

症例報告

XELOX+Bevacizumab 投与により重篤な有害事象を来した
dihydropyrimidine dehydrogenase 欠損症の 1 例

松本 晶子¹⁾ 藤田 恒憲¹⁾ 尾崎 貴洋¹⁾ 大坪 出¹⁾
 西村 透¹⁾ 松本 拓¹⁾ 松田 佳子¹⁾ 藤原 英利¹⁾
 和田 隆宏¹⁾

¹⁾三田市民病院外科

症例は 64 歳の女性で、直腸癌に対して腹腔鏡下直腸低位前方切除術を施行した。術後診断は tub2, pT2 (MP), pN2 (6/15), cH1, cP0, cM0, fStage IV, EGFR 陽性, K-RAS 変異株であった。第 32 病日より XELOX+Bevacizumab (以下, Bev と略記) を開始した。開始 9 日目より下痢・嘔吐が頻回となり (grade 2), 11 日目よりカペシタビンの内服を中止としたが, 39°C の発熱と下痢・嘔吐の増悪 (grade 3) ならびに重篤な白血球減少 (grade 4), 血小板減少 (grade 4) を認めた。G-CSF 投与, 血小板輸血, 抗生剤・抗真菌薬投与にて症状は改善に向かったが, その後も下痢と発熱が継続しサイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 腸炎ならびに薬剤性腸炎と診断した。全身状態の改善後に肝切除術, CPT-11+Bev 投与を行ったが, 腫瘍の進行により術後 1 年 3 か月後に永眠された。本症例は末梢血単核球 dihydropyrimidine dehydrogenase (以下, DPD と略記) 活性の低下を認め, DPD 欠損症と診断した。本邦において DPD 欠損症は非常にまれであり, 診断やスクリーニングの方法は確立されていない。フッ化ピリミジン系抗癌剤の投与により重篤な有害事象を招く危険があり, 疑われた場合には速やかな対応が必要である。

キーワード : DPD 欠損症, カペシタビン, 5-FU

はじめに

フッ化ピリミジン系抗癌剤 (以下, 5-FU と略記) は, 消化器領域の悪性腫瘍に頻用される薬剤である。欧米では以前より, 5-FU の不活性化代謝の律速酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (以下, DPD と略記) を欠損した患者に 5-FU を使用した場合, 重篤な副作用が発症することが報告され¹⁾²⁾, 近年本邦においても同様の報告がされている。今回, 我々は XELOX+Bevacizumab (以下, Bev と略記) 投与により重篤な有害事象を来した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 64 歳, 女性

主訴 : 下痢・嘔吐

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2011 年 4 月に下血の精査にて直腸癌と診断され, 同年 6 月に腹腔鏡下直腸低位前方切除術を施

WBC	4.2×10 ³ /μl	T-Bil	1.11 mg/dl
Neu	73.0%	LDH	175 IU/dl
RBC	492×10 ⁴ /μl	BUN	33.7 mg/dl
Hb	14.9 g/dl	Cr	0.67 mg/dl
PLT	14.1×10 ⁴ /μl	Na	131 mEq/l
Alb	3.8 g/dl	K	3.7 mEq/l
AST	11 IU/l	Cl	97 mEq/l
ALT	11 IU/l	CRP	3.13 mg/dl

行した。術前の腹部 CT にて S7 に 2 cm 大の肝転移を指摘されていたが、多発肝転移の可能性も考慮し、術後に化学療法 (XELOX+Bev 3 コース) を施行し、肝転移巣を再評価したのちに可能であれば切除の方針であった。術後診断は tub2, pT2 (MP), pN2 (6/15), cH1, cP0, cM0, fStage IV, EGFR 陽性, K-RAS 変異株であった。術後経過は良好で第 13 病日に退院となった。第 32 病日より化学療法を開始した。投与量は、カペシタビン 2,000 mg/m², L-OHP 130 mg/m², Bev 7.5 mg/kg とした。カペシタビン内服開始 9 日目より下痢・嘔吐が頻回となり (grade 2), 11 日目より内服を中止としたが、39°C の発熱と下痢・嘔吐の増悪 (grade 3) を認め、13 日目に緊急入院となった。

入院時現症：身長 155 cm, 体重 54.0 kg, 血圧 122/99 mmHg, 脈拍 95 回/分, 体温 38.9°C。口内炎 (grade 2) と嘔吐・下痢 (grade 3) を認めた。

