

結腸直腸がん患者の FOLFOX6, FOLFIRI 療法における携帯型ディスポーザブル 注入ポンプ（シュアーフューザー A）への薬液の最適な充填量について

川端良徳,^{*,a} 中川明子,^b 打越 秀,^b 田宮洋一^c

The Optimal Volume of Medicinal Solution in the Portable Disposable Infusion Pump (SUREFUSER[®]A) for FOLFOX6, FOLFIRI Therapy of Colorectal Cancer Patients

Yoshinori KAWABATA,^{*,a} Akiko NAKAGAWA,^b Hide UCHIKOSHI,^b and Yoichi TAMIYA^c

^aDepartment of Pharmacy, Niigata Prefectural Toukamachi Hospital, 32-9 Takayama, Toukamachi, Niigata 948-0065, Japan, ^bDepartment of Pharmacy, and ^cDepartment of Surgery, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, 32-14 Yoshidadaibo-cho, Tsubame, Niigata 959-0242, Japan

(Received June 17, 2008; Accepted December 11, 2008; Published online January 16, 2009)

Oxaliplatin, established as a therapeutic standard globally for advanced/recurrent colorectal cancer, was approved in Japan in April 2005. With this approval the FOLFOX and FOLFIRI regimens are often selected now as 1st or 2nd line treatment for advanced/recurrent colorectal cancer. Patients receiving these regimens needed to be hospitalized, because the total treatment period was as long as 48 hours. However, the patient who hoped for staying at home has become possible to spend more time at home by using a portable disposable infusion pump (SUREFUSER[®]A) for continuous intravenous infusion of 5FU. The duration of continuous 5FU infusion is set at an average of 46 hours, however, large variations are observed in the duration of infusion. Due to limitation of time of a patient, there was a case that finished injection on the way. On the contrary, there was a case that finished in a much shorter time than the pre-designated 46 hours. In an attempt to resolve this problem, we analyzed the relation of the total volume of the medicinal solution in SUREFUSER[®]A and the duration of infusion by regression analysis. The results revealed that it might be possible to bring the total infusion time to close to 48 hours by finding the most suitable volume for continuous 5FU infusion over 46 hours.

Key words—Oxaliplatin; FOLFOX; FOLFIRI; colorectal cancer

緒 言

平成 17 年 4 月に本邦において進行・再発結腸直腸がんの治療薬として世界標準であるオキサリプラチンが薬価収載された。新潟県立吉田病院においては、平成 17 年 6 月より、レジメンにオキサリプラチンを含む FOLFOX 療法が開始された。またほぼ同時期に、FOLFIRI 療法も開始された。その後、平成 17 年 10 月より、シュアーフューザー A を用いた FOLFOX6 療法が、平成 17 年 11 月より、シュアーフューザー A を用いた FOLFIRI 療法が開始された。Figure 1 に、当院での FOLFOX6 療法のレジメン、Fig. 2 に FOLFIRI 療法のレジメンを示す。

これらの療法では、点滴時間が 48 時間と長時間に及び、入院による治療が基本となっているが、5FU 注射液の持続点滴に携帯型ディスポーザブル注入ポンプ（ニプロ社製シュアーフューザー A: SFS-5-25）を利用することにより、在宅での治療を希望する患者は 5FU 注射液の持続注入の間を自宅で過ごすことができるようになった。

