

症 例

# 重篤な骨髄抑制と粘膜障害を来し カペシタビン不耐症が疑われた1例

岡山赤十字病院 薬剤部<sup>1)</sup>, 消化器内科<sup>2)</sup>, 肝臓内科<sup>3)</sup>

小池 彩子<sup>1)</sup>, 出宮 千聖<sup>1)</sup>, 中尾なつみ<sup>1)</sup>, 永原 照也<sup>2)</sup>,  
井上 雅文<sup>2)</sup>, 小橋 春彦<sup>3)</sup>, 森 英樹<sup>1)</sup>

(令和元年9月27日受稿)

## 要 旨

症例は45歳男性。HER2陽性食道胃接合部癌に対しカペシタビン+オキサリプラチン併用療法が導入された。食欲不振のためカペシタビンは内服期間2日で中止となった。その後口内炎Grade3, 下痢Grade3, 好中球減少Grade4 (nadirはday17の9.8/ $\mu$ L), 血小板減少Grade4, 発熱性好中球減少症を発症したが, 加療により回復した。カペシタビンを一段階減量した上, トラスツズマブ+カペシタビン併用療法へレジメン変更し化学療法を再開した。食欲不振と倦怠感のためカペシタビンは内服期間5日で中止となった。その後口内炎Grade3, 下痢Grade4, 好中球減少Grade4 (nadirはday17の10/ $\mu$ L), 血小板減少Grade4, 敗血症, DICとなり多臓器不全にて永眠された。併用薬は異なるが2レジメンとも同様の経過を辿ったことからカペシタビンによる有害事象であった可能性が高く, 短期間の内服で重篤な症状を呈したことからカペシタビン不耐症が疑われた。Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)欠損症であった可能性も考えられ, フッ化ピリミジン系抗癌薬投与時には本症の存在を念頭に置いた十分な患者説明と医療スタッフへのリスク周知が必要と考えられた。

**Key words** : Capecitabine, Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, DPD, Fluoropyrimidine

## 緒 言

フッ化ピリミジン系抗癌薬の歴史は古く, Heidelbergerらによる5-fluorouracil (5-FU)の合成と抗腫瘍効果の報告に始まる<sup>1)</sup>。多くの製剤は経口剤として利用できるため利便性が高く, 消化器癌をはじめとした多くの領域の悪性腫瘍に対して頻用されている。薬剤の効果や有害事象は薬物代謝酵素や吸収, 排泄に関わるトランスポーター遺伝子などの遺伝子多型が個体差を生じる原因となり得るが, 5-FUは唯一の不活性化代謝の律速酵素であるDihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の欠損により重篤な有害事象を生じることが知られている。今回, カペシタビンを含む併用療法により重篤な骨髄抑制と粘膜障害を来し, カペシタビン不耐症が疑われた1例について報告する。

なお, 有害事象はCTCAE ver4.0に基づき評価した。(当院倫理委員会承認番号:平成30年度 No.46)

## 症 例

患者: 45歳男性。  
主 訴: 食事が喉につかえる。  
既往歴: うつ病。  
現病歴: 食事が喉につかえることを主訴に受診され, 精査の結果, 胃食道接合部癌および腎下極リンパ節転移 Stage IVと診断され, 化学療法導入の方針となった。HER2検査はIHC法2+, FISH法陽性であった。一次治療としてカペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブ併用療法導入予定であったが, 開始前の心機能検査で心駆出率(EF)46%とトラスツズマブの投与開始基準を下回っていたため, カペシタビン(3,600mg/day 2週投薬

1週休薬) + オキサリプラチン (100mg/m<sup>2</sup>) 併用療法が選択された。

化学療法開始時所見：身長 168.8cm, 体重 66.4kg, 体表面積 1.76m<sup>2</sup>, WBC 8,460/μL, Hb 13.5 g/dL, PLT 33.2万/μL, Neut 5,067/μL, Cre 0.80mg/dL, AST 14U/I, ALT 13U/I, T.Bil 0.2mg/dL, EF 46%。

