急性骨髄性白血病患者に対する化療療法期間中に
ロキソプロフェン松太液を投与し
血圧低下を起こした2症例

鈴木弘人†, 森脇淳, 永栄幸子, 石黒清美, 家入一郎, 大坪健司

鳥取大学医学部附属病院薬剤師, 同看護部, 同機能病態内科講座

Acute Hypotension after Loxoprofen Sodium Co-administration in Two Acute Myeloid Leukemia Patients Undergoing Chemotherapy Treatment

Akito Suzuki†, Jun Moriwaki†, Sachiko Nagae†, Kiyomi Ishiga†, Ichiro leiri† and Kenji Otsubo†

Department of Hospital Pharmacy†, Division of Nursing†,
Division of Medicine and Clinical Science†, Faculty of Medicine, Tottori University Hospital

[Received March 3, 2003]
[Accepted June 8, 2003]

A 55-year-old female had been treated for acute myeloid leukemia (AML) since 1998. In November 2001, she entered a hospital to undergo medical treatment. Her blood pressure at the time of hospitalization was 110/78 mmHg. Radiotherapy was carried out and therefore chemotherapy with cytobrine and mitoxantrone was started. Loxoprofen sodium (LOX) was prescribed for a fever which developed during the treatment. After taking LOX, dizziness and perspiration appeared, and the patient's blood pressure declined to 74/47 mmHg.

A 46-year-old female had received chemotherapy for the treatment of AML since June 2001. Her blood pressure was 118/74 mmHg and pulse was regular at the time of hospitalization. The electrocardiogram findings were normal. Although myelosuppression was remarkable and arrhythmia was observed during the course of therapy, chemotherapy was continued. Chemotherapy with aclorubicin, cytobrine and mercaptopurine was started, and LOX was prescribed for a fever during the treatment. After taking LOX, the patient's systolic blood pressure declined 24 mmHg.

In both cases, hypotension was observed 2 to 3 hours after the administration of LOX and it was repeatedly observed after every administration of LOX. The observed cardiac abnormality was considered to be due to residual chemotherapy remaining in the cardiac muscle. We consider that hypotension developed due to some influence on heart function by both the augmentation of the action of LOX and its active metabolite (LOX-OH) due to hypoalbuminemia and increased total body fluid level through the repression of prostaglandin synthesis in the kidney. As a result, the careful monitoring of blood pressure is necessary when co-administrating LOX with chemotherapy in patients with hypoalbuminemia.

Keywords — loxoprofen sodium, hypotension, chemotherapy, leukemia, cardiac function, hypoalbuminemia
緒 言

ロキソプロフェノンナトリウム（LOX）はプロピオン酸系非ステロイド性鎮痛・抗炎症・解熱剤であり、消化管より速やかに吸収されて作用を発現する。またLOXは生体内で活性体に変換された後作用を発現する。投与後、短時間で臨床効果が発現するため多いく、発症に使用される。一方、白血病治療に合併する感染症は好中球数の減少時に多く発症する傾向があるが、感染症、感染症、感染症の好中球減少性発熱として発症することも多い、抗腫瘍剤による抗腫瘍療法を行うとともに、発症などの臨床症状の改善を図る目的でLOXが開発されている。LOXの循環器に対する副作用は比較的少なく、現在までに血圧低下の副作用は報告されていない。

われわれは、急性骨髄性白血病に対する化学療法中に発熱症状を呈し、LOX服用により血圧低下を発症した症例を2例経験した。そこでこれらの症例におけるLOXによる血圧低下発現について考察を行った。

