

症例報告

先行オピオイドを考慮しラパチニブ誘発性下痢をコントロールした一例

池 瑛莉奈,^{a*} 大内 竜介,^{b,c} 薄井 健介,^{b,c} 鈴木 清寿,^d 長尾 宗紀,^d
見山 香,^d 高橋 知子,^a 岡田 浩司^{b,c}

A Case Report of Lapatinib-Induced Diarrhea Controlled with Considering Pre-administration of Opioid Analgesics

Erina IKE,^{a*} Ryusuke OUCHI,^{b,c} Kensuke USUI,^{b,c} Shinju SUZUKI,^d Munenori NAGAO,^d
Kaori KOYAMA,^d Tomoko TAKAHASHI,^a and Kouji OKADA^{b,c}

^aDepartment of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

^bDivision of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^cDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital;

^dDepartment of Supportive Medicine and Care for Cancer, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital.

(Received November 20, 2021)

Lapatinib ditosylate monohydrate, an oral tyrosine kinase inhibitor selective for epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor type 2, can be used to treat inoperable or metastatic recurrent breast cancer with confirmed HER2 overexpression. However, its discontinuation from treatment due to diarrhea, a frequently occurring side effect, has become a problem. Therefore, defecation control is important. A guide for the appropriate use of tykerb[®] tablets recommends the use of loperamide hydrochloride according to the severity of the diarrhea. We report a complex case of defecation control where a patient had constipation by prior opioid analgesics before taking lapatinib ditosylate monohydrate, which resulted in diarrhea. Lapatinib ditosylate monohydrate was continued without reduction or discontinuation as we adjusted the drugs involved in defecation control. Additionally, the pre-administered opioid analgesics were continued while unifying the evaluation criteria for defecation and monitoring the patient continuously. Therefore, when introducing an anticancer drug with a high risk of diarrhea to patients who have previously taken opioid analgesics, it is important to evaluate defecation based on a unified evaluation standard. If opioid analgesics have been used in advance, it is important to control defecation considering the antidiarrheal effect of opioid analgesics.

Key words — lapatinib-induced diarrhea, OIC (opioid-induced constipation), morphine

緒 言

ラパチニブトシル酸塩水和物は、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) およびヒト上皮成長因子受容体 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: HER2) に選択的なチロシンキナーゼ阻害薬であり、本邦では 2009 年 4 月に、HER2 過剰発現が確認された手術不能または転移再発乳癌に対する治療薬としてカペシタビンとの併用療法で承認されている。¹⁾ さらに、2015 年 11 月にはアロマターゼ

阻害剤との併用療法の承認も取得しており、¹⁾ アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブに耐性の乳癌治療薬として広く使用されている。ラパチニブトシル酸塩水和物は経口薬であり、一般に外来で導入されることが多い薬剤である。しかし、ラパチニブトシル酸塩水和物による治療を継続していく上で、しばしばその副作用による中止が問題となっている。実際に、ラパチニブトシル酸塩水和物を対象とした海外の第 III 相試験において、中断となった 32% の症例のうち 65% は副作用が原因であったことが報告されている。²⁾ タイケルブ[®]錠医療用医薬品添付文書では発現頻度が高い副作用として下痢の記載があり、³⁾ 発現した場合に患者の Quality of Life (QOL) を著しく損なうことが考えられる。さらに、下痢については Common Terminology Criteria for Adverse

^a 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^b 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室, ^c 東北医科薬科大学病院薬剤部, ^d 東北医科薬科大学病院がん治療支援(緩和)科

*e-mail: 22151501@is.tohoku-mpu.ac.jp

Events v 3.0 (CTCAE) でのグレード分類に基づき中止・減量の判断もあり,³⁾ 実際に, 下痢の発現のために投与開始から3週間以内で中止となった例も報告されている。⁴⁾ そのため, 下痢の重篤化の予防が重要であり, タイケルブ[®]錠適正使用ガイドでは下痢の対処法として, ロペラミド塩酸塩の服用が推奨されている。¹⁾ 実際に, 外来でラパチニブトシル酸塩水和物を導入する際に, ロペラミド塩酸塩を処方し排便状況に応じて患者本人および家族が自己調節しているという報告がみられている。⁵⁾ しかし, 外来治療では患者本人あるいは家族が排便状況を判断するため, 入院下での治療と比較して, 医療従事者による有害事象のモニタリングが十分に行えていない可能性が考えられる。また, 先行してオピオイド性鎮痛薬 (先行オピオイド) を使用していた場合については, その止瀉作用を考慮した排便コントロールについての報告は見受けられない。

