

[短 報]

肺がん化学療法に伴う吃逆にミロガバリンが奏効した1例

豊田 真史^{*1} 陳内 博之^{*2} 若林 千草^{*1}
 植田 生織^{*1} 松本 啓一^{*1}

^{*1} 公益財団法人東京都保健医療公社東部地域病院薬剤科

^{*2} 公益財団法人東京都保健医療公社荏原病院薬剤科

(2020年9月10日受理)

【要旨】 持続する吃逆は睡眠障害、摂食障害を伴い患者の quality of life を著しく低下させる。薬物療法としてクロルプロマジン、メトクロプラミドなどが使用されるが、無効であることも少なくない。そのような吃逆に対してガバペンチン、プレガバリンの有効性が報告されている。今回その類似薬であるミロガバリンが、肺がん化学療法に伴う吃逆に奏効した1例を経験した。吃逆治療薬としてミロガバリンは、有用な薬剤の一つであることが示唆された。

キーワード：吃逆、ミロガバリン、肺がん化学療法

緒 言

吃逆は横隔膜が不随意性の痙攣を起こし、声門が突然閉塞することで空気の流入が阻止され、音を発する現象である。原因としてはさまざま考えられるが、がん患者では腫瘍そのものによる直接的な圧迫でも起こりうる。また、がん化学療法中には比較的高い頻度でみられ、特にシスプラチンに代表されるプラチナ系抗がん剤含有レジメンでの報告は多い^{1,2)}。また、がん化学療法の支持療法剤として使用する、ニューロキニン1受容体拮抗薬、5-HT₃受容体拮抗薬、トリプタミン受容体拮抗薬、デキサメタゾンによっても吃逆は引き起こされると報告されている³⁻⁵⁾。吃逆は生命を脅かすものではないが、持続する吃逆は睡眠障害や摂食障害を引き起こし、患者の quality of life (QOL) を著しく低下させる。

吃逆の治療法には、息こらえなどの物理的な方法⁶⁾と薬物療法がある。薬物療法としてはクロルプロマジン、メトクロプラミド、バクロフェン、芍薬甘草湯、柿蒂湯などの効果が報告されている⁷⁻¹¹⁾。近年では、これらの薬物療法が無効の際のガバペンチンの有効性が報告¹²⁾されており、また、類似薬であるプレガバリンの有効性も少数であるが報告されている^{13,14)}。本邦では、プレガバリンの類似薬として2019年4月よりミロガバリンが販売開始となった。我々が検索した限りでは、吃逆に対してミロガバリンを使用した報告はまだない。今回、緩和ケアチームで介入し、肺がん化学療法に伴う他剤無効の吃逆に、ミロガバリンが奏効した1例を経験したので報告する。

吃逆の Grade 評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 に準拠した。なお、本症例報告は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に該当する臨床研究ではないが、外科関連学会協議会による「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシーに関する指針」を遵守している。

症 例

患 者：60代、男性。

既 往 歴：高血圧症、皮膚真菌症、背部脂肪腫（術後）。

現 病 歴：2019年10月の健康診断で胸部異常影を指摘され、11月にかかりつけ病院を受診した。胸部CTで右下葉の腫瘤影と右肺門部リンパ節、縦隔リンパ節の腫脹を認め、肺がんが疑われた。精査加療目的で12月初旬に当院紹介受診となった。12月中旬に右胸腔穿刺施行され、胸水細胞診でclass V Small cell carcinoma の診断となる。全身精査で右下葉小細胞肺がん、cT4N2M1c stage IVB と病期診断され、化学療法の方針で12月下旬に入院となった。

治療経過：First line としてアテゾリズマブ＋カルボプラチン＋エトポシド療法が選択され、支持療法剤としてパロノセトロン＋デキサメタゾンを使用した。化学療法1コース目 day 1 深夜より吃逆が出現した。化学療法開始後より吃逆が出現しており、抗がん剤と支持療法剤の影響が考えられた。1コース目の経過を図1に示す。吃逆に対する薬物療法としてメトクロプラミド、クロルプロマジン、芍薬甘草湯を使用して化学療法 day 8 に一時吃逆は消失した。しかし、化学療法 day 16 に再び吃逆が出現し、同様の薬剤で対応を行い day 19 には症状の改善がみられた。吃逆のピーク時には睡眠障害、摂食障害を伴っており

