

[短 報]

消化管閉塞に伴う嘔吐症状に低用量オクトレオチドが奏功した終末期がん患者の2症例

小林 星太^{*1} 寺田 祐里^{*2} 大和 太郎^{*2}
枝廣 茂樹^{*3} 菅 幸生^{*4}

^{*1} とくひさ中央薬局

^{*2} やまと @ ホームクリニック

^{*3} 金沢赤十字病院薬剤部

^{*4} 金沢大学医薬保健研究域薬学系臨床薬物情報学

(2016年6月20日受理)

【要旨】 オクトレオチド注射液は、がん患者の消化管閉塞に伴う消化器症状の改善を目的に、通常300 μ g/日で持続投与される。今回われわれは、定期投与量120 μ g/日のオクトレオチドが消化管閉塞に伴う嘔吐症状に奏功した在宅終末期がん患者の2例を経験したので報告する。通常よりも低用量のオクトレオチドが有効である可能性が示された。

キーワード：オクトレオチド, オキシコドン, 消化管閉塞

緒 言

オクトレオチド注射液(以下、OCT)は、消化管などに発現するソマトスタチン受容体を介し、各種消化液の分泌抑制作用や水・電解質の吸収促進作用を有する。その結果、消化管閉塞に伴う嘔気、嘔吐、腹部膨満などの各種消化器症状を改善する¹⁾。これまでの報告では主に300 μ g/日以上用量における有効性が示されている²⁻⁴⁾。一方で、低用量(300 μ g/日以下)での臨床効果に関する報告も存在する^{5,6)}。

OCTは持続皮下投与に限り保険適用が認められている。そのため、持続注入ポンプを利用した皮下投与が一般的である。しかし、在宅医療ではポンプ利用にかかるコストは高額である。さらに、医療用麻薬注射剤とOCTを併用する場合は、2台のポンプが必要となるうえ、複数部位に穿刺される患者の身体的負担は大きい。そこで在宅がん緩和ケア領域では、患者自己調節鎮痛法に用いられる機械式持続注入ポンプを利用し、医療用麻薬注射剤とOCTを混合して同時に投与することがある。ところが、OCTの投与量を添付文書に従い、300 μ g/日にした場合、医療用麻薬の増量やレスキュー薬の使用に伴いOCTの投与量が過剰になる可能性がある。また、OCTの薬価は高額であるため、医療経済的な観点からも、不必要な投与量の増加は回避すべきである。

われわれは、OCTの初期投与量を120 μ g/日と低用量

に設定した場合でも、終末期がん患者の消化管閉塞に伴う嘔吐症状の速やかな改善が得られた2症例を経験した。今回、低用量OCTでも臨床効果が得られる可能性について考察する。

倫理的配慮

本人または家族に対して、診療および服薬指導時に得られる情報を、個人が特定できない形で研究、教育のために使用することを説明し、書面で同意を得た。

症 例

症 例 1

患 者：60歳代、女性。

診 断：がん性腹膜炎。

1. 現 病 歴

X年11月に食欲不振、嘔気、腹部膨満を訴え医療機関を受診した。検査の結果、胃幽門部の壁肥厚と大量の腹水を認めた。さらに病理検査を実施したが、胃がんの確定診断には至らなかった。その後、腹水穿刺細胞診によりがん性腹膜炎と診断されたことから4型胃がんの疑いとなった。その後X年12月、高カロリー輸液の投与が開始され、X+1年2月に退院となった。

2. 退院後の経過

退院時の処方内容は、高カロリー輸液1,000ml/日、アセトアミノフェン錠400mg/日、ランソプラゾール錠15mg/日であった。少量の飲食物摂取が可能な状態であった。退院後、腹水貯留や下肢浮腫が発生したため、高カロリー輸液が漸減され、在宅療養59日目には末梢電解質輸

