

[短 報]

ナルデメジントシル酸塩の追加投与でオピオイド誘発性便秘症が緩和した1例

淡路 健作 高瀬 久光

日本医科大学多摩永山病院薬剤部

(2018年4月17日受理)

【要旨】 オピオイド鎮痛薬を服用中の患者は便秘により, quality of life および activities of daily living の低下を招く可能性がある. 今回, オピオイド誘発性便秘症の患者に対し, 少量の酸化マグネシウムに加え, ナルデメジントシル酸塩の追加投与により, 排便回数増加が認められた症例を報告する. 本症例では一過性の下痢症状しか認めなかったが, ナルデメジントシル酸塩の中間報告では下痢報告が多く, 本剤開始後の緩下剤調整を含めた検討の必要性があった.

キーワード: ナルデメジントシル酸塩, オピオイド誘発性便秘症, オピオイド鎮痛薬

緒 言

中等度から高度のがん性疼痛に対し, モルヒネ, オキシコドン, フェンタニルなどのオピオイド鎮痛薬の使用が推奨されている¹⁾. その一方, 悪心・嘔吐, 便秘, 傾眠などの副作用^{2,3)}をもたらしなかく, 特に消化器系の副作用の便秘については, 耐性ができにくい⁴⁾. 日本消化器病学会では, 便秘とは本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態⁵⁾であると定義している. つまり, オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation; 以下, OIC)⁶⁾ は患者の quality of life および activities of daily living の低下⁷⁾を招く可能性がある.

OIC に対し, 酸化マグネシウムなどの浸透圧性下剤, センノサイドやピコスルファートナトリウム水和物製剤などの大腸刺激性下剤が主な治療薬⁴⁾として推奨されるが, 33.7~81.0%^{2,8)}の患者に便秘が発現していることも否めない. そこで新たに, 末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬のナルデメジントシル酸塩錠 (以下, ナルデメジン) が2017年6月に上市された⁹⁾.

今回, 我々は OIC に対し既存の緩下剤に加え, ナルデメジンを追加投与することにより, 症状緩和に至った症例を経験したので報告する.

〈倫理的配慮〉 本人, 家族に対し診療に伴って生じた資料や診療情報を学会の専門誌に報告をしたい旨を説明し, 同意を得た. また, 本稿では個人が特定できないように配慮した.

症 例

1. 患者背景

50代男性. 体重・身長・体表面積: 64 kg・163 cm・1.69 m² (Dubois 式).

2. アレルギー歴・副作用歴

特になし.

3. 現病歴

X年に, 他院から日本医科大学多摩永山病院消化器外科に紹介され入院した. 食道胃接合部がん疑いで食道狭窄を認め, 水分以外は摂取不可能な状態であり, 錠剤内服も嚥下困難な状況であった. Performance Status は0~1. 食道狭窄状態になる前, 排便は1日1回以上認めていた.

4. 入院後経過

入院後から4日間排便がないため, 頓用でピサコジル坐剤20 mg/回/日開始となった. その後, 4日おきに少量の排便が認められる状況であった. 食道生検および造影 Computed Tomography 検査の結果, 食道がん副腎転移 stage IVに加え, 胃がんも併発する重複がんと診断された. フルオロウラシル注射液 (800 mg/m² 24時間持続投与 day1~5), シスプラチン注射液 (80 mg/m² day1) 療法 (以下, FP療法) が1コース28日間サイクルで導入となり, 注射用ホスアプレピタントメグルミン (150 mg day1), アザセトロン塩酸塩注射液 (10 mg day1~5), デキサメタゾン注射液 (6.6 mg day1~5), 塩酸メトクロプラミド注射液 (20 mg day1~5) が併用となった.