入院時内服薬：セルトラリン 50mg 1日1回 夕食後, エチゾラム 0.5mg 1日1回 夕食後, クロチアゼパム 5mg 1日1回 昼食後, エソメプラゾール 20mg 1日1回 夕食後。

経過 (カペシタビン+オキサリプラチン併用療法)：Day2に食欲不振と倦怠感が出現し, day3にGrade3へ悪化したためday3よりカペシタビンを中止した。カペシタビン内服期間は2日間であった。Day7に口内炎Grade1が出現し, 対症療法を行った。適宜制吐剤も使用しながら食欲改善傾向となりday9に自宅退院したが, 退院後より下痢が出現しday12に救急外来を受診した。好中

球数 552/μL, 体温 37.5℃, CTにて回腸から横行結腸にかけての浮腫性壁肥厚が確認され, 発熱性好中球減少症 (FN), 感染性腸炎として同日入院となった。入院後よりG-CSF製剤を連日投与するも好中球はさらに減少し, day17には9.8/μLまで低下した。血小板はday14に1.7万/μLまで低下したため血小板輸血を行い, その後DICが判明しDIC加療を追加した。口内炎はday14にGrade3へ悪化し, 下痢はday14~20までGrade3の症状が続いた。またDay21にはイレウスを発症した。化学療法開始後の臨床経過と主な使用薬剤は図1に示す。これら加療により症状は回復した。また後に本人より, 手掌足蹠の皮がほぼ全て剥け, 時間の経過とともに改善したことを聴取した。

退院後約2ヶ月経過した後, 化学療法再開の方針となった。EF 59%とトラスツズマブ投与開始基準以上に回復していたため, カペシタビンは一段階減量した上トラスツズマブ (初回 8 mg/kg) + カペシタビン (3,000mg/day 2週投薬 1週休薬)

