

症例報告

## Dihydropyrimidine dehydrogenase 欠損症と診断された大腸癌の1例

虎の門病院消化器外科

鷹羽 智之 森山 仁 横山 剛  
的場周一郎 澤田 壽仁

症例は72歳の男性で、2007年10月、直腸癌に対して腹腔鏡下低位前方切除術を行った。術後診断は tub2, pSE, pN2(6/12), cH0, cP0, cM0, fStage IIIb であった。術後補助化学療法として24病日に UFT 顆粒 300mg/日、ユーゼル 75mg/日の内服を開始した。高度の嘔気 (grade3) を訴えたために6日間で内服中止としたが、重篤な白血球減少 (grade4)、血小板減少 (grade3)、粘膜障害 (grade3) が出現し、内服開始日から28日後に多臓器不全で死亡した。尿中 Uracil 593.0 $\mu$ mol/g・cre に対して dihydrouracil は 2.1 $\mu$ mol/g・cre であり、dihydrouracil/uracil 比 0.004 (基準値: 0.23~0.67) と著しく低値であること、末梢血単核球 dihydropyrimidine dehydrogenase (以下、DPD) 活性値が感度以下であったことから DPD 欠損症と診断した。本邦において DPD 欠損症はわずか6例の報告があるのみで非常にまれである。しかし、重篤な有害事象を招く恐れがあるため、DPD 活性低下が疑われた場合はただちに投薬を中止し、速やかに支持療法を開始する必要がある。

### はじめに

フッ化ピリミジン系抗癌剤は消化器領域の悪性腫瘍に対して頻用されている薬剤である。Dihydropyrimidine dehydrogenase (以下、DPD) はピリミジン分解系において不活化の第1段階を担う律速酵素として知られている。DPD 欠損、低活性患者はフッ化ピリミジン系抗癌剤投与により、早期から重篤な骨髓抑制や粘膜皮膚症状などの副作用を来すが、本邦においてその報告は少ない。今回、我々は tegafur・uracil (UFT) 内服によって、DPD 欠損が原因と考えられる致死的な副作用によって死の転帰をたどった1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。なお、大腸癌の臨床病理組織学的検査所見に関しては大腸癌取扱い規約第7版<sup>1)</sup>、化学療法の有害事象に関しては National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0<sup>2)</sup> に基づき記載した。

### 症 例

患者: 72歳、男性

主訴: 嘔気、食欲不振

既往歴: 高血圧。

家族歴: 特記すべきことなし。

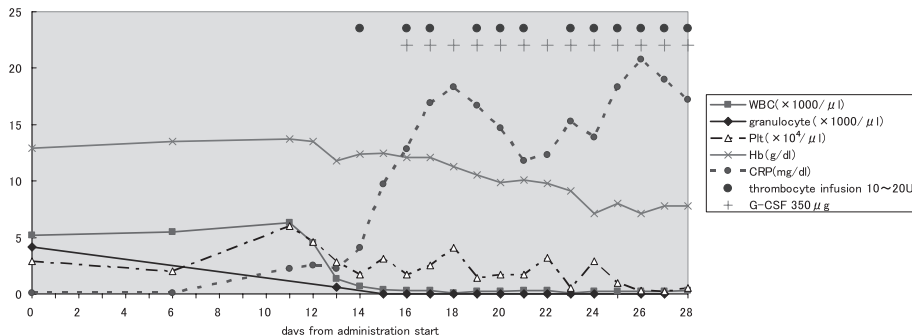
現病歴: 2007年10月中旬、直腸癌に対して腹腔鏡下低位前方切除術を施行した。術後診断は Ra, type2, 62×45mm, tub2, pSE, ly2, v2, pN2(6/12), cH0, cP0, cM0, fStage IIIb であった。術後経過は良好で18病日に退院となった。24病日に術後補助化学療法を開始した。高齢であるため、投薬量は UFT 顆粒 300mg/日、ユーゼル 75mg/日の慎重投与とした。内服開始6日目に高度の嘔気 (grade3) のために内服中止となった。内服開始日11日後には Plt 6.0×10<sup>4</sup>/ $\mu$ l と骨髓抑制 (grade2) を認めたため、同日緊急入院となった。

入院時現症: 身長 160.7cm, 体重 59.5kg, 体温 37.0°C, 血圧 91/61mmHg, 心拍数 71 回/分, 口内炎 (grade3) と頻回の下痢 (grade3) を認めた。

入院時検査所見: WBC 6,300/ $\mu$ l, RBC 494×10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, Hb 13.7g/dl, Plt 6.0×10<sup>4</sup>/ $\mu$ l, Alb 3.0g/dl,

<2008年5月21日受理>別刷請求先: 鷹羽 智之  
〒105-8470 港区虎ノ門2-2-2 虎ノ門病院消化器外科

**Fig. 1** Clinical course. We administered UFT of 300 mg/day and uzel of 75 mg/day from day 0 to 5. He suffered severe pancytopenia. G-CSF was not effective. CRP increased from day 14, dying of sepsis and multiple organ failure 28 days after chemotherapy administration.



