

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

FOLFOXIRI + ベバシズマブ療法に伴う 悪心および下痢の予防に関わった症例

竹内隆馬^{1,2}, 冢瀬 諒^{3*}, 村木優一³, 四方敬介¹

¹ 京都府立医科大学附属病院 薬剤部

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P): 結腸がんに対して FOLFOXIRI 療法が開始となり, 1 コース目 day 1-2 に水様状の下痢 (grade 2), day 1-5 に悪心 (grade 1-3) が認められた.

評価 (A): 下痢の原因は, イリノテカン塩酸塩水和物による早発型の下痢であると考察した. また, day 1 のデキサメタゾン注の投与量が 6.6 mg であり, 悪心の予防が不十分であると考えた.

実施内容 (P): 2 コース目施行にあたり, 下痢に対して, day 1-2 にブチルスコポラミン臭化物錠 15 mg (1 回 1 錠 1 日 3 回 毎食後) の処方を提案した. また, 悪心に対して, day 1 のデキサメタゾン注を 9.9 mg へ増量することを提案した.

成果 (O): 2 コース目に下痢は 1 度も認められなかった. また, 悪心 (grade 1) は発現したものの 1 コース目に比べて症状は軽減した.

キーワード: FOLFOXIRI 療法, 下痢, 悪心

受付日: 2022 年 3 月 6 日, 受理日: 2022 年 3 月 25 日

症例の背景

患者: 40 代女性, 身長 150.4 cm, 体重 46.2 kg,

performance status (PS): 0

体表面積: 1.348 m²

現病歴: S 状結腸癌 肝転移 肺転移
pT3N2aM1b stage IVb

既往歴: なし

手術歴: 腹腔鏡下直腸高位前方切除術

入院時服用薬: ツムラ大建中湯エキス顆粒
1 回 1 包 1 日 3 回 毎食間

X 年 4 月に結腸がん (stage IVb) に対する術後化学療法として, FOLFOXIRI 療法が開始となった. FOLFOXIRI 療法は, 3 週毎の投与スケジュールであり, イリノテカン塩酸塩を day 1 (1 時間かけて投与), レボホリナートカルシウム水和物とオキサリプラチンを day 1 (2 時間かけて同時に投与), フルオロウラシルを day 1 (46

* 連絡先:

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

時間かけて投与)に投与する治療法である。1コース目 day 1-2 に水様状の下痢 (grade 2), day 1-5 に悪心 (grade 1-3) を認めたため、対症的にミヤ BM 錠 (1回1錠1日3回 毎食後), 塩酸メトクロプラミド注 10 mg (悪心時) が計6回投与された。また、2コース目からは FOLFOXIRI 療法にペバシズマブ (BV) を追加した FOLFOXIRI + BV 療法を施行することとなったが、好中球減少 (grade 3) を認めたため投与は延期となった。

症例の臨床経過

X年5月に FOLFOXIRI + BV 療法2コース目施行目的に入院となった。1コース目に好中球減少を認めたため、FOLFOXIRI 療法は20%減量での投与となった。1コース目 day 1-2 に水様状の下痢 (grade 2) が発現したことから、2コース目 day 1-2 に予防的にブチルスコポラミン臭化物錠 15 mg (1回1錠1日3回 毎食後) が処方された。その結果、2コース目に、下痢症状は1度も認められなかった。また、1コース目 day 1-5 に悪心 (grade 1-3) が発現したことから、2コース目は、day 1 のデキサメタゾン注を 6.6 mg から 9.9 mg へ増量することを提案し処方変更された。その結果、2コース目は day 1-5 の悪心が grade 1 まで軽減した。以降、当院外来にて治療継続となった。

考察

本症例では、FOLFOXIRI + BV 療法における下痢および悪心の予防について介入した。まず、1コース目 day 1-2 に発現した下痢の原因について考察した。下痢の原因として、イリノテカン塩酸塩による早発型あるいは遅発型の下痢、

感染性腸炎、オキサリプラチンによる下痢、フルオロウラシルによる下痢である可能性を考えた。イリノテカン塩酸塩による早発型の下痢は0から24時間以内、遅発型の下痢は24時間以降に認められる¹⁾。感染性腸炎の場合、下痢と同時に発熱が認められる¹⁾。また、オキサリプラチンやフルオロウラシルのような細胞障害性抗がん剤による下痢は一般的に7から14日目に認められる。本症例では、day 1-2 の朝まで水様状の下痢 (grade 2) を認め、発熱を合併していなかったことから、イリノテカン塩酸塩による早発型の下痢であると考えた。

イリノテカン塩酸塩はカルバミル基を有しており (図1)、アセチルコリンエステラーゼに結合することで、アセチルコリンの分解が阻害される²⁾。その結果、腸管運動が亢進し、早発型の下痢が生じると考えられている³⁾。よって、早発型の下痢に対する治療薬としては抗コリン薬が推奨される³⁾。

抗コリン薬にはアトロピン硫酸塩水和物やブチルスコポラミン臭化物などがある。この2剤の特徴として、アトロピン硫酸塩水和物は3級アミン構造を有するため (図2)、中枢へ移行しやすい⁴⁾。そのため、認知症やせん妄等の副作用が発現する可能性がある。一方、ブチルスコポラミン臭化物は4級アミン構造を有するため (図3)、イオン型となり中枢へ移行しにくいことから認知症やせん妄等の副作用が発現しにくい⁵⁾。よって、本症例におけるイリノテカ

