

報告

2022 年度 Lehmann プログラム成果報告書

S 状結腸癌における CAPOX 術後補助化学療法中に霧視を認めた 1 症例

沢 仁美^{1,2}, 中村暢彦^{3*}

¹川西市立総合医療センター 薬剤科

²京都薬科大学 履修証明プログラム

³京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

問題点 (P) : S 状結腸癌における CAPOX 術後補助化学療法中に「化学療法後から視力が白くぼやけたり、視野が狭くなったりすることがある」と言われた。

評価 (A) : 霧視および視野狭窄の原因は、基礎疾患による糖尿病網膜障害・血圧低下・薬剤性 (オキサリプラチン, カペシタビン) の原因が考えられた。

実施内容 (P) : 文献調査等により、オキサリプラチンによる中枢性およびアレルギー性による神経障害である可能性が考えられた。また、中止することで大腸癌の再発リスクが 20% 上昇する可能性がある。医師と協議の結果、オキサリプラチンを中止し、カペシタビンのみの治療とした。

成果 (O) : オキサリプラチンを中止後、視野狭窄・霧視が改善した。再発のリスクが上昇することを示し、患者が納得できる治療が提案出来た。

キーワード : 結腸癌, 視野狭窄, 霧視, QOL, オキサリプラチン, CAPOX

受付日 : 2023 年 3 月 17 日, 受理日 : 2023 年 3 月 17 日

症例の背景

患者 : 40 歳代 男性 身長 171 cm 体重 58.5 kg 体表面積 1.68 m² Ccr 85 mL/min

現病歴 : S 状結腸癌 Stage IIIc

併存歴 : 既往歴 : 糖尿病

内服歴 : ノボラピット (6-6-5), トレシーバ (2)

病理診断の結果 : MSI (測定なし), RAS/BRAF (測定なし)

⇒カペシタビン+オキサリプラチン (以下 : CAPOX) 治療となった。2 コース目より外来化学療法治療となり患者による下記の訴えがあった。

CAPOX (100% dose) 1 コース目 (入院) 投与後、2 日ぐらいいは立ち上がる時に突然目の前が白くぼやけて見えなくなる。医師および薬剤師にも相談したが経過を見るように言われた。

1 コース終了後 5 日目移行は視野狭窄・霧視症

* 連絡先 :

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

状がなかった。2コース目以降もぼやけて見えなくなる症状が起こるのかそれは改善するのか。基礎疾患あるいは化学療法による有害事象なのか調査を行い、今後の治療について医師と協議した。

症例の臨床経過

数分から2日以内に発生する視力障害は通常急性とみなされる(急性視力障害)。片眼のみのこともあれば両眼のこともあり、視野全体に及ぶこともあれば一部に限局することもある。小さな視野欠損のある患者は、自身の症状を「目がかすむ」と表現することがあると記載されている。視野欠損の原因として急性視力障害の一般的な原因には以下の3つがあり、光が網膜に達する経路にあり、正常であれば透明な組織(例、角膜、硝子体)の混濁、網膜異常、視神経また

は視路を侵す異常¹⁾があげられる。

本症例はCAPOX治療を1クール施行したところ立ち上がったときに霧視症状が出現しており(図1)、視神経または視神経を侵す異常と考えた。原因として、①既存の糖尿病による網膜障害の悪化、②体動時の血圧低下、③薬剤性の3つを考えた。3クール開始前に糖尿病網膜症の悪化を疑い、眼科受診し眼底検査を含む視覚検査を行ったが異常はなかった。また、症状は訴えていなかったがオキサリプラチンの眼瞼下垂からの視野狭窄²⁾も考え、点滴時間を2時間から4時間へ延長し投与を行った。自宅では霧視や姿勢の変化を伴う視覚症状の多くは血圧低下の可能性も示唆されるため、血圧低下をモニターするように依頼したところ異常は認められなかったが、CAPOX施行直後から2日以内に何度も視野狭窄および霧視が出現し薬剤性が原因と考えた。

