

症 例

DPD 活性低下胃癌の化学療法中に発症した サイトメガロウイルス腸炎の 1 例

公立那賀病院外科

木下博之 岩本博光 馬野泰一
椿原秀明 坂田好史 森 一 成

症例は51歳の男性。腹膜播種を伴う高度進行胃癌に対してXP (capecitabin/CDDP) 療法を6コース施行した後に胃全摘、2群リンパ節郭清術を施行した。術後も2コースを追加したところ、Grade 4の汎血球減少と頻回の下痢を認め、大腸内視鏡検査と血液検査からサイトメガロウイルス(以下CMV)腸炎と診断した。その後、ガンシクロピルの投与で腸炎は著明に改善した。なお、末梢血単核球中のdihydropyrimidine dehydrogenase(以下DPD)蛋白質量は21.5U/mg proteinと基準値(33.6~183.6U/mg protein)に比して低値を示し、DPDの活性低値により重篤な副作用が発症したものと判断した。DPDが欠損または活性低下を示す患者の存在と日和見感染症としてのCMV腸炎の発症にも留意することが肝要であると考えられる。

索引用語：dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、進行胃癌、サイトメガロウイルス腸炎

緒 言

フッ化ピリミジン系抗癌剤は胃癌化学療法においてその有用性が報告され、頻用されている薬剤である¹⁾。しかし、その不活化代謝の律速酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase(以下DPD)が欠損もしくは活性低下した患者には重篤な副作用が発症することが、Tuchmanら²⁾以降、報告されている。一方、サイトメガロウイルス(以下CMV)腸炎は免疫不全状態時に日和見感染症として発症する³⁾。今回、われわれはDPD活性低下を伴った進行胃癌の術後抗癌化学療法中に発症したサイトメガロウイルス腸炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：51歳、男性。

主訴：下痢、脱水。

現病歴：2013年7月に4型進行胃癌にて当院を紹介受診した。精査の結果、多数の腹膜播種結節を認めたためXP (capecitabin; 3,600mg/CDDP; 130mg) 療法を開始した。その結果、6コース終了後には腹膜播

種結節が消失したため、2013年11月に手術を施行した。胃大弯に接して径15mm大の腹膜播種結節を1カ所で認め、胃全摘・胆摘・脾摘・2群リンパ節郭清術を施行した。摘出標本の病理組織学的検査では、MLU, Circ, Type 4, 13×10cm, sig >> tub2 > por > muc, pT4 (SE), pN3b (18/23), 組織学的効果判定はgrade 1aであった。その後、XP療法を2コース追加したところ、20行/日の下痢と脱水、腎機能障害をきたしたため2014年2月に入院となった。

入院時血液検査所見：軽度の貧血と血小板低下および腎機能障害を認めた (Table 1)。

入院後経過：入院後、補液にて腎機能障害は改善したが、汎血球減少が進行した。第5病日から連日、G-CSF投与と血小板輸血を行ったが、第8病日にはWBC 280/ μ l、第9病日には好中球0/ μ l、血小板 15×10^3 / μ lまで低下した。DICに対する治療も開始し、第15病日にはWBC 8,460/ μ l、好中球3,638/ μ l、血小板 76×10^3 / μ lまで回復した。しかし、汎血球減少が改善した後も頻回の下痢が遷延し (Fig. 1)、施行した腹部CT検査で結腸壁の著明な肥厚 (Fig. 2a) と大腸内視鏡検査で広範囲に肥厚、びらんした結腸粘膜を認めた (Fig. 2b)。生検組織による抗CMV免疫染色検査で弱陽性の部位を認め (Fig. 3)、血中CMV抗原

2015年2月12日受付 2015年3月3日採用

〈所属施設住所〉

〒649-6414 紀の川市打田1282

Table 1 : Laboratory data on admission

WBC	$6.45 \times 10^3 / \mu\text{l}$	ALB	3.7 g/dL
RBC	$3.28 \times 10^6 / \mu\text{l}$	T-BIL	0.5 mg/dL
Hb	10.9 g/dL	GOT	13 IU/L
Ht	31.2 %	GPT	13 IU/L
PLT	$73 \times 10^3 / \mu\text{l}$	γ -GTP	112 mU/mL
		BUN	51.4 mg/dL
Neutrophilis	65.1 %	Cr.	2.6 mg/dL
Lymphocyte	32.4 %	Na	143.5 mEq/L
Monocyte	2.3 %	K	2.9 mEq/L
Eosinophil	0.2 %	CL	103.8 mEq/L
Basophil	0 %	CRP	0.11 mg/dL

