

[短 報]

難治性化学療法誘発性悪心に対しオランザピンから ミルタザピンへの変更が著効した2例

今城 宏文 古川 卓也 久保田 豊
深沢 健一 斉藤 和彦

長野市民病院薬剤部

(2015年7月21日受理)

【要旨】 がん化学療法誘発性悪心・嘔吐 (CINV) は患者の QOL を低下させる症状の一つである。難治性 CINV に対するオランザピン (OLZ) の有効性が報告されている。しかし、糖尿病患者や OLZ の有害事象により投与できない症例を経験する。今回、OLZ からミルタザピン (MIR) への変更で悪心が改善した症例 (44 歳、女性、卵巣癌; 50 歳、男性、食道癌) を経験した。CINV に対して MIR は、有効な選択肢の一つである。

キーワード: ミルタザピン, CINV, 制吐薬

緒 言

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン (以下, 5-HT) 作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA) とよばれるミルタザピン (以下, MIR) は, シナプス前部の α_2 アドレナリン自己受容体およびヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し, 中枢のセロトニンとノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強することで抗うつ作用を示す薬剤である¹⁾。また, 5-HT₂ および 5-HT₃ 受容体阻害作用やヒスタミン (以下, H₁) 受容体阻害作用を有することから, うつ病患者のみならず, 進行がん患者やがん化学療法中の患者に対する, 悪心や食欲不振の改善効果の報告がある²⁻⁷⁾。しかし, 難治性がん化学療法誘発性悪心・嘔吐 (以下, CINV) に対する報告は, われわれが調べたかぎりでは, 認められない。

今回, 難治性がん化学療法誘発性悪心に対し, オランザピン (以下, OLZ) から MIR への変更により悪心が改善した症例を経験したので報告する。

症 例 1

患者: 44 歳, 女性。

現病歴 (図 1): 卵巣癌 Stage IIIb (TNM 分類) に対して術前化学療法としてカルボプラチン (CBDCA) + パクリタキセル (PTX) 療法 (以下, TC 療法) を 2 クール施行し, 腹式単純子宮全摘出術, 両側卵巣切除術を行った。術後補助化学療法として, 術前化学療法と同じレジメンを開始した。術前化学療法施行時, 悪心に対し制吐薬と

してアプレピタント (以下, APR), グラニセトロン (以下, GRA), デキサメタゾン (以下, DEX), OLZ を併用し, 悪心のコントロールが可能であったため, 術後化学療

1 クール目	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4
悪心 Grade	3				
	2				
	1				
OLZ 2.5mg					
DEX		16.5mg	6.6mg	6.6mg	
GRA 1mg					
APR		125mg	80mg	80mg	
CDDP 90mg					
CPA 1100mg					

2 クール目	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4
悪心 Grade	3				
	2				
	1				
OLZ 2.5mg					
DEX		16.5mg	6.6mg+	6.6mg	
GRA 1mg			6.6mg		
APR		125mg	80mg	80mg	
CDDP 90mg					
CPA 1100mg					

3 クール目	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4
悪心 Grade	3				
	2				
	1				
MIR 7.5mg					
DEX		16.5mg	6.6mg+	6.6mg	
GRA 1mg			6.6mg		
APR		125mg	80mg	80mg	
CDDP 90mg					
CPA 1100mg					

図 1 症例 1 の 1~3 クール目の経過と悪心 Grade. OLZ: オランザピン, MIR: ミルタザピン, DEX: デキサメタゾン, GRA: グラニセトロン, APR: アプレピタント, CDDP: シスプラチン, CPA: シクロホスファミド。

問合せ: 今城宏文 〒248-0027 鎌倉市笛田 4-25-2
アスクレピオン鎌倉 B-1 ドクターゴン鎌倉診療所
E-mail: imajo@drgon.net

法においても同様の制吐薬を使用した。TC療法2クール施行後、肝機能障害が認められ、シスプラチン（以下、CDDP）+シクロホスファミド（CPA）療法（以下、CP療法）に変更となった。