入院時血液検査所見：著明な骨髓抑制はみられず、CRP の軽度上昇のみであった (Table 1)。

入院後経過：汎血球減少が急速に進行し、抗生剤、抗真菌剤、G-CSF, 血小板輸血を行ったが、内服開始 18 日目には WBC 110/μl, 好中球 0.0/μl, PLT 2.2×10⁴/μl にまで低下した。DPD 欠損症を疑い、末梢血単核球 (以下、PBMC と略記) 中の DPD 活性を測定したところ、9.5 pmol/min/mg/protein と著しい低値であった。徐々に汎血球減少は改善したが、下痢と発熱が継続し、51 日目にサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; 以下、CMV と略記) 抗原が陽性となり、CMV 腸炎と診断し、ガンシクロビルを投与したところ、炎症所見は改善した。その後も食事を再開すると下痢と発熱が増悪するため、87 日目に大腸内視鏡を施行したところ、結腸に多発する縦走潰瘍を認め、薬剤性腸炎と診断した。ペンタサ錠 500 mg の内服にて徐々に症状も改善し、内服開始 117 日目に退院した (Fig. 1, 2)。その後、肝転移巣に対し、肝切除術、化学療法 (CPT-11+Bev) を施行するも、腫瘍の進行により初診時から 1 年 3 か月後に永眠された。

考 察

5-FU は消化器領域において抗癌剤治療の中心となる薬剤の一つである。DPD は 5-FU 代謝において不活化の第一段階を担う律速酵素であり、代謝の 80~90% を担っている (Fig. 3)³⁾。したがって、DPD の先天的な欠損は 5-FU 投与において重篤な有害事象を招くと考えられている。DPD 欠損症は 1985 年に Tuchman ら¹⁾により初めて報告され、本邦では 1998 年の Kouwaki ら⁴⁾の報告以来、1983 年から 2012 年 3 月までの医学中央雑誌で「DPD 欠損」をキーワードとして検索 (会議録を除く) した結果、10 例が報告されている (Table 2)^{4)~13)}。完全欠損型と考えられる DPD 活性が 10% 以下である頻度は、日本人では 0.7%¹⁴⁾、白色人種では 0.1% 以下¹⁵⁾ と比較的低く、Lu ら¹⁶⁾の報告によると、平均活性の 10% 以下の完全欠損型では死亡、30% 以下の部分欠損型では重篤な副作用が起こるとされている。確立した診断法はなく、遺伝子解析や DPD 酵素活性測定などが直接的な検出法として、血中・尿中 5-FU 濃度や尿中 uracil/dihydrouracil や尿中 thymine/dihydrorothymine が間接的な指標として補助的に用いられている。DPD はあらゆる正常組織や腫瘍内に存在するが、肝臓が全体の約 80% を占めており、PBMC 中の DPD 活性は肝 DPD 活性と相関する¹⁷⁾とされているため、PBMC 中の DPD 活性を診断の指標とすることが多い。

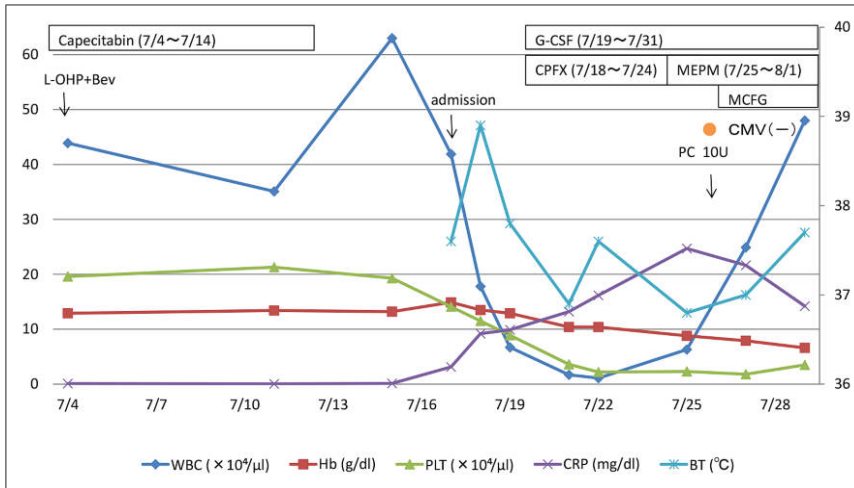


Fig. 1 Clinical course (7/4~7/31).