症例

症例1：55歳、男性。主訴は右眼圧痛であった。既往歴は25歳時、虫垂切除術、35歳時、膵臓健康診断手術であった。薬剤に対するアレルギー歴および副作用歴はいずれもなかった。家族歴として特記事項はなかった。現病歴：1998年2月より易疲労感を自覚し、味覚異常、食欲低下を来した。また指先、指尖に紅斑が出現したため近医皮膚科を受診した。WBC 2100/μL、RBC 29.1×10^6/μL、Hb 10.5g/dL、PLT 14.6×10^6/μL、抗原抗体460倍を指標され、全身性エリテマトーデスの疑いにて当院皮膚科に紹介となった。同年4月、白血球減少、貧血のため当院第二内科にて紹介となり、骨髄穿刺による検査の結果、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia；AML（M1））と診断された。当院第二内科にて寛解導入療法が開始され、以後特異的療法、強拡法が施行され、2000年7月に治療が終了した。その後外来通院中であったが2001年7月に右側頭痛が出現し、当院眼科に入院となった。その後当院第二内科受診にて中枢神経白血病と診断され、同年10月にAML眼底内視鏡に対する放射線療法および化学療法にて第二内科で軽症となった。

入院時現症

体重51kg、身長154cm。入院時血圧は110/78mmHg、脈拍整であり、心電図異常は認められなかった。眼球運動は正常であり、右眼下方視にて霧視を自覚した。

入院時検査所見は以下の通りであった。Cr 0.83mg/dL、BUN 16mg/dL、Alb 4.7g/dL、AST 28IU/L、ALT 24IU/L、ALP 230IU/L、γ-GTP 80IU/L、WBC 5,200/μL、RBC 362×10^6/μL、PLT 20.7×10^6/μL。

入院時経過および治療

2001年11月1日より右眼頭腫瘍に対し放射線治療が施行された（計30 Gy）。この治療を併せてメトトレキサート（MTX、15mg/日）およびプレドニゾロン（PSL、10mg/日）の薬剤が3回施行された。CT上腫瘍縮小が認められたが、残存していたため、11月30日からシタリシン（AraC、2,920mg/日×4日）およびミトキサントリロン（MIT、15mg/日×3日）による化学療法が開始された。治療開始後、WBCは700/μL台まで低下した。その後も治療は継続し、12月29日から再度AraC（2,920mg/日×4日）およびMIT（15mg/日×3日）が投与された。2002年1月2日頃から36℃台の発熱症状が現れ、感染症疑いにてメロベネム（MEPM）、イミベネム・シラスタチン（IPM/CS）、イセパマイシン（ISP）が投与された。この間、発熱症状の改善目的にLOXが投与にて処方された。

2002年1月9日から1月21日まで、連日で約LOX（60mg）を1〜3回/日、単用にて服用した（図1）。1月
16日にLOX服用3時間後、ふらつき、発汗の訴えがあたため血圧測定を行ったところ74/47mmHgであった。体温は39.6℃から26.0℃へと解熱が見られた。同日、さらに入院の日からLOX(60mg)服用後、収縮期血圧22mmHgの低下を認めた。翌17日、18日とLOX(60mg)服用によりいずれも収縮期血圧24mmHgの低下を認めた。収縮期平均血圧は107mmHgから83mmHg、拡張期平均血圧は68mmHgから55mmHgへと低下し、収縮期血圧と拡張期血圧において血圧低下が著明であった(図2)。

なお治療期間中、シンパスタチン5mg、塩酸ラニチジン300mg、エカペトナトリウム2000mg、アムホテリシンB800mg、硫酸ボリミシキンB300万単位が繼續服用されていた。

症例2：40歳、女性。主訴は発熱であった。既往歴は23歳時、鼻中隔骨軟骨、27歳時、胃潰瘍であった。薬剤に対するアレルギー歴および副作用歴はなかった。家族歴として特記事項はなかった。

現病歴：2001年6月6日頃より、発熱、咳、鼻汁状が出現し、その後喉頭痛、排尿時不快感が出始めたため6月11日、近医泌尿器科を受診した。受診時、血液検査にてAMLが疑われ、同日当院第二内科に紹介となり、緊急入院となった。