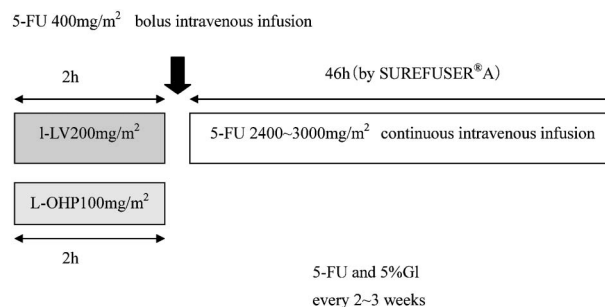


Fig. 1. FOLFOX6

^a新潟県立十日町病院薬剤部, ^b新潟県立吉田病院薬剤部, ^c同外科

*e-mail: mwoodmo@yahoo.co.jp

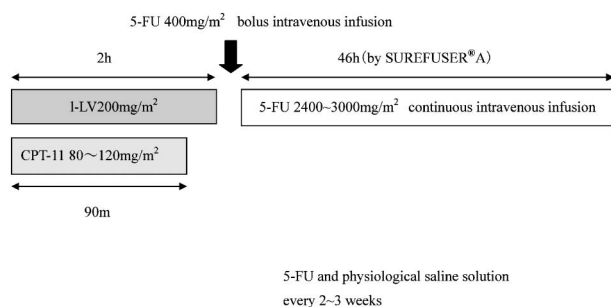


Fig. 2. FOLFIRI

いずれの療法も、5FU 注射液の持続注入の時間設定は 46 時間であるのに、終了時間に大幅な差が出ていた。患者は、公共交通機関や自家用車で通院することになるが、交通機関の便の悪い地方都市では、自家用車を利用する患者も多い。高齢者では、本人が運転ができずに、家族に送迎を依頼せざるを得ないケースも多く、送迎者等の時間の制約のため、5FU 注射液の持続注入を途中で終了した症例もあった。また、FOLFOX6 療法の初回を、観察するため入院中の患者が、予定の時間に終了しなかったため、さらに 1 泊追加の入院を要するケースもあった。逆に、大幅に早く終了したケースもあった。患者の都合であるが、医師が意図した量の 5FU 注射液を全量投与できなかったことは、治療上好ましいことではない。また、持続注入の時間のばらつきが大きい場合には、患者は不安を感じることがあり、QOL の低下になる。1 泊追加の入院となったケースでは、余計な経済的負担が発生したことになる。

われわれは、この問題を解決するため、対象患者の服薬指導¹⁾を通し、シュアーフューザー A 内の薬液の総充填量と終了時間の関係を調査し、トータルの治療時間を 48 時間に近付けることができたので報告する。

方 法

FOLFOX6 療法は、平成 17 年 10 月から平成 18 年 3 月まで 3 人 21 回分の解析を行った。FOLFIRI 療法は、平成 17 年 11 月から平成 18 年 3 月まで 6 人 24 回分の解析を行った。

オキサリプラチンは、塩化物含有溶液により分解するため、溶解に生理食塩液が使用できないため、5%ブドウ糖液で溶解する必要がある。²⁾ FOLFOX6 療法のレジメンにおいて、オキサリプラチンの溶解

以外では、生理食塩液など、他の輸液を使用している報告³⁾もあるが、当院では、FOLFOX6 療法は、すべての薬剤を 5%ブドウ糖液で溶解・希釈し、FOLFIRI 療法は、すべての薬剤を生理食塩液で溶解・希釈している。シュアーフューザー A に充填した総量と、持続注入終了までの時間を調べ、希釈液が 5%ブドウ糖の FOLFOX6 療法と希釈液が生理食塩液の FOLFIRI 療法で各々説明変量が総充填量、目的変量が時間となる単回帰分析で回帰直線を求め、各々の療法の、持続注入を 46 時間で施行するための、至適総充填量を算出する。なんらかの理由で、持続注入が中止になった場合は、それまでの総注入量と時間の関係から、注入速度を求め、残りの薬液をすべて注入したと仮定した場合の予測時間を求めた。

結 果

Table 1 に、FOLFOX6 療法を施行した、21 回の総充填量と注入時間の結果、Fig. 3 に FOLFOX6 療法のそれらの回帰分析の結果を示す。回帰直線は、シュアーフューザー A 製造メーカーの製品の仕様にある流量 5 ml/時間の直線と比較すると、原点を通らずまた傾きが大きい。このことが、時間当たりの流量から至適総充填量を求めることを困難にしていたことが分かる。

