

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（第 2 報）
—薬液の流出速度への気温の影響—

川端良徳*,^a 中川明子^b

The Optimal Volume of Medicinal Solution in the Portable Disposable Infusion Pump (SUREFUSER®A) for FOLFOX6, FOLFIRI Therapy of Colorectal Cancer Patients (2nd Report) – Influence of Temperature on Outflow Speed of the Medicinal Solution

Yoshinori KAWABATA*,^a and Akiko NAKAGAWA^b

^aDepartment of Pharmacy, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3 Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8133, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, 32-14 Yoshidadaibo-cho, Tsubame, Niigata 959-0242, Japan

(Received August 26, 2009; Accepted November 22, 2009; Published online December 8, 2009)

We formerly reported the most suitable volumes of medicinal solution for continuous 5FU infusion over 46 hours in the FOLFOX6 and FOLFIRI regimens, respectively, by analyzing the relation of the total volume of the medicinal solution in a portable disposable infusion pump (SUREFUSER®A) and the duration of infusion using a regression analysis. A total infusion time of about 48 hours was obtained. As the ambient temperature increased, however, we noticed that the continuous 5FU infusion finished earlier than anticipated. Using an additional analysis, we found that not only the medicinal solution's original coefficient of viscosity, but also the ambient temperature influenced the duration of infusion. Here, we report that the speed of continuous 5FU infusion increases as the coefficient of viscosity decreases in response to increases in ambient temperature. Thus, the composition of medicinal solutions and the ambient temperature must be considered to ensure a correct duration of continuous infusion.

Key words—coefficient of viscosity; temperature; portable disposable infusion pump; Folinic acid, 5-fluorouracil and Oxaliplatin 6 (FOLFOX6); Folinic acid, 5-fluorouracil and Irinotecan (FOLFIRI)

緒 言

われわれは、既報¹⁾において 46 時間の持続点滴が含まれるレジメン（FOLFOX6, FOLFIRI: Table 1）で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 32°C 条件での生理食塩水での流量 5 ml/h）を使用した場合に、薬液の総充填量と点滴時間の関係を調査し、回帰分析を行い、点滴を 46 時間で行うための至適充填量を算出した。その結果、実際に点滴時間を予定の 46 時間に近づけることができたことを報告した。点滴時間は、FOLFOX6 療法については、総充填量を 200 ml とし、実際の終了時間の長短により

±10 ml で増減し、FOLFIRI 療法については、総充填量を 210 ml とし、実際の終了時間の長短により ±10 ml で増減することで、ばらつきのあった持

Table 1. FOLFOX6 and FOLFIRI Regimens
FOLFOX6 (every 2–3 weeks)

L-OHP	100 mg/m ² (2 h) d1
I-LV	200 mg/m ² (2 h) d1
5-FU	400 mg/m ² (bolus) d1
5-FU	2400–3000 mg/m ² (46 h by SUREFUSER®A) d1–2

All agents dissolved in 5% Gl.

FOLFIRI (every 2–3 weeks)

CPT-11	80–120 mg/m ² (90 m) d1
I-LV	200 mg/m ² (2 h) d1
5-FU	400 mg/m ² (bolus) d1
5-FU	2400–3000 mg/m ² (46 h by SUREFUSER®A) d1–2

All agents dissolved in physiological saline solution.

^a新潟県立がんセンター新潟病院薬剤部, ^b新潟県立吉田病院薬剤部

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

続点滴の時間を、概ね予定の46時間で施行することができた。

しかし、気候が暖かく（暑く）なるにつれ、若干の終了時間のずれが感じられるようになった。それは、それまで（既報において解析を行った10月から3月）の充填量では、持続点滴が少し早く終了するということであった。薬剤部で、その事実は把握していて、また医師も気付いていた。一部の患者からも、早く終了することについての指摘があった。

既報における回帰分析の期間は、新潟県立吉田病院（以下、当院）においてシュアーフューザーAを用いたFOLFOX6療法が開始された平成17年10月から平成18年3月まで、FOLFIRI療法が平成17年11月から平成18年3月までであった。

点滴時間の短縮については、充填量を増量することにより解決できるが、気温の変動を考慮した薬液の充填量をおおまかに把握するため、今回1年を通じた追加の調査、解析を行った。

