シスプラチンによる悪心・嘔吐に対するクロキサゾラムの予防効果 - プラセボを用いた無作為化二重盲検比較試験 -

久田達也^{*1}, 牛腸沙織¹, 行田峰久¹,
山本雅史², 島浩一郎², 後藤康洋², 吉田健也², 楠瀬公章²
名古屋掖済会病院薬剤部¹, 同呼吸器科²

Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial on Preventive Effect of Cloxazepam against Cisplatin-induced Nausea and Vomiting

Tatsuya Hisada^{*1}, Saori Gocho¹, Minehisa Gyota¹,
Masashi Yamamoto², Koichiro Shima², Yasuhiro Goto², Kenya Yoshida² and Masaaki Kusunose²
Department of Pharmacy¹, Respiratory Medicine², Nagoya Ekisaikai Hospital

[Received January 5, 2009]
[Accepted March 6, 2009]

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the preventive effect of the administration of the anxiolytic agent cloxazepam (3 mg/day) together with standard antiemetic measures (5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone) for nausea and vomiting in lung cancer patients undergoing chemotherapy with cisplatin (≥ 60 mg/m²). Subjects were randomly assigned to a cloxazepam group and placebo group by the minimization method, and the preventive effects in each group were compared over 5 days of administration starting on the night before chemotherapy. The allocation conditions were psychological state of patients digitized using a self-rating depression scale, concurrent medications, presence or absence of nausea and vomiting before treatment, and sex. The severity of nausea was scored on a self-rating survey form for 7 days beginning on the day that chemotherapy was started, and the overall clinical effect was assessed on the basis of this score and the number of times patients vomited. Data were recorded for 38 subjects.

Nausea and vomiting were significantly inhibited in the cloxazepam group from Day 1 to Day 3 of administration. The cumulative total inhibition rate for nausea and vomiting during the protocol period was also significantly better in the cloxazepam group than in the placebo group. A stratified analysis of the relationship between the patient's psychological state and the antiemetic effect showed that the inhibitory effect of cloxazepam with respect to delayed nausea was significantly higher when the level of depression was low immediately before chemotherapy and when there had been a vomiting event during previous chemotherapy.

Key words cloxazepam, anxiolytic agent, cisplatin, nausea, vomiting, chemotherapy, self-rating depression scale

緒 言

現在、肺がん化学療法時に発現する悪心・嘔吐に対して、5-HT₃受容体拮抗剤とステロイドの併用投与が標準治療として確立しつつある¹⁾。しかし、悪心・嘔吐のハイリスク薬剤として代表的なシスプラチン(以下、CDDPと略す)の投与に際しては、依然として完全に制御するにはいたっていない。特に投与24時間以降に発現する遅延性悪心・嘔吐は、数日間にわたって症状が遷延し患者のQOLを低下させ、治療継続の妨げとなることがある。

遅延性悪心・嘔吐は急性悪心・嘔吐や予測性悪心・嘔

吐が複合した状態で、不安や抑うつといった精神的因子が関与していると考えられており、全般的な悪心・嘔吐の抑制に抗不安薬の併用の有効性が期待されている²⁻⁵⁾。米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)による制吐剤のガイドラインでは、標準的な制吐療法に不応であった場合、ロラゼパム⁶⁻¹⁰⁾またはアルプラゾラム^{11,12)}などの抗不安薬の追加投与が選択肢として挙げられている¹⁾。しかしながら、これらの報告では、悪心・嘔吐の標準治療である5-HT₃受容体拮抗剤とステロイドの併用に対する追加投与としての検討は行われていない。

本研究では、CDDP投与時に伴う悪心・嘔吐に対して

* 名古屋市中川区松年町4-66; 4-66, Shonen-cho, Nakagawa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 454-8502 Japan

標準的な制吐対策を行ったうえで、クロキサゾラム(3mg/日)の予防投与を併用した際の効果について、プラセボを用いた無作為化二重盲検比較試験で検証した。

方 法

1. 患者

平成 16 年 1 月～平成 19 年 1 月までに名古屋掖済会病院(以下、当院と略す)において、CDDP(60 mg/m²以上)による多剤併用化学療法を受けた肺がん患者(組織型、stage などは問わない)の中で、主治医の了承のもと、文書によるインフォームドコンセントが得られた患者を対象とした。その他、本試験開始の時点で悪心・嘔吐のないこと、20 歳以上 80 歳未満、ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)の performance status(以下、PS と略す)が 0～2、および調査票が記入可能であることを適格基準とした。