今回, 東北医科薬科大学病院において, オピオイド誘発性便秘 (Opioind-Induced Constipation : OIC) に対して緩下剤の使用により対応していたところ, ラパチニブトシル酸塩水和物の開始に伴い下痢を発現し排便コントロールに難渋した症例を経験した。本症例のように原疾患の進行による痛みや呼吸苦症状のために, オピオイド性鎮痛薬が導入されている状況でラパチニブトシル酸塩水和物を開始する症例が一定数存在していることが考えられる。我々は, 統一した評価基準で排便評価を実施し, 先行オピオイドによる止瀉作用を考慮しつつ便秘予防の緩下剤に関しても見直し排便コントロールを行ったことで, ラパチニブトシル酸塩水和物による重篤な下痢の発現に至らず治療を継続することができた。そのため, 今後先行して投与されているオピオイド性鎮痛薬がある場合に, ラパチニブトシル酸塩水和物などの下痢の発現リスクが高い抗がん剤を投与する際の排便コントロールを検討する上で参考になると考えここに報告する。

本症例を報告するにあたり, 患者本人の同意を得て, 症例報告を含む医学論文および学会発表会における患者プライバシー保護に関する指針 (外科関連学会協議会) を遵守し, 当院の倫理審査委員会の承認を得た (承認番号: 2021-4-037)。

症 例

患者: 60歳代, 女性

既往歴: 虫垂炎 (33年前), 2型糖尿病 (33年前), 高血圧症 (33年前), 脂質異常症 (33年前), 胆嚢胆石症 (33年前), 脳梗塞 (26年前, 麻痺なし), 白内障 (1年前), 緑内障 (1年前)

家族歴: 母が胃癌, 父が肺癌, 妹が子宮癌, 弟が心筋梗塞

生活歴: 特になし

職業: 呼吸苦症状が出現する前まで, パート (荷物の梱包作業)

副作用歴: 特になし

アレルギー: ハウスダスト, スギ, キウイ

現病歴:

X-10年から右乳房に腫瘤の自覚があり, X-5年から左乳房に腫瘤の自覚があったが, 病院を受診していなかった。X-1年11月から呼吸苦症状が出現したため近医を受診し, 吸入薬および鎮咳薬などを処方されたが改善はみられなかった。湿性咳嗽, 呼吸苦症状の増強, 体重減少, 食欲低下を主訴としてX年1月に東北医科薬科大学病院の呼吸器内科を紹介され, 精査目的および軽度の呼吸不全に対する加療のため入院となった。入院を契機に, 乳房腫瘤に対して同院の乳腺外科へ紹介となり, 両側乳癌 (右乳癌: Estrogen Receptor: ER+, Progesterone Receptor: PR+, HER2-, Ki-67 17.5%, 左乳癌: ER+, PR+, HER2 3+, Ki-67 16.8%) および癌性胸膜炎・癌性リンパ管症の診断となり, 呼吸器内科初診時より14日後にトラスツズマブ+ペルツズマブ (HP) 療法が開始となった。その後, 咳嗽に対してコデインリン酸塩散1%の内服を開始し, さらに, 慢性呼吸不全の呼吸苦症状に対して1 L/minで在宅酸素療法を導入し退院した。退院後は外来にて治療を継続し抗HER2療法に加え, アナストロゾール錠を追加して治療を継続していた。また, 癌化学療法によるものと考えられる下痢が出現したため酪酸菌製剤が開始された。HP療法を5コース施行するも, 癌性リンパ管症の軽度増悪, CA15-3の微増および咳嗽も持続していたため, トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル水和物 (HPD) 療法へ変更となった。初回のHPD療法の翌日から呼吸苦症状が増悪し, 酸素を4 L/minへ増量, デキサメタゾ

錠 1 mg の隔日投与が開始となったが呼吸苦症状は改善しなかったため、同年 5 月に同院の救急外来を受診した。Computed Tomography (CT) 検査にて間質性肺炎が疑われたため、同院の乳腺外科に入院となりプレドニゾロンコハク酸エステル注 40 mg/日が開始となった。以降、入院日を Day 1 とする。

入院時身体所見

身長 153.0 cm, 体重 41.8 kg, 体温 36.6℃, 血圧 107/68 mmHg, SpO₂ 94%, 脈拍 92 回/分, 意識レベル JCS 0, 体表面積 1.346 m² (Du Bois 式), 呼吸苦症状 (+) PS 3-4

入院時検査所見

総ビリルビン 0.51 mg/dL, AST 36 U/L, ALT 14 U/L, LD-IF 346 U/L, ALP-IF 81 U/L, γ -GTP 30 U/L, 尿素窒素 34 mg/dL, クレアチニン 0.86 mg/dL, eGFR 51.0 mL/min/1.73 m², 総蛋白 7.6 g/dL, アルブミン 3.2 g/dL, KL-6 4,407 U/mL, Na 140 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 95 mmol/L, CRP 9.53 mg/dL, SP-D 550 ng/dL, 白血球数 1,400 / μ L, 赤血球数 3,490,000 / μ L, ヘモグロビン 9.1 g/dL, ヘマトクリット 28.6%, MCV 82.0 fL, MCH 26.0 pg, MCHC 31.7 g/dL, 血小板数 348,000 / μ L, 好中球数 798 / μ L

