CDDP 嘔吐に対する抗セロトニン薬の効果

奥村 隆司・武田 憲昭・服部 賢二・久保 武

Serotonin 5HT₃-Receptor Antagonist for Cisplatin-Induced Nausea and VomitingTakashi Okumura, Noriaki Takeda, Kenji Hattori and Takeshi Kubo
(Osaka University Medical School)

The efficacy of ondansetron, an antagonist of serotonin 5HT₃-receptor, was compared with that of metoclopramide, an antagonist of dopamin D₂-receptors, in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin treatment in 30 patients with head and neck cancers. Nausea and vomiting were significantly less in those treated with ondansetron than in those receiving metoclopramide. It was concluded that ondansetron is an effective agent for the control of cisplatin-induced nausea and vomiting. The urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), the main metabolite of serotonin, was significantly increased in the patients who received cisplatin chemotherapy. There was a significant positive correlation between the degree of nausea induced by cisplatin and the urinary excretion of 5-HIAA, suggesting that the release of serotonin induced by cisplatin causes emesis.

Key words : serotonin, 5HT₃-receptor, cisplatin, vomiting

はじめに

抗癌剤投与時における悪心・嘔吐は患者にとって最も大きい副作用であり¹⁾, 患者の QOL を低下させ治療の妨げになる. 抗癌剤誘発の悪心・嘔吐の機序を解明することは, 臨床上非常に有用であり, 制吐対策の理論的根拠となる. 近年, 頭頸部癌に対する化学療法においてシスプラチン (CDDP) などの白金体抗癌剤を用いることが多いが, 副作用である悪心・嘔吐の頻度が高く, その程度も強い. 従来の制吐対策としてメトクロプラミドやフェノチアジン系, プチロフェノン系などの抗ドーパミン薬, ステロイドホルモン, 抗ヒスタミン薬などが用いられてきたが, シスプラチン誘発の悪心・嘔吐にはそれらの薬剤は無効のことが多い²⁾. 従来は抗癌剤誘発の悪心・嘔吐の主役としてドーパミン受容体が考えられてきたが, シスプラチン誘発の悪心・嘔吐に抗ドーパミン薬が無効であることより, 抗癌剤誘発の悪心・嘔吐に別の

機序を研究するようになってきた. 近年, 抗癌剤誘発の悪心・嘔吐においてセロトニンが関係していることが報告され, 抗セロトニン薬が新しい制吐剤として開発された³⁾.

本研究ではまず, シスプラチン誘発の悪心・嘔吐に対してセロトニン・5-HT₃ レセプター拮抗剤であるオンダンセトロン⁴⁾の制吐効果をメトクロプラミドと比較検討した. さらにシスプラチン投与時の尿中のセロトニン代謝物質である 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) を測定し, シスプラチン誘発の悪心・嘔吐の発生機序について考察を加えた.

対象および方法

対象は今回初めて CDDP を中心とした化学療法を受ける頭頸部癌患者30名である. 年齢は, 32~74歳で男性24名, 女性6名であった. 全身状態 (PS; ECOG Perfor-

mance Status Scale) は, すべて 0 から 2 であった. CDDP の投与方法は 2000 ml/12 時間の prehydration を行った後, 約 2 時間で静脈内投与をし 4000 ml/24 時間の posthydration を行った. CDDP 投与量は平均 107 mg/body であった.

制吐治療法を①メトクロプラミド投与群(2 mg/kg×3 静注)②オンダンセトロン 4 mg 投与群(4 mg×1 経口)③オンダンセトロン 12 mg 投与群(4 mg×3 経口)の 3 群に分け, 無作為に各 10 例ずつとした(表 1). この 3 群間には年齢, 性別, CDDP 投与量, 全身状態などにはばらつきは認められなかった. メトクロプラミド投与群は CDDP 投与の 30 分前に 2 mg/kg の用量で静注し, CDDP 投与後, 8 時間と 16 時間後に同用量の 2 mg/kg で投与した. オンダンセトロン群は 4 mg 群では CDDP 投与の 2 時間前のみに内服し, 12 mg 群では CDDP 投与の 2 時間前と投与後 6 時間, 14 時間に 4 mg ずつ内服させた. また, オンダンセトロン 4 mg 投与群でセロトニンの代謝産物である 5-HIAA の尿中濃度を CDDP の投与前と投与後で測定した. 投与前 24 時間と投与後 24 時間の蓄尿の 5-HIAA の濃度を高速液体クロマトグラフにより測定し, 5-HIAA 値 (g/日) と悪心・嘔吐の程度との関係について検討した.

