

—総説—

がん薬物療法における薬学的介入の指標構築に関する研究

木村美智男^{a)}*, 寺町ひとみ^{b)}

要約：病院薬剤師は、医師と協働して、薬学的介入、すなわち、患者に最適な薬物療法を提供する必要がある。特に、がん化学療法においては有効で安全な治療を継続し、終末期ケアでは quality of life (QOL)の維持・向上を目的とした処方設計が、臨床上の課題である。そこで、がん薬物療法時に、病院薬剤師による薬学的介入のための指標を構築することを目的に研究を行った。胃癌術後補助化学療法における tegafur・gimeracil・oteracil potassium (S-1) 療法では、手術前から S-1 服薬開始時までの body mass index 減少量は、治療が中止・減量となった患者 (2.78±1.89) より継続できた患者 (1.68±0.83) の方が小さいことを明らかにした。また、副作用により S-1 の減量または中止に影響を及ぼす有意な因子として、血清アルブミン値<3.5g/dL、クレアチニンクリアランス値<80mL/min が見出された。在宅用高カロリー輸液の処方設計として、あらかじめ高カロリー輸液内にインスリンを添加したものを投薬せざるを得ない場合、溶液中の亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) が 364.6 以下の場合、インスリンの残存率は低下を示し、466.0 以上の場合には低下を示さないことを見出した。以上、本研究において得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、がん薬物療法時に薬学的介入を実践する際の極めて有用な指標となり、副作用の予防および治療効率の向上に貢献できた。

索引用語：胃癌、がん化学療法、高カロリー輸液、インスリン、終末期

Establishment of Indicators for Pharmaceutical Interventions in Cancer Pharmacotherapy

Michio KIMURA^{a)}*, Hitomi TERAMACHI^{b)}

Abstract: Hospital pharmacists, in collaboration with doctors, must provide pharmaceutical interventions, namely, pharmacotherapies optimized to the patient. Continued, effective, and safe therapies in cancer chemotherapy and pharmacotherapy designs that aim to maintain and improve quality of life in terminal care are particularly challenging in a clinical setting. Therefore, we aimed to establish indicators for pharmaceutical intervention during cancer pharmacotherapy for use by hospital pharmacists. For adjuvant chemotherapy with tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) after surgery for stomach cancer, reductions in body mass index during the time before surgery to commencing the administration of S-1 were less in the patients who were able to continue the S-1 treatment (1.68 ± 0.83) than in the patients in whom therapy had to be ceased or reduced (2.78 ± 1.89). Additionally, significant factors correlated with cessation or reduction of S-1 owing to adverse effects included serum albumin levels < 3.5 g/dL and creatinine clearance rates < 80 mL/min. For total parenteral nutrition for home use, when the addition of insulin to total parenteral nutrition could not be avoided, the residual ratio of insulin was reduced if the number of grams of carbohydrates per gram of sodium bisulfite (G/g) was ≤364.6, but not if the number of grams was ≥466.0. Indicators of the terminal stage in patients, such as reduced food intake and abnormalities in kidney or liver function, were used to establish a condition score. In those with scores of ≥6/11 points, steroids had little effect on malaise. In conclusion, the findings of the present study are very useful indicators, for pharmacists, in a clinical setting. They may help to prevent adverse effects and to improve efficacy when implementing pharmaceutical interventions during cancer pharmacotherapy.

Key phrases: gastric cancer, cancer chemotherapy, total parenteral nutrition, insulin, terminal stage

a) 大垣市民病院薬剤部 (〒503-8502大垣市南瀬町4-86)

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital, (4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan)

b) 岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室 (〒501-1196 岐阜市大学西1丁目25-4)

Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University (1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, JAPAN)

1. 緒言

がん薬物療法においては、安心かつ安全で質の高いがん医療を提供できるよう、専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療を推進する必要がある。その役割のひとつは、患者が安心して有効かつ安全な治療を継続できるようにサポートすることである。そのために、がん専門薬剤師に求められることの1つが、抗がん剤治療における副作用の管理である。副作用管理を適切に行うことは、治療の中止や抗がん剤の安易な減量を行うことなく、治療を完遂することに繋がる。

実臨床においては、副作用の出現により治療が中断されることが少なくなく問題である。数ある抗がん剤の副作用のなかでも頻度が高く、患者が最も苦痛に感じるのは悪心・嘔吐、便秘や下痢、口内炎などの消化器症状と倦怠感である。重篤な副作用は患者の quality of life (QOL) を低下させるだけでなく治療意欲をも低下させることになる。臨床において、抗がん剤の減量や休薬は、副作用 grade に応じて行われている。したがって、患者の QOL を低下させることなく治療を継続できるように、重篤な副作用が発現する前に減量・休薬、もしくは治療の変更を行うための共通な指標が望まれる。終末期ケアにおいては、疼痛に関しては world health organization (WHO) 方式の疼痛治療法という世界的なスタンダードが確立されているが、倦怠感の緩和ケアはまだ確立していない。終末期患者への安易な薬物療法の継続は、逆に副作用の発現を促すことになる。したがって、薬学的介入のためのエビデンスが望まれる。

近年、化学療法を受ける患者の治療環境は、外来化学療法が急速に普及してきた。その背景には、制吐剤である 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体拮抗剤、好中球減少に対する granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤などの支持療法が確立されている点が挙げられる。また、多くの施設で行われている薬(副作用)の説明書の利用は、情報提供を行うにあたり簡便で有効な方法の1つであり、患者指導に役立てられている。我々は、副作用セルフチェックシートを用いた副作用モニタリングを通して、5-HT₃ 受容体拮抗剤(制吐剤)が投薬された患者はがん化学療法後に便秘の訴えが多いことを把握した。そして、がん化学療法施行時の 5-HT₃ 受容体拮抗剤併用と便秘の関係を証し、抗がん剤投与初日からの便秘対策が重要であることを明らかにしたり。このことは、現在、病院薬剤師が患者を指導する上で便秘対策におけるひとつの指標となり、患者の QOL 向上へと繋がっている。

