br J Cancer 47: 419-422, 1983
- 5) Adams F, Fernandez F and Mavligit G: Interferon induced organic mental disorder associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. J Neurooncol 6: 355-359, 1988

- 6) Calvet MC and Gresser I: Interferon enhances the excitability of cultured neurons. *Nature* **178**: 558-560, 1979
- 7) Adams F, Quesada JR and Gutterman JU: Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* **252**: 938-941, 1984
- 8) Blalock JE and Smith EM: Human leukocyte opioid activity. *Biochem Biophys Res Commun* **101**: 472-478, 1981
- 9) Bocci V: Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines. *J Biol Regul Homeost Agent* **23**: 107-118, 1988
- 10) Priestman TJ: Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant disease. *Lancet* **1**: 113-118, 1980

(Received on July 25, 1990)

(Accepted on September 27, 1990)

(迅速掲載)