

症例報告

癌化学療法中に発現した高血圧に対して

薬剤師によるフィジカルアセスメントが有用であった多発性表在性食道癌の一例

熊谷 茉歩,^{a*} 倉田奈央子,^b 薄井 健介,^{b,c} 渡邊 善照,^{b,c} 佐藤 格,^d
米地 真,^d 山本 毅,^d 富田 幹雄,^a 高橋 知子,^e 大河原雄一^f

^a 東北医科薬科大学薬学部薬物動態学教室, ^b 東北医科薬科大学病院薬剤部,

^c 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学教室, ^d 東北医科薬科大学病院消化器内科,

^e 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^f 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室

Usefulness of Physical Assessment by a Pharmacist for Multiple Superficial Esophageal Cancer Patient Expressed Hypertension during Cancer Chemotherapy

Maho KUMAGAI,^{a*} Naoko KURATA,^b Kensuke USUI,^{b,c} Yoshiteru WATANABE,^{b,c} Itaru SATO,^d
Makoto YONECHI,^d Takeshi YAMAMOTO,^d Mikio TOMITA,^a Tomoko TAKAHASHI,^e and Yuichi OHKAWARA^f

(Received November 20, 2016)

A 70-year-old man was treated with 5-fluorouracil (5-FU) and Cisplatin (FP regimen) for multiple superficial esophageal cancer. After the first Cisplatin-based chemotherapy, the hydration therapy was performed against the elevated serum creatinine and renal dysfunction. However, the renal dysfunction did not recover, and blood pressure rose in a short period with increasing Sodium Chloride dosage. The correlation between blood pressure rise and Sodium Chloride dose was observed, and the blood pressure recovered to normal by antihypertensive drug medication and restriction of Sodium Chloride intake, suggesting that the rise in blood pressure was due to excessive Sodium Chloride loading. Salt sensitivity was individually different, and patients in this case were expected to have high sensitivity. Through the physical assessment by the pharmacist and the proposal of the drug change, it was possible to avoid excessive Sodium Chloride loading, to alleviate and prevent the increase in blood pressure, deterioration of renal function, and other side effects. It is important for pharmacists to consider the pathophysiology of disease and side effects of medicines, and comprehensively to evaluate drug therapy through the physical assessment in order to provide safer and more effective drug therapy.

Key words — physical assessment, salt sensitivity, Hypertension, Cisplatin, renal dysfunction

緒 言

高血圧は生活習慣病の一つで、生活習慣の中でも特に食事による過剰な塩分摂取が血圧上昇に関与していることはよく知られている。世界保健機関 (WHO) の塩分摂取量に関するガイドラインでは、一般成人の食塩摂取量を 5 g/日未満にすべきとしているが、¹⁾ 本邦における平成 22 年食塩摂取量は平均 10.6 g/日と多いことから、健康日本 21 (第 2 次) では平成 34 年までに 8 g/日を目標としている。²⁾ また、高血圧治療ガイドライン 2014 においても減塩の降圧効果は証明されており、食塩 6 g/日未満を減塩目標にしている。³⁾

今回、シスプラチンによる腎機能悪化のためハイドレーションを行い、輸液に含まれる食塩量が最高 24 g/日まで達し、さらに食事からも約 10 g/日摂取することで、その後血圧上昇を認めた症例を経験した。推奨量より明らかに過剰な食塩が体内に投与され、血圧上昇と食塩投与量に相関が認められたこと、さらに、降圧薬内服と減塩対策により血圧が正常値までに回復したことから、血圧上昇は食塩過剰負荷によるものと考えられた。化学療法 1 コース目の後半から、薬剤師によるフィジカルアセスメントや薬剤変更提案といった薬剤師の積極的な介入により食塩過剰負荷を回避し、血圧上昇や腎機能悪化、その他の副作用発現を軽

減・予防することで予定の化学療法を無事終了することができた。

食塩は輸液中だけでなく、食事や飲料水など様々なものに含まれているため、薬剤師は輸液中の食塩含量だけではなく、食事や飲料に含まれる食塩量も確認し、食塩過剰負荷の場合は主治医に疑義照会をする必要がある。本症例は、薬剤師もバイタルサインチェックなどのフィジカルアセスメントを積極的に行うことで薬物療法の評価に介入し、早期に合併症を改善して目的の化学療法が遂行できた症例であったと考えられるため、考察を含めて報告する。

