

[短 報]

膵臓癌 FOLFIRINOX 療法におけるコリン様症状が ブチルスコポラミンの追加投与で軽減した 2 症例

齋尾 真希^{*1} 秦 英司^{*1} 足立美菜子^{*1}
 武田 洋平^{*2} 長谷川一将^{*1} 島田 美樹^{*1}

^{*1} 鳥取大学医学部附属病院薬剤部

^{*2} 鳥取大学医学部機能病態内科学分野

(2020 年 1 月 16 日受理)

【要旨】 イリノテカン塩酸塩による有害事象の一つであるコリン様症状に対し、抗コリン薬ブチルスコポラミンは適応外使用であるが、症状緩和に有用であることが報告されている。しかし、通常 10～20 mg の単回投与のみとなっていることが多く、その投与量や投与タイミングに対する検討は少ない。今回、膵臓癌 FOLFIRINOX 療法において難治性のコリン様症状を経験し、ブチルスコポラミンの追加投与により症状緩和に至った 2 症例について報告する。

キーワード：イリノテカン塩酸塩、コリン様症状、FOLFIRINOX

緒 言

治癒切除不能・再発膵臓癌に対する一次化学治療である FOLFIRINOX (オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム併用) 療法¹⁾ の有害事象には、骨髄抑制、末梢神経障害、悪心嘔吐のほか、イリノテカン塩酸塩 (CPT-11) のアセチルコリンエステラーゼ阻害により生じるコリン (Ch) 様症状の発汗、鼻汁、腹痛、早発性下痢、縮瞳等が報告されている^{2, 3)}。

Ch 様症状の緩和目的に、ブチルスコポラミン (SB) の適応外使用の有用性が示されているが⁴⁾、投与タイミングやその量に関する報告は少ない⁵⁾。

今回、SB の用量追加投与により難治性の Ch 様症状が改善した症例を経験したので報告する。

なお、症例報告は医療系指針の対象となっておらず、鳥取大学医学部附属病院の倫理委員会の審議対象には該当しないが、個人情報保護法に十分配慮した。

方 法

発汗、鼻汁、腹痛、下痢等の有害事象の grade 判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (5.0) に準拠した。なお、鼻汁はアレルギー性鼻炎を、発汗は多汗症を参考にした。また、便性状はブリストルスケール (BS スコア) を用いて評価した。

問合先：齋尾真希 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
 鳥取大学医学部附属病院薬剤部
 E-mail : maki-saio@tottori-u.ac.jp

症 例 1

患者：60 代、男性。

既往歴：アトピー性皮膚炎、UGT (グルクロン酸転移酵素) 1A1 遺伝子多型：*1/*1, PS : 0。

現病歴：20XX 年 8 月、褐色尿、心窩部痛を訴え、近医を受診し膵鉤部癌、胆管浸潤 JPS (Japan Pancreas Society) : cStage II A, UICC (Union for International Cancer Control) : cStage II A と診断され、翌月手術目的で当院紹介となった。手術直前の CT で肝転移を疑う病変出現のため手術中止となり、FOLFIRINOX 療法開始となった。なお、治療の詳細と開始後の有害事象の grade と電解質の推移、併用薬については図 1 に示した。

治療経過：FOLFIRINOX 療法 1 コース目 CPT-11 投与中から鼻汁 (grade 1) が出現したが、day 2 には消失したため経過観察となった。8 コース目 CPT-11 投与中、着替えを要する程度の発汗 (grade 2) と鼻汁 (grade 1) 出現のため、看護師より薬剤師に相談があった。薬剤師はこれらの症状が CPT-11 による Ch 様症状と考え、患者に禁忌既往や便秘がないことを確認し、SB の投与を提案した。CPT-11 投与終了後に SB 20 mg を筋注したところ、発汗と鼻汁の症状は消失した。

9 コース目より、CPT-11 投与直前に SB 20 mg の静脈投与 (投与時間 12 分) を行った。day 1 に発汗 (grade 1)、鼻汁 (grade 1) はみられたが、CPT-11 投与中の着替えは不要となり患者の不利益が軽減した。電解質 (血清ナトリウム値、血清カリウム値) に特徴的な変動傾向はみられなかった (図 1B)。

膀胱大を認め、排尿改善目的にシロドシンが処方された。SBは前立腺肥大による排尿障害患者には禁忌であることから、主治医と相談のうえ、投与継続となった。以後も排尿障害は続いたが、定期的に尿道バルン留置や導尿を行い、増悪は認めなかった。

31コース目にCPT-11投与中から腹痛(grade 2)、day 1に水様便を8回(grade 3, BSスケール:7)、day 2に5回(grade 2)認めたが、day 4にはこれらの症状は消失した。感染性腸炎は否定的であったため、CPT-11による早発性下痢もしくはフルオロウラシルによる下痢の可能性が考えられた。32コース目、CPT-11開始73分後水様便1回と鼻水(grade 1)を認め、医師が早発性下痢のコントロール不良と判断し、SB 20mgのワンショット静脈注射を指示した。投与後、下痢症状はgrade 1で経過し鼻水は止まった。また、遅発性下痢の可能性も考慮して半夏瀉心湯が14日分処方されたが、数日で内服不可となり投与中止となった。その後、下痢はgrade 1で経過し増悪は認めなかった。

