

[短 報]

Sulfamethoxazole-Trimethoprim の投与方法変更により 難治性悪心が緩和した 1 例

淡路 建作 高瀬 久光

日本医科大学多摩永山病院薬剤部

(2017 年 7 月 12 日受理)

【要旨】 Temozolomide の副作用である悪心の予防目的で、5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与が推奨されるが、Radiation Therapy との併用療法においては不十分との報告がある。今回、難治性の悪心発生後、Prednisolone 投与も一過性の症状緩和しか得られず、併用薬の Sulfamethoxazole-Trimethoprim の投与方法変更後に改善を認めた症例について報告する。併用療法に対する制吐剤の追加および抗悪性腫瘍剤以外の併用薬の悪心への寄与を検討する必要性を考えた。

キーワード：5-HT₃ 受容体拮抗薬、難治性悪心、Sulfamethoxazole-Trimethoprim

緒 言

神経膠腫は成人の脳腫瘍の中で約 30% と占める割合が最も多い¹⁾。その部位はグリアとよばれる脳細胞において神経膠腫が発生し、脳腫瘍による随伴症状に頭痛、痙攣、悪心・嘔吐などがみられる¹⁾。治療法としては、開頭腫瘍摘出術などの外科的治療²⁾・Radiation Therapy³⁾ (以下、RT)・Temozolomide (以下、TMZ) による抗がん剤治療^{4,5)}が挙げられる。

本症例で行われた TMZ・RT 併用療法は、World Health Organization 分類でがん悪性度が high grade (grade III-IV) の神経膠腫に対する標準的な治療である^{4,5)}。治療上、代表的な副作用として Pneumocystis Pneumonia (以下、PCP) や悪心・嘔吐が挙げられる⁴⁻⁸⁾。

PCP に関しては、リンパ球数が 500 cells/ μ l 未満の際、予防のために Sulfamethoxazole-Trimethoprim (以下、ST) 合剤の投与が推奨されている⁷⁾。Centers for Disease Control and Prevention (CDC: 米疾患対策センター) では、PCP が 1 回 1g を 1 日 2 回連日投与を推奨している⁹⁾。ただ、PCP 予防に対しては隔日投与での適応もあり⁸⁾、予防効果としては連日投与と同様に十分期待できる手法である¹⁰⁾。

悪心に関しては、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) で、TMZ は経口抗がん剤の催吐性リスク分類では中等度リスクに位置している。この抗がん剤の悪心に対しては、抗がん剤服用前に 5-HT₃ 受容体拮抗薬の予防的投与が推奨されている¹¹⁾。加えて、RT による悪心

に対し Prednisolone (以下、PSL) や Dexamethasone (以下、DEX) を使用することがある^{12,13)}。しかしながら、現状では 5-HT₃ 受容体拮抗薬のほか、他剤の制吐剤を予防的に併用しても、悪心改善に至らなかったとの報告がある⁴⁾。

今回、われわれは同様の難治性悪心に対して、抗悪性腫瘍剤と併用している内服薬の投与方法を変更することにより、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

10 代男性。

体重・身長・体表面積：45.3kg・164.2cm・1.47m² (Dubois 式)。

2. アレルギー歴・副作用歴

特になし。

3. 介入前薬歴

入院 30 日前より、Sertraline Hydrochloride 25mg を 1 日 1 回朝食後に投与した。

4. 現病歴

X 年に頭痛・吐き気症状出現。日本医科大学多摩永山病院脳神経外科の検査で、両側基底核にびまん性に広がる腫瘍が認められた。腫瘍による水頭症を発症しており、腫瘍摘出を施行している。X + 6 年経った 4 カ月前より、左視床三角部に造影される腫瘍が出現した。MR スペクトロ

スコピーなどの結果から悪性神経膠腫と診断され、TMZ (75 mg/m²・42日間服用)・RT (頭部照射野 60 Gy/30 Fr, 土日施行なし) 導入目的で入院となった。化学療法起因の悪心は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 に準拠して grading を行った (表 1)。

5. 入院後経過

Day 1 から RT を施行し、Day 3 より TMZ 120 mg 1 日 1 回朝食前の内服開始となった。レジメンにしたがい Ramosetron 0.1 mg は Day 3 から 1 日 1 回朝食前に服用していた。Ramosetron の保険適応は 1 クールに 5 日間以内¹⁴⁾ と限定されており、悪心も表出なく Day 7 で終了となった。