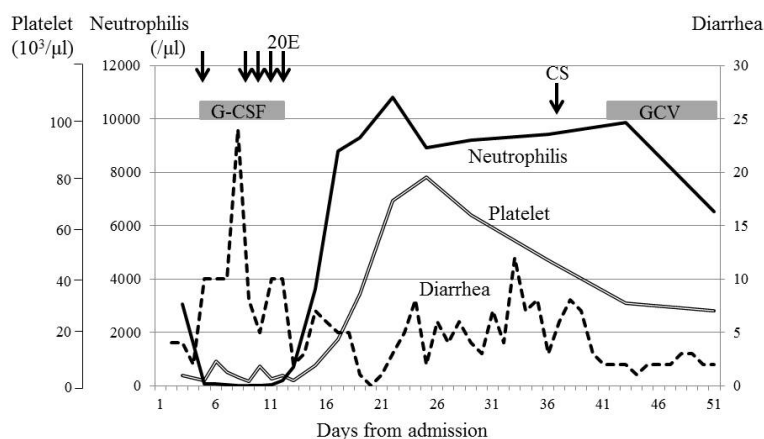


Fig. 1 : Clinical course

On hospital day 8, he experienced severe complications with neutropenia (Grade 4) and thrombocytopenia (Grade 4). Although these side effects improved with daily transfusion of G-CSF and thrombocytes, diarrhea did not resolve. Cytomegalovirus (CMV) colitis was diagnosed on the basis of positive CMV antigenemia and colonoscopy. He recovered from colitis with ganciclovir. G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor ; CS, colonoscopy ; GCV, ganciclovir.

も陽性であることからCMV腸炎と診断した。ガンシクロビル投与により頻回の下痢は改善し、血中CMV抗原も陰性化した後、第64病日に軽快退院した。2014年3月に末梢血単核球中のDPD蛋白量を測定したところ、21.5U/mg proteinと基準値(33.6~183.6U/mg protein)に比して低値であることが判明した。その後、抗癌化学療法は行わずに経過観察中であったが、原病悪化により2015年2月に永眠された。

考 察

DPDはフッ化ピリミジン系抗癌剤の代謝の80~90%を担う律速酵素であり、その80%は肝臓に分布している。肝DPD活性は末梢血単核球中のDPD活性と相関するとされるため、末梢血単核球中のそれを測定することでDPDの活性を評価することができる⁴⁾。先天的なDPD活性値とその発症頻度をみると、活性値が30%以下が人口の3~5%、10%以下が0.1%と推定されており⁵⁾、それらの患者にフッ化ピリミジン系抗

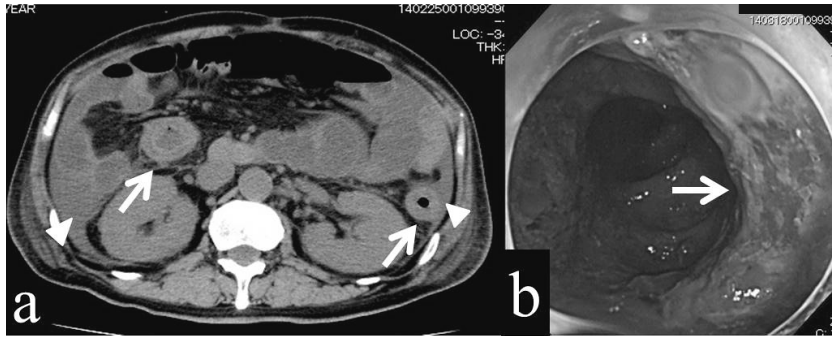


Fig. 2 : a. Abdominal CT shows thickening of the colon wall (arrow) and low-grade ascites (arrow head).
b. Colonoscopy demonstrates wide erosion in the colon mucosa (arrow).