患者は以後、図2AのタイミングでSBを投与することで、day 1腹痛(grade 1)、day 1~2下痢(grade 1)の出現が認められたものの治療を継続し、FOLFIRINOX療法56コース終了後PDのためレジメン変更となった。

考 察

Ch様症状の出現はCPT-11投与直後から2時間以内が多く、必ずしも初回施行時とは限らない⁶⁾。その症状は一過性のため見逃されやすいが、患者のQOLを著しく低下させる。今回の2症例は、抗Ch作用を有する5-HT₃受容体拮抗薬パロノセトロンを併用していたが、有効性が報告されている120時間までに⁷⁾症状緩和がみられず、SB投与により改善が認められた。また、初回投与時から症状が出現し、その後増悪した原因として1) CPT-11の繰り返し投与、2) オキサリプラチンの併用によるCh様症状の増強⁸⁾が挙げられる。したがって、FOLFIRINOX療法では、初回からの継続的な有害事象モニタリングが必須である。今回SBの用量追加投与に至った経緯として、SBの1) 用量依存的な消化管運動抑制効果⁹⁾、2) 国内の添付文書では、通常成人には10~20mg、年齢、症状により適宜増減と記載されているが¹⁰⁾、イギリスとスペインの添付文書では最大投与量は100mgと設定⁹⁾、3) 国内最大投

与量として、1回20mg、1日量60~100mgを投与して胃液分泌抑制効果などを検討した臨床試験の報告¹¹⁾、4) 20mg投与時、対象患者が忍容性を示したことが挙げられる。

また、抗Ch薬SBを20~40mg/dayで経口または静脈注射投与した際の発汗、鼻汁、下痢、および腹痛の症状消失率は各々43.2、56.0、93.7、および96.8%との報告がある⁵⁾。このため、症例1の発汗や鼻汁は1回投与量の増量が、症例2の下痢や腹痛は投与回数の増加が効果的であると考えた。また、CPT-11の遅発性下痢の予防には、腸管循環を考慮した投与翌日の排便促進が重要である¹²⁾。症例2の追加投与をday 1のCh様症状が強く出現した時点とした結果、下痢をコントロールできた。以上より、SBの用量追加投与は難治性のCh様症状に対する選択肢の一つであり、その症状に応じた投与方法の提案が必要である。

利益相反(COI): 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン2016年版, 4版, 2016, 金原出版, 東京.
- 2) 小松嘉人. 消化器がん化学療法副作用マネジメント, 1版, 2014, メジカルビュー社, 東京.
- 3) 水上康弘, 奥山裕子, 石倉一樹. イリノテカンによるコリン様症状の発現状況とその発現因子の検討. 癌と化療 2018; 45: 1087-1091.
- 4) 岡本るみ子, 佐々木常雄. 改訂版がん化学療法副作用対策ハンドブック, 2版, 2015, 羊土社, 東京.
- 5) 種村繁人, 富田敦和, 恵谷里奈, 他. FOLFIRINOX療法におけるコリン作動性症候群の実態調査. 日病薬師会誌 2019; 55: 625-630.
- 6) 横山 聡, 野村昌代, 只佐正嗣, 他. イリノテカン塩酸塩によるコリン様症状の発現状況とその対策. 日病薬師会誌 2010; 46: 223-226.
- 7) 大鵬薬品工業(株). アロキシ静注0.75mg[®]医薬品添付文書, 2014.
- 8) 伊藤智代, 中出順也, 嶋田 努, 他. 進行膵がん患者に対するFOLFIRINOX療法施行時におけるコリン様症状の発現状況とリスク因子の探索. 医療薬 2018; 44: 403-409.
- 9) サノフィ(株). ブスコパン注射液[®]インタビューホーム, 1976.
- 10) サノフィ(株). ブスコパン注射液[®]医薬品添付文書, 1976.
- 11) 長谷川吉康. 新鎮痙剤ブスコパンの臨床的効果. 臨床消化器学 1956; 4: 141-145.
- 12) 川上知宜, 松尾宏一, 林 稔展, 他. がん薬物療法副作用管理マニュアル, 第1版. 2018, 医学書院, 東京.

Two Patients with Pancreatic Cancer in Whom Cholinergic Syndrome Caused by FOLFIRINOX Therapy Was Improved by the Administration of Scopolamine Butylbromide

Maki SAIO,^{*1} Eiji HATA,^{*1} Minako ADACHI,^{*1} Yohei TAKEDA,^{*2}
Kazumasa HASEGAWA,^{*1} and Miki SHIMADA^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, Tottori University Hospital, School of Medicine,
36-1, Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan

^{*2}Division of Medicine and Clinical Science, Faculty of Medicine, Tottori University,
36-1, Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan

Abstract: Cholinergic syndrome is a well-known adverse event caused by irinotecan administration. Although this is an off-label use, it is improved by the administration of an anticholinergic drug, scopolamine butylbromide, which in this context is typically given in a single 10- to 20-mg dose. However, the optimal dose and timing for the alleviation of cholinergic syndrome are unknown. Here we report two cases in which irinotecan-induced cholinergic syndrome was improved by the administration of scopolamine butylbromide.

Key words: irinotecan, cholinergic syndrome, FOLFIRINOX