症 例

UFT の術後補助化学療法中に薬剤性肝障害と
播種性血管内凝固症候群を発症した 1 例

藤井 祥貴, 三上 巖, 西田 達

要 旨

肺癌の術後補助化学療法として行われる UFT 療法の副作用として播種性血管内凝固症候群 (DIC) は稀である。症例は 66 歳男性。HBV 既感染がある以外に既往歴はない。右肺 S6b の肺腺癌に対し右肺下葉切除＋縦隔リンパ節郭清を施行し、術後補助化学療法として術後 1 ヶ月より UFT 療法を開始した。しかし内服 6 週間後の外来受診時に 38℃ 台の発熱と体調不良を訴え、肝障害を認めたため緊急入院とした。UFT の内服を中止し肝庇護療法を行ったが、入院翌日に急性期 DIC を発症した。このためトロンボモデュリンの投与を開始したところ状態は改善し、入院後 23 日で退院となった。本例は HBV-DNA 量の上昇を認めなかったため、HBV の再活性化による肝障害ではなく UFT による薬剤性肝障害と判断した。UFT は外来診療で投与し易い抗癌剤であるが、薬剤性肝障害や DIC が起こりうるため、少なくとも投与後 2 ヶ月間は十分な観察が必要である。

索引用語：UFT, 薬剤性肝障害, DIC

UFT, drug-induced liver injury, DIC

はじめに

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: 以下, DIC) は一般的に重篤で致死率の高い病態である。テガフル・ウラシル配合剤 (tegafur-uracil: 以下, UFT) 療法は完全切除が行われ、病理病期 IA/IB/IIA である肺癌の術後補助化学療法として推奨されている¹⁾が、副作用として DIC を発症することは非常に稀である²⁾。今回我々は、術後補助化学療法として行った UFT 療法により薬剤性肝障害と DIC を発症した 1 例を経験したので、外来での経過観察の重要性を踏まえて報告する。

症 例

症 例：66 歳，男性。

主 訴：発熱，全身倦怠感。

既往歴：B 型肝炎。

喫煙歴：40 本/日，42 年間。

現病歴：2015 年 10 月，健診で胸部異常陰影を指摘され当院呼吸器内科を紹介受診された。胸部 CT で検出された右肺 S6b の径 33 mm の腫瘤影に対し経気管支生検では確定診断に至らず，CT ガイド下生検にて右下葉肺腺癌，cT2aN0M0 stage IB と診断され当科紹介となった。2015 年 12 月に完全鏡視下右肺下葉切除＋縦隔リンパ節郭清を施行し，病理所見にて n0, pI1, pT2aN0M0 stage IB と診断されたため，術後補助化学療法目的に UFT (400 mg/日) の内服を開始した。内服開始直後は 2 週間に 1 度の外来通院を原則としていたが，内服 6 週間後の再診時，38℃ 台の発熱と全身倦怠感の訴えがあり，肝機能障害を認めたため緊急入院となった。

入院時現症：身長 164.0 cm，体重 72.0 kg，PS2 で発熱・全身倦怠感を認めた。

入院時血液検査所見：白血球は正常範囲内であったが，CRP，T-bil，AST，ALT，LDH，γ-GTP の上昇を認めた (Table 1)。

入院時胸腹部 CT 所見：肺野に肺炎等の明らかな異常

石切生喜病院呼吸器外科

原稿受付 2020 年 1 月 15 日

原稿採択 2020 年 2 月 17 日

本論文の要旨は第 57 回日本肺癌学会学術集会で発表した。

Table 1 Clinical course based on laboratory data

	after surgery (4 weeks)	on admission	after hospitalization (1 day)
WBC (/μL)	6550	8300	7690
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	514	515	472
Hb (g/dL)	15.6	15.6	14.3
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	15.6	9.7	7.7
CRP (mg/dL)	0.12	4.72	6.33
Alb (g/dL)	4.0	3.9	3.3
T-bil (g/dL)	0.6	2.1	2.9
AST (IU/L)	34	415	387
ALT (IU/L)	58	658	692
LDH (IU/L)	202	571	462
γ -GTP (IU/L)	48	190	249
BUN (mg/dL)	14.9	15.0	14.9
Cre (mg/dL)	0.97	1.10	0.91
Na (mEq/L)	142	137	135
K (mEq/L)	4.1	3.9	3.8
Cl (mEq/L)	106	103	102
PT INR	ND	1.56	1.62
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	ND	ND	18
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	ND	ND	11.5
AT III (%)	ND	ND	92
TAT (ng/mL)	ND	ND	9.8
Fibrinogen (mg/dL)	ND	ND	447
HBs-Ag	ND	(-)	ND
HBe-Ag	ND	(-)	ND
HBe-Ab	ND	(+)	ND
HBV-DNA quantitation	ND	<2.1	ND

ND: no data

Fig. 1 Findings of abdominal CT.