悪心の評価は, 嘔気程度の悪心スコアーとして数値化し, 嘔気が全くなしを 1 点, 軽度の嘔気あり(食物・水分摂取可能)を 2 点, 中等度の嘔気あり(水分のみ摂取可能)を 3 点, 高度の嘔気あり(食物・水分摂取不能)を 4 点とし, 6 時間毎に患者の状態を素点化した. さらに 24 時間の合計点ではほとんどなし, 軽度, 中等度, 高度の

4 段階で評価した(表 2).

嘔吐の程度評価は, CDDP 投与後 24 時間内の嘔吐もしくは空えづきの回数で評価し, 0 回を完全制御, 1～2 回を制御良好, 3～5 回を制御やや良好, 6 回以上を制御不可とした(表 2).

制吐効果に関しては, 以上の悪心と嘔吐の程度評価で総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判断した(表 3).

表 2 悪心・嘔吐の程度評価

悪心スコアー (6時間毎)	
嘔気なし	1 点
軽度の嘔気あり (食物・水分摂取可能)	2 点
中等度の嘔気あり (水分のみ摂取可能)	3 点
高度の嘔気あり (食物・水分摂取不能)	4 点
悪心評価	24時間合計
ほとんどなし	4～6 点
軽 度	7～9 点
中 等 度	10～12 点
高 度	13～16 点
嘔吐評価	嘔吐・空えづき回数 / 24時間
完 全 制 御	0 回
制 御 良 好	1～2 回
制御やや良好	3～5 回
制 御 不 可	6 回以上

表 1 患者背景

		メトクロプラミド群	オンダンセトロン 4 mg 群	オンダンセトロン 12 mg 群
症 例 数		10 例	10 例	10 例
性 別	男	7 例	8 例	9 例
	女	3 例	2 例	1 例
年 齢		33～72 歳	32～74 歳	44～62 歳
平 均		59 歳	51 歳	54 歳
CDDP量 (平均)		95 mg/body	112 mg/body	115 mg/body
P S	0, 1	8 例	9 例	8 例
	2	2 例	1 例	2 例
	3, 4	0 例	0 例	0 例

表3 悪心・嘔吐に対する臨床効果

悪心 \ 嘔吐	完全制御	制御良好	制御やや良好	制御不可
ほとんどなし	著効	有効	やや有効	無効
軽 度	著効	有効	やや有効	無効
中 等 度	著効	有効	やや有効	無効
高 度	やや有効	やや有効	無効	無効

なお、本研究期間ではオンダンセトロンは治験期間であり、薬剤投与にあたっては患者の承諾を得ている。

結 果

CDDP により誘発される悪心に対する治療効果はメトクロプラミド群において極めて良好2例、良好3例、やや良好2例、不良3例となり、オンダンセトロン4mg群では極めて良好3例、良好4例、やや良好3例、不良0例で、オンダンセトロン12mg群で極めて良好7例、良好2例、やや良好0例、不良1例であった(表4)。

CDDP により誘発される嘔吐の対しての治療効果はメトクロプラミド群において完全制御3例、制御良好1例、制御やや良好4例、無効2例となり、オンダンセトロン群では完全制御5例、制御良好3例、制御やや良好2例、無効0例で、オンダンセトロン12mg群では完全制御8例、制御良好0例、制御やや良好1例、無効1例となった(表4)。

悪心と嘔吐による総合的治療効果はメトクロプラミド

群において著効3例、有効1例、やや有効3例、無効3例で有効率(著効+有効/全例)40%となった。オンダンセトロン4mg群において著効4例、有効4例、やや有効2例、無効0例で有効率80%であり、オンダンセトロン12mg群においては著効8例、有効0例、やや有効1例、無効1例で有効率80%であった。有効率においてオンダンセトロン4mg群・12mg群ともにメトクロプラミド群と比較して χ^2 二乗検定で有意な治療効果を示した。さらに著効率はオンダンセトロン12mg群がメトクロプラミド群と比較し χ^2 二乗検定で有意に高い値を示した(表5)。

