

研 究

肺がん化学療法時の悪心・嘔吐の実態

田中洋史^{1)*}・佐藤和弘^{2)*}・丸山佳重^{3)*}・横山 晶^{4)*}・小林 理^{5)*}・成田淳一^{6)*}・岩島 明^{7)*}・
 牧野真人^{8)*}・小山建一^{5)*}・栗山英之^{2)*}・江部佑輔^{2)*}・河辺昌哲^{6)*}・山岸格史^{8)*}・石田 晃^{4)*}・
 松本尚也^{9)*}・太田 毅^{7)*}・阿部徹哉^{4)*}・宮林貴大^{5)*}・松山弘紀^{10)*}・渡部 聡^{1)*}・田中純太^{1)*}・
 各務 博^{11)*}・中田 光^{1)*}・成田一衛^{11)*}・吉澤弘久^{1)*}

Summary

がん化学療法時の悪心・嘔吐は患者 QOL を低下させることはもとよりコンプライアンス低下を招き、治療に悪影響を与える可能性がある。今回、肺がん化学療法を受けた患者101名を対象に悪心・嘔吐の実態調査を実施した。その結果、悪心・嘔吐の「つらさ」に対して医師と患者の間での認識に乖離が認められ、遅発期の摂食障害がシスプラチン群で66%、カルボプラチン群で44%に発現することがわかった。制吐療法を行う際、遅発期まで含めた認識と対応が必要だと考えられる。

Key words : 肺がん/化学療法/急性期悪心・嘔吐/遅発期悪心・嘔吐/第一世代5-HT₃受容体拮抗薬

はじめに

がん化学療法による悪心・嘔吐は副作用の中で頻度が高く、最も辛い副作用のひとつである。肺がんの化学療法では高度から中等度催吐性薬剤であるシスプラチン（以下 CDDP と略す）、カルボプラチン（以下 CBDCA と略す）が頻用されているため、悪心・嘔吐による治療拒否や薬剤コンプライアンス低下を招く可能性がある。

化学療法による悪心・嘔吐は制吐療法の進歩により改善しているが、海外の調査では遅



発性の悪心・嘔吐において医師と患者の認識の相違が報告され¹⁾、また、治療レジメンによる医師と患者の悪心・嘔吐に対する認識の相違があるとの報告もあるため²⁾、患者の実態を把握することは治療を実施する上で非常に重要である。そこで、肺がん術後補助化学療法および進行・再発肺がんに対する化学療法施行患者を対象に高度及び中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に起因する消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振）の発現状況を実態調査した。

¹⁾新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター / ²⁾長岡赤十字病院呼吸器内科 / ³⁾燕労災病院呼吸器内科 / ⁴⁾新潟県立がんセンター新潟病院内科 / ⁵⁾新潟県立中央病院内科 / ⁶⁾済生会新潟第二病院呼吸器内科 / ⁷⁾長岡中央総合病院呼吸器内科 / ⁸⁾新潟県立新発田病院内科 / ⁹⁾西新潟中央病院呼吸器内科 / ¹⁰⁾南部郷総合病院呼吸器内科 / ¹¹⁾新潟大学医歯学総合病院第二内科

*新潟肺がん治療研究会

抗がん剤投与開始時刻～24時間(鑑別番号：
__月__日__時 ~ __月__日__時

①この24時間の「はきけ」の程度はどれくらいでしたか？

はきけなし 0 100

いつも
ひどいはきけがある

②この24時間に、はきましたか？

はかなかった はいた
1回 2回～5回 6回以上

③通常どおり食事はできましたか？

普通 はきけのため、 はきけのため、
食べられないことがある ほとんど食べられない

④治療前と比べて体重の変化はありましたか？

変化なし 1日で1kg以上減少した

⑤治療前と比べて便秘や下痢になりましたか？

変化なし
便秘気味になった
対処の有無： 対処なし 下剤や浣腸を使用した

下痢気味になった
排便回数： ～4回/日排便回数が増加した
4～6回/日排便回数が増加した
7回以上/日排便回数が増加した

⑥しゃっくり(吃逆)はありましたか？

なかった あった

⑦この24時間、はきけや嘔吐はどうでしたか。
|| | ||
全くつらくなかった たいへんつらかった

図1 患者日誌

対象と方法

2009年4月～2010年1月までに新潟大学医歯学総合病院第二内科を中心とした新潟肺癌治療研究会に属する新潟県下18施設において、術後補助化学療法および進行・再発肺がんにおける化学療法に対する高度および中等度催吐性化学療法を施行した101例を対象とし、プロスペクティブに調査を行った。

