がん化学療法における吃逆に対する柿蒂煎液の有効性

大野凜太郎*, 平山大樹, 斎藤和悦, 稲見正幸
栃木県済生会宇都宮病院薬剤部

Clinical Efficacy of Shitei Decoction for the Treatment of Hiccups in Patients Undergoing Cancer Chemotherapy

Rintaro Ohno*, Daiki Hirayama, Kazuyoshi Saito and Masayuki Inami
Department of Pharmacy, Saiseikai Utsunomiya Hospital

〔 Received December 1, 2019 〕
〔 Accepted March 12, 2020 〕

The clinical efficacy of shitei decoction for the treatment of hiccups in patients undergoing cancer chemotherapy was retrospectively investigated. The control group was treated with metoclopramide. The clinical efficacy was assessed based on complete remission (hiccups disappeared within 2 days of administration of shitei decoction or metoclopramide), remission (hiccups disappeared > 3 days after the administration of shitei decoction or metoclopramide), and no effect (hiccups did not disappear after the administration of shitei decoction or metoclopramide and required other drugs to be added to the shitei decoction or metoclopramide). Among the 85 patients treated with shitei decoction, 43 had complete remission, 35 had remission, and 7 had no effect. Conversely, among the 19 patients treated with metoclopramide, 5 had complete remission, 8 had remission, and 6 had no effect. Compared with metoclopramide, shitei decoction was found to be significantly more effective. Thus, these data suggest that shitei decoction is effective for the treatment of hiccups in patients undergoing cancer chemotherapy.

Key words — cancer chemotherapy, hiccups, shitei decoction, metoclopramide

緒言

吃逆は横隔膜が不随意的な収縮を繰り返した後、急激に声門が閉塞し、空気の流入が阻止されて特徴的な音が発生する現象である。一般的には48時間以内に消失する吃逆発作が多いが、まれに48時間を超えて持続する持続性吃逆や1カ月を超えて持続する難治性吃逆に発展することもある。¹⁾

進行がんでは1～9%の患者で吃逆が発現していると報告されており、がん化学療法施行時にも吃逆が散見される。²⁾ 吃逆は生命に関与する副作用ではないため、軽視されがちであるが、睡眠や食事摂取の妨げとなり、患者の quality of life (QOL) や activities of daily living (ADL) を低下させる。

しかしながら、保険診療で承認されているクロロプロマジンや、その他保険診療で承認外の薬剤を用いても吃逆治療に難渋することがある。このような背景のなかで、当院では吃逆の治療薬として柿蒂煎液が最も使用されており、次にメトクロプラミド錠が使用されている。

柿蒂の薬理作用は柿蒂湯を用いたマウスでの基礎研究において、抗けいれん作用が明らかにされている。^{3, 4)} 臨床研究では吃逆に対する柿蒂湯および柿蒂煎液の有効性が報告されている。⁵⁻⁹⁾ しかし、いずれもケースシリーズ研究もしくは症例報告であり、がん化学療法における吃逆に限定し、柿蒂煎液の有効性を検討した報告ではない。また、化学療法関連吃逆に対する柿蒂煎液の有効性は報告

*〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町911-1

されているが、対照群を設けた検討は行われていない。¹⁰⁾ 一方で、メトクロプラミド錠は、ランダム化比較試験において難治性吃逆に対して有効性が示されている。¹¹⁾

そこで本研究では、がん化学療法における吃逆に対する柿蒂煎液の有効性を明らかにするために、メトクロプラミド錠を対照群として調査および比較検討を行った。なお、吃逆に対して保険診療で承認されているクロルプロマジンも当院での使用頻度が少なく、対照群として設定することができなかった。

方 法

1. 調査期間および対象患者

2011年1月1日～2016年2月29日に当院にてがん化学療法後に吃逆を認め、柿蒂煎液もしくはメトクロプラミド錠が開始された入院患者を対象とした。調査は電子カルテを用いて後方視的に行った。