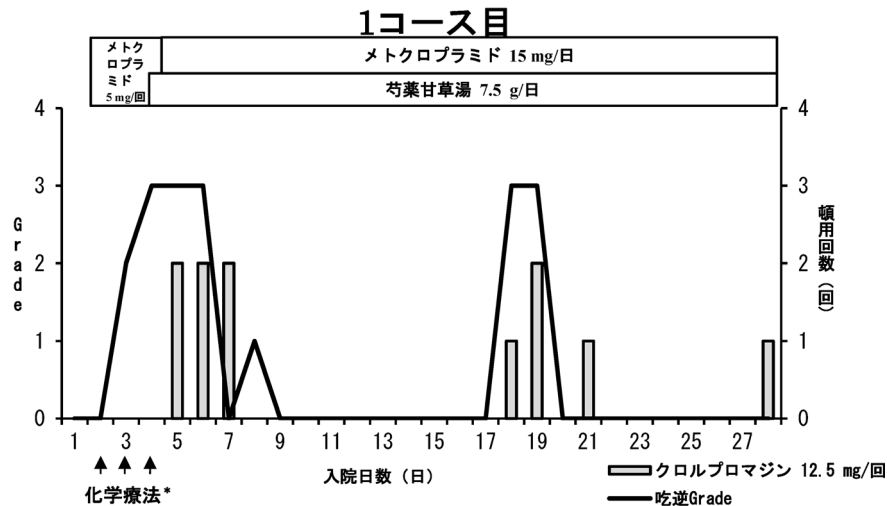


図1 1コース目の経過。* Day 1) 抗がん剤：アテゾリズマブ 1,200 mg + カルボプラチン 670 mg + エトボシド 180 mg, 支持療法：パロノセトロン注 0.75 mg + デキサメタゾン注 6.6 mg. Day 2, 3) 抗がん剤：エトボシド 180 mg, 支持療法：デキサメタゾン注 6.6 mg.

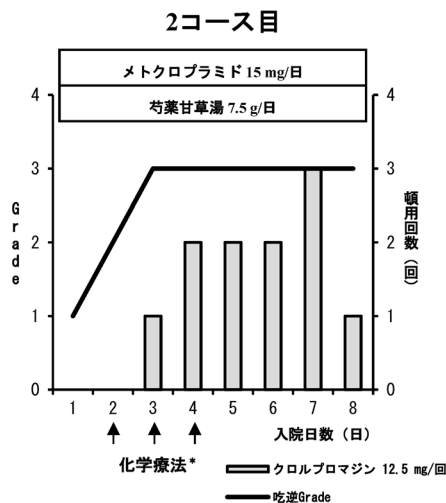


図2 2コース目の経過。* Day 1) 抗がん剤：アテゾリズマブ 1,200 mg + カルボプラチン 530 mg + エトボシド 140 mg, 支持療法：パロノセトロン注 0.75 mg + デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 125 mg. Day 2, 3) 抗がん剤：エトボシド 140 mg, 支持療法：デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 80 mg.

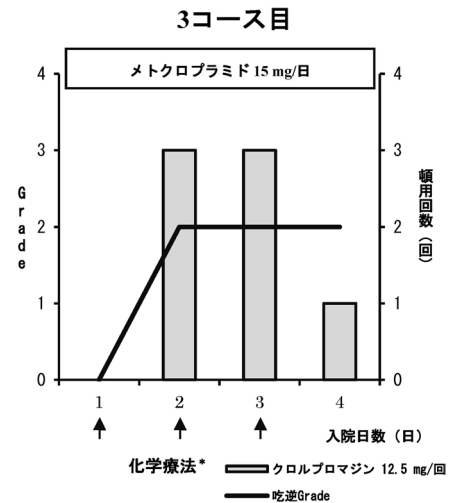


図3 3コース目の経過。* Day 1) 抗がん剤：アテゾリズマブ 1,200 mg + カルボプラチン 530 mg + エトボシド 140 mg, 支持療法：パロノセトロン注 0.75 mg + デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 125 mg. Day 2, 3) 抗がん剤：エトボシド 140 mg, 支持療法：デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 80 mg.

