

[短 報]

ナルデメジン投与でコリン作動薬併用患者に発現した
重篤な下痢症状の1例中野 智尋^{*1} 梅下 翔^{*1} 加畑 千春^{*2}
山田 秀治^{*2} 河原 昌美^{*1}^{*1} 金沢市立病院薬剤室^{*2} 金沢市立病院麻酔科

(2019年4月24日受理)

【要旨】 強オピオイド開始直後にナルデメジン投与により重篤な下痢を発現し、ナルデメジンが中止となった1例を経験した。患者は酸化マグネシウム、ベタネコール塩化物、ジスチグミン臭化物を併用していた。他の緩下剤との併用による作用増強に加え、コリン作動薬との併用による腸管神経叢のコリン作用の増強が下痢に関連したと推察された。コリン作動薬を服用中の患者にナルデメジンを投与する際には、十分な注意が必要と考える。

キーワード：ナルデメジン、下痢、コリン作動薬

緒 言

ナルデメジンはオピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation : OIC) に対して開発された国内初のオピオイド受容体拮抗薬であり、従来の緩下剤でコントロール困難な症例に有用性が期待される。一方で下痢の副作用¹⁾があり、注意が必要である。2017年7月に金沢市立病院(以下、当院)でナルデメジンを開始し、重篤な下痢(Grade 4, 以下有害事象は「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」の重症度分類を用いる)の発現のため投与中止となった1例を経験した。患者はコリン作動薬を2剤併用していたことから、下痢の発現との関連性について検討したことを報告する。

倫理的配慮： 症例提示にあたり「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準じ、患者の同意を得た。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. 症 例

患者は70代の女性で、身長153 cm、体重42 kg、虫垂切除(12歳)、卵巣のう腫(24歳)、神経因性膀胱、高血圧の既往があり、2007年5月からジスチグミン臭化物5 mg/日、2007年6月からベタネコール塩化物40 mg/日、2015年頃よりアムロジピン5 mg/日を服用していた。2017年3月に、倦怠感を主訴として当院を受診した。左胸水貯留を認め、胸腔鏡検査により胸水からがん性細胞が

検出された。骨転移はなく、頭部MRIの画像検査の結果、多発脳転移を認め左上葉肺腺がん(Stage IV)と診断された。病理組織検査では、EGFR 遺伝子変異陽性(exon21 L858R)、PD-L1 発現陽性(5~10%)、T790M 遺伝子変異陰性であった。同年4月より一次治療としてアファチニブ30 mg/日を開始したが、Grade 3の下痢の発現のため20 mg/日へ減量され、下痢は治まった。その後、再度30 mg/日へ増量したが下痢が発現し、胸水増加と多発脳転移の増加により5月末に中止となった。多発脳転移に対して他院でγナイフ治療を施行し、同年6月より二次治療としてエルロチニブ150 mg/日を開始したが、皮膚症状の発現と胸水の増加により内服開始後14日目に中止となった。その後、がん免疫細胞療法を希望しいったん退院したが、がん性胸膜炎の悪化により同年7月に再度当院に入院となった。

患者は、エルロチニブ投与中に咳症状が現れ、2017年6月28日よりコデインリン酸塩60 mg/日の定期内服を開始していた。胸部の疼痛に対しては、ロキソプロフェンNa 60 mg/回の頓用も開始された。7月の再入院時に胸痛が増悪し、プレガバリン25 mg/日の定期投与とモルヒネ塩酸塩5 mg/回の頓用が開始された。便秘の訴え(Grade 1)があり、酸化マグネシウム660 mg/日の定期投与が開始されたが、排便コントロールは不良であった。モルヒネ塩酸塩は1日に10~15 mg服用しており、センノシド12 mgと新レシカルボン[®]坐剤を使用した。便秘に対する効果は乏しかった。モルヒネ塩酸塩の服用による便秘の可能性を考えて、主治医と協議し、モルヒネ塩酸塩開始後7日目にナルデメジン0.2 mg/日が導入された。