Day 3 使用薬

Table 1 参照

臨床経過

咳嗽および呼吸苦症状の増悪に対する医療用麻薬開始の方針となり、Day 3 にがん治療支援（緩和）科に紹介され、以後呼吸苦症状に対する症状緩和目的で介入を行った。紹介時に軽度の腎機能

障害（eGFR：54.5 mL/min/1.73 m²）を認めたが、呼吸苦症状の緩和を目的としたモルヒネ塩酸塩持続点滴静注 10 mg/日を開始し、レスキュー投与についてはモルヒネ塩酸塩持続点滴静注 10 mg/日の 1 時間量を急速静注投与量と設定した。また、本人より、自宅にてコデインリン酸塩散 1% の内服を開始した後から硬便による便秘傾向になったという訴えがあったため、モルヒネ塩酸塩持続点滴静注の導入と同時にナルデメジントシル酸塩錠 0.2 mg/日と酸化マグネシウム錠 990 mg/日の内服が開始となった。酸化マグネシウム錠は便性状に合わせて自己調節可能とした。コデインは体内で代謝後、モルヒネに変換され鎮咳および呼吸苦症状緩和作用を示すため、以前から咳嗽に対して服用していたコデインリン酸塩散 1% は、モルヒネ塩酸塩持続点滴静注と効果が重複し用量の調節が困難になると考え中止とした。Day 5 に本人より静脈点滴の穿刺部分が腫れてしまうとの訴えがあったため、本人と相談した上で Day 6 からモルヒネ塩酸塩持続点滴静注 10 mg/日を持続皮下注へと変更した。Day 7 より呼吸苦症状や咳嗽により食事が十分に摂れないという訴えがあったため、本人と相談して毎食前に呼吸苦症状の予防的な症状緩和目的で、モルヒネ塩酸塩持続点滴皮下注 1 時間量の定期使用を開始した。Day 9 まで排便なく 6 日間経過し、軽度の腹部膨満感もみられたためグリセリン浣腸 120 mL を施行したところ、多量の普通便の排泄がみられた。Day 11 に浣腸および摘便なしでの排便（自発排便）が 1 回あったが、その後は排便のない日が続き、グリセリン浣腸 120 mL/回を使用して排便している状態が続いた。そのため、Day 17 よ

Table 1. Medication at Day3.

Drugs (Oral)	Dosage and Administration Schedule
Codeine Phosphate Powder 1%	6 g, three times a day, after each meal
Pyridoxal Tablet 10 mg	60 mg, three times a day, after each meal
Goshajinkigan Extract Granules for Ethical Use 2.5 mg	7.5 g, three times a day, before each meal
Simvastatin Tablets 5 mg	5 mg, once a day, in the evening
Cilnidipine Tablets 10 mg	5 mg, once a day, after breakfast
Trichlormethiazide Tablets 2 mg	2 mg, once a day, after breakfast
MIYA-BM [®] Tablets ※	3 Tablets, three times a day, after each meal
Drugs (Injection)	Dosage and Administration Schedule
Prednisolone Sodium Succinate 50 mg Intravenous Drip	40 mg, Interarenous infusion from 9 AM for 30 minutes
Glucose-acetic acid maintenance solution No.3 500 mL Intravenous Drip	500 mL, Continuous Interarenous infusion

※MIYA-BM[®] Tablets: Clostridium butyricum

りがん治療支援（緩和）科からリナクロチド錠 0.25 mg/日が処方となった。また、リナクロチド錠の服用開始に伴い排便状況について評価方法の統一を行い、ブリストル便性状スケール（Bristol Stool Form Scale：BSFS）および排便回数、腹部症状（いきみの程度、腹部膨満感、腹部不快感、残便感、排ガスの有無）での評価を開始した。患者から聴取した排便状況および腹部症状に関して、医師、薬剤師および看護師での情報共有を行い、便性状が BSFS：3～5 の普通便の自発排便があることを目標として下剤の投与量の調節を行うこととした。また、呼吸状態の悪化の要因として癌性リンパ管症と薬剤性間質性肺炎のどちらの寄与が大きいかわかることはできないものの、CEA および CA15-3 の上昇がみられたため、ラパチニブトシル酸塩水和物+レトロゾールでの治療が開始されることとなり、まずは Day 23 よりレトロゾール錠 2.5 mg/日のみ開始となった。Day 17 から Day 22 までリナクロチド錠 0.25 mg/日の服用を継続したが自発排便がみられなかったため、Day 23 よりリナクロチド錠 0.5 mg/日に増量した。リナクロチド錠 0.5 mg/日に増量後は、便性状が BSFS：1 の硬便から BSFS：3～4 の普通便へと改善されるも自発排便はみられず、グリセリン浣腸 120 mL/回を使用した排便コントロールを継続した。その後、Day 29 に BSFS：3 の普通便の自発排便がみられ、また、同日よりラパチニブトシル酸塩水和物錠 1500 mg/日が内服開始となった。Day 30 においても、BSFS：3 の普通便の自発排便あったが、Day 31 の夜中から翌日の午前中にかけて BSFS：7 の水様便が 4 回と頻回の排便があったため、Day 33 からリナクロチド錠の服用を中止とした。また、酸化マグネシウム錠については、便性状が BSFS：6 以上の場合に休薬とするよう自己調節可能な状態を継続とした。Day 30 より、呼吸苦症状に対するモルヒネ塩酸塩持続皮下注のレスキュー投与使用回数が増加していたため、Day 34 よりモルヒネ塩酸塩持続皮下注 15 mg/日に増量した。この時点で BSFS：7 の下痢はまだ持続していた。ナルデメジントシル酸塩錠および酸化マグネシウム錠の継続の可否については、ラパチニブトシル酸塩水和物錠の服用開始前に排便コントロールに難渋したことを考慮し、モルヒネ塩酸塩持続皮下注増量後の排便状況に応じて調節していくこととした。Day 35 から心窩部周囲の悪心による食欲不振が出現し、