除外基準は、消化管の通過障害や活動期の消化性潰瘍、脳転移やてんかんなどの悪心・嘔吐を器質的または機能的におこす可能性がある場合、催吐性のある薬剤を併用している場合、睡眠剤を除く抗精神病薬や制吐剤およびステロイド剤を定期的に投与されている場合、重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患などの合併症を有する場合、重篤な薬物アレルギーの既往のある場合、その他主治医が不適当と判断した場合とした。

本試験のプロトコールは当院の治験審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に従って実施された。

2. 試験デザイン

対象患者を、CDDP 開始前に SDS(Self-rating Depression Scale: うつ性自己評価尺度)¹³⁾で心理状態を測定した後、最小化法を用いてクロキサゾラム投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた。無作為化にあたっては、SDS による抑うつ度(40 点以上、40 点未満)、CDDP の併用薬剤(ドセタキセル、ゲムシタピン、イリノテカン)、前回治療時の嘔吐性事象の有無(初回、前回悪心・嘔吐なし、前回悪心あり嘔吐なし、前回悪心・嘔吐あり)および性別を層別要因とした。

クロキサゾラムは 3 mg/日とし、クロキサゾラム投与群とプラセボ群ともに CDDP 投与前日の夕食後より 1 日 3 回毎食後に 5 日間継続服用とした。また、プラセボは乳糖を使用し 0.5 g/回に調製した。クロキサゾラムはセバゾン錠[®](第一三共(株))を粉砕し乳糖で 0.5 g/回に調製し、外観を統一して盲検化した。

なお、両群ともに悪心・嘔吐に対する標準治療として、CDDP 投与当日に、前処置薬としてアザセトロン 10 mg、デキサメタゾン 8 mg を併用した。また、プロトコール治療期間中に発現した症状の治療目的に主治医が必要と判断した場合は、適切な制吐剤を投与してもよいこととした。

3. 評価

1)患者の心理状態の評価

自己評価による 20 項目の質問紙法のテストである SDS を用いて数値化し(図 1)、判定基準¹³⁾に従い 40 点未満を抑うつ性乏しい、40 点以上を軽度以上の抑うつ性ありとした。

2)悪心・嘔吐の評価

CDDP 投与当日から 7 日間、澤口らの報告¹⁴⁾をもとに作成した自記式の評価票(患者様日誌)を用いて悪心・嘔吐の発現状況を調査した(図 2)。

患者様日誌では、悪心について具体的症状として吐き気、食欲不振、胃部不快感の 3 項目に分類し、それぞれ 0 点～3 点の 4 段階に点数化し、嘔吐回数と眠気の有無を併せて記入させた。そして CDDP 投与開始後 24 時間目まで(1 日目)は急性期として 6 時間ごとに 1 日 4 回、2 日目から 7 日目までは遅延性期として 12 時間ごとに 1 日 2 回、各項目を評価し、累計点数により 4 段階の悪心グレードに分類した。さらに悪心グレードに嘔吐回数を加味して、総合臨床効果として「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階に判定した(表 1)^{14,15)}。

4. 統計解析

総合臨床効果判定による「著効」を悪心・嘔吐の完全抑制と定義し、患者様日誌の吐き気、食欲不振、胃部不快感の各項目の累計点数を悪心点数と定義した。主要評価項目は、完全抑制率とした。副次評価項目は、がん化学療法開始直前の患者の心理状態(SDS 得点)と制吐効果(悪心点数)の関連性、および前回嘔吐性事象の有無と制吐効果(悪心点数)の関連性とした。

また、肺がん化学療法時の CDDP による急性悪心・嘔吐に対する 5-HT₃ 受容体拮抗剤とステロイドの併用療法による完全抑制率は 45～65% と報告^{16,17)}されている。本試験における期待悪心・嘔吐完全抑制率 70%、閾値悪心・嘔吐完全抑制率 40% と仮定し、 α エラー 0.05、検出力 80% を確保する最小の標本サイズは 16 例となる。逸脱例を 10% 程度と想定し、本試験の症例数は各群 18 例と設定した。

