進行膵がん患者に対するFOLFIRINOX療法施行時における コリン様症状の発現状況とリスク因子の探索

伊藤智代*, 中出順也, 嶋田 努, 崔 吉道
金沢大学附属病院薬剤部

Incidence and Risk Factors of Cholinergic Syndromes Induced by FOLFIRINOX in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma

Tomoyo Itoh*, Junya Nakade, Tsutomu Shimada and Yoshimichi Sai
Department of Hospital Pharmacy, University Hospital, Kanazawa University

〔 Received January 12, 2018 〕
〔 Accepted June 18, 2018 〕

FOLFIRINOX is a novel chemotherapy that has been approved for the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. In comparison with the conventional gemcitabine single agent therapy, FOLFIRINOX is advanced for objective responses, progression-free survival, and median overall survival. Cholinergic syndromes are frequently observed in patients receiving FOLFIRINOX and have been suggested to occur due to the inhibition of acetylcholinesterase by irinotecan (CPT-11). However, no research has been performed on the incidence and risk factors of cholinergic syndromes under FOLFIRINOX. This study aimed to evaluate the incidence and risk factors of cholinergic syndromes induced by FOLFIRINOX in retrospective investigation. Forty-eight patients who were treated with the first cycle of FOLFIRINOX were analyzed and 33 (68.8%) of those experienced cholinergic syndromes including diaphoresis (50.0%), acute diarrhea (33.3%), abdominal pain (29.2%), dysarthria (8.3%), and one for each case of bradycardia, nasal flow, miosis and numbness in the hands. Diaphoresis was experienced more frequently in younger patients ($P = 0.029$). Other characteristics of patients had no significant relationship with the induction of cholinergic syndrome; sex, stage of cancer, performance status, prior chemotherapy, dose of CPT-11, use of opioid, use of NSAIDs and/or acetaminophen and UGT1A1 genotype. This study indicated for the first time that cholinergic syndromes are observed in almost 70% of patients treated with FOLFIRINOX, and it might be due to the combination of CPT-11 and oxaliplatin. Since cholinergic syndromes can deteriorate the quality of life, patients should be monitored carefully regardless of their characteristics under FOLFIRINOX.

Key words — cholinergic syndrome, irinotecan, FOLFIRINOX, risk factor, pancreatic adenocarcinoma

緒 言

FOLFIRINOX 療法は、イリノテカン（CPT-11）、オキサリプラチン（L-OHP）、レボホリナート、5-FU の併用療法であり、本邦では 2013 年 12 月に治癒切除不能な膵がんに対する治療として承認された。¹⁾ 海外での臨床試験では、全生存期間において従来のゲムシタビン単剤療法（6.8 カ月）と比較し、FOLFIRINOX 療法では有意に延長（11.1 カ月）したことが報告²⁾ されており、適応となる

患者においては今後更なる導入が予測される。一方、がん化学療法の継続には、治療効果と副作用のコントロールが不可欠であるが、FOLFIRINOX 療法施行中の症例では、しばしば副作用としてコリン様症状を経験する。本症状は、CPT-11 によって引き起こされる副作用とされ、投与中や投与終了後に下痢、発汗、腹痛等が発現することが知られている。³⁾ コリン様症状は用量規制因子ではないものの、治療中の患者にとっては不快な症状であり対処を希望する患者も多く、⁴⁾ 患者の負担と

*〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

なっていると考えられる。これまで、コリン様症状は CPT-11 の用量依存的に発現すること⁵⁾や、L-OHP と CPT-11 の併用により、CPT-11 のコリン様症状が発現しやすくなる可能性⁶⁾が報告されている。このため、180 mg/m²と従来の CPT-11 含有レジメンよりも CPT-11 の投与量が多く、L-OHP と CPT-11 を併用する FOLFIRINOX 療法では、従来の CPT-11 含有レジメンと比較して、コリン様症状が高頻度に発現していることが推測される。その一方で、FOLFIRINOX 療法でのコリン様症状の発現率については報告が限られており、また、患者背景等のリスク因子についても明らかになっていないため、発現した場合に症例毎に抗コリン薬の投与にて対処しているのが現状である。そこで本研究は、FOLFIRINOX 療法におけるコリン様症状の発現状況を調査し、そのリスク因子の解析を行った。

