S-1 併用化学放射線療法中の口腔癌患者に生じた 重篤な薬剤性腸炎の1例

田中拓也¹⁾・尾木秀直¹⁾・吉武義泰²⁾
太田和俊³⁾・篠原正徳²⁾・中山秀樹¹⁾

A case of serious drug-induced enteritis that developed during chemoradiotherapy with S-1 in a patient with oral cancer

TANAKA Takuya¹⁾・OGI Hidenao¹⁾・YOSHITAKE Yoshihiro²⁾
OHTA Kazutoshi³⁾・SHINOHARA Masanori²⁾・NAKAYAMA Hideki¹⁾

Abstract: An 84-year-old woman with left mandibular gingival carcinoma received chemoradiotherapy combining S-1 (100 mg/day for 14 days) with a total dose of 20 Gy of radiotherapy. The patient had frequent diarrhea, severe myelosuppression, and renal dysfunction after therapy.

She was therefore treated in the intensive care unit of our hospital. Abdominal computed tomography (CT) showed edema of the entire intestine, and abdominal endoscopy showed diffuse hemorrhage, mainly in the small intestine. No mucosal duct necrosis was found on histopathological examination, which was also negative for ischemic enteritis. The patient then had bloody bowel discharge, disturbed consciousness, and respiratory depression. Disseminated intravascular coagulation (DIC) was diagnosed. We intubated the trachea and started transfusion and medical treatment for DIC. The treatment reduced the symptoms and the abdominal CT findings. Chemical enterocolitis was suspected, because the endoscopy results, stool culture, and the results of the lymphocyte stimulation test for S-1 were positive. In conclusion, when a patient has frequent diarrhea during S-1 therapy, we should treat it as an aggravation of drug-induced enteritis.

Key words: S-1 (エス・ワン), drug induced enteritis (薬剤性腸炎), oral cancer (口腔癌), head and neck cancer (頭頸部癌)

緒 言

今回、84歳、女性の左側下顎歯肉癌(T4aN2bM0)に対してS-1を用いた同時化学放射線併用療法(S-1 80mg/m²/dayの14日間内服と頭頸部への放射線照射合計20Gy)を行ったところ、重篤な下部消化管出血を発症した患者を経験した。本症例は、臨床経過ならびにS-1に対するリンパ球刺激試験(DLST)が陽性であったことなどより、S-1を原因薬剤とする薬剤性腸炎と考えられたのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 84歳、女性。
初診日: 2011年9月。
主 訴: 左側下顎歯肉の疼痛と違和感。
家族歴: 特記事項なし。
既往歴: 高血圧症、子宮癌(49歳時に治療)、胃癌(80歳時に全摘出術)、アレルギーの既往はなし。
現病歴: 初診2〜3か月前より左側下顎歯肉部の違和感、摂食時痛が発現し、2011年9月に左側下顎歯肉癌の疑いにて近在歯科医院より当科を紹介され受診した。生検の結

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門感覚・運動医学講座歯科口腔外科学分野
(主任: 中山秀樹教授)

²⁾ 伊東歯科口腔病院
(主任: 伊東隆利理事長)

³⁾ 熊本市市民病院歯科口腔外科
(主任: 太田和俊部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sensory and Motor Organ Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University (Chief: Prof. NAKAYAMA Hideki)

²⁾ Ito Dento-Maxillofacial Hospital, Kumamoto Japan (Chief: Dr. ITOH Takatoshi)

³⁾ Kumamoto City Hospital (Chief: Dr. OHTA Kazutoshi)
受付日: 2015年9月19日
採択日: 2016年4月26日

果、高分化型扁平上皮癌と診断されたため当科入院となった。

現 症：

全身所見：身長 152.4cm, 体重 43.6kg, 体表面積 1.25m², BMI 18.7 であった。

口腔外所見：左側上顎静脈リンパ節に径 11mm および左側顎下リンパ節に径 13mm 大の非可動性で弾性硬のリンパ節をそれぞれ 1 個触知した。

口腔内所見：左側下顎歯肉に 45×25mm 大の潰瘍形成を伴う内向性発育の腫瘤を認めた。病変は「6」部遠心歯肉から臼後結節まで進展していたが、口底側ならびに頬粘膜部への進展は認めなかった。オトガイ部領域の知覚鈍麻は認めなかった (写真 1)。

画像所見：パノラマ X 線像では「6」部の下顎骨に虫食い状の骨破壊像を認めた。また、造影 PET-CT, 造影 MRI と頸部リンパ節エコー検査で、左側顎下部と左側上顎静脈リンパ節に転移を疑うリンパ節を 1 個ずつ認めた。PET 検査で遠隔転移を疑う所見は認められず、上部消化管内視鏡検査でも悪性所見は認められなかった。