初めて FOLFOX6 療法を施行したときは、シュアーフューザー A の説明文書⁴⁾通り 5 ml/時間として、5 ml×46 時間=230 ml を充填して持続注入を開始した。結果は 55 時間掛かった。そのため、その結果を踏まえ、230 ml/55 時間=4.18 ml/時間から、次は、4.18 ml×46 時間=約 192 ml より 200 ml として施行した。結果は、42 時間であった。46 時間から大きなずれはなかったが、その後も時間当たりの流量を求める方法では、終了時間を調節するのは困難であった。Table 2 にその経過を示す。単回帰直線より 5FU 注射液を 46 時間で持続注入するためには希釈液が 5%ブドウ糖の FOLFOX6 療法では、約 202 ml であることが分かった。

Table 3 に、FOLFIRI 療法を施行した、24 回の総充填量と注入時間の結果を、Fig. 4 に FOLFIRI 療法のそれらの回帰分析の結果を示す。FOLFOX6 療法の場合同様単回帰直線を求めた。5FU 注射液を 46 時間で持続注入するためには希釈液が生理食

Table 1. Total Volume and Duration of Infusion; FOLFOX6

Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)
180	38
180	40
180	42
180	46
200	41
200	42
200	46
200	47
200	49
205	47
205	49
205	49
205	50
210	43
220	43
220	48
220	48
230	52
230	55
250	57
250	63

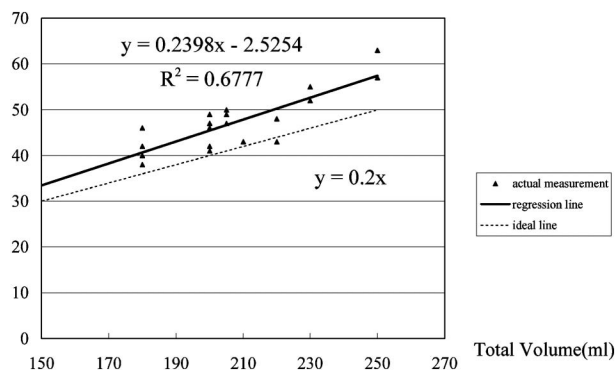


Fig. 3. Correlation between Duration of Continuous Intravenous Injection by SUREFUSER®A and Total Volume; FOLFOX6

塩液の FOLFIRI 療法では、約 212 ml が至適充填量であることが予測された。そこで担当医師に、FOLFOX6 療法ではシュアーフューザー A に充填する総量を 200 ml を目安に、FOLFIRI 療法では 210 ml を目安に処方することを提言した。また、注入終了時間の長短により、次回量を ±10 ml で増減することも併せて提言した。

FOLFOX6 療法では、医師への提言前はシュアーフューザー A の注入時間は、38-63 時間（データ

Table 2. Adjustment of the Total Volume and Duration of Continuous Infusion by SUREFUSER® A before Analysis; FOLFOX6

シュアーフューザーの説明文書通り 5 ml/時間として、 5 ml×46 時間=230 ml を充填して施行
↓
実際は終了までに 55 時間を要した (230 ml/55 時間=約 4.18 ml/時間) この結果を基に、次に時間 4.18 ml として 4.18 ml×46 時間=約 192 ml→(200 ml) を充填して施行
↓
終了まで 41 時間 (200 ml/41 時間=約 4.88 ml/時間) 4.88 ml×46 時間=約 224 ml→(230 ml) を充填して施行
↓
終了までに 43 時間 (220 ml/43 時間=5.12 ml/時間)
時間当たりの流量を求める方法では、数値が一定でないため終了時間を調節するのは、困難であった。

Table 3. Total Volume and Duration of Infusion; FOLFIRI

Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)
180	34
180	37
184	35
184	41
185	41
185	42
190	38
190	39
200	40
200	41
200	41
200	43
200	44
200	45
200	45
210	42
210	44
210	45
215	44
215	45
220	47
220	48
220	49
250	62