セロトニンの代謝産物である5-HIAA に関してはCDDP 投与後、全例において尿中の5-HIAAが増加していた。投与前の平均値2.48mg/日であるのに対して、投与後の平均値4.64mg/日となりCDDP 投与後にt-検定で有意に増加していた(図1)。

5-HIAA 値と悪心の程度とを比較してみると、その間には相関関係は認めなかった。また、5-HIAA 値と嘔吐

表4 各群の悪心・嘔吐の程度

	メトクロプラミド群	オンダンセトロン 4 mg 群	オンダンセトロン 12 mg 群
悪心の程度			
ほとんどなし	2 例	3 例	7 例
軽 度	3 例	4 例	2 例
中 等 度	2 例	3 例	0 例
高 度	3 例	0 例	1 例
嘔吐の程度			
完 全 制 御	3 例	5 例	8 例
制 御 良 好	1 例	3 例	0 例
制御やや良好	4 例	2 例	1 例
制 御 不 可	2 例	0 例	1 例

表5 治療効果

	例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率	著効率
メトクロプラミド群 2 mg/kg×3	10例	3例	1例	3例	3例	40%*	30%*
オンダンセトロン 4 mg 群	10例	4例	4例	2例	0例	80%*	40%*
オンダンセトロン 12 mg 群	10例	8例	0例	1例	1例	80%*	80%*

*p<0.05

尿 5-HIAA (mg/日)

図1 CDDP 投与による 5-HIAA (尿) の変化

悪心の程度

図2 5-HIAA (尿) の増加率と悪心の程度との関係

の程度(回数)との間にも相関関係を認めなかった。しかし, CDDP 投与前の 5-HIAA 値と投与後の 5-HIAA を比較した増加率(前後比)で見ると悪心の程度との間に有意の相関関係を認めた(図2)。

なお, オンダンセトロン投与による副作用は認めなかった。

考 察

抗癌剤投与時の悪心・嘔吐は患者に多大な苦痛を与え, 患者の QOL を低下させ十分な治療を継続することができなくなる場合もある。頭頸部癌においては現在 CDDP

を中心とした化学療法を行うことが多いが, CDDP は制癌剤のなかでも最も催吐性が強く治療上問題となることが多い。現在までに種々の制吐対策が研究されベンザミド類であるメトクロプラミドやフェノチアジン系, ブチロフェノン系などの抗ドーパミン薬, ステロイドホルモン, 抗ヒスタミン薬などが多く用いられており近年ではメトクロプラミドの大量投与, 又は, メトクロプラミドとステロイドホルモンとの併用が有効であるとされている⁴⁾⁵⁾。しかし, 錐体外路症状や不穏などの副作用があり十分な制吐対策と言えないのが現状である。最近になり, CDDP 誘発の悪心・嘔吐に対してメトクロプラ

ミドの常用量では無効であるのに大量投与で有効である事が報告された⁶⁾。メトクロプラミドはドーパミン D_2 レセプターの拮抗剤であるが大量投与によりセロトニン $5-HT_3$ レセプターに対しても拮抗することが明らかにされ、新しい制吐薬として抗セロトニン薬が開発されるようになった^{7,8)}。

本研究では、シスプラチン誘発の悪心・嘔吐の機序を解明するためにメトクロプラミドの大量投与とセロトニン・レセプター拮抗剤であるオンダンセトロン(セロトニン・ $5-HT_3$ レセプター拮抗剤)を投与し臨床効果を比較検討した。有効率はメトクロプラミド群40%に対して、オンダンセトロン群は4 mg 群, 12群ともに80%であり、オンダンセトロン群の方が有意に制吐効果を示した。また、著効率を比べてみるとメトクロプラミド群の30%に対して、オンダンセトロン12 mg 群は80%とオンダンセトロン群の方がさらに有意な効果を示した。Martyら⁹⁾は、二重盲検試験でCDDP 誘発の悪心・嘔吐に対するメトクロプラミドの大量投与とオンダンセトロンの比較試験を試み、有効率はメトクロプラミド群42%, オンダンセトロン群75%とオンダンセトロン群の有意な制吐効果を報告した。