Day 8 の夜より grade 1 の悪心出現。医師の指示で翌日の朝食前に Domperidone 30 mg 坐剤を使用した。grade 3 の悪心が出現した。朝食後に 2 回嘔吐した。昼食後に坐剤を追加使用するが、効果なく 20 分後に嘔吐した。その後数時間にわたり、grade 3 の悪心が持続した。われわれはこの状況に対し、Day 9 より Granisetron を提案した。また、採血検査より、リンパ球数が 478 cells/ μ l (表 2) であったため、ST 顆粒 1 回 1 g が 1 日 2 回連日投与開始となった。

悪心・嘔吐は徐々に改善傾向にあったが、Day 11 に患者より再び悪心の訴えがあった。悪心が改善されていないことを受け、1 日 1 回朝食前に PSL 5 mg も併用開始となった。患者より悪心は落ち着いたとの報告を受けたが、

Day 15 に、ST 顆粒を内服後に悪心が増強するとの訴えがあった。患者の ST 顆粒による悪心の訴えにより、連日投与から隔日投与へ変更依頼の薬剤師介入を行った。PSL に関してはリンパ球数が低いため、感染リスク増加を考慮し、増量は行わなかった。翌日より、食事形態が一般食から全粥食に変更となった。患者との話し合いの結果から、その後は薬剤変更を行わず、主治医とともに経過観察した。結果、悪心は grade 1~2 を経過した (図 1)。

入院期間中の検査値推移を表 2 に示した。栄養状態の指標となる Total Protein および Albumin ではおのおの Day 1 に 6.6 g/dl, 4.4 g/dl に対し、退院間近の Day 37 においても 6.1 g/dl, 4.2 g/dl と横ばいで推移した。入院期間中の電解質および肝機能や腎機能も、正常範囲内であった。血算値は、白血球数および好中球数が入院期間中 10,400 および 9,235 cells/ μ l 以上高くなることはなかった。赤血球数および Hemoglobin も正常範囲内であった。この状況下で、口唇ヘルペス発症以外に咳や発熱などの感染症状の発現は認めなかった。

考 察

悪心は TMZ・RT 併用療法に対して Domperidone 投与も継続し、加えて Granisetron 内服開始後も症状が寛解していないことから、5-HT₃ 受容体拮抗薬難治性悪心と考えられた。Domperidone の脳内への移行性は血漿中の 1/5 程度¹⁵⁾ であるため、中枢性による悪心の可能性が高かった。TMZ・RT 併用療法による悪心は遅発性に起こりやす

表 1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4 (悪心)

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分：経管栄養/TPN/入院を要する	—

表 2 入院から退院までの主な検査値推移

Day	1	9	18	25	32
WBC (cells/ μ l)	6,500	10,400	4,100	3,900	4,000
Neutrophil (%)		88.8	61.2	58.2	73.3
Lymphocyte (%)		4.6	17.9	28.2	13.2
RBC ($\times 10^4$ cells/ μ l)	500	540	521	496	482
Hb (g/dl)	14.2	15.5	14.6	14.0	13.7
AST (U/l)	19	22	21	21	22
ALT (U/l)	27	36	35	34	37
Scr (mg/dl)	0.7	0.7	0.9	0.9	0.8
Na (mEq/l)	140	141	144	144	142
K (mEq/l)	4.4	4.1	3.8	4.2	3.9
Cl (mEq/l)	104	102	105	108	105
TP (g/dl)	6.6	6.8	6.3	5.7	6.1
ALB (g/dl)	4.4	4.6	4.2	4.0	4.2

Aspartate Amino Transferase (AST), Alanine Amino Transferase (ALT), Blood Urea Nitrogen (BUN), Serum Creatinine (Scr), Red Blood Cell (RBC), Hemoglobin (Hb), White Blood Cell (WBC), Total Protein (TP) and Albumin (Alb) were within normal level.