方 法

2013 年 12 月 20 日～2016 年 9 月 30 日の間に、当院にて FOLFIRINOX 療法の初回投与を行った切除不能な進行膵がん患者を対象とし、患者背景、CPT-11 の投与量、発汗や早発性下痢、腹痛などのコリン様症状、UGT1A1 遺伝子変異および併用薬について病院情報システムを用い後方視的に調査した。FOLFIRINOX 療法初回施行時にコリン様症状が発現しなかった症例については、2 回目の投与時のコリン様症状の有無も確認した。なお、コリン様症状は、CPT-11 投与終了後 24 時間を調査対象とし、評価には有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) を用いた。下痢については、「一般・全身障害および投与部位の状態、その他」の項目に従った。患者背景の比較には *t* 検定および Fisher の正確確率検定を用いた。なお、各検定における有意水準は 5% とし、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

本研究は、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、金沢大学医学倫理委員会の承認を受けたのち実施した (承認番号: 2016-193)。患者の個人情報の保護のために、匿名化を行い、データを解析した。

結 果

解析対象とした 48 例の患者背景を **Table 1** に示した。FOLFIRINOX 療法の初回投与を行った患者は、男性 29 例、女性 19 例であり、年齢の中央値は 63 歳 (36～73 歳) であった。日本膵臓学会 (Japan Pancreas Society : JPS) による病期の進行度分類では、Stage IVa が 16 例 (33.3%)、Stage IVb が 32 例 (66.7%) であった。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の定めた performance status (PS) で分類したところ、PS 0 が 34 例 (70.8%)、PS 1 が 14 例 (29.2%) であった。化学療法による一次治療が 36 例 (75.0%)、二次治療が 12 例 (25.0%) であった。UGT1A1 遺伝子変異は、野生型が 24 例、*6 ヘテロ接合体 14 例、*28 ヘテロ接合体 6 例、

Table 1 Patient characteristics (n = 48)

Characteristic	Number (%)
Median age (range)	63 (36-73)
Sex	
Male	29 (60.4)
Female	19 (39.6)
JPS stage	
IVa	16 (33.3)
IVb	32 (66.7)
ECOG performance status	
0	34 (70.8)
1	14 (29.2)
Prior chemotherapy	
not performed	36 (75.0)
performed	12 (25.0)
UGT1A1 genotype	
Wild	24 (50.0)
*6/-	14 (29.2)
*28/-	6 (12.5)
*6/*6	1 (2.1)
*28/*28	2 (4.2)
*6/*28	1 (2.1)
Dose of CPT-11	
180 mg/m ²	13 (27.1)
150 mg/m ²	32 (66.7)
120 mg/m ²	1 (2.1)
100 mg/m ²	1 (2.1)
60 mg/m ²	1 (2.1)
Dose of long-acting opioid	
none	41 (85.4)
oxycodone 10 mg/day	3 (6.3)
oxycodone 20 mg/day	2 (4.2)
oxycodone 30 mg/day	1 (2.1)
oxycodone 60 mg/day	1 (2.1)
Use of NSAIDs and/or acetaminophen	
No	32 (66.7)
Yes	16 (33.3)

*6 ホモ接合体 1 例, *28 ホモ接合体 2 例, *6*28 複合ヘテロ接合体 1 例であった。CPT-11 の投与量は, 180 mg/m² が 13 例, 150 mg/m² が 32 例, UGT1A1 遺伝子変異により 120 mg/m², 100 mg/m², 60 mg/m² に減量を行った患者がそれぞれ 1 例ずつであった。全例において, CPT-11 の投与時間は 90 分であり, L-OHP の投与量は 85 mg/m² であった。また, 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) 受容体拮抗薬としてパロノセトロン 0.75 mg が全例使用されていた。FOLFIRINOX 療法施行前日にオピオイドを定服内服していた患者は 7 例 (14.6%) であり, 用量はオキシコドン 10 mg/day が 3 例, 20 mg/day が 2 例, 30 mg/day と 60 mg/day が 1 例ずつであった。また, 非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) またはアセトアミノフェンを投与されていた患者は 16 例 (33.3%) であった (Table 1)。