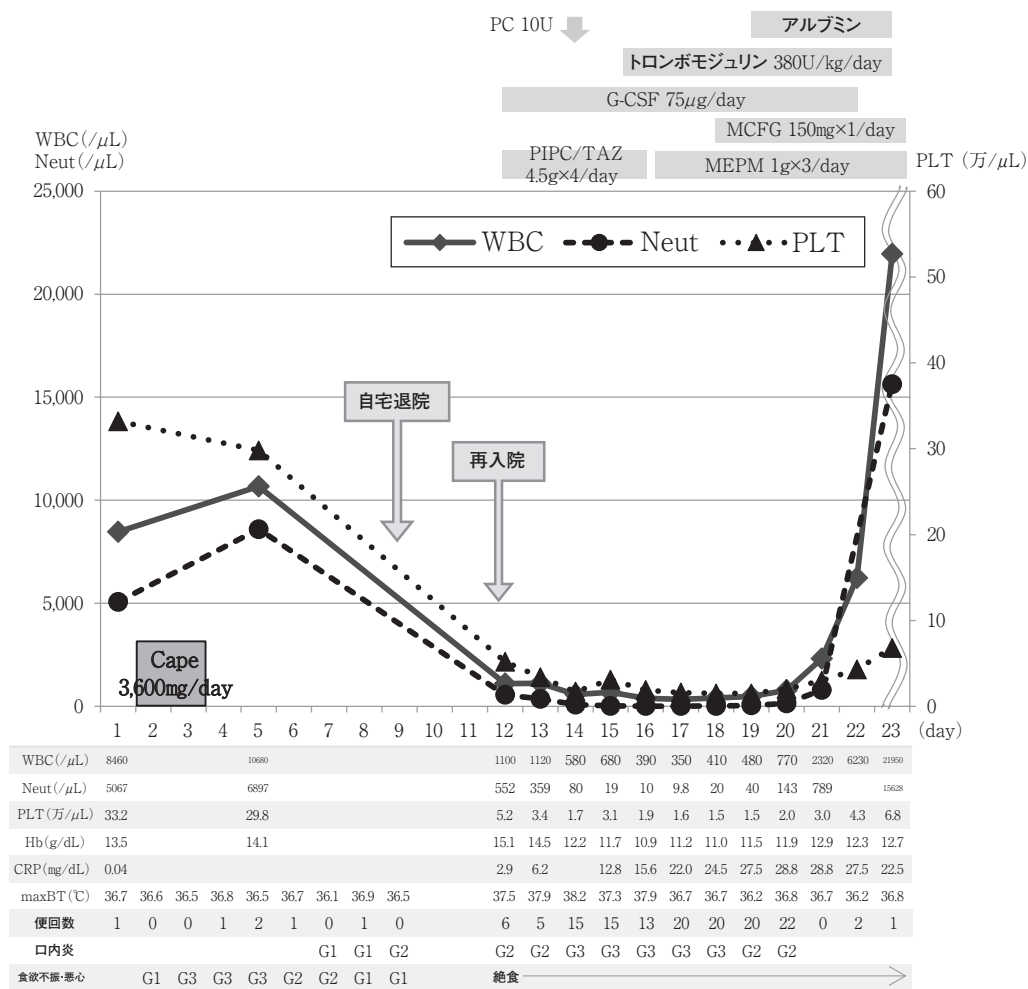


図1 臨床経過と主な使用薬剤 (Cape+OX)

併用療法へ変更し、化学療法を再開した。シスプラチンは前治療の経過より忍容性がないと判断され、投与しなかった。

化学療法再開時所見：身長 169.0cm, 体重 69.3kg, 体表面積 1.79m<sup>2</sup>, WBC 6,960/ $\mu$ L, Hb 11.0 g/dL, PLT 55.8万/ $\mu$ L, Neut 4,196/ $\mu$ L, Cre 0.72mg/dL, AST 13U/I, ALT 11U/I, T.Bil 0.2mg/dL, EF 59%。

経過(カペシタビン+トラスツズマブ併用療法)：Day3より食欲不振と倦怠感があったが、前回に比べ症状軽度であったことから適宜制吐剤を使用しながら経過観察していた。しかし症状悪化したためday7朝からカペシタビンを中止した。カペシタビン内服期間は5日間であった。Day8より口内炎が出現しday12にGrade3へ悪化した。口唇腫脹、口腔内出血、嚥下痛、会話困難となる程の著明な症状が現れた。またday14から1日約40回のGrade3下痢となった。血液学的毒性はday14にGrade4好中球減少となり、day17に10/ $\mu$ Lまで低下した。血小板はday14にGrade4まで低

下し、day16には0.4万/ $\mu$ Lとなった。G-CSF製剤、血小板輸血など行ったが敗血症性ショック、DICとなりday17に多臓器不全にて永眠された。臨床経過と主な使用薬剤は図2に示す。

## 考 察

本症例は2レジメンの化学療法でまず食欲不振、倦怠感に始まりday7頃に口内炎が出現、day14頃に著明な口内炎、下痢、好中球減少、血小板減少を発症するという同様の経過を辿った。1レジメン目はオキサリプラチンとの併用療法であったこと、カペシタビン内服期間は2日間と早期中止していたにも関わらず、骨髄抑制、口内炎、下痢が著明に現れたのがday14頃からであったことより、化学療法に対する忍容性が低い可能性は高いが、オキサリプラチン含めた両薬剤による影響と考えていた。しかし2レジメン目は併用薬がトラスツズマブであり、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブで前述のような症状が起こるとは考えにくく、カペシタビンを一段