患者背景の比較は Student の t 検定および Fisher の直接確率検定を用いた。総合臨床効果の「著効」の割合の比較は、CDDP 投与当日から 1 日ごとに X² 検定を用いた。悪心・嘔吐の累積完全抑制率は log-rank 検定を用いた。制吐剤の追加投与率および眠気の発現率の比較には Fisher の直接確率検定を用いた。SDS 得点と悪心点数の推移、および前回嘔吐性事象の有無と悪心点数の推移の比較には、それぞれ Kruskal-Wallis H-test を用いて各期間の 4 群間で両側の有意差検定を行った。これで有意差が認められた場合は Student-Newman-Keuls test を用いた両側の有意差検定を行った。いずれの場合も危険率が 5% 未満を有意水準とした。

次の質問を読んで 現在あなたの状態に もっともよくあてはまると思われる欄に○印をつけて下さい。
すべての質問に答えて下さい。

	ないか たまに	ときどき	かなりの あいだ	ほとんど いつも
1. 気が沈んで憂うつだ	☐	☐	☐	☐
2. 朝がたは いちばん気分がよい	☐	☐	☐	☐
3. 泣いたり、泣きたくなる	☐	☐	☐	☐
4. 夜よく眠れない	☐	☐	☐	☐
5. 食欲は ふつうだ	☐	☐	☐	☐
6. まだ性欲がある	☐	☐	☐	☐
7. やせてきたことに 気がつく	☐	☐	☐	☐
8. 便秘している	☐	☐	☐	☐
9. ふだんよりも 動悸がする	☐	☐	☐	☐
10. 何となく 疲れる	☐	☐	☐	☐
11. 気持ちは いつもさっぱりしている	☐	☐	☐	☐
12. いつもとかわりなく 仕事をやれる	☐	☐	☐	☐
13. 落ち着かず、じっとしていられない	☐	☐	☐	☐
14. 将来に 希望がある	☐	☐	☐	☐
15. いつもより いらいらする	☐	☐	☐	☐
16. たやすく 決断できる	☐	☐	☐	☐
17. 役に立つ、働ける人間だと思う	☐	☐	☐	☐
18. 生活は かなり充実している	☐	☐	☐	☐
19. 自分が死んだほうが ほかの者は楽に暮らせると思う	☐	☐	☐	☐
20. 日頃していることに 満足している	☐	☐	☐	☐

図 1. SDS 調査票

2 枚複写構成で、被験者は設問ごとに該当する欄に 印を付ける。評価者は記録用紙を開封し、各設問に配分された点数(1～4 点)を合計し判定する。

結 果

1. 患者背景

38 例が本試験に登録され、各群 19 例が無作為化割付けされた。表 2 に登録患者の背景を示す。性別、年齢、PS、SDS 得点、合併症の有無、抗悪性腫瘍剤による前治療の有無、その際の嘔吐性事象の有無、併用薬剤、CDDP 投与量、いずれの背景因子も両群間に偏りはなかった。

2. 有効性

主要評価項目である悪心・嘔吐の完全抑制率は、1 日目から 3 日目においてクロキサゾラム群のほうがプラセボ群より有意に高く、4 日目以降は両群間に有意な差はなかった(図 3)。プロトコル期間中の悪心・嘔吐の累積完全抑制率を、Kaplan-Meier 解析法を用いて CDDP 投与当日から 7 日間にわたって経時的に追跡した結果においてはクロキサゾラム群の方が有意に優れていた(図 4)。

副次評価項目である SDS 得点と悪心点数の関連性については、SDS 得点の高得点群(40 点以上で抑うつ性を有する群)と低得点群(40 点未満で抑うつ性に乏しい群)において、それぞれのプロトコル期間におけるクロキサゾラム群とプラセボ群の悪心点数の平均値の推移で検討した。各ポイント間における 4 群間の差を解析したと

ころ、投与 2, 3, 4, 5 日目において有意差が認められたため、多重比較検定を行い、すべての 2 群の組み合わせを比較検証した。その結果、SDS 低得点のクロキサゾラム群の悪心点数が、投与 2, 3, 4 日目の SDS 高得点のプラセボ群、および投与 2, 3, 4, 5 日目の SDS 低得点のプラセボ群に対して、それぞれ有意に低く推移した(図 5)。

