

[短 報]

フェノフィブラート投与により化学療法継続に至った 重症カペシタビン誘発高中性脂肪血症の1例

池口麻由子^{*1} 小出 哲朗^{*1} 桐生 浩子^{*1} 大森加奈子^{*1}
今西 義紀^{*1} 松田 千裕^{*1} 山本あゆみ^{*2} 伊藤久美子^{*1}

^{*1} 桑名市総合医療センター薬剤部

^{*2} 桑名市総合医療センター消化器内科

(2022年3月2日受理)

【要旨】 有害事象共通用語基準 version 5.0 grade 4 のカペシタビンによると考えられる、重篤な高中性脂肪血症が出現した進行性胃癌症例を経験した。一般的に、grade 4 の副作用が出現した場合、化学療法中止が推奨されるが、フェノフィブラートの投与開始を行った結果、高中性脂肪血症は改善し、化学療法を継続することができた。

キーワード：カペシタビン、高中性脂肪血症、フェノフィブラート

緒 言

カペシタビン (Capecitabine: Cape) は抗悪性腫瘍薬 5-フルオロウラシル (5-fluorouracil: 5-FU) のプロドラッグであり、転移性胃癌・大腸癌・乳癌の治療および大腸癌の補助化学療法として使われる¹⁾。Cape の主な副作用として、下痢、手足症候群、吐き気および血球減少が知られている¹⁾ が、稀な副作用として高中性脂肪 (Triglyceride: TG) 血症が報告されている²⁻⁴⁾。Cape 誘発高 TG 血症 (Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: CIHT) の合併症として、急性壊死性膵炎が報告されており⁵⁾、さらに慢性の高 TG 血症は心血管疾患リスクを増大させることが懸念される⁶⁾。そのため、CIHT 出現症例の多くは Cape 中止で対応している²⁻⁴⁾ が、高脂血症治療剤であるフェノフィブラート (Fenofibrate: FF) を投与しながら Cape を継続した事例も報告されている⁷⁾。しかしながら、海外で使用された⁷⁾ CIHT に対する FF の用量は 267 mg/日と本邦における用量を逸脱しており、本邦で使用可能な用量 (最大量 160 mg/日) での CIHT に対する有効性は不明である。

今回、進行性ヒト上皮成長因子受容体関連物質 2 (Human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 陽性胃癌患者に対して、一次化学療法として、Cape + シスプラチン (Cisplatin: CDDP) + トラスツズマブ (Trastuzumab: T-mab) 併用療法を行ったところ、有害事象共通用語基準 version 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0: CTCAE v5.0) grade 4 の CIHT と思

われる有害事象が出現したため、FF の処方提案し、本邦における最大量の 160 mg/日を投与した結果、血清クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase: CK) 値が上昇することなく、CIHT の改善および化学療法の継続に至った症例を経験したので報告する。

倫理的配慮

本研究は、桑名市総合医療センター倫理委員会の承認を得て実施され、患者情報は個人情報保護に十分配慮して管理された (受付番号 183)。

症 例

1. 患者背景

55 歳男性 身長 173 cm 体重 68 kg

既往歴：なし

併用薬：なし

アレルギー・薬物副作用歴：なし

嗜好歴：アルコール 1日2合 (焼酎) 喫煙 1日20本 (20歳～)

2. 現病歴

X 年 3 月、他院で胃カメラ施行。胃噴門部に腫瘍病変が認められたため、当院消化器内科に紹介された。腹部 Computer Tomography (CT) の結果、多発のリンパ節、肝臓および肺転移が疑われ、病理組織検査の結果、HER2 陽性胃癌と診断された。心臓超音波検査の結果、左室駆出率 69.9% と正常で、T-mab の投与は問題ないと判断し、X 年 4 月より Cape + CDDP + T-mab を開始した。

3. 臨床経過

腫瘍部位より出血も認められたため、化学療法開始前よりランソプラゾール 30 mg/日が処方された。化学療法開始日の臨床検査値を表 1 に示す。身長・体重から体表面

