肝細胞がんに対するシスプラチン・リピオドール療法における 嘔吐の危険因子および制吐剤の予防効果の解析

長手俊樹¹, 池村健治², 世古口典子², 榎屋友幸², 村木優一²

岩佐元雄³, 岩本卓也², 定金 豊¹, 奥田真弘^{*2}

鈴鹿医療科学大学 薬学部¹, 三重大学医学部附属病院 薬剤部²

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学³

Analyses of Risk Factors and Preventive Effect of Antiemetics on Vomiting Induced by Therapy with Cisplatin Suspension in Lipiodol for Hepatocellular Carcinoma

Toshiki Nagate¹, Kenji Ikemura², Noriko Sekoguchi², Tomoyuki Enokiya², Yuichi Muraki²,

Motoh Iwasa³, Takuya Iwamoto², Yutaka Sadakane¹ and Masahiro Okuda^{*2}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science¹

Department of Pharmacy, Mie University Hospital²

Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine³

〔 Received July 16, 2015
Accepted August 26, 2015 〕

The combination of 5-HT₃ antagonist (5-HT₃) with dexamethasone (DEX) and aprepitant (AP) is recommended for preventing vomiting when undergoing highly emetogenic chemotherapy including cisplatin (CDDP). Little is known about the efficacy of antiemetic therapy and risk factors on vomiting after hepatic arterial chemotherapy with CDDP. We carried out a retrospective cohort study to analyze the risk factors and preventive effect of antiemetics for vomiting in 77 patients who received therapy with CDDP suspension in lipiodol (CDDP · LIP) for hepatocellular carcinoma for the first time at Mie University Hospital between January 2009 and October 2014. Ten (13%) and 7 (9%) patients developed vomiting in acute and delayed phases, respectively. In the overall period (acute and delayed phases), the complete response for vomiting (100%) in patients with 5-HT₃, DEX, and AP was significantly higher than that (65%) in patients with 5-HT₃ alone ($P = 0.024$). Multivariate logistic regression analyses showed that the single administration of 5-HT₃ in the acute phase (odds ratio (OR): 4.748, $P = 0.037$) as well as female gender (OR: 9.439, $P = 0.047$) and dose of LIP (OR 1.051, $P = 0.029$) in the delayed phase were considered to be risk factors of vomiting. These results suggest that a combination antiemetic therapy using 5-HT₃ with DEX and AP should be recommended in patients with the above risk factors of vomiting after CDDP · LIP therapy. The present findings provide useful information for the achievement of effective antiemetic therapy to improve the quality of life in patients receiving CDDP · LIP therapy for hepatocellular carcinoma.

Key words — antiemetics, cisplatin, hepatocellular carcinoma, lipiodol, vomiting

緒 言

動注用アイエーコール® (日本化薬 (株), 東京) は粉末シスプラチン (cisplatin: CDDP) 製剤であり, リピオドール (lipiodol: LIP) と併用し, 肝動脈化学療法 (transhepatic arterial infusion chemotherapy:

TAI) あるいは肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) として肝細胞がんの治療に汎用されている.¹⁾ また, CDDP は日本癌治療学会の「制吐薬適正使用ガイドライン」で高度催吐リスクに分類され, 5-HT₃ 受容体拮抗薬 (5-HT₃), デキサメタゾン (dexamethasone: DEX),

*〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

アプレピタント (aprepitant: AP) の3剤併用による制吐療法が推奨されている。²⁾

肝動脈内投与時のCDDPの血漿中総濃度および半減期は、静脈内投与時とほぼ同じであり、著明な差はないと報告されているが(動注用アイエーコール®50 mg・100 mg, インタビューフォーム, 日本化薬株式会社, 2014年8月作成, 改訂第8版), 肝動脈内投与後のCDDPに対する制吐療法の有効性に関するエビデンスは極めて少なく、適正な制吐療法を推奨するガイドライン等も存在しない。また、肝動脈内投与後に塞栓処置を施すことで、肝組織内のCDDPの滞留性を高め、全身への薬物移行性が低下することが報告されている。³⁾ さらに、TACE施行後の早期には、塞栓後症候群と呼ばれる一過性の嘔吐と上腹部痛や発熱が60~100%の頻度で起こることが知られている。⁴⁾ 従って、TACE施行時にはCDDPの体内動態や催吐作用が静脈内投与時とは異なる可能性があり、TACEによりCDDPを投与した場合も静脈内投与時と同様の制吐療法を行うべきか不明である。