この有効率は我々の結果とほぼ同じであり、他の報告^{3,10,11)}でもオンダンセトロンの同様の有効率を認めている。

悪心・嘔吐を引き起こす経路は大きく3つに分けることができる¹²⁾。1つは前庭刺激による嘔吐で動揺病やメニエール病の発作期に見られるものである。第2は、第4脳室底の最終野(area postrema)にあるCTZ(chemoreceptor trigger zone)を刺激して嘔吐を生じる経路である。第3は、胃・腸管粘膜の刺激がそれを支配する自律神経内の求心繊維を介して嘔吐を生じる経路である。これらの3種類の経路はそれぞれ独立しており、延髄にある悪心・嘔吐中枢(vomiting center)を刺激して悪心・嘔吐を生じると考えられている。悪心・嘔吐中枢に至る伝達経路には各種の神経伝達物質レセプターが関与し、ドーパミン D_2 レセプターはCTZに、ヒスタミンレセプターは悪心・嘔吐中枢、孤束核および迷走神経背側運動神経核に、アセチルコリンレセプターは悪心・嘔吐中枢、孤束核、疑核、前庭神経外側核に、セロトニン・ $5-HT_3$ レセプターは腸管の求心性迷走神経終末やCTZに存在するといわれている。抗癌剤による悪心・嘔吐は、CTZに存在するドーパミン D_2 レセプターが刺激されて

生じるとされてきた。CTZは第4脳室底に存在し、脳血液関門が欠如しており主として血中の化学物質のモニターの役割をしていると考えられている。血中に有害物質が入るとCTZが刺激されて嘔吐が生じ、胃の内容物を排出して自己防御するのである。したがって、ドーパミン D_2 レセプターを遮断すれば抗癌剤の嘔吐は生じないはずである。しかし、催吐性のあまり強くない抗癌剤にはドーパミン拮抗薬は有効であるが催吐性の強いCDDPにはドーパミン D_2 拮抗薬は臨床無効である。ドーパミン D_2 レセプター拮抗剤であるメトクロプラミドは大量投与でセロトニン・ $5-HT_3$ レセプターに拮抗する作用も持ち、本研究でもメトクロプラミドの大量投与はCDDPにより誘発される悪心・嘔吐に対してある程度の効果があった。しかし、選択的なセロトニン $5-HT_3$ レセプター拮抗剤であるオンダンセトロンはさらに強い抑制効果を示した(表5)。この結果はセロトニンがCDDPにより誘発される悪心・嘔吐に関係していることを示唆している。本研究ではこの点を明らかにするために、CDDPの投与前後で尿中のセロトニンの代謝産物である5-HIAAを測定した。CDDPの投与により尿中の5-HIAAが有意に増加したこと(図1)はCDDPにより末梢組織からセロトニンが遊離されていることを意味している。さらに、CDDP投与による尿中の5-HIAAの増加率(前後比)とCDDPにより誘発された悪心の程度に有意な相関を認めたこと(図2)より、CDDPにより遊離されたセロトニンが悪心・嘔吐を引き起こしているものと考えられる。

セロトニンは末梢組織において血小板以外に胃・腸管粘膜のクロム親和性細胞に存在している。Stableら¹³⁾はferretの回腸においてCDDPによりセロトニンおよび5-HIAAが増加することを報告している。また、Hawthornら¹⁴⁾はferretの腹部迷走神経の切断によりCDDPによる嘔吐が消失することを報告している。これらの報告より、CDDPにより胃・腸管粘膜のクロム親和性細胞からセロトニンが遊離し、迷走神経の求心繊維の末梢枝に存在するセロトニン・ $5-HT_3$ レセプターを刺激することにより悪心・嘔吐が発症するとの仮説が提唱されている²⁰⁾。本研究でCDDP投与による尿中の5-HIAAの増加率(前後比)とCDDP誘発の悪心の程度に相関を認めたことはこの仮説を支持するものと考えられる。しかし、セロトニン・ $5-HT_3$ レセプター拮抗剤であるオンダンセトロンの作用部位については、迷走神経の

