

オキサリプラチン投与時における側管からのデキサメタゾンブドウ糖溶解液の同時投与による血管痛軽減の解明に関する一考察

木場 崇剛[†] 岡田 優子^{*}

IRYO Vol. 69 No. 4 (195-198) 2015

要 旨

オキサリプラチン/5%ブドウ糖液にデキサメタゾンを溶解し、pHを上げることで血管痛が軽減することが報告されている。最近、われわれはオキサリプラチン投与時に側管から5%ブドウ糖に溶解したデキサメタゾン3.3mgをオキサリプラチン/5%ブドウ糖液と同時に投与すると血管痛が軽減することを報告した。この軽減機序のメカニズムとしては、オキサリプラチン投与直前のpHがよりアルカリ性になっていること(pH7.7)が関与している可能性が考えられた。また、オキサリプラチン溶液のアルカリ性へ傾く時間が非常に短く、オキサリプラチンの残存率がほぼ100%に近いことが本手法のメリットであると考えられた。本手法のメカニズム解明にはさらなる臨床研究および基礎研究が必要であると思われた。

キーワード オキサリプラチン, 血管痛, デキサメタゾン

はじめに

切除不能進行および再発大腸癌の一次、二次化学治療として登場したCapeOX療法(オキサリプラチン/カペシタビン併用療法)は、3週間に1回の外来通院で施行可能な治療法であり、従来のmFOLFOX6療法(フルオロウラシル/1-ロイコポリン/オキサリプラチン同時併用療法)と比較し5-Fluorouracil(5-FU)のポンプを必要としない。さらに末梢静脈投与が可能であることから、ピンチオフによるカテーテル断裂などCVポート合併症を

回避できるという利点がある¹⁾。しかし、CapeOX療法におけるオキサリプラチン(Oxaliplatin:L-OHP)の血管痛は、大きな臨床上の問題である。L-OHPによる血管痛の原因の一つにL-OHPを5%ブドウ糖液に溶解した際のpHが低いことが考えられており、L-OHP/5%ブドウ糖液内にデキサメタゾン(Dexamethasone:DEX)1.65mgを溶解し、pHを上げることで血管痛が軽減することが報告されている²⁾。その報告をもとにL-OHP/5%ブドウ糖液内にDEX1.65mgの投与を行っても満足な結果が得られないとする報告も認められる³⁾。最近、

国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 臨床研究部 *看護部 外来化学療法センター †医師
別刷請求先:木場崇剛 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 臨床研究部先進医療研究室
〒737-0023 広島県呉市青山町3-1
e-mail:kibat@kure.nh.go.jp

(平成26年9月16日受付,平成26年12月12日受理)

Investigation of the Mechanisms of Decreasing Oxaliplatin-related Vascular Pain Relief by Coadministration of 5% Glucose Solution and Dexamethasone

Takayoshi Kiba, Yuko Okada*, Division of Modern Medical Technology, Institute for Clinical Research, *Department of Nursing, Cancer Chemotherapy Center, NHO Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

(Received Sep. 16, 2014, Accepted Dec. 12, 2014)

Key Words: oxaliplatin, vascular pain dexamethasone

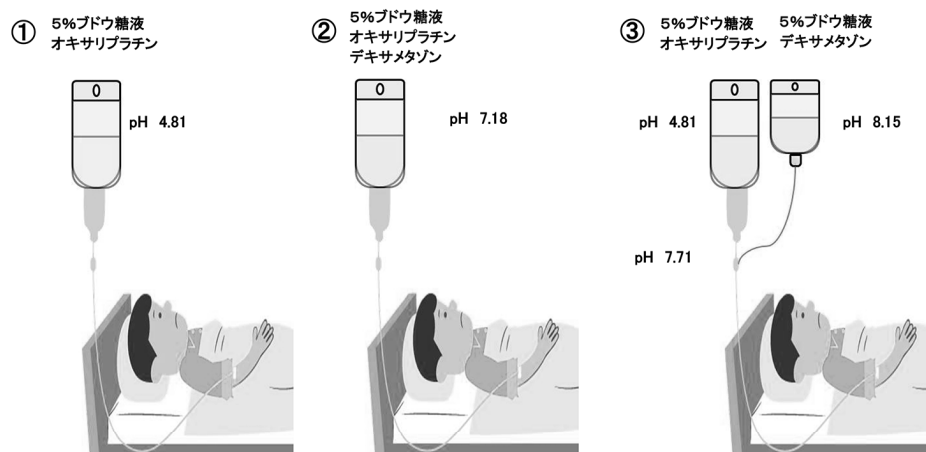


図 L-OHP/5%ブドウ糖液に DEX を溶解するシェーマと pH の関係.

