

[短 報]

オクトレオチドとノルアドレナリン投与による 徐脈が疑われた1例

牧浦 耕平 堀 智貴 尾崎 智規

吉岡奈津恵 生島 繁樹

奈良県立病院機構奈良県総合医療センター薬剤部

(2020年12月12日受理)

【要旨】 オクトレオチドには重大な副作用として徐脈があるが、臨床での報告は少ない。今回、イリノテカンによる下痢に対して使用したオクトレオチドで徐脈を経験した。オクトレオチド投与直後より心拍数が減少したが、オクトレオチドの中止だけでは改善せず、ノルアドレナリンの関与も疑われた。心拍数の最低値は40回/分であった。オクトレオチドとノルアドレナリンの併用には注意が必要である。

キーワード：オクトレオチド、徐脈、ノルアドレナリン

緒 言

オクトレオチド (OCT) は、成長ホルモン、ガストリン、インスリンなど種々のホルモン分泌抑制作用を有するソマトスタチンの生物学的活性を示すための4個のアミノ酸配列を含む8個のアミノ酸からなる環状合成ペプチドである¹⁾。保険承認初期の適応は消化管ホルモン産生腫瘍や先端巨大症などであるが、2010年4月に進行・再発がん患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善に対して適応が追加された。ガイドラインでも消化管閉塞に対しての使用が推奨されており²⁾、特に消化管閉塞を合併しやすい婦人科がんや消化器がんでは、臨床上的重要性の高い薬剤である。また、終末期がん患者の消化管出血による症状緩和にも有効性が報告されており³⁾、OCTは緩和ケア領域では重要なキードラッグである。OCTは重大な副作用として徐脈が添付文書に記載されているが、臨床での報告は少ない。特に緩和ケア領域では、Kubotaらが消化管閉塞に対して使用した報告⁴⁾のみであり、また、その詳細な報告はなされていない。今回我々は、イリノテカンで生じた下痢に対して使用したOCTにより誘発されたと疑われる徐脈を経験した。OCTは緩和ケアを行ううえで重要な薬剤であり、報告の少ない重大な副作用について情報を共有することは、極めて重要であると考えるので報告する。なお、OCTはGrade3以上の下痢や好中球減少性腸炎に対する投与が米国臨床腫瘍学会において推奨されている⁵⁾が、本邦において下痢に対する適応は有してい

ないので、使用する際には慎重に検討する必要がある。

倫理的配慮：本研究は、奈良県総合医療センター倫理委員会の承認を得て実施した(受付番号559)。患者データは個人情報保護に十分配慮して管理した。

症 例

40歳代、男性。

既往歴なし。

1. 入院までの経過

X年5月、ふらつきと食事摂取困難で緊急入院した。小細胞肺癌 Stage4、多発脳転移、右外耳道転移と診断され、全脳照射が開始された。嘔吐や頭痛で Performance Status (PS) が不良であり、シスプラチン、エトポシドの併用療法が開始された。4コース施行し、X年8月の画像検査で効果を認めていたが、X年10月に腫瘍増大が確認された。Refractory relapseと診断され、シスプラチン、イリノテカン併用療法を予定していたが、患者の強い希望があり、カルボプラチン、エトポシド、アテゾリズマブ併用療法が開始された。副作用なく4コース施行後、X+1年1月にアテゾリズマブ維持療法を開始した。また、X年12月には新規脳転移を認め、ガンマナイフ治療を施行している。X+1年2月に頸部リンパ節増大、右歯肉転移、脊椎転移を認め、放射線治療を開始した。アテゾリズマブ抵抗性と診断され、シスプラチン、イリノテカン併用療法施行目的に当院へ入院となった。入院時使用薬剤は、トラマドール 112.5 mg/day、アセトアミノフェン 975 mg/day、酸化マグネシウム 990 mg/day、イソソルビド 63 g/day (70%シロップとして 90 mL/day)、プレドニゾン 30 mg/day、ファモチジン 40 mg/day、院内製剤のインドメタシンスプレーであった。