以上のように、病院薬剤師は、医師と協働して、薬学的介入、すなわち、患者に最適な薬物療法を提供し、QOL 向上に努める必要がある。特に、がん化学療法においては first-line から second-line および third-line に進むにつれ有効で安全な治療を継続し、終末期ケアでは QOL の維持・向

上を目的とした処方設計が、臨床上の大きな課題である。そこで、がん薬物療法時に、病院薬剤師による薬学的介入のための指標を構築することを目的に大垣市民病院(以後、当院とする)の入院・外来患者を対象に研究を行った。

そこで、本総説では、胃がん術後補助化学療法と進行・再発胃がん化学療法(first-line、second-line および third-line)施行時の安全性と治療継続性、在宅用高カロリー輸液の処方設計として、輸液に添加されたインスリンの残存率と患者の血糖コントロール、およびインスリンの力価低下の原因について論述する。

2. 胃がん化学療法における安全性と治療継続性

2-1. 術後補助化学療法における S-1 療法

Stage II・III 胃がんにおける術後補助化学療法の標準治療は、tegafur・gimeracil・oteracil potassium (S-1) 療法である。しかし、白血球減少、好中球減少などの骨髄抑制、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎などの副作用により、コンプライアンスの低下がもたらされ S-1 の継続が困難になることがある。したがって、S-1 による副作用の発現を未然に防ぐことができれば、患者の QOL を低下させることなく服薬コンプライアンスを上げることができると考える。

S-1 の治療継続性と非血液毒性の発現率

S-1 による胃がん術後補助化学療法において、Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) 試験での完遂率は 12 ヶ月で 65.8%であり、その 42.4%は S-1 の投与量を下げることにより継続でき予後が良好であったとされている²⁾。本検討においても、完遂率は 64.2% (43/67) で同様の結果となった(表 1)。

表 1. 治療終了理由

n = 67	
完遂	
途中で減量なしに完遂 (投与初回からの減量は7例)	30 (44.8%)
途中で減量・投与方法変更し完遂 (投与初回からの減量は3例)	13 (19.4%)
服薬コンプライアンス不良	1 (1.5%)
中止	
副作用により中止 (投与初回からの減量は5例)	16 (23.9%)
再発のため中止	6 (9.0%)
交通事故のため中止	1 (1.5%)

“完遂”の中で服薬コンプライアンス不良の 1 例、“中止”の中で再発のため中止の 6 例と交通事故のため中止の 1 例は、本検討から除外した。

S-1 療法における非血液毒性の発現率は、S-1 開始 1-3 コース目に多く、途中で減量または中止となる症例では 1 コース目に高い副作用発現を認めた。これらのことは、S-1 の適正使用情報においても 1 コース目に S-1 による副作用の発現が高く、原らの 1-2 コース目に多く認めるといふ報告³⁾とも一致している。標準的な 4 週投与 2 週休薬では、3 週目から出現する全身倦怠感や食欲不振などが原因で S-1 の継続が困難になる場合があることが報告されている⁴⁾。本検討においても、減量または中止症例 (29 例) における原因の多くは同様であった。

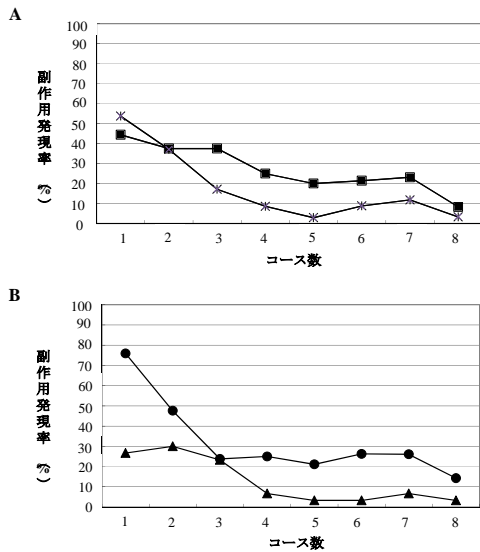


図 1. 非血液毒性の発現率 (コース別)

- A**
 * 基準投与量開始：基準投与量にて S-1 の投与を開始した症例 (n=41)
 ■ 減量投与量開始：最初から減量して S-1 の投与を開始した症例 (n=18)
- B**
 ▲ 継続群：S-1 の服薬期間が 8 コース以上の症例 (n=30)
 ● 中止・減量群：副作用により中止または減量した症例 (n=29)

したがって、副作用軽減のため 2 週投与 1 週休薬、3 週投与 2 週休薬、腫瘍細胞の細胞周期と正常細胞の細胞周期の差を利用した隔日投与⁴⁾などの投与方法が検討され、それらの有用性が報告されている。また、臨床では副作用が発現しても休薬期間の延長や減量などにより S-1 の服用を継続することが行われている。しかし、副作用が生じ S-1 の投与量を減量しても、血中濃度では十分量が保たれている可能性もあるという報告⁵⁾があり、減量後も同様な副作用が生じる可能性はある。

S-1 の投与継続性に影響を及ぼす因子

副作用は減量投与例の場合に発現が低いことが予想されるが、規定投与例での有害反応の発現率は 66.7%、減量投与例の有害反応の発現率は 72.7%であり、1 回投与量と副作用との関連が認められなかったという報告がある³⁾。

本検討においても、基準投与量にて S-1 の投与を開始した症例と最初から減量して S-1 の投与を開始した症例は、同様な非血液毒性の発現を示した (図 1)。また、初回からの減量投与例が 10 例存在し継続群としてみなして検討したが差はなかった。したがって、初回からの減量症例を継続群と減量群にそれぞれ含めても問題はないと考える。