症 例

患者：67歳，男性．主訴：なし（検診指摘）．診断名：多発性表在性食道癌．既往歴：胃潰瘍（2012年～），腰椎椎間板ヘルニア（2013年～）．家族歴：特記事項なし．生活歴：飲酒3合/日，喫煙20本/日（20歳～66歳）．アレルギー歴および副作用歴：特記事項なし．入院時身体所見：身長177.5 cm，体重68.2 kg，BSA 1.85 m²，体温37.1℃，血圧150/82 mmHg，脈拍62回/分，SpO₂ 96%．血液検査所見：白血球6300/μL（好中球3087/μL，総リンパ球2142/μL），赤血球370万/μL，Hb 12.5 g/dL，Ht 38.7%，血小板29.3万/μL，総ビリルビン0.8 mg/dL，AST 16 IU/L，ALT 12 IU/L，LDH 203 IU/L，ALP 245 IU/L，γ-GTP 12 IU/L，CK 88 IU/L，BUN 14 mg/dL，Cre 0.85 mg/dL，UA 5.1 mg/dL，eGFR 69 mL/min/1.73 m²，24 h Ccr 100.1 mL/min，アミラーゼ107 IU/L，リパーゼ22 IU/L，TP 6.4 g/dL，Alb 3.7 g/dL，Na 142 mEq/L，K 4.5 mEq/L，Cl 108 mEq/L，Ca 8.7 mg/dL，CRP 0.03 mg/dL，血糖83 mg/dL，SCC 1.7 ng/mL，シフラ1.0 ng/mL．入院時持参薬：ロキソプロフェンナトリウム錠60 mg 1回1錠1日3回毎食後，ブトロピウム臭化物カプセル5 mg 1回1カプセル1日3回毎食後，リマプロストアルファデクス錠5 μg 1回1錠1日3回毎食後，膵臓性消化酵素配合剤1回1 g 1日3回毎食後，ポラプレジンク OD 錠75 mg 1回1錠1日2回朝夕食後，テプレノンカプセル50 mg 1回1カプセル1日3回毎食後，ファモチジン OD 錠20 mg 1回1錠1日1回朝食後，レバミピド錠100 mg 1回1錠1日3回毎食後，ラベプラゾールナトリウム錠10 mg 1回1

錠1日1回朝食後．現病歴：X年4月，検診時の上部内視鏡検査で表在性食道癌を指摘され，同年5月に検診をうけた病院でEndoscopic submucosal dissection (ESD) が施行された．病理学的検査の結果，扁平上皮癌 (SCC)，SM2 (250 μm)，ly-，V-，HM0，VM0で，リンパ節転移の可能性ありと診断がなされた．その結果，5-FUとシスプラチンによる化学療法 (FP) に放射線療法 (RT) を併用した化学放射線療法 (FP+RT) が行われることになり，同年6月27日，治療目的で東北医科薬科大学病院消化器内科に入院となった．

入院後経過 (Figure 1)

入院後，持参薬に類似薬が多く含まれていたため担当薬剤師が主治医に提案し，ファモチジン OD 錠，テプレノンカプセル，レバミピド錠が中止となった．入院7日目（7月3日）にFP療法のプレハイドレーション目的でソルアセト®F（酢酸リンゲル液）1500 mLの輸液が行われ，その翌日（7月4日）から化学放射線療法が開始となった．FP療法の1コース目はシスプラチン（CDDP）100 mg+5-FU 1000 mgで開始となり（Table 1），放射線照射（2 Gy×20回）も同日から開始となった．FP+RT療法による副作用のモニタリングは，副作用の発現時期に合わせてガイドラインに従って行われた．1コース治療開始8日目（7月11日）にCre 1.12 mg/dL，eGFR 51 mL/min/1.73 m²，CCr 61.38 mL/minと腎機能が悪化したため，ソルアセト®Fが1500 mL/日（食塩9 g/日）に増量となった．11日目（7月14日）にはCre 1.33 mg/dL，eGFR 42 mL/min/1.73 m²，CCr 51.69 mL/minとさらに腎機能の悪化傾向を認めたため，ソルアセト®F 1500 mLに生理食塩水500 mLが追加投与された（総輸液量2000 mL/日，総食塩量13.5 g/日）．さらに，16日目（7月19日）の検査でもCre 1.26 mg/dLと腎機能低下が持続したため，ソルアセト®F 1000 mLと生理食塩水2000 mL（総輸液量3000 mL/日，総食塩量24 g/日）と輸液内容が変更されたが，治療開始20日目に夜間尿頻回による睡眠不良の訴えが出現し，生理食塩水2000 mL（総食塩量18 g/日）に補液量を減量したところ，その2日後にはCre 1.16 mg/dLと腎機能の改善傾向が認められた．23日目（7月26日）の夜間に血圧が173/88 mmHgと上昇したため，アムロジピン OD 錠2.5 mg 1回2錠，1日1回が開始となった．25日目（7月28日）には，白血球

