

[短 報]

難治性の嘔気・嘔吐に対しオランザピンを投与した2例

山中 幸典^{*1} 荒木 裕登^{*2} 酒井 崇^{*2}
 松浦 明子^{*1} 岡井 美鈴^{*2} 田中 友晴^{*2}
 斎藤 純一^{*2}

^{*1} 松阪厚生病院薬剤科

^{*2} 松阪厚生病院緩和ケア科

(2009年4月27日受理)

【要旨】 終末期の嘔気・嘔吐は quality of life を著しく低下させ、オピオイドの増量を妨げ、疼痛管理を不良にする。近年、オランザピン (OLZ) が化学療法による嘔気・嘔吐に有効であると報告されている。今回われわれは、制吐薬内服にもかかわらず嘔気・嘔吐があり、食欲も低下していたが、OLZ 投与により嘔気・嘔吐が消失し、食欲不振も改善した症例を経験した。OLZ は、嘔気・嘔吐のみならず食欲不振にも有効であると考えられた。

キーワード：嘔気・嘔吐、オランザピン、オピオイド

緒 言

オピオイドが開始された患者には予防的に制吐薬、緩下剤が処方される。しかし、制吐薬内服にもかかわらず、嘔気・嘔吐が酷く、拒薬傾向でオピオイドの増量が難しくなり、疼痛コントロールも不良になる患者は少なくない。近年、オランザピン (OLZ) ががん患者の難治性嘔吐や化学療法による嘔吐に対し有効であると報告されている¹⁾。そこで、われわれは制吐薬投与中の患者で、嘔気・嘔吐のコントロールが不良な患者に対し quality of life (QOL) 向上を目的とし、OLZ を1日1回投与し嘔気・嘔吐の良好なコントロールが得られた症例を経験したのでここに報告する。

方 法

オピオイドを使用しており、制吐薬としてプロクロルペラジン内服していた患者に対して、制吐薬をプロクロルペラジンより OLZ 2.5mg 就寝前服用に変更した。嘔気・嘔吐、経口摂取量、夜間不眠、疼痛コントロールについて評価し、レトロスペクティブに分析した。必要であれば、オピオイドローテーションも行った。なお、症状評価に関しては、本人の訴え、看護記録、実際の嘔吐の有無を参考とした。OLZ 投与前に血糖値と HbA_{1c} を測定した。本人・家族に対して適応外使用である旨、予測される効果・副作用などを口頭で説明し同意を得た。

[症 例 1]

60歳代、男性 (図1)

診断： 肺がん、多発骨転移、転移性脳腫瘍

既往歴： なし

Performance Status = 4

主訴： 全身に常に鈍痛、嘔気・嘔吐、全身倦怠感

疼痛スケール： 不明 ※聞き取り不可

現病歴： X年1月右上葉肺門部に45mm大の腫瘍を認め、喀痰細胞診、CEA高値より肺腺がんと診断された。頭部MRIにて左後頭部に単発の脳転移と右側頭骨に骨転移を指摘、PET-CTでは全身に多発する骨転移を指摘された。臨床病期はT4N2M1、Stage IV。同月、疼痛コントロール目的にてNSAIDsとオキシコドン(5)2T内服開始。骨転移5か所には放射線療法を施行された。X年2月下旬、MRIにて17か所に及ぶ脳への多発性の小転移を指摘された。

[症 例 2]

70歳代、女性 (図2)

診断： 肺がん、多発骨転移

既往歴： 高血圧症

Performance Status = 3

主訴： 右股関節の疼痛、嘔気・嘔吐、疼痛による夜間の不眠

疼痛スケール： 疼痛時VAS = 8、普段VAS = 5

現病歴： Y-1年12月、肺腺がん(臨床病期T2N0M1)と診断された。Y-1年12月下旬～Y年1月下旬まで右股関節・腰椎(L5)に45Gy放射線照射を施行された。Y-1年12月・Y年1月ビノレルビン、Y年2月ゲムシタビン(1200)にて化学療法を施行された。Y年3月より