Abdominal CT showed no abnormality except for the presence of a fatty liver. This finding was also detected before performing surgery for lung cancer, and the fatty liver showed no signs of any worsening.

陰影を認めなかった。腹部には肺癌の術前同様に脂肪肝を認める以外に有意な所見はなく、腹水も認めなかった (Fig. 1)。

入院後経過：直ちに UFT の内服を中止し、肝障害に対してウルソデオキシコール酸 300 mg/日とグリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩（強力ネオミノファーゲン C：以下 SNMC）40 ml/日の投与を開始した。しかし入院翌日、血小板の低下と止血機能の悪化、FDP の上昇を認めたため (Table 1)、急性期 DIC の診断基準³⁾から DIC と診断し、トロンボデュリン 380 U/kg/日の投与を開始した。同時に SNMC を 100 ml/日まで増量し治療継続したところ、徐々に肝機能は改善、DIC の状態からも回復し、入院後 23 日で退院となった (Fig. 2)。入院時の採血では HBV-DNA 量の上昇を認めなかったため、UFT による B 型肝炎の再活性化ではなく、UFT による薬剤性肝障害と判断した。退

Fig. 2 Clinical course of this case.

This graph shows the changes in the laboratory data. Acute DIC developed on the day after hospitalization. Liver injury improved markedly after the administration of SNMC, ursodeoxycholic acid, and thrombomodulin. The thrombocytopenia and hemostasis dysfunction also slowly improved.

院後は肝障害の再燃もなく、術後4年2ヵ月再発なく生存中である。

考 察

肺癌診療ガイドライン2018年版では、病変全体径>2 cmの術後病理病期IA/IB/IIA期(第8版)完全切除、腺癌症例に対して、UFT療法を行うよう推奨されている(推奨度1A)¹⁾。UFTは簡便な内服投与であるため、推奨される投与期間は外来での診療が主体となるが、UFTによる副作用は、承認時・再審査終了時及びその後の市販後調査(2005年2月まで)によると、副作用発現率は14.8%(4388/29586例)と報告されている。その主な内訳は食欲不振3.8%、白血球減少3.1%、悪心2.4%、肝障害1.79%、下痢1.5%、嘔吐1.1%、血小板減少1.1%、貧血0.8%、色素沈着0.7%であり、DICは1例(0.003%)に認められている²⁾。

UFT療法による肝障害は、厚生労働省が1992年7

月～1998年2月に集計した安全性情報では117例の報告があり、投与後2ヵ月以内に発症した症例が69例(59.0%)で、劇症化した症例の多くはこの期間に発症している⁴⁾。このUFTの副作用による肝障害では、通常UFTの投与中止と肝庇護剤による治療が行われるが、劇症化した症例は極めて予後不良であった⁵⁾。このため、医薬品インタビューフォームでも投与開始から2ヵ月間は1ヵ月に1回以上の観察を推奨している²⁾。また近年、強力な免疫療法や化学療法の普及に伴い、B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアからのHBV再活性化に加えて、既往感染者の再活性化によるde novo B型肝炎による肝障害の報告が増えている。特にde novo B型肝炎は劇症化しやすく⁶⁾、一旦劇症化すると生命予後が不良であるため、B型肝炎のスクリーニングの重要性が指摘され、日本肝臓学会は、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎治療ガイドラインを提示し注意喚起を促している⁷⁾。

DICは、感染症、外傷、悪性腫瘍などの基礎疾患によ

り全身の細胞障害が生じた結果、通常の止血機構が妨げられて起こる凝固障害とされる⁸⁾。また、明らかな DIC と診断される前段階でも治療不能な非代償性の病態があり⁸⁾、急性期診断基準では 35.6% の死亡率が報告されている⁹⁾。薬物中毒が原因とされる DIC の治療法はその原因薬物を中止することが基本であり、DIC の薬物治療として一般的にはヘパリンやトロンボモデュリンなどが使用される⁸⁾。