Day 36 より食事摂取量の減少がみられたため、一時ブドウ糖加酢酸維持液の持続静脈注射を開始し、食事形態を常食（1600 kcal）からゼリー食へ変更した。さらに、モルヒネ塩酸塩持続皮下注の増量後も BSFS：7 の水様便が頻回に持続していたため、Day 40 からナルデメジントシル酸塩錠および酸化マグネシウム錠を中止とした。心窩部周囲の悪心に関しては徐々に改善がみられ、Day 43 の昼食から常食（1600 kcal）が再開となり、3 割程度摂取することが可能となった。排便については回数の減少はみられたが、便性状は BSFS：7 の水様便が続いていたため、Day 44 から酪酸菌製剤 6 錠/日に増量した。また、食欲の改善はみられたが常食（1600 kcal）の全量摂取は難しかったため、本人の希望により同日の夕食から常食（950 kcal）に変更となった。Day 48 から心窩部周囲の悪心および不快感が消失し、食事摂取量についても常食（950 kcal）が全量摂取可能な状態に改善した。酪酸菌製剤の増量後、さらに排便回数が減少し、便性状についても改善がみられ BSFS：6 の泥状便となった。その後、Day 55 から自発排便のない日が続き、Day 58 には再びグリセリン浣腸 120 mL/回の使用により排便の調節をする状況となった。そのため、Day 61 からナルデメジントシル酸塩錠 0.2 mg/日の服用を再開した。その後、Day 75 から酸化マグネシウム錠 990 mg/日が再開となり、排便状況に応じて酸化マグネシウム錠の投与量を調節することで排便コントロールを行った。以降は、良好な排便コントロールが得られ、Day 106 に退院した。

モルヒネ塩酸塩注のレスキュー投与使用回数および呼吸苦症状の有無の変動について Fig. 1-a に示し、また、入院期間中の使用薬および BSFS の推移と排便回数の変動を Fig. 1-b に示す。

考 察

本症例は、統一した基準による排便評価を実施し、先行オピオイドの止瀉作用を考慮した排便コントロールを行うことにより、ロペラミド塩酸塩を使用することなくラパチニブトシル酸塩水和物による下痢の重篤化を防ぐことができた症例である。

OIC の発症頻度は高く、本邦ではオピオイド性鎮痛薬で加療中のがん疼痛治療患者の 39.6% に OIC が併発されているという報告がある。⁶⁾ コデインはモルヒネと同様に μ オピオイド受容体に作用

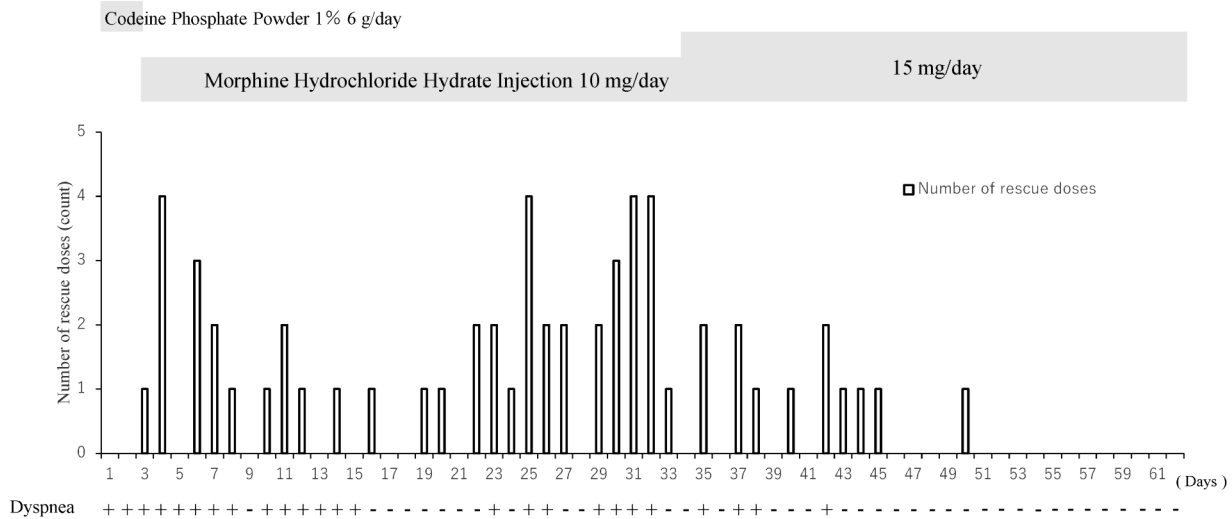


Fig. 1a. Transition of the opioid dose and respiratory symptoms status.