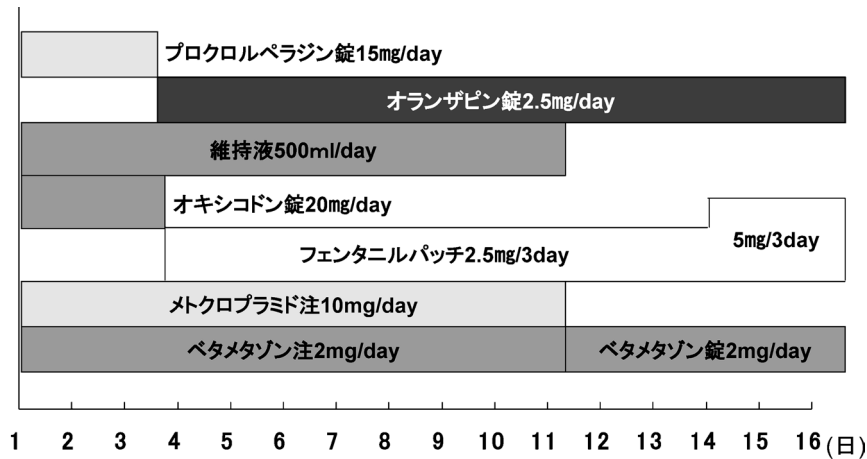


図1 症例1における使用薬剤の変化

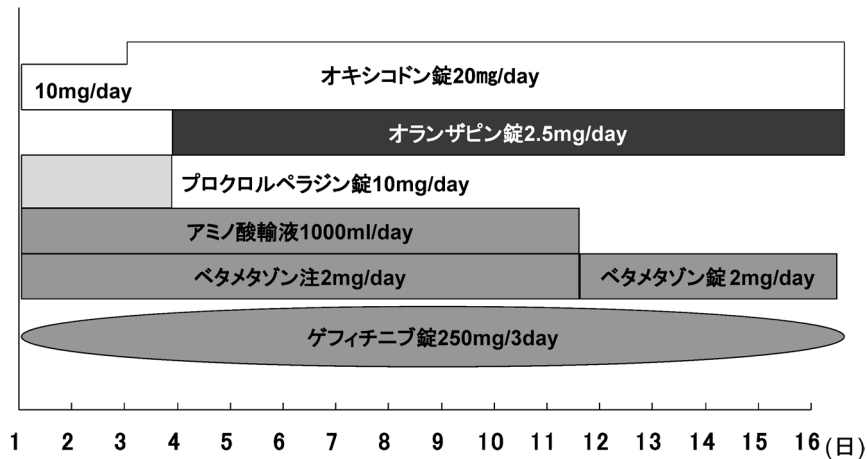


図2 症例2における使用薬剤の変化

ゲフィチニブ服用，疼痛コントロール目的にてオキシコドン（5）2T，フルルビプロフェン（50）1Aを2回/日使用していた。嘔気・嘔吐に対してはプロクロルペラジン（5）2T/日を服用していた。

結 果

[症例1]

入院当日，嘔気・嘔吐があり，プロクロルペラジン（5）3T分3内服中であったが，症状コントロール不良のため拒薬傾向であった。2日目，経口摂取不良（1～2口），内服コンプライアンス不良，全身倦怠感あるため輸液を開始した。デキサメタゾン錠（0.5）4T内服よりベタメタゾン注2mgに変更した。3日目，変化なし。4日目，拒薬続き，薬剤への不信感も存在した。また，疼痛，嘔気・嘔吐も持続していた。そこで4日目には，オキシコドン20mg/日よりフェンタニルパッチ2.5mg/3日へのオピオイドローテーションを行い，プロクロルペラジンより

OLZ 2.5mg 就寝前服用に変更したところ，5日目には嘔気は減少し，嘔吐は消失したことで食事摂取量の増加が認められた。6日目より嘔気も消失し，経口摂取量は約2割に増加。7日目以降も嘔気・嘔吐は出現せず，オピオイドの増量もスムーズに行われ，疼痛コントロールも良好となった。8日目には経口摂取ほぼ全量可能となり，12日目には十分な経口摂取量を保てていたため，輸液は中止した。入院当初は不眠もあったが，OLZ投与により改善された。

[症例2]

入院当日，VAS＝8，嘔気・嘔吐，食欲不振がありベタメタゾン2mgを開始した。経口摂取量は約2割程度であった。アミノ酸輸液の24時間持続点滴を施行した。不眠もあり，フルニトラゼパム注1Aを投与していた。2日目，嘔吐はなかったが嘔気は存在した。右股関節痛が強いためオキシコドン20mg/日へ増量した。4日目，嘔気が続