方 法

FOLFOX6療法については平成17年10月20日から平成18年10月11日までの1年間の6名49件のデータを収集（Table 2）、FOLFIRI療法については平成17年11月30日から平成18年11月29日までの1年間の8名64件の薬液の充填量と点滴時間のデータを収集（Table 3）した。

統計的有意性検定の有意水準を0.05とし、FOLFOX6療法とFOLFIRI療法について、次の手順にて統計解析を実施した。

FOLFOX6療法で点滴時間、5FU注射液量、5%ブドウ糖量、総充填量について相関係数を検定すると、点滴時間：5FU注射液量（0.012, $p=0.93$ ）となり、相関がない。点滴時間：総充填量（0.73, $p<0.05$ ）、点滴時間：5%ブドウ糖量（0.67, $p<0.05$ ）となり、相関がある。総充填量：5%ブドウ糖量（0.89, $p<0.05$ ）となり、強い相関が認められ、多重共線性が考えられるため、総充填量だけを説明変量とした。次に、点滴時間を目的変量、総充填量を説明変量とし、気温を定数項ダミー（5月から10月の期間：1, 11月から4月：0）とする重回帰分析を行い、点滴時間の差を検定した。

FOLFIRI療法についても、相関係数を検定すると、点滴時間：5FU注射液量（0.16, $p=0.20$ ）と

Table 2. Total Volume and Duration of Infusion; FOLFOX6

November to April		May to October	
Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)	Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)
180	38	200	42
180	40	200	43
180	42	200	43
180	46	200	44
200	41	200	45
200	42	200	46
200	46	200	47
200	47	210	42
200	47	210	42
200	49	210	42
205	47	210	43
205	49	210	44
205	49	210	44
205	50	210	44
210	43	210	44
210	44	210	44
220	43	210	45
220	48	210	47
220	48	210	47
230	52	210	48
250	57	210	49
250	63	220	45
		220	47
		220	48
		220	49
		220	52
		230	55

なり、相関がない。点滴時間：総充填量（0.75, $p<0.05$ ）、点滴時間：生理食塩水量（0.62, $p<0.05$ ）となり、相関がある。総充填量：生理食塩水量（0.80, $p<0.05$ ）となり、強い相関が認められ、多重共線性が考えられるため、総充填量だけを説明変量とした。次に、FOLFOX6療法同様、重回帰分析を行い検定した。

また、重回帰分析の結果をもとに、それぞれの療法で期間毎の薬液の至適充填量を求めた。期間の分割については、当院のある燕市に近接する気象庁の観測地点（寺泊、三条、巻）の月毎の平均気温²⁾を参考に1年を気温の高い時期と低い時期に2分割した。また、食品の保存期間の表示（多くの食品で保管温度による季節の分割を5月から10月、11月から4月としている）を参考にした。

統計解析は、Excel XにStatcel2をアドインして

Table 3. Total Volume and Duration of Infusion; FOLFIRI

November to April		May to October	
Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)	Total Volume (ml)	Duration of Infusion (h)
180	34	200	40
250	62	200	40
180	37	200	41
200	41	200	41
185	42	210	40
184	41	210	40
210	42	210	40
184	35	210	40
200	45	210	40
220	49	210	40
185	41	210	41
210	45	210	41
215	44	210	42
210	44	210	42
200	41	210	42
190	39	210	42
200	43	210	43
215	45	210	43
220	48	210	43
190	38	210	44
200	40	210	45
200	45	220	40
200	44	220	43
220	47	220	44
215	50	220	44
220	47	220	44
200	39	220	45
200	42	220	45
220	46	220	45
200	43	220	45
200	41		
215	44		
210	40		
210	42		

行った.