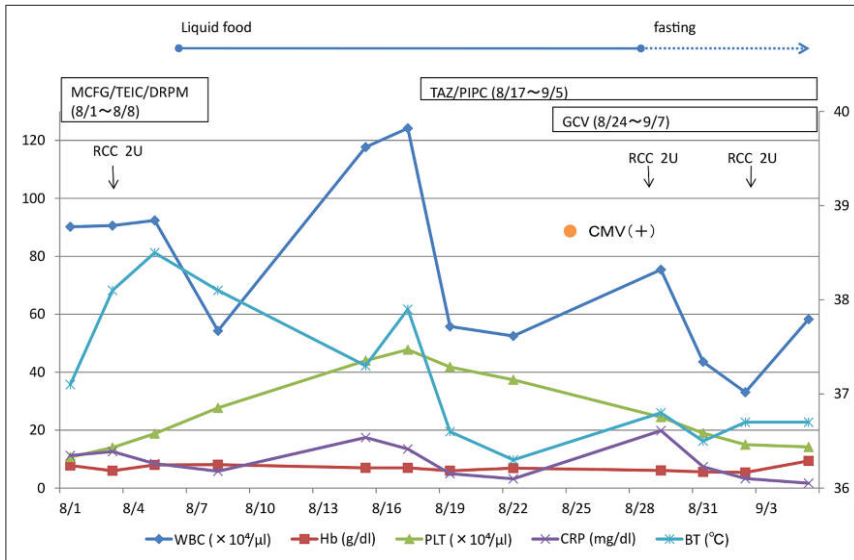


Fig. 2 Clinical course (8/1~9/5).

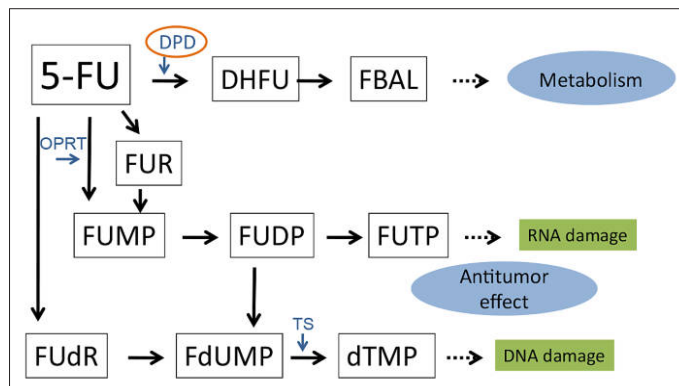


Fig. 3 Metabolic pathway of 5-FU. DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase, OPRT: orotate phosphoribosyl transferase, TS: thymidylate synthase

Table 2 Case reports of DPD deficiency in Japan. Shading indicates adjuvant therapy.

No	Author/Year	Patient	Chemotherapy	Side effect	Onset day from initial dose	Diagnosis	Prognosis
1	Kouwaki ⁴⁾ / 1998	Breast cancer, 57, F	CAF, 5'-DFUR	Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 4)	7	DPD gene mutation, DPD activity in PMCB ↓, Uracil in urine ↑, Thymine in urine ↑	unknown
2	Kobayashi ⁵⁾ / 1998	Gastric cancer, 65, F	5-FU, LV, CDDP	Stomatitis (grade 3), Desquamation (grade 3)	16	Dihydrouracil in urine ↓ Dihydrothymine in urine ↓	death
3	Inada ⁶⁾ / 1999	Gastric cancer, 44, F	MMC, 5-FU	Nausea (grade 4), Granulocytopenia (grade 3)	12	DPD activity in PMCB ↓ Uracil in urine ↑	death
4	Godai ⁷⁾ / 2002	Breast cancer, 71, F	5-FU, MTX, CPA	Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 4)	5	DPD activity in PMCB ↓	recover
5	Komuro ⁸⁾ / 2004	Breast cancer, 60, F	5-FU	Mucositis (grade unknown), Myelosuppression (grade unknown)	8	Uracil in serum ↑ Dihydrouracil in serum ↓ DPD activity of the liver ↓ DPD-mRNA ↓	death
6	Hashimoto ⁹⁾ / 2006	Gastric cancer, 39, M	S-1, UFT	Anorexia (grade 2), Fever (grade 1)	5	DPD activity in PMCB ↓	death
7	Takaba ¹⁰⁾ / 2008	Rectal cancer, 72, M	UFT, LV	Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 4), Mucositis (grade 3)	6	Uracil in urine ↑ Dihydrouracil in urine ↓ DPD activity in PMCB ↓	death
8	Kai ¹¹⁾ / 2008	Colon cancer, 75, M	UFT, LV	Nausea (grade 4), Mucositis (grade 3), Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 3)	7	Uracil in urine ↑ Dihydrouracil in urine ↓ DPD activity in PMCB ↓	recover
9	Iwamoto ¹²⁾ / 2010	Rectal cancer, 75, M	UFT, LV	Mucositis (grade 3), Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 3)	7	DPD activity in PMCB ↓	recover
10	Arakane ¹³⁾ / 2010	Gastric cancer, 70, F	S-1	Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 4), Dehydration (grade 4)	14	DPD-mRNA ↓	death
11	Our case	Rectal cancer, 64, F	capecitabine, L-OHP, Bevacizumab	Vomition (grade 4), Diarrhea (grade 4), Leukocytopenia (grade 4), Thrombocytopenia (grade 4)	9	DPD activity in PMCB ↓	recover