問合先：牧浦耕平 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター薬剤部

〒630-8581 奈良市七条西町 2-897-5

E-mail : cristiano6onaldo@gmail.com

2. 入院後の経過

本稿では、当院に入院した日を Day0 とし、シスプラチン、イリノテカン併用療法が開始された日を Day1 とする。化学療法開始前の検査で uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 遺伝子多型は認められなかった。入院前より、右歯肉部、頸部リンパ節、胸椎 (T11) から腰椎 (L1) の転移部に対して放射線治療を継続中であった。右口内の放射線照射部に粘膜炎があり、口腔外科から院内製剤のインドメタシンスプレーが処方されていた。口腔清掃状態が不良のため、週に一度、口腔外科より口腔ケアが実施されていた。Day9, 好中球が $1,300/\text{mm}^3$ まで低下し、発熱はなかったがフィルグラスチム $75\mu\text{g}/\text{day}$ が開始となった。血小板は $79,000/\text{mm}^3$ まで低下した。Day10, 朝から水様便を 3 回認めた。ロペラミド錠 1mg が頓服で開始となった。Day11, ロペラミド $7\text{mg}/\text{day}$ 服用後も水様便が 7 回以上認められ、下痢は Grade3 へと増悪した。倦怠感著明であったが、発熱や血圧低下などは認められなかった。Day12, 早朝に病室で倒れているところを発見された。Japan Coma Scale (JCS) 200, 血圧低下, C-reactive protein (CRP) $30.9\text{mg}/\text{dL}$, 白血球数は $300/\text{mm}^3$ まで低下しており、下痢による脱水と敗血症によるショックと診断され、ノルアドレナリン (NA), メロペネム, バンコマイシンが開始となった。Day14, 収縮期血圧が 100mmHg まで改善し、意識レベルも回復したが、1 時間から 2 時間ごとに水様便が認められた。白血球 $500/\text{mm}^3$, 血小板 $20,000/\text{mm}^3$ と Grade4 の骨髄抑制が継続していた。Day15, 下痢が改善しないため OCT $300\mu\text{g}/\text{day}$ の持続皮下注を開始した。OCT 投与開始日 (Day15) の臨床検査値を表 1 に示す。OCT 開始翌日の Day16 より下痢の回数が減少し、下痢 Grade2 程度まで改善が認められた。しかし、Day17 に心拍数が 47 回/分まで減少していることに気づき、OCT による徐脈と考え、OCT は Day17

で中止となった。心拍数の経過について図 1 に示す。心拍数 50 回/分未満の徐脈はその後 Day20 まで認められたが、NA を終了した Day21 には改善した。徐脈が改善するまでの間に、失神や息切れなどの症状は確認されなかった。OCT 中止後はロペラミド錠 1mg の頓服を再開し、水様便は持続したものの排便回数は 4 回/day 前後でコントロール可能であった。Day21 には白血球も正常値まで回復した。血小板は輸血を行っても Grade4 が継続していたが Day27 には Grade2 まで改善した。抗生剤は Day31 に終了することができた。患者はその後抗がん剤化学療法を希望したが、脳転移増悪、がん性髄膜炎に進展し、Best Supportive Care (BSC) のため緩和ケア病棟へと転院した。

3. 徐脈の定義

本稿では Rubenstein 分類⁶⁾ に従い、心拍数 50 回/分未満を徐脈と定義する。

表 1 OCT 投与開始日 (Day15) の臨床検査値

白血球数 ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	5
好中球数 ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	4
ヘモグロビン (g/dL)	11.2
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	1.4
AST (U/L)	48
ALT (U/L)	35
総ビリルビン (mg/dL)	0.52
アルブミン (g/dL)	1.9
クレアチニン (mg/dL)	2.9
ナトリウム (mEq/L)	137
カリウム (mEq/L)	3.3
クロール (mEq/L)	101
カルシウム (mg/dL)	7.1
補正カルシウム (mg/dL)	9.2

AST: アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ,
ALT: アラニン-アミノトランスフェラーゼ。

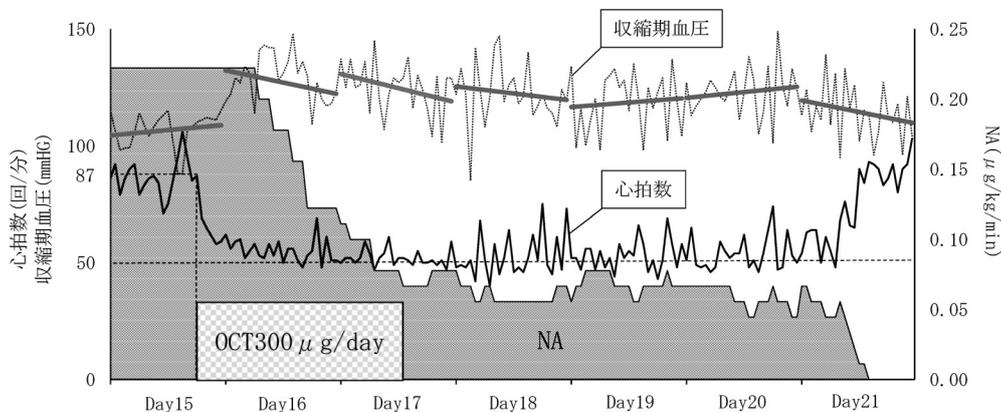


図 1 オクトレオチド (OCT) 投与日から徐脈離脱までの心拍数と収縮期血圧の推移、収縮期血圧の 1 日ごとの近似曲線 (線形)。心拍数と収縮期血圧は 1 時間に 1 回計測している。また、ノルアドレナリン (NA) の投与量の推移も示した。OCT 開始前の心拍数は 87 回/分であった。