① DEX を投与しない方法, ② L-OHP/5%ブドウ糖液に直接 DEX3.3mg を投与した方法, ③今回われわれが報告した L-OHP 投与時に側管から DEX3.3mg を溶解した 5%ブドウ糖液100ml を同時併用した方法.

われわれは, 上記手法でも血管痛の改善の認められない患者に, L-OHP 投与時に側管から 5%ブドウ糖100ml に溶解した DEX3.3mg を L-OHP/5%ブドウ糖液と同時投与すると血管痛が軽減することを報告した⁴⁾. 本報では, その軽減機序のメカニズムに関して pH の測定から考察を加えた.

方 法

今回, われわれは血管痛の軽減機序の解明のために, 以下の 3 群の pH を当院医療センター・中国がんセンター臨床研究部の研究室で測定した: ①体表面積を 1.6m^2 として算出した L-OHP の患者投与量である 208mg ($130\text{mg}/\text{m}^2$) を溶解した大塚製薬の 5%ブドウ糖液250ml 溶液の pH, ② L-OHP 208mg と富士製薬工業の DEX 3.3mg を溶解した 5%ブドウ糖溶液250ml の pH, ③ 2 時間かけて L-OHP 208mg を溶解した 5%ブドウ糖溶液250ml を滴下した時の側管から DEX 3.3mg を溶解した 5%ブドウ糖溶液100ml を同時に加えた時の両方の溶液が混ざり合う部位での pH (図参照). 各薬剤溶液の pH の測定に際しては, 実際の臨床では室温で置かれている薬液がただちに体内に入るために, 体内に入った直後は体温でなく, 室温の薬液が体内に入ると考え, 校正液やサンプルの液温を室温 (24°C 前後) に保った. また, 各溶液は Good Manufacturing Practice (GMP) 基準で製剤が作成されているために, 各群でそれぞれ一剤を pH の測定に用いたが, pH の

測定時の誤差を避けるために一つの群で 3 回 pH を測定し, 3 回とも同一の pH の値になることを確認した. なお, DEX に関して, 製造元の富士製薬工業に問い合わせたところ, 2014 年 1 月 15 日から本研究を施行した日までは, 医薬品製造における pH のバリデーションの結果では, pH は 8.0 に統一されているということであった.

結 果

DEX を投与しない群 (図①) では pH が 4.81 , L-OHP/5%ブドウ糖液に直接 DEX 3.3mg を溶解した群 (図②) では pH が 7.18 , 今回われわれが報告した側管から DEX 3.3mg を溶解した 5%ブドウ糖液100ml を同時併用した群 (図③) では, pH は 7.71 であった.

考 察

L-OHP は炎症性抗がん剤に分類され, 末梢血管からの L-OHP 投与時の注射部位反応は 24% と報告されている⁵⁾. 注射薬の血管痛の原因は, 薬剤自体の血管刺激性と滴定酸度, 浸透圧, pH, 投与速度などが関係するとされているが⁶⁾, この原因の一つとして, pH が低いことがある²⁾. 英国看護協会の投与ルートアルゴリズムでは注射液の pH が $5-9$ であれば末梢静脈からの投与, pH が 5 以下または 9 以上であれば中心静脈からの投与が推奨されてい

る⁷⁾.

エルプラット[®](L-OHPの商品名)点滴静注液の配合変化試験成績⁸⁾によると、L-OHP/5%ブドウ糖液に直接DEXを溶解した場合、L-OHP残存率は直後100%、1時間後99.3%、2時間後99.4%、3時間後99.7%、6時間後99.0%、24時間後94.7%と記載されている。エルプラット[®]点滴液にDEXを薬剤科の安全キャビネット[®]で溶解後、施設によって若干の違いはあると思われるが、患者に直接投与が開始されるのは約2時間前後、投与終了されるのは、約4時間前後と推測され、この間にL-OHP残存率は約99.5%程度になっていると考えられる。しかし、今回の当施設での投与方法では、投与直前の溶解となり、ただちに患者に投与されるために、L-OHP残存率は100%であると推測される。