FOLFIRINOX 療法初回投与時において, 48 例中 33 例 (68.8%) でコリン様症状が発現した。症状の内訳は, 発汗 24 例 (50.0%), 早発性下痢

16 例 (33.3%), 腹痛・心窩部痛 14 例 (29.2%), 口の痺れ・構語障害 4 例 (8.3%), その他 4 例であった。その他には, 徐脈, 鼻汁, 縮瞳, 手の痺れが 1 例ずつ認められた (各 2.1%)。各症状のグレード評価の内訳を Table 2 に示した。発汗, 早発性下痢および腹痛・心窩部痛では, 症状が発現した患者の約半数が Grade 2 であった。Grade 2 以上のコリン様症状が発現した 23 例のうち, 抗コリン薬であるアトロピンもしくはブチルスコラミンを使用した症例は 6 例 (26.1%) であった。一方, Grade 3 以上の症状の発現は認められなかった。FOLFIRINOX 療法初回投与時にコリン様症状が認められなかった 15 例のうち, 2 回目の投与時にコリン様症状が発現した症例が 4 例 (発汗 1 例, 早発性下痢 2 例, 腹痛 1 例, 鼻汁 1 例, 手の痺れ 1 例: 同一患者での発現を含む) 存在した。

コリン様症状発現の有無と患者背景の関係を Table 3 に示した。コリン様症状が発現した症例と発現しなかった症例の年齢 (平均 ± 標準偏差) は, それぞれ 61.1 ± 7.6 歳, 63.1 ± 5.9 歳であった。

Table 2 Symptoms of cholinergic syndrome during first cycle of chemotherapy (n = 48)

Symptom	Grade				All grades (%)
	1	2	3	4	
Diaphoresis	11	13	0	0	24 (50.0)
Acute diarrhea	8	8	0	0	16 (33.3)
Abdominal pain	7	7	0	0	14 (29.2)
Dysarthria	3	1	0	0	4 (8.3)
Bradycardia	1	0	0	0	1 (2.1)
Nasal flow	1	0	0	0	1 (2.1)
Miosis	1	0	0	0	1 (2.1)
Numbness in the hands	1	0	0	0	1 (2.1)

Table 3 Comparison in patients characteristics in cholinergic syndrome

Characteristic	Patients with cholinergic syndrome (n = 33)	Patients without cholinergic syndrome (n = 15)	P value
Age (years)	61.1 ± 7.6	63.1 ± 5.9	0.364
Sex (Male / Female)	19 / 14	10 / 5	0.752
JPS stage (IVa / IVb)	12 / 21	4 / 11	0.742
ECOG performance status (0 / 1)	25 / 8	9 / 6	0.315
Prior chemotherapy	8 (24.2)	4 (26.7)	1.000
Dose of CPT-11 (180 mg/m ² / 150 mg/m ²)	7 / 24	6 / 8	0.286
Use of opioid	6 (18.2)	1 (6.7)	0.409
Use of NSAIDs and/or acetaminophen	13 (39.4)	3 (20.0)	0.322

Values are number (%) or Mean ± SD. Statistical analyses were applied to Student's *t*-test for age, and Fisher's exact test for other characteristics.

Table 4 Relationship between symptoms of cholinergic syndrome and characteristics of patients