臨床検査所見：血液検査データでは、軽度の腎機能障害 (eGFR: 54mL/min/1.73m²), 軽度の低栄養 (TP: 6.9g/dL) を認める以外、他に異常は認められなかった。

臨床診断：左側下顎歯肉癌 (cT4aN2bM0)。

処置および経過：全身精査から化学放射線療法が可能と判断し、治療方針は術前化学放射線療法を行ったのち下顎骨区域切除、プレート再建、左側全頸部郭清、広背筋皮弁による再建を計画した。

入院下で当科の術前同時化学放射線療法 (CCRT)¹⁾ (S-1 80mg/m²/day×14days, RT 2 Gy/day×15days) を開始した (Day1)。本症例の体表面積は 1.25m² であり、S-1 は 100 mg/day を投与した。

CCRT 開始後 14 日間までは、有害事象は軽度の口腔粘膜のびらんを認める程度 (grade2: CTCAE Ver. 4.0) で経口摂取も可能であった。また、治療効果も良好で原発巣の縮小がみられた。

S-1 投与終了 1 日目 (Day15, 第 1 病日) から全身倦怠感を訴え、37.7℃の発熱と頻回の下痢を認めた。前日の血液検査では白血球数: 2,200/μL, 好中球: 1,490/μL であったが、白血球数: 700/μL, 好中球: 400/μL と重度の骨髄抑制 (grade4: CTCAE Ver. 4.0) が認められたため、G-CSF 製剤 (レノグラスチム 100μg/日) 皮下注間欠投与と抗菌薬セフォゾプラン塩酸塩 (CZOP) (2g×2/日) の投与を開始した。便培養で Clostridium difficile (CD) トキシンは陰性であり、血液培養、喀痰培養、尿培養でも起因菌を検出できず、明らかな感染源は不明であった。

第 3 病日 (Day17) の血液検査では、白血球数: 500/μL,

好中球: 215/μL, CRP: 24mg/dL であったため、血液内科に対診した。その結果、レノグラスチムを 300μg/day に増量し、連日皮下注間欠投与することになった。また、心室性期外収縮がみられたため当院の循環器内科に対診したが、単発のため経過観察となった。

第 4 病日 (Day18) には、栄養状態は不良で発熱と血圧の低下が起こり、心室性期外収縮を散発性に認めるようになった。血液検査では白血球数: 700/μL, 好中球: 462/μL, CRP: 25mg/dL であった。さらに JCSII-20 と意識の低下を認めたため、全身管理目的で ICU にて加療することとなった。ICU 入室後は集中治療部医師と共に加療した。レノグラスチムは 300μg/day で継続投与した。口腔粘膜炎は出血を伴う易出血性粘膜状態 (grade4) に増悪し、経口摂取困難な状態になった。さらに、腸管機能安静の必要性より絶飲絶食となったため、中心静脈栄養管理とした。下痢は ICU 入室後も 1 日 7 回以上続いており、易感染性の状態で感染性腸炎が疑われたため、抗菌薬としてメロペネム (MEPM) (0.5g×2/日), イミペネム / シラスタチン (IPM/CS) (0.5g×2/日), シプロフロキサシン (CPFX) (600mg×2/日) の点滴静注を行った。また、著明な下痢に対して偽膜性腸炎の可能性を考え、塩酸バンコマイシン (VCM) (0.25g×4/日) の経口投与を開始した (図 1)。しかし、頻回の下痢は改善せず下血も認めるようになった。

第 8 病日 (Day22) に CT を撮影した結果、上行結腸から S 状結腸までの広範な腸管粘膜の浮腫を認めた。さらに内視鏡検査では、小腸に出血源を特定できない出血を認めた。しかし、直腸、結腸には明らかな出血点は認められなかった。また、小腸には全周性浮腫と虚血が原因と考えられる一部縦走傾向の深い潰瘍が認められた。内視鏡下で採取された腸組織の病理組織診断では、虚血性腸炎に特徴的な粘膜の立ち枯れ状壊死は認められず、確定診断には至らなかった。アレルギー性腸炎や Crohn 病を疑うような血管炎の像や特異性肉芽腫形成はなかった。偽膜性腸炎に関しても、CD トキシン陰性で内視鏡的にも特徴的な散在性の黄白色の小隆起 (粘膜壊死物質) は認めなかった (写真 2A)。

