

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

# デュロキシセチンに起因すると疑われる 肺がん術後嘔吐に介入した慢性腎臓病患者症例

土岐敦美<sup>1,2</sup>, 辻本雅之<sup>3\*</sup>, 村木優一<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 日本赤十字社和歌山医療センター 薬剤部

<sup>2</sup> 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

<sup>3</sup> 京都薬科大学 臨床薬学分野

<sup>4</sup> 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P): 肺がん術後疼痛に対し、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠の定期投薬及びアセトアミノフェン注の頓用により対応不可となり、デュロキシセチンが追加されたところ、服用 2 及び 6 時間後に嘔吐した。

評価 (A): 本患者は、重度の腎機能低下 (eGFR 12.4 mL/min) が認められている。腎機能低下患者では、デュロキシセチン及びその代謝物の血中濃度が上昇し、その副作用リスクが高まるため、投与禁忌であると考えられた。また、術後疼痛は、経日的に低減しており、アセトアミノフェンで対応可能であると考えた。

実施内容 (P): デュロキシセチンが嘔吐の原因となっている可能性を医師に報告し、中止を提案し、アセトアミノフェンでの対応を提案した。

成果 (O): デュロキシセチンは中止となり、その後嘔吐されることはなかった。弱い痛みを訴えることがあったものの、アセトアミノフェン追加頓服で対応可能であり、1 週間程度で痛みの訴えはなくなった。

キーワード: デュロキシセチン, 慢性腎臓病, 術後嘔吐

受付日: 2022 年 3 月 15 日, 受理日: 2022 年 3 月 25 日

## 症例の背景

患者: 70 代, 女性

現病歴: 左下葉肺癌 cT1cN0M0 Stage IA3 にて切除手術目的で入院

\* 連絡先:

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

併存歴・既往歴: 胃潰瘍, 虫垂炎, 十二指腸潰瘍, C 型肝炎, 重度の慢性腎臓病 (CKD), 肺気腫, 高脂血症, 高度房室ブロック, 横行結腸癌 (1 ヶ月前に右腹腔鏡下結腸悪性腫瘍切除術施行)

持参薬: トルバプタン 7.5 mg 1 回 0.5 錠 1 日 1 回朝食後, オルメサルタン 20 mg 1 回 2 錠 1 日 1 回朝食後, ドキサゾシン 2 mg 1 回 2 錠 1 日 2 回朝夕食後, シルニジピン 10 mg 1 回 1 錠

1日2回朝夕食後、炭酸水素ナトリウム1回2g 1日2回朝夕食後、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム76%1回1包 1日2回朝夕食後、クエン酸第一鉄Na1回2錠 1日2回朝夕食後、フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ウメクリジニウム・ピランテロール吸入剤1回1吸入1日1回、アセトアミノフェン300mg1回2錠 1日2回朝夕食後

検査値（入院日）：WBC  $61 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Hb 8.6 g/dL、PLT  $29.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Cre 2.28 mg/dL、体表面積未補正推定糸球体濾過速度（eGFR）12.4 mL/min、BUN 33 mg/dL、AST 9 U/L、ALT 5 U/L、CRP 0.16 mg/dL、Na 142 mmol/L、K 4.1 mmol/L

持参薬のうち、アセトアミノフェンは、1ヶ月前の横行結腸癌の切除手術後から漫然と投与されていたものであり、入院時に中止になった。また、腎機能低下が認められるため、術後疼痛に対するNSAIDsの使用は避ける方針となった。