L-OHPはアルカリ性領域では不安定なため、酸性領域に調整されている⁹⁾。このため、添付文書には塩基性溶液との溶解は避けることと記載されている。L-OHP280mg/5%ブドウ糖液250ml内にDEX1.65mgを溶解した場合のpHが約6.5、DEX3.3mgを溶解した際のpHは約7.2と報告されているが⁹⁾、pHが低いことが血管痛の原因と考えるなら、DEXを3.3mg溶解した方がより血液のpH(7.4)に近くなり、血管痛を軽減する効果が期待される³⁾。また、前述のDEXを増量することは、血管痛軽減作用にDEXの血管に対する直接的な抗炎症作用も大きく貢献していると考えられる³⁾。今回、当施設で施行している手技で、患者投与直前のpHは7.71であり、事前にDEXをL-OHP/5%ブドウ糖液に溶解する方法ではpHが7.18であったために、このpHの差により血管痛の出現に差を認めた可能性がある。このpHの違いは、L-OHP/5%ブドウ糖液に直接DEX3.3mgを投与したことで、L-OHP投与時に側管からDEX3.3mgを溶解した5%ブドウ糖液100mlを併用したことによる違いによると思われる。一方、DEX6.6mgを直接L-OHP/5%ブドウ糖液に溶解するとpHが血液の正常値である7.4を超えていたことから¹⁰⁾、L-OHPがアルカリ性に傾くことになり、DEXを追加する場合は1.65mgから3.3mgが望ましく、6.6mg以上の溶解は、薬剤に影響を与える可能性があり、好ましくないとする報告がある¹⁰⁾。しかし、エルプラット[®]点滴静注液の配合変化試験成績⁸⁾によると、pHが8.29-8.30では、L-OHPの残存率は、配合直後では100.0%、1時間後では95.9%と記載されている。今回の手技では、pH

7.4以上に傾くのは患者に投与する直前の非常に短時間だけであり、L-OHP残存率はほぼ100%であると推測されるため、L-OHPにはアルカリ化による配合変化はないと考える。また、Hataら²⁾は、大腸癌患者にL-OHP溶液にDEXを溶解しても、奏効率および有害事象に対する影響はなかったという無作為化第Ⅱ相試験(APOLLO試験)を報告している。

結 語

癌患者に対する有害事象を最小限度にすること、および生活の質を高めることは、治療完遂率の向上に繋がり、ひいては患者の無病生存期間や生存期間の延長に繋がるものと考えられる。今後、L-OHPの血管痛に対して、DEXを投与しない群、L-OHP/5%ブドウ糖液に直接DEXを投与した群、今回われわれが報告したL-OHP投与時に側管からDEXを溶解した5%ブドウ糖液を併用した群の3群を比較検討する臨床試験を組む必要があると思われる。また、投与するDEX量に関してもさらなる検討が必要であると考えられる。本報が今後のCapeOX治療を継続させる一助となれば幸いである。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 公益財団法人 日本医療機構評価機構. 皮下用ポートおよびカテーテルの断裂. 医療事故情報収集等事業. 医療安全情報 2011; 58.
- 2) Hata T, Toyokawa A, Kobayashi M et al. Randomized phase II study of mixing steroid to reduce venous pain in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin through peripheral vein (APOLLO study). J Clin Oncol 2012; 30: (suppl 34; abstr 474).
- 3) 塩塚雄基, 上淵美来, 濱田政司ほか. Oxaliplatin末梢投与時のDexamethazone混合による血管痛軽減の試み. 癌と化療 2012; 39: 1583-6.
- 4) Okada Y, Kajiume S, Taniguchi T et al. Coadministration of 5% glucose solution and dexamethasone and oxaliplatin-related vascular pain grade: a case study. Clin J Oncol Nurs 2013; 17: 554-5.
- 5) Boku N, Ohtsu A, Hyodo I et al. Phase II study of

- oxaliplatin in japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 440-5.
- 6) 村岡幸彦. 輸液時の静脈炎の原因と予防. *臨看* 1987 ; 13 : 2086-8.
- 7) Dougherty L. *Standards for Infusion Therapy*. London : Royal College of Nursing ; 2005 ; p66.
- 8) 株式会社ヤクルト本社. エルプラット配合成績. 2010 ; 6.
- 9) 兵頭一之介, 三嶋秀行, 松山和代ほか. 副作用対策座談会 XELOX 療法の副作用「血管痛」はこうして乗り切ろう. *がんサポート* 2010 ; 8 : 64-71.
- 10) 松山和代, 三嶋秀行, 上野祐之ほか. Oxaliplatin 末梢投与における血管痛の原因と対策. *癌と化療* 2011 ; 38 : 411-4.
-

Investigation of the Mechanisms of Decreasing Oxaliplatin-related Vascular Pain Relief by Coadministration of 5 % Glucose Solution and Dexamethasone

Takayoshi Kiba, Yuko Okada

Abstract

Previous investigators reported that addition of dexamethasone to oxaliplatin drip infusion is useful in controlling vascular pain, by increasing pH in the solution, in which the oxaliplatin was dissolved. Recently, we have described the coadministration of 5% glucose solution and dexamethasone 3.3 mg as a preventive method for oxaliplatin-induced vascular pain. The present study was undertaken to investigate one of the mechanisms of decreasing oxaliplatin-related vascular pain grade by coadministration of 5% glucose solution 100 ml and dexamethasone 3.3 mg. This method has presented that the pH of the administered oxaliplatin was more alkaline (pH 7.7), compared with the previous method, and leading to decreasing vascular pain with administration of oxaliplatin. Moreover, the period of the alkalization was much shorter, and therefore, we speculate that the residual ratio of the administered oxaliplatin is about 100%.