T-Bil 0.4mg/dl, AST 21IU/l, ALT 14IU/l, ALP 117IU/l, BUN 29mg/dl, Cr 1.1mg/dl.

入院後経過：汎血球減少が急速に進行し、連日 G-CSF 投与と血小板輸血を行ったが、内服開始日 14 日後には  $\text{Plt } 1.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、内服開始日 18 日後には WBC  $100/\mu\text{l}$  にまで低下した。骨髓検査を施行したが、著しい骨髓の低形成を認めるのみで血液疾患は否定的であった。DPD 欠損症を疑って尿中 DPD 活性測定を施行したところ、Uracil 593.0  $\mu\text{mol/g} \cdot \text{cre}$  に対して dihydrouracil は 2.1  $\mu\text{mol/g} \cdot \text{cre}$  であり、dihydrouracil/uracil 比は 0.004 (基準値：0.23~0.67) と著しい低値であった。また、末梢血単核球 DPD 活性を測定し、摂取蛋白濃度 0.321mg/ml と検体量としては十分量であったが、その活性値は感度以下であり極めて低活性であることが判明した。予防的に多剤併用抗生物質投与を行ったが、38℃ 以上の発熱と CRP10 以上の炎症反応高値が続き、敗血症を併発したと考えられた。急性呼吸不全を伴う肺炎から人工呼吸器管理となり、内服開始日 28 日後に多臓器不全に陥り死亡した (Fig. 1)。

### 考 察

フッ化ピリミジン系抗癌剤の抗癌作用と毒性には個人差があり、その両者に DPD 活性が関わっている<sup>3)~5)</sup>。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、uracil や thymine をそれぞれ dihydrouracil や dihydrothymine に変換する。体内分布としては、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% を占めている。しかし、DPD 活性測定にあたって肝生検は重症患者の身体的負担となることもあり現実的ではない。

DPD 欠損症例が疑われた場合、まず尿中 uracil、尿中 dihydrouracil を測定する<sup>6)</sup>が、部分欠損型では確実な診断に至らないこともある<sup>7)8)</sup>。末梢血単核球中の DPD 活性は肝 DPD 活性と相関するとされており、DPD 欠損症の確定診断はその数値測定をもって行う<sup>9)</sup>。遺伝子診断に関しては少なくとも三十数種類もの変異遺伝子が発見されているが、その遺伝子型と発現形式は必ずしも一致してはおらず、未知なる遺伝子変異が存在する可能性を含め、複雑な発現経路を遺伝学的に説明できていないのが現状である<sup>10)</sup>。現在、より精度の高い assay 法の検討が行われているが、仮に DPD 欠損症と診断された偽陽性患者はガイドラインに基づいた標準治療を受けられない可能性がある。偽陽性患者が治療を受けられないデメリットと真の DPD 欠損患者が重篤な副作用を回避できるメリットとのバランスが課題である。感度、特異度が 100% の検査がない以上は一つの検査だけで判断するのではなく、現状では他の assay 法を併用するしか方法はない。まずは、死亡という最悪の結果を回避する意味では、最初に行う検査感度のカットオフ値は比較的高く設定せざるを得ない。そして、標準治療を受けるべき偽陽性患者を排除するため、特異度の高い検査で追加検査を行うの