FP療法開始前4日に1回であった排便状況は, 開始後15日目まで変化はなかった. アセトアミノフェン静注液無効の腹痛・背部痛が発現し, 開始後11日目にオキシコドン塩酸塩注射液10 mg/dayで持続投与開始し, 2日後に

20mg/day まで増量し、痛みの Numerical Rating Scale (以下, NRS) は1に軽減していった。重湯食が開始となったFP療法1コース16日目に茶泥状便(Bristol stool Form Scale[#] (以下, BSスコア)^{10, 11}) Type 6) 3日間が出現した。

[#]Bristol stool Form Scale; 便性の客観的評価で Type 1・2が便秘, Type 3~5が健常, Type 6・7が下痢の糞便と分類される。

- Type 1  : 小塊が分離した木の实状の硬便・通過困難
- Type 2  : 小塊が融合したソーセージ状の硬便
- Type 3  : 表面に亀裂のあるソーセージ状の便
- Type 4  : 平滑で軟らかいソーセージ状の便
- Type 5  : 小塊の辺縁が鋭く切れた軟便・通過容易
- Type 6  : 不定形で辺縁不整の崩れた便
- Type 7  : 固形物を含まない水様便

その後、食事が全粥食へ変更となり、4日間にわたり茶軟状便(BSスコア Type 5) が認められた。下痢が落ち着いた後は、3日に1回の排便頻度となった。FP療法2コース4日目にオキシコドン塩酸塩徐放錠への変更に伴い、等鎮痛用量換算¹²⁾により30mg/dayを提案、開始となった。3日後、4日間排便がなく、頓用のピコスル坐剤も患者の希望により投与せず、2日後に内服下剤を希望したためセンノサイド錠24mg/回/日が投与されたが、翌日も排便を認めなかった。6日間排便がみられず、酸化マグネシウム錠750mg/dayの定時内服、頓用でピコスルファートナトリウム内用液を提案、開始となった。

5. ナルデメジン導入前後の結果

酸化マグネシウム錠開始後は、3日に1回程度の定期的排便であった(図1)。带状疱疹を発症(NRS5)し、アシクロビル注射液750mg/dayおよびゲンタシン硫酸塩軟膏10gが開始となった。がん患者に併発した関連痛には、オキシコドン塩酸塩散5mg/回を使用した。食事に関しては、ナルデメジン開始7日前に全粥食から七分粥食へ変更となった。ナルデメジン開始3日前に頓用ピコスルファートナトリウム内用液を10滴併用したが排便はなく、翌日