X日に胸腔鏡下左下葉切除及び縦隔リンパ節郭清術が施行された。X+1日よりカルボシステイン、アンブロキシソール、ランソプラゾール、及び疼痛コントロールとしてトラマドール・アセトアミノフェン配合錠（1回1錠、1日2回）、硬膜外麻酔として0.2%ロピバカインが3 mL/hrが開始された。また、術後痛に対して、定期投与薬で鎮痛効果が不十分な場合は、アセトアミノフェンの頓服で対応することとなった。X+1日の9時30分にアセトアミノフェン1000 mg、13時30分にペンタゾシン15 mg使用后、14時に集中治療室から通常病棟へ転棟された。15時30分に痛みの評価スケール（Numeric Rating Scale: NRS）が8という疼痛、18時20分にNRS 9という疼痛の訴えがあり、それぞれアセトアミノフェン1000 mgが使用された。医師は、X+1日のアセトアミノフェン使用量が1日最大使用量に近いことから、翌日（X+2日）の朝食後よりデュロキシセチンの処方を追加した。

X+2日の7時10分にNRS 3のドレーン挿入部位痛の訴えがあり、定期処方薬であるトラマドール・アセトアミノフェン配合錠を早めに内服された。8時20分にデュロキシセチンを含む他の朝食後の薬剤を内服した。また、この際、「痛みがあり、十分に眠れなかった」との主訴があった。その後、9時50分に嘔吐及び下痢、14時45分に再度嘔吐され、メトクロプラミド注が使用され、疼痛の訴えに対してアセトアミノフェン点滴1000 mgが施行された。

---

### 症例の臨床経過

---

医師に対して「嘔吐の原因は、デュロキシセチンの副作用であると疑われ、デュロキシセチンは本患者の腎機能では投与禁忌に該当する」ことを報告し、デュロキシセチンの中止を提案した。この提案は、速やかに受け入れられ、デュロキシセチンは翌日（X+3日）より中止となった。また、疼痛コントロールは術後疼痛であり、徐々に改善が見込まれることから、疼痛時のアセトアミノフェン頓用が著効していることから、疼痛管理のための定期投薬の追加は不要であると提案した。本件についても、医師の一定の同意は得られたものの、神経ブロック療法が実施されることとなった。

協議後、胸腔ドレーンが抜去され、抜去時に第4-8肋間神経に対し、神経ブロック（0.75%ロピバカイン10 mL及びベタメタゾン4 mg）が実施された。同じタイミングで、硬膜外カテーテルが抜けかけた状態であることが確認されたため、医師により抜去された。その後、X+3日よりデュロキシセチンが中止されたが、NRS 0を保ち、これ以降、嘔気の訴えは無かった。しかしながら、X+4日からX+11日までの間に、アセトアミノフェンが1日あたり1000～2000 mg程度使用された。ただし、X+5日の

夜より、感染による発熱が認められたため、これらのアセトアミノフェンの使用は、部分的に解熱に対して使用されたものであり、正確に疼痛コントロールを判定できるものではない。発熱に関しては、カテーテル抜去時の影響が疑われていたが、血液培養にて細菌発育はなく、胸水穿刺にて膿胸は疑わない所見であった。レボフロキサシン及びセフェピムの投与により、CRP 値の改善が認められ、X+12 日以降、頓用のアセトアミノフェンを使用することなく、定期投薬のトラマドール・アセトアミノフェン配合錠のみにて疼痛コントロールが可能であり、X+25 日に退院となった。

## 考察

患者の病態や服用履歴を総合的に評価し、嘔吐の原因について探索した。全身麻酔による術後の悪心嘔吐は、嘔吐の発生率が 30%、悪心の発生率は 50% と報告されており<sup>1)</sup>、高頻度で遭遇する事例である。この悪心嘔吐の原因として、手術による影響だけでなく、術後に開始される薬剤の影響も考える必要がある。

当患者の術後悪心・嘔吐リスク (postoperative nausea and vomiting: PONV)<sup>2)</sup> は、女性であること (オッズ比 2.57)、PONV の既往があること (オッズ比 2.09) が該当し、非喫煙者 (オッズ比 1.82)、術後麻薬鎮痛 (オッズ比 1.39) は該当しなかった。PONV の既往は、前回の横行結腸癌に対する腹腔鏡手術 (オッズ比 1.37) 時のもので、手術当日に嘔吐された。Apfel simplified score<sup>3)</sup> より算出した当該患者の PONV リスクスコアは、40% と予測されたが、今回は、X+1 日に嘔吐を認めなかったことから、別の要因があると考えられた。