Table 1 Case reports of DPD deficiency in Japan

Author, Year	Illness, Age, Gender	Chemotherapy	Side effect	Onset day from initial dose	Diagnosis	Prognosis
Kouwaki <sup>16)</sup> 1998	Breast cancer 57 Female	CAF 5-DFUR	Leukocytopenia (grade 4) Thrombocytopenia (grade 4)	unknown	DPD gene mutation DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓ Uracil in urine ↑ Thymine in urine ↑	unknown
Kobayashi <sup>6)</sup> 1998	Gastric cancer 65 Female	5-FU LV CDDP	Stomatitis (grade 3) Desquamation (grade 3)	16	Dihydrouracil in urine ↓ Dihydrothymine in urine ↓	death
Inada <sup>3)</sup> 1999	Gastric cancer 44 Female	MMC 5-FU	Nausea (grade 4) Granulocytopenia (grade 3)	12	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓ Urine uracil ↑	death
Godai <sup>17)</sup> 2002	Breast cancer 71 Female	5-FU MTX CPA	Leukocytopenia (grade 4) Thrombocytopenia (grade 4)	5	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	recover
Komuro <sup>18)</sup> 2004	Breast cancer 60 Female	5-FU	Mucositis (grade unknown) Myelosuppression (grade unknown)	8	Uracil in serum ↑ Dihydrouracil in serum ↓ DPD activity of the liver ↓ DPD-mRNA ↓	death
Hashimoto <sup>19)</sup> 2006	Gastric cancer 39 Male	TS-1 UFT	Anorexia (grade 2) Fever (grade 1)	5	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	death
Our case	Rectal cancer 72 Male	UFT LV	Leukocytopenia (grade 4) Thrombocytopenia (grade 4) Mucositis (grade 3)	6	Uracil in urine ↑ Dihydrouracil in urine ↓ DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	death

が望ましい。

DPD 欠損患者の割合は人種差が大きい。欧米における頻度は部分欠損が3~5%、完全欠損が0.2%とされている<sup>11)</sup>。本邦においては1/1,000<sup>12)</sup>とも1/10,000<sup>13)</sup>とも言われており、その頻度は不明であるが、極めて低いものと考えられる。最近、DPD 活性が平均値の30%以下、10%以下となる割合が、それぞれ3~5%、0.1%という報告<sup>14)</sup>もみられており、今後の症例の蓄積、統計学的検討が待たれる。

フッ化ピリミジン系抗癌剤のDPD 欠損患者への投薬による重篤な副作用は1985年に初めて報告された<sup>15)</sup>。医学中央雑誌にて1983年~2008年の期間においてキーワード「DPD 欠損」で検索すると、会議録を含めても本邦で確認されている症例

は現在まで6例のみである<sup>3)6)16)~19)</sup> (Table 1)。ほとんどの症例が1~2週間という短い期間のうちに重度の粘膜障害や骨髄抑制で発症しているが、原疾患、年齢、抗癌剤の種類などはさまざまであった。また、多くの症例は死の転帰をたどっている。

自験例ではわずか6日間のUFT 顆粒300mg/日の内服にも関わらず、支持療法に抵抗性の激的な骨髄抑制と粘膜皮膚障害を呈した。末梢血単核球DPD 測定値は検出感度以下という極めて低い数値であり、尿中dihydrouracil/uracil 比が基準値の1/50以下であることと合わせて、ほぼ完全欠損型に近いと考えられた。本邦では非常に稀な症例と言える。

海外でのDPD 欠損症に関するcase reportを示す<sup>20)~25)</sup> (Table 2)。DPD 欠損患者において女性、

Table 2 Foreign case reports of DPD deficiency

Author, Year	Illness, Age, Gender	Chemotherapy	Side effect	Onset day from initial dose	Diagnosis	Prognosis
Harris <sup>20)</sup> 1991	Breast cancer 35 Female	Cyclophosphamide Methotrexate 5-FU	Gastrointestinal, Hematologic, neurologic toxicity Neutropenia	8	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	recover
Fleming <sup>21)</sup> 1993	Pancreatic cancer 65 Female	5-FU	Myelosuppression Mucositis	5	Uracil in plasma ↑ Prolonged 5-FU half-life	death
Fleming <sup>21)</sup> 1993	Head and neck cancer 37 Male	Cisplatin 5-FU	Myelosuppression Mucositis	5	Uracil in plasma ↑ Prolonged 5-FU half-life	death
Takimoto <sup>22)</sup> 1996	Hepatocellular cancer 50 Male	5-FU LV Paclitaxel	Diarrhea, vomiting (grade 2) Myelosuppression (grade 1)	8	Uracil in plasma and urine ↑ DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	recovery
Diaz <sup>23)</sup> 2004	Colon cancer 55 Female	5-FU Levofoline acid	Mucositis (grade 4) Skin toxicity	2	Unknown	death
Saif <sup>24)</sup> 2006	Pancreatic cancer 64 Female	Capecitabine	Diarrhea (grade 3) Mucositis (grade 2) Neutropenia (grade 3)	31	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	recover
Saif <sup>24)</sup> 2006	Hepatocellular carcinoma 59 Female	Capecitabine	Gastroenteritis (grade 3) Hand-foot-syndrome (grade 1)	49	DPD activity in mononuclear cell of peripheral blood ↓	death
Baek <sup>25)</sup> 2006	Gastric cancer 37 Female	5-FU Epirubicin	Mucositis (grade 2)	5	DPD mRNA level ↓	recover