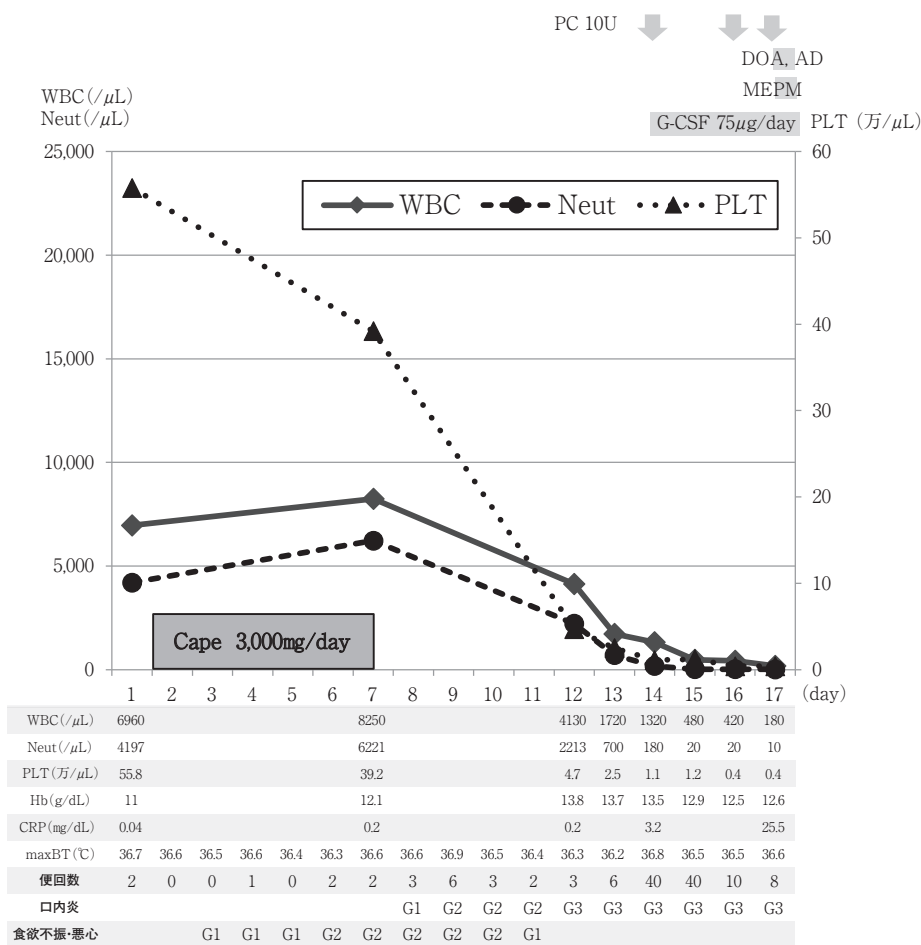


図2 臨床経過と主な使用薬剤 (Cape+Tmab)

階減量しての投与であったがほぼ同様の経過を辿ったことから、カペシタビン不耐症であった可能性が考えられた。

フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬の抗腫瘍効果を左右する因子として、腫瘍内でのチミジル酸合成酵素発現量<sup>2)3)</sup>、DPD 活性<sup>4)</sup>、p53遺伝子変異<sup>5)</sup>などの報告がある。このうち、DPD の先天性欠損による重篤な有害事象発現の報告は1985年に Tuchman らにより初めて報告<sup>6)</sup> されて以降散見される。DPD は5-FU 唯一の不活化反応経路の第一段階目となる律速反応を触媒する酵素で、投与された5-FU の約80~90%は本経路により代謝分解される(図3)。その分解速度は速やかであるため、5-FU の半減期は約10~20分と非常に短い。しかし DPD 活性が低いと5-FU の分解が著しく遅延し、血中濃度の異常な上昇により重篤な有害事象を引き起こすと考えられる。

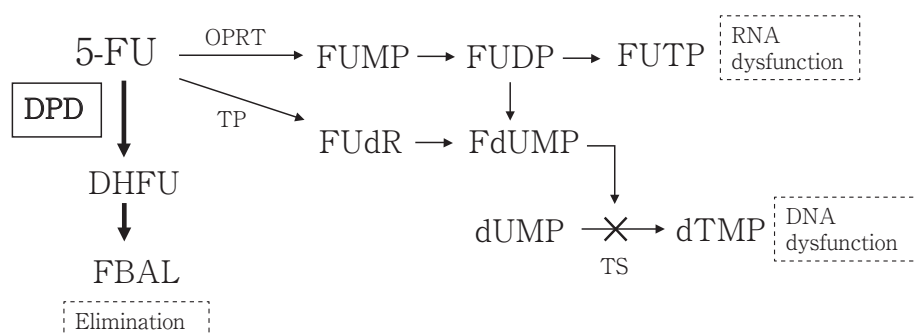
本邦での DPD 欠損症または疑い症例に対するフッ化ピリミジン系抗腫瘍薬投与症例の文献検索を行うと、カペシタビン、テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム配合剤(S-1)、テガフル/ウラシル配合剤(UFT)により重篤な有害事象が生じた報告があり<sup>7)~14)</sup>、中には死亡症例も存在する。それぞれ内服期間は異なるものの、内服開始10日目頃より Grade3 の重篤な下痢や口内炎が発症し、続いて day15 頃より Grade4 の著明な好中球減少、血小板減少を発症した症例が多い。本症例も非常に似た経過を辿っていることから、今回検査は行えていないが、臨床経過より DPD 欠損症であった可能性を疑っている。

