がん化学療法制吐剤適用時の有害事象調査

吉野真樹*, 貝瀬真由美, 田中佳美, 長井春樹

新潟県立がんセンター新潟病院薬剤部

Survey on Adverse Events with Use of
Antiemetics during Anti-cancer Chemotherapy

Masaki Yoshino*, Mayumi Kaise, Yoshimi Tanaka and Haruki Nagai

Pharmaceutical Division, Niigata Prefectural Cancer Center Hospital

〔 Received August 30, 2010 〕
〔 Accepted January 20, 2011 〕

Niigata Cancer Center Hospital has made efforts to standardize the use of antiemetics and the present study was performed to investigate adverse events occurring after their use. In 373 patients who received treatment regimens with a high risk of vomiting during the period from April 2008 to March 2009, we investigated the occurrence of nausea and vomiting and other adverse events. The incidence of delayed nausea was high (63.3%). Other adverse events were: constipation (40.5%), blood pressure elevation (42.4%), and fatigue (43.4%). The number of delayed nausea patients in whom constipation occurred increased after receiving chemotherapy regimens containing cisplatin. Also in an analysis of factors influencing the cause of delayed nausea, the following were identified as significant factors: onset of constipation after chemotherapy (odds ratio, 3.303; 95% confidence interval, 1.990-5.484) and regimens containing cisplatin (odds ratio, 3.505; 95% confidence interval, 2.046-6.003).

When both a 5-HT₃ receptor antagonist and high-dose steroid are prescribed for patients receiving regimens with a high risk of vomiting, we should pay careful attention to adverse events such as delayed nausea, constipation, blood pressure elevation, and fatigue. In addition, since constipation following chemotherapy and the use of regimens containing cisplatin are risk factors for delayed nausea, it is essential to take appropriate actions based on an evaluation of clinical symptoms relevant to the use of antiemetics.

Key words cancer chemotherapy, practice guideline, antiemetics, delayed nausea, adverse events, constipation

緒言

がん化学療法の薬物有害反応において悪心・嘔吐は患者にとって最も辛い症状のひとつである。患者の Quality of life(以下, QOL と略す)を維持し治療を継続するためには, 症状をできる限り軽減することが極めて重要である。新潟県立がんセンター新潟病院(以下, 当院と略す)では, 制吐剤処方については米国臨床腫瘍学会(ASCO: American Society of Clinical Oncology)などの制吐療法ガイドライン¹⁻³⁾を取り入れ, 制吐剤の整備・標準化をすすめてきた⁴⁾。

一方, ガイドラインに従った治療においても悪心・嘔吐が十分に制御できない症例が存在すること, 悪心・嘔吐以外の有害事象の発現にて治療継続に難渋する症例が見受けられ, 患者の QOL が十分に担保されていない可

能性が推察された。また, わが国では制吐療法適用時の有害事象に関する報告はほとんどない。そこで本研究では, 当院においてこれまでに使用してきた制吐剤処方の問題点を把握するため, 悪心・嘔吐ほか, 適用後問題となった有害事象について調査した。

方法

1. 対象レジメン

対象期間(2008 年 4 月から 2009 年 3 月)における参照ガイドラインは National Comprehensive Cancer Network (NCCN)2005 年度版であり, また併用レジメンにおける嘔吐リスクのレベル補正法は Hesketh らの方法⁵⁾によるものである。これらによって割り付けられる高度嘔吐リスク群(90% 以上, Level 5)に該当するレジメン群を対象とした。

* 新潟県新潟市中央区川岸町 2 15 3

2. 制吐剤処方

高度嘔吐リスク群の制吐剤処方は、Day 1 にグラニセトロン塩酸塩注射液 3 mg + デキサメタゾン注射 20 mg, Day 2 3 にデキサメタゾン 8 mg(注射もしくは内服)とした。