CTCAE v5.0 Grade 3 に該当した。1コース目にクロルプロマジンは計 11 回使用した。

化学療法 2, 3 コース目も吃逆は出現し患者の QOL は著しく低下していた。2, 3 コース目の経過を図 2, 3 に示す。2 コース目からは 1 コース目で悪心が強く出現したためアプレピタントが追加された。吃逆治療としてメトクロプラミドと芍薬甘草湯を 1 日 3 回定時内服し、追加でクロルプロマジンを 11 回使用した。3 コース目は肝機能障害の被疑薬となった芍薬甘草湯の定時内服は中止となり、メトクロプラミドのみを定時内服し、追加でクロルプロマ

ジンを 7 回使用した。追加で使用していたクロルプロマジンは吃逆に対して一時的な効果は得られるものの、眠気を伴うため日中には使用しづらい状況であった。

化学療法 4 コース目もメトクロプラミドを 1 日 3 回定時内服しており、追加でクロルプロマジンを内服する予定であった。化学療法 day 1 に緩和ケアチームとして介入し、吃逆のコントロールについて協議を行った。患者がクロルプロマジンでの眠気に対する不安を強く訴えており、現在オキシコドン徐放錠を内服中のため、添付文書の記載からプレガバリンでは相互作用により中枢神経抑制が増強さ

れ、眠気を引き起こす可能性が考えられたことより、プレガバリンではなくミロガバリンの処方緩和ケアチームから主治医に提案した。ミロガバリンが処方となり、患者には適用外使用であることを口頭で説明、同意を得たうえで、メトクロプラミド1日3回定時内服に加えて、ミロガバリンを開始することとなった。ミロガバリンの用法・用量についても緩和ケアチームで協議を行い、腎機能障害がない (Cockcroft-Gault creatinine clearance 112.7 mL/min) ことを確認のうえ、添付文書における末梢性神経障害性疼痛に対する初期用量である5 mg/回を頓用で開始することとした。4コース目の経過を図4に示す。化学療法 day 2 よりミロガバリン5 mg/回を開始した結果、すみやかに吃逆は消失した。ミロガバリンの効果は1回の内服で8~12時間程度持続した。ミロガバリン内服開始後は睡眠障害、摂食障害も起こらず化学療法 day 5 に退院した。4コース目のミロガバリン開始後のクロルプロマジン追加は1回のみであった。また、ミロガバリンではクロルプロマジンで問題となっていた眠気は起こらなかった。あわせて、ミロガバリン開始後に肝機能悪化もみられなかった。

考 察

吃逆は持続期間により、48時間以内に治まる吃逆発作、48時間~1カ月程度継続する持続性吃逆、1カ月以上継続する難治性吃逆に分類される¹⁵⁾。本症例では持続性吃逆に該当しており、睡眠障害と摂食障害を伴い患者のQOLは著しく低下していた。吃逆の原因としては抗がん剤と支持療法剤の影響が考えられたが、抗がん剤の中止は患者の治療機会を奪うことになり、支持療法剤の中止は抗がん剤

の継続を困難にさせる。吃逆に限らないが、がん治療に伴う副作用を適切にコントロールすることは患者の生命予後延長に繋がる。そのような副作用コントロールに対して薬剤師が担う役割は大きいと考えられる。

現在吃逆の薬物療法として保険適用されているのはクロルプロマジン⁷⁾のみであり、効果は認められるものの、副作用として眠気、血圧低下などが問題となる。その他メトクロプラミド、バクロフェン、芍薬甘草湯、柿蒂湯⁸⁻¹¹⁾なども使用されるが、がん化学療法に伴う吃逆においては抵抗性を示すことも少なくない。そのような薬剤抵抗性を示す持続性・難治性の吃逆に対してガバペンチンの有効性が報告されている¹²⁾。ガバペンチンの主要な作用機序は、シナプスの電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 2\delta$ サブユニットに特異的に結合し、神経細胞内へのカルシウムの流入を抑制することで痛みの神経伝達物質の放出を低下させる¹⁶⁾ことであるが、吃逆に対する詳しい作用機序は不明である。また、ガバペンチンの類似薬であるプレガバリンの有効性も報告されている^{13, 14)}。プレガバリンもガバペンチンと同様の作用機序であるが、ガバペンチンと比べ生物学的利用率が高く、より多く中枢神経系への取り込みが行われることで、低用量からの効果が期待できるとされている¹⁷⁾。

今回吃逆に奏効したミロガバリンも、ガバペンチン、プレガバリンと同様の作用機序を有する薬剤である。ミロガバリンとプレガバリンの副作用は類似しており、ミロガバリンの主な副作用は傾眠、浮動性めまい、体重増加であり、重大な副作用としてはめまい、傾眠、意識消失、肝機能障害などがある¹⁸⁾。加えてミロガバリンは、プレガバリンに比較して他剤との併用注意の記載が少ないことが挙げ