我々はこれまでに、三重大学医学部附属病院におけるCDDP・LIP療法時の有害事象に関する調査研究を行い、悪心・嘔吐の発現率が50%であることを報告している。⁵⁾ さらに、動注用アイエーコール®の臨床第II相試験において、制吐剤として5-HT₃単剤を用いた場合に嘔吐の発現率が40%であったことから、⁶⁾ 動注用CDDPの嘔吐に対して5-HT₃単剤での予防効果は不十分である可

能性が高い。また、TACEを施行した肝細胞がんの患者を対象にした悪心・嘔吐の危険因子に関する報告は存在するが、^{7,8)} CDDP・LIP療法時の嘔吐についての情報はない。以上から、CDDP・LIP療法による嘔吐の危険因子を明らかにし、患者のQOL (quality of life) 向上に貢献可能な適正な制吐療法に関するエビデンスを構築することは必須と考えられる。本研究では肝細胞がんに対するCDDP・LIP療法における嘔吐の危険因子並びに制吐剤の予防効果に関する後ろ向きコホート研究を行った。

方 法

1. 対象

2009年1月~2014年10月に三重大学医学部附属病院にて肝細胞がんに対して動注用アイエーコール® (50 mg以上) が初回投与された患者106名を電子カルテより抽出した。抽出した患者のうち、LIPの投与がない21名、転移性肝がんの6名を除外した。さらにほかの抗がん剤を併用している2名を除外した計77名を調査対象とした(図1)。CDDP・LIP懸濁用液は、動注用アイエーコール®のバイアルにLIPを懸濁させ調製し、全量またはその一部を経カテーテル投与した。最大CDDP投与量は100 mgとし、LIP使用量は病変部位や腫瘍サイズの状態に応じて調節した。LIP投与量の中央値は9 mL (1~19 mL) であり、CDDP投与量の中央値は100 mg (50~100 mg) であった。

図1 選択基準のフローチャート
CDDP: cisplatin, LIP: lipiodol.

2. 調査項目および調査方法

診療記録より対象患者 77 名の初回投与時における術前患者背景として、性別、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、肝炎の有無、Child-Pugh、血清クレアチニン値 (serum creatinine: SCr)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 (aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ値 (alanine aminotransferase: ALT)、血清総ビリルビン値 (total bilirubin: T-Bil)、病変部位、術前輸液量の 13 項目、術後患者背景として術式、CDDP 投与量、LIP 投与量、術後輸液量、投与された制吐剤、嘔吐の有無、嘔吐の発現時期の 7 項目の計 20 項目について電子カルテより調査を行った。なお、嘔吐の有無および発現時期は CDDP 投与後 120 時間までの期間について看護記録に基づき調査し、嘔吐の発現時期を急性期 (0~24 時間以内)、遅発期 (24~120 時間) および全期間 (0~120 時間) に分類した。また、嘔吐完全抑制 (complete response: CR) 率は、制吐剤の追加投与がなく、嘔吐の発症がないこととした。5-HT₃ 受容体拮抗薬として、グラニセトロン 3 mg (granisetron: GRAN)、パロノセトロン 0.75 mg (palonosetron: PALO)、ラモセトロン 0.3 mg (ramosetron: RAMO) のいずれかを単独投与された症例を 5-HT₃ 単独群とした。なお、RAMO および PALO は術前に 1 日 1 回投与され、GRAN は術前の 1 日 1 回、あるいは術前並びに術後の 1 日 2 回投与であった。5-HT₃ 受容体拮抗薬に加え、静脈内投与により DEX 6.6 mg を併用した症例を DEX 併用群とした。さらに、AP を治療開始前に 125 mg、翌日と翌々日に各 80 mg を経口投与した症例を DEX + AP 併用群とした。