問合せ：池口麻由子 〒511-0061 三重県桑名市寿町 3-11
桑名市総合医療センター薬剤部
E-mail : 39la39color@gmail.com

表1 カペシタピン投与開始日の臨床検査値

白血球数 (× 10 ² /mm ³)	7.8
好中球数 (× 10 ² /mm ³)	4.7
ヘモグロビン (g/dL)	13.8
血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	34.4
AST (U/L)	20
ALT (U/L)	12
クレアチンキナーゼ (IU/L)	62
総コレステロール (mg/dL)	220
HDL コレステロール (mg/dL)	39
LDL コレステロール (mg/dL)	148
中性脂肪 (mg/dL)	131
尿素窒素 (mg/dL)	8.7
クレアチニン (mg/dL)	0.79
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79.5
CCr (mL/min)	102.1
CEA (ng/mL)	5356.5
アルブミン (g/dL)	4
ナトリウム (mEq/L)	138
カリウム (mEq/L)	4.4
カルシウム (mg/dL)	9.3

AST: アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニン-アミノトランスフェラーゼ, eGFR: 推定糸球体濾過率, CCr: クレアチニンクリアランス, CEA: 癌胎児性抗原.

積 1.82m²と算出され, Cape の投与量は 3600mg/日 (2000mg/m²/日) を 2 週間投与, 1 週間休薬, CDDP および T-mab の投与量 (Day 1) はそれぞれ 146mg (80mg/m²) および 550mg (8mg/kg) とガイドライン通りのレジメンで開始された. 点滴化学療法は入院で行われた. 制吐対策として, アプレピタント内服 125mg (Day 1), 80mg (Day 2, 3), デキサメタゾン静注 9.9mg (Day 1), 内服 8mg (Day 2, 3) およびパロノセトロン点滴静注 0.75mg (Day 1), 腎障害予防として, 化学療法投与前後に細胞外液補充輸液をそれぞれ 1000mL, 硫酸マグネシウム静注 8mEq および 20% D-マンニトール・D-ソルビトール配合輸液 300mL が Day 1 に投与された. また, 手足症候群予防のため, ヘパリン類似物質油性クリームおよびステロイド外用剤 (マイザー[®]軟膏) が処方された. Cape 開始時に製薬会社提供の Cape 治療日誌付きパンフレットを用いて服薬指導を行った. Cape + CDDP + T-mab 3 コース目開始前に血液検査を行ったが, 乳糜反応 3+ を認めたため TG 値を追加確認したところ, 1820mg/dL と異常高値を示した. 化学療法開始前の TG 値は 104mg/dL と正常であった. TG 以外の血液検査結果に大きな変化は認められなかった. 化学療法開始後, 支持療法に使われることがあるオランザピンを含め, 他の併用薬はなかった. Cape は指示通りに服用されており, 体重増加および他の副作用症状がないことを確認した. これまでの報告²⁻⁴⁾ から, CTCAE v5.0 grade 4 の CIHT が出現した可能性が高いと考え, 主治医と化学療法の中止・変更について協議した. 化学療法開始前の癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen: CEA) は 5356.5ng/mL であったのが, 化学療法 2

コース終了後の CEA は 850.1ng/mL と大幅に低下していることから, 継続を強く希望していた. そこで, CIHT の治療として報告のある⁷⁾, FF の処方を提案した. 海外で使用された⁷⁾ CIHT に対する FF の用量は 267mg/日と本邦における用量を逸脱している一方で, 患者の腎機能も問題ないことから, 本邦における最大量の 160mg/日の処方を提案した. その結果, 化学療法 3 コース目開始日より FF 160mg/日が開始となった.

FF を開始するにあたり, FF の服用意義を製薬会社提供のパンフレットを用いて説明した. FF の服用記録は Cape 治療日誌に書き込むように指導した.

4 コース目開始前の血液検査の結果, TG 値は 362mg/dL と改善しており, 血清 CK 値も正常値のままであった. Cape 治療日誌および残薬を確認したところ, Cape および FF の飲み忘れは認められず, 明らかな副作用症状がないことも確認できた. 主治医と協議した結果, CIHT は grade 2 にまで改善していることから, 化学療法はこのまま継続となった.