また、前回なんらかの嘔吐性事象があった群と、初回および嘔吐性事象のなかった群に分類し、それぞれ同様にクロキサゾラム群とプラセボ群の悪心点数の推移を比較しところ、投与 3, 4 日目において有意差が認められたため、多重比較検定を行い、すべての 2 群の組み合わせを比較検証した。その結果、前回嘔吐性事象のあったクロキサゾラム群の悪心点数が、前回嘔吐性事象のあったプラセボ群、および前回嘔吐性事象のなかったプラセボ群に対して、それぞれ有意に低く推移した(図 6)。

なお、途中で制吐剤を追加した割合は、クロキサゾラム群とプラセボ群間に有意な偏りはなかった(38.9% vs. 55.6%, $P = 0.50$)。

3. 安全性

本試験の主要な有害事象と考えられた眠気は、クロキサゾラム群で高率に発現した(52.6% vs. 27.8%, $P = 0.23$)

患者様日誌 お名前 _____

化学療法開始当日から1週間、吐き気・おう吐に関する日誌へのご記入をお願いします。

記入方法

a. 1日の各時間帯における吐き気の程度を以下の点数でご記入下さい。

	吐き気	食欲不振	胃部不快感
0点	吐き気無し	食事の量は普段と変わらない	胃部不快感はない
1点	ときどきある	通常よりやや落ちる	ときどきある
2点	吐き気が持続	通常の半分くらい	食後にある
3点	ひどい吐き気が続く	食事・水分が全く摂取できない	我慢ができない

b. おう吐の回数(空おう吐を含む)とその時間をご記入下さい。
c. 眠気の有無についてどちらかに○をつけて下さい。

1日目(月 日)

	吐き気の程度(点数で)			おう吐の回数	眠気
	吐き気	食欲不振	胃部不快感		
9時～15時				無・有(回)	無・有
15時～21時				時 分 時 分	
21時～3時				時 分 時 分	
3時～起床時				時 分 時 分	

2日目以降(午前:起床時～昼食まで、午後:昼食後～就寝時まで)

2日目 (/)				無・有(回)	無・有
3日目 (/)				無・有(回)	無・有

図2. 患者様日誌：自記式の悪心・嘔吐の評価票

が、統計的な有意差はなく、臨床上問題となった症例も認められなかった。

考 察

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、情動に密接に関与する海馬、扁桃核などの大脳辺縁系や視床下部の機能に抑制的に作用することにより、抗不安作用、抗うつ作用を示し、悪心・嘔吐を抑制する¹⁸⁾。また、行動薬理学的側面から抗不安薬は、がん化学療法に伴う恐怖を惹起する反応および条件反射の学習効果を減弱することにより、感作される閾値を高め予測性悪心・嘔吐の発症を遅らせると考えられている¹¹⁾。これらの薬剤は作用時間により分類されるが、長時間型と呼ばれる半減期の長いものは、血中濃度の変動が少なく、重篤な離脱症状を起こしにくいなどの利点があり、臨床上使用しやすい¹⁹⁾ため、本試験では、長時間型薬剤のなかでも抗不安作用が高く、鎮静・催眠作用の弱いクロキサゾラムを選択した。

がん化学療法後の悪心・嘔吐は、抗がん剤投与後24時間以内に起こる急性悪心・嘔吐とその後の遅延性悪心・嘔吐、および過去に受けた不快な経験から引き起こ

される予測性悪心・嘔吐に分けられる。急性悪心・嘔吐は、主に末梢の腸管粘膜に存在する腸クロム親和性細胞が抗がん剤により刺激されてセロトニンを放出し、セロトニンは求心性腹部迷走神経末端にある5-HT₃受容体と結合し、直接またはCTZ (chemoreceptor trigger zone)を介して延髄にある嘔吐中枢(VC: vomiting center)を刺激し発症する²⁰⁾。遅発性悪心・嘔吐は脳圧亢進や不快な臭い、不安、疼痛などの心理的因子による大脳皮質からの刺激が直接VCに至る経路や、抗がん剤やその代謝産物、あるいはそれらの作用により、CTZが刺激されてVCに至る経路などが複合して関与している³⁾。一方、予測性悪心・嘔吐は通常がん化学療法の始まる24時間前から発現し、がん化学療法後の強い有害反応、がん化学療法スケジュール、がん化学療法の回数が多い場合、嘔吐誘発作用の強いがん化学療法、不安、抑うつなどが関連しているといわれている²¹⁾。