S-1 の減量または中止に影響を及ぼす因子としては、血清アルブミン値 (Alb) 3.5 g/dL 未満、クレアチニンクリアランス値 (CrCl) 80 mL/min 未満が見出された。また、術後治療開始までの日数が短い (30 日未満) 患者は S-1 の服薬を継続できる傾向がみられた (図 2)。これは、術後早期から S-1 の投薬が可能な患者は、術後の合併症がなく手術侵襲からの回復が早く、栄養学的に十分な状態であったことが推察される。

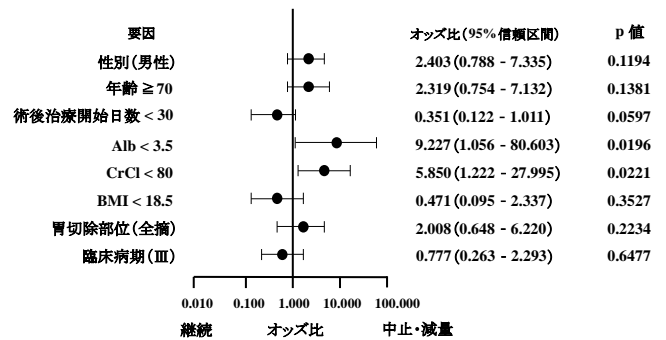


図 2. ロジスティック回帰分析による S-1 の減量または中止に影響を及ぼす要因解析

Alb：血清アルブミン値、CrCl：クレアチニンクリアランス値、BMI：body mass index

患者の BMI 減少と治療継続性

手術前から S-1 服薬開始時までの body mass index (BMI) 減少量を見ると、中止・減量群は、継続群に比べて有意な減少を認めた (図 3)。このことは、副作用により S-1 の減量または中止となるような患者は術後の経口摂取量低下などにより、体重減少を認めていることを示唆する。

これらのことより、胃がん術後においては、外科侵襲による影響、術後の経口摂取量低下、体重減少、performance status (PS) の悪化、がんによる免疫低下などにより、手術前と比べ体力が十分に戻っていない場合があることが推測される。胃がん術後症例は手術の結果生じる胃の貯留機能、調節的排出機能、消化吸収機能などの低下により、栄養障害の状態にあるために、消化器副作用の発現頻度の高い抗がん剤により早期から副作用を認めたと考えられる。

胃がん術後と 5-Fu の血中濃度

これまでに、S-1 投与時の fluorouracil (5-FU) 血中濃度と副作用発現との関係についての検討がなされている。松本ら⁵⁾は、抗がん剤の area under the blood concentration curve

(AUC)の増加と副作用の発生とは正に相関し、血中 5-FU の AUC が 800 ng・h/mL を超えると grade 3 以上の副作用を認めやすいとしている。Van Groeningen ら⁶⁾や Findlay ら⁷⁾は、胃癌、食道がんの術後患者では、S-1 投与時には 5-FU の血中濃度に個人差が大きく、過剰な濃度になった場合には副作用が出現する可能性が高くなるとしている。このことは、S-1 による胃癌術後補助化学療法施行患者は、消化管術後の状態であることから吸収の過程でのなんらかの異常が起こり、5-FU の血中濃度に影響を及ぼす可能性があるとして推測される。

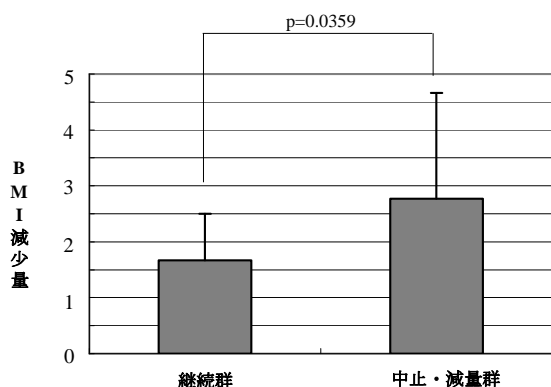


図 3. BMI 減少量

BMI : body mass index、

BMI 減少量 = 手術前の BMI - S-1 開始前の BMI

継続群の BMI 減少量は 1.68 ± 0.84、中止・減量群の BMI 減少量は 2.78 ± 1.89 であり、両群間に有意差 (p=0.0359) が認められた。

2-2. 進行・再発療法における

S-1+cisplatin 療法、paclitaxel と irinotecan 療法

現在、進行・再発胃癌に対する first-line としての標準化学療法である S-1+cisplatin 療法は、S-1 単独療法に比べ消化器系の副作用が高頻度で発現することが報告されている^{8,9)}。従って、治療に際し高頻度で出現する倦怠感や消化器系副作用が、患者に苦痛を与えることも少なくないと考えられる。

一方、進行・再発胃癌患者に対する second-line 以降としては、weekly paclitaxel 療法 (PTX)、irinotecan 単独療法 (CPT-11)、S-1+paclitaxel 療法、S-1+irinotecan 療法などが日常診療において用いられている。そして、生存期間の延長は first-line 以降の治療に依存し paclitaxel や irinotecan を使い切ることが大切であるとされている¹⁰⁻¹²⁾。しかし、second-line、third-line でのがん化学療法は、患者状態により治療への忍容性が低下するおそれがある。

First-line としての S-1+cisplatin 療法の安全性評価

本研究において、grade 3 以上の血液毒性の発生は、Alb と CrCl の違いにより差は認められなかった。しかし、栄養状態を示す指標の 1 つである低アルブミン血症は、がん

化学療法による血液毒性 (発熱性好中球減少や血小板数減少) の危険因子であるという報告がある¹³⁾。一方、倦怠感、食欲不振などの grade 3 以上の非血液毒性は、Alb と CrCl が低い場合に有意に認められた (表 2)。このことは、S-1+cisplatin 療法中、患者に不快な思いを与え QOL に影響を及ぼす。