高齢患者、performance status 不良患者で毒性が強く出現するという報告<sup>23)</sup>もあるが、本邦での死亡例を合わせて検討してみても、死亡に至った症例に原疾患、年齢、性別、抗癌剤の種類に一定の傾向は見い出せない。発症日に関しては、DPD 欠損患者を疑う所見として、重度の有害事象が健常者と比較して約 1/2 の日数で出現するという報告<sup>26)</sup>も見られているように、capecitabine 症例を除きほぼ 1 週間以内の短期間のうちに何らかの副作用を認めている。副作用の種類に関しては本邦での報告例同様に粘膜障害や骨髄抑制が多くみられている。DPD 欠損患者でよく認められる神経毒性は劇的に悪化することがあるので、早期にその徴候を発見することが肝要という報告<sup>27)</sup>があるものの、本症例をはじめ神経症状を呈さず死亡に至

る例もみられ、現状では事前に死亡例を予測、抽出することは難しいと考えられた。

しかし、コストや保険上の問題でスクリーニング検査が実践されていない現在において、もし DPD 欠損患者に投薬を行った場合、死亡という結果に至らないためには、非常に頻度は低いながらも DPD 欠損患者が存在するという事実を常に認識し、徴候の早期発見に努めることが肝要である。特に、初回投薬後 1~2 週間以内に重篤な有害事象が出現したら DPD 欠損症を疑い、速やかに休薬、支持療法を行うとともに DPD 活性を測定する。

また、一部の DPD 欠損症は常染色体劣性遺伝することが分かっている。DPD 欠損、低活性患者の血縁者にフッ化ピリミジンを投与する場合は、事前に DPD 活性測定を行うことが望ましい。

近年、大腸癌は増加傾向にあり、年間10万人以上が罹患するとされている。StageIII大腸癌、StageII再発高リスク大腸癌に対して5-FU+LVやUFTなどの術後補助化学療法は広くコンセンサスを得ており、フッ化ピリミジン系抗癌剤は膨大な数の患者に投与されている。また、大腸癌治療ガイドライン<sup>28)</sup>に基づけば、切除不能再発、転移大腸癌に対する抗癌剤のファーストラインにもやはりフッ化ピリミジン系を選択することになり、今後も益々投薬機会は増加すると予想される。しかし、DPD欠損診断の検査手技は極めて煩雑であり、商業ベースで検査を実施する施設はほぼ皆無である。検査可能な施設においても、末梢血DPD活性測定に21,000円、尿中uracil、尿中dihydrouracil測定に15,000円程度の高額な検査費用が必要であり、保険適応は現在認められていない。以上を考慮すると、すべての症例に対してスクリーニング検査実施後にフッ化ピリミジン系抗癌剤の投薬を行うことは現状では実現は難しいが、オーダーメイド化の進む医療現場においては今後の実用化は必要である。Mattisonら<sup>29)</sup>は<sup>13</sup>C-uracilを被検者に投与し、DPD代謝を受けて呼出された<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を分光検査法にて測定し、DPD欠損や活性低下を低侵襲、迅速に診断する方法を発表した。今後の症例の蓄積により、さらに感度、特異度、簡易性、コストパフォーマンスに優れた診断の確立が待たれる。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第7版。金原出版、東京、2006
- 2) National cancer institute：Common toxicity criteria for Adverse Events v 3.0, 2003
- 3) 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* **4**：54—56, 1999
- 4) Beck A, Etienne MC, Cheradame S et al：A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* **30**：1517—1522, 1994
- 5) Lee A, Ezzeldin H, Fourie J et al：Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency：impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* **2**：527—532, 2004
- 6) 小林建司, 鷺見 聡, 木戸内清ほか：Dihydropyrimidine Dehydrogenaseの活性低下が疑われた胃癌患者の1例。癌と化療 **25**：1217—1219, 1998
- 7) 鷺見 聡：ピリミジン系薬剤の副作用とその予知・予防。現代医 **48**：59—62, 2000
- 8) 植田昭仁, 大久保由美子, 伊藤哲哉ほか：DPD欠損症, DHP欠損症の遺伝子診断。痛風と核酸代謝 **27**：170, 2003
- 9) Chazel M, Etienne MC, Renee N：Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Clin Cancer Res* **2**：507—510, 1996
- 10) Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G et al：Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* **10**：217—223, 2000
- 11) Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S et al：5-Fluorouracil-related severe toxicity：a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett* **249**：271—282, 2007
- 12) Hayashi K, Kidouchi K, Sumi S et al：Possible prediction of adverse reactions to pyrimidine chemotherapy from urinary pyrimidine levels and a case of asymptomatic adult dihydropyrimidinuria. *Clin Cancer Res* **2**：1937—1941, 1996
- 13) Sumi S, Imaeda M, Kidouchi K et al：Population and family studies of dihydropyrimidinuria：prevalence, inheritance mode, and risk of fluorouracil toxicity. *Am J Med Genet* **78**：336—340, 1998
- 14) 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 **33**：1041—1048, 2006
- 15) Tuchman M, Stoechele JS, Kiang DT et al：Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* **25**：245—249, 1985
- 16) Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S et al：Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* **4**：2999—3004, 1998
- 17) 五代天偉, 清水 哲, 金城正浩ほか：5-FUの重篤な副作用を呈したDPD欠損症の1例。日臨外会誌 **63** (増刊)：698, 2002
- 18) 小室泰司, 御子柴路朗, 佐々木栄作ほか：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。日癌治療会誌 **39**：747, 2004
- 19) 橋本竜哉, 荒井邦佳, 岩崎善毅ほか：Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)欠損症と診断された再発胃癌の1例。癌と化療 **33**：985—988, 2006
- 20) Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB et al：Severe