3. 統計解析

CR 率の 2 群間比較には、Fisher's exact test with Bonferroni correction を用いて統計解析を行った。また、嘔吐の危険因子の解析には、急性期および遅発期の嘔吐の有無を従属変数とし、独立変数を患者背景として単変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、観測度数にゼロを含む場合には、すべての度数に 0.5 を加算して、修正オッズを算出した。さらに、単変量ロジスティック回帰分析

にて $P < 0.2$ であった独立変数を選択し、ステップワイズ増加法による多変量ロジスティック回帰分析を行った。すべての統計解析は IBM SPSS Statistics Ver 22 (日本 IBM(株)、東京) を使用し、仮説検定の有意水準を $P < 0.05$ とした。

4. 倫理規定

本研究は三重大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認 (No 1474) を受け実施した。

結 果

1. 患者背景

解析対象患者 77 名の患者背景を示した (表 1)。男性 61 名、女性 16 名であり、年齢の中央値は 71 歳であった。嘔吐は、急性期 10 例 (13%)、遅発期 7 例 (9%) および全期間 16 例 (21%)

表 1 対象患者背景

性別 (男性 / 女性)	61 (79%) / 16 (21%)
年齢	71 (48 - 84)
身長 (cm)	160.6 (139.7 - 180.5)
体重 (kg)	58.3 (37.8 - 86.0)
BMI (kg/m ²)	22.4 (15.1 - 28.9)
肝炎 (HBV / HCV / nonB nonC)	8 (10%) / 49 (64%) / 20 (26%)
Child-Pugh (A/B) 検査値	41 (53%) / 36 (47%)
SCr (mg/dL)	0.79 (0.35 - 4.33)
AST (U/L)	52 (20 - 311)
ALT (U/L)	35 (6 - 238)
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.3 - 1.8)
病変部位 (両葉 / 右葉 / 左葉)	52 (68%) / 12 (16%) / 13 (17%)
化学療法	
LIP 投与量 (mL)	9 (1 - 19)
CDDP 投与量 (mg)	100 (50 - 100)
術前輸液量 (mL)	1500 (0 - 2500)
術後輸液量 (mL)	3000 (1000 - 5500)
術式 (TACE / TAI / TACE・TAI 併用)	24 (31%) / 32 (42%) / 21 (27%)
制吐剤	
5-HT ₃ 単独	20 (26%)
5-HT ₃ + DEX	37 (48%)
5-HT ₃ + DEX + AP	17 (22%)
5-HT ₃ + AP	2 (3%)
制吐剤なし	1 (1%)
嘔吐 (急性期 / 遅発期 / 全期間)	10 (13%) / 7 (9%) / 16 (21%)

数値は中央値 (最小値 - 最大値) および人数 (%) で表記。AP: aprepitant, CDDP: cisplatin, DEX: dexamethasone, LIP: lipiodol, TACE: transcatheter arterial chemoembolization, TAI: transhepatic arterial infusion.

で認められた。また、5-HT₃ 単独は 20 名 (26%)、DEX 併用は 37 名 (48%) および DEX + AP 併用は 17 名 (22%) であった。

2. 嘔吐完全抑制率

各投与群における急性期、遅発期および全期間の CR 率を図 2-A に示した。急性期の CR 率は、

図 2 急性期、遅発期および全期間における嘔吐完全抑制 (CR: complete response) 率

(A) 各制吐剤投与群における CR 率, □ 5-HT₃ (n = 20), ▨ 5-HT₃ + DEX (n = 37), ■ 5-HT₃ + DEX + AP (n = 17), (B) PALO 投与例における CR 率, □ PALO (n = 4), ▨ PALO + DEX (n = 2), ■ PALO + DEX + AP (n = 11), (C) GRAN・RAMO 投与例における CR 率, □ GRAN or RAMO (n = 16), ▨ GRAN or RAMO + DEX (n = 35), ■ GRAN or RAMO + DEX + AP (n = 6). AP: aprepitant, DEX: dexamethasone, GRAN: granisetron, PALO: palonosetron, RAMO: ramosetron. * $P < 0.05$, Fisher's exact test with Bonferroni correction.