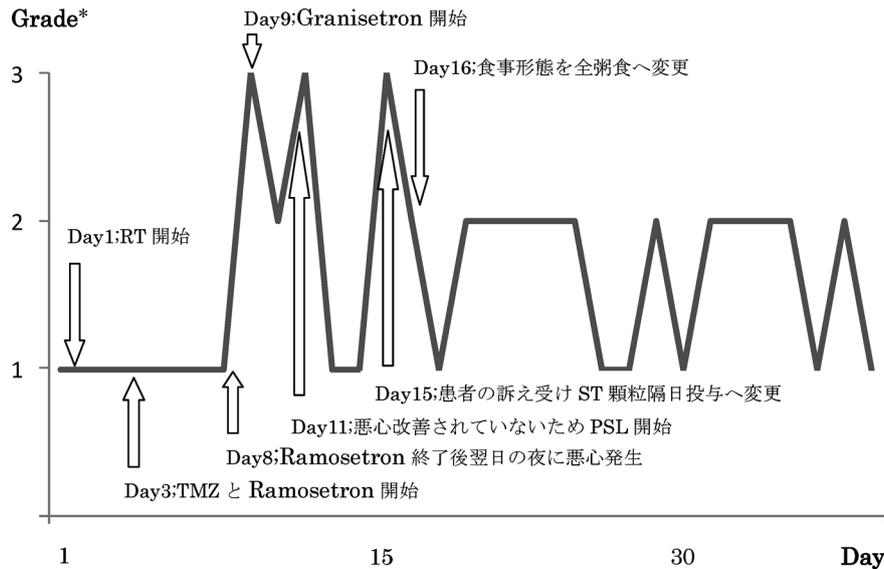


図1 入院から退院までの主な悪心 grade 推移. RT: Radiation Therapy, ST: Sulfamethoxazole-Trimethoprim, PSL: Prednisolone, TMZ: Temozolomide. 食事形態は Day1 から Day15 まで一般食, Day16 以降全粥食. * CTCAE ver.4.

いと報告^{4,5)}もあり、本症例においても同様に、TMZ・RT 併用療法開始後の Day 8 から悪心を訴えていた。起因性を探るため電解質を検査したが、入院期間中 Na 140～144 mEq/l, K 3.8～4.4 mEq/l, Cl 102～108 mEq/l と正常範囲を推移し、血算値では RBC482～540 cells/ μ l, Hb 13.7～15.5 g/dl であり、悪心に間接的に関連する貧血所見も認めていない。便秘・腹部膨満感などのイレウス症状もなかったため、諸症状による悪心の誘発は否定的であった。また、併用薬の Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) の Sertraline は、本剤の特性から服用開始に悪心が発生しやすいが、入院1カ月前から服用しており、入院時も悪心がなかったため起因として除外された¹⁶⁾。一方、直近に ST 顆粒を内服2～3時間後に症状を訴えている。ST 顆粒の成分である Sulfamethoxazole と Trimethoprim のおのおのの最高血中濃度到達時間は、 3.4 ± 0.9 h と 3.3 ± 0.7 h である⁸⁾ ことから発生時期と重なり、消化器症状の原因として否定できない。ST 顆粒は Trimethoprim が配合され、カリウム保持性利尿薬の Amiloride に構造式が類似している¹⁷⁾ ため、低ナトリウム血症の原因も予見したが、前述しているように電解質は安定していた。本剤の起因は特定困難であったが、ST 顆粒は 0.1～5% の悪心・嘔吐を起こす⁸⁾。加えて、PCP 予防で ST 合剤を使用した場合、連日投与と比較し、隔日投与のほうが消化器への副作用発現が少なかったとの報告がある¹⁸⁾。今回の悪心に対し、PSL の用量は一定であった。ST 顆粒の用法・用量変更後に、悪心が軽減したため、ST 顆粒の起因性が高いと考えられる。

TMZ・RT 併用療法に対し Ramosetron, DEX, Aprepitant による予防投与を行っても、90% の頻度で grade 1 以上の悪心が発生⁴⁾ し、予防投与を Ramosetron Day 1 のみ投与から Palonosetron 週1回投与へ、Aprepitant を Day 1～5 の投与から Day 1～5 および Day 22～26 の投与へ変更した場合は、悪心を十分に防ぐことができたとの報告がある⁵⁾。本症例は 5-HT₃ 受容体拮抗薬単独のみであったため、いずれにしても予防的投与が不十分であった可能性も考えられる。