CP療法1クール目施行時、悪心の出現が懸念されるため、制吐薬はTC療法施行時と同様にAPR+GRA+DEX+OLZの4剤併用療法を行った。CP療法1クール施行後も肝機能障害が認められたため、CP療法2クール目はOLZを中止し、制吐薬をAPR+GRA+DEXの3剤併用療法としてがん化学療法を施行した。2クール目施行後、肝機能障害の出現は認められなかったが、悪心Grade2が出現した。

経過：CP療法3クール目施行前、薬剤師の問診時に悪心に対する苦痛と不安の訴えがあった。そこで、OLZ 2.5mg/日の代替としてMIR 7.5mg/日を提案し、投与開始となった。

MIR投与の結果、悪心の出現は認められなかった。また、MIR投与による有害事象としては傾眠Grade1のみであった。術後補助化学療法は予定どおり、CP療法3クールで終了となった。

症例2

患者：50歳、男性。

現病歴（図2）：食道癌StageⅢb（TNM分類）に対して、術後補助化学療法5-フルオロウラシル（以下、5-FU）+CDDP療法（FP療法）が選択された。1クール目に悪心Grade3が出現したため、2クール目よりFP療法薬剤が減量された。2クール終了後、多発性肝転移が認められ、ドセタキセル（DOC）+5-FU+CDDP療法（以下、DCF療法）に変更となった。DCF療法2クール目までは制吐薬としてAPR+パロノセトロン（以下、PALO）+DEXの3剤併用療法を行っていたが、悪心Grade2が認められた。DCF療法3クール目、Day2よりOLZ 5mg/日が追加となった。Day5より、傾眠のためOLZ 2.5mg/日へ減量となった。OLZ導入後も悪心Grade2は継続していた。

経過：DCF療法4クール目施行。制吐薬はOLZ+APR+PALO+DEXの4剤併用療法を行った。血糖値の上昇（入院前採血で血糖値213mg/dl）が認められたため、Day2よりOLZ 2.5mg/日をMIR 7.5mg/日に変更することを提案した。MIR変更による悪心、高血糖は認められなかった。また、MIR投与による有害事象は出現しなかった。その後、多発性肝転移の増悪を認め、DCF療法は終了となった。

考 察

化学療法誘発性悪心・嘔吐（以下、CINV）は、患者が

1クール目	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
悪心 Grade	3						
	2						
	1						
metoclopramide				15mg	15mg	15mg	15mg
DEX	9.9mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg		
PALO 0.75mg							
APR	125mg	80mg	80mg				
DOC 55mg							
CDDP 140mg							
5-FU 1400mg							

2クール目	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
悪心 Grade	3						
	2						
	1						
metoclopramide	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg
DEX	9.9mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg		
PALO 0.75mg							
APR	125mg	80mg	80mg				
DOC 55mg							
CDDP 140mg							
5-FU 1400mg							

3クール目	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
悪心 Grade	3						
	2						
	1						
metoclopramide	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg
OLZ		5mg	5mg	5mg	2.5mg	2.5mg	2.5mg
DEX	9.9mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg		
PALO 0.75mg							
APR	125mg	80mg	80mg				
DOC 55mg							
CDDP 140mg							
5-FU 1400mg							

4クール目	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
悪心 Grade	3						
	2						
	1						
metoclopramide	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg
OLZ 2.5mg							
MIR 7.5mg							
DEX	9.9mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg	6.6mg		
PALO 0.75mg							
APR	125mg	80mg	80mg				
DOC 55mg							
CDDP 140mg							
5-FU 1400mg							

図2 症例2の1～4クール目の経過と悪心Grade。OLZ：オランザピン、MIR：ミルタザピン、DEX：デキサメタゾン、PALO：パロノセトロン、APR：アプレピタント、DOC：ドセタキセル、CDDP：シスプラチン、5-FU：5-フルオロウラシル。