DPD 欠損症の診断方法としては末梢血単核球(PBMC)中の DPD 酵素活性の測定、尿中ピリミジン分析などがある。現在これらの検査には保険適応が認められていないためフッ化ピリミジン

系抗腫瘍薬を投与する全ての症例について検査することはできないものの、一度重篤な有害事象を生じた患者に対しては考慮すべきと考える。ただし PBMC 中の DPD 活性測定は骨髄抑制により血中の単核球数が少ない場合には測定困難で、尿中ピリミジン分析は部分欠損の場合には診断困難との指摘がある<sup>15)</sup>。また DPD 活性には日内変動があるとの報告もあり、夜間に高く昼間に低下する<sup>16)</sup>。健常人における PBMC 中の DPD 蛋白量参考値は33.6~183U/mg protein<sup>7)</sup> であるが、DPD 活性には8~21倍に及ぶ個人差があるとされており<sup>16)</sup>、確定診断の明確な基準がなく、DPD 欠損症に該当するか否かは主治医の判断に委ねられる。

Lu らの報告では、5-FU の投与により PBMC 中の DPD 活性が平均の30%以下の患者では Grade2~3 の重篤な有害事象が発現し、平均の10%以下の患者は全例死亡した<sup>17)</sup>。また完全欠損型と考えられる PBMC 中の DPD 活性10%以下の頻度は日本人で0.7%との報告があり<sup>18)</sup>、非常に稀な疾患ではあるが、フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬の使用人数を考えると、今後も一定の割合で重篤な転機を辿る症例が少なからず存在するものと思われる。

フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬は経口製剤が頻用されており、外来で導入されるケースも多い。初回導入時には DPD 欠損症のような重篤な有害事象を生じ得る疾患の存在を念頭におき、重篤な食欲不振、口内炎、下痢などが生じた場合には速やかに医療機関へ連絡するよう患者指導を行い、早期発見に努める必要がある。また今後、DPD 欠損症の迅速で簡便な診断方法が確立され保険適応となり、事前のスクリーニングが可能となることが望まれる。



5-FU注®インタビューフォーム 「薬理作用」「代謝」の項より作成

図3 5-FU の代謝経路



## 結 語

カペシタビンが原因と思われる重篤な骨髄抑制と粘膜障害を発症した症例を経験した。DPD 欠損症であった可能性などが考えられたが、事前にスクリーニングを行うことは現状困難である。フッ化ピリミジン系抗癌薬を投与する際にはその可能性に留意し、開始時には十分な患者指導を行うこと、また疑わしき症状が出現した場合には直ちに投与を中止し全身管理を行うとともに、DPD 活性測定を考慮する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 参 考 文 献