本試験の結果では、クロキサゾラムを併用した場合に投与1日目の急性期から2日目、3日目の遅延性期にかけての悪心・嘔吐が有意に抑制された。Maikらは、デキサメタゾンに抗ヒスタミン剤、メトクロプラミドを併用した際の、ロラゼパムの上乗せ効果を検討した結果、

表 1. 悪心・嘔吐の評価

悪心のグレード分類

急性期		遅延性期	
悪心グレード	累計点数 24 時間後	悪心グレード	累計点数 1 日
I	0~4	I	0~2
II	5~8	II	3~4
III	9~12	III	5~6
IV	13~	IV	7~

総合臨床効果の判定基準

急性期		嘔吐の回数(回)			
		~0	1~2	3~4	5~
悪心 グレード	I	著効	有効	有効	無効
	II	著効	有効	やや有効	無効
	III	有効	やや有効	無効	無効
	IV	やや有効	無効	無効	無効

遅延性期		嘔吐の回数(回)			
		~0	1~2	3~4	5~
悪心 グレード	I	著効	有効	やや有効	無効
	II	有効	有効	やや有効	無効
	III	やや有効	やや有効	無効	無効
	IV	やや有効	無効	無効	無効

急性悪心・嘔吐と投与 3 日目の遅延性悪心・嘔吐が有意に抑制されたことを示した⁶⁾。今回ほぼ同等の結果が得られたが、遅延性期に対してより優れた効果を示したのは、5 HT₃ 受容体拮抗剤の有無に起因する可能性があると考えられた。また、機能的な症状である嘔吐はもちろん、主観的現象である不快な悪心までも発現しないことは、治療意欲の保持や QOL 低下を予防するうえで重要である。プロトコル期間において、完全抑制の状態を継続して維持した割合も、クロキサゾラムを併用した場合が有意に高く、優れた患者満足度が得られることが期待された。

投与 2 日目以降の遅延性悪心・嘔吐は、心因的要素が影響しており神経症傾向、うつ傾向、不安の強い症例では、より発現しやすいことが知られている³⁾が、投与 1 日目の急性悪心・嘔吐は、主として 5 HT₃ 受容体を介して発現する。5 HT₃ 受容体拮抗剤とデキサメタゾンで急性悪心・嘔吐を抑制しても、プラセボ群では症状が有意に発現したことから、クロキサゾラムの併用は予測性悪心・嘔吐の抑制にも関連性があると考えられた。

予測性悪心・嘔吐に関係の深いがん化学療法に対する恐怖心や嫌悪感といった心理状態は、経時的に変化するといわれている²²⁾。そこで、がん化学療法開始直前の心理状態を SDS 得点による抑うつ度の高低で、また、過

去の記憶に関する誘発要因を前回のがん化学療法時における嘔吐性事象の有無によって判別し、それぞれ層別解析を行なうことで、患者の心理状態の変化とクロキサゾラムの有用性について検討した。

なお、SDS は心理状態を点数化する自己評価による質問紙法のテストである。20 項目について日常使う言葉で質問が構成されており、第 1、第 3 項目は感情について、第 2 および第 4~10 項目は生理面、第 11~20 項目は心理面の症状についての質問であり¹³⁾、臨床で利用されている心理検査のなかでも、質問項目が少なく簡便に利用できることや、身体症状から二次的に派生する心理変化ではなく悪心・嘔吐の程度との相関関係が期待できる^{2, 3)}ことから、本試験では患者の心理状態の測定に SDS を採用した。

本試験を計画・開始した時点では、SDS 高得点群に悪心・嘔吐が高度に発現しクロキサゾラムの効果も高いと予想され、事前に SDS で心理状態を数値化することで、抗不安薬を投与すべき症例を選別できることが期待された。しかし実際には、SDS 高得点のクロキサゾラム群における悪心の発現状況は、プラセボ群と有意差がなかった。これは、抗不安薬の効果や副作用は用量依存的であり^{7, 23)}、クロキサゾラムの投与量が不足していたため、制吐効果が不十分だった可能性が考えられた。一