2000/ μ L (好中球 1120/ μ L) と白血球減少を認めたため G-CSF 製剤 (フィルグラスチム 75 μ g) を皮下注射し、その翌日には白血球 5800/ μ L (好中球 4466/ μ L) と改善を認めている。また、腎臓機能への負担軽減目的で、ロキソプロフェンナトリウム

錠を毎食後から頓用へ用法変更を薬剤師が主治医に提案し、変更となった。FP 療法 2 コース開始 1 日目 (8 月 1 日) には、腎機能は Cre 1.06 mg/dL, eGFR 54 mL/min/1.73 m², CCr 61.69 mL/min とさらに改善しており、減量基準には入っていなかつ

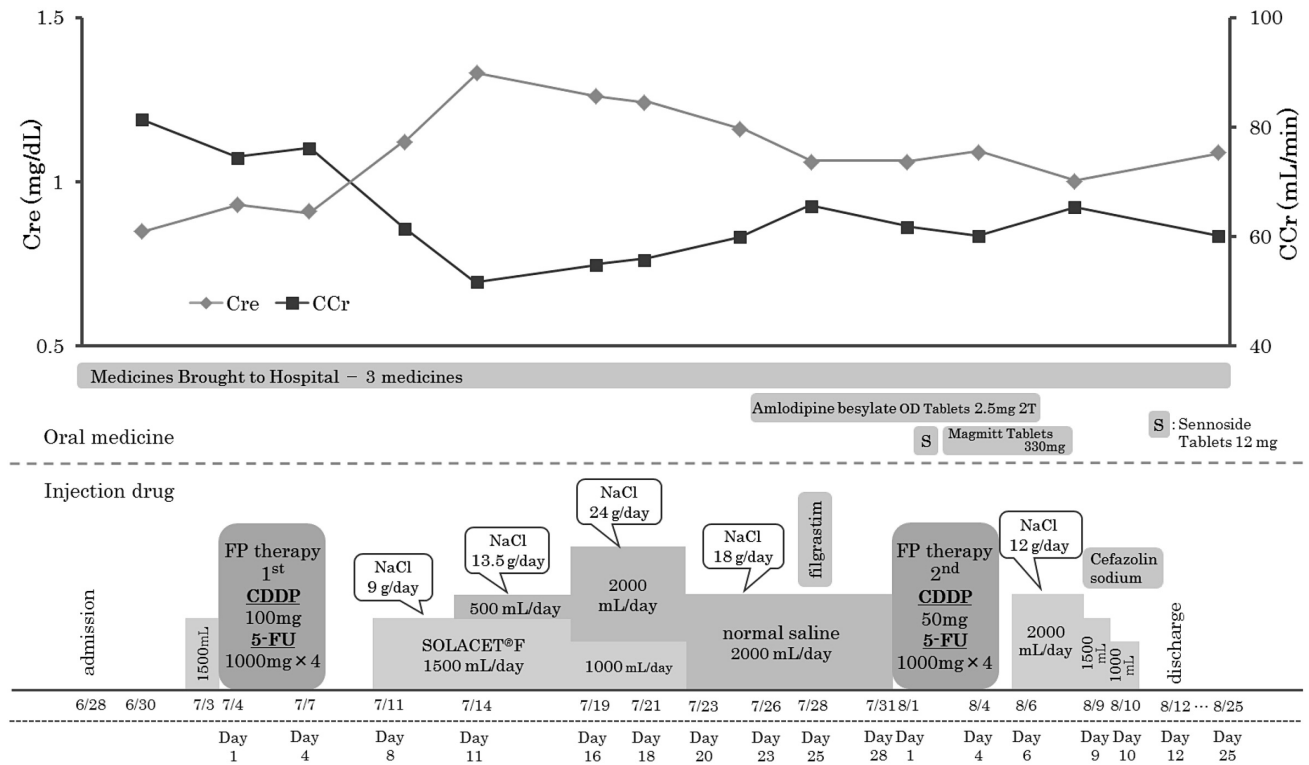


Figure 1. The changes of renal function and medicines administered to patient with multiple superficial esophageal cancer.

Table 1. FP therapy regimen

		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	...	Day28
①Lactec [®] D Injection 500 mL	div 2 hr	↓	↓	↓	↓					
②HISINALC [®] SOLUTION 500 mL Furosemide Injection (20 mg) 1A	div 2 hr	↓	↓	↓	↓					
③Isotonic Sodium Chloride Solution 100 mL Aloxi [®] Injection 0.75 DEXART [®] Injection 9.9 mg PROEMEND [®] Injection 150 mg	div 30 min	↓								
④Cisplatin Injection 100 mg Isotonic Sodium Chloride Solution 250 mL	div 2 hr	↓								
⑤5-FU Injection 1000 mg Primperan [®] Injection (10 mg) 1A	div 2 hr	↓	↓	↓	↓	↓				