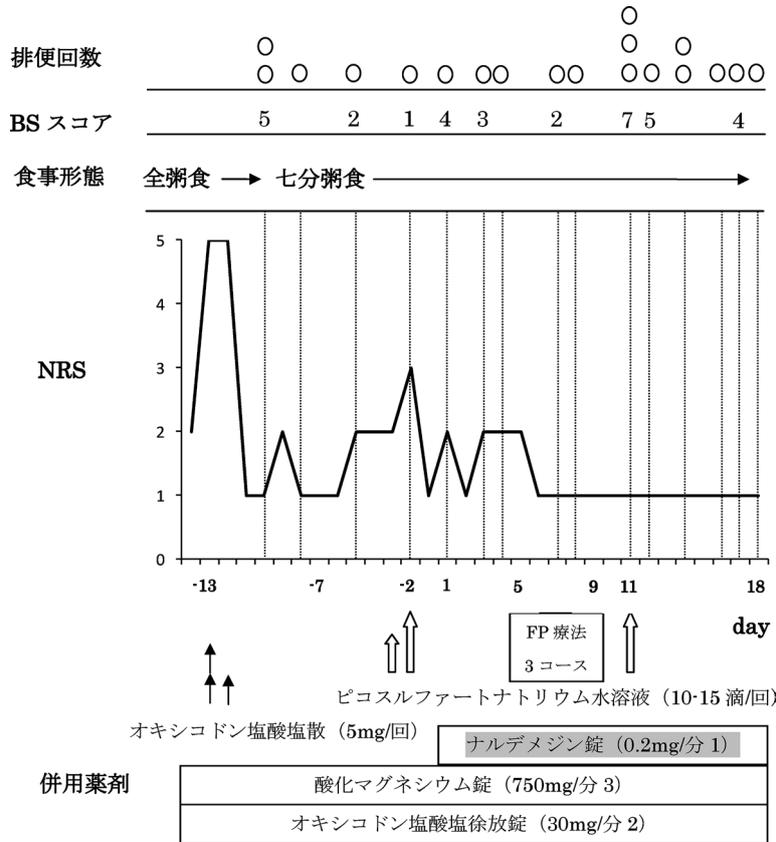


図1 酸化マグネシウム錠開始日から退院までの排便回数推移。上段から排便回数, BSスコア, 食事形態, NRS, 併用薬剤の順に表記した。酸化マグネシウム錠開始時を-day14, ナルデメジン錠開始時をday1とした。-day13に带状疱疹発症, -day7に食事形態を全粥食から七分粥食に移行した。

に本剤 15 滴へ増量したところ、便意を催すものの少量の排便 (BS スコア Type 1) を認めるにとどまっていた。腹鳴微弱のため腸管蠕動運動促進薬追加も検討したが、患者は服用回数に抵抗感を抱きコンプライアンス低下を懸念した。そこで、服用回数が少なく、オピオイド起因の便秘に対し改善効果が見込めるナルデメジン錠 0.2mg 1 日 1 回 1 錠を主治医に提案、開始となった (以下、ナルデメジン開始時を day1 とした)。

国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験 (V9236 試験)¹³⁾ によると、ナルデメジン錠を服用後、最初の排便が認められるまで中央値 5 時間を要するが、本症例では 3 時間にいきみを伴わず排便 (BS スコア Type 4) を認めた。day2～4 の間は 2 回の排便を認めた。FP 療法 3 コース目開始後は、day5～10 の間に排便は 2 回しか認めず、day11 は 3 回の茶水様 (BS スコア Type 7) の下痢があった。残便感を伴い排便量は少ないため、ピコスルファートナトリウム内用液を 15 滴併用した。翌日、軟便 (BS スコア Type 5) に変化し残便感は消失した。時折排便を認めないこともあったが、ナルデメジン錠開始後は苦痛なく (NRS1～2) 経過 (図 1) した。

考 察

本症例は 14 日間以上にわたって医療用麻薬を使用し、その間、既存の下剤併用下で自発便通が 5 回の OIC に対し、ナルデメジンの上乘せ効果を期待したケースである。OIC は 2016 年 Rome 委員会により定義¹⁰⁾ が発表され、オピオイド開始時の排便習慣やパターンに 4 項目 (①排便頻度の低下、②いきみを伴うようになる、③残便感、④排便習慣に苦痛を感じる) の変化を示しており、本症例もそれに該当した。

酸化マグネシウム開始後も、排便まで 5 日間を要しており、残便感の改善までには至らず、ピコスルファートナトリウム内用液併用下でも排便頻度は増加しなかった。OIC 予防の有用性として酸化マグネシウム 1,000 mg/day 以上が必要との報告²⁾ もあるが、食道狭窄の状態を考慮し増量に至らなかった。

ナルメデジン開始後は排便を認めない日も散見したが、排便回数は増加傾向であった。排便が少なかった day5～10 についてアザセトロン塩酸塩の影響が要因の一つと考えられる。この 5-HT₃ 受容体拮抗薬はセロトニン受容体遮断によるアセチルコリン遊離抑制により、腸管括約筋の収縮が抑制され便秘になるとの報告^{14, 15)} がある。この影響などにより排便コントロールは苦慮していたが、ナルデメジン併用により便秘緩和に至り、既存の緩下剤への上乘せ効果を認めた。

FP 療法では、下痢症状が 47.5% と高頻度に出現する JCOG9204 ($n = 120$) 報告¹⁶⁾ があり、同療法 1 コース目

7 日間の下痢も抗がん剤による起因性が高い。一方、FP 療法における下痢の好発時期に関するエビデンスはない。レボホリナートカルシウム併用下で、フルオロウラシル注射液は投与回数に依存して下痢の発現頻度は高くなる¹⁷⁾ 傾向にあるが、本症例 2 コース目ではみられなかった。3 コース目の下痢も 1 コースのものとは便性状、発症時期が異なるため、ナルデメジンによる影響が強く、FP 療法の起因は否定的だった。