Characteristic	Diaphoresis			Acute diarrhea			Abdominal pain			Dysarthria		
	With (n = 24)	Without (n = 24)	P value	With (n = 16)	Without (n = 32)	P value	With (n = 14)	Without (n = 34)	P value	With (n = 4)	Without (n = 44)	P value
Age (years)	59.3 ± 8.1	64.1 ± 5.2	0.029	62.6 ± 6.9	61.3 ± 7.3	0.573	60.7 ± 6.1	62.1 ± 7.6	0.534	56.0 ± 8.4	62.3 ± 6.9	0.094
Sex (Male / Female)	15 / 9	14 / 10	1.000	9 / 7	20 / 12	0.759	7 / 7	22 / 12	0.517	3 / 1	26 / 18	1.000
JPS stage (IVa / IVb)	9 / 15	7 / 17	0.760	8 / 8	8 / 24	0.110	4 / 10	12 / 22	0.746	1 / 3	15 / 29	1.000
ECOG performance status (0 / 1)	20 / 4	14 / 10	0.111	12 / 4	22 / 10	0.746	12 / 2	22 / 12	0.181	4 / 0	30 / 14	0.307
Prior chemotherapy	8 (33.3)	4 (16.7)	0.318	4 (25.0)	8 (25.0)	1.000	4 (28.6)	8 (23.5)	0.726	1 (25.0)	11 (25.0)	1.000
Dose of CPT-11 (180 mg/m ² / 150 mg/m ²)	6 / 16	7 / 16	1.000	3 / 13	10 / 19	0.322	3 / 11	10 / 21	0.724	1 / 3	12 / 29	1.000
Use of opioid	6 (25.0)	1 (4.2)	0.097	1 (6.3)	6 (18.8)	0.398	2 (14.3)	5 (14.7)	1.000	1 (25.0)	6 (13.6)	0.480
Use of NSAIDs and/ or acetaminophen	9 (37.5)	7 (29.2)	0.760	5 (31.3)	11 (34.4)	1.000	5 (35.7)	14 (41.2)	0.098	2 (50.0)	14 (31.8)	0.592

Values are number (%) or Mean ± SD. Statistical analyses were applied to Student's *t*-test for age, and Fisher's exact test for other characteristics.

Table 5 Association between UGT1A1 genotype and incidence of cholinergic syndrome

Dose of CPT-11	UGT1A1 genotype	Patients with cholinergic syndrome (n = 30)	Patients without cholinergic syndrome (n = 14)	P value
180 mg/m ²	Wild	6	1	0.029
	*6 or *28 hetero	1	5	
150 mg/m ²	Wild	14	3	0.413
	*6 or *28 hetero	9	5	

Values are number. Statistical analyses were applied to Fisher's exact test.

病期の進行度分類, PS, 前治療歴, CPT-11 の投与量および併用薬の有無に関して検討したが, いずれの要因においてもコリン様症状の発現率に対して有意差は認められなかった。

コリン様症状の症状別の患者背景との関係を **Table 4** に示した。症状別に年齢を比較すると, 発汗は症状が発現した症例で 59.3 ± 8.1 歳, 発現しなかった症例では 64.1 ± 5.2 歳であり, 発現した症例では有意に年齢が若かった ($P = 0.029$)。早発性下痢や腹痛・心窩部痛, 口の痺れ・構語障害では, 年齢に有意差は認められなかった。性別, 病期の進行度分類, PS, 前治療歴, CPT-11 の投与量, オピオイドの併用および NSAIDs またはアセトアミノフェンの併用と各症状別の発現率との間に相関性は認めなかった。さらに各症状について, CTCAE によるグレード毎に上記と同様の患者背景との関係性についても検討したが, 有意差は認められなかった。

CPT-11 の用量が 180 mg/m² と 150 mg/m² の群を

それぞれ UGT1A1 遺伝子変異が野生型と *6 もしくは *28 ヘテロ接合体を有する群の計 4 群に分けて解析したところ, 180 mg/m² 投与群では, 野生型においてコリン様症状の発現率が有意に高かった ($P = 0.029$) が, 150 mg/m² 投与群では有意差を認めなかった (**Table 5**)。UGT1A1 遺伝子変異により, 120 mg/m² に減量した 1 例ではコリン様症状は発現していなかったが, 100 mg/m² と 60 mg/m² へ減量を行った 2 例では, どちらもコリン様症状が発現していた。

考 察

本研究での FOLFIRINOX 療法初回施行時におけるコリン様症状の発現率は 68.8% であり, 2 回目までに合計 77.1% の患者がコリン様症状を経験していた。コリン様症状は約半数が 2 回目以降に発現するとの報告もあり,⁴⁾ 3 回目以降の投与時に発現する可能性も否定できないため, 被投与者全