5-HT₃ 単独群 (70%) および DEX 併用群 (91%) であったが、DEX + AP 併用群では 100% であった (図 2-A)。遅発期の CR 率は、5-HT₃ 単独群 (95%) および DEX 併用群 (84%) であったが、DEX + AP 併用群では 100% であった。また、全期間の CR 率は、5-HT₃ 単独群 (65%) と比較し、DEX + AP 併用群 (100%) で有意な差が認められた ($P = 0.024$) (図 2-A)。

さらに、PALO 投与例 (図 2-B) および GRAN・RAMO 投与例 (図 2-C) に再分類し、各投与例の CR 率についてサブグループ解析を行った。PALO 投与例では、すべての期間で DEX 併用群 (n = 2) および DEX + AP 併用群 (n = 11) の CR 率は 100% であったが、PALO 単独投与群 (n = 4) と比較し、有意な差は認められなかった (図 2-B)。GRAN・RAMO 投与例では、DEX + AP 併用群の CR 率はすべての期間において 100% であったが、ほかの投与群と比較し有意な差は認められなかった (図 2-C)。

3. 単変量ロジスティック回帰分析による急性期および遅発期における嘔吐の危険因子の解析

急性期および遅発期における嘔吐の有無を従属変数とし、単変量ロジスティック回帰分析により得られたオッズ比 (odds ratio: OR), 95% 信頼区間および P 値を示した (表 2, 3)。急性期では嘔吐の有意な危険因子として 5-HT₃ 単独投与 (OR: 5.679, $P = 0.015$) が挙げられ、遅発期では有意な独立変数は認められなかった。

4. 多変量ロジスティック回帰分析による急性期および遅発期における嘔吐の危険因子の解析

単変量ロジスティック回帰分析において $P < 0.2$ であった独立変数は、急性期では SCr ($P = 0.196$), AST ($P = 0.097$), 術前輸液量 ($P = 0.138$), 術後輸液量 ($P = 0.082$) TACE ($P = 0.178$), 5-HT₃ 単独 ($P = 0.015$), 5-HT₃ + DEX + AP ($P = 0.178$) の 7 変数であった。遅発期では、性別 (女性) ($P = 0.148$), 身長 ($P = 0.186$), 体重 ($P = 0.123$), AST ($P = 0.067$), LIP 投与量 ($P = 0.103$), 術後輸液量 ($P = 0.145$), 5-HT₃ + DEX ($P = 0.068$) の 7 変数であった。これらの独立変数を用い、多変

表2 急性期における嘔吐の危険因子に関する単変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
性別 (女性)	0.946	0.180 - 4.966	0.948
年齢	1.009	0.926 - 1.100	0.838
身長 (cm)	1.014	0.935 - 1.099	0.737
体重 (kg)	1.007	0.944 - 1.075	0.826
BMI (kg/m ²)	0.989	0.785 - 1.246	0.925
Child-Pugh 検査値	1.850	0.478 - 7.163	0.373
SCr (mg/dL)	1.029	0.985 - 1.075	0.196
AST (U/L)	0.969	0.935 - 1.006	0.097
ALT (U/L)	0.983	0.949 - 1.018	0.341
T-Bil (mg/dL)	0.917	0.737 - 1.142	0.440
病変部位			
両葉	0.685	0.175 - 2.685	0.587
右葉	0.566	0.065 - 4.928	0.606
左葉	2.443	0.540 - 11.061	0.246
化学療法			
LIP 投与量 (mL)	0.986	0.963 - 1.010	0.241
CDDP 投与量 (mg)	1.000	0.949 - 1.054	0.999
術前輸液量 (mL)	0.922	0.828 - 1.026	0.138
術後輸液量 (mL)	0.931	0.859 - 1.009	0.082
術式			
TACE	2.526	0.656 - 9.732	0.178
TAI	0.562	0.134 - 2.361	0.431
TACE・TAI 併用	0.632	0.123 - 3.249	0.582
制吐剤			
5-HT ₃ 単独	5.679	1.407 - 22.925	0.015 *
5-HT ₃ + DEX	0.416	0.099 - 1.747	0.231
5-HT ₃ + DEX + AP	0.137 ^{a)}	0.008 - 2.469	0.178