⑤'5-FU Injection 1000 mg Isotonic Sodium Chloride Solution 500 mL	div 24 hr	●	●	●	●	●				
⑥Furosemide Injection (20 mg) 0.5A	iv	↓	↓							
⑦Lactec [®] D Injection 500 mL	div 2 hr	↓	↓	↓	↓	↓				
⑧HISINALC [®] SOLUTION 500 mL	div 2 hr	↓	↓	↓	↓	↓				
⑨HISINALC [®] SOLUTION 500 mL DEXART [®] Injection 6.6 mg	div 2 hr		↓	↓	↓	↓				

たがCDDPの投与量を1コース目の50%量とし、2コース目の治療をCDDP 50 mg+5-FU 1000 mg×4回で行なった。2コース3日目には便秘のため夜間に大腸刺激性下剤（センノシド錠）が処方になったが、翌朝の排便は硬便だったとの訴えがあった。薬剤師として聴診器を用いて蠕動運動を確認したところ、グル音が良好であったため酸化マグネシウム錠の処方を主治医に提案し、夕食後から服用開始となった。さらに、2コース6日目（8月6日）からの生理食塩水2000 mLによるハイドレーションでは、減塩目的で輸液をソルアセト®Fに変更することを主治医に提案し、食塩投与量を18から12 g/日に減量することができた。以後、経過良好で便は軟便化して排便は良好となり、腎機能は悪化せず血圧も安定して2コース7日目（8月7日）には降圧剤（アムロジピンOD錠）投与を終了し、2コース12日目（8月12日）に退院となった。なお、入院期間は常食2000 kcal/日のメニューを全量摂取しており、食塩9 g/日が含有されていた。退院時処方：ロキソプロフェンナトリウム錠60 mg 1回1錠疼痛時、ブチルスコポラミン臭化物錠10 mg 1回1錠1日3回毎食後、リマプロストアルファデクス錠5 µg 1回1錠1日3回毎食後、ジアスターゼ配合剤カプセル、1回1カプセル1日3回毎食後、ポラプレジックOD錠75 mg 1回1錠1日2回朝夕食後、ラベプラゾールナトリウム錠10 mg 1回1錠1日1回朝食後。