体の発現率はさらに高いことが推測された。コリン様症状の出現率に関しては、本邦にて CPT-11 単独投与や FOLFIRI 療法、S-1/CPT-11 療法において 25~40% 程度であったとの報告^{4,7)}や、CPT-11 の 240 mg/m² 単独投与にて 33% であったとの報告⁵⁾がある。本研究とはがん種が異なるため、単純に比較することはできないが、年齢や性別、PS に著しい差異はなく、併用される抗コリン作用のある薬剤として 5-HT₃ 受容体拮抗薬等の薬剤について、記述されている限りでは本研究におけるコリン様症状の発現率の高さを引き起こすような明らかな差異は認められなかった。今回 FOLFIRINOX 療法において高頻度にコリン様症状が発現した理由の 1 つとして、L-OHP との併用が考えられる。コリン様症状は、CPT-11 によるアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase: AChE) の阻害によって生じるが、⁸⁻¹⁰⁾ L-OHP との併用により AChE 阻害作用が増強し、発現率が上昇する可能性が報告されている。⁶⁾ これら報告では患者背景や併用薬について十分な記載がないが、CPT-11 と L-OHP の投与量を変えずに両剤を 1 日もしくは 1 週おいて投与した場合にはコリン様症状が発現せず、同日に投与した場合にのみコリン様症状が発現したとされている。従来行われてきた他のレジメンでは CPT-11 と L-OHP を同日に投与するものはなく、FOLFIRINOX 療法では CPT-11 と L-OHP を併用するためにコリン様症状が高頻度に発現した可能性が考えられる。一方、これまでに CPT-11 によるコリン様症状の発症リスクとして用量が挙げられており、欧米では CPT-11 の投与量が 240 mg/m² と 340 mg/m² を比較した場合に用量依存的にコリン様症状の発現率が上昇したと報告されている。⁵⁾ 本研究では診療科の違い等によって modified FOLFIRINOX 療法として CPT-11 を 150 mg/m² 投与された例が 48 例中 32 例と全体の 2/3 を占めているが、CPT-11 の投与量が 180 mg/m² と 150 mg/m² の群において、コリン様症状に対する用量依存性は認められなかった。その一方で L-OHP の用量を変えずに CPT-11 の減量により症状軽快を得た症例を経験しており、コリン様症状に対する用量依存性に関しては、より症例を集めて患者背景を考慮したうえで検討

する必要があると考えられる。なお、CPT-11 の投与量が 180 mg/m² と 150 mg/m² の群においては、性別、年齢、病期の進行度、PS、UGT1A1 遺伝子多型の有無および診療科について有意差はなかった。

引き続き本研究において、コリン様症状全体の発症率に関連するリスク因子を探索したところ、どの患者においても何らかのコリン様症状の発現の可能性があることが明らかとなった。これまでのオピオイドの併用によるコリン作動性の下痢の抑制効果は認められなかったとの報告⁷⁾と同様に、本研究においても抗コリン作用のあるオキシコドンが併用されていても高頻度でコリン様症状は発現しており、オキシコドンによる抗コリン作用の影響は小さいと考えられた。また、腹痛・心窩部痛については、オキシコドンや NSAIDs の併用により軽減される可能性があると考え検討を行ったが、併用の有無にかかわらずコリン様症状による腹痛・心窩部痛は発現しており、これらの鎮痛薬を併用している患者においても注意深くフォローする必要があることが明らかとなった。患者背景として PS とコリン様症状との関係性としてはこれまでに大腸がんに対する FOLFIRI 療法や S-1/CPT-11 療法において、全身状態が悪い患者、および前治療歴のある患者でコリン様症状の発現率が高かったとの報告⁷⁾がある。一方、本研究においては、PS、前治療歴ともに関連が認められなかった。これは、FOLFIRINOX 療法では PS 0-1 の患者が対象であるため、前治療歴の有無を問わず比較的全身状態が良好な患者が多かったことが要因であると考えられる。また今回、CPT-11 の代謝酵素である UGT1A1 の遺伝子多型により CPT-11 の減量を行った症例があった。一般的に CPT-11 の全身作用は UGT1A1 の影響を受けること、さらに、コリン様症状に対する UGT1A1 の遺伝子多型に関する既報がないことから、コリン様症状と UGT1A1 の遺伝子多型に関しても検討を行った結果、UGT1A1 *6 もしくは *28 ヘテロ接合体においてコリン様症状が高頻度に見られるという結果にはならなかった。コリン様症状は、未変化体である CPT-11 のカルバモイル基が AChE 阻害作用を示すため起こるとされており、⁸⁾ 活性代謝物である SN-38 の代謝酵素である UGT1A1