CAPOXは大腸癌の術後補助療法は生命予後

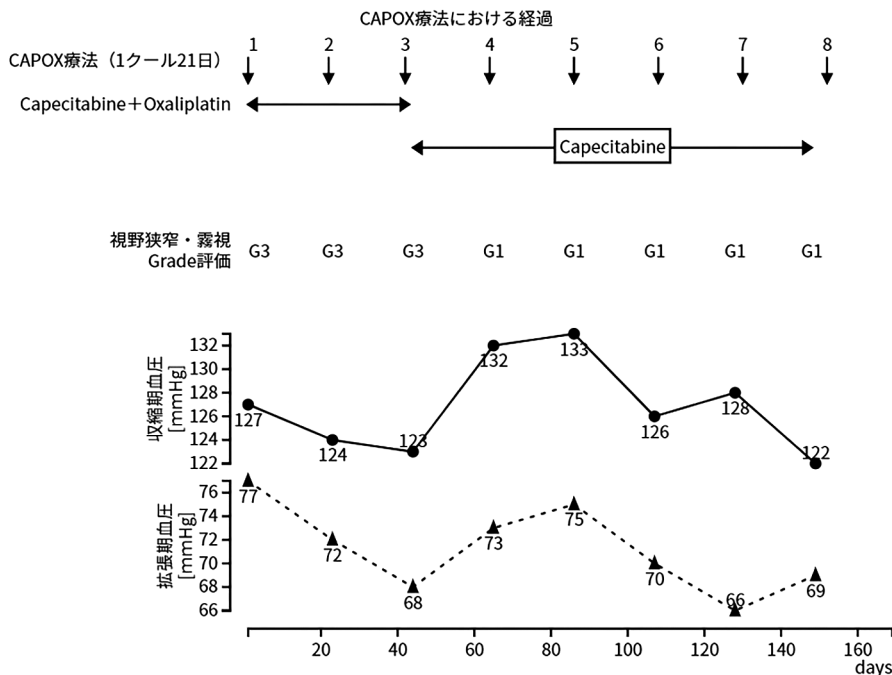


図1 CAPOX療法中の臨床経過

延長する目的でカペシタビンとオキサリプラチンを第一選択として使用³⁾される。カペシタビンの主な副作用は手足症候群、消化器毒性（悪心、嘔吐及び／又は下痢⁴⁾、一方オキサリプラチンは神経毒性、軽度の血液毒性（好中球減少、血小板減少症状および貧血⁵⁾の報告がある。また、どちらの薬剤も視野障害の副作用頻度は稀であり、霧視や視野欠損に関してはオキサリプラチンのみの報告^{6,7)}であった。オキサリプラチンの霧視や視野欠損における原因として中枢性のアレルギーや急性神経障害の報告^{8,9)}があるが中枢性のアレルギーにおける機序は明らかでない。一方、急性神経障害において、末梢に関してはシウ酸代謝物が電位 Na^+ チャネルの機能的性質を変化させ、チャネルの解放状態の延長及び後根神経節感覚ニューロンの過剰興奮を生じる¹⁰⁾とされている。しかし、中枢性について詳細の機序は分かっていない¹¹⁾。オキサリプラチンは限外ろ過血漿中白金濃度が抗腫瘍活性化に由来するといった報告がある¹²⁾。静脈内投与後、限外ろ過血漿中白金濃度の低下は α (0.26 時間)、 β (27.6 時間)、 γ (392 時間) 相と三相を示す⁵⁾。それが時間経過とともに消失していく過程で症状も改善傾向がみられるも γ 相時点にて改善していたため血中濃度との因果関係は不明であった。転帰として、症例報告によると急性神経障害は自己限定的なものであり、特別な薬剤を必要とせず直ちに自然消失する^{13,14)} ことから視神経にも同様な影響があると考えた。

上記より、本症例においてオキサリプラチンを被疑薬と考え主治医にオキサリプラチンの中止を提案し、医師より患者へカペシタビンのみで治療することは再発リスクが 20% 増加する¹⁵⁾ ことを説明の上、カペシタビンのみで治療する方針となった。オキサリプラチン中止後は視野狭窄・霧視症状は出現しなかった。オキサリプラチン中止後、腫瘍マーカーの上昇は認められておらず、8 クールまで完遂し終了した。

考察

視野狭窄・霧視の原因が病態による疾患か体動によるものか、薬剤による影響なのか不明な症例を外来化学療法室で経験した。入院では医師、薬剤師とも軽微な副作用であり重要視していなかったが、外来化学療法室で聞き取りを行う中、仕事ででの視野欠損・霧視により患者の QOL に支障があることがわかった。原因として、糖尿病の網膜症悪化によるものか、急激な体動による血圧低下か、または薬剤によるものか、分けて考え原因を薬剤に特定することが出来た。また、薬剤においても被疑薬としてカペシタビンとオキサリプラチンのどちらか 1 剤かまたは両薬剤であるのかなどを中心に文献調査を行った。結果、オキサリプラチンによる可能性があると考え、作用機序を追求したが詳細な機序は明らかにはならなかった。この調査報告をもとに主治医や患者と今後の治療計画について協議したところ、オキサリプラチンを中止して経過をみることとなった。オキサリプラチンを中止後、症状出現なく以前と同じ日常生活を過ごすことが出来たことは QOL の向上に繋がる症例だと考える。

