

2024.5.9

イリノテカンによる下痢の対処法

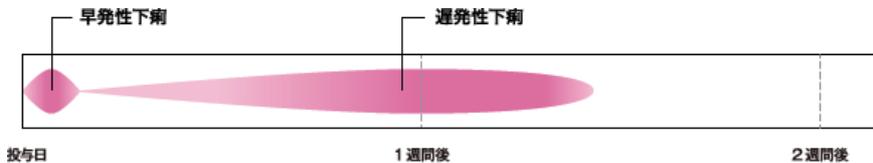
監修 がん研究会有明病院 薬剤部 主任 横川 貴志 先生

副作用 下痢

頻発 抗がん剤 イリノテカン

好発時期・初期症状

【好発時期】



【特徴】

- **早発性下痢**：イリノテカン投与中～投与24時間以内に生じる下痢で、イリノテカンの薬理作用であるコリン作動性による腸管蠕動亢進が原因である。これにより、流涙や流涎、発汗、鼻汁、痙攣などのコリン症状も伴うことがある。
- **遅発性下痢**：イリノテカン投与4日～10日目をピークに生じる下痢で、イリノテカンの活性代謝物SN-38による消化管粘膜の直接障害が原因である。腸管粘膜の萎縮、脱落による防御機能の低下や好中球減少時期と重なることで、腸管感染を伴うことがある。

対処・予防方法

【予防】

- **早発性下痢**：抗コリン薬（ブチルスコポラミン臭化物20mgなど）の併用を考慮する。
- **遅発性下痢**：経口アルカリ化（経口アルカリ化剤の内服など）や半夏瀉心湯が有効とする報告がある。遅発性下痢の予防法に関しては、少規模の臨床試験結果に基づくものである。また、半夏瀉心湯に関しては、Grade3以上の下痢は減少したが、総合的な下痢の頻度や持続期間には有意差はみられていないことから、その適応に関しては患者ごとに十分検討する必要がある。

<経口アルカリ化>

SN-38が有するラクトン環は、腸管内が酸性である場合は閉環シラクトン体となり毒性を示すが、アルカリ性下では毒性が低く、腸管から再吸収されにくいカルボキシル体となる性質がある。経口アルカリ化は、腸管内をアルカリ性に保つことで下痢を予防する方法である。経口アルカリ化のための薬剤などを、イリノテカン投与日から4日間程度投与する。

<半夏瀉心湯>

SN-38は腸管内のグルクロニダーゼにより生成される。半夏瀉心湯の有するグルクロニダーゼ阻害作用により腸管内でのSN-38の生成を抑制し、下痢を予防する方法である。半夏瀉心湯（7.5g/日）をイリノテカン投与3日前から継続的に投与する。

参考：Takeda Y, et al.: Int J Cancer. 2001; 92: 269-75.

Mori K, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 51: 403-6.

【治療方法】

- **早発性下痢**：抗コリン薬（ブチルスコポラミン臭化物など）を投与する。
- **遅発性下痢**：ロペラミド塩酸塩などの止瀉薬を投与する。ただし、ロペラミド塩酸塩は腸管麻痺を引き起こすことがある。イリノテカンの投与対象となる直腸がん術後患者では、軟便、頻便を呈していることもある。下痢と鑑別し、漫然と投与せず、便秘の発現に注意する。また、腸内を酸性化させる可能性がある乳酸菌製剤などの投与は、控えることが望ましい。
- 重篤な下痢の場合は、入院のうえ、水分・電解質バランスの是正、ロペラミド塩酸塩（投与量は添付文書、ASCOガイドラインを参照）、アヘンチンキ（1回0.5mLで1日1.5mL）などの投与を検討する。症状が改善しない場合や好中球減少を伴う場合は、腸管感染の可能性も検討し、抗菌薬の投与などを行う。

参考：Benson AB 3rd, et al.: J Clin Oncol. 2004; 22: 2918-26.