の遺伝子多型の影響を受けないことが考えられるため、本結果は既報と相違ない結果であると考えられる。一方、CPT-11の投与量が 180 mg/m^2 の群においては野生型で有意にコリン様症状の発現率が高かったが、これについては上記の理論からは説明がつかず、理由は不明である。今後症例数を増やし検討することが必要であると考ええる。

引き続きコリン様症状の各症状の発現に関するリスク因子について検討を行ったところ、発汗が若年層でより発現しやすいことが示された (Table 4)。この理由として、加齢による発汗反応の変化が考えられる。これまでに健常の若年者および高齢者にアセチルコリン類似物質であるメタコリンを投与したところ、高齢者で発汗量が低下すること、またその機序として高齢者では汗腺の神経伝達物質に対する感受性が低下していることが示唆されている。¹¹⁾ 本研究においても、若年者において発汗が高頻度に発現しており、このことは発汗がアセチルコチンに対する感受性に依存していると考えられた。一方で、これまでに早発性下痢や腹痛・心窩部痛を引き起こす腸管平滑筋の収縮反応については、アセチルコリンを投与した場合において加齢による変化は認められなかったとの報告¹²⁾があり、このことが本研究において早発性下痢や腹痛・心窩部痛においては年齢による発現率の差がなかった要因の1つであると考えられる。

本研究は、後方視的調査であったため、実際の下痢の発現回数など十分な情報が得られず、下痢の頻度によるグレード評価が困難であった症例が多数存在した。一方、CPT-11の投与量が $60\sim 150\text{ mg/m}^2$ を対象とした研究において、Grade 2以上のコリン様症状の発現率は、症状が発現した患者のうちの約40%を占めるとの報告がある⁴⁾が、CPT-11とL-OHPを併用しているFOLFIRINOX療法において、Grade 2以上のコリン様症状の発現率が47.9%であった本研究の結果は、この報告と相違ないと考ええる。

一方で、初回投与後に抗コリン薬の投与を検討される程度であるGrade 2のコリン様症状が発現した症例のうち、実際に抗コリン薬（アトロピン、ブチルスコポラミン）を投与した症例はわずか26.1%であり、緑内障や前立腺肥大等の理由によ

り投与が適さない症例が存在することを考慮しても、コリン様症状に対する情報不足により、対応が遅れたり見逃されたりしたために初回投与時に対応できなかった症例があった可能性が示唆される。本研究で明らかとなったコリン様症状の発現率の高さを受け、当院の一部の診療科では、初回施行時には抗コリン薬の投与が適さない症例以外の全例において、アトロピンを予防投与する取り組みを始めている。本研究では、発汗については若年者のリスクが高いことを明らかにしたが、一方で臨床においては、発汗よりも下痢や腹痛が患者の負担となるケースが多く見受けられたことから、年齢にかかわらず全例にアトロピンを予防投与することが妥当であると考えた。ただし、本研究の結果からは、約30%の患者は、アトロピンを投与しなくてもコリン様症状は発現しないことが推測される。本研究では抗コリン薬の投与による副作用は認められなかったが、今後は、アトロピン投与による副作用の発現に注意してモニタリングすることに加えて、アトロピンを予防投与した患者のうち、症状が全くなく、アトロピンの投与が不要であると思われる患者では、アトロピンの投与中止を検討していくことも必要であると考えられる。