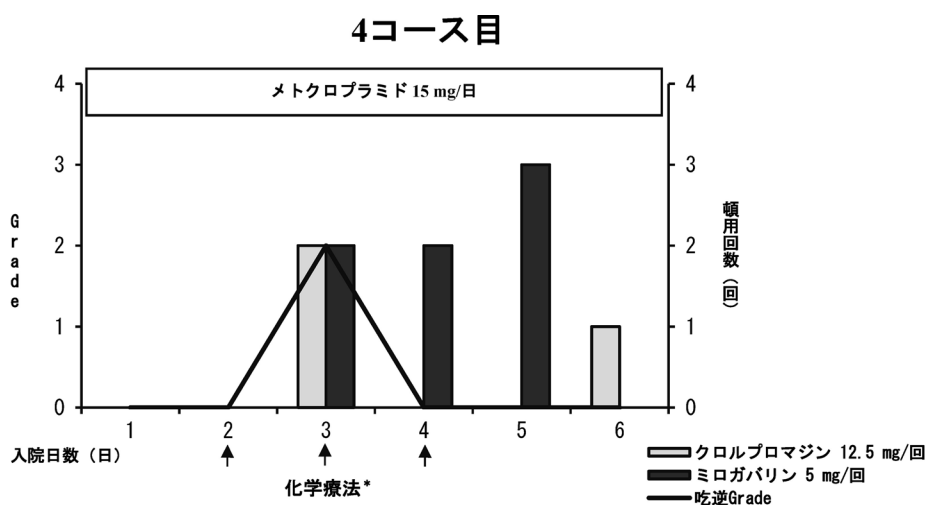


図4 4コース目の経過。* Day 1) 抗がん剤: アテゾリズマブ 1,200 mg + カルボプラチン 530 mg + エトポシド 140 mg, 支持療法: パロノセトロン注 0.75 mg + デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 125 mg。Day 2, 3) 抗がん剤: エトポシド 140 mg, 支持療法: デキサメタゾン注 6.6 mg + アプレピタントカプセル 80 mg。

られる。今回の症例では患者がクロルプロマジンの副作用である眠気に対して強い不安を訴えており、オキシコドンとプレガバリン併用による相加的中枢神経抑制作用増強での、眠気を避ける目的でミロガバリンを選択した。しかし、両剤の作用機序は同様であり、今後ミロガバリンの併用注意の記載にプレガバリンの記載が転記される可能性は十分に考えられる。

電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ サブユニットには4種のサブタイプが存在し、そのうち鎮痛効果発現には $\alpha 2\delta$ -1サブユニットへの結合が必要であり、 $\alpha 2\delta$ -2サブユニットへの結合は鎮痛効果発現に関与していないことが報告されている¹⁹⁾。また、*in vitro*でのヒト $\alpha 2\delta$ -1サブユニット、 $\alpha 2\delta$ -2サブユニットにおいて、ミロガバリンはプレガバリンと比較し、 $\alpha 2\delta$ -1サブユニットの解離速度が $\alpha 2\delta$ -2サブユニットよりも遅く、ラットを用いた中枢作用の評価ではミロガバリンの安全係数はプレガバリンよりも大きかったと報告されている²⁰⁾。以上より、ミロガバリンはプレガバリンと比較し、鎮痛効果持続時間が長く、中枢性の副作用が軽度であることが示唆される。

現状、吃逆に対するミロガバリンとプレガバリンの使い分けは明らかではないが、前述の基礎研究の結果と、本症例でのミロガバリン内服で効果が8～12時間と持続して得られ、かつ有害事象も生じなかった結果から、吃逆治療においてミロガバリンがプレガバリンよりも推奨される可能性がある。ただし、本邦における添付文書でのミロガバリンの適用は末梢性神経障害性疼痛であり、プレガバリンは神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛のため、現状どちらも吃逆に対する適用は有していない点に注意が必要である。

今回肺がん化学療法に伴う吃逆にミロガバリンが奏効した1例を経験した。患者のQOLを著しく低下させる他剤無効の持続性吃逆に対して、ミロガバリンは有用な薬剤の一つであることが示唆された。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 林 誠, 杉村勇人, 菅 幸生, 他. シスプラチン化学療法における吃逆の危険因子に関する検討. 医療薬 2009; 35: 89-95.
- 2) 浅野 肇, 渡辺瑞貴, 川口明範, 他. CDDP 化学療法に