考 察

今回の症例では、食事のみで十分な食塩摂取量が確保されていたにもかかわらず、シスプラチンの副作用回避目的で行った補液により過剰な食塩投与が行われ、血圧上昇と腎機能障害が認められた。血圧上昇の原因として、1日の食塩投与量と血中Na濃度との間に相関関係が認められ、さらに、血中Na濃度と血圧との間にも相関関係が認められた（Figure 2）ことから、食塩過剰投与による血圧上昇と考えられた。食塩摂取により血圧が上昇する高血圧を食塩感受性高血圧と呼ぶが、食塩感受性高血圧には明確な定義はなく、その評価も困難となっている。⁴⁾しかし、食塩感受性高血圧に関するこれまでの多くの研究では、食塩感受性高血圧を食塩摂取量の変動により血圧が10%以上変動するものと定義づけているものが多い。⁵⁾本症例においては、入院当初の血圧は150/82 mmHgとやや高めであったが、その後は収縮期血圧110~130 mmHg台と正常範囲内で推移し、化学療法時の食塩過剰負荷により170 mmHg台まで上昇した。減塩と降圧剤投与により再度収縮期血圧が110~130 mmHg台まで降下したことから、本症例も食塩摂取量に依存して血圧が変動する食塩感受性高血圧であった可能性が高い。

食塩に対する感受性には個体差があり、遺伝的因子と環境因子が関わっているといわれている。

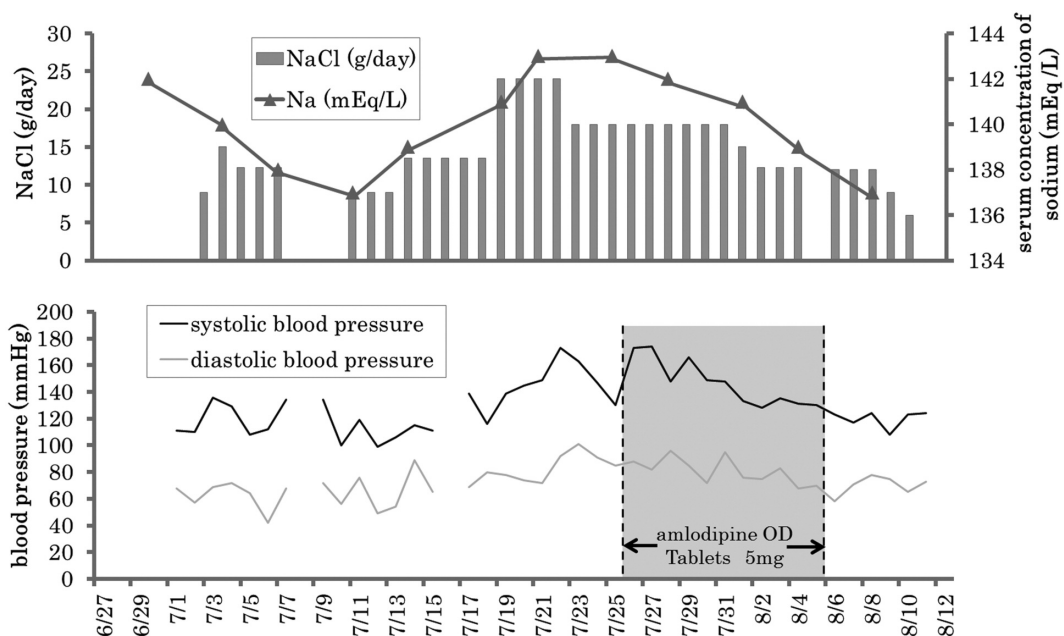


Figure 2. Changes in salt dosage and serum sodium, and blood pressure and serum sodium.