第 9 病日 (Day23) の血液検査では、血小板数: 46,000/μL, FDP: 14.1μg/mL, PT-INR: 1.5, ATIII: 67%, D-dimer: 6.5μg/mL となり、厚生労働省 DIC 研究班資料の診断基準²⁾ により DIC 症状との診断がなされた。

第 10 病日 (Day24), DIC に対してはメシル酸ナファモスタット (150mg/日) の持続点滴を行って経過をみていたが、約 500mL の下血があり Hgb: 9.0g/dL から Hgb: 7.5g/dL に低下した。そのため、濃厚赤血球 (RCC) 4 単位の輸血を行った。

第 11 病日 (Day25) には、さらに約 500mL の下血を起こ

し、意識レベルがJCSIII-300に低下したため、下部消化管出血による出血性ショックと診断し緊急気管内挿管を行った。大腸内視鏡検査で下部消化管の精査を行ったところ、回腸末端部の壁全体から全周性の出血が認められたが、止血困難な状態であった(写真2B)。

第14病日(Day28)の血液検査でHgb:6.4g/dLと低下を認めたため、RCC2単位の輸血を行った。腹部CTでは回腸・S状結腸にかけて浮腫を認め、第8病日と比較し浮腫領域の拡大が認められた(写真3A)。腸管粘膜の生検を行ったが腸炎の原因は不明であった。しかし、感染も完全に否定できなかったため、ステロイド投与は行わず輸血と輸液で対応した。

第16病日(Day31)には、口内炎はgrade2に改善し、呼吸状態も改善したため気管チューブを抜管した。

しかし、第21病日(Day36)に再度意識レベルがJCSIII-300と低下し、脳CTとMRI検査を行ったが、梗塞や血管の狭窄、閉塞を認めなかった。意識はすぐに回復したため、再挿管は行わず経過をみることとなった。その後、シプロフロキサシン(CPFX)(600mg×2/日)の継続投与で炎症も改善傾向を示した。

第30病日(Day45)、下血は依然として続いていたが、減少傾向であった。腹部CTでは、腸管の浮腫の改善を認め、小腸の拡張、壁の肥厚は目立たず、回腸の炎症はほぼ改善した(写真3B)。

第34病日(Day49)には、下痢症状も落ち着き、口腔粘膜炎も消退し経口摂取も可能となったため、ICUを退出となった。治療を中断していた歯肉癌の大きさは半分以下に縮小していたが、未だ明らかな腫瘍の残存を認めた(写真4)。その後の治療方針については、術前治療による合併症のため、予定した手術に耐えるだけの体力はないと判断した。そのため、下顎骨区域切除、プレート再建、左側全頸部郭清、広背筋皮弁による再建は断念し、放射線治療を単独で行うこととした。原発巣部と頸部転移巣部に40Gyを追加照射し、腫瘍の縮小を認めたため当科退院となった(写真4)。しかし、1か月後に同部位の腫瘍の再増大を認めた。これまでの経過を考慮して化学療法等は行わず、ペプチドワクチン療法を行ったが、腫瘍は徐々に増大し半年後に死亡した。

腸管出血および浮腫の原因としてS-1の薬剤性腸炎を疑い、S-1に対するリンパ球刺激テスト(DLST)を行った。その結果、330cpm(control値116cpm)、stimulation index(S.I.)は284%で陽性と判定された。なお、今回の検査では、薬剤を加えた場合の増殖活性(counts per minute: cpm)と加えない場合のcpmの割合に100を掛けたものをリンパ球刺激率S.I.とし、S.I.値が180以上を陽性と判定した。内視鏡検査、便培等の検査にて感染性胃腸炎や虚血性腸炎

等は否定的であり、DLSTの結果と併せて考えるとS-1誘発性の薬剤性腸炎が最も疑われた。

考 察

S-1は、5-FUのプロドラッグであるテガフル(FT)にギメラシル(CDHP)とオテラシルカリウム(Oxo)の2つのモジュレーターをモル比1:0.4:1で配合した経口抗癌剤である。オテラシルカリウムにより消化管での5-FUの活性化を防ぐことで消化器毒性は軽減されている³⁾。そのため、S-1による下痢の発現頻度は比較的多い有害事象ではあるが、本症例のような循環虚脱を伴う、生命を脅かすような重篤な消化器毒性はまれであり、全下痢症例中の1.8%と報告されている⁴⁾。S-1による下痢の発生時期については、これまでの報告では投与開始から5週目までに多くみられ、grade3以上の重篤な下痢は4~5週が多いとされている⁵⁾。しかし、本症例では使用後2週間で発現しており、これまでの報告より早期の発現であった。