- おける吃逆発現因子の探索と制吐療法の評価—クラスター分析を用いて—. 癌と化療 2013; 40: 1031-1036.
- 3) 小森桂子, 友井理恵子, 望月千枝, 他. アプレピタントの悪心・嘔吐に対する有効性と吃逆発現の検証. 医療薬 2011; 37: 713-720.
 - 4) 柴田和彦, 笠原寿郎, 藤村政樹. 肺癌化学療法における吃逆に関する検討. 肺癌 2000; 40: 33-37.
 - 5) Liaw CC, Wang CH, Chang HK, et al. Cisplatin-related hiccups: Male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. J. Pain Symptom Manage. 2005; 30: 359-366.
 - 6) Petroianu GA. Treatment of hiccup by vagal maneuvers. J. Hist. Neurosci. 2015; 24: 123-136.
 - 7) Friedgood CE and Ripstein CB. Chlorpromazine (Thorazine) in the treatment of intractable hiccups. J. Am. Med. Assoc. 1955; 157: 309-310.
 - 8) Wang T and Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: A multicentre, randomised, controlled pilot study. Intern. Med. J. 2014; 44: 1205-1209.
 - 9) Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, et al. Baclofen therapy for chronic hiccup. Eur. Respir. J. 1995; 8: 235-237.
 - 10) 大熊康裕, 多保悦夫, 湖城 均. 吃逆に対する芍薬甘草湯の効果. ペインクリニック 1994; 15: 771-772.
 - 11) Hosomi K, Kubo Y, Okuno A, et al. Clinical efficacy of shitei-decoction for hiccups. 医療薬 2005; 31: 228-232.
 - 12) Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: A 5-year experience. Clin. Neuropharmacol. 2010; 33: 179-180.
 - 13) 森川美羽, 石崎武志, 高野智早, 他. がん化学療法に伴う持続性吃逆にプレガバリンが奏効した2例. Palliat. Care Res. 2012; 7: 541-544.
 - 14) 中西京子, 杉山久美, 阿部泰之, 他. 肺癌化学療法中の持続性吃逆にプレガバリンが有効であった1例. 癌と化療 2017; 44: 63-65.
 - 15) Kolodzik PW and Eilers MA. Hiccups (singultus): Review and approach to management. Ann. Emerg. Med. 1991; 20: 565-573.
 - 16) Wang M, Offord J, Oxender DL, et al. Structural requirement of the calcium-channel subunit $\alpha 2\delta$ for gabapentin binding. Biochem. J. 1999; 342: 313-320.
 - 17) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin-calcium channel $\alpha 2\delta$ [cavalpha2-delta] ligands. Pain 2009; 142: 13-16.
 - 18) Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. J. Diabetes Invest. 2019; 10: 1299-1306.
 - 19) 土門有紀, 荒川尚久, 窪田一史, 他. 電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ -1サブユニットを介したミロガバリンの鎮痛作用— $\alpha 2\delta$ -1 (R217A) および $\alpha 2\delta$ -2 (R282A) 変異マウスを用いた検討—. 薬理と治療 2019; 47: 585-591.
 - 20) Domon Y, Arakawa N, Inoue T, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2018; 365: 573-582.

A Case Report of Successful Treatment with Mirogabalin for Lung Cancer Chemotherapy Induced Hiccups

Masashi TOYODA,^{*1} Hiroyuki JINNAI,^{*2} Chigusa WAKABAYASHI,^{*1}
Iori UEDA,^{*1} and Keiichi MATSUMOTO^{*1}

^{*1} Department of Pharmacy, Tobu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

5-14-1, Kameari, Katsushika-ku, Tokyo 125-8512, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, Ebara Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

4-5-10, Higashiyukigaya, Ota-ku, Tokyo 145-0065, Japan

Abstract: Persistent hiccups cause sleep and eating disorders and reduce patient's quality of life. Chlorpromazine and metoclopramide are used to treat hiccups, but they are not always effective. Gabapentin and pregabalin, along with other drugs, have been reported to be effective for treating refractory hiccups. We report on a case of use of a similar drug, mirogabalin, for the successful treatment of hiccups induced by lung cancer chemotherapy. Based on our results, we suggest that mirogabalin is a useful drug for the treatment of hiccups.

Key words: hiccups, mirogabalin, lung cancer chemotherapy