表 2 . 患者背景

背景因子		クロキサゾラム群	プラセボ群	p値
登録例数		19	19	p>0.99
性別	男	15	15	p>0.99
	女	4	4	
年齢	平均±SD	64.2±31.7	64.3±31.0	p>0.99
	Max	75	75	
	Min	48	49	
PS	0	9	9	p>0.99
	1	10	10	
SDS	平均±SD	39.6±28.9	36.7±29.8	p=0.21
	Max	53	49	
	Min	27	26	
合併症	無	5	4	p>0.99
	有	14	15	
Chemo 経験	無	4	3	p>0.99
	有	15	16	
悪心嘔吐	無	5	3	p=0.65
	悪心のみ	7	9	
	嘔吐あり	3	4	
併用薬剤	CPT-11	6	7	p=0.79
	GEM	11	9	
	TXT	2	3	
CDDP(mg/body)	100 未満	5	6	p=0.92
	100 以上	6	6	
	120 以上	8	7

図 3 . 悪心・嘔吐の完全抑制率の推移

—●— クロキサゾラム群(n = 19)
 —▲— プラセボ群(n = 19)

* : P < 0.05

図 4 . 悪心・嘔吐の累積完全抑制率

— クロキサゾラム群(n = 19)
 ●●● プラセボ群(n = 19)

* : P < 0.01

方, SDS 低得点のクロキサゾラム群は, プラセボ群に比して 2 日目から 5 日目の悪心を有意に抑制した. SDS 低得点のプラセボ群に比較して有意な制吐効果があった

ことから, クロキサゾラムの前向き健忘作用などにより, 予測性悪心を誘発する要因である実際の抗がん剤投与による恐怖感や嫌悪感の再燃, および急性悪心・嘔吐

の出現などによる抑うつ度の高揚が抑制された可能性があると考えられた^{8,10)}。また、SDS 低得点群では、抗不安薬がなくても自然に悪心が改善した場合や症状が発現しなかった場合も推定されたが、試験は二重盲検化されており、プラセボ群では症状が発現していることから、クロキサゾラム群の悪心が抑制されたのはバイアスでは

図5. SDS 得点と悪心点数の推移

- SDS 低得点・クロキサゾラム群(n=9)
- ▲ SDS 低得点・プラセボ群(n=10)
- SDS 高得点・クロキサゾラム群(n=10)
- △ SDS 高得点・プラセボ群(n=9)
- *1: $P < 0.05$ **1: $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis H-test)
- *2: $P < 0.05$ **2: $P < 0.01$ (Student-Newman-Keuls test)

図6. 前回嘔吐性事象と悪心点数の推移

- 前回嘔吐性事象なし・クロキサゾラム群(n=10)
- ▲ 前回嘔吐性事象なし・プラセボ群(n=6)
- 前回嘔吐性事象あり・クロキサゾラム群(n=9)
- △ 前回嘔吐性事象あり・プラセボ群(n=13)
- *1: $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis H-test)
- *2: $P < 0.01$ (Student-Newman-Keuls test)

なく薬剤の効果であると考えられた。さらに、プラセボ群の悪心・嘔吐の発現頻度が SDS 得点の高低と関連性がなかったことは、SDS では患者の心理状態が判別できない可能性、2 群の分け方に問題があった可能性も否定できない。今回の症例は、ボーダーとした 40 点付近に比較的多く集まっており、両群の背景がそれ程変わらなかった可能性も考えられた(図7)。

前回の嘔吐性事象の有無と悪心点数の関連性では、前回嘔吐性事象のあった群のクロキサゾラムの効果が、プラセボに対して有意に高かった。予測性悪心・嘔吐は、古典的条件付けにより誘発されることが知られているが²⁴⁾、前回嘔吐性事象はその危険因子とされており²¹⁾、本試験も同様の結果を示したと考えられた。

なお、悪心・嘔吐の発現により適宜制吐剤が追加投与されたが、完全抑制率の評価には影響を与えないこと、および層別解析の悪心点数の推移では、その成績を向上させる可能性はあるものの、両群の投与率に偏りがみられなかったこと、追加投与した者を除外すると試験開始当初の無作為化割付が維持できず別のバイアスが混入する可能性があること、ならびに現実の実際の投薬状況を反映し、治療全体の効果・有効性を検討することが重要であることから、本試験では逸脱例とは扱わずそのまま解析した。