本調査の適格基準は、①肺がんに対して初回化学療法を施行する患者、②高度、中等度の催吐性リスクであるCDDPもしくは

CBDCAを含む化学療法が計画されている患者、③文書にて本人より本調査への同意が得られた患者とし、除外基準を①化学療法施行前24時間以内に嘔吐を経験した患者、②Day 2以降も高度、中等度催吐性の抗悪性腫瘍薬を使用する患者、③放射線療法を併用する患者とした。

5-HT₃受容体拮抗薬、ステロイドの種類や組合せ、投与期間等に関しては各施設、主治医の判断とした。

悪心・嘔吐実態調査は患者日誌(図1)による調査(患者側)と調査実施医師による化

表1 患者背景

特徴	患者数	Stage	患者数
年齢 (年)		Stage 分類	
男性	78	IIA	1
女性	23	IIIA	4
中央値	68	IIIB	36
年齢幅	46~82	IV	33
組織型		術後再発	8
小細胞肺癌	23	Adj.	19
非小細胞肺癌	78	治療レジメン	
腺癌	58	CDDP を含むレジメン	56
扁平上皮癌	18	CBDCA を含むレジメン	45
扁平上皮・腺癌	1		
未分化癌	1		
PS			
P0	37		
P1	61		
P2	3		

表2 化学療法レジメン

	PEM	CPT-11	GEM	VNR	ETP	PAC	DOC	患者数
CDDP	12	4	8	21	5	1	5	56
CBDCA	3	0	2	5	14	21	0	45
計	15	4	10	26	19	22	5	101

PEM: ベメトレキセド / VNR: ビノレルビン / PAC: バクリタキセル / CPT-11: イリノテカン / ETP: エトポシド / DOC: ドセタキセル / GEM: ゲムシタビン

学療法レジメン投与前における催吐予測の評価および化学療法施行後の催吐事象を評価した。

患者日誌より、化学療法施行当日 (Day 1) から Day 5 (~120時間) まで、24時間ごとの①Visual analog scale (以下、VASと略す) を用いた悪心の程度 (100mm のVASで左端が「吐き気なし」に相当する「0」、右端が「いつもひどい吐き気があった」に相当する「100」とした。悪心の有無の評価としては、5 mm 未満を悪心なし、5 mm 以上を悪心ありとした)、②嘔吐性事象の有無、③VAS を用いた悪心・嘔吐の全般的印象、満足度 (左端が「全くつらくなかった」から右端が「たいへんつらかった」と印字されており、その

間を20等分した) を評価した。

調査実施医師より、①化学療法投与前の治療レジメンによる催吐性に関する医師の印象 (VASを用い、左端が「軽微」とそれに相当する「0」から右端が「重篤」とそれに相当する「100」が印字されており、その間を等分する「中等度」が入っているアナログスケールを用いた)、②化学療法後の催吐事象の有無を評価した。

結 果

本調査の適格基準に該当した101例の患者背景を以下に示す (表1)。年齢中央値は68歳 (年齢幅: 46~82) であり、男/女比は78/23例、PSの0/1/2は37/61/3例であった。

表3 制吐療法レジメン

制吐療法レジメン	患者数
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋ステロイド	62
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋ステロイド＋メトクロプラミド	30
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋ステロイド＋ドンペリドン	2
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋ステロイド＋その他	2
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬＋メトクロプラミド	1
第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬のみ	3
メトクロプラミドのみ	1