* $P < 0.05$, a) 修正オッズ比. AP: aprepitant, CDDP: cisplatin, DEX: dexamethasone, LIP: lipiodol, TACE: transcatheter arterial chemoembolization, TAI: transhepatic arterial infusion.

量ロジスティック回帰分析を行った(表4)。なお、5-HT₃ + DEX + AP は度数にゼロが含まれるため(表2)、多変量ロジスティック回帰分析には適応できず独立変数から除外した。また、独立変数における多重共線性を検討したが、相関行列表より相関係数が0.7以上の強い相関を示す因子は含まれていなかった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果より独立した有意な危険因子として、急性期では5-HT₃ 単独 (OR: 4.748, $P = 0.037$) であった。また、遅発期では女性 (OR: 9.439, $P = 0.047$)、LIP 投与量 (OR: 1.051, $P = 0.029$) であった(表4)。

考 察

CDDP を用いた肝動脈化学療法による嘔吐の危険因子や制吐療法の有効性に関する情報は極めて少ない。本研究では CDDP・LIP 療法における嘔

吐の危険因子を検討し、5-HT₃ + DEX + AP の3剤併用による制吐療法がより予防効果が高いことを示唆した初めての報告である。

本研究において、CDDP 投与 120 時間後まで(全期間)の5-HT₃ 単独投与時における嘔吐の発現率は35%であり(図2-A)、過去の報告⁶⁾とはほぼ一致した結果であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果より、急性期の嘔吐に対する5-HT₃ 単独投与のORは4.748 ($P = 0.037$)であり(表4)、5-HT₃ 単独投与では嘔吐の予防効果は不十分であり、DEX並びにAPの併用投与が必要である可能性が示唆された。

DEX 併用群では、5-HT₃ 単独群と比較し、CR率に2群間で有意な差は認められず、全期間での嘔吐発現率が22%であったことから(図2-A)、DEXの上乗せ効果は認められるが、嘔吐の予防効果は依然として不十分であると考えられる。一方で、DEX + AP 併用時には急性期および遅発期

表 3 遅発期における嘔吐の危険因子に関する単変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
性別 (女性)	3.288	0.655 - 16.511	0.148
年齢	1.042	0.937 - 1.159	0.447
身長 (cm)	0.935	0.845 - 1.033	0.186
体重 (kg)	0.933	0.854 - 1.019	0.123
BMI (kg/m ²)	0.932	0.696 - 1.248	0.636
Child-Pugh 検査値	0.424	0.077 - 2.331	0.323
SCr (mg/dL)	0.998	0.977 - 1.020	0.878
AST (U/L)	1.016	0.999 - 1.033	0.067
ALT (U/L)	1.003	0.981 - 1.025	0.778
T-Bil (mg/dL)	0.973	0.776 - 1.220	0.812
病変部位			
両葉	1.223	0.220 - 6.791	0.818
右葉	2.400	0.408 - 14.107	0.333
左葉	0.284 ^{a)}	0.015 - 5.283	0.399
化学療法			
LIP 投与量 (mL)	1.023	0.995 - 1.051	0.103
CDDP 投与量 (mg)	5.680	0.309 - 104.234	0.242
術前輸液量 (mL)	0.942	0.833 - 1.065	0.342
術後輸液量 (mL)	1.070	0.977 - 1.172	0.145
術式			
TACE	0.873	0.157 - 4.853	0.876
TAI	0.533	0.097 - 2.939	0.470
TACE・TAI 併用	2.167	0.442 - 10.625	0.341
制吐剤			
5-HT ₃ 単独	0.447	0.050 - 3.964	0.470
5-HT ₃ + DEX	7.548	0.863 - 66.038	0.068
5-HT ₃ + DEX + AP	0.204 ^{a)}	0.011 - 3.753	0.285