Ogura ら¹⁴⁾によると日本人 150 人の PBMC 中 DPD 活性の平均値は 173 pmol/min/mg とされ、本症例の DPD 活性はその 5.5% であり完全欠損型と考えられる。本邦報告症例 10 例中 6 例が死亡していることを考えると、重篤な副作用を発症したものの、救命できたことはまれであると考えられる。本症例では全身状態は改善したものの、長期にわたり下痢が継続し、大腸内視鏡所見上薬剤性腸炎が広範囲に認められ、ペントサ錠内服にて症状が改善した。また、5-FU が使用できないこと、下痢が続いていたために CPT-11 が使用しづらい点から、肝切除術を施行したものの、curative な切除はできず、下痢の改善を待って CPT-11+Bev の投与を行ったが、新たな肝転移・肺転移を認め、初診時から 1 年 3 か月後に永眠された。5-FU は大腸癌において化学療法の中核的な薬剤であるため、DPD 欠損症の患者では治療方針の選択も困難であると思われる。また、肝転移巣の切除時期についても議論がなされているところであるが、本症例のような DPD 欠損症症例では、初回の手術の際に抗癌剤投与の副作用の危険性を考慮して肝転移巣の同時切除を行うという選択肢も考えられる。

近年、切除不能・再発症例だけでなく、補助化学療法としても抗癌剤投与の機会はますます増加しており、DPD 欠損症の患者に 5-FU 系抗癌剤が投与されるリスクも高まると考えられるため、投与前のスクリーニングを含めた DPD 欠損症の診断、検査方法の開発が望まれる。鷺見ら¹⁸⁾は 5-FU 系抗癌剤投与前に尿中 uracil/dihydrouracil 分析などの簡便な尿のスクリーニング検査を行うことを推奨しており、異常があれば、さらに遺伝子解析や酵素活性などの信頼性のある検査を行うべきだと述べている。また、最近では同位体

元素で標識した ^{13}C uracil を用いた方法が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾が、実用化には至っていない。一部の DPD 欠損症は常染色体劣性遺伝をすることがわかっており²¹⁾、詳細な問診から血縁者に重篤な副作用を経験している患者への投与は DPD 活性の測定を含め、十分な注意が必要である。また、こういった疾患を念頭に置くことで、副作用の早期発見・早期治療が可能ではないかと考える。