5 コース目終了後, 指先のしびれが出現したため, ミロガバリンが処方され, 6 コース目から Cape は 3000mg/日に減量となった. 8 コース目終了後の CEA は 11.1ng/mL にまで低下し, 造影 CT から肝臓以外の腫瘍は消失し, 肝転移も大幅に縮小した. しかしながら, 9 コース目終了後に手足の皮膚のひび割れが顕著となり, 手足症候群が出現したと考えられたが, 患者の意思を確認したところ, 減量での継続を希望された. 9 コース目開始時のクレアチニンクリアランスは 70.3mL/min と問題なかったものの, 推定糸球体濾過率は 46.1mL/min/1.73m² と低下していたため, 10 コース目から CDDP は 75mg, Cape は 1800mg/日に減量となった. Cape 減量により手足のひび割れは消失したものの CEA は上昇し, 14 コース目終了後の造影 CT の結果, 肺転移の再発および肝転移増大が認められ, 病勢進行と判断し, 次回よりラムシルマブ+パクリタキセルの二次治療に変更となった. 二次治療に変更後, TG 値は正常範囲内にまで低下した. Cape 中止に伴う TG 値低下が考えられたため, FF 投与の是非について主治医と協議した結果, FF 投与により TG 値は正常範囲内に入っていると考えられ, CK 上昇も認められないことから, このまま継続となった (図 1).

考 察

本症例における高 TG 血症の原因として, Cape 以外に, 生活習慣および Cape 以外の薬剤の影響が考えられる. しかしながら, 化学療法開始前の血清 TG 値は正常であり, また高 TG 血症出現時に体重増加は認められず, 患者からの聞き取りでは食事および飲酒量の増加はなかったことから, 生活習慣による重篤な高 TG 血症の可能性は低いと考

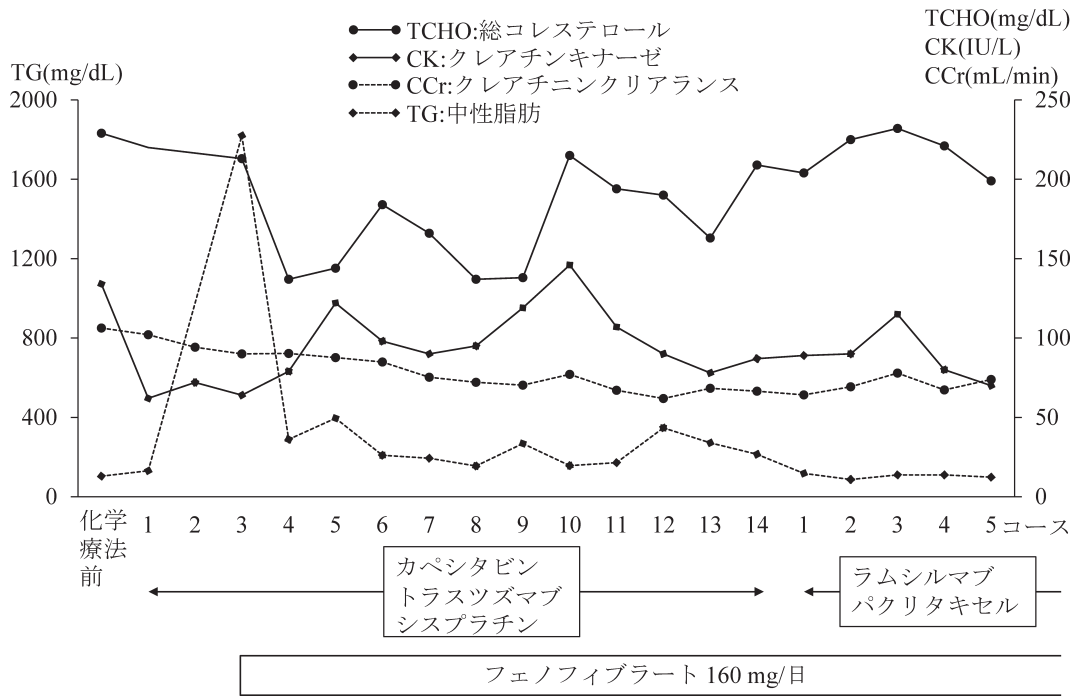


図1 臨床経過

えられる。Cape 以外の薬剤の影響として、CDDP^{8,9)}、およびデキサメタゾン¹⁰⁾ が考えられる。しかしながら、CDDP の報告^{8,9)} はいずれも一過性の高 TG 血症であり、本症例を含め、これまでの CIHT の報告例において、いずれも高 TG 血症は遷延しており、CDDP の可能性は低いと考えられる。デキサメタゾンに関しては、高用量 (12 mg/m² 5日間 4週ごと) かつアスパラギナーゼ併用例で重篤な高 TG 血症の頻度が高くなることが報告されているが¹⁰⁾、本症例におけるデキサメタゾンの用量で重篤な高 TG 血症が出現する可能性は低いと考えられる。そこで、Naranjo adverse drug reactions probability scale¹¹⁾ を用いて CIHT の可能性について評価したところ、7点 (probable) となり、Cape と高 TG 血症の因果関係は十分にあり得ることから、CIHT の可能性は高いと考えた。