結 果

検定の結果を、Table 4 に示す。5 月から 10 月、11 月から 4 月までで、FOLFOX6 療法、FOLFIRI 療法ともに、点滴時間の差は有意であった。

Figure 1 に示すように FOLFOX6 療法のそれぞれの期間の回帰直線を比較すると、11 月から 4 月の期間より 5 月から 10 月の期間の方が、流速が速くなっていることがわかる（気温の偏回帰係数 -2.017 の値分、下方にシフト）。FOLFIRI 療法につ

Table 4. Multiple Regression Analysis Result of FOLFOX6 and FOLFIRI

	Partial regression coefficient	p-value
FOLFOX6		
Intercept	-1.626	0.795
Total Volume (ml) FOLFOX	0.234	<0.001
* Temp. (May to Oct., Nov. to Apr.)	-2.017	0.022
FOLFIRI		
Intercept	-12.827	0.008
Total Volume (ml) FOLFOX	0.274	<0.001
* Temp. (May to Oct., Nov. to Apr.)	-3.037	<0.001

* Dummy Variable (1: May to Oct., 0: Nov. to Apr.).

Table 5. Optimal Volume of Medicinal Solution in the Portable Disposable Infusion Pump (SUREFUSER®A) for FOLFOX6 and FOLFIRI

	FOLFOX6 (5-FU resolved in 5%GI)	FOLFIRI (5-FU resolved in physiological saline solution)
November to April	204 ml (n=22)	215 ml (n=34)
May to October	212 ml (n=27)	226 ml (n=30)
Entire Year	208 ml (n=49)	222 ml (n=64)

いても、同じ傾向である (Fig. 2)。このように、いずれの療法においても気温の高い時期は、低い時期に比較して薬液の流速が速くなることが確認された。気温による粘性係数の変動の影響が大きいことがわかった。それぞれの療法で、5 月から 10 月の期間（暑い時期）と 11 月から 4 月の期間（寒い時期）で、持続点滴を 46 時間で施行するための薬液の至適充填量は、Table 5 のように予測される。（FOLFIRI については、5 月から 10 月の期間は、薬液の充填量が 200–220 ml であり回帰分析で得られた 226 ml は、外挿となるが、180–250 ml の範囲において 11 月から 4 月に見い出された直線関係が、5 月から 10 月の期間においても同様の範囲で成立すると仮定し、Table 5 のように推定した。）

考 察

本研究における当該デバイスであるシユアーフューザー A には、オリフィスチューブの内蔵された流量制御部があり、それを患者の体表に直接貼付することにより、薬液の温度は 32°C に保たれ、薬

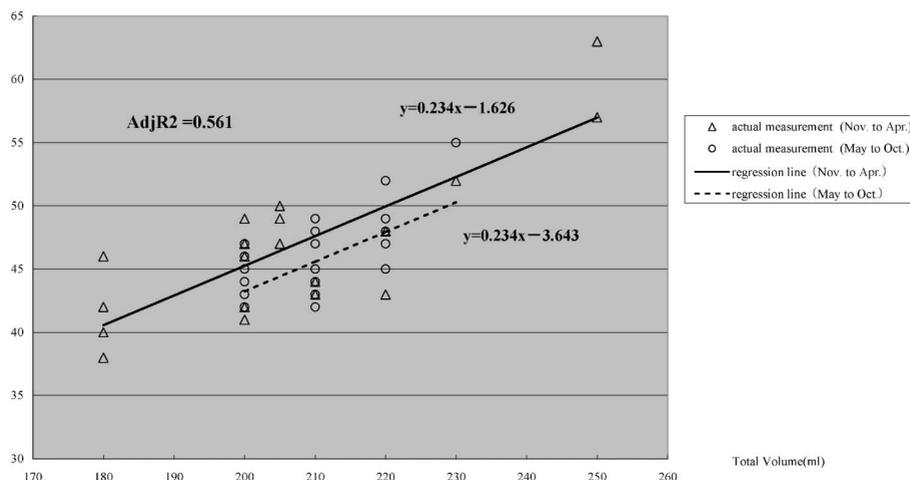


Fig. 1. Correlation between Duration of Continuous Intravenous Injection by SUREFUSER®A and Total Volume (Nov. to Apr., May to Oct.) of FOLFOX6