苦痛を感じる有害事象であり、化学療法の継続やQOLに影響を及ぼす可能性がある。近年、CINVに対するガイドラインの構築や新規制吐薬である、PALOやAPRの登場により、CINVのコントロールは良好になってきた。しかし、ガイドラインに準じた制吐療法や、新規制吐薬の使用でもコントロール不良な難治性CINVを認める症例をしばしば経験する。5-HT₃受容体阻害作用やH₁受容体阻害作用、ドパミン受容体阻害作用、アドレナリン受容体阻害

作用, ムスカリン受容体阻害作用を有するOLZは, National comprehensive cancer network (NCCN) ガイドラインにも記載されるようにCINVに対して有効な薬剤の一つであり⁸⁾, 本邦においては適応外使用であるが, その有効性が報告されている^{9,10)}. しかし, OLZには血糖上昇の有害事象があるため, 糖尿病患者への投与が禁忌となっていることや, OLZの有害事象により投与ができない患者も少なくない.

特に高度, 中等度催吐性リスクのある抗がん剤では, CINVの予防としてDEXの投与は必須であり, DEXによる血糖値の上昇の報告¹¹⁾もあることから, OLZの併用には注意が必要である.

一方, MIRも, 多元受容体標的化抗精神病薬(MARTA)であるOLZ同様, 複数の受容体に対して作用を示す¹²⁾.

MIRには, 5-HT₃受容体阻害作用やH₁受容体阻害作用, 5-HT₂受容体および5-HT₃受容体阻害を介した抗不安作用と抗うつ作用があり, CINVに対する効果が期待されている.

文献報告では, 柴原らは, 化学療法患者で悪心, 食欲不振の改善効果を認めた症例²⁻⁴⁾を, Kimらは, 化学療法と進行がん患者の悪心に対するMIRの効果を経験している⁵⁾.

MIRは, 血糖上昇の有害事象は少なく, OLZのように糖尿病患者には禁忌となっていない. そのため, 化学療法中の悪心, 嘔吐に対してOLZ使用困難な患者における代替薬として, 検討の余地があると考えられる.

うつ症状に対する本邦でのMIRの投与量は, 「成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし, 15~30mgを1日1回就寝前に経口投与する」とされており, Kimらの報告⁵⁾でも初期投与量はMIR 15mg/日とされている. しかしながら, 当院での緩和領域の使用経験から, 15mg/日ではしばしば強い眠気を経験すること, 柴原らの報告^{2-4, 6)}では低用量での悪心, 食欲改善効果を認めていることから, 今回の症例ではMIRの投与量については初回量を7.5mg/日とした.

MIR投与提案の理由として, 症例1では, OLZの代替薬としてMIRのほか, D₂受容体阻害薬も選択肢となりうる.

メトクロプラミドは, 悪心出現時の救済治療として指示されていたため, OLZの有する5-HT₃受容体阻害作用, H₁受容体阻害作用を併せ持つMIRを提案した.

症例2では, OLZの代替薬としてMIRのほか, D₂受容体阻害薬, ベンゾジアゼピン系抗不安薬やフェノチアジン系抗ヒスタミン薬が選択肢となる. 今回, メトクロプラミド, エチゾラムが併用されていたこと, フェノチアジン系抗ヒスタミン薬は選択肢となりうるが, MIRもH₁受容体阻害作用を併せ持つことよりMIRを提案した.

MIRへの変更が著効した理由としては, 症例1では, OLZは有効であったが, 肝機能障害にて使用できなかったため, OLZの作用機序と同様にMIRの5-HT₃受容体阻害作用, H₁受容体阻害作用が有効であったことが考えられる. また, 症例2では, OLZはAUCに性差があり, 男性では低いため, MIR 7.5mgとOLZ 2.5mgの投与量に対する受容体への親和性の差が考えられる. しかし, 症例1では2日目のDEXの投与量に変化していることや, 症例2ではDay 1にOLZを投与していること, 2症例とも1コースのみの結果であることも考慮しなければならない.