問合先：小林星太 〒921-8031 金沢市野町1-3-63

とくひさ中央薬局

E-mail: toku-c@phact.jp

液 350ml/日に変更となった。64日目、持続性嘔気を訴え、水分摂取直後に嘔吐を繰り返した。そこで、消化管閉塞に伴う嘔気・嘔吐症状を疑い、内服薬をすべて中止したうえで、デキサメタゾン注射液 3.3mg/日の投与が開始された。以降も嘔吐症状は継続し、66日目までに最大で1日4回の嘔吐が確認された。67日目、胸部痛および嘔吐症状の緩和を目的に、オキシコドン注射液とOCTを混合して持続皮下投与を試みた。このとき、各薬剤の投与量については医師と検討し、オキシコドン注射液 12mg/日、OCT 120 μ g/日となった(表1)。注入機器にはテルフュージョン小型シリンジポンプ(テルモ、東京)を利用した。68日目のモニタリングでは嘔気・嘔吐症状は消失し、少量の飲食も可能となった。70日目に在宅死亡するまでOCTの投与を継続して嘔気・嘔吐の再発はなかった。投与期間中、レスキュー薬の投与回数は1日0~2回であり、OCTは最大で130 μ g/日投与された(図1)。投与期間中、OCTによる有害事象は確認されなかった。

症例 2

患者：80歳代、男性。

診断：胃がん、がん性腹膜炎。

1. 現病歴

X年12月、進行性胃体部がん(ステージIV)のため胃全摘術施行後、術後補助化学療法が施行された。X+1年7月、食道の局所再発が確認され、食道ステント挿入術が施行された。術後、補助化学療法は効果に乏しく、X+2年2月に中止された。同年4月、心窩部痛に対してオキシコドン徐放錠 10mg/日の定期内服とオキシコドン散 2.5mgのレスキュー薬が開始された。同年5月には食道部狭窄により内服困難となり、フェンタニル貼付剤(フェントス[®]テープ) 2mg/日とフェンタニルバツカル錠 50 μ gのレスキュー薬に変更となった。その後、少量の経口摂取が可能となり、疼痛マネジメントも良好であったため、同年5月に退院となった。

2. 退院後の経過

退院時の処方内容は、高カロリー輸液 1,500ml/日、フェンタニル貼付剤(フェントス[®]テープ) 2mg/日、フェンタニルバツカル錠 50 μ gであった。在宅療養9日目、持続性嘔気の訴えが強くなり、少なくとも5回の嘔吐が確認された。10日目から嘔吐症状の緩和を目的にデキサメタゾン注射液 6.6mg/日、ファモチジン注射液 20mg/日の投与が開始された。しかし、12日目までに持続性嘔気・

表1 各症例におけるオクトレオチドとオキシコドンの混合方法

症例 1		症例 2	
オクトレオチド (100 μ g/ml)	5 ml	オクトレオチド (100 μ g/ml)	10 ml
オキシコドン (10mg/ml)	5 ml	オキシコドン (10mg/ml)	20 ml
合計	10 ml	生理食塩水	10 ml
上記をテルフュージョン小型シリンジポンプを用いて0.1ml/hで24時間持続皮下注射 レスキュー薬投与：1時間量を早送り ロックアウトタイム：15分		上記をCADD-Legacy PCAを用いて0.2ml/hで24時間持続皮下注射 レスキュー薬投与：1時間量を早送り ロックアウトタイム：30分	
各薬剤の初期定期投与量 オクトレオチド 120 μ g/日 オキシコドン 12mg/日		各薬剤の初期定期投与量 オクトレオチド 120 μ g/日 オキシコドン 24mg/日	