有害事象発生のメカニズムについては、抗癌剤が細胞分裂を抑制すると同時に消化管粘膜の直接障害やそれに伴う吸収不良を招き、下痢、脱水、食欲不振、悪心等をもたらすとされている。さらに、腸管粘膜細胞の障害が強い場合には、出血や感染による出血性腸炎を発症させることもある。また、腸管粘膜細胞の障害が局所の循環障害を引き起こして虚血性・壊死性腸炎となる可能性も考えられている⁶⁾。本症例でも各種培養検査の結果などから非感染性の腸炎と考えられ、虚血性・壊死性腸炎、アレルギー性腸炎、薬剤性腸炎が疑われた。しかし、内視鏡検査、培養検査、血液検査の結果やS-1に対するDLST検査陽性結果などより、これまでの報告^{7~9)}とも照らし合わせ、S-1による薬剤性腸炎が最も可能性が高いと考えられた。

薬剤によってはDLST結果の偽陰性、偽陽性の問題が指摘されており、とくにS-1を含む5-FU系抗癌剤ではチミジンの取り込み亢進によってDLST結果が偽陽性を示すことがあることも報告されている¹⁰⁾。このため、5-FU系抗癌剤に対するDLSTの結果の解釈には他の検査所見と合わせて行う慎重が必要である。本症例では、リンパ球刺激率(S.I.)は280%(cut-off値180%)であったが、今後の治療を踏まえてネダプラチン(アクプラ)、ドセタキセル(タキソテール)、シスプラチン(プラトシン)でのDLST検査も行った。その結果、S.I.はそれぞれ82%、89%、71%とすべて陰性であった。さらに、下痢症状が出現するまで使用していたS-1以外の抗菌薬や非ステロイド性消炎鎮痛薬などの薬剤は腸炎の治療中や治療後にも使用され異常がみられなかった点より、最終的にS-1誘導性の薬剤性腸炎との診断となった。

本症例が重症化した原因は、薬剤性腸炎を契機とした下

写真1 口腔粘膜写真

術前同時化学放射線療法 (CCRT) 前：左側下顎歯肉に 45×25mm 大の潰瘍形成を伴う内向性の腫瘍 (▲) を認める。

写真3 腹部 CT 画像

A：Day28；回腸部の壁が著明に肥厚しており，腸管内部の液体貯留も認められる．上行結腸の拡張も認められる．
B：Day58；回腸部中心に認められた腸管の肥厚と拡張は改善されている．限局性の造影効果を認めるものの前回より改善傾向がみられる．

写真2 下部消化管内視鏡写真

A：Day22 の回腸部；全周性に壁全体から自然出血を認める．明らかな潰瘍や露出血管等は認めない．
B：Day28 の回腸部；易出血性の潰瘍 (↑) が多発し，腸粘膜の浮腫と血流障害による潰瘍を認める．また，粘膜は全体に貧血を呈している．

写真4 口腔粘膜写真

退院時 (CCRT ならびに追加照射後)，腫瘍 (▲) の縮小を認める．

図1 臨床経過

CZOP: セフトゾプララン塩酸塩 MEPM: メロペネム VCM: 塩酸バンコマイシン IPM/CS: イミペネム / シラスタチン
 CPFX: シプロフロキサシン FMOX: フロモックス G-CSF: レノグラスチム PPN: 末梢静脈栄養法
 TPN: 中心静脈栄養法 S-1: ティーエスワン RT: 放射線療法

痢による循環虚脱と全身の凝固系亢進に伴うDICが引き起こされた結果と考えられる。また、感染のコントロールが比較的にできていたにもかかわらず、著明な下痢と下血が進行したことから閉塞性大腸炎も背景に存在していた可能性も疑われる¹¹⁾。

これまでに報告^{12~17)}されている本邦での5-FU系抗癌剤に起因する腸炎の症例は、抗癌剤の投与経路は経口、坐薬、点滴静注、動注など投与方法に関係なく発症しており、発症部位はほぼ消化管全体にわたっている。抗癌剤の総投与量では5-FUで1~36g、腸炎発症までの期間は10~97日間である。また、治癒までの期間は約2.5か月を要し、その多くが難治性である。しかし、本症例は重症であったにもかかわらず、治癒までの期間はS-1中止後約1か月で比較的短期間であった。本症例は84歳と高齢であったが、