The changes in the opioid dose and rescue administration frequency and the presence or absence of respiratory distress symptoms are shown. Regarding opioid administration, codeine phosphate powder was used for an antitussive effect at the time of hospitalization. However, from Day 3, morphine hydrochloride injection was switched for relieving respiratory distress. As the symptoms worsened, the number of rescue administrations decreased and the symptoms improved after increasing the dose of the morphine hydrochloride injection from Day 34. Day 1 refers to the first day of hospitalization.

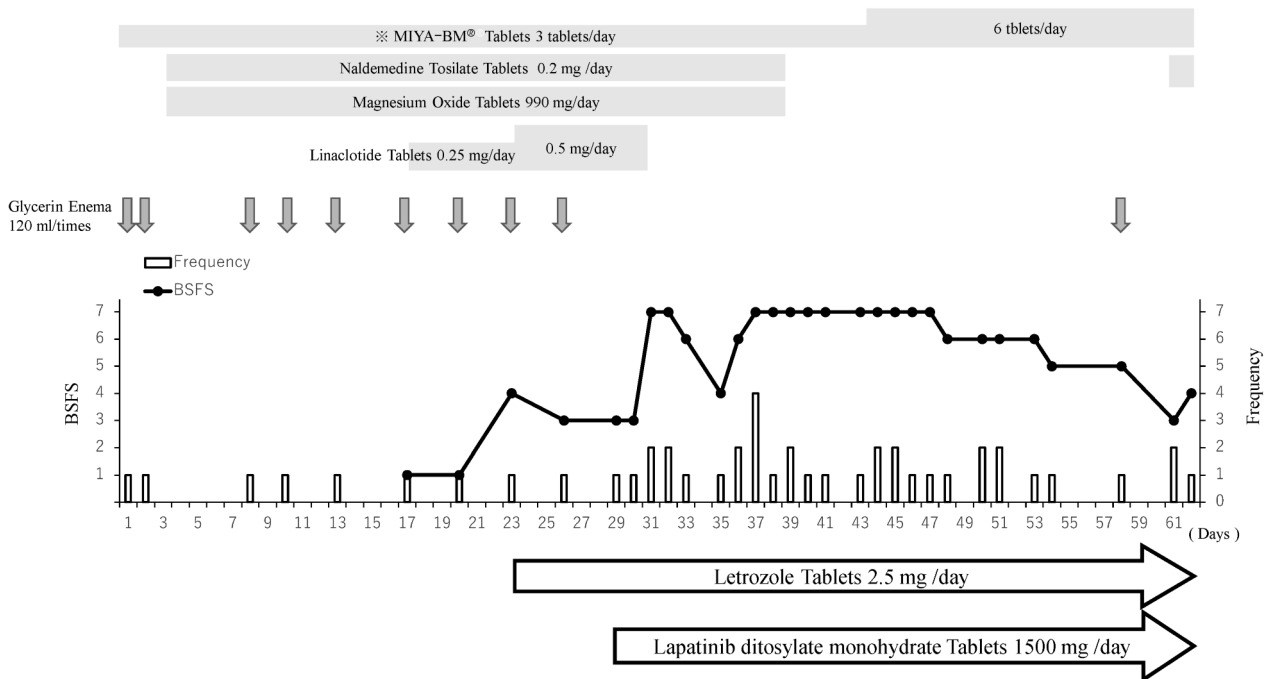


Fig. 1b. Transition of the defecation status and drugs regarding defecation control.

The bar graph shows the number of defecations, and the line graph shows the Bristol Stool Form Scale (BSFS). The bars and arrows at the top of the graph show the changes in the dose of drugs regarding defecation control and the use of glycerin enema 120 mL / dose, respectively. Day 1 refers to the first day of hospitalization.

※MIYA-BM® Tablets: Clostridium butyricum

Fig. 1. Transition of the opioid dose and defecation control.