経口 TMZ による悪心・嘔吐に対し、5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与が推奨されている¹¹⁾。一方、本症例のように RT 併用療法では、5-HT₃ 受容体拮抗薬を投与しても悪心が改善されない場合もある。このため TMZ・RT 併用療法に関しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬以外の制吐剤併用に加えて、薬原性の観点から、抗悪性腫瘍剤のほかに併用薬の悪心への起因を考慮する必要がある。

そのため、抗悪性腫瘍剤投与中に制吐剤が使用されていても、悪心が出現している場合、抗悪性腫瘍剤による消化器症状のほか、併用している薬剤による可能性を考慮することが重要であると考えられる。また、併用薬剤の投与方法を変更することによって、抗悪性腫瘍剤による副作用を軽減させることができる可能性がある。今回、ST 合剤による消化器への負担を勘案し、投与方法を変更することによって、難治性悪心が軽減した症例を経験した。

利益相反： なし。

文 献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス <http://ganjoho.jp/public/cancer/glioma/index.html>
- 2) Feuvret L, Antoni D, Biau J, et al. Guidelines for the radiotherapy of gliomas. *Cancer Radiother.* 2016; 20 Suppl: S69-79.
- 3) Jackson C, Westphal M, and Quinones-Hinojosa A. Complications of glioma surgery. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 134: 201-218.
- 4) Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, et al. Profile analysis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients treated with concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a prospective study. *Neuro. Med. Chir. (Tokyo)* 2015; 55(9): 749-755.
- 5) Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, et al. Combination of Palonosetron, Aprepitant, and Dexamethasone effectively controls chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients treated with concomitant Temozolomide and Radiotherapy: Results of a prospective study. *Neuro. Med. Chir. (Tokyo)* 2016; 56(11): 698-703.
- 6) Ahuja D, Bharati SJ, Gupta N, et al. Possible role of aprepitant for intractable nausea and vomiting following whole brain radiotherapy—A case report. *Ann. Palliat. Med.* 2016; 5(4): 315-318.
- 7) De Vos FY, Gijtenbeek JM, Bleeker-Rovers CP, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during Temozolomide treatment for high-grade gliomas. *Crit. Rev. OncolHematol.* 2013; 85(3): 373-382.
- 8) 塩野義製薬(株). バクタ配合顆粒[®]医薬品添付文書, 1981.
- 9) 米疾病対策センター (CDC); Guidelines for Prophylaxis Against Pneumocystis carinii Pneumonia for Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001409.htm>
- 10) Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: The changes in opportunistic prophylaxis study. *J. Infect. Dis.* 2000; 181(5): 1635-1642.
- 11) 全米総合がん情報ネットワーク (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis-ver.1, 2015.
- 12) McTyre E, Scott J, and Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4 (Suppl 4): S236-S244.
- 13) Dietrich J, Rao K, Pastorino S, et al. Corticosteroids in brain cancer patients: Benefits and pitfalls. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011; 4(2): 233-242.
- 14) アステラス製薬(株). ナゼア OD 錠[®]医薬品添付文書, 1998.
- 15) 協和発酵キリン(株). ナウゼリン坐剤[®]医薬品添付文書, 1982.
- 16) Kelly K, Posternak M, and Alpert JE. Toward achieving optimal response: Understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008; 10(4): 409-418.
- 17) Perazella MA. Trimethoprim is a potassium-sparing diuretic like amiloride and causes hyperkalemia in high-risk patients. *Am. J. Ther.* 1997; 4(9-10): 343-348.
- 18) El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29(4): 775-783.

A Case Report of Refractory Nausea Relieved by Changing the Administration Frequency of Sulfamethoxazole-Trimethoprim

Kensaku AWAJI and Hisamitsu TAKASE

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

Abstract: Administration of 5-HT₃ receptor antagonists is recommended for the prevention of nausea, a side effect of Temozolomide. However, there are reports that combination of Temozolomide with Radiation Therapy is insufficient. We report a case of refractory nausea in which Prednisolone administration provided only a transient symptomatic relief. Amelioration of nausea was achieved by changing the dosage of the concomitant drug Sulfamethoxazole-Trimethoprim. Based on this case, we considered the need for the addition of antiemetic agents to combination therapy and the contribution of concomitant medications other than antineoplastic agents in preventing nausea.

Key words: 5-HT₃ receptor antagonists, refractory nausea, Sulfamethoxazole-Trimethoprim