術後に開始した薬剤は、ペンタゾシン、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠、デュロ

キシチンであり、これらが嘔吐の被疑薬として挙げられた。ペンタゾシンのようなオピオイドによる悪心嘔吐は投与初期段階に起こることが知られている<sup>4)</sup>。また、ペンタゾシンは、主に肝臓で代謝され、グルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝物は、鎮痛作用をほとんど示さない<sup>5)</sup>。よって、腎機能低下の影響は、比較的小さいため、本患者においてペンタゾシンの副作用が生じた可能性は低いと推測した。

トラマドール・アセトアミノフェン配合錠に含まれるトラマドール及びその活性代謝物 M1 は、腎機能低下患者において半減期の延長、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の上昇が確認されている<sup>6)</sup>。本患者と同等のクレアチニンクリアランス (CLcr) 10–30 mL/min の患者において、トラマドール 100 mg を静脈内投与したときの半減期は 10.6 hr<sup>7)</sup> と報告されており、本患者の投与間隔 12 hr を考え合わせると、蓄積率は 1.78 倍と推算される。本症例において、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠は、1 回 1 錠 1 日 2 回で開始されており、患者に許容できる投与量であったと考える。なお、嘔気の生じた X+2 日の朝は、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠を朝食前の空腹時に内服されているため、食事の影響についても考慮する必要がある。しかしながら、外国人健康成人にトラマドール・アセトアミノフェン 3 錠を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ<sup>8)</sup> より、トラマドールの最高血中濃度到達時間 (Tmax) は 2.0 hr (食後投与) から 1.5 hr (空腹時投与) への短縮が見られるものの、最高血中濃度 (Cmax) はほぼ同値を示し、AUC の変化は 6% 以内のため、食事の影響はほとんど認められないと考えられる。アセトアミノフェンは、空腹時投与における Tmax の短縮及び Cmax の増大が見られるものの、元々疼痛時に食事タイミングに関係なく投与されており、特に問題は生じていない。したがって、今回の嘔気の原因について、

トラマドール・アセトアミノフェン配合錠の影響を否定した。

デュロキシセチンは、投与初期に消化器症状が多いと報告されている<sup>8)</sup>。また、末期のCKD患者では、Cmax及びAUCが2倍に増大することが報告されている<sup>9)</sup>。本症例では、体表面積未補正 eGFR が 12.4 mL/min であり、添付文書上、デュロキシセチンは禁忌に該当し、本患者の嘔吐の原因として最も妥当であり、投与中止が必要であると考えた。

デュロキシセチンは、CYP1A2 及び CYP2D6 により代謝され、投与量の 72% が代謝物として尿中排泄、18.5% が糞便中に排泄され、尿中・糞便中に未変化体はほとんど存在しない<sup>10)</sup>。このようにデュロキシセチンは、典型的な肝消失型の薬物にも関わらず、腎機能低下時に Cmax 及び AUC の上昇が認められ、これは代謝物においても確認できる点に注意が必要である<sup>9)</sup>。腎機能低下患者において、デュロキシセチンの血中濃度が上昇するメカニズムは、不明な部分があるものの、次のような仮説が考えられる。まず、塩基性物質のデュロキシセチンは、血漿中で主に  $\alpha_1$  酸性糖蛋白質と結合しているため、腎機能低下に起因する  $\alpha_1$  酸性糖蛋白質の上昇<sup>11)</sup>に伴い、血漿蛋白結合率が上昇し、肝移行の低下に伴い肝クリアランスが低下する。よって、腎機能低下患者におけるデュロキシセチンの血中濃度の上昇は、総薬物濃度の上昇だけに留まっており、薬理作用や副作用に直結する非結合型の濃度は変動していない可能性も考えられる。一方で、*in vitro* 実験において、尿毒素質の蓄積が CYP1A2 機能を阻害すること<sup>12)</sup>や、末期のCKD患者において白血球の CYP1A2 発現量が低下していることが報告されている<sup>13)</sup>。よって、本患者においても、CYP1A2 機能の低下により、実際にデュロキシセチンの代謝能が低下しており、副作用につながった可能性は否定できない。加えてデュロキシセチンの主代謝物である 4-ヒ