表 2. CrCl と Alb からみた血液・非血液毒性 (grade3 以上) の発生率

Group	血液毒性	非血液毒性
I	3.8% (5/133)	6.0% (8/133)
II	8.4% (9/107)	5.6% (6/107)
III	7.7% (2/26)	15.4% (4/26)
IV	11.4% (5/44)	45.5% (20/44)

Group I : Alb ≥ 3.5 g/dL and CrCl ≥ 78

Group II : Alb ≥ 3.5 g/dL and CrCl < 78

Group III : Alb < 3.5 g/dL and CrCl ≥ 78

Group IV : Alb < 3.5 g/dL and CrCl < 78

*1 : p < 0.0001、*2 : p < 0.0001、*3 : p = 0.0063

表 3. 副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子の解析

要因	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	0.01	< 0.01 - 1.71	0.0828
性別 (男性)	1.32	0.19 - 9.13	0.4378
PS (≥ 1)	12.62	1.69 - 167.53	0.0243
Alb (< 3.5)	321.14	18.71 - > 999	0.0015
CrCl (< 78)	35.23	3.38 - > 999	0.0123
S-1における treatment dose	0.15	< 0.01 - 5.96	0.3534
Cisplatinにおける treatment dose	0.72	0.01 - 48.30	0.8721
治療コース	0.16	< 0.01 - 23.76	0.5185
遅発性嘔吐対策 (無し)	1.83	0.03 - 12.63	0.6327

PS : performance status、Alb : 血清アルブミン値、CrCl : クレアチニンクリアランス値

Treatment dose : 実際の投与量 × 100 / 標準投与量

副作用により治療が中止となるリスク因子として、Alb が 3.5 未満、CrCl が 78 mL/min 未満が見出された。また、PS によって grade 3 以上の非血液毒性の発現率に差が認められ、PS ≥ 1 は副作用により治療が中止となるリスク因子として見出された (表 3)。このことは、S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the Treatment for Stomach cancer (SPIRITS) trial⁸⁾ では、PS ≥ 1 の場合、S-1+cisplatin 療法は S-1 単剤療法と治療効果に差がない原因の 1 つであるかもしれない。副作用により治療が中止となる群では、当初から CrCl が低く注意が必要である。CrCl が低いにもかかわらず S-1 または cisplatin が減量されていなければ、副作用が多く発現することは当然である。ティーエスワン適正使用ガイド (大鵬薬品工業株式会社) では、CrCl が 60 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合は、必要に応じて S-1 は 1 段階減量するとある。しかし、今回の結果から、Alb 3.5g/dL 未満の場合は 1 段階減量すべきであると考えられる。

Second-line としての PTX、third-line としての CPT-11 の安全性評価

本検討において、second-line に PTX を行い third-line (CPT-11) に移行した患者 (27.7%) は、移行率が悪い結果であった。本症例では、second-line 開始時の PS や Alb から、second-line に PTX を行った患者はもともと状態がよくなかったと考えられる。PTX は腹膜播種を伴っている場合に選択されることが多く、高度腹膜播種を含んでいるため、third-line まで治療ができなかったと推察する。一方、West Japan Oncology Group (WJOG) 4007 試験では、高度腹膜播種は除外されている¹⁴⁾。すなわち、WJOG4007 試験と本検討において、second-line (PTX) から third-line (CPT-11) への移行率の違いは、実臨床と臨床試験との違いが影響していると考えられる。本検討において、second-line (PTX)、third-line (CPT-11) における中止事由は、ともに progressive disease (PD) または PS の低下による中止が多く、adverse events (AE) による中止は 1 例のみであった。また、second-line (PTX) および third-line (CPT-11) における dose は、ほとんどが 100% であり third-line に移行した患者の状態はよくないにもかかわらず、second-line (PTX)、third-line (CPT-11) において重篤な副作用はほとんどなかった。これらのことより、実臨床において second-line に PTX を行い third-line として CPT-11 を行っても PTX と CPT-11 は忍容性があり、治療を継続することができると考えられる。

Second-line (PTX) および third-line (CPT-11) での個別の副作用をみると、third-line (CPT-11) において、倦怠感が高い発現率 (76.9%) を示した。重篤な副作用ではなかったものの、患者状態が悪い場合は重篤になる可能性があるため注意したい。

Second-line としての CPT-11、third-line としての PTX の安全性評価

Second-line に CPT-11 を行い third-line (PTX) に移行した患者 (73.3%) は、WJOG4007 試験の結果と同等であった。Kawamura ら¹⁵⁾は、副作用が軽度であり、PS に問題がなければ third-line を行うことは適当であるとしている。本症例では、PS や Alb から、third-line (PTX) に移行できなかった患者は、second-line (CPT-11) 開始時には状態がよくなかったことがいえる。また、third-line (PTX) 施行中は、さらに患者状態が悪化していることが分かる。Second-line (CPT-11) および third-line (PTX) における dose は、ほとんどが 100% であった。それらにもかかわらず、second-line (CPT-11)、third-line (PTX) において、重篤な副作用はほとんどなく AE による中止は 1 例のみであった。これらのことより、実臨床において second-line に CPT-11 を行い third-line として PTX を行っても second-line および third-line に対して PTX と CPT-11 は忍容性があり、治療を

継続することができると考えられる。

Second-line (CPT-11) および third-line (PTX) での個別の副作用をみると、second-line (CPT-11) において、倦怠感が高い発現率 (73.3%) を示した。これは、second-line として paclitaxel 療法を施行した場合 (2nd line PTX) における third-line (CPT-11) と同様である。下痢は、third-line (PTX) において多く (63.6%) 認められた。一方、2nd line PTX における second-line (PTX) では 8.5% の発現率にすぎない。この原因として病状の進行による影響を推測する。