考 察

OCTによって徐脈が誘発されるメカニズムは解明されていないが、ソマトスタチンは心臓に対して負の変力性、変時性を示すことが報告されており⁷⁾、OCTの副作用として、徐脈以外にも心ブロックや心静止が報告されている^{8,9)}。しかし、OCTにおける徐脈の報告は少なく、OCTによる徐脈の詳細は明らかにされていない。下痢に対して使用したOCTによって徐脈を誘発した症例は、本稿以外では報告されていない。また、本症例では徐脈を誘発する可能性のあるNAとOCTを併用しているが、NAとOCTを併用することで徐脈が誘発された報告もないと思われる。

OCTは投与直後に重篤な徐脈を起こすことがあると、インタビューフォーム (IF) に記載されている¹⁾が、本症例でもOCT投与直後から明らかに心拍数が減少しており、投与開始翌日には90回/分前後あった心拍数が50回/分未満にまで減少した。IFに記載があるとおり、OCTは投与直後から徐脈に注意する必要がある。また、消化管閉塞にOCTを300 μ g/dayで使用した例では、投与開始後12日経ってから徐脈が出現したことも報告されており⁴⁾、OCTの投与開始直後のみでなくOCTを投与している間は常に徐脈に注意する必要があると考えられる。消化管閉塞に対するOCTの投与量は一般的に300 μ g/dayであるが、Bensonらは下痢に対するOCTの投与開始量を300～450 μ g/day、症状に応じて1,500 μ g/dayまで増量することを推奨している⁵⁾。OCTの投与量が多いほど、徐脈を誘発しやすいというエビデンスはないが、OCTによる心静止の報告例⁹⁾でのOCTの投与量は1,200 μ g/dayと高用量であった。また、ソマトスタチンは用量依存的に心拍数を減少させる¹⁰⁾との報告もあり、OCTを高用量で用いる場合はより徐脈に注意する必要があるかもしれない。

OCTのIFでは、徐脈が起きた場合に β 遮断剤など徐脈作用を有する薬剤を併用していれば、用量を調節するようにとの記載がある¹⁾。本症例では β 遮断剤などは併用していなかったが、敗血症性ショックを合併していたためにNAを併用していた。NAは強力な α_1 受容体刺激作用と弱い β_1 受容体刺激作用を有しており、血圧上昇、心拍出量増加をきたすが、反射性の心拍数減少が起こる¹¹⁾。図1に示すとおり、Day15のOCT開始前後に収縮期血圧が上昇しており、相関的に心拍数も減少している。OCTとNAの併用により、相加作用的に徐脈が出現した可能性も考えられる。また本症例では、OCTを中止したあとも徐脈が継続しており、心拍数の最低値はOCT中止後のDay18に記録した40回/分であった。さらに、Day21のNA中止とともに心拍数が上昇しており、OCTが徐脈を誘発した

可能性は高いと思われるが、NAも徐脈の誘発と遷延に影響した可能性が十分に考えられる。収縮期血圧の近似曲線(線形)もOCT中止後のDay19とDay20で上昇傾向を示し、NAを中止したDay21には減少傾向を示しており、NAの関与を示唆している。本来なら、徐脈が出現した時点でOCTと共にNAも減量や中止を考慮すべきであったが、当初はNAによる徐脈の可能性を考慮しておらず、対応することができなかった。イリノテカン(重症の腸粘膜傷害性の下痢では、コレラ様となり脱水が著明となる。白血球減少時と重なると腸管を感染源とする敗血症にも進展する¹²⁾)のため、本症例のようにショックに進展するとNAとOCTを併用するケースが想定される。併用時には徐脈に注意するとともに、併用する機会を減らすために、下痢が重症となる前にOCTなどにより下痢を管理する必要があると考える。Kubotaらは、OCTを中止したかどうかは述べていないが、アトロピンの投与だけでは徐脈が再発するため、1-イソプレナリンの投与が必要だった⁴⁾と報告している。1-イソプレナリンはNAとは併用禁忌であるため、NAを併用している場合に薬物治療を行う場合は注意する必要がある。Day15におけるNAと高カロリー輸液以外の併用薬は、フィルグラスチム75 μ g/day、ファモチジン10mg/day、メロペネム2g/day、バンコマイシン875mg/day、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル200mg/dayであった。内服薬はDay12からすべて中止されていた。ファモチジンとヒドロコルチゾンコハク酸エステルで添付文書に徐脈が記載されているが、頻度が不明であり、また徐脈から回復後もこの2剤は継続使用していたことから、本症例で徐脈を誘発した可能性は低いと思われる。しかし、ファモチジンには重大な副作用としてQT延長症候群(LQTS)が報告されており¹³⁾、LQTSの原因として、薬物以外に徐脈や低カリウム(K)血症が挙げられている¹⁴⁾。表1に示すとおり、本症例は低K血症であり、徐脈も出現していることから、ファモチジンの併用によりLQTSを引き起こす可能性を考慮すべきであったが、心電図の測定は行っていなかった。徐脈はLQTSの原因の一つであり、徐脈が出現した場合には、QTを延長する併用薬や電解質などにも注意すべきである。