数 21；平均値 47.4；標準偏差 5.98：Fig. 5) の開きがあったが平成 18 年 4-6 月の間では 42-47 時間（データ数 12；平均値 44.9；標準偏差 2.02：Fig. 6）で終了。FOLFIRI 療法では、34-62 時間（データ

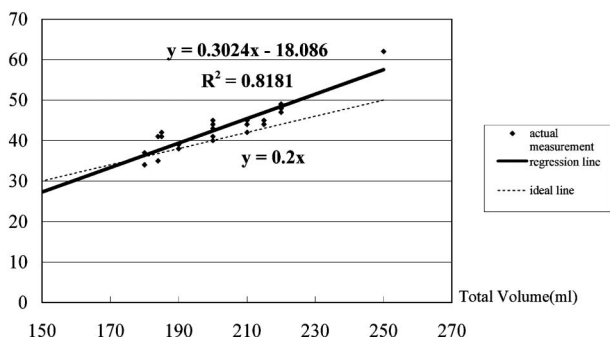


Fig. 4. Correlation between Duration of Continuous Intravenous Injection by SUREFUSER[®]A and Total Volume; FOLFIRI

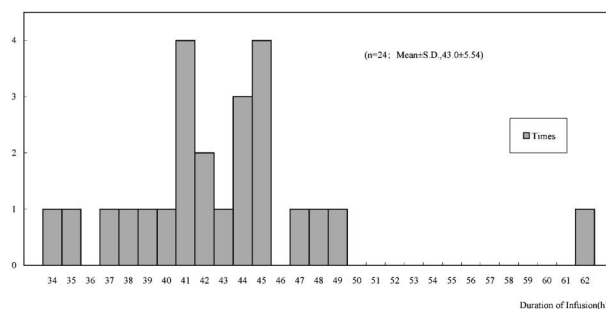


Fig. 7. Time of Continuous Intravenous Infusion before Analysis by SUREFUSER[®]A; FOLFIRI

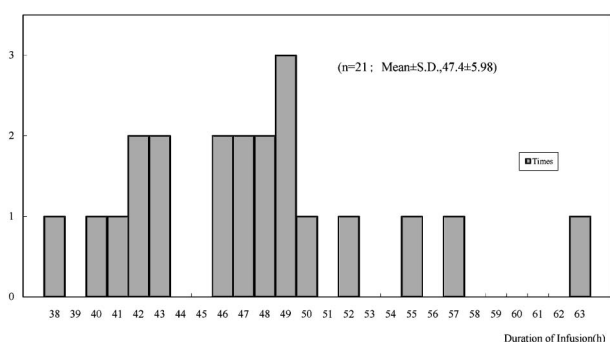


Fig. 5. Time of Continuous Intravenous Infusion before Analysis by SUREFUSER[®]A; FOLFOX6

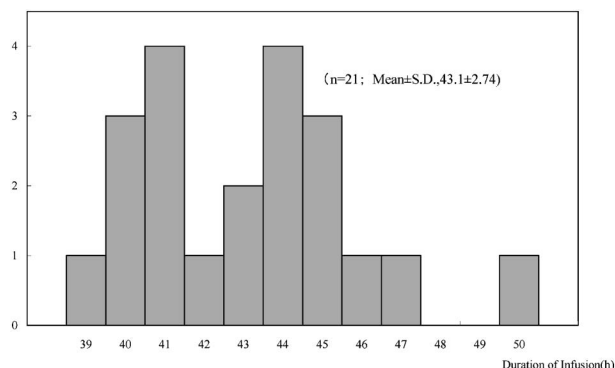


Fig. 8. Time of Continuous Intravenous Infusion after Analysis by SUREFUSER[®]A; FOLFOX6

