

シスプラチンによる遅発性悪心・嘔吐に対する薬物療法の検討：システマティック・レビュー

久保田 豊,^{a,c} 三原 潔,^{a,d} 石井文由,^a 大野恵子,^a
緒方宏泰,^{*,a} 牧村瑞恵,^b 菊池憲和,^b 北野妙子^{b,e}

**Effectiveness of Anti-emetics for the Prophylaxis of Cisplatin-Induced Delayed Emesis
: A Systematic Review**

Yutaka KUBOTA,^{a,c} Kiyoshi MIHARA,^{a,d} Fumiyoshi ISHII,^a Keiko OHNO,^a
Hiroyasu OGATA,^{*,a} Mizue MAKIMURA,^b Norikazu KIKUCHI,^b and Taeko KITANO^{b,e}
Course of Clinical Pharmacy, Graduate School, Meiji Pharmaceutical University,^a 2-522-1 Noshio, Kiyose City,
Tokyo 204-8588, Japan, Department of Pharmacy, Nihon University Itabashi Hospital,^b 30-1 Ohayaguchi
Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan, Department of Pharmacy, Saku Central Hospital,^c
197 Usuda, Usuda-machi, Minamisaku-gun, Nagano 384-0301, Japan, Department of Pharmacy,
School of Medicine, Keio University,^d 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582,
Japan, and Department of Pharmacy, Isseikai Kimura Hospital,^e 2-3-7 Machiya,
Arakawa-ku, Tokyo 116-0001, Japan

(Received August 5, 2003; Accepted October 26, 2003; Published online November 4, 2003)

We performed a systematic review of the effectiveness of anti-emetics for prophylaxis of cisplatin-induced delayed emesis using meta-analysis. We selected 12 reports of randomized controlled trials from MEDLINE (1966–2003. 4) and The Cochrane Library Issue 1, 2003. Nine of these reports were evaluated as high quality and the others as low quality according to the evaluation criteria of Jadad *et al.*, and only the high-quality reports were subjected to meta-analysis. The statistical results obtained from all 12 reports were also compared with those obtained from the 9 reports of high quality. Corticosteroids significantly reduced the occurrence of delayed emesis. Metoclopramide tended to reduce the occurrence of delayed emesis, although not to a significant extent. In contrast, 5-HT₃ receptor antagonists did not show a significant prophylactic effect on delayed emesis. Combination treatments using corticosteroids with metoclopramide or 5-HT₃ receptor antagonists did not show significant additional benefits over corticosteroids alone. In conclusion, treatment with corticosteroids without additional metoclopramide or 5-HT₃ receptor antagonists appears to be preferable for the prevention of delayed emesis induced by cisplatin.

Key words—delayed emesis; cisplatin; systematic review; anti-emetics; prophylaxis

緒 言

1970年代後半に開発されたシスプラチンは現在、各領域の癌化学療法の中心的薬剤となっている。その一方でシスプラチンの催吐作用は強力であり、¹⁾患者にとって苦痛度が高く、²⁾QOLを著しく低下させ、治療継続の中止や延期を招いてきた。そのため、シスプラチンによる癌化学療法が本来期待される十分な効果を上げるためには、悪心・嘔吐の

コントロールは非常に重要な課題となっている。

シスプラチン投与に伴う悪心・嘔吐は投与後1–3時間から発現し始め、6–8時間後に第1のピークを持つ急性悪心・嘔吐 (acute emesis) と、投与後24時間以降から発現し始め、48–72時間後に第2のピークを持つ遅発性悪心・嘔吐 (delayed emesis) の2相性を有することが知られている。^{3–5)}

シスプラチンの急性悪心・嘔吐に対して、現在では5-HT₃受容体拮抗薬とコルチコステロイド (ステロイド剤) の併用により十分なコントロールが可能となっている。⁶⁾一方、遅発性悪心・嘔吐はその症状が遷延することにより、患者の栄養摂取が妨げられ、体重減少が引き起こされるとともに、精神状態の悪化をもたらし、さらに予測性悪心・嘔吐の発