症例の成果

抗がん剤治療により生命予後が改善し、多くが福音を受けている中、副作用によって治療継続が悩まされるケースもある。頻度は稀であるが視機能障害は、生命に危険をおよぼすことはなく軽微な副作用ととらえ治療を継続することもあると考える。しかし、患者の社会生活上の支障をきたすことにもなり、慎重な対応が必要となってくる。本症例は患者からの注意深い聞き取りのもと、主治医と連携して早期に薬剤を

中止し, 患者のQOLが保てたと考える. 今後も, 患者からの聞き取りを大切にして, 患者が納得できる治療を継続出来るように対応していきたい.

Lehmann プログラムを振り返って

薬剤師のキャリアパスを考える中で, 症例の記載方法や文献検索方法などが正しく行えているのかなど日頃から不安を感じながら働いていた. その中で Lehmann プログラムの存在を知り, 参加したいと思った. 実際に Lehmann プログラムに参加する中で私が得たものは, 症例を作成する中で何が重要でそれに対してどのように考えてスライドを作成していくかをメンターの先生から学ぶことが出来た. また, その症例発表することで他のメンターの先生方や受講生の先生方からのアドバイスや今後, 薬剤師として目標としていく考え方(患者によりよい医療を提供する)を教えて頂いた. これで終わるのではなく Lehmann プログラムを1つの通過点として, 未来の自分に繋がるように知識・精神的に成長を続けることが大切だと実感できたプログラムであった. 今現在, 症例報告など悩んでいる薬剤師の先生方がいたら是非, Lehmann プログラムをお勧めしたいと思う.

【引用文献】

- 1) MSD マニュアル プロフェッショナル版: 急性視力障害: Christopher J. Brady, MD, Wilmer Eye Institute, Retina Division, Johns Hopkins University School of Medicine.
- 2) La Verde N, Garassino MC, Spinelli G, Scanni A, Sburlati P, Farina G, Labianca R. Reversible palpebral ptosis following oxaliplatin infusion. *Dig. Liver Dis.* **2007**, 39(11), 1041.
- 3) 大腸癌研究会編: “大腸癌治療ガイドライン医師用”2022年版, 金原出版, 東京, 2022.
- 4) 中外製薬株式会社: ゼロダ[®]インタビューフォーム (2020年11月改訂第20版).
- 5) ヤクルト製薬株式会社: エルプラット[®]インタビューフォーム (2021年4月改訂 第16版).
- 6) 野口裕介, 川島悠吾, 瓦比呂子, 徳山洋子, 田村美子, 内山 清, 清水義博. Oxaliplatin による眼障害に関する後方視的検討. *癌と化学療法.* **2015**, 42(11), 1401-1405.
- 7) Arish Noor, Aakash Desai, Meghana Singh. Reversible ocular toxicity of oxaliplatin: A case report. *cureus.* **2019**, 11(5), e4582.
- 8) 中山季昭. 大腸癌化学療法における副作用対策と患者指導: 日本大腸肛門病学会誌. **2014**, 67(10), 919-927.
- 9) Gregory D Leonard, Maurice A Wright, Mary G Quinn, Suzanne Fioravanti, Nancy Harold, Barbara Schuler, Rebecca R Thomas, Jean L Grem. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* **2005**, 5, 116.
- 10) Lumei Kang, Yuyang Tian, Shilin Xu, Hongping Chen. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. *J. Neurol.* **2021**, 268(9), 3269-3282.
- 11) Marina Mesquida, Bernardo Sanchez-Dalmau, Santiago Ortiz-Perez, Laura Pelegrín, Juan José Molina-Fernandez, Marc Figueras-Roca, Ricardo Casaroli-Marano, Alfredo Adán. Oxaliplatin-related ocular toxicity. *Case Rep. Oncol.* **2010**, 3(3), 423-427.
- 12) Christine R Culy, Delyth Clemett, Lynda R Wiseman. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs.* **2000**, 60(4), 895-924.
- 13) Dene Simpson, Christopher Dunn, Monique Curran, Karen L Goa. Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs.* **2003**, 63(19), 2127-2156.
- 14) Denise O'Dea, Catherine M Handy, Ann Wexler. Ocular changes with oxaliplatin. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2006**, 10(2), 227-229.
- 15) Hans-Joachim Schmoll, Josep Taberero, Jean Maroun, Filippo de Braud, Timothy Price, Eric Van Cutsem, Mark Hill, Silke Hoersch, Karen Rittweger, Daniel G Haller. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage

III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **2015**, 33(32), 3733–3740.