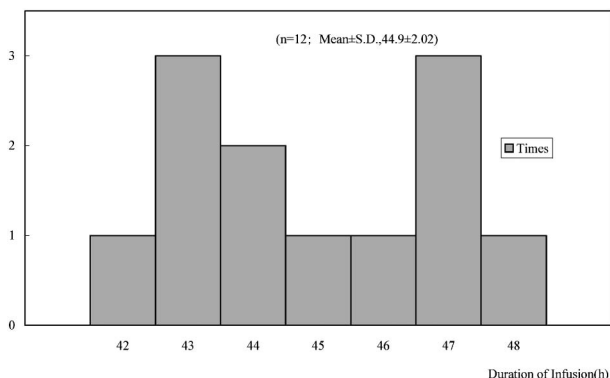


Fig. 6. Time of Continuous Intravenous Infusion after Analysis by SUREFUSER[®]A; FOLFOX6

数 24；平均値 43.0；標準偏差 5.54：Fig. 7) が平成 18 年 4-6 月の間では 39-50 時間 (データ数 21；平均値 43.1；標準偏差 2.74：Fig. 8) で 5FU 注射液の持続注入を施行することができた。

考 察

FOLFOX6, FOLFIRI 療法の施行時間は、ばらつきが減少し、ほぼ予定の時間に収めることができ、レジメンの遵守と患者の QOL の改善に貢献できた。シユアーフューザー A のような、構造がシンプルである携帯型ディスポーザブル注入ポンプによる持続注入では、いったん薬剤を詰めてしまえば、その後流速を調節することはできないため、初めに詰めた総容量で、持続注入の時間が決まる。その一方で、様々な要因 (温度、^{4,5} 静脈圧⁴...) により、注入の時間が影響を受けることが考えられる。シユアーフューザー A の注入速度は、ハーゲン - ポアズイユの法則 $Q = \pi d^4 (P_1 - P_2) / 128 \mu l$ (Q : 注入速度, π : 円周率, d : 管径, $P_1 - P_2$: バルーン圧と注入ライン出口圧の差, μ : 粘性係数, l : オリフィスチューブの長さ) により規定される。注入速度は、管径の 4 乗とバルーン圧と注入ライン出口圧の差に比例し、粘性係数とオリフィスチューブの長さ に反比例する。本研究においては、当該の製品の注入速

度⁴⁾は、生理食塩液を 250 ml 充填し、流量制御部を 32°C に設定し、注入ライン出口が解放された状態での速度である。注入速度に影響を与える要因の 1 つである静脈圧は、5-10 mmHg であり、バルーンリザーバーの内圧（平均 400 mmHg）と比べると小さく、影響は限定的である。流量制御部にオリフィスチューブが内蔵され、圧力損失のほとんどはオリフィスチューブの部分と考えられる。また温度の影響も、流量制御部を肌に密着させることにより、だいたい 32°C 近辺に安定させることにより、小さくすることができる。シユアーフューザー A は、専用の注入ラインを使用するため、粘性係数以外の変数はほぼ一定で、注入速度に最も影響のある因子は粘性係数と推測される。⁴⁾

FOLFOX6 療法について注入速度は、ニプロ社提供のデータより、動粘度実測値より得られた粘性係数からも、注入速度を予測することができる。FOLFOX6 療法施行時の、5FU 注射液の量は 50-80 ml であったが、最も多かった充填量 60 ml (33 回の内 17 回) を用いて、単回帰分析で得られた薬液の充填量 200 ml で計算してみると、5FU 注射液の総充填量に対する容量として $60/200=30.0\%$ が得られる。5FU 注射液の粘性係数は 1.084 で、0% のとき (5% ブドウ糖が 100%) が 0.870 である。5FU 注射液の濃度と粘性係数は、ほぼ直線関係と予測されるため、5FU 注射液の濃度が 30.0% のときの粘性係数は、比例計算で $0.870 + (1.084 - 0.870) * 30 / (100 - 0) = 0.934$ と予測することができる。ハーゲン-ポアズイユの法則から、注入速度は、粘性係数に反比例することが分かっているため、5FU 注射液の濃度が 30.0% のときの注入速度は、5 ml/h (生理食塩液のみのときの注入速度) $* 0.776 / 0.934 = 4.15$ ml/h と予測される。200 ml / 4.15 ml/h を求めると 48.2 時間となり、今回単回帰分析で得られた結果に近い値となる。