ドロキシデュロキシセチングルクロナイド及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシデュロキシセチンサルフェートは、末期のCKD患者において、AUC が9倍に増大することが確認されており<sup>9)</sup>、代謝物の腎クリアランス低下が示されている。これら2つの主代謝物は、デュロキシセチンと比較して薬理作用は弱いものの<sup>10)</sup>、これら以外にも多数の代謝物が存在している(図1)。よって、主代謝物も含めて、これら多数の代謝物が、腎機能低下時に蓄積することで、重篤な副作用を示す可能性についても、十分留意する必要がある。

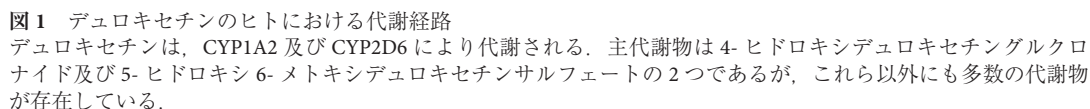
最後に、当院は、調剤時に腎機能を確認しておらず、病棟担当薬剤師がカルテをチェックし、腎機能に応じた投薬内容・投与量であるか確認する流れになっている。2011年にはダビガトランによる重大な出血によるブルーレーター<sup>14)</sup>が出され、最近でも腎機能低下患者におけるビルシカイニドの過量投与による死亡例<sup>15)</sup>もあったように、薬剤師による腎機能に応じた薬物療法への介入がますます望まれている。よって、当院においても、今後、投薬前のチェック体制を強化していく必要性を考える。

---

## 本症例の成果

---

早期に有害事象の原因薬剤を推定し、中止することができた。医師は腎機能低下時、NSAIDsの影響は考慮されていたが、使用経験の少ないデュロキシセチンは見逃されていた。本症例を通じて、薬剤師の介入により、腎機能低下患者の薬物療法に貢献出来たと考える。一方で、デュロキシセチン中止後、X+3病日は、NRS 0 で経過したが、X+4日より、再度 NRS 3～5 の痛みが生じていた。デュロキシセチンの半減期は 15.34 hr と比較的長いため、十分な血中濃度を保っているうちは疼痛を抑えていた可能性、神



ものの、自己研鑽は積んできたつもりであったが、今一度見直したく、本プログラムを受講することとした。なかでも、楽しみにしていたものの一つがジャーナルクラブだった。自己研鑽の一つとして個人で論文を読むことはあったが、職場では論文抄読会が行われていないため、今思うとアブストラクトの確認のみで満足することが多々あった。一つの論文を、Supplementary Appendix まで確認し、用いられている統計解析、除外基準、補足データまでしっかりと吟味し、深く読むことが出来たことは貴重な経験となった。「論文の患者群は、基本的に優秀で、実臨床においては外れ値があることを念頭に置

## Lehmann プログラムを振り返って

薬剤師歴も 10 年近くになり、自己流ではある



かなければならない」という先生の言葉が印象的であった。チームのメンバーとはオンライン上でミーティングをしていく難しさを感じることはあったが、職務経験の異なるメンバーから、色んな視点の考え方を聴くことが出来たことが良かった。特に、同じ論文を読んでいても、それを実臨床で活かす方法について、薬局・病院の立場からの意見を聴けて勉強になった。