3. 対象患者

2008 年 4 月から 2009 年 3 月までの間において、対象レジメンの化学療法を施行された 373 名を対象患者とした。ガイドラインでは放射線療法誘発性嘔吐の制吐療法についても提言があるが、本調査の対象として、放射線併用化学療法を施行された患者は除外した。プロトコルに治療を意図するステロイド剤の投与が規定されている造血器腫瘍レジメンの適用患者も除外した。繰り返しの化学療法では、前治療の有害事象による予測性悪心・嘔吐もしくは予防措置などが発生し、有害事象の発現に影響を与える。これらの要因を除外するため、すべて初回化学療法時のみを調査対象とした。

なお、本研究は新潟県立がんセンター新潟病院の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号: 2010 32, 研究番号: 308「がん化学療法制吐剤使用基準適用後の評価と問題点の把握」)。

4. 調査方法

患者基本情報、処方記録などは電子カルテより抽出した。悪心・嘔吐ほか、有害事象項目は薬剤管理指導記録および電子カルテ記録(ともに有害事象 Grading 記載方式: CTCAE ver.3.0)を後方視的に調査した。急性悪心・嘔吐の定義は投与後 24 時間以内のイベントとし、24 時間後から最大 1 週間までの間におけるイベントを遅発性悪心・嘔吐とした。その他の消化器症状(便秘、下痢、吃逆、胃痛)および疲労、不眠、頭痛などについては、「症状なし」から新たに発現した症例を抽出した。血圧上昇および血糖値上昇については、既往疾患、継続使用薬剤によらずベースラインからの上昇傾向を示した症例を抽出した。血糖値上昇症例は測定を実施した 24 症例のみを対象とした。有害事象項目の追跡期間は化学療法開始日から最大 1 週間までとした。

5. 統計解析

統計学的検討は統計解析ソフトウェア「Dr.SPSS 11.0 J for Windows」(株)エス・ピー・エス・エスを用いて解析した。遅発性悪心発現の有無別での便秘発現症例の比較には²検定を用いた。遅発性悪心発現の危険因子の検討は、性別・年齢・消化器がんなどの分析項目を含め、まず単変量解析を実施し、その結果を基に交絡を調整するため多変量解析を実施した。危険率 5% 未満を有意水準とした。

結 果

1. 症例背景

対象症例背景を表 1 に示す。急性嘔吐対策は 5-HT₃ 受容体拮抗薬(グラニセトロン塩酸塩注射液 3 mg)373 例(100%)、デキサメタゾン注射 373 例(100%)、その他ドパミン受容体拮抗薬などが 89 例(23.9%)であった。遅発性嘔吐対策は 5-HT₃ 受容体拮抗薬(グラニセトロン塩酸塩注射液、塩酸グラニセトロン内服、オンダンセトロン内服)63 例(16.9%)、デキサメタゾン注射・内服 373 例(100%)、その他ドパミン受容体拮抗薬などが 30 例(8%)であった。デキサメタゾン平均使用量は、急性嘔吐対策で 18.3 mg、遅発性嘔吐対策で 8.2 mg であった。突出性悪心・嘔吐に対する救援治療では、併用処方を含め最も処方が多かった薬剤分類は 5-HT₃ 受容体拮抗薬 181 例であった。次いで、ドパミン受容体拮抗薬 151 例、デキサメタゾン 113 例であった。

2. 有害事象の発現状況

制吐剤適用時の有害事象の発現状況を表 2 に示す。急性の悪心・嘔吐はそれぞれ 23 例(6.2%)、6 例(1.6%)、Grade 2 以上の症例はともに 1 例(0.3%)ずつ認められた。遅発性の悪心・嘔吐はそれぞれ 242 例(63.3%)、67 例(17.9%)、Grade 2 以上の症例は悪心で 56 例(15%)、嘔吐で 12 例(3.2%)ずつ認められた。悪心・嘔吐以外の消化器症状の発現は、便秘 151 例(40.5%)、下痢 45 例(12.1%)、吃逆 34 例(9.1%)、胃痛 1 例(0.3%)であった。血圧上昇が 158 例(42.4%)に認められ、Grade 3 に該当する重篤な症例を 3 例認めた。血糖値上昇は血糖値を測定した 24 例全例に発現した。インスリンによる補正を実施した症例を含め、いずれも Grade 2 以上の重症度であった。その他臨床事項として、疲労が 162 例(43.4%)に認められた。少数例として、不眠(0.3%)、頭痛(0.5%)、口内乾燥(0.5%)、ほてり(0.5%)を認めたが、いずれも一過性でかつ軽度の症状であった。

