

〈原著論文〉

化学療法施行中のオピオイド使用による便秘に対するルビプロストンの有用性

本多 宣裕^{1)*}, 山根 弘路¹⁾, 越智 宣昭¹⁾, 中川 望¹⁾, 長崎 泰有¹⁾,
河原 辰由樹¹⁾, 山岸 智子¹⁾, 中西 秀和¹⁾, 西江 宏行²⁾, 渡辺 麻里子³⁾,
草信 晴美³⁾, 監物 英男³⁾, 瀧川 奈義夫¹⁾

1) 川崎医科大学総合内科学4 (*現 南岡山医療センター呼吸器内科),

2) 同 麻酔・集中治療医学2,

3) 川崎医科大学総合医療センター薬剤部

抄録 当科において2014年10月から2016年2月に入院で化学療法を施行し、がん性疼痛に対して使用したオピオイドにより誘発された便秘に対してルビプロストンを投与した全症例を対象とした。対照群は、当院のルビプロストン採用以前の2012年4月から2014年9月まで、化学療法施行中にオピオイドを使用した患者に緩下薬を使用していた全症例とした。ルビプロストンを追加してから排便回数と食事量の変化を後方視的に解析した。対照群の排便回数と食事量の変化は、新たな緩下薬（センノシド、ピコスルファートナトリウム、または大建中湯）の追加または酸化マグネシウムを増量した前後を基準とした。ルビプロストン使用群7人、未使用の対照群12人で、オキシコドン換算の使用量中央値（範囲）は対照群で10.0（10.0～62.9）mg、ルビプロストン群で39.3（10.0～125.7）mgであった（ $P=0.103$ ）。ルビプロストン群ではその投与翌日に7例中6人、対照群においては12例中3例で排便が認められた（ $P<0.05$ ）。ルビプロストン群においては排便があった翌日の食事摂取量は7例中6例、対照群は12例中3例で改善していた（ $P<0.05$ ）。化学療法施行中にもオピオイドによる便秘に対するルビプロストンが有用であることが示唆された。

doi:10.11482/KMJ-J44(2)115 (平成30年9月27日受理)

キーワード：化学療法，オピオイド，便秘，ルビプロストン

緒言

悪性細胞の浸潤により組織や臓器が障害されることで、腫瘍に伴うさまざまな不快感に関連した苦痛が、がん性疼痛である。がんの初診時では30～40%、進行期には65～85%の患者に疼痛が認められる^{1, 2)}。がん性疼痛の85～95%は鎮痛薬を適切に使用することで制御可能とされる。鎮痛薬としては、非ステロイド性抗炎症薬

(NSAID) およびオピオイドを使用するのが一般的である。オピオイドは中等度から高度の疼痛の軽減に推奨され^{3, 4)}、その適正な使用はがん治療を継続的に行っていくために重要である。オピオイド誘発性の悪心・嘔吐は時間経過とともに軽減しやすいが、便秘は継続することが多く quality of life (QOL) や activities of daily living (ADL) を低下させる。便秘は予防

別刷請求先

瀧川 奈義夫

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合内科学4

電話：086 (225) 2111

ファックス：086 (232) 8343

Eメール：ntakigaw@med.kawasaki-m.ac.jp

的・治療的な緩下薬投与にも関わらず難治性の場合が有り、がん患者にとって不利益となっている。オピオイド誘発性便秘 (opioid-induced constipation: OIC)の頻度は60~90%であり⁵⁻⁹⁾、抗がん薬の有害事象としても便秘は生じるため、進行がん患者の化学療法中にオピオイドを使用する際には便秘がより難治となることを経験する。

OICに対して緩和医療ガイドライン (2014年度版)では、緩下薬は便の性状に合わせて使用し、効果が不十分であれば作用機序の異なる薬剤を併用することが推奨されている¹⁰⁾。ルビプロストンは小腸上皮細胞の管腔側に存在する2型クロライドチャンネルを活性化してクロライドイオンを小腸内に輸送し腸管内に浸透圧変化を誘導し、水分を促進することで軟便化して腸管内の便輸送を促進する薬剤である^{10,11)}。OICに対するルビプロストンの有効性は確立されているが⁸⁾、化学療法施行中に特化したその有用性は明らかではない。我々は、化学療法を施行中にオピオイドを使用した患者において、ルビプロストンを評価したので報告する。

対象と方法

対象

当科において2014年10月から2016年2月に入院で化学療法を施行し、がん性疼痛に対して使用したオピオイドにより誘発された便秘に対してルビプロストンを投与した全症例を対象とした。対照群は、当院のルビプロストン採用以前の2012年4月から2014年9月まで、化学療法施行中にオピオイドを使用した患者に緩下薬を使用していた全症例とした。