a) 修正オッズ比. AP: aprepitant, CDDP: cisplatin, DEX: dexamethasone, LIP: lipiodol, TACE: transcatheter arterial chemoembolization, TAI: transhepatic arterial infusion.

表 4 嘔吐の危険因子に関する多変量ロジスティック回帰分析

		オッズ比	95%信頼区間	P 値
急性期	5-HT ₃ 単独	4.748	1.096 - 20.564	0.037 *
遅発期	性別 (女性)	9.439	1.027 - 86.727	0.047 *
	LIP 投与量	1.051	1.005 - 1.098	0.029 *

* $P < 0.05$. LIP: lipiodol.

の嘔吐が完全に抑制されており (図 2-A), 単変量ロジスティック回帰分析の結果より, 急性期および遅発期の嘔吐に対する 5-HT₃ + DEX + AP の OR はそれぞれ 0.137 ($P = 0.178$), 0.204 ($P = 0.285$) であった (表 2, 3). 以上の結果より, 5-HT₃ + DEX + AP の 3 剤併用は, CDDP・LIP 療法の嘔吐に対してより予防効果の高い制吐療法であることが示唆された. また, 嘔吐の危険因子を持たない患者 (LIP 投与量 9.5 mL 未満並びに男性, 計 31 名) の制吐剤の予防効果について解析したところ, 5-HT₃ 単独群 ($n = 10$) における全期間の CR 率 (60%) と比較し, DEX 併用群 ($n = 16$) では 88% ($P = 0.363$), DEX+AP 併用群 ($n = 5$) では

100% ($P = 0.612$) であり (データ未掲載), 有意な差はないが, DEX 併用および DEX+AP 併用投与により高い抑制効果が認められた. 以上から, 嘔吐の危険因子を持たない患者においても, 少なくとも DEX を併用する必要があると考えられる.

PALO は, ほかの 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比較し, 半減期が約 40 時間と長い特徴を有している (アロキシ® 静注 0.75 mg・点滴静注バッグ 0.75 mg, インタビューフォーム, 大鵬薬品工業株式会社, 2014 年 4 月改訂, 第 6 版). 高度催吐性化学療法を受けた患者を対象に GRAN および PALO の有効性を比較した過去の報告において, PALO が遅発性嘔吐に有効であることが示されている.⁹⁾ 本

研究では、5-HT₃受容体拮抗薬として GRAN, PALO, RAMO のいずれかが投与されており、図 2-A で示した遅発性嘔吐の抑制効果に PALO の影響が含まれている可能性がある。そこで、PALO 投与例および GRAN・RAMO 投与例に分類し、サブグループ解析を行った (図 2-B, C)。その結果、PALO 投与例では併用薬の有無にかかわらず遅発期における嘔吐は完全に抑制されており (図 2-B)、過去の報告と同様に遅発性嘔吐に有効性を示す可能性が示された (図 2-B)。しかしながら、本研究において CDDP・LIP 療法の嘔吐に対する PALO の有効性を示すためには、投与例が少なく更なる検討が必要である。一方で、PALO 投与例を除いた GRAN・RAMO 投与例では DEX + AP 併用群における急性期および遅発期の CR 率は 100% であったことから (図 2-C)、投与された 5-HT₃ 受容体拮抗薬の種類に関係なく DEX + AP 併用は CDDP・LIP 療法による嘔吐に対して高い有効性を示すことが示唆された。