好中球減少と third-line への移行

Second-line に PTX または CPT-11 を行い third-line に移行した患者において、好中球減少は third-line より second-line にて多く認められた (表 4)。Second-line および third-line における treatment dose から、これらの患者は third-line にて減量投与されていたわけではない。Shitara ら¹⁶⁾は、second-line にて PTX を施行した患者において、好中球減少と予後には関係があるとしている。したがって、third-line での化学療法施行による好中球減少と予後には因果関係が予想される。

表 4. Third-line に移行した患者における second-line および third-line での好中球減少の発現状況

	2nd line PTX		2nd line CPT-11		total	
	Second-line PTX	Third-line CPT-11	Second-line CPT-11	Third-line PTX	Second-line	Third-line
好中球減少 (+)	10	2	5	3	15	5
好中球減少 (-)	3	11	7	9	10	20
P value	p=0.0016		p=0.3864		p=0.0039	

2nd linePTX : second-line に paclitaxel 療法を施行

2nd line CPT-11 : second-line に irinotecan 療法を施行

PTX : paclitaxel therapy, CPT-11 : irinotecan therapy

3. 在宅用高カロリー輸液の処方設計

3-1. インスリン添加時の残存率の長期試験と患者の血糖コントロール

手術後や経口摂取不能の患者における糖尿病や耐糖能低下などによる血糖値の調節・維持を目標として、高カロリー輸液内にインスリンを添加することは広く行われている。これらの患者が HPN (在宅中心静脈栄養 : home parenteral nutrition) に移行した場合、インスリンの自己注射を勧めるが、それが不可能な場合には、訪問看護婦や家族の介助を得て、毎日点滴内にインスリンを添加するように指導している。しかし、これらが実行できないため、薬剤部であらかじめ高カロリー輸液内にインスリンを添加したものを投薬せざるを得ない事例を経験した。

これまで、インスリン残存率の検討は全てインスリン添加後 24 時間までの検討である。そこで、安全かつ適切な

高カロリー輸液処方を構築し患者に提供することを目的に、高カロリー輸液内にインスリンを添加した後、その残存率を7日目まで測定するとともに患者の血糖値を解析した。

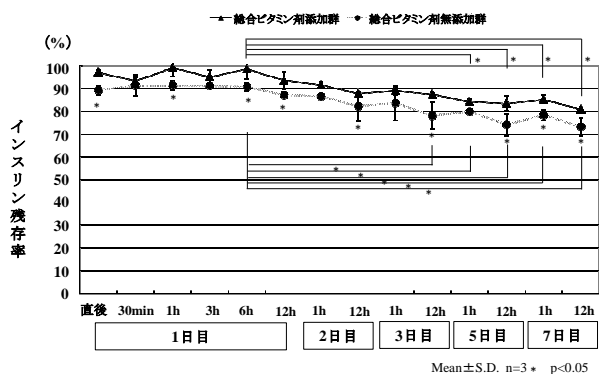


図4. ソービタ®添加の有無による輸液バッグ内液中のインスリン残存率の経日的推移

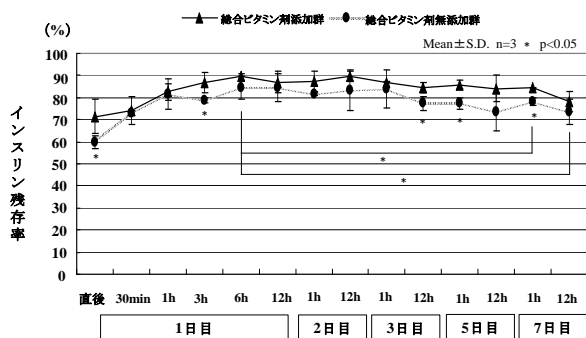


図5. ソービタ®添加の有無による滴下液中のインスリン残存率の経日的推移

輸液バッグ内液中、および滴下液中のインスリン残存率

高カロリー輸液にソービタ®を添加した場合にも、同様に輸液バッグ、輸液ライン、ファイナルフィルターへのインスリン吸着が抑制された。高カロリー輸液内に添加されたソービタ®は経時的に力価低下することから、ビタミン補給の観点からはあまり期待できないが、インスリン吸着の抑制という点では有用であると考えられる。

しかし、本検討では、その後の輸液バッグ内液、および滴下液におけるインスリン残存率は、それぞれ2日目、3日目以後は経日的な低下を示した(図4, 5)。また、試験管内においても同様に経日的なインスリン残存率の低下を示し、特に3日目以降でその傾向が顕著であった。輸液バッグ内液ではインスリン添加1時間後くらいから、滴下液では同じく6時間後くらいからインスリン残存率がほぼ一定となったことより、この時点において輸液バッグ、輸液ライン、ファイナルフィルターへのインスリン吸着は飽和状態に達したと考えられる。したがって、これから後

のインスリン残存率の低下はインスリン自体の力価低下によるものであると考えられる。

インスリン残存率と患者の血糖コントロール

患者の朝食前、および夕食前の血糖値と投薬日までの日数の間に有意な相関はみられなかったが、血糖値は、朝食前、夕食前ともに投薬日までの日数に応じて高くなる傾向を示した。また、朝食前と夕食前の血糖値を比較すると、2日目以降では後者において血糖コントロール不良となっている(図6)。

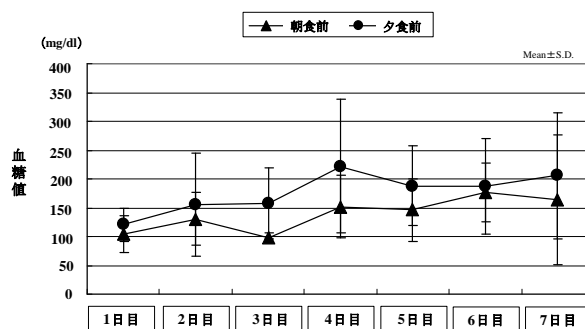


図6. 血糖値の経日的推移

朝食前の血糖値はソービタ®無添加の高カロリー輸液を投薬している際(21時から9時)の測定値であり、夕食前の血糖値はソービタ®添加の高カロリー輸液を投薬している際(9時から21時)の測定値である。つまり、これまでのインスリン残存率の測定結果より考えれば、朝食前のインスリン残存率は夕食前の残存率よりも高値を示しているはずである。それにもかかわらず、実際には夕食前の方が血糖コントロールが悪いという結果が生じたことになる。これは、昼間の光によるインスリン分解により、インスリン残存率が低下したことによる影響が考えられる。また、1日目は最高血糖値と最低血糖値の差が小さいのに対し2日目以降はそれが大きくなっていった。このことから2日目以降は血糖コントロール不良となっていることがうかがえる。