MIRの有害事象は症例1の傾眠Grade 1のみであった. MIR投与初期には傾眠の有害事象が出現する可能性があるため, 注意が必要である. また, 肝機能障害や軽躁, 躁病などの精神症状の変化にも注意深い観察が必要である.

今回の症例のように, 難治性CINVに対してOLZの有害事象のために使用が困難な症例や, 糖尿病患者では, MIRの投与は有効な手段の一つであると考えられる.

しかし, 今回の報告における問題点として, 悪心の評価が, 急性期と遅発期とに分けて行われていないこと, 客観的な評価のみであること, 患者側の主観的な評価が行われていないことが挙げられる.

今後, これらの点を踏まえ, 症例を蓄積し, 対象患者, 投与量, 安全性について検討が必要と考える.

利益相反 (COI): なし.

文 献

- 1) Meiji Seika ファルマ(株). リフレックス[®]錠 15mg 医薬品インタビューフォーム. 2014.
- 2) 柴原弘明, 伊藤隆徳, 植松夏子, 他. S-1療法中の嘔気と食欲低下に対し低用量Mirtazapineで著効が得られた1例. 癌と化療 2012; 39: 143-145.
- 3) 柴原弘明, 戸倉由美子, 伊勢呂哲也, 他. スニチニブとオキシコドンによる難治性嘔気・嘔吐にミルタザピンが著効した1例. Palliat. Care Res. 2012; 7(1): 514-517.
- 4) 柴原弘明, 植松夏子, 今井絵理, 他. 緩和ケア領域での消化器症状に対する低用量ミルタザピンの効果—50例の後ろ向き検討—. 癌と化療 2014; 41: 329-333.
- 5) Kim Sung-Wan, Shin Il-Seon, Kim Jae-Min, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. Psychiatry Clin. Neurosci. 2008; 62: 75-83.
- 6) 柴原弘明, 村瀬陽介, 植松夏子, 他. 原発性肝細胞癌患者にみられた嘔気に対して低用量ミルタザピンが著効した1例. 日農村医会誌 2011; 60: 109-113.
- 7) Diane S Thompson. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. Psychosomatics 2000; 41: 356-359.
- 8) National comprehensive cancer network (NCCN). Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN guide-lines[®]), Antiemesis Ver2. 2014.
- 9) 中村博子, 伊勢雄也, 片山志郎. がん治療と緩和ケア (3) がん患者の食欲不振におけるオランザピンの効果. 日医大

- 医会誌 2012; 8: 195-198.
- 10) 阪田安彦, 開 浩一, 植竹宣江, 他. 化学療法による悪心・嘔吐に対するオランザピンの効果. 医療薬 2010; 36: 717-722.
- 11) 斉藤麻美, 伊達祐子, 江頭伸昭, 他. がん化学療法で使用するデキサメタゾンの糖尿病合併がん患者の血糖値に及ぼす影響. 日病薬師会誌 2011; 47: 1261-1264.
- 12) de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 19-25.

Two Cases of Intractable Chemotherapy-induced Nausea Successfully Treated with a Switch from Olanzapine to Mirtazapine

Hirofumi IMAJO, Takuya FURUKAWA, Yutaka KUBOTA,
Kenichi FUKASAWA, and Kazuhiko SAITO

Department of Pharmacy, Nagano Municipal Hospital,
1333-1, Tomitake, Nagano 381-8551, Japan

Abstract: Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are symptoms that decrease the quality of life of patients. The efficacy of olanzapine (OLZ) for treating intractable CINV has been established. However, in some cases, OLZ cannot be administered owing to diabetic mellitus or adverse events of OLZ. We report 2 cases of nausea in a 44-year-old woman with ovarian cancer and a 50-year-old man with esophageal cancer. Both cases showed an improvement after a switch from OLZ to mirtazapine. Our findings show that mirtazapine is an effective option for treating CINV.

Key words: CINV, olanzapine (OLZ), mirtazapine