することにより、モルヒネの4分の1程度ではあるものの腸蠕動運動を抑制するため、便秘を引き起こすとされている。⁷⁾ 本症例では、外来にて咳嗽に対しコデインリン酸塩散1%の服用を開始した時

点から排便回数が減少していたことから、OICが生じていたと考えられる。さらに、消化管における狭窄性病変等の器質的病変の有無の評価は、患者の身体的負担を考慮して下部内視鏡検査は実施

しなかったが, 上部内視鏡検査により十二指腸狭窄などの器質的病変がみられないことを確認した. それに加え, 排便のない日が続いたとしても食事摂取量は減少せず, また, グリセリン浣腸の使用により排便がみられていたことから, 消化管において器質的病変が存在する可能性は低いと考えられた. がん患者のOICに対しては, 浸透圧性下剤および大腸刺激性下剤を使用することが推奨されており,⁸⁾ 複数の下剤が投与されていても効果が不十分な場合には, 末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬の投与が推奨されている.⁸⁾

さらに, NCCN Guidelines[®]においては, ルビプロストンとリナクロチドがOICに対する第二選択薬として挙げられている.⁹⁾ 本邦においては, ルビプロストンに関してOICに対する有効性が報告されており,¹⁰⁻¹²⁾ リナクロチドに関しては, 国内臨床試験において器質的疾患による便秘を除いた慢性便秘症に対して有効性が示されている.¹³⁾ ルビプロストンは, 承認時安全性評価例において23%に悪心がみられているのに対し,¹⁴⁾ リナクロチドは悪心の有害事象が0.3%と発症頻度は少ない傾向にあり,¹⁵⁾ 安部らは, リナクロチドがルビプロストンと比べて悪心の発症割合が少なかったことを報告している.¹⁶⁾ さらに, 副作用による中止の割合は, ルビプロストンが14.8%であるのに対し, リナクロチドは8.9%であったとも報告しており,¹⁶⁾ 副作用の程度としてはルビプロストンと比べてリナクロチドの方がコントロールしやすく, 服薬中止まで至りにくいと考えられる. 加えて, ルビプロストンは服用回数が1日2回であるのに対し, リナクロチドの服用回数は1日1回の服用であり, 服用回数が少なく済むことは服薬コンプライアンスの向上に貢献すると考えられる. これらのことから, OICに対して適応外ではあるけれども, 本症例ではリナクロチドが有効である可能性があり, また, ルビプロストンに比べリナクロチドの方が服薬コンプライアンスを維持できると考え, リナクロチドを用いたOICに対する症状コントロールを行った. ただし, リナクロチドは下痢の発症頻度が11.6%であり,¹⁵⁾ 高齢者ではリナクロチドによる下痢の頻度が増加する可能性について示唆する報告もあることから,¹⁷⁾ 我々は低用量の0.25 mg/日で服用を開始とし, 排便状況に応じて適宜増量の検討を行うこととした. しかし, リナクロチド錠0.25 mg/日では自発排便がみられず, グリセリ

ン浣腸120 mL/回使用による排便でBSFS:1の硬便であった. リナクロチド錠0.5 mg/日へ増量した後では, 自発排便がみられ便性状に関してもBSFS:3~4の普通便となったことから, 本症例においてはリナクロチドを通常用量である0.5 mg/日へ増量後にリナクロチドの小腸および大腸輸送能改善作用が働き自発排便が生じ,¹⁵⁾ また, 腸管分泌促進作用により便水分量が良好にコントロールできたと考えられる.¹⁵⁾

ラパチニブトシル酸塩水和物による下痢の発症頻度は77%と高頻度であり, そのうちCTCAEにおけるGrade 2以下の発症頻度は72%でありGrade 3以上の重篤な下痢の発症頻度では5%と報告されている.¹⁾ 本症例では, 自発排便の回数は最大で1日4回みられたため, ベースラインと比較し1日4~6回の排便回数の増加に相当するGrade 2の副作用発現であったと評価することができる. 抗がん剤による下痢の多くは, 薬剤による腸管の粘膜障害が原因と考えられており,¹⁸⁾ 薬剤投与後の数日~2週間程度の間には発生する遅発性の下痢である. また, 分子標的薬のチロシンキナーゼ阻害薬による下痢に関しても, 直接的な粘膜損傷, 腸上皮の治癒不良などが原因と考えられている.^{19,20)} American Society of Clinical Oncology (ASCO) の制定した癌治療に伴う下痢治療のガイドラインにおいて, 抗がん剤による下痢の治療法として, ロペラミド塩酸塩カプセルの投与が推奨されている.²¹⁾ また, タイケルブ[®]適正使用ガイドラインにおいても, 下痢に対する治療としてロペラミド塩酸塩カプセルを初回は4 mgを服用し, その後は軟便が出るたびに2 mg服用する用法が推奨されている.¹⁾ しかし, 本症例においてはラパチニブトシル酸塩水和物錠の投与前から呼吸苦症状の緩和目的でモルヒネ塩酸塩注を使用していたため, 下痢に対しモルヒネ塩酸塩と同様に μ オピオイド受容体に対する刺激作用を持つロペラミド塩酸塩カプセルを追加使用もしくは変更する必要はないと考えられた. また, ロペラミド塩酸塩とモルヒネ塩酸塩の止瀉作用を比較すると, 経口のロペラミド塩酸塩が経口のモルヒネ塩酸塩の約5.6倍に相当するとされている.²²⁾ さらに, モルヒネ製剤の経口と皮下注の換算比は1:2~1:3とされていることを考慮すると,⁸⁾ 本症例では, 呼吸苦症状の悪化に伴いDay 34からモルヒネ塩酸塩注を15 mg/日に増量したことにより, ラパチニブトシル酸塩水和物の下