利益相反：なし

文献

- 1) Tuchman M, Stoecheler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Rammalaine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med.* 1985;25:245-9.
- 2) Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* 2007;249:271-82.
- 3) Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokin.* 1989;16(4):215-37.
- 4) Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, Nonaka M, Sasaki M, Dobashi K, et al. Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res.* 1998;4:2999-3004.
- 5) 小林 建司, 鷺見 聡, 木戸内 清, 水野 勇, 毛利 紀章, 福井 拓治, ほか. Dihydropyrimidine Dehydrogenase の活性低下が疑われた胃癌患者の 1 例. *癌と化学療法.* 1998;25:1217-9.
- 6) Inada T, Jotsuka T, Matsuda G, Kawakubo H, Ogata Y, Kubota T. Severe 5-fluorouracil-related toxicity in a Japanese patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Int J Clin Oncol.* 1999;4:54-6.
- 7) 五代 天偉, 清水 哲, 金城 正浩, 羽鳥 慎祐, 塩沢 学. 5-FU の重篤な副作用を呈した DPD 欠損症の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2002;63(増刊):698.
- 8) 小室 泰司, 御子柴 路朗, 佐々木 栄作, 中根 実, 岡元 るみ子. 5-FU 投与後, きわめて高度の腸粘膜障害および骨髄抑制を合併し死の転帰をとった DPD 欠損症の 1 例. *日本癌治療学会誌.* 2004;39:747.
- 9) 橋本 竜哉, 荒井 邦佳, 岩崎 善毅, 佐瀬 善一郎, 高橋 慶一, 山口 達郎, ほか. Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症と診断された再発胃癌の 1 例. *癌と化学療法.* 2006;33:985-8.
- 10) 鷹羽 智之, 森山 仁, 横山 剛, 的場 周一郎, 澤田 壽仁. Dihydropyrimidine dehydrogenase 欠損症と診断された大腸癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2008;41:2075-80.
- 11) 甲斐 恭平, 遠藤 芳克, 吉田 一博, 森川 達也, 信久 徹治, 渡邊 貴紀, ほか. UFT/ユーゼル投与により重篤な副作用を来した Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症を強く疑った 1 例. *癌と化学療法.* 2008;35:339-41.
- 12) 岩本 明美, 岸 清志, 竹本 大樹, 西江 浩, 前田 迪郎. UFT/ユーゼルにより重篤な副作用をきたした DPD 低活性の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2010;71:2791-4.
- 13) 荒金 英樹, 須知 健太郎, 下村 雅律, 片野 智子, 安井 仁, 閑 啓太郎. S-1 による胃癌術後補助化学療法中に Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症が疑われた 1 例. *癌と化学療法.* 2010;37:131-3.
- 14) Ogura K, Ohnuma T, Minamide Y, Mizuno A, Nishiyama T, Nagashima S, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in 150 healthy Japanese volunteers and identification of novel mutations. *Clin Cancer Res.* 2005;11(14):5104-11.
- 15) 小倉 健一郎. ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 活性と遺伝子異常. *癌と化学療法.* 2006;33(8):1041-8.
- 16) Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.* 1993;53(22):5433-8.
- 17) Chazal M, Etienne MC, Renee N, Bourgeon A, Richelme H, Milano G. Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res.* 1996;2(3):507-10.
- 18) 鷺見 聡, 和田 義郎. 5-FU 投与前のピリミジン代謝異常症診断マニュアル. *医学のあゆみ.* 1999;11:1030-1.
- 19) Mattison LK, Ezzeldin H, Carpenter M, Modak A, Johnson MR, Diasio RB. Rapid identification of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by using a novel ^{13}C -uracil breath test. *Clin Cancer Res.* 2004;15:2652-8.
- 20) Ito S, Kawamura T, Inada M, Inoue Y, Hirano Y, Koga T, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the three-step metabolism of pyrimidine using ^{13}C -uracil as an in vivo probe. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:584-93.
- 21) Bakkeren JA, De Abreu RA, Sengers RC, Gabreels FJ, Maas JM, Renier WO. Elevated urine, blood and cerebrospinal fluid levels of uracil and thymine in a child with dihydrothymine dehydrogenase deficiency. *Clin Chim Acta.* 1984;140:247-56.

CASE REPORT

Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency with Severe Adverse Events Caused by XELOX+Bevacizumab

Akiko Matsumoto¹⁾, Tsunenori Fujita¹⁾, Takahiro Ozaki¹⁾, Izuru Ohtubo¹⁾,
Tohru Nishimura¹⁾, Taku Matsumoto¹⁾, Yoshiko Matsuda¹⁾, Hidetoshi Fujiwara¹⁾ and
Takahiro Wada¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Sanda City Hospital

A 64-year-old woman with rectal cancer underwent laparoscopic low anterior resection. Postoperative diagnosis was Stage IV (moderately differentiated adenocarcinoma (tub2), pT2 (MP), pN2 (6/15), cH1, cP0, cM0, EGFR (+), K-RAS mutation). Chemotherapy with XELOX+Bevacizumab (Bev) was started on post operative days 32, but capecitabine intake was stopped on the 11th day due to grade 2 diarrhea and vomiting from the 9th day of initiating chemotherapy. She then suffered grade 4 leukocytopenia, grade 4 thrombocytopenia, grade 2 fever, grade 3 diarrhea and vomiting. Hematotoxicity was improved by the administration of G-CSF and platelet transfusion in addition to antibiotics and antimycotics, while diarrhea and vomiting continued and the drug-induced enteritis with cytomegalovirus enteritis was diagnosed. After the general state improvement, partial hepatectomy was performed and chemotherapy with CPT-11+Bev was conducted, but she died with progression of disease fifteen months after the first operation. The dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in peripheral mononuclear blood cells showed remarkably low, so this case was diagnosed as DPD deficiency. DPD deficiency is very rare, and no diagnosis nor screening system has been established for its detection. In DPD deficiency, 5-fluorouracil can lead to severe and sometimes life-threatening adverse events, therefore prompt and adequate treatment must be considered for this condition.

Key Words: dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, capecitabine, 5-FU

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(11):734-739]

Reprint requests: Akiko Matsumoto Department of Surgery, Sanda City Hospital
3-1-1 Keyaki-dai, Sanda, 669-1321 JAPAN

Accepted: May 28, 2014