3. 化学療法後の便秘の発現状況と遅発性悪心との関連

遅発性悪心発現の有無で症例を分け、各々の便秘発現症例を集計した。さらに化学療法の種別での分布を見るため、「シスプラチン含有レジメン」、「抗がん剤連日投与レジメン」の 2 項目について該当の有無で分類した(図 1)。「遅発性悪心あり」の 241 症例中 121 例において便秘を認め、「遅発性悪心なし」の 132 症例中 30 例の便秘発現件数に比べ有意に多かった($p < 0.001$)。また、「シスプラチン含有レジメン(+)抗がん剤連日投与レジメン(+）」および「シスプラチン含有レジメン(+)抗がん剤連日投与レジメン(-)」において遅発性悪心および便秘の発現症例が多かった(各 40 例、51 例)。

表 1 . 対象症例背景

調査項目	対象症例 (n=373)
年齢 (歳) (median:min-max)	64:13-82
性別 (男性/女性)	186/187
がん種	
肺がん (SCLC, NSCLC, 胚細胞腫瘍) *	117
消化器がん (胃, 食道, 大腸がん)	115
婦人科がん (子宮頸・体がん, 卵巣がん)	141
急性嘔吐対策処方	
5-HT3 受容体拮抗薬	373 (100%)
デキサメタゾン	373 (100%)
その他 (ドパミン受容体拮抗薬など)	89 (23.9%)
デキサメタゾン平均使用量 (min-max)	18.3mg (8-20mg)
遅発性嘔吐対策処方	
5-HT3 受容体拮抗薬	63 (16.9%)
デキサメタゾン	373 (100%)
その他 (ドパミン受容体拮抗薬など)	30 (8%)
デキサメタゾン平均使用量 (min-max)	8.2mg (8-20mg)
救援治療処方 (併用処方含む)	
5-HT3 受容体拮抗薬	181
デキサメタゾン	113
ドパミン受容体拮抗薬	151
その他 (フェノチアジン系, ベンゾジアゼピン系, H2 受容体拮抗薬, プロトンポンプインヒビターほか)	103

* SCLC: 小細胞肺がん, NSCLC: 非小細胞肺がん

4. 遅発性悪心発現症例の臨床項目についての要因分析

悪心の発現には性別・年齢・消化器がんといった要因が寄与することはすでに得られている知見であるが、その交絡を調整するため分析項目としてあげた。図 1 において示された通り、遅発性悪心発現には化学療法の種別および便秘による影響が推察されたため、分析項目としてあげた。以上の項目を踏まえ単変量解析を実施し、その結果を基に交絡を調整するため多変量解析を実施した。臨床項目別の遅発性悪心発現頻度とオッズ比を表 3 に示した。単変量ロジスティック回帰分析により検討した結果、「消化器がん」(オッズ比: 1.853, 95% 信頼区間 1.140-3.010, $p < 0.05$), 「化学療法後の便秘発現」(オッズ比: 3.428, 95% 信頼区間 2.123-5.535, $p < 0.001$), 「シスプラチン含有レジメン」(オッズ比: 3.639, 95% 信頼区間 2.326-5.693, $p < 0.001$) が有意な因子として抽出された。多変量ロジスティック回帰分析により検討した結果を表 4 に示す。「化学療法後の便秘発現」(オッズ比: 3.303, 95% 信頼区間 1.990-5.484, $p < 0.001$), 「シスプラチン含有レジメン」(オッズ比: 3.505, 95% 信頼区間