- 1) Heidelberger C, Chaudhuri NK, et al : Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* **179**(4561) : 663—666, 1957.
- 2) Okabe H, Tsujimoto H, et al : Preparation of the antibodies against recombinant human thymidylate synthase for the detection of its intratumoral levels and the application to sensitivity-study of 5-fluorouracil. *Oncol. Rep.* **4**(4) : 685—690, 1997.
- 3) Fernandes DJ, Bertino JR : 5-fluorouracil-methotrexate synergy : enhancement of 5-fluorodeoxyridylate binding to thymidylate synthase by dihydroteroylpolyglutamates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **77**(10) : 5663—5667, 1980.
- 4) Allegra CJ : Dihydropyrimidine dehydrogenase activity : prognostic partner of 5-fluorouracil? *Clin. Cancer Res.* **5**(8) : 1947—1949, 1999.
- 5) Bunz F, Hwang P M, et al : Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *J. Clin. Invest.* **104**(3) : 263—269, 1999.
- 6) Tuchman M, Stoeckeler JS, et al : Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N. Engl. J. Med.* **313**(4) : 245—249, 1985.
- 7) 井上博登, 佐藤祐斗, 他 : カペシタビンにより重篤な副作用を呈した DPD 欠損症の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* **115**(3) : 290—298, 2018.
- 8) 渡邊裕樹, 有田誠司, 他 : 大腸癌術後 CapeOX 療法にて DPD 欠損により重度の骨髄抑制を伴った 1 例. *癌と化学療法* **45**(11) : 1661—1664, 2018.
- 9) 永井健太郎, 奥田洋一, 他 : Capecitabine による術後補助化学療法中に重篤な副作用を発症した Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 欠損症が疑われた 1 例. *癌と化学療法* **42**(1) : 127—129, 2015.
- 10) 坂口博美, 宮本英雄, 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. *臨床外科* **69**(5) : 617—620, 2014.
- 11) 戸嶋俊明, 小寺正人, 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. *癌と化学療法* **40**(11) : 1549—1552, 2013.
- 12) 荒金英樹, 須知健太郎, 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. *癌と化学療法* **37**(1) : 131—133, 2010.
- 13) 甲斐恭平, 遠藤芳克, 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. *癌と化学療法* **35**(2) : 339—341, 2008.
- 14) 鷹羽智之, 森山 仁, 他 : 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* **41**(12) : 2075—2080, 2008.
- 15) 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* **188**(11) : 1030—1031, 1999.
- 16) Harris BE, Song RL, et al : Circadian variation of 5-fluorouracil catabolism in isolated perfused rat liver. *Cancer Res.* **49**(23) : 6610—6614, 1989.
- 17) Lu Z, Zhang R, et al : 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.* **53**(22) : 5433—5438, 1993.
- 18) Ogura K, Ohnuma T, et al : Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in 150 healthy Japanese volunteers and identification of novel mutations. *Clin. Cancer Res.* **11**(14) : 5104—5111, 2005.

## <Abstract>

### **A case of suspected capecitabine intolerance due to severe bone marrow suppression and mucosal disorder**

Ayako Koike<sup>1</sup>, Chisato Demiya<sup>1</sup>, Natsumi Nakao<sup>1</sup>, Teruya Nagahara<sup>2</sup>,  
Masafumi Inoue<sup>2</sup>, Haruhiko Kobashi<sup>3</sup> and Hideki Mori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, <sup>3</sup>Department of Hepatology,  
Japanese Red Cross Okayama Hospital

The case was about a 45-year-old man. The combination therapy of capecitabine + oxaliplatin was introduced for HER2-positive esophagogastric junction cancer. Due to loss of appetite, administration of capecitabine was discontinued after two days. The patient subsequently developed grade 3 stomatitis, grade 3 diarrhea, grade 4 neutropenia (nadir was  $9.8/\mu\text{L}$  on day 17), grade 4 thrombocytopenia, and febrile neutropenia; but symptoms were alleviated by medical treatment. The dose of capecitabine was reduced by one step, the regimen was changed to trastuzumab + capecitabine, and chemotherapy was resumed. Yet, capecitabine was discontinued after 5 days of its administration due to loss of appetite and fatigue. Thereafter, the patient developed grade 3 stomatitis, grade 4 diarrhea, grade 4 neutropenia

(nadir was  $10/\mu\text{L}$  on day 17), grade 4 thrombocytopenia, sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC); and subsequently died of multiple organ failure. These two regimens followed the same course although the concomitant medications were different; hence, the patient was likely to have experienced an adverse event caused by capecitabine and may have had the intolerance of capecitabine given the manifestation of severe symptoms following the short-term oral administration. Furthermore, dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency may also be suspected. Thus, it would be necessary to fully explain the patient with the existence of these symptoms in mind and to inform the medical staff about the risks when administering a fluoropyrimidine anticancer drug.