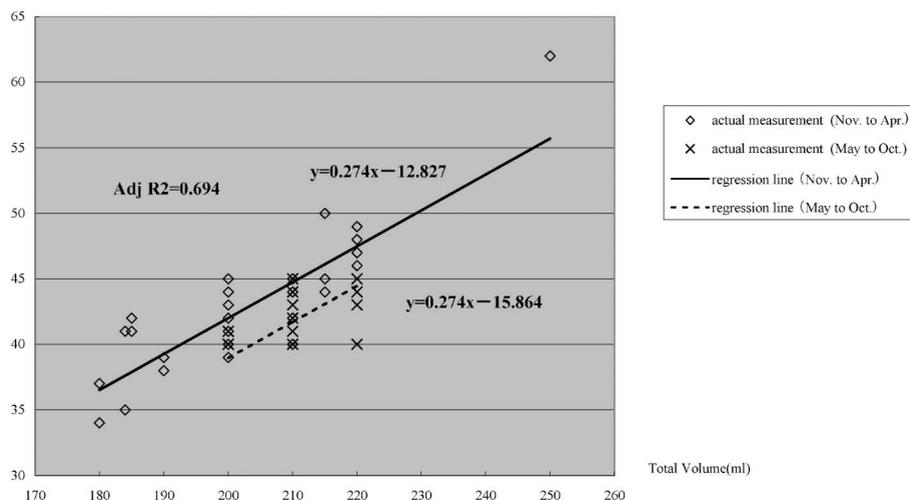


Fig. 2. Correlation between Duration of Continuous Intravenous Injection by SUREFUSER®A and Total Volume (Nov. to Apr., May to Oct.) of FOLFIRI

液の流速は一定に保たれていると考えていた。¹⁾しかし、今回追加の解析を行った結果、思いのほか気温によると推測される流速の差違があることがわかった。

本デバイスは、患者の好みにより専用の紐付きの袋に入れて首から吊り下げたり、自前のポーチに入れて携行されていたが、注入ポンプ本体中の薬液の温度は、予定として46時間の長時間の携行となるため、ほぼ患者の行動範囲の気温と同程度と推測される。本デバイスを腹巻きに入れて携行している患者もいたが、専用の袋やポーチの場合に比べ、保温性により薬液の温度は高く保たれている可能性がある。流量制御部は、シュアーフューザーAの説明

文書³⁾では、患者の肌に直接貼付することとなっているが、樹脂製の流量制御部の角が肌に当たることを嫌い、絆創膏を肌に貼った上から、貼っているケースがあった。このくらいの処置であれば、温度変化は気にする必要はないと考えられるが、流量制御部が完全に皮膚から離れることは、流量の減量が予測されるため避けなければならない。

薬液の温度と、流速の関係については、同じ原理で作動する他社デバイス（バクスター社製バクスターインフューザー：LV5）において、取扱説明書で体温上昇時の流速の増加の可能性についての記載⁴⁾がある。また同原理のSV2（バクスター社製）に関して、*in vitro*の実験系において、注入ポンプ

本体の温度の低下により、薬液の流出速度の低下を指摘する報告⁵⁾もあり、シュアフェューザー A についても、同様に注意が必要と思われる。

薬液が、患者の皮膚表面温度程度に保温された流量制御部に内蔵のオリフィスチューブを通過することにより、最終的には薬液の温度はほぼ 32°C くらいになると考えられるが、患者の行動範囲により、注入ポンプ本体の温度は変動していることが予想される。オリフィスチューブ入口での薬液の温度を、仮に 15°C, 20°C, 25°C, 30°C とした場合の薬液の粘性係数を求めてみる。アンドレードの式 $\mu = A \exp(\varepsilon/k_B T)$ (μ : 粘性係数, A : 定数, ε : 流動の活性化エネルギー, T : 絶対温度, k_B : ボルツマン定数) より, $\ln \mu$ と $1/T$ は直線関係となる。5FU 注射液について、ニプロ社提供の粘性係数 1.084 (32°C), 1.273 (25°C) より $\ln \mu = -6.7614 + 2086.8/T$ (Fig. 3) が得られる。5%ブドウ糖 (粘性係数 0.87: 32°C, 1.003: 25°C), 生理食塩水 (粘性係数 0.776: 32°C, 0.908: 25°C) についても同様にそれぞれ $\ln \mu = -6.1954 + 1847.1/T$, $\ln \mu = -6.9412 + 2039.7/T$ が得られる。