表1にDay15のOCT投与開始日の臨床検査値を示したが、高K血症などはみられず、刺激伝導系に影響を与えて徐脈を引き起こしたとは考えにくい。

イリノテカンの下痢に対して使用したOCTにより誘発されたと疑われる徐脈について報告した。OCTの安全使用は薬剤師にとって重要な責務であり、特に緩和ケアに携わる薬剤師ではOCTに関わる機会が多いと思われる。OCTは投与開始直後から常に徐脈に注意する必要がある。NAなど徐脈を引き起こす可能性のある薬剤との併用にも注意を払う必要がある。

本報告の限界として、1症例の報告であるため、OCTとNAのどちらが徐脈の主原因であったかは不明である。今後、さらに症例を蓄積し、因果関係を明らかにする必要があると思われる。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) ノバルティスファーマ. サンドスタチン皮下注用インタビューフォーム (2020年8月改訂, 第9版).
- 2) 日本緩和医療学会編. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン. 2版. 2017; 金原出版. 東京.
- 3) 工藤尚子, 前田隆司, 鈴木 梢, 他. 終末期がん患者における消化管出血において, オクトレオチド投与が症状緩和に有効であったと考えられた4症例. *Palliat. Care Res.* 2014; 9: 523-527.
- 4) Kubota K, Hasumi Y, Numata A, et al. Octreotide acetate administration for malignant bowel obstruction induces severe bradycardia in patients with terminal stage cancer: Two case reports. *J. Palliat. Med.* 2013; 16: 596-597.
- 5) Benson 3rd AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2918-2926.
- 6) Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; 46: 5-13.
- 7) Day SM, Gu J, Polak JM, et al. Somatostatin in the human heart and comparison with guinea pig and rat heart. *Br. Heart J.* 1985; 53: 153-157.
- 8) Dilger JA, Rho EH, Que FG, et al. Octreotide-induced bradycardia and heart block during surgical resection of a carcinoid tumor. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 318-320.
- 9) Yuhico LS, Gundu V, and Lenox R. Octreotide-induced asystolic events in an intensive care unit patient with gastrointestinal bleeding. *Heart Lung.* 2012; 41: e18-20.
- 10) Gaudin C, Moreau R, Champigneulle B, et al. Short-term cardiovascular effects of somatostatin in patients with cirrhosis. *Liver* 1995; 15: 236-241.
- 11) アルフレッサ ファーマ. ノルアドリナリン注インタビューフォーム (2019年3月作成, 第1版).
- 12) 小林国彦. 下痢対策. *癌と化療* 2003; 30: 765-771.
- 13) Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, et al. Famotidine and long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1325-1327.
- 14) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本不整脈心電学会編. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_h.pdf (cited November 25, 2020).

Octreotide and Noradrenaline-induced Bradycardia: A Case Report

Kohei MAKIURA, Tomoki HORI, Tomonori OZAKI,
Natsue YOSHIOKA, and Shigeki IKUSHIMA

Department of Pharmacy, Nara Prefecture General Medical Center,
2-897-5, Shichijonishi-machi, Nara 630-8581, Japan

Abstract: Octreotide-induced bradycardia is a serious adverse effect, although there are few clinical reports. In this case, the patient experienced bradycardia with octreotide used to treat irinotecan-induced diarrhea. The patient's heart rate decreased immediately after octreotide administration but did not improve following the discontinuation of octreotide. Therefore, the involvement of noradrenaline was suspected. The lowest heart rate was 40 beats per minute. Therefore, care should be taken during the simultaneous administration of octreotide and noradrenaline.

Key words: octreotide, bradycardia, noradrenaline