方法

便秘の定義は日本内科学会の定義を使用し「3日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」とした¹²⁾。既存の便秘薬の内服をベースとしてルビプロストンを追加してからの排便回数と食事量の変化を後方視的に解析した。対象患者はすべて入院中の患

者であり、食事量は看護記録を参考に算出した。少なくとも1割以上食事摂取量が増加した場合を改善とした。対照群の排便回数と食事量の変化は、新たな緩下薬 (センノシド、ピコスルファートナトリウム、または大建中湯)の追加または酸化マグネシウムを増量した前後を基準とした。本研究は川崎医科大学倫理委員会の承認 (承認番号2452)のもとに行った。

統計解析

統計解析はMicrosoft EXCEL2016を用いて χ^2 検定、あるいは対応のないt検定を行い、 $P<0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

対象患者の背景

1) 性別、年齢、がん種、使用オピオイドの種類および既往歴 (表1)

対照群は12人 (男性8人、女性4人)で、ルビプロストン群は7人で全例男性であった ($P=0.085$)。年齢中央値 (範囲)は対照群65歳 (47~80)とルビプロストン群は63歳 (44~79)であった ($P=0.884$)。がん種は、対照群では肺がん10人 (83%)、食道がん1人 (8.3%)、悪性リンパ腫1人 (8.3%)、胆嚢がん1人 (8.3%)、1人は食道がんと肺がんの重複がんであった。ルビプロストン群では肺がん3人 (42.9%)、直腸がん1人 (14.3%)、膵がん2人 (28.6%)、悪性リンパ腫1人 (14.3%)であった。使用したオピオイドは、対照群ではオキシコドンが11人 (91.7%) (徐放性製剤11人、速放性製剤5人)、フェンタニルテープが1人 (8.3%)であり、ルビプロストン群では7人全員 (徐放性製剤6人、速放性製剤5人)がオキシコドンを使用していた。定期内服していた徐放性オキシコドンとは異なり、速放性オキシコドンの使用量は日により異なっていたため直前1週間の使用量の平均値を採用し、その中央値は対照群 (5人)で1.4 mg (範囲0.7-2.9 mg)、ルビプロストン群 (5人)で15.7 mg (範囲10.0-45.7 mg)であった。フェンタニルテープはオキシコドン換算

表1 患者背景

	対照群	ルビプロストン群	P 値
性別			
男性	67% (8/12)	100% (7/7)	0.085
女性	33% (4/12)	0% (0/7)	
年齢			
中央値 (範囲)	65 (47~80)	63 (44~79)	0.884
がん種			
肺がん	83% (10/12)	42.9% (3/7)	
直腸がん	0% (0/12)	14.3% (1/7)	
睪がん	0% (0/12)	28.6% (2/7)	
食道がん	8.3% (1/12)	0% (0/7)	
悪性リンパ腫	0% (0/12)	14.3% (1/7)	
悪性中皮腫	8.3% (1/12)	0% (0/7)	
胆嚢がん	8.3% (1/12)	0% (0/7)	
既往歴			
消化管手術歴	50% (6/12)	29% (2/7)	0.361
糖尿病	8.3% (1/12)	29% (2/7)	0.243

対照群の1例は食道がんと肺がんの重複がん

表2 排便状態の変化

	翌日排便あり	翌日排便なし	P 値
ルビプロストン群	86% (6/7)	14% (1/7)	<0.05
対照群	25% (3/12)	75% (9/12)	

(x20 mg/ フェンタニルテープ 1 mg) で投与量を推定した¹³⁾. オキシコドン換算の使用量中央値 (範囲) は対照群で10.0 (10.0~62.9) mg, ルビプロストン群で39.3 (10.0~125.7) mg であった (P=0.103). 一方, ベースの量, レスキューの量, および直前1週間のレスキュー回数¹³⁾の中央値 (範囲) は, 対照群ではそれぞれ10 (10~60) mg, 0 (0~10) mg, 0 (0~4) 回/週であり, ルビプロストン群ではそれぞれ30 (0~80) mg, 5 (0~10) mg, 14 (0~32) 回/週であった. これらのオピオイド使用後には全て3日以上排便がない状態であった. 消化管蠕動に影響を与えると考えられる既往歴として, 消化管手術歴が対照群で6人, ルビプロストン群で2人 (P=0.361), 糖尿病が対照群で1人, ルビプロストン群で2人であった (P=0.243).

2) 化学療法レジメン

対照群の化学療法は, vinorelbine + gemcitabine, nab-paclitaxel + gemcitabine, nab-paclitaxel + carboplatin, folinic acid +

5-fluorouracil + oxaliplatin, folinic acid + 5-fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan, S1単剤, rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone が1人ずつであった.