この関係式をもとに既報で求めた、FOLFOX6 療法における、5FU 注射液の持続注入を 46 時間で行うための目安となる薬液量 200 ml¹⁾ で、5FU 注射液が 60 ml (治療時、最も頻度の高かった投与量 3000 mg; 27 回/49 回), 希釈液の 5%ブドウ糖液が 140 ml とすると、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% の時の粘性係数

は、比例計算で「各温度での 5%ブドウ糖液の粘性係数」+「各温度での 5FU 注射液の粘性係数」-「各温度での 5%ブドウ糖液の粘性係数」 $\times 30\% / (100\% - 0\%)$ と予測することができる。アンドレードプロットから得られた各温度での粘性係数より 5FU 注射液が 60 ml, 5%ブドウ糖液が 140 ml の場合の粘性係数は、1.358 (15°C), 1.211 (20°C), 1.084 (25°C), 0.9737 (30°C) と予測され、温度による影響が示される。既報で求めた粘性係数 0.934 (5FU: 60 ml, 5%ブドウ糖: 140 ml)¹⁾ は、32°C の状態での予測値である。薬液が円管内を流れることにより流速を制御するタイプの本デバイスは、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、その流速は規定される。薬液の流速は粘性係数に反比例するので、仮にオリフィスチューブ進入部の薬液の温度が 15°C の場合は、32°C の場合に対して、粘性係数より $0.934/1.358 = 0.688$ 倍の流速と予測することができる。最終的には薬液の温度は、流量制御部中のオリフィスチューブを通ることにより温められ、32°C くらいになると考えられるが、オリフィスチューブの初めの流速の減少が、暑い時期に比較して、寒い時期での流速の遅れの原因と考えられる。

FOLFIRI 療法についても同様に、5FU 注射液の持続注入を 46 時間で行うための目安となる薬液量 210 ml¹⁾ で計算してみると、5FU 注射液が 60 ml (治療時、最も頻度の高かった投与量 3000 mg; 43 回/64 回), 希釈液の生理食塩液が 150 ml とすると、

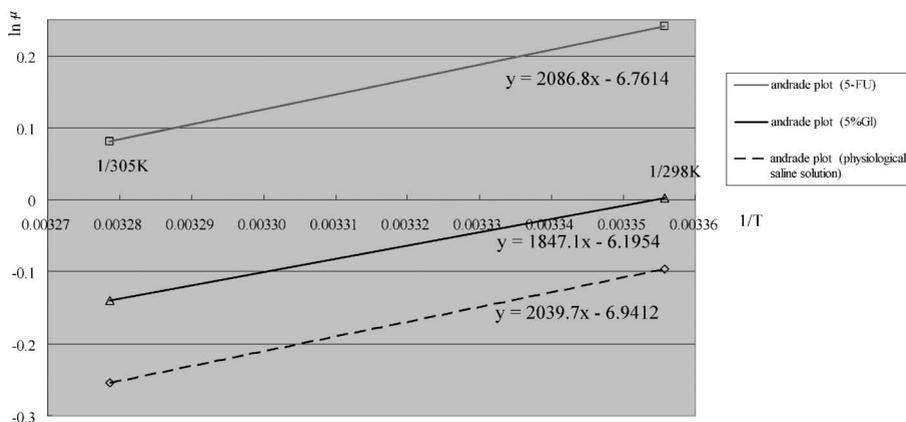


Fig. 3. Andrade Plot (5-FU, 5%GI, physiological saline solution)

5FU 注射液の総充填量に対する容量として 60/210 = 28.6% が得られる。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% の時の粘性係数は、比例計算で「各温度での生理食塩液の粘性係数」+ (「各温度での 5FU 注射液の粘性係数」- 「各温度での生理食塩液の粘性係数」) × 28.6% / (100% - 0%) と予測することができる。希釈液が 5% ブドウ糖液の場合と同様に粘性係数を求めると、1.286 (15°C), 1.139 (20°C), 1.012 (25°C), 0.903 (30°C) となり、気温が低い場合の薬液の流速の減少が予測される。