これまでのラットを用いた研究によると、食塩感受性高血圧では食塩の過剰摂取により腎臓の交感神経系が活性化することが報告されている。特に、 β_2 受容体活性化によるヒストンのアセチル化がNa排泄に関わるWNK4遺伝子の転写活性を抑制するため、体内Na量が増加して血圧が上昇することが明らかとなっている。⁶⁾また、食塩感受性高血圧では、食塩負荷時にNa量が体内で増加しているにもかかわらずACE (Angiotensin Converting Enzyme) 活性が抑制されにくいという腎臓内Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA)系の抑制不全状態にあるとの報告⁷⁾もある。したがって、食塩感受性高血圧に対する治療では、RAA系を正常化する目的でACE阻害薬やARB (Angiotensin II Receptor Blocker)を使用することが適しているといえる。ACE阻害薬やARBによるRAA系の抑制は、アルドステロン分泌の抑制によるNaと水の再吸収の抑制を介して循環血液量を低下させ、体内Na量と血圧を正常化させる。本症例は腎機能の低下が認められた食道癌患者であることから、腎排泄型で空咳といった咽頭部に影響を及ぼす副作用を持つACE阻害薬よりもARBが望ましいと考えられた。しかし、ARBの中でも降圧作用の強いオルメサルタン⁹⁾は投与開始1週間程度で降圧効果が出現し、2週間程で有意な降圧を示した後、4~8週間で最大効果に達することが知られており、¹⁰⁾その他のARBも同様に即効性の降圧作用を有していないことから、今回の患者のように一時的な食塩過剰摂取による高血圧にはARB投与は不適切であると考えられる。ただし、高血圧の既往のある患者で補液等による食塩過剰負荷が血圧をさらに上昇させる可能性がある場合は、あらかじめACE阻害薬やARBを投与することでRAA系の抑制を介して降圧が期待できるため、安全に化学療法を行うことができると考えられる。

今回、1コース目のFP療法中に血圧上昇とともに急性の腎機能障害が認められたが、その原因の一つとしてシスプラチン投与が考えられる。一般的にシスプラチンによる急性腎機能障害は不可逆的な尿細管障害をきたし、慢性腎臓病 (CKD) に進行することもある。^{11,12)}したがって、シスプラチンを投与する場合は、腎機能障害の発症を予防することが重要である。特に、シスプラチンによる近位尿細管障害には、シスプラチンによる低Mg血症と尿細管でのシスプラチン再吸収が関与して

いることから、¹³⁾尿細管とシスプラチンの接触時間が短くなるような予防法が一般的に行われている。その予防法の一つとしてハイドレーション療法が挙げられる。シスプラチン承認当初は、シスプラチン投与前後に3L以上の補液を10時間以上かけて行われていたが、¹⁴⁾その後、少量で短期間の補液であっても腎機能障害の発症に有意な差を認めなかったことから、¹⁵⁾現在では最少1L、最短2時間のショートハイドレーションによる補液が外来治療で一般的となり、¹³⁾日本でも近年普及してきている。もう一つの予防法として、マグネシウム製剤の予防投与がある。前述したようにシスプラチンは近位尿細管でのMgの分泌を介して低Mg血症を生じさせ、¹⁶⁾さらに、低Mg血症は近位尿細管でのシスプラチンの再吸収を増加させて、腎機能障害を引き起こすことが報告されている。¹⁷⁾したがって、シスプラチンの投与前後にはマグネシウム製剤の投与が推奨されているが、その用量や至適投与タイミング等についてはまだ詳細な報告はなされていない。¹³⁾

しかし、今回の患者ではFP化学療法1コース中に十分な補液を行ったにもかかわらず、8日目にCre 1.12 mg/dL、CCr 61.38 mL/minと腎機能が低下した。AKIN (Acute Kidney Injury Network)による急性腎障害の診断基準¹⁸⁾には当てはまらなかったが、腎機能改善目的で行った補液量追加後も腎機能障害は持続した。シスプラチンによる腎機能低下は、通常投与1~2週間後に出現することから、本症例の腎機能低下発現時期と一致していた。シスプラチンは投与4時間以内にそのほとんどが血漿タンパクと不可逆的に結合し、腎障害に關与する遊離型シスプラチンの濃度は投与2時間でほぼ測定不能になるため、¹⁹⁾投与から2~3時間以内がwash outの目安になると考えられている。²⁰⁾したがって、シスプラチンによる腎機能障害であるとすると、今回のように腎機能が低下してからの追加補液では効果が期待できない。本症例より十分なハイドレーションを実施しても腎機能低下が起こる可能性が考えられたため、今後はMg投与といった別の対策もあらかじめレジメンに組み込むことも必要であると推察された。

一方、FP療法1コース目後半から降圧剤開始とともに、薬剤師のフィジカルアセスメントによる患者評価や、減塩を目的とした補液内容変更の提案を遂行することにより次第に血圧が低下し、腎