第一世代5-HT ₃ 受容体拮抗薬の内訳 (n=100)	患者数
グラニセトロン (後発品を含む) *	90
ラモセトロン*	32
アザセトロン	1

※ 1症例で複数薬剤使用例23例

ステロイド投与日数の内訳 (n=96)	患者数
Day 1のみ投与	36
Day 2以降も投与	60

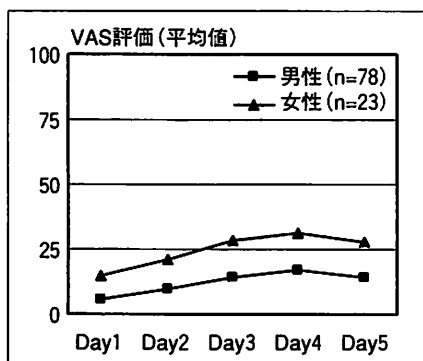


図2 性別による悪心・嘔吐の程度

メトクロプラミドを加えた3剤併用が30例であった(表3)。

1. 性別による悪心・嘔吐の程度

悪心・嘔吐の全般的印象、満足度をVASにて評価し、性別毎に解析を行った(図2)。その結果、女性では男性と比べ悪心・嘔吐を「つらく」感じる傾向が認められた。また、男女とも抗悪性腫瘍薬投与後4日目に最も悪心・嘔吐を「つらく」感じる事が多く、急性期と比べ遅発期において悪心・嘔吐を「つらく」感じる事が多く認められた。

2. レジメン別による悪心・嘔吐の程度

CDDPを含むレジメンおよびCBDCAを含むレジメンでの、嘔吐発現率・摂食障害発現率を評価した。その結果、急性期の嘔吐発現率・摂食障害発現率はCDDPを含むレジメンでそれぞれ5%・16%、CBDCAを含むレジメンでそれぞれ2%・0%である一方、遅発期の嘔吐発現率・摂食障害発現率はCDDP

肺がんの組織型では小細胞癌23例、非小細胞癌78例であった。治療レジメンはCDDPを含むレジメン56例(併用薬:ピノレルビン21例, ペメトレキセド12例等), CBDCAを含むレジメン45例(併用薬:パクリタキセル21例, エトポシド14例等)であった(表2)。制吐療法のレジメンに関しては第一世代5-HT₃受容体拮抗薬とステロイドの2剤のみの併用が62例と最も多く、次いで、これに