本例は UFT を内服した HBV 既往感染者に発症した肝障害であったが、肝障害発症時点では HBV-DNA 量の上昇を認めず、HBV の再活性化はないと判断した。また、UFT 以外には内服薬の投与はなかったため UFT による薬剤性肝障害と判断した。そこで UFT の内服を中止して肝底護療法を行い、更に DIC の治療としてトロンボモデュリンを投与することで肝機能及び DIC の改善を得た。今回の DIC は肝障害に伴うものか UFT そのものが原因となったかは定かではないが、肝障害及び DIC とも重篤化・難治化する可能性があり、初期での対応が最も重要と考える。本症例は発熱と全身倦怠感という顕在する症状があったが、外来受診の主たる目的が定期での受診であったことを勘案すると、UFT 療法において劇症肝炎や DIC を避けるためには、内服開始直後には最低 2 ヶ月間は 2 週間に 1 度以上の外来通院での経過観察が必要ではないかと考える。また、UFT により HBV が再活性化される可能性は否定できないため、B 型肝炎患者に UFT を使用する際には、使用前に HBs 抗原を測定するなどガイドラインに沿った対応も考慮すべきである。

結 語

術後補助化学療法として外来診療で使用しやすい UFT であるが、副作用として劇症肝炎等の重篤な肝障害や DIC が起こることがあるため、投与開始から少なくとも 2 ヶ月間は 2 週間に 1 度以上の外来通院での経過観察が必要である。

利 益 相 反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 第 5 版. 東京: 金原出版; 2018: 107-8.
2. ユーエフティ[®]配合カプセル T100/ユーエフティ[®]E 配合顆粒 T100/ユーエフティ[®]E 配合顆粒 T150/ユーエフティ[®]E 配合顆粒 T200 医薬品インタビューフォーム 改定第 9 版 [Internet]. 東京: 大鵬薬品工業株式会社. [Updated: 2019 Mar. Cited: 2020 Jan. 15]. Available from: <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4229100>
3. 日本救急医学会 DIC 特別委員会. 「救急領域の DIC 診断基準」を「急性期 DIC 診断基準」に変更. 日救急医会誌 2005; **16**: 187.
4. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 [Internet]. 東京: 厚生労働省. [Updated: 2008 Apr. Cited: 2020 Jan. 15]. Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>
5. 大元謙治, 大橋勝彦, 井口泰孝, 高取敬子, 島原将精, 三井康裕, 他. 薬剤性劇症肝炎の 1 例. 臨消内科 1995; **10**: 705-9.
6. Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world. Clin J Gastroenterol 2008; **1**: 83-6.
7. B 型肝炎治療ガイドライン 第 3.1 版 [Internet]. 東京: 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 [Updated: 2019 Mar. Cited: 2020 Jan. 15]. Available from: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3.1_v1.2-1.pdf
8. Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; **2013**: 286-91.
9. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med 2006; **34**: 625-31.

Drug-induced liver injury and disseminated intravascular coagulation syndrome caused by UFT prescribed as postoperative chemotherapy: Report of a case

Yoshitaka Fujii, Iwao Mikami, Tatsuya Nishida

Department of Thoracic Surgery, Ishikiriseiki Hospital

Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) is rare as a side effect of UFT therapy provided as postoperative chemotherapy for lung cancer. The present case was a 66-year-old man whose medical history only included a past infection of HBV. We performed right lower lobectomy with lymph node dissection by video-assisted thoracoscopic surgery for adenocarcinoma of right lung S6b and started UFT therapy one month after the surgery. However, the patient visited the hospital complaining of a fever and poor physical condition six weeks after starting UFT therapy, and was urgently hospitalized when liver injury was detected. We stopped UFT therapy and started the treatment for liver injury, but DIC developed on the next day. We therefore started thrombomodulin, after which his condition improved, and he was discharged 23 days after being admitted. In this case, because we did not detect any increase in the amount of HBV-DNA, we diagnosed him not with liver damage due to reactivation of HBV but with drug-induced liver injury due to UFT. While we tend to prescribe UFT for outpatients readily, we should observe patients' progress carefully for at least two months after starting therapy, as this treatment may cause drug-induced liver injury and DIC.