一方、朝食前においては、相関が認められなかったが、夕食前における血糖値とインスリン残存率との間には相関が認められた(図7)。さらに、入院中、高カロリー輸液投薬当初を除き、血糖コントロールは食事の摂取有無に関わらず、良好であることより、血糖値の上昇に食事の摂取が及ぼす影響はないと考えられる。

以上の事実より、経日的インスリン残存率の低下に伴い患者の血糖値も上昇している可能性を明らかにした。

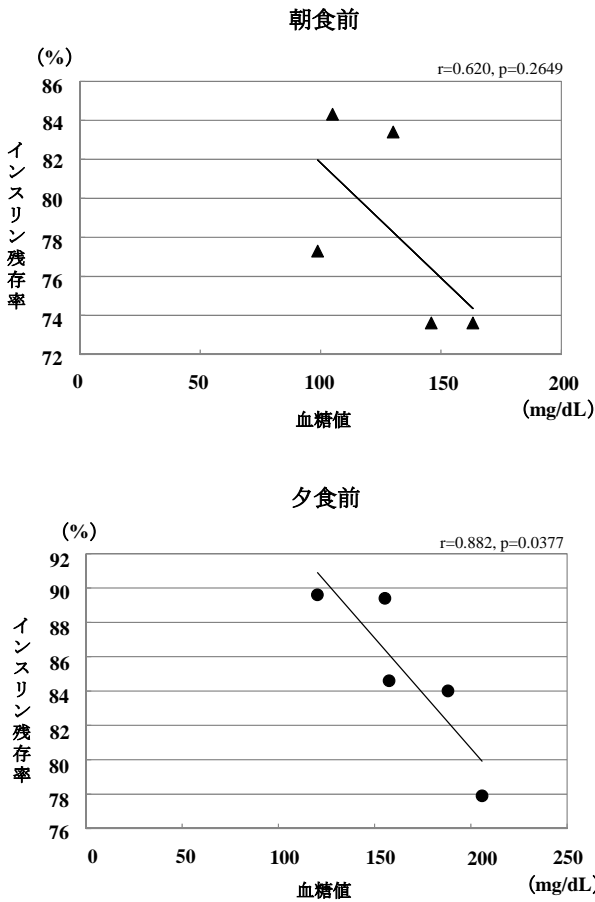


図7. 血糖値とインスリン残存率の相関

3-2. インスリンの残存率に及ぼす 亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響

インスリンは亜硫酸イオンの存在によって分解が促進されるが、そこにグルコースが共存するとこの反応は抑制されるという報告¹⁷⁾がある。また、既報¹⁸⁾より、高カロリー輸液中の亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量、糖質の種類、およびその配合比が、インスリンの残存率に影響を及ぼすのではないかと推測した。そこで今回は、これを検証すべく各種の検体を調製し(表5)、インスリンの長期残存率に対する亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響を検討した。

表5. ユニカリック®L・N およびアミノトリパ®1号・2号をモデルにした各検体の組成

対象	*ユニカリック®L		*ユニカリック®N				*アミノトリパ®1号				*アミノトリパ®2号
	コントロール	YL	YN	YN-A	YN-Fru	YN-Xyl	A1	A1-Glu	A1-Fru	A1-Xyl	A2
NaHSO ₃ (g/100mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05 (+0.02)	0.05 (+0.02)	0.05 (+0.02)	0.05 (+0.02)	0.05 (+0.02)
Glu (g/100mL)	—	13.02	18.2	10.4	—	—	13.3	23.3	—	—	16.7
Fru (g/100mL)	—	—	—	5.21	18.23	—	6.7	—	23.3	—	8.3
Xyl (g/100mL)	—	—	—	2.61	—	18.23	3.3	—	—	23.3	4.2
計	—	13.02	18.2	18.2	18.23	18.23	23.3	23.3	23.3	23.3	29.2
G/g	0	260.4	365	365	364.6	364.6	466.0	466.0	466.0	466.0	584.0

*今回の実験において、ユニカリック®L・N およびアミノトリパ®1号・2号に含まれる電解質や有機酸による亜硫酸水素ナトリウ

ムへの影響は考慮しなかった

** 投薬日毎に添加した上室液に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量

NaHSO₃: 亜硫酸水素ナトリウム、Glu: グルコース、Fru: フルクトース、Xyl: キシリトール

YL, YN: ユニカリック®L・N に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したもの

YN-A: YN に含まれるグルコース量をアミノトリパ®1号・2号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトール量に換算して調製したもの

YN-Fru: YN に含まれるグルコースをフルクトースに置き換えたもの

YN-Xyl: YN に含まれるグルコースをキシリトールに置き換えたもの

A1, A2: アミノトリパ®1号・2号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合し、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Glu: A1 に含まれる糖質をグルコースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Fru: A1 に含まれる糖質をフルクトースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Xyl: A1 に含まれる糖質をキシリトールに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

インスリン残存率に影響を及ぼす糖質の種類、およびその配合比

ユニカリック®L・N に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 YL と YN では、経日的なインスリン残存率の低下を認め、前者は後者に比べより低い残存率であった。また、既報¹⁹⁾より、インスリン残存量の測定実験に用いた試験管へのインスリン吸着の影響はない。したがって、この残存率の低下は、浅原らの報告¹⁷⁾のようにインスリン自体の分解と思われる。一方、アミノトリパ®1号・2号に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 A1 と A2 では、7日間残存率の低下は認められなかった。