2.046-6.003, $p < 0.001$) が有意な因子として抽出された。

考 察

2010 年以降より、新規制吐剤 (Neurokinin 1 (NK 1) 受容体拮抗薬 アプレピタント, 第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬 パロノセトロン) が臨床適用可能となり、2010 年 5 月には、これらを組み込んだ制吐剤適正使用ガイドラインが日本癌治療学会より公表された。当院でも、新たなガイドラインに基づいた改訂を実施し 2010 年 7 月より運用を開始している。われわれはこれに先立ち、これまで運用してきた制吐剤処方での問題点を把握し、改訂の根拠となる情報を得ることを目的として調査・検討をすすめた。

今回の調査で、急性症状発現率は、悪心で 6.2%, 嘔吐で 1.6% であり 90% 以上の制御率を示した。一方、遅発性症状発現率は、悪心で 63.3%, 嘔吐で 17.9% であり、特に遅発性の悪心の制御率が低値を示し (表 2), この結果は、Saito ら⁶⁾の報告と一致するものであった。

表 2. 有害事象の発現状況

n=373	CTCAE ver.3.0		Grade		All Grades (%)	Grade 2 ≤ (%)
	1	2	3	4		
悪心・嘔吐						
急性悪心	22	1	0	0	6.2	0.3
急性嘔吐	5	1	0	0	1.6	0.3
遅発性悪心	186	46	10	0	63.3	15
遅発性嘔吐	55	11	1	0	17.9	3.2
その他の消化器症状						
便秘	128	23	0	0	40.5	6.2
下痢	39	4	2	0	12.1	1.6
吃逆	22	11	1	—	9.1	3.2
胃痛（疼痛）	1	0	0	0	0.3	0
血圧上昇	123	32	3	0	42.4	9.4
血糖値上昇*	0	13	11	0	—	—
疲労	149	11	2	0	43.4	3.4
不眠	0	1	0	0	0.3	0.3
頭痛（疼痛）	1	1	0	0	0.5	0.3
口内乾燥	2	0	0	—	0.5	0
ほてり	2	0	0	—	0.5	0

* 血糖値測定を実施した 24 症例のみを対象とした

ASCO 2006 年版のガイドライン(<http://www.nccn.org>)でも、オンダンセトロンやグラニセトロンなどの 5-HT₃ 拮抗薬は、急性悪心・嘔吐には有効だが、遅発期の悪心・嘔吐には効果が認められないことに言及しており、遅発期での症状コントロールにエビデンスがある^{6,7)}アプレピタントやパロノセトロンなどの新規制吐療法への期待を含め、遅発期における制吐療法においては今後もさらなる検討が必要と考える。

化学療法後の便秘の発現は約 40% の症例において認められた(表 2)。既往疾病などの直接の原因もあるが、化学療法に使用した薬剤によって二次的に便秘が発現した可能性も否定できない。プラチナ系抗がん剤や 5-HT₃ 受容体拮抗薬は消化管運動を停滞する作用が報告されており、その寄与も大きいと考える^{8,9)}。また、当院における救済治療は 5-HT₃ 受容体拮抗薬の処方例が多い(表 1)ため、予防投与からの継続使用による 5-HT₃ 受容体拮抗薬由来の便秘の発現の可能性は高い。図 1 で示されたように、遅発性悪心の発現は、シスプラチン含有レジメンの施行症例で化学療法後に便秘が発現した症例において特に多い傾向を認めた。さらに遅発性悪心の要因について多変量ロジスティック回帰分析にて検討した結果、「化学療法後の便秘発現」、「シスプラチン含有レジ

メン」が独立した危険因子であることが示された(表 4)。特に化学療法後に新たに発現した便秘が、遅発性悪心の発現に強く関与するという点についてはこれまでに報告がなく、新たな知見である。抗がん剤治療にかかわらず便秘の存在は悪心に影響することも報告されており¹⁰⁾、便秘の予防・症状コントロールは消化器症状全般のケアにおいて重要と考える。今回得られた知見から、特にプラチナ系抗がん剤と 5-HT₃ 受容体拮抗薬が併用される高度嘔吐リスクレジメンでは、化学療法後の便秘が起こりやすい環境にあり、これが遅発性悪心の発現に影響している可能性が高いことが示唆された。