CIHT を引き起こす機序はいまだ不明のままであるが、仮定の理論として、Cape はリポ蛋白質リパーゼおよび肝 TG リパーゼの活性を減らすことにより TG 増加につながることが挙げられている²⁾。これまで、重篤な高 TG 血症は Cape のみならずテガフル¹²⁾、S-1¹³⁾ および 5-FU¹⁴⁾ によっても誘発されることが報告されている。したがって、テガフルと Cape の最終生成物がフルオロウラシルであることから、フルオロウラシルまたはその代謝酵素が脂質代謝に影響を与えた可能性が推測されている¹⁴⁾。

Cape の添付文書上、CIHT に対する Cape の用量設定および治療ガイドラインの記載はないが、一般的に CTCAE v5.0 grade 4 の副作用が出現した場合、原因薬剤を中止す

ることが推奨されている¹⁵⁾。しかしながら、本症例においては grade 4 の CIHT が出現したにもかかわらず、Cape の中止・減量を行うことなく、FF の追加により CIHT は grade 1-2 に軽減され、化学療法を継続することができた。抗癌剤による高 TG 血症は心血管合併症や急性膵炎を引き起こす可能性があることが報告されており¹³⁾、実際に CIHT によるものと思われる急性壊死性膵炎が報告されている⁵⁾。急性膵炎は血清 TG 値が 1000 mg/dL 以上となった時に出現しやすい¹⁶⁾ ことから、本症例における急性膵炎の発症リスクは高いものと考えられる。また、CIHT 発症後の脳梗塞出現例が報告されており⁷⁾、この症例の血清 TG 値は Cape 投与後、908 mg/dL から 1470 mg/dL に上昇していた。これらのことから、本症例においても高 TG 血症の是正を第一に考えるべきであるが、胃癌に対して Cape による明らかな治療効果が得られていたことから、Cape を継続したままでの CIHT の改善を模索した。Hanらは grade 1 の CIHT に対して Cape 減量によって Cape の治療継続が可能となったことを報告した¹⁷⁾ が、本症例は grade 4 の CIHT 症例であり、Cape 減量により CIHT が改善する可能性は低いと考えられた。一方で、Michieらは CIHT 8例に対して FF を投与した結果、1例を除いて CIHT は改善し、Cape を継続できたことを報告しており⁷⁾、その中には grade 4 の CIHT 1例も含まれていた。したがって、この報告をもとに我々は FF の処方提案した。FF を開始するにあたり、服薬指導を行った結果、指示通りの服用が確認できたが、癌のような重大な疾患の薬

物療法の場合、その支持療法を含めてアドヒアランスはより高くなることから¹⁸⁾、本症例においても高いアドヒアランスが維持できたものと考えられる。

FFを開始するにあたり、海外で使用された⁷⁾ CIHTに対するFFの用量は267 mg/日と本邦における用量を逸脱していたため、本邦で使用可能な用量（最大量160 mg/日）でCIHTの治療を行った結果、血清CK値上昇が出現することなくCIHTの改善および化学療法の継続に至った。本症例は、grade 4のCIHTに対して既報よりも低用量でFFを投与した結果、CIHTの改善および化学療法の継続に至った初めての報告である。本症例患者は身長173 cm、体重68 kg、体表面積1.82 m²であり、体格的にみても、本症例で使用したFFの用量は既報よりも少ないと考えられる。本症例の高脂血症のタイプはTGのみが高いIVまたはV型であることから、添付文書上は53.3 mg/日より投与開始となっている。しかしながら、本症例はgrade 4のCIHTであることと、FF開始時の腎機能は問題なかったことから、160 mg/日で開始した。その結果、血清CK値上昇が出現することなくCIHTの改善および化学療法の継続に至ったが、本症例の限界として、Cape終了後、血清TG値は正常化したにもかかわらずFFを継続したため、Cape終了後のFFの中止時期に関して知見を見出すことができなかった。今後はさらに例数を増やし、腎機能低下時のCIHTに対するFFの投与量やCape終了後のFFの中止時期について検討する必要がある。