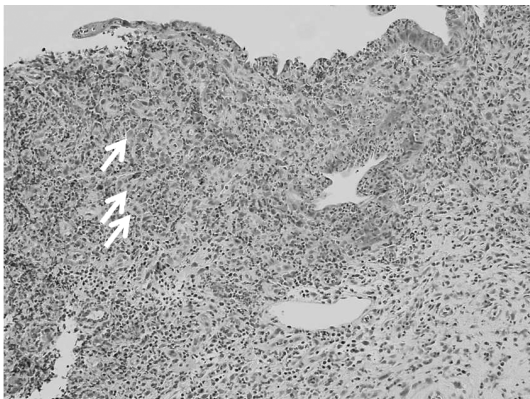


Fig. 3 : Cells identified by immunohistochemistry with anti-CMV antibody (arrow).

癌剤が投与された場合、薬剤の排泄時間が著明に遅延して重篤な副作用が発現すると考えられる⁶⁾。医学中央雑誌で「DPD欠損症」「DPD活性」「DPD」をキーワードとして検索したところ、DPD欠損あるいはDPD活性低下により重篤な副作用をきたしたと考えられる症例は12例報告されている（会議録除く）^{7)~18)}。また、そのほとんどが初回投与で重篤な副作用が発現していた。本例のように同一レジメンの複数回投与後に重篤な副作用が発症したのは報告例にみられず、その理由は不詳である。ただ、本例での末梢血単核球中のDPD蛋白質量は21.5U/mg proteinであり、DPD活性の違いが副作用の発現程度や時期に影響を与えることも推測される¹⁹⁾。

一方、CMVは約8割の成人の骨髄に潜伏しているものの、通常は病原性を有しない。しかし、ひとたび

宿主の免疫能が低下すると日和見感染症として発症し、その報告例は最近増加傾向にある³⁾²⁰⁾。その病態はCMVに感染した細胞が核内封入体を形成して巨細胞化し、血管炎や微小循環障害をもたらすことによる臓器障害であり、肺炎・肝炎・脳髄膜炎・脈絡膜炎・腸炎として発症する²¹⁾。CMV腸炎の診断には①消化器症状、②消化管の潰瘍/びらん、③組織中のウイルスの証明もしくは血中CMVアンチゲネミアの証明が必要である²²⁾。CMVは健常人にも潜在するウイルスであることからCMV抗体の検出が必ずしもCMV感染症の診断にはならない。そこで、阿部ら²³⁾はCMVのpp65抗原に対するヒトモノクローナル抗体(C7)をhorseradish peroxidase (HRP)で直接標識する直接法(C7 HRP)で血中CMV抗原を検出することで活動性感染の存在を診断すると述べている。

治療には、ガンシクロビルを用いる。ただし、CMV腸炎では血中CMVアンチゲネミア法での陽性率が低いため、特徴的な内視鏡所見を認めれば穿孔などの重篤な合併症が発症する前にガンシクロビルによる治療を開始すべきとの意見もある²⁰⁾²¹⁾。本症例でもガンシクロビルにより頻回の下痢は改善を認め、血中CMV抗原も陰性化した。

現時点では制度や費用上の制約からフツ化ピリミジン系抗癌剤投与予定患者にスクリーニング検査としてDPD活性を測定することは困難である。したがって、DPD欠損および活性低下を示す患者が低率ながら存在すること、また、免疫低下時にはCMV感染症の発症に留意することが肝要であると考えられる。

結 語

DPD活性低下を伴った進行胃癌の化学療法中に発

症したサイトメガロウイルス腸炎の1例を経験した。DPD欠損や活性低下を示す患者の存在や日和見感染症に付いて留意しておくことが安全な抗癌化学療法の遂行に重要であると考えらる。