また、ほかの吃逆治療薬と柿蒂煎液もしくはメトクロプラミド錠が同日中に開始された患者は対象から除外した。なお、ほかの吃逆治療薬は吃逆に対して有効性が報告されているガバペンチン、クロルプロマジン、クロナゼパム、バクロフェン、芍薬甘草湯とした。¹²⁻¹⁸⁾

2. 調査項目および吃逆の重症度評価

調査項目は、年齢、性別、体重、body mass index (BMI)、吃逆の重症度、がん種、脳転移の有無、適用レジメン、化学療法の施行回数、cisplatin (CDDP) 含有レジメンのCDDP投与量、柿蒂煎液およびメトクロプラミド錠以外の吃逆治療薬の使用有無、化学療法開始から吃逆発現までの日数(吃逆発現日)、柿蒂煎液もしくはメトクロプラミド錠の開始日、柿蒂煎液もしくはメトクロプラミド錠の開始から吃逆消失までの日数(吃逆消失日)とした。

吃逆の重症度評価は、有害事象共通語基準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) ver4.0に従って行った。本研究では全患者で薬物療法が必要であると判断されていることからGrade 2以上で評価した。そのなかでも睡眠に支障をきたすなどの高度

の症状を認める患者についてはGrade 3と評価した。

3. 柿蒂煎液調製方法および用法用量

当院では日本病院薬剤師会監修の「病院薬局製剤 第6版」に基づいて柿蒂煎液を以下の手順で調製している。¹⁹⁾

柿蒂(ウチダのシテイ M[®]) 10 g に蒸留水 400 mL を加える。半量程度まで煎出し、ろ過する。煎液を蒸留水で全量 200 mL までメスアップする。これを1日量とし、3回に分割して服用する。

メトクロプラミド錠は、吃逆に対して1回5 mg、1日3回を服用する。

4. 評価方法

有効性は先行研究を参考に、著効、有効、無効の3段階で評価し、それぞれ以下のように定義した。^{5,6)} 著効：柿蒂煎液またはメトクロプラミド錠の投与により2日以内に吃逆が消失した。

有効：3日以上柿蒂煎液またはメトクロプラミド錠の投与により吃逆が消失した。

無効：吃逆が消失せず柿蒂煎液またはメトクロプラミド錠の投与が中止またはほかの吃逆治療薬が追加投与された。

5. 統計解析

柿蒂煎液投与群およびメトクロプラミド錠投与群の背景因子比較にはStudent *t*-test, Mann-Whitney *U* Test, Chi-squared test, Fisher's exact test のいずれかを用いた。有効性の比較にはMann-Whitney *U* Testを用いた。

なお、統計ソフトはEZR ver.1.37を用いて行った。²⁰⁾ 検定は両側検定を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ を有意水準とした。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

6. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、栃木県済生会宇都宮病院倫理審査委員会の承認(承認番号2015-46)を得て実施した。得られた患者情報は、個人が特

定できないように匿名化を施し、患者のプライバシー保護に配慮した。

結 果

1. 対象患者

柿蒂煎液投与群 (S 群) の対象患者は 85 例であった。がん化学療法による吃逆を柿蒂煎液で治療した患者 92 例のうち、ほかの吃逆治療薬と柿蒂煎液が同日中に開始された 7 例を対象から除外した。

メトクロプラミド錠投与群 (M 群) の対象患者は 22 例であった。がん化学療法による吃逆をメトクロプラミド錠で治療した患者 24 例のうち、ほかの吃逆治療薬とメトクロプラミド錠が同日中に開始された 2 例を対象から除外した。

2. 患者背景

患者背景を検討したところ、S 群および M 群で性別に有意な差を認めた ($P = 0.0078$)。また、

がん化学療法に誘発される吃逆は男性で多く発現することが示されている。²¹⁻²⁷⁾ そこで、本研究では男性に絞って検討することで、性差による交絡を制御することとした。よって、22 例のうち女性患者 3 名を除外し、解析対象患者は 19 例とした。