次に、ユニカリック®N に含まれるグルコースをフルクトース、およびキシリトールに置き換えた検体 YN-Fru と YN-Xyl、そしてアミノトリパ®1号・2号に含まれるグルコース、フルクトース、キシリトールの配合比(4:2:1)に換算して調製した検体 YN-A では、インスリン残存率はいずれも YN とほぼ同様な経日的推移を示し、7日目には大きく残存率が低下した(7日目の24時間後のインスリン残存率は、YN が約84%、YN-A が約84%、YN-Fru が約89%、YN-Xyl が約86%である)。一方、アミノトリパ®1号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトールの総量をグルコース量、フルクトース量、キシリトール量に置き換えた検体 A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl では、いずれも A1 と同様に7日間残存率の低下を認めなかった。なお、YL と A2 に含まれる糖質の種類、およびその配合比を変えた YL 系と A2 系については、実験を行わなかった。何故ならば、YN 系における YN-A、YN-Fru、YN-Xyl および A1 系における A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl は、それぞれ糖質の種類およびその配合比を変えたものがインスリン残存

率に影響を及ぼすかどうかを検討した。すなわち、YN 系および A1 系においてインスリン残存率に差がない場合には、YL 系および A2 系についても同様のことが推察されるからである。

これらのことより、高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率には、糖質の種類、およびその配合比は関与せず、亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量が影響を及ぼすことが検証された。

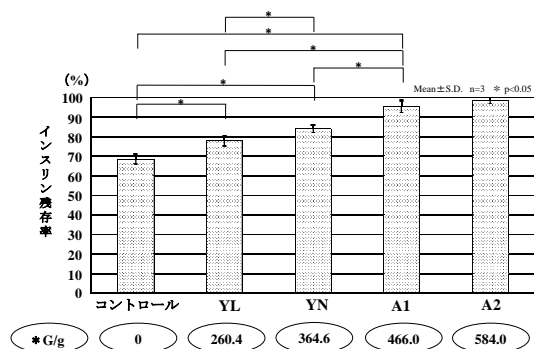


図 8. コントロールと検体 YL、YN、A1、A2 におけるインスリン残存率の比較 (7 日目の 24 時間後)

* G/g : 亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数

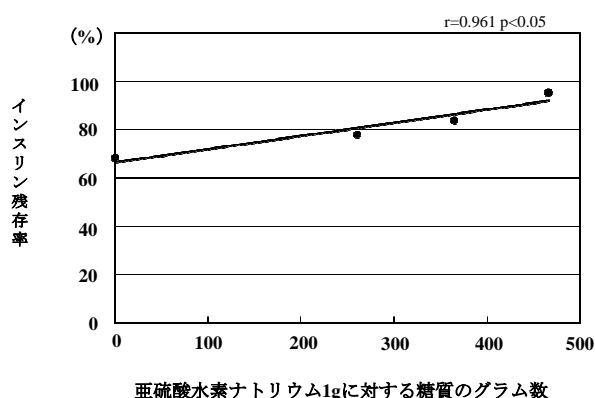


図 9. G/g とインスリン残存率の相関

亜硫酸水素ナトリウムとグルコース量の関係

浅原ら¹⁷⁾は、インスリンは亜硫酸イオンの存在により分解が促進されるが、グルコースを添加することにより濃度依存的に分解が抑制されるとしている。すなわち、このことは亜硫酸イオン量に対しグルコース量が多ければ、インスリンの分解が抑制されることを意味する。したがって、このことを検証すべく亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) を用いて本実験結果の解析を行った。先ず、各検体の G/g はコントロールが 0、YL が 260.4、YN 系が 364.6、A1 系が 466.0、A2 が 584.0 であった。これらの中で、コントロール、YL、YN、A1 の 7 日目の 24 時間後のインスリン残存率を比較すると、それらの間には

有意差が認められた (図 8)。また、それらのインスリン残存率と G/g の間には有意な相関関係が認められた (図 9)。

これらのことより、G/g の上昇とともにインスリンの分解が抑制されたことがうかがえる。さらに、A1 と A2 におけるインスリン残存率は 90% 超であり有意差が認められず、G/g が少なくとも 466.0 以上であるとインスリンは 7 日間安定であった。

一方、アルデヒド基をもつグルコースを含む多くの輸液剤では、亜硫酸水素ナトリウムの存在下で bisulfite-glucose 付加物を形成する。それゆえ、グルコースが亜硫酸水素ナトリウム存在下でのインスリンの安定化に関与していると考えられている¹⁷⁾。また、前述の結果より、糖質の種類の違いは、インスリン残存率に影響を及ぼさないことから、フルクトースとキシリトールもグルコースと同様に、亜硫酸水素ナトリウムと付加物を形成し、インスリンの安定化に間接的に関与していることが推測される。

以上のことより、溶液中の G/g が 364.6 以下の場合、インスリン残存率は低下し、さらに G/g が小さいとその低下に及ぼす影響も大きくなる。一方、少なくとも、G/g が 466.0 以上の場合にはインスリン残存率は低下を示さない。この事実により、今後、在宅用高カロリー輸液にインスリンを添加して投薬せざるを得ない場合に、より安定性の高い製剤を選択する上で、ひとつの指標になることが明らかになった。

5. 結論

本研究では、がん薬物療法時に、病院薬剤師による薬学的介入のための指標を構築することを目的に、がん化学療法と在宅輸液療法における薬物療法の安全性と継続性を検討し、以下に示す知見を得た。