求心繊維の末梢枝に postsynaptic に作用している可能性以外に, 脳幹にある孤束核内の中枢枝に presynaptic に作用している可能性も示唆されており, 今後の検討が必要である。

抗癌剤投与時にみられる悪心・嘔吐は投与後24時間以内に起こる急性の悪心・嘔吐 (acute chemotherapy-induced emesis), 投与後1～2日より起こり始める遅発性のもの (persistent and delayed emesis) と大脳皮質を介する条件反射的な予測的なもの (anticipatory emesis) に分けられる。今回の研究においては急性期の悪心・嘔吐のみを対象とし, その発生機序にセロトニンが重要な働きをしセロトニン・5-HT₃ レセプター拮抗薬が有効であることが明らかにした。しかし, その他の悪心・嘔吐に関しては不明な点が多い。遅発性のもの, 予測性のものも臨床問題になることがあり特に, 繰り返して化学療法を行うにあたっては患者を苦しめる事になる。今後, 患者の QOL を高める意味においても遅発性, 予測性の悪心・嘔吐に関してさらに検討する必要があると思われる。

まとめ

1. シスプラチン誘発の悪心・嘔吐(急性期)に対するメトクロプラミドの大量投与とセロトニン5-HT₃ 受容体拮抗剤であるオンダンセトロンを比較したところ, オンダンセトロンの方が有意に有効率, 著効率とも高かった。

2. シスプラチン投与により尿中のセロトニン代謝産物である5-HIAAの有意な増加を認めた。さらに5-HIAAの増加率と悪心の程度との間に有意の相関関係を認めた。

3. 以上の結果より, シスプラチン誘発の悪心・嘔吐(急性期)にセロトニンが重要な働きをしていると考えられた。

本論文の一部は第238, 239回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方部会, 第93回日本耳鼻咽喉科学会総会, 第16回日本頭頸部腫瘍学会で口演した。また, 本研究の一部は平成4年度の科学研究費補助金(奨励研究A)の援助を受けた。

文 献

1) Coates A, Abraham S, Kaye SB, et al : On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* **19** : 203～208, 1983.

- 2) Andrew PLR, Rapeport WG and Sanger GJ : Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *TIPS* **9** : 334～341, 1988.
- 3) Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, et al : Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *New Engl J Med* **22** : 810～816, 1990.
- 4) Harris AL and Cantwell BMJ : Mechanisms and treatment of cytotoxic-induced nausea and vomiting. *Nausea and Vomiting ; Mechanisms and Treatment* (ed by Davis CJ, Lake-Bakaar GV and Grahame-Smith DG). pp. 78～93, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 5) Stewart DJ : Cancer therapy, vomiting and antiemetics. *Can J Physiol Pharmacol* **68** : 304～313, 1990.
- 6) Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al : Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide ; randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med* **305** : 905～909, 1981.
- 7) Sanger GJ : New antiemetic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* **68** : 314～324, 1990.
- 8) Naylor RJ and Rudd JA : Mechanisms of chemotherapy of 5-HT₃ receptor. *Mechanisms and Control of Emesis* (ed by Bianchi AL, Grelot L, Miller AD, et al). pp. 115～127, John Libbey Eurotext, London, 1992.
- 9) Marty M, Pouillart P, Scholl S, et al : Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *New Engl J Med* **322** : 816～821, 1990.
- 10) Marty M, Droz JP, Pouillart P, et al : GR38032F, a 5HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* **23** : 389～391, 1989.
- 11) Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, et al : A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemo-therapy. *J Clin Oncol* **18** : 1063～1069, 1990.
- 12) 武田憲昭 : 動揺病と嘔吐のメカニズム. *耳鼻臨床 補41* : 197～207, 1991.
- 13) Stable R, Andrew PLR, Bailey HE, et al : Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist, GR38032F. *Cancer Treat Rev* **14** : 333～336, 1987.
- 14) Hawthron J, Ostler KJ and Andrews PLR : The role of the abdominal visceral innervation and 5-hydroxytryptamine M-receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. *Q J Exp Physiol* **73** : 7～21, 1988.

(原稿受付: 平成6年12月26日
原稿採択: 平成7年3月1日
別刷請求先: 奥村隆司
〒577 東大阪市御厨南2-3-1
東大阪市立中央病院耳鼻咽喉科)