表 1 に男性患者に限定した患者背景を示す。全背景因子において両群間で有意な差は認められなかった。

3. 有効性

表 2 に S 群および M 群の吃逆に対する有効性を示す。がん化学療法による吃逆に対して、S 群

表 2 有効性

	S 群 (n = 85)	M 群 (n = 19)	P 値
著効	43	5	0.012 ^{a)}
有効	35	8	
無効	7	6	

a) Mann-Whitney *U* Test. S 群：柿蒂煎液投与群，M 群：メトクロプラミド錠投与群。

表 1 患者背景

		S 群 (n = 85)	M 群 (n = 19)	P 値
年齢 (歳)	平均 ± 標準偏差	64 ± 11	66 ± 10	0.50 ^{a)}
性別	男性 / 女性	85 / 0	19 / 0	—
体重	平均 ± 標準偏差	61 ± 11	59 ± 8	0.54 ^{a)}
BMI	平均 ± 標準偏差	22 ± 3	22 ± 2	0.76 ^{a)}
吃逆の重症度 (Grade)	Grade 2 / Grade 3	67 / 18	17 / 2	0.36 ^{b)}
吃逆発現日	中央値 (範囲)	2 (1 - 11)	2 (1 - 6)	0.36 ^{c)}
吃逆消失日	中央値 (範囲)	2 (1 - 13)	4 (1 - 12)	0.090 ^{c)}
がん種	肺がん	37	15	0.21 ^{b)}
	膀胱がん	15		
	悪性リンパ腫	13	1	
	頭頸部がん	10	1	
	精巣がん	4	1	
	食道がん	2	1	
	胃がん	1		
	胸腺がん	1		
	急性リンパ性白血病	1		
	多発性骨髄腫	1		
脳転移	あり / なし	18 / 67	3 / 16	0.76 ^{b)}
化学療法	初回 / 2 回目以降	43 / 42	9 / 10	1.0 ^{d)}
適用レジメン	CDDP 含有レジメン	45	12	0.30 ^{b)}
	CBDDCA 含有レジメン	23	2	
	その他	17	5	
		S 群 (n = 45)	M 群 (n = 12)	
CDDP 投与量	70 mg/m ² 未満	11	5	0.29 ^{b)}
	70 mg/m ² 以上	34	7	

a) Student *t*-test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney *U* Test, d) Chi-squared test. S 群：柿蒂煎液投与群，M 群：メトクロプラミド錠投与群。BMI: body mass index, CDDP: cisplatin, CBDDCA: carboplatin.

表3 BMIによるS群の有効性の違い

	BMI		P 値
	22 以上 (n = 46)	22 未満 (n = 39)	
著効	20	23	0.20 ^{a)}
有効	22	13	
無効	4	3	

a) Mann-Whitney U Test. BMI: body mass index.

表4 脳転移の有無によるS群の有効性の違い

	脳転移		P 値
	あり (n = 18)	なし (n = 67)	
著効	11	32	0.62 ^{a)}
有効	4	31	
無効	3	4	

a) Mann-Whitney U Test.

表5 化学療法の施行回数によるS群の有効性の違い

	化学療法		P 値
	初回 (n = 43)	2 回目以降 (n = 42)	
著効	20	23	0.33 ^{a)}
有効	18	17	
無効	5	2	

a) Mann-Whitney U Test.

表6 CDDP 投与量によるS群の有効性の違い

	CDDP 投与量		P 値
	70 mg/m ² 以上 (n = 34)	70 mg/m ² 未満 (n = 11)	
著効	17	4	0.72 ^{a)}
有効	16	5	
無効	1	2	

a) Mann-Whitney U Test. CDDP: cisplatin.