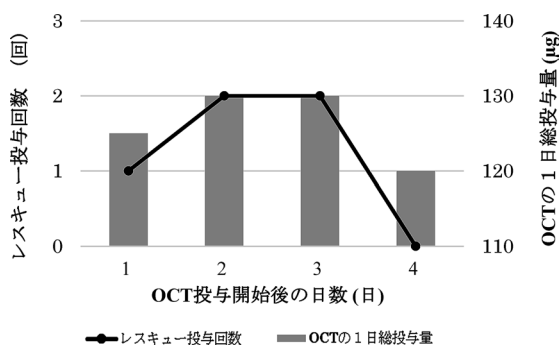


図1 症例1におけるオクトレオチド(OCT)投与量の推移

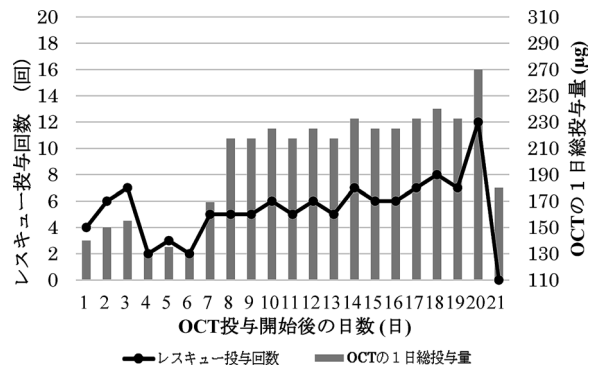


図2 症例2におけるオクトレオチド(OCT)投与量の推移

嘔吐の訴えと、医療者による嘔吐物の確認がされており、嘔吐症状の改善は認められなかった。胃がんに伴う心窩部の突出痛は Numeric rating scale (NRS) 6～7/10であったが、フェンタニルバツカル錠の使用により除痛効果が認められた。しかしその後、フェンタニルバツカル錠は、効果が実感できないことを理由に拒薬傾向となった。そこで13日目よりフェンタニル貼付剤（フェントス[®]テープ）を中止したうえで、オキシコドン注射液にOCTを混合して持続皮下投与を試みた。このとき、各薬剤の投与量については医師と検討し、オキシコドン注射液24mg/日、OCT120μg/日となった（表1）。注入機器にはCADD-Legacy PCA（スミスメディカルジャパン、東京）を利用した。医療者により高カロリー輸液の減量も検討された。しかし、浮腫、胸水・腹水貯留、気道分泌などの体液貯留に伴う苦痛は認められなかったため、輸液は減量せずOCT投与を開始した。

14日目には、嘔気・嘔吐症状が消失し、少量の飲食も可能となった。19日目、心窩部痛の増悪が認められたため、オキシコドン注射液は36mg/日に増量された。これに伴いOCTは180μg/日に増量となった。32日目、気道分泌の増加に伴う呼吸苦を訴えたため、高カロリー輸液は750ml/日に減量された。このあと、33日目に在宅死亡するまで嘔吐症状の再発はなく、OCTの投与が継続された。投与期間中、レスキュー薬の投与回数は1日0～12回であり、OCTは最大で270μg/日投与された（図2）。投与期間中、OCTによる有害事象は確認されなかった。

考 察

今回経験した2症例は、いずれもOCTの投与開始後24時間以内に嘔気・嘔吐症状が改善した。特に嘔吐症状はいずれの患者においても消失し、死亡するまで効果は持続した。いずれの症例でも、レスキュー薬の追加投与があったものの、300μg/日の半量以下で速やかな効果発現が認められた。OCTの治療効果は、胃管からの排液量、嘔気の持続時間などの様々な指標で評価されている。われわれは、OCTによる治療効果の指標として、Mystakidouら²⁾やMercadanteら⁴⁾の報告を参考に、臨床で最も簡便、確実に評価できると考えられる嘔吐回数を用いた。

日本緩和医療学会が発行するがん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン⁷⁾では、がんに伴う消化管閉塞に起因する嘔吐症状に対し、OCT300μg/日の投与が推奨されている。また過去の報告では、主に300μg/日以上の用量における効果が示されている²⁻⁴⁾。一方、300μg/日以下の用量で効果を確認した報告も少数ながら存在する。古宇田らは、終末期がん患者の消化管閉塞に伴う嘔吐症状に対し、OCT200μg/日の投与がWHOがん治療評価基準に定める嘔気・嘔吐症状の改善に有効であった複数の症例