ルビプロストン群の化学療法は, cisplatin + docetaxel が2人で, carboplatin + pemetrexed, carboplatin + S1, carboplatin + paclitaxel, carboplatin + gemcitabine, cisplatin + gemcitabine, docetaxel 単剤, pemetrexed 単剤, S1単剤, irinotecan 単剤がそれぞれ1人であった.

ルビプロストンの効果

1) ルビプロストンによる排便の促進効果

オピオイド投与前の排便間隔は中央値1日 (範囲: 1-3日) であったが, オピオイド使用により便秘となった. そのため, 便秘改善薬として酸化マグネシウム, センノシド, ピコスルファート, あるいは大建中湯を使用していた. ルビプロストン群ではその投与翌日に7例中6人, 対照群においては12例中3例で排便があり差が認められた (P<0.05) (表2). ルビプロス

表3 食事量の変化

	食事量の改善	食事量減少 又は変化なし	P 値
ルビプロストン群	86% (6/7)	14% (1/7)	<0.05
対照群	25% (3/12)	75% (9/12)	

トン群は男性のみのため、対照群の男性8例で検討すると8例中2例(25%)で排便があり、男女合わせての対照群と同率であった。

2) ルビプロストンによる食事量の改善

ルビプロストン群においては排便があった翌日の食事摂取量は7例中6例、対照群は12例中3例で改善していた(P<0.05)(表3)。対照群の男性8例中3例(37.5%)で排便があった。なお、ルビプロストン投与中には、悪心の発現や増加は認められなかった。

考 察

がんによる全身状態の悪化や治療内容は、オピオイドによる便秘、悪心あるいは嘔吐の発現頻度や程度に影響を与える^{14, 15)}。がんの進行とともにADLが低下し臥床時間が長くなり消化管機能低下が起こる。同時に、痛みの増強に対するオピオイドの増量により便秘も増悪する。また、便秘により胃内容物の停滞が起こり悪心、嘔吐が誘発される。OICの対処法として運動、食物繊維の摂取や緩下薬の使用により排便コントロールが可能ことが多い。しかしながら、化学療法施行中の場合には、抗がん薬、セロトニン受容体拮抗薬、あるいはニューロキニン1受容体拮抗薬の併用により便秘が増悪し、OICの治療に難渋することもしばしば経験する。そのような状況下でルビプロストンの有用性を検討したところ、その投与により速やかな排便と食事摂取量は改善した。OICでは、排便により食欲が増すことは他剤でも報告されている⁸⁾。オキシコドンの使用量は、有意差は認められなかったものの対照群の約3倍であり、ルビプロストン投与群に有利に働いたとは考えにくい。ただし、対照群の設定が難しく、便宜的にルビプロストン採用以前の状況と比較せざるを得なかったことは課題に残る。既存の緩下薬の作用

する部位は主として大腸であり、ルビプロストンのそれは小腸であるため、より早期に便秘の改善とともに上部消化管の蠕動運動が軽快する。本研究は症例数の少ない後方視的研究で化学療法レジメンも様々ではあるが、化学療法施行中にもオピオイドによる便秘に対するルビプロストンが有用であることが示唆された。

OICの機序として、胃腸管内に存在する腸内神経系の粘膜下腔および腸間膜叢にある末梢 μ -オピオイド受容体にオピオイドが結合することにより、消化管の運動性を損ない体液分泌を減少させ胃腸管における体液吸収を促進させ便秘を誘発する^{16, 17)}。末梢作用性の μ -受容体拮抗薬(peripherally acting μ -opioid receptor antagonists: PAMORAs)であるナルデメジンは、鎮痛効果に直接影響を与えることなく消化管に存在する μ -オピオイド受容体のオピオイドの作用を抑制することでOICを改善する¹⁸⁾。また、慢性非がん性疼痛におけるOICに対するルビプロストンとPAMORAsの併用の有用性も報告されている¹⁹⁾。本研究ではルビプロストン単剤で化学療法施行中のオピオイドによる便秘に対する有効性が示唆されたが、PAMORAs単剤あるいは両者の併用との比較、それらの最適な投与時期など、明らかにしていく必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝 辞

本研究は川崎医科大学プロジェクト研究(28基-99)から助成を受けた。

引用文献

- 1) Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, *et al.*: Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced