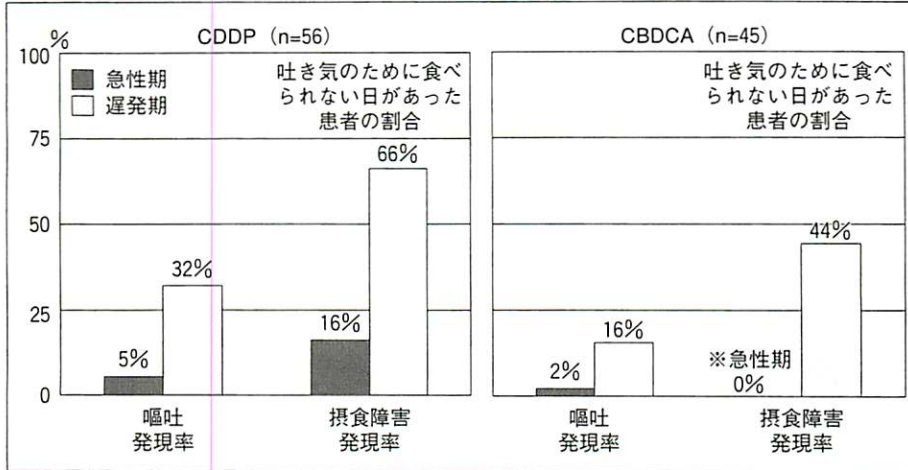


図3 レジメン別化学療法施行時の悪心・嘔吐，摂食障害発現率

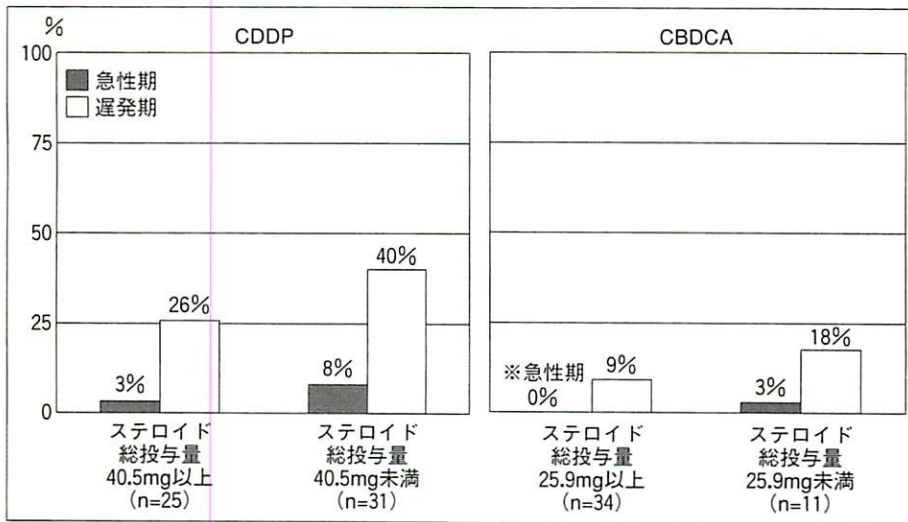


図4 ステロイド使用量と嘔吐発現の関係

を含むレジメンでそれぞれ32%・66%，CBDCAを含むレジメンでそれぞれ16%・44%であり，急性期と比較し遅発期に嘔吐や摂食障害の発現率が高い傾向がみられた（図3）。

3. 制吐療法におけるステロイドの総投与量と嘔吐発現の関係

ステロイドの総投与量と嘔吐発現の関係を検討した。ステロイド総投与量のカットオフ値は日本癌治療学会より発刊されている「制吐薬適正使用ガイドライン」で推奨されている用量とした³⁾。CDDPを含むレジメンでは

1日目16.5mg，2～4日目8mgずつの総投与量40.5mgとし，CBDCAを含むレジメンでは1日目9.9mg，2～3日目8mgずつの総投与量25.9mgとした。その結果，CDDPを含むレジメン，CBDCAを含むレジメンいずれにおいてもガイドライン推奨用量以上のステロイド投与群は推奨用量以下の投与群と比較して嘔吐発現率は低かった。また，ガイドライン推奨用量以上のステロイド投与群においても，急性期と比較して遅発期での嘔吐発現率が高かった（図4）。

4. 急性期および遅発期の悪心発現との関係

急性期および遅発期における悪心発現の関係を検討した。その結果、急性期において悪心が認められた患者のうち約96%で遅発期にも悪心が認められた。さらにレジメン別での検討では、CDDPを含むレジメンでは急性期に悪心が認められた場合、すべての患者に遅発期の悪心が認められ、CBDCAを含むレジメンにおいても急性期に悪心が認められた患者の約89%に遅発期の悪心が認められた。また、どちらのレジメンにおいても急性期に悪心が認められた患者は急性期の悪心が認められなかった患者と比較して遅発期の悪心の程度や「つらさ」が強く認められた(図5)。

5. 医師と患者の悪心・嘔吐に対する認識の相違

各レジメンによる悪心・嘔吐に対する医師の印象・予測と、調査患者における実際の悪心・嘔吐に対する「つらさ」の認識の相違について検討した(図6)。その結果、CDDPを含むレジメンおよび、CBDCAを含むレジメンの両者において、急性期では医師の悪心・嘔吐の「つらさ」に対する印象と比べ、実際に投与された患者の印象は強くない傾向が認められた。

一方、遅発期では実際に投与された患者の悪心・嘔吐の「つらさ」に対する印象は医師の印象と比べ、ばらつきがあった。

考 察

今回、新潟肺癌治療研究会18施設において肺がん化学療法を実施した101例を対象に悪心・嘔吐の実態調査を実施した。その結果、医師の急性期における悪心・嘔吐の「つらさ」に対する印象はやや過剰であることが認められた。過剰であった理由として、5-HT₃受