5FU 注射液を希釈する薬液の種類による粘性係数の増減による流速の変化のみならず、気温の変化による粘性係数の増減による流速の変化も考慮に入れて、薬液の充填量を調節しなければならない。具体的には、今回の調査結果を踏まえて、目安として Table 5 のようになる。

シュアーフューザー A の生理食塩液単独での規定の注入速度 5 ml/h は、本体が 32°C で流量制御部を 32°C に保った状態での値であり、気候が暑い時期の状態に類似する。既報の回帰分析で得られた至適充填量 (FOLFOX: 200 ml, FOLFIRI: 210 ml) は、10 月から 3 月までの低温の時期に当たるが、バルーン本体・流量制御部ともに 32°C の場合の粘性係数を元にした点滴時間の予測とは比較的整合性をみせた。今回得られた、年間を通じた実際の点滴時間による結果も、全体に流速が速くなる換算となった。この要因として、充填した薬液のうち 4 ml 程度がデバイス内に残留すること、また流量制御部の温度が 32°C よりも高い可能性などが考えられる。

転移・再発大腸がんの標準的な治療法として、1st-line に FOLFOX6 療法、2nd-line に FOLFIRI 療法を施行した場合、また逆に 1st-line に FOLFIRI 療法、2nd-line に FOLFIRI6 療法を施行した場合のいずれにおいても、overall survival (OS) は 20 ヶ月を超える。⁶⁾ これらに分子標的薬のベバシツマブを併用する場合には、OS はさらに長期となる。^{7,8)} 結果として、治療期間は、この期間に準じた長期に及ぶ可能性がある。そのため、2-3 週に一度の化学療法は患者にとって肉体的精神的に負担となり、その負担を軽減するためにも、安心安楽に治療を行うことは重要である。

筆者は、自宅において治療をする方法がありなが

ら、入院しての治療を希望する患者になぜ自宅での治療を希望しないかを問い合わせたことがあるが、回答は「入院の方が、安心して治療ができるから」ということであった。また、どうしても速発性の嘔気嘔吐のため、帰宅しての持続点滴が困難のため、入院しての治療となっているケースもあった。同じ治療法にしても、患者により、それぞれ考え方や状況が異なり、治療期間を含めた、2-3 日の医療スタッフのフォローが大切である。

どちらかと言うと、面談からの印象では、患者は点滴時間が延長することに苦痛を感じるため、気温が高いことによる、点滴時間の短縮については、それほど不安等の訴えはなかった。点滴時間の短縮について、薬剤師に問いかける一部患者については、気温の上昇による可能性を説明した。全体的には、患者からの強い訴えはなかったが、不安なく治療を行うことは重要であり、できる限り、毎回同じ時間での治療の施行が望まれる。本研究により、既報により得られた情報を補足し、気温の変化に対応し、患者への適切な情報提供を行い、安定した持続点滴の施行ができると考える。今回得られた結果を踏まえ、それぞれの療法の予定通りの実施に努めたい。

REFERENCES

- 1) Kawabata Y., Nakagawa A., Uchikoshi H., Tamiya Y., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 359-364 (2009).
- 2) Japan Meteorological Agency, meteorological statistics : (<http://www.jma.go.jp/jma/menu/report.html>).
- 3) SUREFUSER® A explanatory pamphlet, Nipro Co., C1-3000-0311SS.
- 4) Baxter INFUSOR explanatory pamphlet, Baxter Co., JLMDIF-PID030.
- 5) Hayashi H., Kambe H., Yosjikawa T., Daimon T., Nabeta I., Kimura M., Yamada H., Ukishima Y., Inoue K., Kawarasaki Y., Itoh K., *J. Jpn. Hosp. Pharm.*, **45**, 821-824 (2009).
- 6) Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 229-237 (2004).
- 7) Hochster H. S., Hart L. L., Ramanathan R.

K., Childs B. H., Hainsworth J. D., Cohn A. L., Wong L., Fehrenbacher L., Abubakr Y., Saif M. W., Schwartzberg L., Hedrick E., *J. Clin. Oncol.*, **26**, 3523–3529 (2008).

8) Grothey A., Sugrue M. M., Purdie D. M., Dong W., Sargent D., Hedrick E., Kozloff M., *J. Clin. Oncol.*, **26**, 5326–5334 (2008).