入院時現症

体重56kg、身長152cm、血圧118/74mmHg、脈拍整であり、心電図異常は認められなかった。

入院時検査所見は以下の通りであった。Cr 0.57mg/dL、BUN 8mg/dL、Alb 3.4g/dL、AST 29IU/L、ALT 8IU/L、ALP 124IU/L、γ-GTP 151IU/L、WBC 23,900/μL、RBC 288×10^12/μL、PLT 7.5×10^12/μL。

入院時経過および治療

骨髄穿刺および血液検査所見の結果、AML(M1)を診断された。入院直後の6月13日からエノシタビン(BHAC,250mg/日×7日)→ダウノリンビン(DNR,50mg/日×3日)→メルカプトブリン(6-MP,100mg/日×7日)による開解導入療法(BHAC-DM療法)が開始された。7月7日、胸痛、呼吸困難の主訴があり、続いて血圧低下(ショック症状)が出現した。心電図上、徐脈が認められたため、この時期の発熱症状は見られなかった。

7月9日からはDNR(50mg/日×2日)→AraC(120mg/日×2日)→6-MP(100mg/日×7日)によるDCMP療法に変更となり、治療は継続された。8月8日からAraC(120mg/日×7日)→MIT(6mg/日×3日)→6-MP(100mg/日×7日)による地固め療法(ARA-C-MM療法)2コース施行されたが、経過中より骨髄抑制が著明となり、中枢神経系白血病に関連した頭痛も出現した。また溶血像も出現したがこの時点で血圧低下の症状は認めなかった。11月3日からは、MIT(15mg/日×3日)およびAraC(3,000mg/日×4日)による地固め療法3コース目の治療が始まり、さらに11月29日からAraC(120mg/日×7日)→アクリルビシン(ACR,20mg/日×7日)→6-MP(100mg/日×7日)によるAraC-AMP療法が追加施行された。

7月9日から施行されたDCMP療法後、また8月8日から施行されたAraC-MM療法2コース終了後にそれぞれ一時的に発熱症状が出現したが、LOXの投薬は行われなかった。Ara-C-AMP療法1コース終了後、12月8日頃から38〜39℃台の発熱が散発し、敗血症が疑われ、ビペラシン(PIP),セフェピム(CPFM),スルファクタム・セフォベラゾン(SBT/CPZ),ミノサイクリン(MINO),シプロフロキシン(CFAX)等の抗菌剤が投与された。同時に発熱症状の改善目的にLOXが投與にて処方された。

12月8日から連日、LOX(60mg)を1〜3回/日、服用した(図3)。12月13日、LOX服用2時間後、収縮期血圧において26mmHgの低下を認めた。その後もLOX(60mg)服用後、12月18日に24mmHg、12月25日に20mmHg、12月27日に25mmHgの収縮期血圧低下を認めた。収縮期平均血圧は111mmHgから88mmHg、拡張期平均血圧は67mmHgから55mmHgへとそれぞれ低下した。拡張期血圧に比べ収縮期血圧の血圧低下が著明であった(図4)。この間特に自覚症状の訴え等はなかった。

治療期間中、塩酸ラニチジン300mg、エカペトナトリウム2000mg、アムホテリシンB800mg、硫酸ボリミシキンB300万単位が継続服用されていた。
図3. 症例2における治療経過と血中アルプミン値（Ab）の推移
下は血圧低下の発現を示している。

図4. 症例2におけるロキソプロフェナントリウム（LOX）服用前後の血圧
服用前：LOX服用前の血圧；服用後：LOX服用2～3時間後の血圧。 sBP：収縮期血圧；dBP：拡張期血圧。

考察

LOXは薬効発現が速やかで、他の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と比較して副作用発現頻度が少ないため発熱、炎症などの諸症状に対して頻用されている。LOXは1986年にわが国で発売され、すでに多くの国において使用されている。現在までに報告されているLOXの副作用は多くが消化器系に関するものである。循環器系に関する報告は少ない。循環器系における副作用としては、徐脈、高カリウム血症、心不全増悪が報告されている。