その他の有害事象として、血圧上昇(42.4%)、血糖値上昇、疲労(43.4%)、吃逆(9.1%)を認めた。血圧および血糖値上昇は、全例 Day 1 から Day 4 の間において症状が発現し、ステロイド剤投与が終了する Day 4 以降には、おおむねベースラインまで回復した。疲労の発現はステロイド剤投与が終了する Day 4 以降の症例がほとんどであり、大量のステロイド剤に暴露された後の離脱症状も要因のひとつと推察された。吃逆の発現は特徴的であり、症例の 94% は男性・シスプラチン(60-80 mg/m²)含有レジメン施行例であった。林ら¹¹⁾は、シスプラチン化学療法における吃逆の危険因子について検討し、男

図 1. 化学療法後の便秘の発現状況と遅発性悪心との関連

遅発性悪心発現の有無で症例を分け、各々の便秘発現症例を集計した。さらに化学療法の種別での分布を見るため、「シスプラチン含有レジメン」、「抗がん剤連日投与レジメン」の2項目について該当の有無で分類した。

* $p < 0.001$ 遅発性悪心あり群との比較(χ^2 検定)

表 3. 遅発性悪心発現症例の臨床項目についての単変量ロジスティック回帰分析

項目 (症例数)	遅発性悪心 発現症例数 (%)	Odds Ratio (95% C.I. *)	p
65 歳未満 (189)	127 (67.2)	1.258 (0.822-1.924)	0.342
女性 (187)	121 (64.7)	1.008 (0.66-1.524)	1.000
がん種			
肺がん (117) (SCLC, NSCLC, 胚細胞腫瘍) **	72 (61.5)	0.824 (0.523-1.296)	0.470
消化器がん (115) (胃, 食道, 大腸がん)	85 (73.9)	1.853 (1.140-3.010)	<0.05
婦人科がん (141) (子宮頸・体がん, 卵巣がん)	84 (59.6)	0.704 (0.456-1.087)	0.140
化学療法後の便秘発現 (151)	121 (80.1)	3.428 (2.123-5.535)	<0.001
シスプラチン含有レジメン (234)	177 (75.6)	3.639 (2.326-5.693)	<0.001
抗がん剤連日投与レジメン (108) (FP 療法, EP 療法***ほか)	77 (71.3)	1.53 (0.942-2.485)	0.108

* 95% C.I. : 95% Confidence Interval

** SCLC : 小細胞肺がん, NSCLC : 非小細胞肺がん

*** FP : 5FU+シスプラチン, EP : エトポシド+シスプラチン

表4. 遅発性悪心発現に関連する要因の多変量ロジスティック回帰分析

要因	Odds Ratio (95% C.I. *)	p
65歳未満	1.307 (0.796-2.146)	0.290
女性	1.659 (0.950-2.897)	0.075
消化器がん (胃, 食道, 大腸がん)	1.290 (0.677-2.455)	0.439
化学療法後の便秘発現	3.303 (1.990-5.484)	<0.001
シスプラチン含有レジメン	3.505 (2.046-6.003)	<0.001
抗がん剤連日投与レジメン (FP療法, EP療法**ほか)	1.366 (0.752-2.481)	0.306

* 95% C.I.: 95% Confidence Interval

** FP: 5FU+シスプラチン, EP: エトポシド+シスプラチン

性・シスプラチン投与量(70 mg/m²以上)・デキサメタゾン 16 mg 以上の併用・グラニセトロン 6 mg/Day の併用が吃逆の独立した危険因子であると報告しているが、本調査においてほぼ一致した結果が得られた。いずれの有害事象も高用量ステロイド剤投与の関与が推察されるが、その他の多様な因子が関連している可能性もあり、本研究で各々の発現要因を詳細に特定することはできなかった。しかし、高用量のステロイド剤を投与する制吐剤処方ではステロイドの影響は無視できず、少なくとも本調査で観察された有害事象には配慮する必要があると考える。