問合せ：中野智尋 〒921-8105 金沢市平和町3-7-3
金沢市立病院薬剤室
E-mail : nakano-ch@umin.ac.jp

2. ナルデメジン初回内服後の下痢症状

患者は朝食後（8時頃）に、ナルデメジン 0.2mg と他の内服薬（表1）を服用した。その約4時間後（12時頃）に初回排便（プリストルスケール4）があり、続けて腹部のしぶり感、悪寒、手のしびれ、嘔気が発現した。さらに、12時45分頃に収縮期血圧が90mmHgに低下し、13時頃に1回軟便（プリストルスケール5）がみられた。メ

トクロプラミド 10mg 静注、リンゲル液 500mL が2時間で点滴投与された。その後も水様便（プリストルスケール6）が1回あったが、制吐剤やリンゲル液の投与により症状は落ち着き、20時頃には収縮期血圧118mmHgに回復した。翌日よりナルデメジンは中止となり、下痢の再発はみられなかった（表2, 図1）。

当院で2017年7月から2018年7月までにナルデメジ

表1 ナルデメジン投与時の定期内服薬

アムロジピン OD 錠 5mg	1回1錠	1日1回	朝食後
ジスチグミン臭化物錠 5mg	1回1錠	1日1回	朝食後
ベタネコール塩化物散 5%	1回0.27g	1日3回	毎食後
エクセラゼ配合錠	1回1錠	1日3回	毎食後
メコパラミン錠 500μg	1回1錠	1日3回	毎食後
コデインリン酸塩散 1%	1回2g	1日3回	毎食後
酸化マグネシウム錠 330mg	1回1錠	1日2回	朝夕食後
プレガバリンカプセル 25mg	1回1Cp	1日1回	眠前
ロラゼパム錠 0.5mg	1回1錠	1日1回	眠前

表2 ナルデメジン導入前後の検査値推移

	6/14	6/19	6/26	7/10	7/21	7/24
Scre [mg/dL]	0.65	0.58	0.61	0.60	0.63	0.59
eCcr* [mL/min]	53.8	60.3	56.5	58.8	56.7	60.5
TP [g/dL]	6.4	6.2	6.0	6.4		5.7
Alb [g/dL]	3.8	3.5	3.2	3.3		2.3
AST [IU/dL]	15	13	18	19	14	16
ALT [IU/dL]	11	7	12	13	8	8

Scre (serum creatinine), eCcr* (estimated creatinine clearance), TP (total protein), Alb (albumin), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase).