始めに、胃がん化学療法時の安全性と継続性について後ろ向き調査を行った。胃がん術後の補助療法としての S-1 療法において、副作用により S-1 の減量または中止となるような患者は、術後の経口摂取量低下などにより体重減少を認めていることを明らかにした。進行・再発胃がん化学療法である S-1+cisplatin 療法 (first-line) においては、副作用により治療が中止となるリスク因子として、1) Alb 3.5 g/dL 未満、2) CrCl 78 mL/min 未満、3) PS 1 以上が見出された。これらのリスク因子を有する患者に対して、S-1 又は cisplatin を 1 段階減すべきであることを明らかにした。進行・再発胃がんにおける second-line および third-line 時の paclitaxel と irinotecan は、重篤な副作用がほとんどなく治療を継続することが可能である。しかし、paclitaxel においては third-line における下痢の発現、irinotecan においては、second-line および third-line とともに倦怠感の発現には特に注意する必要があることを明らかにした。

次に、在宅用高カロリー輸液の処方設計として、輸液に

添加されたインスリンの残存率と患者の血糖コントロール、およびインスリンの力価低下の原因を追究した。その結果、経日的インスリン残存率の低下に伴い患者の血糖値も上昇していることを明らかにした。高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率には、糖質の種類、およびその配合比は関与せず、亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量が影響を及ぼすことが検証された。また、溶液中の亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) が 364.6 以下の場合には、インスリンの残存率は低下を示し、G/g が小さいとその低下に及ぼす影響は大きい、466.0 以上の場合には低下を示さないことが示唆された。

以上、本研究において得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、がん薬物療法時に薬学的介入を実践する際の極めて有用な指標となり、副作用の予防および治療効率の向上に貢献できると考える。

6. 謝辞

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました元岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 土屋照雄先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深く感謝します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました岐阜県薬剤師会会長 (元 大垣市民病院薬剤部長) 山崎太先生、大垣市民病院薬剤部長 森博美先生、同薬剤部 吉村知哲先生、ならびにセコムメディファーマ株式会社 (元 大垣市民病院薬剤部) 一川悦子先生に心より感謝いたします。

7. 引用文献

- 1) 木村美智男, 宇佐美英績, 安田忠司, 亀井桂太郎, 磯谷正敏, *医療薬学*, **33**, 863-868 (2007).
- 2) Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., Higashino M., Yamamura Y., Kurita A., Arai K., *N. Engl. J. Med.*, **357**, 1810-1820 (2007).
- 3) Hara A., Tokuhara T., Takahashi Y., Izumi N., Iwamoto S., Satake K., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **31**, 601-604 (2004)
- 4) Arai W., Hosoya Y., Hyodo M., Yokoyama T., Hirashima Y., Yasuda Y., Nagai H., Shirasaka T., *Int. J. Clin. Oncol.*, **9**, 143-148 (2004).
- 5) Matsumoto H., Hirai T., Hirabayashi Y., Murakami H., Higashida M., Kawabe Y., Fuchimoto M., Fujikura H., Hato S., Urakami A., Yamashita K., Tsunoda T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **34**, 869-873 (2007).
- 6) Van Groeningen C.J., Pinedo H.M., Heddes J., Kok R.M., de jong A.P., Wattel E., Peters G.J., Lankelma J., *Cancer Res.*, **48**, 6956-6961 (1988).
- 7) Findlay M.P.N., Raynaud F., Cunningham D., Iveson A., Collins D.J., Leach M.O., *Clinical Cancer Res. Ann. Oncol.*, **7**, 47-53 (1996).
- 8) Koizumi W., Narahara H., Hara T., Takagane A., Akiya T., Takagi M., Miyashita K., Nishizaki T., Kobayashi O., Takiyama W., Toh Y., Nakagi S., Yamamura Y., Yanaoka K., Orita H., Takeuchi M., *Lancet*, **9**, 215-221 (2008).
- 9) Koizumi W., Tanabe S., Higuchi K., Sasaki T., Nakayama N., Mihara S., Nakatani K., Nishimura K., Shimoda T., Azuma M., Katada C., Hanaoka N., Naruke A., Ryu T., Ishido K., Saigenji K., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **33**, 57-63 (2006).
- 10) Shitara K., Matsuo K., Mizota A., Kondo C., Nomura M., Takahari D., Yokota T., Ura T., Ito S., Sawaki A., Tajika M., Kawai H., Muro K., *Gatric Cancer*, **14**, 155-160 (2011).
- 11) Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K., Dogan Y., Gebauer B., Schumacher G., Reichardt P., *Eur. J. Cancer*, **47**, 2306-2314 (2011).
- 12) Kang J.H., Lee S.I., Lim do H., Park K. W., Oh S. Y., Kwon H. C., Hwang I. G., Lee S. C., Nam E., Shin D.B., Lee J., Park J. O., Park Y. S., Lim H. Y., Kang W. K., Park S. H., *J. Clin. Oncol.*, **30**, 1513-1518 (2012).
- 13) Kloft C., Wallin J., Henningsson A., Chatelut E., Karlsson M. O., *Clin. Cancer Res.*, **12**, 5481-5490 (2006).
- 14) Ueda S., WJOG4007trial. American Society of Clinical Oncology, 48th Annual Meeting 2012, Abstract#4002.
- 15) Kawamura H., Yokota R., Watarai H., Yokota K., Tanioka T., Tsunoda Y., Masuko H., Tanaka K., Yamagami H., Hata T., Okada K., Ishizu H., Kondo Y., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **37**, 1051-1054 (2010).
- 16) Shitara K., Matsuo K., Takahari D., Yokota T., Shibata T., Ura T., Ito S., Sawaki A., Tajika M., Kawai H., Muro K., *Annals of Oncology*, **21**, 2403-2409 (2010).
- 17) Asahara K., Yamada H., Yoshida S., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2662-2666 (1991).
- 18) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太, *医療薬学*, **29**, 230-236 (2003).
- 19) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太, *医療薬学*, **28**, 108-115 (2002).

8. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文 (乙 357 号) の内容を中心にまとめたものである。