欧米では、新規の制吐剤 neurokinin type 1(NK 1)受容体拮抗薬 aprepitant²⁵⁾が承認されたことに伴い、ASCO では 2006 年にガイドラインを改訂し、悪心・嘔吐のハイリスク群に対して 5-HT₃ 受容体拮抗剤、ステロイド aprepitant の併用療法を推奨している¹⁾。一方、本試験では CDDP の制吐対策として、投与当日の 5-HT₃ 受容体拮抗剤とステロイドの併用のみを標準治療としたため、特に遅延性悪心・嘔吐に対する予防的ケアが不十分で、症状が高頻度に発現した可能性も考えられた。

今回の無作為化二重盲検比較試験は、標準的な予防策を講じても発現する悪心・嘔吐に対する抗不安薬の抑制効果を確認することを目的として計画された。本試験の

図7. SDS 得点の分布状況

結果より, CDDP の悪心・嘔吐に対してクロキサゾラムの予防投与を併用することは, 急性期から遅延性期にかけての抑制に有効で, 症状の完全抑制に寄与できることが確認できた。またその効果は, 過去のがん化学療法による不快な体験の有無や, 現時点での心理状態との関連性が高く, 3 mg/日の投与量で, 前回嘔吐性事象を経験した症例や抑うつ度の低い状態の症例に対して有効であることが示された。したがって制吐効果を向上させるためには, 患者の不安や抑うつ状態を継続的に把握して, 心理的な側面からの薬物療法を考慮することが重要であると思われる。