血圧測定は血圧コントロール不良時を除き、通常は安静時または随時血圧値として測定される。したがって日常的にNSAIDs服用後の血圧変動を観察する機会は非常に少ない。この中でわれわれは、化学療法施行期間中の患者においてLOX服用後の血圧低下症状を経験した。

いずれの症例もLOX服用2～3時間後、一過性に血圧低下が認められ、服用のたびにその症状が繰り返し発現し、無処置にて血圧が回復したことをかから（図5）。LOXによる副作用と判断した。

NSAIDsは腎におけるプロスタグランジン（PG）の生成を抑制する。NSAIDsによる腎PG産生阻害時には、疲労中においても水留利尿が観測され、このような影響は実験的に抗利尿ホルモン非存在下でも観察される。

LOXおよびその活性代謝物でtrans-OH体の血漿蛋白結合率はそれぞれ97%、92%と高値である。血中アルプミン値は2.5～3.3g/dl（症例1）、2.7～3.3g/dl（症例2）という低値であったことから、低アルプミン血症によりLOXまたはtrans-OH体の作用が増強されると考えた。またPG産生抑制を介して水留貯留傾向を惹起し、循環血流量を増加して心負荷を増大させると推察した。

LOX（60mg）単回投与投与時の未変化体およびtrans-OH体の平均的な薬物動態的パラメータは、Tmaxがそれぞれ30分および75分、T1/2がそれぞれ73分および78分である。これらの症例で観察された血圧低下は、LOXおよびtrans-OH体の体内動態変化にほぼ類似した時間経過で推移する傾向が見られた（図5）。

いずれの症例でもLOX服用後、血圧低下出現時に僅かな尿量低下が認められた。しかし血中Na、K等への影響は見られなかった。また血清クレアチニン値から算出したクレアチニンクリアランスは症例1において109mL/min、症例2において120mL/minというも正常範囲内にあり、腎機能の影響はないと考えられた。
図 5. 症例 1 (a) および 症例 2 (b) における ロキソプロフェン と サイクリクチン (LOX) 服用後の血圧および体温の経時的変化

症例 1 における LOX 服用後の血圧低下時にふらつきの自覚を認めた。しかし、その他の自覚症状や心電図上に変化は認められなかった。長期にわたり化学療法により DNR の総投与量は 1500mg となり、心毒性が疑われた。DNR の総投与量が 600mg/m² ではうっ血性心不全を発症する頻度が 1.5% であるのに対して 1000mg/m² では 12% となり、それ以上では総投与量の増加に伴って頻度も高まることがある。

アントラサイクリン系薬剤による心筋障害にはさまざまな要因が影響している。心毒性の原因の一つに心筋細胞レベルでの変化として、生化学的にはフリーラジカルを介する細胞障害、ミトコンドリア障害などが関与されている。併用薬剤の種類など種々の因子によっても左右され、個々の症例において異なる。

また LOX 服用薬中、いずれの症例においても MEPM、IPM/CS が投与されていた。LOX は肝で代謝を受け、大部分がグルコン酸代謝体として尿中へ排泄される。一方 MEPM、IPM/CS はいずれも腎において代謝を受け、速やかに尿中へ排泄される。これらのことを考慮して LOX と MEPM または IPM/CS との代謝過程における相互作用の可能性は低いと考えた。

いずれの症例においても過去に受けた化学療法により心筋に器質的変化が惹起し、血圧低下の一因となっていて当然推察され、さらに低アルブミン血症による LOX および trans-OH 体の作用増強が心機能を低下させるものと考察した。したがって化学療法を行う際には LOX による血圧変動を注意し、定期的に血圧測定を行う必要がある。
引用文献


21) 「チェニタム点滴用」医薬品インタビューフォーム, 萬有製薬株式会社 (1997).