また、5-HT₃ 単独投与群、DEX 併用群および DEX + AP 併用群の患者背景を比較したところ、Child-Pugh 並びに術前輸液量に有意な違いが認められた (Supplementary Data 1)。しかしながら、これらの独立変数は多変量ロジスティック回帰分析の結果より、嘔吐の有意な危険因子に含まれなかったことから、この患者背景の違いは嘔吐発症に及ぼす影響は低いと考えられる。

次に、CDDP・LIP 療法による嘔吐の危険因子についての報告が存在しないことから、嘔吐の危険因子の探索を行った。多変量ロジスティック回帰分析の結果から、遅発期における嘔吐の独立した危険因子として女性 (OR: 9.439) および LIP 投与量 (OR: 1.051) が挙げられた。がん化学療法によって誘発される悪心・嘔吐は、一般的に男性より女性に発現しやすいことが知られ、¹⁰⁾ TACE 後の嘔吐の危険因子として女性が報告されている。^{7,8)} 以上から、過去の報告と同様に、CDDP・LIP 療法においても女性が嘔吐の危険因子であることが示唆された。一方で、これまでに LIP が嘔吐の危険因子であることを示す報告は存在しないが、LIP の副作用には頻度不明ではあるが嘔吐が報告されているため (リピオドール®480 注 10

mL, インタビューフォーム, テルモ株式会社, 2014 年 9 月改訂, 第 6 版), LIP の投与量には十分注意が必要であると考えられる。

本研究の限界は、症例数が少なく、後ろ向き研究であることが考えられる。さらに、嘔吐の有無および発現時期を看護記録に基づき調査したため、記録漏れ等の可能性を否定できないことである。また、嘔吐発症の危険因子として performance status の低下や、¹⁰⁾ TACE を施行した肝細胞がん患者においてはペンタゾシンの投与が報告されているが、⁷⁾ 本研究では症例数や収集できた情報に限りがあり詳細に検討することができなかった。今後は前向きな検討により患者個々の詳細な情報を収集したうえで、CDDP・LIP 療法による嘔吐の危険因子および制吐療法の予防効果に関して更なる検証が必要と考えられる。

以上より、CDDP・LIP 療法による嘔吐に対して、5-HT₃ 単独投与での抑制効果は不十分な場合があり、嘔吐の危険因子を有する患者には、5-HT₃ + DEX + AP の 3 剤併用による制吐療法がより確実な予防方法と考えられた。本研究成果は、CDDP・LIP 療法による嘔吐の危険因子を初めて示唆し、肝細胞がん患者の QOL 向上に貢献可能な有効性の高い制吐療法を推進するための臨床上重要な新知見である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) “科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版”, 金原出版, 東京, 2013, pp1-220.
- 2) 日本癌治療学会 “制吐薬適正使用ガイドライン 2010”, 金原出版, 東京, 2010, pp1-92.
- 3) Tegeder I, Bräutigam L, Seegel M, Al-Dam A, Turowski B, Geisslinger G, Kovács AF, Cisplatin tumor concentrations after intra-arterial cisplatin infusion or embolization in patients with oral cancer, *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **73**, 417-426.
- 4) Dhand S, Gupta R, Hepatic transcatheter arterial chemoembolization complicated by postemboliza-