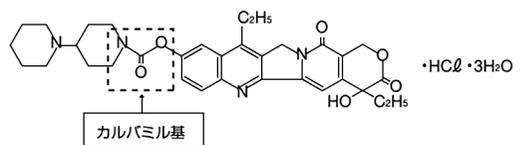


図1 イリノテカン塩酸塩水和物の構造
アセチルコリンの増加は、イリノテカン塩酸塩のカルバミル基がアセチルコリンエステラーゼに結合することにより、アセチルコリンの分解を阻害するためと考えられている。

ン塩酸塩による早発型の下痢に対して、ブチルスコポラミン臭化物錠の投与が適切と考えた。そこで、2コース目 day 1-2 にブチルスコポラミン臭化物錠 15 mg (1回1錠1日3回毎食後)の投与を医師に提案し、処方された。その結果、FOLFOXIRI (20%減量)+BV療法2コース目の day 1-2 において、下痢症状は1度も認められなかった。

1コース目に悪心が発現したことから、1コース目の制吐薬の投与量および投与スケジュールについて再確認し、day 1 のデキサメタゾン注の投与量が 6.6 mg である点に注目した。日本の制吐薬適正使用ガイドラインにおいて、FOLFOXIRI + BV 療法は高度催吐性リスクに分類されている⁶⁾。高度催吐性リスクの抗がん剤については、day 1 にデキサメタゾン注を 9.9 mg 投与することが推奨されている⁶⁾。そこで、2コース目は day 1 のデキサメタゾン注を 9.9 mg へ増量することを医師に提案し、受理された。その結果、FOLFOXIRI (20%減量)+BV療法2コース目の day 1-5 の間に悪心が grade 1 より悪化することはなく、頓用薬である塩酸メトクロプラミド注 10 mg の総投与回数も 6 回から 3

回に減少した。FOLFOXIRI 療法を 20% 減量したことによる影響も否定できないが、デキサメタゾン注を増量することにより、悪心を軽減することができたと考えられる。

本症例について反省点が2点ある。1点目はイリノテカン塩酸塩の投与に伴い、UGT1A1 の遺伝子検査を依頼できていなかった点である。1コース目施行後に好中球減少 (grade 3) が認められたため、遺伝子多型を有している可能性も考えられた。2点目はイリノテカン塩酸塩による早発型の下痢であると評価する際に、コリン作動性の他の症状である発汗等の発現について確認できていなかった点である。今後は、同様の機序で発現する他の症状についても確認するように心掛けたい。

症例の成果

本症例において、前コースの副作用歴を確認することで下痢の原因を推測するとともに、制吐療法が不十分であることに気付くことができた。その結果、FOLFOXIRI + BV 療法による副作用の軽減に貢献することができた。今後、他の症例に対しても、副作用が発現した原因について、薬学的な視点で考察し適切な薬物治療に貢献したい。

Lehmann プログラムを振り返って

Lehmann プログラムに参加したことによって、スライドや報告書の作成方法、論文の評価方法、統計解析の方法を学ぶことができ、大変貴重な経験を積むことができた。

1年間のプログラムを通して多くの学びを得たが、一次資料を評価する能力をさらに伸ばす必要があると痛感したため、今後の課題の一つ

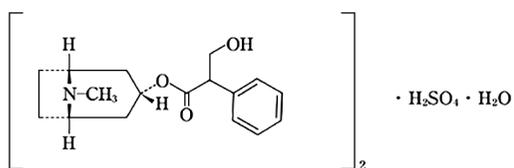


図2 アトロピン硫酸塩水和物の構造
アトロピン硫酸塩水和物は3級アミン構造を有するため中枢へ移行しやすい。

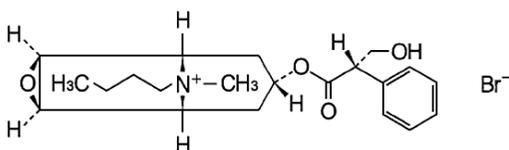


図3 ブチルスコポラミン臭化物の構造
ブチルスコポラミン臭化物は4級アミン構造を有するためイオン型となり中枢へ移行しにくい。

とした。一次資料を評価する能力を身に付けることにより、目の前の患者に対してより最適な医療が提供できると考える。その後は、研究や論文作成を行い、自身から情報を発信できるようにさらに研鑽を積みたいと考えている。

【引用文献】

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢, 平成 22 年 3 月 (令和 3 年 4 月改定). <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g17-r03.pdf> (閲覧日 2022 年 3 月 4 日).
- 2) Helen M. Dodds, Laurent P. Rivory. The mechanism for the inhibition of acetylcholinesterases by irinotecan (CPT-11). *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56(6), 1346–1353.
- 3) J. Randolph Hecht. Gastrointestinal Toxicity of Irinotecan. *Oncology (Williston Park)*. **1998**, 12(8 Suppl 6), 72–78.
- 4) 扶桑薬品工業株式会社: アトロピン[®]注医薬品インタビューフォーム (2017 年 4 月改訂, 第 6 版).
- 5) サノフィ株式会社: プスコパン[®]錠医薬品インタビューフォーム (2019 年 7 月改訂, 第 6 版).
- 6) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版, 金原出版, 東京, 2015.