今回、CTCAE v5.0 grade 4のCIHT出現症例にFFの処方提案し、本邦における最大量（160 mg/日）を投与した結果、血清CK値上昇が出現することなくCIHTを改善し、化学療法継続することができた。CTCAE v5.0 grade 4のCIHTが出現したとしても、FFを用いることでCIHTを軽減し、化学療法継続が可能となり得る。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) 中外製薬株式会社. ゼローダ錠 300 (添付文書). https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/xel_fil0300/pi/PDF/xel_pi.pdf (最終アクセス: 2021. 6. 24).
- 2) Bar-Sela G and Haim N. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: Case report and review of the literature. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63: 779-782.
- 3) Orphanos GS, Stavrou NG, and Picolos MK. Hypertriglyceridemia: An underdiagnosed side effect of Capecitabine chemotherapy. *Acta Oncol.* 2010; 49: 262-263.
- 4) 堀 義城, 新垣淳也, 佐村博範, 他. Capecitabine にて高トリグリセリド (TG) 血症をきたした大腸癌 2 例. *日本大腸肛門病会誌* 2018; 71: 207-210.
- 5) Chan HY, Ng CM, Tiu SC, et al. Hypertriglyceridaemia-induced pancreatitis: A contributory role of capecitabine? *Hong Kong Med. J.* 2012; 18: 526-529.
- 6) Talayero BG and Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr. Cardiol. Rep.* 2011; 13: 544-552.
- 7) Michie CO, Sakala M, Rivans I, et al. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: A prospective study. *Br. J. Cancer* 2010; 103: 617-621.
- 8) Lander M, Abedin Y, Gabrilovich S, et al. Severe hypertriglyceridemia during treatment with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for advanced stage fallopian tube carcinoma. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2020; 32: 100552.
- 9) Wang G, Su C, and Yin T. Paclitaxel and platinum-based chemotherapy results in transient dyslipidemia in cancer patients. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 6: 261-265.
- 10) Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Cancer* 2014; 50: 2685-2694.
- 11) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 239-245.
- 12) Yildiz B, Kavgaci H, Fidan E, et al. Oral fluoropyrimidine-induced severe hyperlipidemia. *Asian Biomed.* 2010; 4: 627-630.
- 13) Saito Y, Takekuma Y, Komatsu Y, et al. Hypertriglyceridemia induced by S-1: A novel case report and review of the literature. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2021; 27: 1020-1025.
- 14) Saito Y, Takekuma Y, Yuki S, et al. Hypertriglyceridemia induced by fluorouracil: A novel case report. *Case Rep. Oncol.* 2021; 14: 207-211.
- 15) U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020896s0391bl.pdf (accessed June 24, 2021).
- 16) Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48: 195-203.
- 17) Han GH and Huang JX. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: A report of two cases and review of the literature. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2015; 21: 380-383.
- 18) Osterberg L and Blaschke T. Adherence to medication. *New Engl. J. Med.* 2005; 353: 487-497.

A Case of Severe Capecitabine-induced Hypertriglyceridemia Resulting in the Continuation of Chemotherapy by Fenofibrate Therapy

Mayuko IKEGUCHI,^{*1} Tetsuro KOIDE,^{*1} Hiroko KIRIU,^{*1} Kanako OMORI,^{*1}
Yoshinori IMANISHI,^{*1} Chihiro MATSUDA,^{*1} Ayumi YAMAMOTO,^{*2} and
Kumiko ITO^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Kuwana City Medical Center

^{*2} Department of Gastroenterology, Kuwana City Medical Center,
3-11, Kotobukicho, Kuwana-shi, Mie 511-0061, Japan

Abstract: We treated a patient with advanced gastric cancer who developed Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 grade 4 severe possible capecitabine-induced hypertriglyceridemia. Generally, discontinuation of chemotherapy is recommended when grade 4 adverse events develop. However, in this case, hypertriglyceridemia improved and chemotherapy was continued by initiation of fenofibrate therapy.

Key words: capecitabine, hypertriglyceridemia, fenofibrate