S-1による薬剤性腸炎の発症と年齢との関連性については症例も少ないことから未だ詳細な検討がなされていない。

薬剤性腸炎の治療法としては化学療法を中止し、絶飲絶食させ、輸液・輸血などによる対症療法が最も一般的である。しかし、S-1では重篤な薬剤性の腸炎をみることもあり、注意を要する。American Society of Clinical Oncology (ASCO)の抗癌剤による下痢に関するガイドラインでは、原因薬剤の中止および止痢薬、抗菌薬の投与を行って状態の改善をはかること、さらに症状に合わせて輸血やDICの対策を行うことが述べられている¹⁸⁾。今回は絶飲絶食させ、抗菌薬の投与、輸液による対症療法をまず行った。今回、S-1誘導性の薬剤性腸炎から救命できた要因は、高度の骨髄抑制を来たしていたにもかかわらず炎症が重症化せず、さらにイレウスなどの重篤な合併症を併発しなかつ

たことが幸いしたと考えられる。

本症例から、まれとはいえ、S-1 による薬剤性腸炎は口腔癌の治療に際して留意すべき合併症と考えられる。S-1 による治療で頻回の下痢が生じた場合は、薬剤性腸炎の可能性も念頭において慎重に治療にあたる必要性である。

とくに、高齢者に対して化学療法を行う時には慎重を期す必要があると考える。

結 語

口腔癌患者において S-1 が原因と考えられた重篤な薬剤性腸炎を経験したので、その概要を報告した。S-1 を用いた化学療法においては重篤な薬剤性腸炎の発現の可能性もあり、その治療に際しては細心の注意が必要であることが再認識された。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断・治療に多大な御協力をいただきました熊本大学医学部附属病院・集中治療科の先生方、消化器外科の先生方に深く感謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Nomura T, Murakami R, et al: Phase II Study of Preoperative Concurrent Chemoradiation Therapy With S-1 in Patients With T4 Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 76: 1347-1352, 2010.
- 2) 青木延雄, 長谷川淳: DIC 診断基準の『診断のための補助的検査成績, 所見』の項の改訂について, 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 平成 4 年度業績報告集, 37-41, 1988.
- 3) 栗原 稔, 小泉和三郎: 胃癌の診断と治療ーティーエスワンー. *日臨* 59: 393-397, 2001.
- 4) MA 業務部: 医薬品インタビューフォーム. 第 20 版, 大鵬薬品工業株式会社, 東京, 2013, 101-111 頁.
- 5) 企画推進部: ティーエスワン臨床試験成績. 大鵬薬品工業株式会社, 東京, 2010, 5-6 頁.
- 6) 平野 剛, 宮崎勝己: フルオロウラシルによる重篤な腸炎. *月刊薬事* 40: 157-162, 1988.
- 7) 花井洋行, 松井敏幸, 他: 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 第 2 版, 文光堂, 東京, 2011, 23-35 頁.
- 8) 石黒 陽, 山形和史, 他: 薬剤性腸炎. *総合臨床* 51: 346-349, 2002.
- 9) 今 裕史, 山田俊二, 他: 虚血性腸炎. *臨床透析* 24: 245-246, 2008.
- 10) 川端留美, 小井田雅弘, 他: TS-1 に対するアレルギー試験としてのリンパ球刺激試験 (DLST) の意義. *癌と化学療法* 33: 345-348, 2006.
- 11) 古川浩一, 神田達夫, 他: 腸管虚血による小腸粘膜障害の早期診断としての I-FABP (intestine fatty acide-binding protein) の意義. *日腹部救急医学会誌* 31: 1039-1043, 2011.
- 12) 棟方正樹, 葛西雅治, 他: ティーエスワンによると考えられた大腸炎の 1 例. *三病医誌* 13: 27-31, 2005.
- 13) 渡辺浩一, 清水直樹, 他: 頬粘膜癌治療中に認めた抗癌剤起因性腸炎の 1 例. *消化器内視鏡の進歩* 36: 364-367, 1990.
- 14) 向井正哉, 野登 隆, 他: 抗癌剤著効例に生じた抗癌剤起因性胃腸炎の 1 例剖検例. *日癌治療会誌* 28: 942-948, 1993.
- 15) 久富啓介, 香月正嗣, 他: MTX-5FU 療法中に発症した重症腸炎の 2 例. *癌の臨床* 39: 638-642, 1993.
- 16) 阿部博昭, 津永長門, 他: 動注化学療法中に大腸炎を発症した 2 症例. *日癌治療会誌* 24: 619-624, 1997.
- 17) 福田好世, 風見 明, 他: 5-FU の持続動注療法中に大腸炎を発症した 1 例. *胃と腸* 35: 1185-1190, 2000.
- 18) Benson AB 3rd, Ajani JA, et al: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 2918-2926, 2004.