ではM群に比べて高い有効性を示した。S群において吃逆が消失した患者（著効および有効）は85例中78例（92%）であり、M群においては19例中16例（84%）であった。

4. 患者背景による柿蒂煎液の有効性の違い

BMI（22以上，22未満），脳転移の有無，化学療法の施行回数（初回，2回目以降），CDDP投与量（70 mg/m²以上，70 mg/m²未満）について柿蒂煎液の有効性の違いを検討した。それらの結果を表3～6に示す。いずれの項目についても有意な差は認められなかった。

考 察

1. 患者背景

がん化学療法に誘発される吃逆は男性で多く発現することが示されている。²¹⁻²⁷⁾ 本研究でも交絡を制御するために除外したM群の女性3例以外は全て男性であった。これは男性の場合，加齢に伴う神経機能や呼吸機能の低下により吃逆が発症しやすくなる可能性が考えられている。²⁶⁾

また，S群のCDDPおよびcarboplatin（CBDCA）の含有レジメンは，85例中68例（80%）であった。一方，M群のCDDPおよびCBDCAの含有レジメンは19例中14例（74%）であった。両群とも白金製剤の含有レジメンで高頻度に吃逆が生じていたが，これは過去の報告と矛盾しない結果であった。²⁷⁻²⁹⁾

2. 有効性

有効性についてはM群に比べてS群において，より高い有効性を示した（表2）。従って，がん化学療法における吃逆に対して柿蒂煎液が有効であることが示唆された。

過去の報告では，患者背景の違いはあるものの，柿蒂湯の有効率は52.7～66.7%であり，柿蒂煎液の有効率は71.8～82.4%と報告されている。^{5-7, 10)} 本研究の評価方法は先行研究を参考に行っているため，ここでの有効率は本研究における吃逆が消失した患者（著効および有効）の割合と言い換えることができる。^{5, 6)} この有効率は本研究では92%（85例中78例）であった。柿蒂湯では柿蒂が1日あたり5g含まれているのに対して，柿蒂煎液では柿蒂が1日あたり10g含まれている。この柿蒂の用量の相違が有効率の相違に繋がっていると考えられる。また，先行研究では化学療法関連吃逆において柿蒂煎液の効果を生じやすいことが報告されており，本研究では化学療法関連吃逆に絞って検討を行っているため，このような患者背景の相違が有効率の相違の一因になったと考えられる。¹⁰⁾

本研究ではS群のうち，7例が無効例であった。このうち，1例は柿蒂煎液服用後の嘔気による中止例であった。残りの6例のうち3例は悪性リンパ腫の患者であったが，悪性リンパ腫とその他のがん種において吃逆消失日や有効性の評価について

有意な差を認めなかった。また、吃逆の重症度についても7例のうち4例がGrade 3であり、3例がGrade 2であり、重症度にも偏りは認められなかった。よって、本研究では柿蒂煎液がどのような患者で無効となるのかについては明確にならなかった。今後さらに症例を集積し、検討を行う必要がある。

3. 患者背景による柿蒂煎液の有効性の違い

化学療法関連吃逆では高BMIが柿蒂煎液の薬効を増強する身体的因子であると報告されている。¹⁰⁾ 本研究ではBMI 22以上、22未満の2群間で、柿蒂煎液の有効性を検討したが、有意な差は認められなかった(表3)。しかし、本研究ではBMIについて詳細な層別化を行い検討することができていない。BMIについても今後症例を集積し、詳細な検討を行う必要がある。

柿蒂湯および柿蒂煎液は中枢性吃逆に対する有効性が末梢性吃逆に対する有効性よりも高いことが報告されている。^{5, 6)} 一方で、脳疾患関連吃逆に対する柿蒂煎液の使用は化学療法関連吃逆と比較して効果の生じにくいという報告がある。¹⁰⁾ これらの報告から柿蒂煎液は中枢性吃逆よりも化学療法関連吃逆により有効であることが推察された。そこで本研究では脳転移の有無による柿蒂煎液の有効性の違いを検討したが、有意な差は認められなかった(表4)。これらのことから、がん化学療法の吃逆において、脳転移の有無によらず、柿蒂煎液の有効性が示唆された。