ガイドラインに基づく標準化は推進されるべきものであるが、本研究でも示唆された通り、適用が患者 QOL 向上においてすべて有効ということではなく、現時点で解消されない側面も多々存在する。したがって、適用後の評価および有害事象を的確に判断した上での症例ごとの個別対応は重要である。著者らは、今回得られた知見から化学療法後に発現する便秘に注目し、患者およびスタッフへの注意喚起と早期における対症療法の検討、次コースにおける予防的下剤処方の提案などを積極的に行うこととした。新規制吐剤パロノセトロン¹²⁾の臨床試験では主な副作用として便秘が 16.5% の発現頻度にて報告されており¹²⁾、今後のガイドライン適用においても、便秘の症状コントロールは重要な位置づけとなる。個別対応の部分で薬剤師が積極的に介入することは重要な取り組みであり、今後も症例の集積・評価を図ることで、患者の早期回復に貢献していきたい。

引用文献

- 1) R.J. Gralla, D. Osoba, M.G. Kris, P. Kirkbride, P.J. Hesketh, L.W. Chinnery, R. Clark-Snow, D.P. Gill, S. Groshen, S. Grunberg, J.M. Koeller, G.R. Morrow, E.A. Perez, J.H. Silber, D.G. Pfister, Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971-2994 (1999).
- 2) ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **56**, 729-764 (1999).
- 3) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), *Ann. Oncol.*, **9**, 811-819 (1998).
- 4) 吉野真樹, 圓山優子, がん化学療法制吐剤の適正使用にむけた取り組み - 新潟県立がんセンター新潟病院における急性期嘔吐対策の現状 -, *医療薬学*, **34**, 781-787 (2008).
- 5) P.J. Hesketh, M.G. Kris, S.M. Grunberg, T. Beck, J.D. Hainsworth, G. Harker, M.S. Aapro, D. Gandara, C.M. Lindley, Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, **15**, 103-109 (1997).
- 6) M. Saito, K. Aogi, I. Sekine, H. Yoshizawa, Y. Yanagita, H. Sakai, K. Inoue, C. Kitagawa, T. Ogura, S. Mitsuhashi, Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase trial, *Lancet Oncol.*, **10**, 115-124 (2009).
- 7) H.J. Schmoll, M.S. Aapro, S. Poli-Bigelli, H.K. Kim, K. Park, K. Jordan, J. von Pawel, H. Giezek, T. Ahmed, C.Y. Chan, Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment, *Ann. Oncol.*, **17**, 1000-1006 (2006).
- 8) 村上通康, 木本国晴, 一藤真, 橋本浩季, 宮宇地徳昌, 平野和加, 須藤久実, 兵頭祐子, 辻文恵, 菅晋, 仙波昌三, 野口正, 浅川隆重, 濱田清, 5-HT₃ 受容体拮抗剤による便秘の発現, *日本病院薬剤師会雑誌*, **43**, 1219

- 1221 (2007).
- 9) 木村美智男, 宇佐美英績, 安田忠司, 亀井桂太郎, 磯谷正敏, がん化学療法における副作用解析 - 5 HT3 拮抗剤併用による便秘発生について -, 医療薬学, 33, 863-868 (2007).
- 10) 吉岡大樹, 山口亜由美, 桃田美智, 平方尚之, 碓秀樹, オキシコドンによる悪心・嘔吐の予防を目的としたプロクロルペラジンとメトクロプラミド併用の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 46, 657-660 (2010).
- 11) 林誠, 杉村勇人, 菅幸生, 河原昌美, 相宮光二, 宮本謙一, シスプラチン化学療法における吃逆の危険因子に関する検討, 医療薬学, 35, 89-95 (2009).
- 12) アロキシ®静注 0.75 mg, 添付文書 第 1 版, 大鵬薬品工業株式会社, 2010 年 1 月作成.