なお、CPT-11によるコリン様症状の発現に影響を及ぼすとされているCPT-11の投与量については、本研究ではリスク因子として認められず、この要因として、比較した投与量の差が 30 mg/m^2 と少なかったことと、症例数が十分ではなかったために明確な因子が見つからなかったことの2点が可能性として考えられる。現在はFOLFIRINOX療法が承認されてから日が浅いため症例数が限られており、今後、更に症例数を増やして検討を行うことによりCPT-11の投与量をはじめリスク因子探索を実施する必要があると考える。

以上本研究により、FOLFIRINOX療法でのコリン様症状の発現率は68.8%と高頻度であることが明らかとなった。また、コリン様症状のうち発汗について年齢がリスク因子となることを発見した。その他の要因についても検討を行った結果、FOLFIRINOX療法初回投与前にコリン様症状の発現の可能性が高い患者を予測できる因子は、本

研究で検討した患者背景にはなかった。コリン様症状は複数の症状が同時に発現することがあるため、どのような背景を持つ患者についても高頻度に発現する可能性があり、CPT-11が投与される全例について注意を要することが明らかとなった。患者の既往歴などを確認したうえで、抗コリン薬の使用を考慮することも必要であると考ええる。コリン様症状はFOLFIRINOX療法施行時に早期に発現し、化学療法に対する患者の印象や生活の質を大きく左右するものと考えられ、その早期発見と適切な対処が望まれる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編, “膵癌診療ガイドライン 2016年版”, 金原出版, 東京, 2016, pp167-171.
- 2) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer, *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1817-1825.
- 3) Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P, Becouarn Y, Ychou M, Marty M, Extra JM, Bonnetterre J, Adenis A, Seitz JF, Ganem G, Namer M, Conroy T, Negrier S, Merrouche Y, Burki F, Mousseau M, Herait P, Mahjoubi M, Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy, *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 251-260.
- 4) 横山 聡, 野村昌代, 只佐正嗣, 栗田亜希, 今村祐司, 安本壽枝, 大田博子, イリノテカン塩酸塩によるコリン様症状の発現状況とその対策, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 223-226.
- 5) Pitot HC, Goldberg RM, Reid JM, Sloan JA, Skaff PA, Erlichman C, Rubin J, Burch PA, Adjei AA, Alberts SA, Schaaf LJ, Elfring G, Miller LL, Phase I dose-finding and pharmacokinetic trial of irinotecan hydrochloride (CPT-11) using a once-every-three-week dosing schedule for patients with advanced solid tumor malignancy, *Clin Cancer Res*, 2000, **6**, 2236-2244.
- 6) Dodds HM, Bishop JF, Rivory LP, More about: irinotecan-related cholinergic syndrome induced by coadministration of oxaliplatin, *J Natl Cancer Inst*, 1999, **91**, 91-92.
- 7) 村上通康, 木本国晴, 一藤 真, 橋本浩季, 宮宇地徳昌, 平野和加, 須藤久実, 兵頭祐子, 辻 文恵, 菅 晋, 仙波昌三, 濱田 清, 塩酸イリノテカンによる早発性下痢・腹痛の発現, 日本病院薬剤師会雑誌, 2008, **44**, 413-417.
- 8) Hyatt JL, Tsurkan L, Morton CL, Yoon KJ, Harel M, Brumshtein B, Silman I, Sussman JL, Wadkins RM, Potter PM, Inhibition of acetylcholinesterase by the anticancer prodrug CPT-11, *Chem Biol Interact*, 2005, **157-158**, 247-252.
- 9) Dodds HM, Rivory LP, The mechanism for the inhibition of acetylcholinesterases by irinotecan (CPT-11), *Mol Pharmacol*, 1999, **56**, 1346-1353.
- 10) Abigerges D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D, Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients, *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 210-221.
- 11) Shibasaki O, Okazaki K, Inoue Y, Aging and thermoregulation, *J Phys Fit Sports Med*, 2013, **2**, 37-47.
- 12) 手塚あさき, 石幡 明, 片野由美, ムスカリン受容体を介した腸管平滑筋の収縮反応機構における加齢変化の検討, 山形医学, 2002, **20**, 13-20.