機能も改善傾向を示した。さらに、2コース目も同様に、減塩を考慮したハイドレーションを薬剤師が提案することで、血圧上昇や腎機能悪化を認めず、降圧剤も中止となって問題なく終了することができた。以上のことから、本症例で認められた腎機能障害には、シスプラチンだけではなく食塩過剰負荷による高血圧の関与が否定できないと考えられた。腎機能の推移からシスプラチンによる腎機能障害の可能性が最も高いが、食事や輸液に含まれる食塩の影響も考慮し、総合的に薬物療法を判断することが重要であると考えられた。また、本来は1コース目から薬剤師としてシスプラチンの特性を把握した上で適切なハイドレーションを行い、食塩量のモニタリングをするべきであった。

今回、シスプラチンを用いた化学療法中に、本邦の食塩摂取推奨量よりもはるかに上回る過剰な食塩が投与され、血圧上昇と腎機能障害が出現したが、薬剤師による積極的な薬物療法評価への介入もあって血圧低下と腎機能が改善し、予定の化学療法を無事終了することができた。患者個々は、それぞれの遺伝的ならびに環境的因子を背景に、薬物療法に対して多様に反応することが明らかになっている。今後、薬剤師が患者の病態や副作用発現のメカニズムを考慮し、さらに、フィジカルアセスメントを通して患者の身体兆候を直接観察して薬物療法を総合的に評価して行くことは、より安全で効果的な薬物療法を提供するうえで重要であると考ええる。

REFERENCES

- World Health Organization (WHO), Guideline: Sodium intake for adults and children, 2012.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. "Kousei kagaku shingikai chiiki hoken kenkou zoushin eiyuu bukai ziki kokumin kenkou dukuri undou plan sakutei senmon iinkai, Kenkou nihon 21 (dai 2 zi) no suishin ni kansuru sankou shiryuu," 2012.
- The Japanese Society of Hypertension, "Kouketsuatsu tiryuu guideline," 2014.
- Sanada H., Jones J.E., Jose P.A., *Curr. Hypertens. Rep.*, **13**, 55–66 (2011).
- Uzu T., Kazembe F.S., Ishikawa K., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G., *Hypertension*, **28**, 139–142 (1996).
- Mu S., "Igaku no ayumi," **243**, 624–628 (2012).
- Kawarazaki W., "Igaku no ayumi," **243**, 609–618 (2012).
- Iwata A., Miur S., Imaizumi S., Kiya Y., Nishikawa H., Zhang B., Shimomura H., Kumagai K., Matsuo K., Shirai K., Saku K., *Circ. J.*, **71**, 32–38 (2007).
- Miura S., Fujino M., Saku K., *Curr. Hypertens. Rep.*, **1**, 115–121 (2005).
- "Olmesartan iryou you iyaku hin tenpu bunsho (dai 19 han)"
- Pabla N., Dong Z., *Kidney Int.*, **73**, 994–1007 (2008).
- Perazella M.A., Moeckel G.W., *Semin Nephrol.*, **30**, 570–581 (2010).
- The Japan Lung Cancer Society, "Cisplatin touyo ni okeru short hydration hou no tebiki," 2015.
- Hayes D.M., Cvitkovic E., Golbey R.B., Scheiner E., Helson L., Krakoff I.H., *Cancer*, **39**, 1372–1381 (1977).
- Stewart D.J., Dulberg C.S., Mikhael N.Z., Redmond M.D., Montpetit V.A., Goel R., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **40**, 293–308 (1997).
- Lajer H., Daugaard G., *Cancer Treat. Rev.*, **25**, 47–58 (1999).
- Yokoo K., Murakami R., Matsuzaki T., Yoshitome K., Hamada A., Saito H., *Clin. Exp. Nephrol.*, **13**, 578–584 (2009).
- Japanese Society of Nephrology, "gan yakubutu ryouhou zi no zin syougai sinryou guideline," 2016.
- Sasaki Y., Tamura T., Eguchi K., Shinkai T., Fujiwara Y., Fukuda M., Ohe Y., Bungo M., Horichi N., Niimi S., Minato K., Nakagawa K., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **23**, 243–246 (1989).
- Tomomatsu J., Katsumata N., "Hinyoukikea," **16**, 1268–1270 (2011).