引用文献

- 1) M.G. Kris, P.J. Hesketh, M.R. Somerfield, P. Feyer, R. Clark-Snow, J.M. Koeller, G.R. Morrow, L.W. Chinnery, M. j. Chesney, R.J. Gralla, S.M. Grunberg, American Society of Clinical Oncology guideline for Antiemetics in oncology : Update 2006, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2932 2947 (2006).
- 2) 古西満, 三笠桂一, 福岡和也, 前田光一, 佐々木義明, 友田恒一, 鴻池義純, 澤木政好, 成田亘啓, 肺癌化学療法時における心理変化の検討, 癌と化学療法, **19**, 1407 1409 (1992).
- 3) 高月清宣, 加堂哲治, 里内美弥子, 中島健雄, 永井佳代, 大杉文恵, 柳田恵美子, 峰垣明美, 胸部原発悪性腫瘍化学療法時の悪心・嘔吐に及ぼす心理学的側面の検討, 癌と化学療法, **25**, 403 408 (1998).
- 4) 井上修司, 遠藤勝幸, 市村秀夫, 遠藤清豪, 非小細胞肺癌化学療法における制吐対策 - 制吐剤の予防的多剤併用療法の有効性と患者性格の重要性 -, 癌と化学療法, **26**, 813 819 (1999).
- 5) 井上修司, 遠藤勝幸, 鈴木久史, 遠藤清豪, 肺癌化学療法における制吐対策 - 患者性格が影響を及ぼす心因性要素の悪心・嘔吐に対する Prochlorperazine の有効性 -, 癌と化学療法, **27**, 405 411 (2000).
- 6) I.A. Maik, W.A. Khan, M. Qazilbash, E. Ata, A. Butt, M.A. Khan, Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial, *Am. J. Clin. Oncol.*, **18**, 170 17 (1995).
- 7) M.G. Kris, R.J. Gralla, R.A. Clark, L.B. Tyson, J.J. Fiore, D.P. Kelsen, S. Groshen, Consecutive dose-finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide plus dexamethasone : improved subjective effectiveness over the combination of diphenhydramine plus metoclopramide plus dexamethasone, *Cancer Treat Rep.*, **69**, 1257 1262 (1985).
- 8) P.L. Triozzi, D. Goldstein, J. Laszlo, Contributions of benzodiazepines to cancer therapy, *Cancer Invest.*, **6**, 103 111 (1988).
- 9) J.F. Bishop, I.N. Olver, M.M. Wolf, J.P. Matthews, M. Long, J. Bingham, B.L. Hillcoat, I.A. Cooper, Lorazepam : a randomized, double-blind, crossover study of a new antiemetic in patients receiving cytotoxic chemotherapy and prochlorperazine, *J. Clin. Oncol.*, **2**, 691 695 (1984).
- 10) J. Laszlo, R.A. Clark, D.C. Hanson, L. Tyson, L. Crumpler, R. Gralla, Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin : a drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects, *J. Clin. Oncol.*, **3**, 864 869 (1985).
- 11) 大西秀樹, 田中明子, 中沢経夫, 平原史樹, 小阪憲司, 抗がん剤使用後の予期性嘔吐に対して alprazolam が奏功した 2 症例, 精神医学, **41**, 433 436 (1999).
- 12) K. Mori, Y. Saito, K. Tominaga, Antiemetic efficacy of alprazolam in the combination of metoclopramide plus methylprednisolone. Double-blind randomized crossover study in patients with cisplatin-induced emesis, *Am. J. Clin. Oncol.*, **16**, 338 341 (1993).
- 13) 桂戴作, 日常に使える心理テスト(4) -SDS (Self-rating Depression Scale)について -, 心身医療, **1**, 559 564 (1989).
- 14) 澤口敬造, 藪下廣光, 古谷博, 塚田英文, 野口昌良, 中西正美, 抗癌剤による Delayed emesis に対する Granisetron と Methylprednisolone の併用効果, 東海産婦人科学会雑誌, **31**, 107 113 (1994).
- 15) 忽滑谷直孝, 半井一郎, 小林英夫, 小泉和三郎, 小松彦太郎, 内山照雄, 山口哲夫, 平良修, 湊浩一, ニツ木浩一, 長谷川浩一, 福山悦男, 長尾啓一, 木田厚瑞, 内藤龍雄, 瀧澤弘隆, 住永雅司, 秋谷寿一, 阪上昌三郎, 岩崎良三, 花谷勇治, 佐藤博, 仁井谷久暢, 古江尚, 癌化学療法における Granisetron 単独療法とステロイド併用療法との比較検討, 癌と化学療法, **22**, 1821 1829 (1995).
- 16) R.J. Gralla, Anti-emesis with Cancer Chemotherapy, *European Journal of Cancer*, **33**, 63 67 (1997).
- 17) J. Latreille, D. Stewart, F. Laberge, P. Hoskins, J. Rusthoven, E. McMurtrie, D. Warr, L. Yelle, D. Walde, F. Shepherd, H. Dhaliwal, B. Findlay, D. Mee, J. Pater, B. Zee, D. Johnston, Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy, *Support Care Cancer*, **3**, 307 312 (1995).
- 18) 森隆夫, 遠藤俊吉, 鎮静薬(抗不安薬)と睡眠薬, 日本医事新報, **3472**, 13 17 (1990).
- 19) 中原理佳, 張賢徳, ベンゾジアゼピン系(長時間型), *medicina*, **39**, 482 483 (2002).
- 20) P.L. Andrews, W.G. Rapeport, G.J. Sanger, Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy, *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 334 341 (1988).
- 21) A.M. Berger, R.A. Clark-Snow, " Nausea and vomiting. In : Cancer Principles & Practice of Oncology ", 5th ed., ed. by V.T. Devita Jr, S. Hellman, S.A. Rosenberg, JB Lippincott Co., Philadelphia, 1997, pp.2705 2714.
- 22) S.D. Passik, K.L. Kirsh, B. Rosenfeld, M.V. McDonald, D. E. Theobald, The changeable nature of patients' fears regarding chemotherapy : implications for palliative care, *J. Pain Syntom Manage*, **21**, 113 120 (2001).
- 23) L.M. Potanovich, K.M. Pisters, M.G. Kris, L.B. Clark, L. Baltzer, R.J. Gralla, Midazolam in patients receiving anti-cancer chemotherapy and antiemetics, *J. Pain Syntom Manage*, **8**, 519 524 (1993).
- 24) D.H. Bovbjerg, W.H. Reed, P.B. Jacobsen, S.L. Manne, K. L. Taylor, A. Surbone, J.P. Crown, L. Norton, T.A. Gilewski, C.A. Hudis, B.S. Reichman, R.J. Kaufman, V.E. Currie,

- T.B. Hakes, An experimental analysis of classically conditioned nausea during cancer chemotherapy, *Psychosomatic Medicine*, **54**, 623-637 (1992)
- 25) P.J. Hesketh, S.M. Grunberg, R.J. Gralla, D.G. Warr, F. Roila, R. de Wit, S.P. Chawla, A.D. Carides, J. Lanus, M.E. Elmer, J.K. Evans, K. Beck, S. Reines, K.J. Horgan, The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-The aprepitant protocol 052 study group, *J. Clin. Oncol.*, **21**, 4112-4119 (2003).