痢に対するロペラミド塩酸塩の初回推奨用量である4 mgと同程度以上の止瀉作用が期待できると考えられた。そのため、用量に関してもロペラミド塩酸塩の追加使用をする必要はないと考えられた。しかし、その後も下痢が続いていたことから、モルヒネ塩酸塩注の導入と同時に開始したナルデメジントシル酸塩錠を下痢発現後も継続していたことにより、モルヒネによる期待した程度の止瀉作用が得られず、下痢の持続につながった可能性がある。そのため、ナルデメジントシル酸塩錠の服用中止後、次第に排便回数が減少し下痢が落ち着いてきたと考えられる。加えて、Day 44より増量した酪酸菌製剤も、便性状の改善および排便回数の減少に寄与した可能性も考えられる。酪酸菌製剤は、腸管内で酪酸菌が発芽・増殖することにより、腸内細菌叢のバランスを改善させて急性、慢性腸炎や便秘および抗菌薬や抗がん剤投与による下痢を改善することが知られている。²³⁾ さらに、酪酸菌の産生する酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸は、消化管粘膜上皮細胞の増殖促進作用および水・ナトリウムの吸収調節作用を示すとされている。²³⁾ このことより、酪酸菌製剤の増量も、下痢症状の改善に寄与したと考えられる。ただし、ラパチニブトシル酸塩水和物による下痢の発現時期は開始後4日目が中央値と報告されており、さらに、下痢症状持続期間の中央値は3.5日間と報告されている。¹⁾ 本症例ではラパチニブトシル酸塩水和物錠の投与3日目から下痢の発現となり、投与18日目に排便回数が落ち着いてきていることから、モルヒネ塩酸塩による効果だけではなく、服用開始から日数が経過したことで、下痢が落ち着いてきた可能性も考えられる。実際に、Day 55から連続で6日間に渡り自発排便がみられなかったため、便秘傾向へとバランスが傾いたと考えられた。そのため、ナルデメジントシル酸塩錠の服用を再開することとし、再開した当日からBSFS:3~4の普通便の自発排便がみられたため、良好な排便コントロールが得られたと考えられる。他方、モルヒネ塩酸塩静注15 mg/日が下痢に対するロペラミド塩酸塩カプセルの推奨用量と同程度以上の止瀉作用を有していることや本症例は元々便秘傾向であったことを考慮し、ナルデメジン錠の再開時期について早期に検討すべき必要があったと考えられる。

ラパチニブトシル酸塩水和物は一般的に、外来で導入されることが多い薬剤だが、前述の通り下

痢の発現頻度が77%と高く、¹⁾ QOL向上のためには副作用のコントロールが非常に重要だと考えられる。実際に、外来にてラパチニブトシル酸塩水和物を導入する際に、ロペラミド塩酸塩カプセルと一緒に渡すことで排便コントロールを行っている報告がある。⁵⁾ しかし、薬剤師による有害事象のモニタリング実施に努めているものの、外来では患者本人および家族による排便評価となるため、入院下での導入に比べ正確な有害事象の判断が困難だと考えられ、下痢が発生していても適切な投与タイミングで対応できていないという可能性が考えられる。そのため、前述の通り下痢の発現時期および症状持続期間が報告されていることに加え、本症例においてもBSFS:7の下痢が11日間続いたことを考慮すると、ラパチニブトシル酸塩水和物の投与開始から2週間程度はBSFSを用いた排便評価を行う必要があると考えられ、治療を継続するためにもラパチニブトシル酸塩水和物は可能な限り入院下での導入が望ましいと考える。さらに、先行してオピオイドを使用している際には、その止瀉作用を考慮した排便コントロールを行うことが必要であると考えられる。

本症例より、OICに対するリナクロチドの投与に関しては、便性状の改善という点ではBSFS:3の普通便の自発排便がみられたことから有効である可能性が示唆された。ただし、病態の進行とともに日常生活動作が低下し臥床時間が長くなることで消化管機能および腹圧の低下が生じることや、痛みの増強によりオピオイド性鎮痛薬が増量となり、それに伴う腸蠕動運動の低下による便秘が増悪することも考えられる。そのため、今後はこれら患者背景も考慮に入れた、OICに対するリナクロチドの有効性について検討していく必要があると考えられる。また、下痢の発現リスクが高い抗がん剤の導入に際して、統一した評価基準での排便評価による排便コントロールが重要となると考える。さらに、抗がん剤の投与に先行してオピオイド性鎮痛薬が投与されている場合には、一律にロペラミド塩酸塩の追加投与を行うのみの対応とするなど適正使用ガイドで推奨されている対処方法を実施するだけではなく、先行するオピオイド性鎮痛薬による止瀉作用を考慮しつつ便秘予防の緩下剤についても調節を行った排便コントロールが重要であると考えられる。