を報告している⁵⁾。さらに彼らは、200μg/日から100μg/日へ減量しても嘔気・嘔吐症状の再増悪が認められなかったケースも報告している。またKhouらは、OCTの初期投与量を300～500μg/日としたのち、100μg/日に減量した場合でも消化管閉塞に伴う嘔吐症状の再発がみられなかった複数の症例を報告している⁶⁾。

一方、今回われわれが経験した2症例は既報と異なり、投与開始時からOCTを低用量に設定した場合でも、患者の嘔吐症状は顕著に改善した。これらのことから、OCTは300μg/日以下の初期用量で効果が期待できる可能性が示された。

国内臨床試験で得られたOCTの体内動態パラメーターから、OCT300μg/日を投与した日本人進行・再発がん患者のAUCは、健常成人の約1.8倍になることが報告されている¹⁾。この明確な要因は不明であるが、海外における健常成人のデータより、投与されたOCTの32%は未変化体として尿中に排泄されることが示されている¹⁾。したがって薬物の代謝排泄能が低下しやすい終末期がん患者では、投与されたOCTの血中濃度が高く維持されることが考えられる。このようなOCTの薬物動態学的な特徴が、低用量OCTの臨床効果に関連している可能性もある。

OCTの薬価は高額であり、300μg/日で投与した場合、1日当たり8,400円となる。したがって、医療経済的な観点からも、低用量OCTの臨床効果を報告する意義は大きい。

今回われわれは、消化管閉塞に対して低用量OCTの投与が有効であった終末期がん患者の2症例を経験した。OCTの臨床効果に関する評価項目として嘔吐回数は有効な指標となるが、在宅において厳密に把握することは難しく、正確な嘔吐回数を示すことができなかった。また、在宅終末期がん患者に対して血液検査を実施することは困難であり、電解質異常や感染症の有無など、嘔吐症状に対する消化管閉塞以外の要因を十分に検討することができなかった。今後はこれらの課題を踏まえて、信頼性のある評価項目を用いた検討が必要である。そのうえで症例を蓄積し、低用量OCTの臨床効果を明らかにする必要がある。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) ノバルティスファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム サンドスタチン皮下注用. 2015年3月, 第7版.
- 2) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res.* 2002; 22: 1187-1192.

- 3) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: A prospective randomized trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 23-34.
- 4) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support. Care Cancer* 2000; 8: 188-191.
- 5) 古宇田裕子, 荒井和子, 飯塚友道. 末期がん患者の消化管閉塞におけるオクトレオチドの使用方法の検討. *ターミナルケア* 1999; 9: 217-222.
- 6) Khoo D, Riley J, and Waxman J. Control of emesis in bowel obstruction in terminally ill patients. *Lancet* 1992; 339: 375-376.
- 7) 日本緩和医療学会. *がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン* 2011年版, 金原出版, 東京, 2011.

Two Cases of Bowel Obstruction-induced Vomiting Treated with Low-dose Octreotide in End-stage Cancer

Shota KOBAYASHI^{*1}, Yuri TERADA^{*2}, Taro YAMATO^{*2},
Shigeki EDAHIRO^{*3}, and Yukio SUGA^{*4}

^{*1} Tokuhsa Chuo Pharmacy,
1-3-63, Nomachi, Kanazawa 921-8031, Japan

^{*2} YAMATO @ Home Clinic,
2-1, Nishiizumi, Kanazawa 921-8043, Japan

^{*3} Department of Pharmacy, Kanazawa Red Cross Hospital,
Minma, Kanazawa 921-8162, Japan

^{*4} Department of Clinical Drug Informatics, Faculty of Pharmacy, Institute of Medical,
Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University,
13-1, Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan

Abstract: Octreotide is usually administered continuously at a dose of 300 µg/day to alleviate gastrointestinal symptoms associated with a bowel obstruction in patients with cancer. We report two cases of bowel obstruction-induced vomiting treated with regular dose of 120 µg/day in end-stage cancer. Results suggested that octreotide at a lower dose than usual may be effective at alleviating gastrointestinal symptoms associated with a bowel obstruction in patients with end-stage cancer.

Key words: octreotide, oxycodone, bowel obstruction