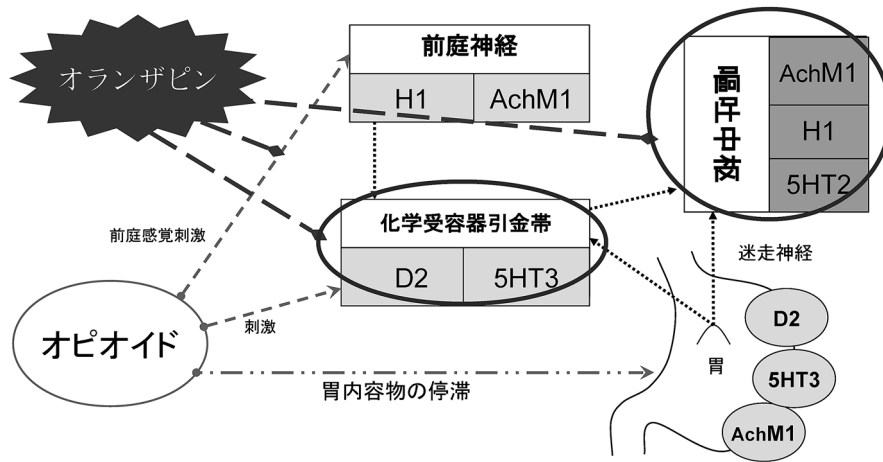


図3 オピオイドとオランザピンが嘔気・嘔吐に関する受容体

表1 オランザピン, リスペリドン, クエチアピン, ハロペリドールのドパミン・セロトニン・ムスカリン・ヒスタミン受容体サブタイプに対する結合親和性

	D ₂	5HT _{2A}	5HT _{2C}	5HT ₃	H ₁	M ₁
Olanzapine	20 ± 8	4 ± 0.4	11 ± 1	57 ± 6	7 ± 0.3	1.9 ± 0.1
Risperidone	3 ± 0.1	0.6 ± 0.6	26 ± 5	N ^a	155 ± 35	N ^a
Quetiapine	160 ± 15	220 ± 4	615 ± 110	170 ± 15	11 ± 12	120 ± 35
Haloperidol	1 ± 0.04	78 ± 22	12375 ± 2650	> 1000	3630 ± 85	1475 ± 300

^a N = Inhibition of binding < 50% at 10,000-nM concentration.
文献3), 4) より一部改変.

くためプロクロルペラジンより OLZ 2.5 mg 就寝前投与へ変更したところ, 5日目より嘔気は減少した. 6日目には嘔気は消失し, それに伴い食欲亢進し経口摂取量は約5割に増加した. 11日目には十分な経口摂取が可能となり, 輸液は中止した. 入院時, 不安に伴う不眠もあったが, OLZ 投与後は不眠も改善した. 32日目には不安が増強したため OLZ 5 mg/日に増量したところ, 不安の改善も認められた.

以上, 2症例とも投与期間中, 錐体外路症状 (EPS) や高血糖症状などは認められなかった.

考 察

緩和領域における嘔気・嘔吐の原因は, オピオイドの副作用, 高カルシウム血症, 頭蓋内圧亢進, 便秘, 腸閉塞, 化学療法や放射線治療など多様であり, 嘔気・嘔吐の原因を特定することは難しいことも少なくない. 今回われわれの経験した症例の嘔気・嘔吐の原因としては, 症例1ではオピオイドと脳転移, 症例2ではオピオイドとゲフィチニブによるものではないかと考えられた.

嘔気・嘔吐の生じる機序として, chemoreceptor trigger zone (CTZ) のドパミン D₂ 受容体 (D₂), セロトニン 5-HT₃ 受容体 (5HT₃), vomiting center (VC) のセロトニン 5-HT₂ 受容体 (5HT₂), ヒスタミン H₁ 受容体 (H₁),

前庭器の H₁ 受容体が関与することが報告されている^{2,3)}.

オピオイドによる嘔気・嘔吐が, 孤束核でγ-アミノ酪酸神経系やグルタミン酸神経系に作用しドパミン・セロトニンを遊離させ, 遊離したドパミンが第4脳室底に存在するCTZを直接刺激する. また, 前庭器を刺激し過敏にさせ, 間接的にCTZを刺激することで引き起こされると考えられている³⁾. 胃内容物の停滞により求心性神経を介しVC, CTZを刺激することによっても生じる³⁾(図3). 緩和領域でプロクロルペラジン, ハロペリドールなどの抗精神病薬がCTZのD₂遮断作用を利用し, 制吐薬として嘔気・嘔吐に使用されているが, 十分な効果が得られないこともある. また, EPSやプロラクチン上昇などの副作用が問題となることがある. そこで今回われわれは, 適応外使用ではあるが, 非定型抗精神病薬のMARTA系に分類されるOLZを嘔気・嘔吐に対し用いた.