化学療法による吃逆は初回化学療法施行時に53%発現するとの報告がある。²⁵⁾ その報告では施行回数(初回、2回目以降)による吃逆の発現頻度には差がなかったとしている。²⁵⁾ そこで本研究では、施行回数(初回、2回目以降)について柿蒂煎液の有効性の違いを検討したが、有意な差は認められなかった(表5)。よって、がん化学療法の吃逆において、化学療法の施行回数によって、柿蒂煎液の有効性に差がないことが明らかになった。

CDDP投与量と吃逆発現には用量依存的な関係が報告されている。^{22, 27, 30)} 特に70 mg/m²以上においては高頻度に吃逆が認められたとの報告もある。²²⁾ 本研究ではCDDP投与量70 mg/m²以上、70 mg/m²未満の2群間で、柿蒂煎液の有効性を検討

したが、有意な差は認められなかった(表6)。従って、がん化学療法の吃逆において、CDDP投与量によって、柿蒂煎液の有効性に差がないことが明らかになった。

4. 研究の限界

一過性の吃逆は自然軽快することがあり、横隔膜の圧迫や鼻咽頭の刺激などの非薬物療法でも改善される場合もある。本研究では非薬物療法についての記載は電子カルテから1例もみられなかった。しかし、本研究は後ろ向きの調査であるため、自然軽快や非薬物療法の交絡を十分に調整することができていない。また、調査項目はすべてカルテの記載から判定をしているため、想起バイアスにより判定が不正確であった可能性は否定できない。これらの点については今後適切な対照群を設けて、ランダム化比較試験を検討していく。

結 論

がん化学療法における吃逆に対して柿蒂煎液の有効性が示唆された。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Kolodzik PW, Eilers MA, Hiccups (singultus): review and approach to management, *Ann Emerg Med*, 1991, **20**, 565-573.
- 2) Ripamonti C, Fusco F, Respiratory problems in advanced cancer, *Support Care Cancer*, 2002, **10**, 204-216.
- 3) Minami E, Shibata H, Nunoura Y, Nomoto M, Fukuda T, Efficacy of shitei-to, a traditional Chinese medicine formulation, against convulsions in mice, *Am J Chin Med*, 1999, **27**, 107-115.
- 4) Minami E, Shibata H, Nomoto M, Fukuda T, Effect of shitei-to, a traditional Chinese medicine formulation, on penthlenetetrazol-induced kingling in mice, *Phytomedicine*, 2000, **7**, 69-72.
- 5) 齋藤幹央, 宇野勝次, 本田吉穂, 渡辺 徹, 難治性吃逆における柿蒂湯の臨床効果, *医療薬学*, 2001,