本プログラムで最も勉強になり、最も苦労したのは症例検討会に向けた準備であった。最初に作成したスライド及び症例報告書は訂正だけだった。「このデータの原著論文はあるのか？」と至る所にメンターからのコメントがあった。実際に症例と向き合っていた当時に参照していた本を開いてみると、確かに記載はあるが、その引用先が示されていないことがあった。その結果、一次資料探しに苦労することになった。根拠を持って患者を指導したいと常々考えてきたが、一次資料の確認という、最も基礎的なことも出来ていなかったことを実感した。年々指導を受ける機会がなくなる中で、症例の中身からスライドの見せ方に至るまで、細かなことまで指導して頂き、とても勉強になった1年間であった。今回の経験を、これからの自己研鑽は勿論のこと、後輩の指導にも活かしていきたいと思う。

#### 【引用文献】

- 1) Tong J. Gan, Pierre Diemunsch, Ashraf S. Habib, Anthony Kovac, Peter Kranke, Tricia A. Meyer, Mehernoor Watcha, Frances Chung, Shane Angus, Christian C. Apfel, Sergio D. Bergese, Keith A. Candiotti, Matthew Tv Chan, Peter J. Davis, Vallire D. Hooper, Sandhya Lagoo-Deenadayalan, Paul Myles, Greg Nezat, Beverly K. Philip, Martin R. Tramèr, Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* **2014**, 118(1), 85–113.
- 2) Christian C. Apfel, Felix M. Heidrich, S. Jukar-Rao, Leena Jalota, Cyrill Hornuss, R. P. Whelan, Kun Zhang, Ozlem S. Cakmakaya. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* **2012**, 109, 742–753.
- 3) Christian C. Apfel, Esa Läärä, Merja Koivuranta, Clemens A. Greim, Norbert Roewer. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting; Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* **1999**, 91(3), 693–700.
- 4) B.J. Collett: Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br. J. Anaesth.* **1998**, 81(1), 58–68.
- 5) 丸石製薬株式会社：ソセゴン®注射液 インタビューフォーム（2020年6月改訂，第2版）。
- 6) 持田製薬株式会社：トラムセット®配合錠 インタビューフォーム（2020年5月改訂，第9版）。
- 7) ファイザー株式会社：トラマール®OD錠 インタビューフォーム（2020年7月改訂，第14版）。
- 8) Shinichi Konno, Natsuko Oda, Toshimitsu Ochiai, Levent Alev. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in Japanese patients with chronic low back pain. *Spine.* **2016**, 41(22), 1709–1717.
- 9) Evelyn D. Lobo, Michael Heathman, Han-Yi Kuan, Shobha Reddy, Lisa O'Brien, Celedon Gonzales, Michael Skinner, Mary Pat Knadler. Effects of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine: analysis of a single-dose phase I study and pooled steady-state data from phase II/III trials. *Clin. Pharmacokinet.* **2010**, 49(5), 311–321.
- 10) 塩野義製薬株式会社：サインバルタ®カプセル インタビューフォーム（2021年10月改訂，第15版）。
- 11) G.M. Pacifici, A. Viani, G. Taddeucci-Brunelli, G. Rizzo, M. Carrai, H.U. Schulz. Effects of development, aging, and renal and hepatic insufficiency as well as hemodialysis on the plasma concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein: implications for binding of drugs. *Ther. Drug Monit.* **1986**, 8(3), 259–263.
- 12) Kyra J. Barnes, Andrew Rowland, Thomas M. Polasek, John O. Miners. Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, 70(9), 1097–1106.
- 13) Máté Tamás Déri, Ádám Ferenc Kiss, Katalin Tóth, József Paulik, Enikő Sárváry, László Kóbori, Katalin Monostory. End-stage renal disease reduces the expression of drug-metabolizing cytochrome P450s. *Pharmacol. Rep.* **2020**, 72(6), 1695–1705.

- 14) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：安全性速報：プラザキサ<sup>®</sup>カプセルによる重篤な出血について（2011）。
- 15) 薬の注意書き確認せず 過量投与で 80 代女性が

死亡. 朝日新聞デジタル. 2021-07-10. <https://www.asahi.com/articles/ASP7B470MP79PIHB007.html>（閲覧日 2021 年 11 月 1 日）