容体拮抗薬が登場する前から抗悪性腫瘍薬を使用している医師は急性期の強い悪心・嘔吐を経験していることが多く、それらの印象から過剰に認識していることが考えられる。したがって、今回の我々の報告が急性期の悪心・嘔吐に対する適切な判断を行う参考になればと考える。

現状では急性期の悪心・嘔吐において制御率が高いことは明らかであるが、注目すべきは遅発期の悪心・嘔吐である。本調査の結果から、CDDP、CBDCAいずれのレジメンにおいても急性期と比較して遅発期の嘔吐発現率、摂食障害発現率が高いことが認められた。患者の「つらさ」に対する印象は男女共に抗悪性腫瘍薬投与後4日目に最も「つらく」感じており、医師と患者間の認識に乖離があることから、遅発期まで含めた患者の状態の認識と対応が必要と考えられる。また、十分量のステロイド投与群においても急性期と比較して遅発期の嘔吐発現率が高かったことから、従来の第一世代5-HT₃受容体拮抗薬とステロイドだけでは遅発期の悪心・嘔吐のコントロールは不十分であると考えられる。

特に中等度催吐性リスクであるCBDCAレジメンでの悪心・嘔吐は軽視されがちである。MASCCのガイドラインにおいても中等度催吐性リスクの抗悪性腫瘍薬に関して、5-HT₃受容体拮抗薬の中で唯一遅発期に効果があるパロノセトロンとデキサメタゾンの2剤併用療法が推奨されており、パロノセトロンを用いてしっかりと悪心・嘔吐を予防することも重要だと考えられた⁴⁾。

本調査では、新規制吐薬であるパロノセトロンやアプレピタントを使用していない。しかし、新規制吐薬が急速に普及することを考慮すると、従来の制吐薬を用いた肺がん化学療法における悪心・嘔吐の現状を調査した本結果は今後、新薬を含んだ治療法を検討する