本論文の要旨は、第76回日本臨床外科学会総会（郡山）にて発表した。

文 献

- 1) 日本胃癌学会/編：胃癌治療ガイドライン。医師用第4版。金原出版，東京，2014
- 2) Tuchman M, Stoecheler JS, Kiang DT, et al : Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985 ; 25 : 245-249
- 3) 仲瀬裕志，松村佳代子，千葉 勉：消化器領域におけるサイトメガロウイルスの感染診断。分子消化器病 2009 ; 6 : 161-166
- 4) Chazel M, Etienne MC, Renee N : Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res* 1996 ; 2 : 507-510
- 5) 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。癌と化療 2006 ; 33 : 1041-1048
- 6) Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT : Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 47-51
- 7) Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, et al : Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 2999-3004
- 8) 小林建司，鷺見 聡，木戸内清他：Dihydropyrimidine Dehydrogenaseの活性低下が疑われた胃癌患者の1例。癌と化療 1998 ; 25 : 1217-1219
- 9) Inada T, Jotsuka T, Matsuda G, et al : Severe 5-fluorouracil-related toxicity in a Japanese patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Int J Clin Oncol* 1999 ; 4 : 54-56
- 10) 橋本竜哉，荒井邦佳，岩崎善毅他：Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症と診断された再発胃癌の1例。癌と化療 2006 ; 33 : 985-988
- 11) 甲斐恭平，遠藤芳克，吉田一博他：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。癌と化療 2008 ; 35 : 339-341
- 12) 鷹羽智之，森山 仁，横山 剛他：Dihydropyrimidine Dehydrogenase欠損症と診断された大腸癌の1例。日消外会誌 2008 ; 41 : 2075-2080
- 13) 荒金英樹，須知健太郎，下村雅律他：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。癌と化療 2010 ; 37 : 131-133
- 14) 岩本明美，岸 清志，竹本大樹他：UFT/ユーゼル投与により重篤な副作用をきたしたDPD低活性の1例。日臨外会誌 2010 ; 71 : 2791-2794
- 15) 戸嶋俊明，小寺正人，山下 裕他：Capecitabineによる大腸癌術後化学療法開始後早期に重篤な白血球減少を来し死亡した1例。癌と化療 2013 ; 40 : 1549-1552
- 16) 築山吾郎，長谷川誠，矢吹 賢他：DPD酵素活性低下の直腸癌患者に5-FUの投与量調節し著効を呈した1例。癌と化療 2013 ; 40 : 2023-2025
- 17) 坂口博美，宮本英雄，大野晃一他：カペシタビンによる大腸癌術後補助化学療法中に重症化したdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 欠損症が疑われた1例。臨外 2014 ; 69 : 617-620
- 18) 松本晶子，藤田恒憲，尾崎貴洋他：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。日消外会誌 2014 ; 47 : 734-739
- 19) 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 : 5433-5438
- 20) 高橋佳史，大森浩志，小池 誠他：ステロイド治療中に穿孔性サイトメガロウイルス腸炎を繰り返した1例。日臨外会誌 2011 ; 72 : 3089-3093
- 21) 北原正博，兼清信介，山本常則他：食道癌化学療法中に発症したサイトメガロウイルス腸炎の1例。癌と化療 2013 ; 40 : 2127-2129
- 22) 大川清孝，上田 渉，佐野弘治他：感染性腸炎の最近の知見—サイトメガロウイルス腸炎。胃と腸 2008 ; 43 : 1653-1662
- 23) 阿部洋介，村野実之，村野直子他：知っておくべき腸管感染症。サイトメガロウイルス腸炎。CMV感染症の腸病変について（診断を中心に）。Intestine 2011 ; 15 : 67-72

A CASE OF CYTOMEGALOVIRUS COLITIS THAT DEVELOPED DURING CHEMOTHERAPY
FOR ADVANCED GASTRIC CANCER WITH LOW ACTIVITY OF
DIHYDROPYRIMIDINE DEHYDROGENASE

Hiroyuki KINOSHITA, Hiromitsu IWAMOTO, Yasukazu UMANO,
Hideaki TSUBAKIHARA, Yoshifumi SAKATA and Kazunari MORI
Department of Surgery, Naga Municipal Hospital

The patient was a 51-year-old man with advanced gastric cancer showing peritoneal dissemination. He received neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin. CT revealed no evidence of peritoneal dissemination after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy. Total gastrectomy and D2 lymph node dissection were performed. Postoperatively, he received an additional two courses of chemotherapy with capecitabine and cisplatin. He was admitted to our hospital suffering from severe diarrhea (Grade 3) and dehydration (Grade 4). On hospital day 8, he experienced severe complications with neutropenia (Grade 4) and thrombocytopenia (Grade 4). Although these side effects improved with daily transfusion of G-CSF and thrombocytes, diarrhea did not resolve. A diagnosis of cytomegalovirus (CMV) colitis was made on the basis of positive CMV antigenemia and colonoscopy. He recovered from colitis following administration of ganciclovir. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) levels were markedly low, at 21.5 U/mg protein. DPD is the rate-limiting enzyme for 5-fluorouracil (FU) catabolism. DPD-deficient cancer patients have been shown to develop severe toxicity after FU administration. In conclusion, we should keep in mind that some patients show deficiency or low activity of DPD and CMV colitis can arise as an opportunistic infection.

Key words : dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), advanced gastric cancer, cytomegalovirus