- 27, 29-32.
- 6) Hosomi K, Kubo Y, Okuno A, Umetani Y, Hashimoto M, Araya T, Komori H, Hirai M, Matsuyama K, Clinical Efficacy of Shitei-decoction for Hiccups, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2005, **31**, 228-232.
- 7) 角藤 裕, 清水元気, 山岡傳一郎, 吃逆に対する柿蒂湯の効果, 日本東洋医学雑誌, 2018, **69**, 161-167.
- 8) 田村博文, 柿蒂湯が著効した肝細胞癌破裂後吃逆の1例, 漢方の臨床, 2008, **55**, 567-571.
- 9) 山田寛幸, 武田純三, 進行胃癌および肺癌患者の吃逆に対する柿蒂湯エキスの効果, 痛みと漢方, 1997, **7**, 37-39.
- 10) 細谷龍一郎, 石坂範子, 永村陽一郎, 野澤 (石井) 玲子, 網野 猛, 鎌田智幸, 日野斉一, 加賀谷肇, 植沢芳広, 吃逆に対する柿のヘタ煎の有効性, 癌と化学療法, 2019, **46**, 1165-1170.
- 11) Wang T, Wang D, Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicenter, randomized, controlled pilot study, *Intern Med J*, 2014, **44**, 1205-1209.
- 12) Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficorella C, Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience, *Clin Neuropharmacol*, 2010, **33**, 179-180.
- 13) Friedgood CE, Ripstein CB, Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups, *JAMA*, 1955, **157**, 309-310.
- 14) 納 光弘, Hiccoughの病態と薬物療法－自験32症例の分析－, 神経内科治療, 1988, **37**, 309-313.
- 15) Maximov G, Kamnasaran D, The adjuvant use of lansoprazole, clonazepam and dimenhydrinate for treating intractable hiccups in a patient with gastritis and reflux esophagitis complicated with myocardial infarction: a case report, *BMC Res Notes*, 2013, **6**, 327.
- 16) Ramirez FC, Graham DY, Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study, *Am J Gastroenterol*, 1992, **87**, 1789-1791.
- 17) 原田雅史, 安藤俊平, 福島大輔, 植草啓之, 北島悟, 野本 淳, 近藤康介, 原田直幸, 宮崎親男, 根本匡章, 周郷延雄, 脳幹梗塞に起因した難治性吃逆に芍薬甘草湯が奏功した2症例, 東邦医学会雑誌, 2012, **59**, 133-137.
- 18) 榎本澄江, 寺田 哲, 木村理恵, 林 映至, 新井丈郎, 奥田泰久, 難治性吃逆患者8例の治療経験, 日本ペインクリニック学会誌, 2017, **24**, 35-37.
- 19) 日本病院薬剤師会監修, “病院薬局製剤”, 第6版, 薬事日報社, 東京, 2008, p7.
- 20) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
- 21) Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Liao CT, Yeh KY, Huang JS, Lin YC, Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups, *Support Care Cancer*, 2001, **9**, 435-441.
- 22) 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, 2009, **35**, 89-95.
- 23) 浅野 肇, 渡辺瑞貴, 川口明範, 柳江正嗣, 船上仁範, 和田哲幸, 松野純男, 山添 譲, 西田升三, 市田成志, CDDP化学療法における吃逆発現因子の探索と制吐療法の評価－クラスター分析を用いて－, 癌と化学療法, 2013, **40**, 1031-1036.
- 24) Kang JH, Hui D, Kim HG, Kang MH, Lee GW, Bruera E, Corticosteroid rotation to alleviate dexamethasone-induced hiccup: a case series at a single institution, *J Pain Symptom Manage*, 2012, **43**, 625-630.
- 25) Lee GW, Oh SY, Kang MH, Kang JH, Park SH, Hwang IG, Yi SY, Choi YJ, Ji JH, Lee HY, Bruera E, Treatment of Dexamethasone-Induced Hiccup in Chemotherapy Patients by Methylprednisolone Rotation, *Oncologist*, 2013, **18**, 1229-1234.
- 26) Lee GW, Kim RB, Go SI, Cho HS, Lee SJ, Hui D, Bruera E, Kang JH, Gender Differences in Hiccup Patients: Analysis of Published Case Reports and Case-Control Studies, *J Pain Symptom Manage*, 2016, **51**, 278-283.
- 27) Hosoya R, Tanaka I, Ishii-Nozawa R, Amino T, Kamata T, Hino S, Kagaya H, Uesawa Y, Risk Factors for Cancer Chemotherapy-induced Hiccups (CIH), *Pharmacology & Pharmacy*, 2018, **9**, 331-343.
- 28) Calsina-berma A, Garcia-Gomez G, Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review, *J Palliat Med*, 2012, **15**, 1142-1150.
- 29) Steger M, Schneemann M, Fox M, Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups, *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, **42**, 1037-1050.
- 30) Liaw CC, Wang CH, Chang HK, Wang HM, Hung JS, Lin YC, Chen JS, Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting, *J Pain Symptom Manage*, 2005, **30**, 359-366.