利益相反

発表内容に関連し、開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) タイケルブ®錠適正使用ガイド第1版 (2020年10月改訂).
- 2) de Azambuja E., Holmes AP., Piccart-Gebhart M., Holmes E., Di Cosimo S, Swaby RF., Untch M., Jackisch C., Lang I., Smith I., Boyle F., Xu B., Barrios CH., Perez EA., Azim HA Jr., Kim SB., Kuemmel S., Huang CS., Vuylsteke P., Hsieh RK., Gorbunova V., Eniu A., Dreosti L., Tavartkiladze N, Gelber RD., Eidtmann H., Baselga J., *Lancet Oncol.*, **15**, 1137–1146 (2014).
- 3) タイケルブ®錠 250 mg 医薬品添付文書第1版 (2020年10月改定).
- 4) 中村理恵, 尾浦正二, 本田麻里子, 平井慶充, 粉川庸三, 吉増達也, 岡村吉隆, *和歌山医学*, **64**, 74–77 (2013).
- 5) 勝山里佳, *新潟がんセンター病院医誌*, **50**, 38–44 (2011).
- 6) Ishihara.M, Ikesue.H, Matsunaga.H, Suemaru.K, Kitaichi.K, Suetsugu.K, Oishi.R, Sendo.T, Araki.H, Itoh.Y, *Clin. J. Pain*, **28**, 373–381 (2012).
- 7) リン酸コデイン錠 5 mg 「ファイザー」医薬品インタビューフォーム第9版 (2019年10月改定).
- 8) がん疼痛薬物療法ガイドライン改定 Working Practitioner Group, “がん性疼痛に関する薬物治療におけるガイドライン (2020年版),” 特定非営利活動法人日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編, 金原出版株式会社, 東京, 2020, pp.45, 67–68.
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain, Version 3, 2019, 995 <<https://jncn.org/view/journals/jncn/17/8/article-p977.xml>> (アクセス 2021年9月30日)
- 10) 本田宣裕, 山根弘路, 越知宣昭, 中川 望, 長寄泰有, 河原辰由樹, 山岸智子, 中西秀和, 西江宏行, 渡辺麻里子, 草信晴美, 監物英男, 瀧川奈義夫, *川崎医学会誌*, **44**, 115–120 (2018).
- 11) Byron Cryer I., Seymour Katz., Ricardo Vallejo., Anca Popescu., Ryuji Ueno., *Pain Med.*, **15**, 1825–1834 (2014).
- 12) M Mazen Jamal., Atoya B Adams., Jan-Peter Jansen., Lynn R Webster., *Am. J. Gastroenterol.*, **110**, 725–732 (2015).
- 13) 毛戸祥博, 幸迫正憲, *日本薬理学雑誌*, **153**, 289–298 (2019).
- 14) アミティーザ®カプセル 12 µg 医薬品インタビューフォーム第10版 (2018年12月改定).
- 15) リンゼス®錠 0.25 mg 医薬品インタビューフォーム第6版 (2020年9月改定).
- 16) 安部達也, 鉢呂芳一, 小原 啓, 稲垣光裕, 菱 豊平, 國本正雄, 村上雅則, *日本大腸肛門病会誌*, **72**, 600–608 (2019).
- 17) 石郷友之, 下坪達人, 高田 遼, 中野敬太, 藤居賢, 北川 学, 木明智子, 中田浩雅, 福土将秀, *薬学雑誌*, **141**, 255–262 (2021).
- 18) Jervoise Andreyev., Paul Ross., Clare Donnellan., Elaine Lennan., Pauline Leonard., Caroline Waters., Linda Wedlake., John Bridgewater., Rob Glynne-Jones., William Allum., Ian Chau., Richard Wilson., David Ferry., *Lancet Oncol.*, **15**, e447–460 (2014).
- 19) Secombe KR., Ball IA., Shirren J., Wignall AD., Finnie J., Keefe D., Avogadri-Connors F., Olek E., Martin D., Moran S., Bowen JM., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **83**, 531–543 (2019).
- 20) Bowen JM., *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, **7**, 162–167 (2013).
- 21) Al B Benson 3rd., Jaffer A Ajani., Robert B Catalano., Constance Engelking., Steven M Kornblau., James A Martenson Jr., Richard McCallum., Edith P Mitchell., Thomas M O’Dorisio., Everett E Vokes., Scott Wadler., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 2918–2926 (2004).
- 22) ロベミン®カプセル 1 mg 医薬品インタビューフォーム第19版 (2019年9月改定).
- 23) ミヤ BM®錠医薬品インタビューフォーム第6版 (2020年10月改定).