*eCcrはCockcroft-Gault式より算出。

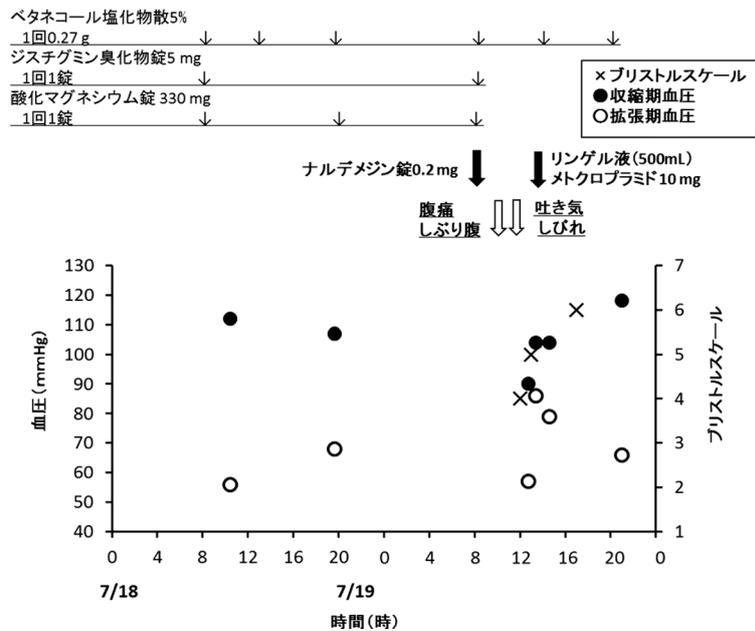


図1 ナルデメジン内服後の排便状況および血圧変動。ナルデメジン初回内服前日から内服当日の排便状況（プリストルスケール：×）および収縮期血圧（●）、拡張期血圧（○）、を示した。図の上部にコリン作動薬と緩下剤の内服状況、図中に下痢発現時の症状や、症状改善のために使用した点滴、薬剤を示す。

ンが投与された患者 16 名について、下痢の発現状況を確認したところ、6 名に下痢が発現していた。うち 5 名は酸化マグネシウムを服用していたが、下痢の程度は Grade 1 であり、本症例のような重篤なものは認められなかった。

考 察

ナルデメジンは内服後約 2 時間で最高血中濃度 (T_{max}) に到達し、初回投与後最初の自発排便 (Spontaneous Bowel Movement : SBM) までの時間は 4 ~ 5 時間である²⁾。本症例は初回内服後約 4 時間で排便がみられ、臨床試験におけるナルデメジンの SBM とほぼ一致していたことから、便秘に対してナルデメジンは効果的に作用し、その後の下痢症状についてもナルデメジンが関与したことが示唆された。

腸神経系には、蠕動運動を支配する筋層間神経叢 (アウエルバッハ神経叢) と水分やイオンの分泌を支配する粘膜下層神経叢 (マイスネル神経叢) があり、神経終末から放出されるアセチルコリン (acetylcholine : Ach) などの神経伝達物質を介して情報が伝達される^{3, 4)}。筋層間神経叢で遊離される Ach は腸の平滑筋を収縮させて蠕動運動を促進し、粘膜下層神経叢で遊離される Ach は、腸上皮細胞の Cl^- チャネルを活性化して腸管腔への Cl^- 分泌を促進し、水分を増加させる⁴⁾。腸神経系に発現するオピオイド受容体にオピオイドが作用すると、神経細胞内の Ca^{2+} チャネルが阻害されて Ach などの神経伝達物質の遊離が抑制され^{4, 5)}、消化管機能を低下させる。本症例では、コデインリン酸塩を約 3 週間服用後、モルヒネ塩酸塩を頓用で 1 日に 5 ~ 10 mg 服用開始し、1 週間後にナルデメジンを服用した。オピオイドにより抑制された Ach の遊離がナルデメジンによって再開されたことに加え、コリン作動薬のベタネコール塩化物とコリンエステラーゼ阻害剤のジスチグミン臭化物を長期にわたり併用していたため、コリン作用が増強して下痢を発症した可能性が考えられる。さらに、マウスを用いた実験では、モルヒネを 4 日間投与したことにより腸管神経の Ach 受容体の感受性が亢進したという報告がある⁶⁾。本症例では以前よりコリン作動薬を服用していたが、約 3 週間のオピオイドの使用で Ach 受容体の感受性を高め、コリン作用の増強を助長した可能性も示唆された。ジスチグミン臭化物やベタネコール塩化物の過量投与によるコリン作動性クリーゼの初期症状には、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳等がある。本症例では徐脈や縮瞳などの症状はなく意識も清明であったが、腹部のしぼり感や嘔気はコリン作用増強による症状と考えられた。浣腸や排便によって血圧が変動するという報告⁷⁾ や、腸管で迷走神経が刺激されることで血圧低下や徐脈をきたすことが知られていることから⁸⁾、本症例の血圧低下も、コリン作用増

強による腸管運動亢進で迷走神経が刺激されたことによるものと推測された。なお、ナルデメジン導入前から前述のコリン作動薬 2 剤を併用していたが、コリン作動性クリーゼの症状はみられず、2 剤併用により排尿状況は良好に保たれており、内服が継続されていた。