- tion syndrome, *Semin Intervent Radiol*, 2011, **28**, 207-211.
- 5) 宮澤憲治, 世古口典子, 岩本卓也, 村木優一, 田中秀明, 岩佐元雄, 山門亨一郎, 竹田 寛, 竹井謙之, 奥田真弘, 原発性肝がんに対するシスプラチン・リピオドール療法時の有害事象調査, 医療薬学, 2008, **34**, 794-799.
 - 6) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, Ichida T, Nakamura H, Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma, *Hepatol Res*, 2008, **38**, 474-483.
 - 7) 冠木雅子, 東原大樹, 角田真美, 藤田洋子, 増田純一, 金 京子, 上口貴志, 大須賀慶悟, 富山憲幸, 肝細胞癌に対する経カテーテル的肝動脈化学塞栓術における制吐剤の術前投与と急性嘔吐の発現頻度に関する後方視的調査, 日本化学療法学会雑誌, 2013, **40**, 197-201.
 - 8) Wang SY, Zhu WH, Vargulick S, Lin SB, Meng ZQ, Nausea and vomiting after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, **14**, 5995-6000.
 - 9) Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C, Ogura T, Mitsuhashi S, Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial, *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 115-124.
 - 10) Pollera CF, Giannarelli D, Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model, *Cancer*, 1989, **64**, 1117-1122.

Supplementary data 1 制吐剤投与群間における患者背景

	5-HT ₃ 単独 (n = 20)	5-HT ₃ + DEX (n = 37)	5-HT ₃ + DEX + AP (n = 17)	P 値 ^{a)}
性別 (男性 / 女性)	17 (85%) / 3 (15%)	28 (76%) / 9 (24%)	13 (76%) / 4 (24%)	0.700
年齢	72 (59 - 82)	72 (60 - 84)	69 (48 - 80)	0.278
身長 (cm)	162.5 (139.7 - 174.3)	160.0 (141.5 - 180.5)	164.0 (140.2 - 176.0)	0.552
体重 (kg)	58.8 (41.2 - 71.6)	58.3 (41.3 - 82.6)	56.4 (37.8 - 86.0)	0.805
BMI (kg/m ²)	22.3 (19.7 - 27.3)	22.8 (16.6 - 82.6)	21.7 (15.1 - 27.8)	0.315
肝炎				
HBV	1 (5%)	4 (11%)	2 (12%)	0.723
HCV	14 (70%)	24 (65%)	10 (59%)	0.777
nonB nonC	5 (25%)	9 (24%)	5 (29%)	0.921
Child-Pugh				
A	15 (75%)	21 (57%)	4 (24%)	0.007 *
B	5 (25%)	16 (43%)	13 (76%)	0.007 *
検査値				
SCr (mg/dL)	0.81 (0.51 - 4.33)	0.84 (0.45 - 1.08)	0.76 (0.35 - 1.01)	0.639
AST (U/L)	51 (26 - 102)	55 (26 - 311)	47 (20 - 118)	0.386
ALT (U/L)	33 (6 - 238)	39 (12 - 99)	33 (9 - 62)	0.243
T-Bil (mg/dL)	0.7 (0.4 - 1.7)	0.7 (0.3 - 1.7)	0.6 (0.4 - 1.8)	0.854
病変部位				
両葉	15 (75%)	26 (70%)	9 (53%)	0.319
右葉	1 (5%)	6 (16%)	4 (24%)	0.273
左葉	4 (20%)	5 (14%)	4 (24%)	0.632
化学療法				
LIP 投与量 (mL)	8.5 (3 - 10)	9 (1 - 14)	10 (6 - 19)	0.058
CDDP 投与量 (mg)	100 (60 - 100)	100 (50 - 100)	100 (77 - 100)	0.641
術前輸液量 (mL)	1000 (500 - 2000)	1500 (0 - 2500)	2000 (500 - 2500)	0.012 *
術後輸液量 (mL)	2500 (1500 - 4500)	3000 (1500 - 5500)	3000 (1000 - 4000)	0.054
術式				
TACE	6 (30%)	10 (27%)	7 (41%)	0.576
TAI	8 (40%)	19 (51%)	5 (29%)	0.301
TACE・TAI 併用	6 (30%)	8 (22%)	5 (29%)	0.727

数値は中央値 (最小値 - 最大値) および人数 (%) で表記。* $P < 0.05$, a) chi-square test / Kruskal-Wallis test. AP: aprepitant, CDDP: cisplatin, DEX: dexamethasone, LIP: lipiodol, TACE: transcatheter arterial chemoembolization, TAI: transhepatic arterial infusion.