FOLFIRI 療法についても注入速度は、ニプロ社提供のデータより、動粘度実測値より得られた粘性係数から、注入速度を予測することができる。FOLFIRI 療法の、5FU 注射液の量は 50-80 ml であったが、最も多かった充填量 60 ml (45 回の内 27 回) を用いて、単回帰分析で得られた薬液の充填量 210 ml で計算してみると、5FU 注射液の総充填量に対する濃度として $60/210=28.6\%$ が得られる。

5FU 注射液の粘性係数は 1.084 で、5FU 注射液の濃度が 0% のとき (生理食塩液が 100%) の粘性係数は 0.776 である。5FU 注射液の濃度と粘性係数は、ほぼ直線関係と予測されるため、5FU 注射液の濃度が 28.6% のときの粘性係数は、比例計算で $0.776 + (1.084 - 0.776) * 28.6 / (100 - 0) = 0.864$ と予測することができる。ハーゲン-ポアズイユの法則から、注入速度は、粘性係数に反比例するので、5FU 注射液の濃度が 28.6% のときの注入速度は、5 ml/h (生理食塩液のみのときの注入速度) $* 0.776 / 0.864 = 4.49$ ml/h と予測される。210 ml / 4.49 ml/h を求めると 46.8 時間となり、単回帰分析で得られた結果に近い値となる。

持続注入の時間については、患者の傾向として、FOLFOX6, FOLFIRI 療法どちらも 5FU 注射液の持続点滴の時間設定は 46 時間と説明を受けているが、終了時間が数時間短くなることには、不満は感じないが、長くなる場合には、苦痛を感じることもあるようであった。また、患者のキャラクターによっても、反応は異なり、予定の持続注入時間の 46 時間から 2 時間位のずれでも、「早かった。」とか「遅かった。」と指摘をする患者もいる。一方、持続注入の時間の長短そのものについては、それほど関心を示さず、どちらかと言うと、病院にきて抜針をするのを、昼食前にするか、昼食後にするかといったことで、気にする患者もいる。家族に病院への送迎を依頼している場合で、持続注入が予定時間までに終了せずに何時に終了して、何時に病院にくるか確定しないときに、精神的な苦痛を感じるようである。

患者に、医師が予定した治療すべて受けってもらうことを目指したが残念ながら、FOLFIRI 療法を施行している患者において、解析後にも 1 度、送迎の都合でやむを得ず薬液を残して治療を打ち切ったケースが生じてしまった。できる限り、このようなことがないように、スケジュール管理を行って行きたい。

シユアーフューザー A による持続注入の時間の長短については、薬剤師が患者に問い合わせ、時間を調節する場合や、また患者が直接薬剤師に報告し、改善を希望する場合があるため、今後も薬剤師が患者情報、点滴時間の医師へのフィードバックを通じて、点滴時間を遵守できるよう努めたい。

REFERENCES

- 1) Kawabata Y., Yoneda M., Tagawa N., Shirata K., *Med. J. Niigata P. H.*, **54**, 30–34 (2006).
- 2) Oxaliplatin interview form, Yakult Honsha Co., 2005.
- 3) Mishima H., *J. New Rem. Clin.*, **54**, 768–783 (2005).
- 4) SUREFUSER®A explanatory pamphlet, Nipro Co., C1-3000-0311SS.
- 5) Dehara K., Nakamizo T., Hibino Y., Serada K., Takeda S., Sotomaru T., *Pain Clin.*, **16**, 865–868 (1995).