V9236 試験では、ナルデメジンがオピオイド鎮痛薬の鎮痛作用に影響する可能性は低いことが示されており、本症例でも鎮痛作用が減少することはなかった。

OIC 治療に対し、多剤服用による内服負担や、アントラキノン系下剤の長期連用による大腸メラノシスの発症¹⁸⁾ などの危険性が懸念される。一方で、Katakami ら⁶⁾ のナルデメジン服用による 39.7% (0.2mg/day, $n = 58$) の下痢発現報告に加え、322 件の市販後直後調査における「副作用収集状況」中間報告 (販売後 5 カ月; 母数不明) 発表があった。今回、ナルデメジン併用により少なめの酸化マグネシウムで便秘緩和した症例を経験したが、下痢発現時には、浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤の妥当性を吟味したうえで、ナルメデジンの継続性の有無を注視しなければならない。

利益相反： なし。

文 献

- 1) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン, 金原 (東京), WHO 方式がん疼痛治療法, pp.37-41, 2014.
- 2) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin. J. Pain* 2012; 28(5): 373-381.
- 3) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン, 金原 (東京), オピオイドによる副作用, pp.181-211, 2014.
- 4) 日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン, 金原 (東京), 薬理学的知識, pp.42-83, 2014.
- 5) 日本消化器病学会関連研究会. 慢性便秘の診断・治療研究会, 慢性便秘症診療ガイドライン, 南江堂 (東京), pp.2, 2017.
- 6) Katakami N, Oda K, Tauchi K, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(17): 1921-1928.
- 7) Khansari M, Sohrabi M, Zamani F. The Usage of Opioids and Their Adverse Effects in Gastrointestinal Practice: A Review. *Middle East J. Dig. Dis.* 2013; 5(1): 5-16.
- 8) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE1). *Pain Med.* 2009; 10(1): 35-42.
- 9) 塩野義製薬(株). スインブロイク錠 0.2mg[®]医薬品インタビューフォーム, 2017.

- 10) Mearin F, Lary BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
- 11) 日本消化器病学会関連研究会. 慢性便秘の診断・治療研究会. 慢性便秘症診療ガイドライン, 南江堂(東京), pp.42, 2017.
- 12) 塩野義製薬(株). オキファスト注 10 mg[®]医薬品添付文書, 2012.
- 13) 塩野義製薬(株). スインプロイク錠 0.2 mg[®]製品情報; 国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験 (V9236 試験) https://www.shionogi.co.jp/med/p_symproic/medicine/exam_V9236/index.html
- 14) Fayyaz M and Lackner JM. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4(1): 41-48.
- 15) Crowell MD. Role serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(8): 1285-1293.
- 16) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4592-4296.
- 17) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 重篤副作用疾患別対応マニュアル (医療関係者向け), 重度の下痢, 医薬品ごとの特徴. <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003005.pdf>
- 18) 岩野英二, 岩室雅也, 岡田裕之. アントラキノンの長期連用, 及び摂取中止が大腸粘膜に与える影響. *岡山医学会雑誌* 2017; 129(1): 23-30.

Opioid-induced Constipation is Alleviated by Additional Administration of Naldemedine Tosylate: A Case Report

Kensaku AWAJI and Hisamitsu TAKASE

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital,
1-7-1, Nagayama, Tama 206-8512, Japan

Abstract: Patients taking opioid analgesics may experience decreased quality of life and difficulty in performing activities of daily living due to side effects such as constipation. Here, we present a case in which stool frequency increased following the addition of naldemedine tosylate to small doses of magnesium oxide, a commonly used laxative. Although the symptoms of diarrhea observed were only temporary, there have been many reports of diarrhea following naldemedine tosylate administration. Therefore, further examinations are required to determine the amount of laxative to be administered after initiating treatment with this medicine.

Key words: naldemedine tosylate, opioid-induced constipation, opioid analgesics