【リスク因子】

イリノテカンの活性代謝物SN-38は、肝臓のUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の1分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合を受けて不活性化され、SN-38Gとなり胆汁中に排泄されるが、UGT1A1には遺伝子多型が存在し、SN-38による下痢の発現に関連する。

- 遺伝子多型UGT1A1*6、UGT1A1*28をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では、SN-38の代謝が遅延し、重篤な副作用の発現の可能性が高くなる。
- 遺伝子変異による副作用の増大は、低用量では少ないものの、150mg/m²以上の高用量では、高頻度になる。従って、米国のイリノテカンの添付文書では、UGT1A1*28のホモ接合体の患者の初回投与量を1レベル下げることが推奨している。また、ホモ接合体の患者では、SN-38のAUCが2.4倍になることから半量を推奨する見解もある。
- 日本人におけるUGT1A1*6、UGT1A1*28のアレル頻度は、それぞれ13.0～17.7%、8.6～13.0%である。つまり、日本人の48%が野生型（通常量）、43%がヘテロ型（注意を要する）、9%がホモ型（減量を検討）となる。
- UGTグルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査は保険適用であり、比較的簡易に検査が可能である。

参考：Hoskins JM, et al.: J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1290-5.
Minami H, et al.: Pharmacogenet Genomics. 2007; 17: 497-504.



がん専門薬剤師から患者さんへの話し方(わたしの場合)

【下痢の発現頻度、時期（具体的かつ不安を煽らないように）】

- 投与中に発汗、鼻汁、頻便感などが辛いようであれば、抗コリン薬による軽減が可能です。
- 投与当日に起こる場合と、投与後4日～10日目頃に下痢が起こる場合があります。
- （FOLFIRI療法の場合）約5割の方に発現する可能性があります。ほとんどの場合は止瀉薬の服用で改善します。

【食生活について】

- イリノテカンは、通常投与から4日間程度で便から排泄されます。腸内を酸性化する食物（ヨーグルトや柑橘類、生ジュースなど）は、イリノテカンの腸内における吸収を高め、下痢を増やす可能性があるため、投与後4日間はこれら食品の摂取を控えることが望ましいです。

【止瀉薬を使用するタイミング】

- 普段の排便回数より4回以上増える、あるいは水様便※が出るようならロペラミド塩酸塩を1カプセル服用してください。
- ロペラミド塩酸塩は服用後約1-2時間後に効果が出はじめ、ピークは4時間後となります。

【緩下剤服用中の患者に対して】

- 緩下剤はそのまま続けてください。もし、下痢が生じた場合は緩下剤を中止し、それでも止まらなければロペラミド塩酸塩を服用してください。

【病院へ連絡する基準に関して】

- 発熱や嘔吐、持続的な腹痛を伴う下痢、あるいは止瀉薬を服用しても下痢がおさまらない場合は病院へ連絡してください。

※参考 [便の評価指標（プリストルスケール）について](#)
（ユニ・チャーム株式会社『排泄ケアナビ』）

！+ワンポイント

【服薬指導時に留意すべきポイント】

- フツ化ピリミジン系薬剤と異なり、イリノテカンの下痢は早発性と遅発性に分けられる。イリノテカン投与後の便秘は、SN-38の排泄を遅延させ、遅発性下痢の増悪につながる。普段より緩下剤を使用している患者に対しては、下痢に対して過度な不安を与えないように留意するとともに、服用中の緩下剤は継続するように指導する。
- 発熱・嘔吐を伴う下痢は、感染性胃腸炎の可能性があり注意が必要である（特に冬季）。骨髄抑制と下痢の発生時期が重複する場合には注意が必要であり、過去に骨髄抑制に関する緊急安全性情報（平成9年7月）が発出されている。その場合、ロペラミド塩酸塩は使用せず、早急な受診が必要となる。また、持続的な腹痛がある場合も、重篤な腸管粘膜障害を起している可能性があるため、病院へ連絡するように指導する。

【下痢評価のポイント】

- 下痢のGrade評価は、患者の排便ベースラインを基準としていることを理解する。
- 大腸がんの場合、手術歴を把握する。S状結腸や直腸を切断している患者は排便回数が多く、回腸ストマ（人工肛門）を造設している患者は水様便であることが多いため、排便ベースライン（回数、量、性状）の確認は必須である。

【下痢対策のポイント】

- 早発性下痢に用いる抗コリン薬は、閉塞隅角緑内障、前立腺肥大による排尿障害がある患者には投与禁忌であるため、基礎疾患の把握が必要である。
- 早発性下痢は投与中から発生することも多い。鼻汁、発汗を伴い、頻便感を伴うことも多い。治療当日のモニタリングを行い、投与中の症状がづらい場合、抗コリン薬の前投与が有用である。
- ASCOガイドラインと本邦の添付文書ではロペラミド塩酸塩の用法用量が異なる。
- セロトニン受容体拮抗薬やオピオイド系薬剤を使用中の患者では便秘の発現に注意する。便滞留により、遅発性下痢が生じるリスクがある場合は、緩下剤の追加・増量を検討する。

参考：Benson AB 3rd, et al.: J Clin Oncol. 2004; 22: 2918-26.