本症例はナルデメジン導入時に酸化マグネシウムを併用していた。浸透圧性緩下剤である酸化マグネシウムは、腸壁の水分を奪うことで腸管内容物を軟化させる。オピオイド依存モデルラットを用いた実験では、オピオイド拮抗薬の投与により腸管内の水分吸収を抑制することが報告されている⁹⁾。オピオイド投与中のナルデメジンと酸化マグネシウムの併用も、本症例の下痢と関連していた可能性がある。

アフアチニブを含む上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、上皮成長因子による Cl^- 分泌抑制作用¹⁰⁾ を阻害することで、腸管内の水分を増大して下痢を発現すると考えられている。よって、コリン作動薬併用がアフアチニブの下痢に影響した可能性は低いと考えたが、重篤な有害事象を発現した際には、併用薬のプロファイルについても十分確認して検討する必要があると考えられた。

ナルデメジンは OIC に対して有効性が期待できる薬剤であるが、副作用に重篤な下痢が報告されている²⁾。ナルデメジンは 2017 年 5 月に薬価収載されて間もない薬剤であり、コリン作動薬との併用による下痢の報告はこれまでにない。他の緩下剤に加えコリン作動薬を服用している患者にナルデメジンを投与する際には、重篤な下痢が発症する可能性があるため、十分な注意が必要と考えられた。

利益相反：すべての著者に申告すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3859-3866.
- 2) 塩野義製薬. スインプロイク[®]錠 0.2mg インタビューフォーム. 2017 年 5 月改訂 (第 2 版).
- 3) Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847-1865.
- 4) Galligan JJ and Akbarali HI. Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* 2014; 2: 17-21.
- 5) 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 他. グッドマンギルマン薬理書 (上) 11 版, 廣川書店, 東京, 680-691, 2007.
- 6) Gade AR, Kang M, Khan F, et al. Enhanced sensitivity of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors in enteric neurons after long-term morphine: Implication for opioid-induced constipation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 357: 520-528.
- 7) 小谷和彦. 浣腸・排便に伴う心血管系偶発症. *日農村医会誌* 1994; 43: 86-89.
- 8) 住吉正孝. 神経調節性失神: 状況失神. *昭和医会誌* 2011; 71: 542-548.

- 9) Chang EB, Brown DR, Field M, et al. An antiabsorptive basis for precipitated withdrawal diarrhea in morphine-dependent rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 228: 364-369.
- 10) Uribe JM, Gelbmann CM, Traynor-Kaplan AE, et al. Epidermal growth factor inhibits Ca^{2+} -dependent Cl transport in T84 human colonic epithelial cell. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: C914-922.

A Patient with a Severe Diarrhea after Intake of Naldemedine and Cholinergic Agents

Chihiro NAKANO,^{*1} Syo UMESHITA,^{*1} Chiharu KABATA,^{*2}
Syuzi YAMADA,^{*2} and Masami KAWAHARA^{*1}

^{*1}Department of Pharmacy, Kanazawa Municipal Hospital,
3-7-3, Heiwamachi, Kanazawa 921-8105, Japan

^{*2}Department of Anesthesiology, Kanazawa Municipal Hospital,
3-7-3, Heiwamachi, Kanazawa 921-8105, Japan

Abstract: We describe a 70-year-old woman who presented with severe diarrhea after using naldemedine and cholinergic agents. She had a history of lung cancer (Stage IV) and received codeine phosphate and morphine hydrochloride for cough and pain control, respectively. Additionally, she received distigmine bromide and bethanechol to treat bladder dysfunction. Her constipation was unrelieved with magnesium oxide or sennosides; therefore, naldemedine was prescribed. She developed diarrhea, hypotension, and vomiting approximately 4 h after the intake of naldemedine; however, she recovered following infusion of Ringer's solution. Clinicians must be aware that cholinergic agents may potentiate naldemedine-induced diarrhea.

Key words: naldemedine, diarrhea, cholinergic agents