OLZはドパミンD_{1,2,3,4}, ヒスタミンH₁, セロトニン5-HT_{2A,2C,3,6}, アセチルコリン性ムスカリンM₁などさまざまな受容体に作用する薬剤として知られており^{4,5)}, D₂, 5-HT₃, H₁, M₁受容体などに作用することにより, 制吐作用を示す(図3). OLZは他の非定型抗精神病薬に比べ, 5-HT₃, H₁受容体に対して高い親和性をもつ⁵⁾(表1). 従来の中樞性D₂遮断薬や末梢性D₂遮断薬と異なり, 複数の受容体に作用することで良好な嘔気・嘔吐のコントロー

ルが可能になったと考えられる。海外では、オピオイドや化学療法時の嘔気・嘔吐に OLZ 5～10 mg 投与し、有効であったとの報告^{6,7)}があるが、今回のわれわれの経験した2症例では、OLZ 2.5 mg 就寝前服用により嘔気・嘔吐は消失した。

OLZ の副作用として、体重増加、耐糖能異常、過鎮静などがある。耐糖能異常は、食欲亢進による脂肪量の変化に伴う二次的作用の可能性⁸⁾がある。市販後特別調査によると、正常型から糖尿病型に移行したのは3.96%であり⁹⁾、本報告は2症例のみと症例数が少なかったことから、耐糖能異常がみられなかった可能性もある。今回の2症例では随時血糖値が異常値を示さなかったため、糖代謝に影響を及ぼさなかったと考えた。

今回の2症例では経口摂取量も減少しており、OLZ 投与による嘔気・嘔吐の消失に伴い、経口摂取量増加がみられた。経口摂取量増加により点滴治療が中止でき、QOL 向上に寄与したと考えられる。本症例では、PS が3～4ということもあり体重の観察が難しく、OLZ による食欲亢進作用であることも完全には否定できないが、嘔気・嘔吐の消失後に食欲の改善を認めたことから、嘔気・嘔吐消失に伴う食欲増加と推察した。また、OLZ 内服により嘔気・嘔吐が消失したことで、コンプライアンスの向上もみられ、疼痛コントロールも容易となった。

さらに、不安による不眠も存在したが、OLZ のもつ抗不安作用¹⁰⁾と睡眠調節作用が効果を示し、不安・不眠も改善された。OLZ のもつ5-HT₂受容体遮断作用がノンレム睡眠のデルタ睡眠を増強し、睡眠を改善するとの報告もある¹¹⁾。

オランザピンを1日1回投与することにより、嘔気・嘔吐が消失し、QOL が向上した症例を報告した。オラン

ザピンは終末期がん患者の嘔気・嘔吐に対し有効であることが示唆された。本報告は、2症例のみの報告であり、今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Sinjo T and Okada M. Olanzapine use in cancer patients for refractory vomiting. *Jpn. J. Cancer Chemother.* 2006; 33: 349-352.
- 2) Twycross R, Barkby GD, and Hallwood PM. The use of low-dose levomepromazine (methotrimeprazine) in the management of nausea and vomiting. *Progress in Palliative Care* 1997; 5: 49-53.
- 3) 成田 年, 芝崎真裕, 鈴木 勉. オピオイド受容体. *ターミナルケア* 2004; 14: 445-453.
- 4) Bymaster F, Perry KW, Nelson DL, et al. Olanzapine: A basic science update. *Br. J. Psychiatry* 1999; 174: 36-40.
- 5) Bymaster FP, Calligaro DO, Falone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96.
- 6) Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Ahoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529-534.
- 7) Sharma R, Tobin P, and Clarke S. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 93-102.
- 8) Haupt DW and Newcomer JW (藤井康男, 三澤史斉翻訳), 非定型抗精神病薬と耐糖能障害. *臨床精神薬理* 2002; 5: 1063-1082.
- 9) 西馬信一, 高垣範子, 盛谷美和, 他. 統合失調症における olanzapine の前向き市販後調査の最終結果報告. *臨床精神薬理* 2008; 11: 1107-1124.
- 10) 田中和秀, 高橋 敦, 森 信繁, 他. 抗うつ薬の抗不安作用の本態と臨床. *臨床精神薬理* 2003; 6: 731-739.
- 11) Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, et al. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 141-143.

Two Cases of Successful Treatment with Olanzapine in Cancer Patients Suffering from Refractory Nausea and Vomiting

Kousuke YAMANAKA^{*1}, Hiroto ARAKI^{*2}, Takashi SAKAI^{*2},
Meiko MATSUURA^{*1}, Misuzu OKAI^{*2}, Tomoharu TANAKA^{*2},
and Junichi SAITO^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, ^{*2} Department of Palliative Care, Matsusaka Kousei Hospital,
1927-2 Kubo-cho, Matsusaka, 515-0044 Japan

Abstract: Nausea and vomiting in cancer patients hamper patient's quality of life (QOL). Nausea and vomiting can preclude the use of appropriate opioid dosage, leading to difficulty in pain control. Recently, there are several reports that Olanzapine (OLZ) is effective for refractory nausea and vomiting induced by chemotherapy in cancer patients. These two cases had nausea, vomiting, and anorexia despite taking Prochlorperazine. After switching to OLZ, nausea and vomiting decreased and anorexia improved. This result shows that OLZ is effective to refractory nausea, vomiting, and also anorexia.

Key words: nausea and vomiting, Olanzapine, opioid