- 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* **68** : 499—501, 1991
- 21) Fleming RA, Milano GA, Gaspard MH et al : Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. *Eur J Cancer* **29** : 740—744, 1993
- 22) Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R et al : Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin Cancer Res* **2** : 477—481, 1996
- 23) Diaz R, Segura A, Aparicio J et al : Lethal toxicity after 5-fluorouracil chemotherapy and its possible relationship to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency : a case report and review of the literature. *J Chemother* **16** : 599—603, 2004
- 24) Saif MW, Diasio R : Is capecitabine safe in patients with gastrointestinal cancer and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency? *Clin Colorectal Cancer* **5** : 359—362, 2006
- 25) Beak JH, Kim JG, Kim SN et al : Unpredicted severe toxicity after 5-fluorouracil treatment due to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Korean J Intern Med* **21** : 43—45, 2006
- 26) van Kuirenburg AB : Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* **40** : 939—950, 2004
- 27) Morrison GB, Bastian A, Dela Rosa T et al : Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency : a pharmacogenetic defect causing severe adverse reactions to 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* **24** : 83—88, 1997
- 28) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版. 金原出版, 東京, 2005
- 29) Mattison LK, Ezzeldin H, Carpenter M et al : Rapid identification of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by using a novel  $2\text{-}^{13}\text{C}$ -uracil breath test. *Clin Cancer Res* **15** : 2652—2658, 2004

### A Case of Rectal Cancer with Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency

Tomoyuki Takaba, Jin Moriyama, Tsuyoshi Yokoyama,  
Shuhiro Matoba and Toshihito Sawada

Department of Gastroenterological Surgery, Toranomon Hospital

We conducted laparoscopic low anterior resection on a 72-year-old man with rectal cancer in October 2007, diagnosed postoperatively as tub2, pSE, pN2 (6/12), cH0, cP0, cM0, fStage IIIb. We administered UFT of 300 mg/day and uzel75 of mg/day in adjuvant chemotherapy on postoperative day 24, but discontinued chemotherapy six days later due to grade 3 nausea. He then suffered grade 4 leukocytopenia, grade 3 thrombocytopenia and grade 3 mucositis dying of multiple organ failure 28 days after chemotherapy administration. Urine uracil was  $593.0\mu\text{mol/g} \cdot \text{cre}$ , urine dihydrouracil was  $2.1\mu\text{mol/g} \cdot \text{cre}$ , and the dihydrouracil/uracil ratio was 0.004 compared to the standard 0.23-0.67. We could not measure dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in peripheral mononuclear blood cells. The definitive diagnosis was DPD deficiency, only six cases of which, to our knowledge, have been reported in Japan. When chemotherapy side effect are chemotherapy is very severe, it must be stopped immediately and replaced by other treatment.

**Key words** : dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, 5-FU

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 2075—2080, 2008]

**Reprint requests** : Tomoyuki Takaba Department of Gastroenterological Surgery, Toranomon Hospital  
2-2-2 Toranomon, Minato-Ku, 105-8470 JAPAN

**Accepted** : May 21, 2008