- non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90: 2288-2296, 2004
- 2) Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J: Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18: 1437-1449, 2007
- 3) World Health Organization: Cancer pain relief with a guide to opioid availability. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf> (2018. 5. 18)
- 4) Lazzari M, Greco MT, Marcassa C, Finocchi S, Caldaruolo C, Corli O: Efficacy and tolerability of oral oxycodone and oxycodone/naloxone combination in opioid-naïve cancer patients: a propensity analysis. *Drug Des Devel Ther* 9: 5863-5872, 2015
- 5) 永井純子, 植沢芳広, 加賀谷肇: わが国の医薬品副作用データベースに基づく強オピオイドによる副作用の特徴解析 モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンによる副作用の発現傾向と特徴. *Palliative Care Research* 10: 113-119, 2015
- 6) Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, Nilsson M, Drewes AM: Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol* 8: 360-372, 2015
- 7) Morlion B, Clemens KE, Dunlop W: Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: a review of the place of oxycodone/naloxone. *Clin Drug Investig* 35: 1-11, 2015
- 8) Camilleri M: Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 106: 835-842, 2011
- 9) Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, Buckholz GT: Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J Pain Res* 8: 289-294, 2015.
- 10) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. オピオイドによる副作用. ②便秘. 東京, 金原出版株式会社. 2014. pp190-195
- 11) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R: SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: C1173-1183, 2004
- 12) 中島淳: 慢性便秘の診断と治療. *日本内科学会雑誌* 105: 429-433, 2016
- 13) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 薬理学的知識. 東京, 金原出版株式会社. 2014, pp42-83
- 14) 岸里奈, 宮崎雅之, 桐山典子, 進藤有一郎, 近藤征史, 今泉和良, 毛利影宏, 山田清文, 長谷川好規, 野田幸裕: 肺がん患者におけるオピオイドによる副作用の増悪因子の探索. *日本緩和医療薬学雑誌* 3: 85-92, 2010
- 15) 下山直人, 下山恵美: オピオイドの副作用対策 慢性疼痛患者の便秘の治療. *麻酔* 62: 822-828, 2013
- 16) Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G, von Gunten CF: Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 20: 1047-1056, 2011
- 17) Camilleri M, Drossman DA, Becker G, Webster LR, Davies AN, Mawe GM: Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil* 26: 1386-1395, 2014
- 18) Weber HC: Opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 23: 11-17, 2016
- 19) Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N: Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 35: 3859-3866, 2017

〈Regular Article〉

Lubiprostone for opioid-induced constipation in patients treated with chemotherapy

Yoshihiro HONDA^{1)*}, Hiromichi YAMANE¹⁾, Nobuaki OCHI¹⁾,
Nozomu NAKAGAWA¹⁾, Yasunari NAGASAKI¹⁾, Tatsuyuki KAWAHARA¹⁾,
Tomoko YAMAGISHI¹⁾, Hidekazu NAKANISHI¹⁾, Hiroyuki NISHIE²⁾,
Mariko WATABABE³⁾, Harumi KUSANOBU³⁾, Hideo KENMOTSU³⁾,
Nagio TAKIGAWA¹⁾

1) Kawasaki Medical School, Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School General Medical Center

(* Present affiliation: Department of Respiratory Medicine, Minami-Okayama Medical Center),

2) Department of Anesthesia 2, Kawasaki Medical School,

3) Department Pharmaceuticals, General Medical Center, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Lubiprostone is a useful treatment for opioid-induced constipation (OIC); however, it is not known whether the treatment is suitable for OIC in patients undergoing cancer chemotherapy. This study evaluated hospitalized patients receiving cancer chemotherapy in whom OIC was treated with lubiprostone between October 2014 and February 2016. The control group consisted of OIC + chemotherapy patients who were hospitalized between April 2012 and September 2014, before lubiprostone was approved for use at our hospital. Frequency of stool and food intake were retrospectively evaluated before and after treatment with lubiprostone (lubiprostone group; n=7) or other laxative agent (control group; n=12). Other laxative agents included sennoside, sodium picosulfate, daikenchuto or magnesia. The lubiprostone and control groups both received oxycodone (median [range]: 39.3 [10.0-125.7] mg vs 10.0 [10.0-62.9] mg; P=0.103). The day following treatment, defecation was observed in 6 of 7 patients in the lubiprostone group and 3 of 12 patients in the control group (P<0.05). Dietary intake also increased in 6 of 7 patients in the lubiprostone group and 3 of 12 patients in the control group (P<0.05). Therefore, lubiprostone may be an effective treatment for OIC during chemotherapy. (Accepted on September 27, 2018)

Key words : Chemotherapy, opioid, constipation, lubiprostone

Corresponding author
Nagio Takigawa
Kawasaki Medical School, Department of General
Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School General
Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama,
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111
Fax : 81 86 232 8343
E-mail : ntakigaw@med.kawasaki-m.ac.jp