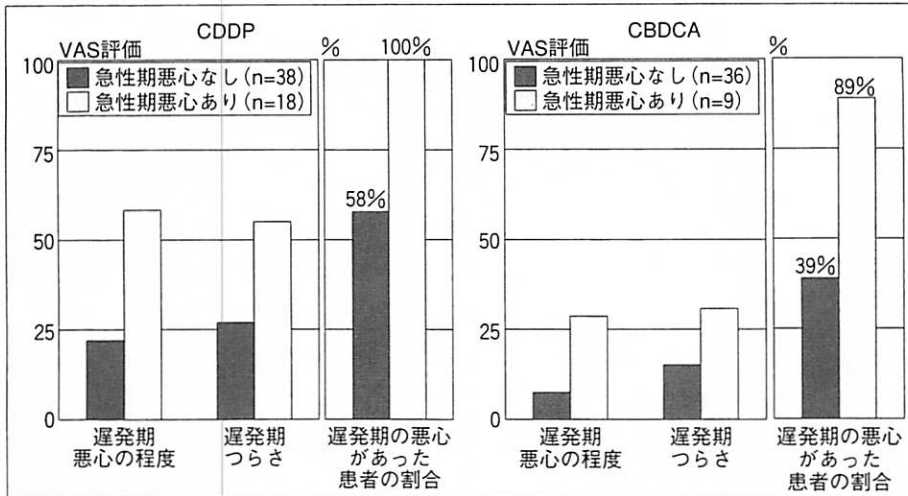


図5 急性期および遅発期の悪心発現の相関

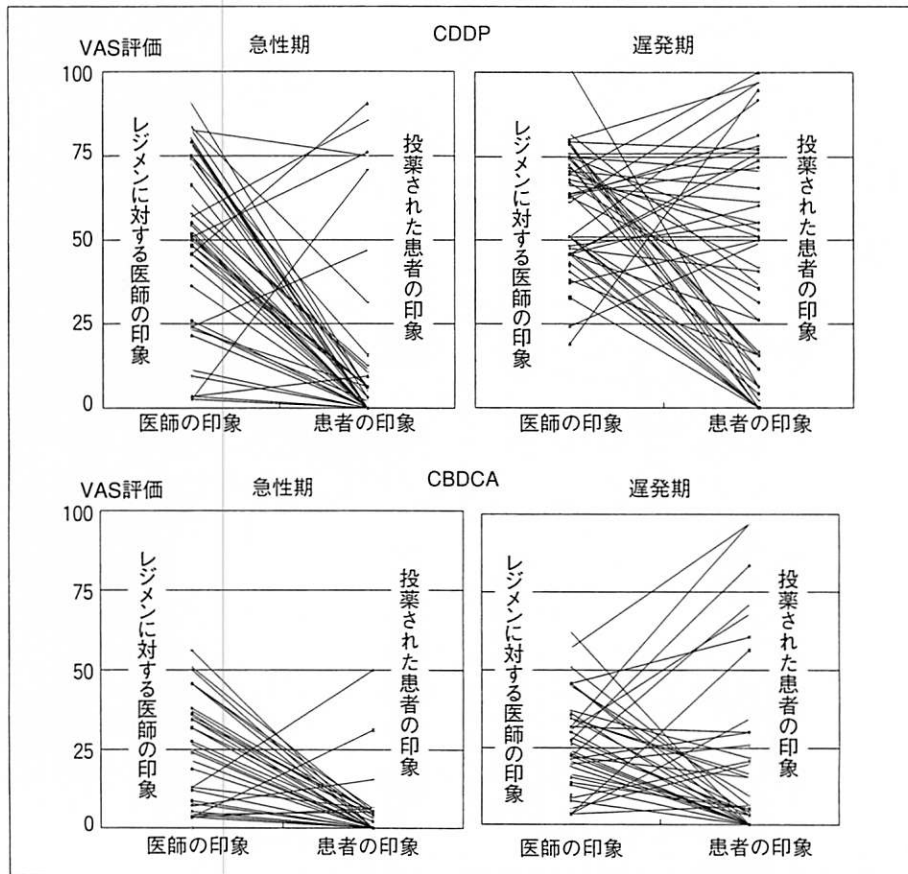


図6 シスプラチン/カルボプラチンレジメン時の医師と患者の認識の相違

上で参考となる。

現在、新潟肺癌治療研究会において本調査をヒストリカルコントロールとした高度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に起因する急性及び遅発性の消化器症状に対するパロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンの三剤併用療法の有効性と安全性を検討する臨床第Ⅱ相試験を実施中である。

また、中等度催吐性抗悪性腫瘍薬投与に起因する急性及び遅発性の消化器症状に対して、パロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンの三剤併用療法と、従来の二剤併用療法とを比較した臨床第Ⅱ相試験を実施中である。

結 語

制吐薬適正使用ガイドラインでも示されている通り、化学療法に起因する悪心・嘔吐は予防が何よりも重要である。今回調査をした結果、化学療法による悪心・嘔吐に悩まされている患者の実態を把握することが極めて重要であることを改めて認識することができた。また、化学療法による悪心・嘔吐の制御には、さらに改善の余地があることを確認することができた。我々は、上記のような新規制吐薬の評価を通じて、患者がより安心して化学療法を受けられる環境を今後さらに整え

ていくことが大切であると考える。

深 謝：

本調査の実施にご協力賜りました新潟肺癌治療研究会の先生方に深く感謝いたします。(順不同、敬称略)

河野恵美子、富士盛文夫、鈴木信明、島岡雄一、岡島正明、石田卓士、清水 崇、林 正周、伊藤 竜、中嶋治彦、金丸 優、塚田弘樹、張仁美、田中雅人、梶原大季、星野芳史、樋浦 徹、林 芳樹、近藤利恵、村山直也、伊藤和彦

文 献

- 1) Sun C C et al : Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy : insights from experienced patients with ovarian cancer. Support Care Cancer 13 (4) : 219-227 (2005)
- 2) Grunberg S M et al : Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. Cancer 100 (10) : 2261-2268 (2004)
- 3) 一般社団法人 日本癌治療学会編 : 制吐薬適正使用ガイドライン第1版, 金原出版株式会社, 東京 (2010)
- 4) Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al : Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting : results of the Perugia consensus conference. Annals of Oncology 21 (5) 232-243 (2010)