^{a)} 明治薬科大学大学院臨床薬学専攻, ^{b)} 日本大学医学部附属板橋病院薬剤部, ^{c)} 現, JA 長野厚生連 佐久総合病院薬剤部, ^{d)} 現, 慶應義塾大学医学部薬剤部, ^{e)} 現, 医療法人社団一成会木村病院薬剤科
e-mail: hiroogat@my-pharm.ac.jp

現の頻度を上昇させるなど、現在臨床上的の問題となっている。

1999年9月に米国臨床腫瘍学会 American Society of Clinical Oncology (ASCO) は、癌化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐剤に関するガイドラインを発表した。そのガイドラインでは、シスプラチン投与に伴う遅発性悪心・嘔吐に対してはステロイド剤とメトクロプラミド又は5-HT₃受容体拮抗薬との併用をエビデンスレベル「I」、勧告のグレード「A」として推奨している。⁷⁾しかし、5-HT₃受容体拮抗薬の有効性については、その当時においても既に否定的な論文も多く発表されていた。^{12,13,18,20-24)} ASCOガイドラインでは、「遅発性悪心・嘔吐に対する5-HT₃受容体拮抗薬の使用に関しては矛盾した研究結果が出ている」と述べてはいるが、上記の結論を導いた理由は十分には明確にされていない。

そこで、本研究では、シスプラチン単回投与を含む癌化学療法に伴う遅発性悪心・嘔吐に対する5-HT₃受容体拮抗薬、ステロイド剤、メトクロプラミドの有効性及びそれら制吐剤の併用効果をシステムティック・レビューの方法により改めて評価することを試みた。

方 法

1. 文献検索 MEDLINE (1966年-2003年4月)、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 1, 2003) をデータベースとし、以下の検索式にて検索を行った。なお言語は制限しなかった。

- # 1 vomiting [mh]
- # 2 nausea [mh]
- # 3 emesis
- # 4 # 1 OR # 2 OR # 3
- # 5 corticosteroids
- # 6 serotonin antagonists [mh]
- # 7 azasetron
- # 8 dolasetron
- # 9 granisetron
- # 10 ondansetron
- # 11 ramosetron
- # 12 tropisetron
- # 13 betamethasone
- # 14 cortisone

- # 15 dexamethasone
- # 16 hydrocortisone
- # 17 methylprednisolone
- # 18 paramethasone
- # 19 prednisolone
- # 20 triamcinolone
- # 21 metoclopramide
- # 22 # 5 OR # 6 OR # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 OR # 13 OR # 14 OR # 15 OR # 16 OR # 17 OR # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21
- # 23 cisplatin [mh]
- # 24 # 4 AND # 22 AND # 23 (CENTRAL)
- # 25 randomized controlled trial [pt]
- # 26 clinical trial [pt]
- # 27 randomized controlled trials [mh]
- # 28 random allocation [mh]
- # 29 # 25 OR # 26 OR # 27 OR # 28
- # 30 # 24 AND # 29 (MEDLINE)

ここで、[mh] は Mesh Term, [pt] は Publication Type である。

さらに、電子データベースでの検索に加えて、検索された論文の引用文献リストを利用してハンドサーチを行った。

2. 採用基準 研究論文中、以下に示す条件を満たす論文を採用した。

〈研究デザイン〉

- ランダム化比較試験

〈対象患者〉

• シスプラチン単回投与 (投与量 50 mg/m² 以上) を含む癌化学療法を受けている。

• シスプラチンの投与日 (急性悪心・嘔吐が発現する日) には遅発性悪心・嘔吐に対する介入の違いに関係なく、全ての患者に同じ制吐剤が投与されている。ただし、その制吐剤の種類は問わない。

〈介入〉

• 5-HT₃受容体拮抗薬、ステロイド剤、メトクロプラミド

• 単独投与対プラセボ投与、単独投与対単独投与薬剤を核とした併用投与、併用投与対併用投与

• 非投与をコントロールとしている研究は除外 (アウトカムとその定義)

• 嘔吐完全抑制: 評価期間中に1回も嘔吐が観察されない

• 悪心完全抑制：評価期間中に1回も悪心が観察されない

〈アウトカムの評価期間〉

• 遅発性悪心・嘔吐に対する制吐剤の投与が開始されてから3日間以上

3. データ収集 解析対象論文からのデータ収集は、“Methods”の項と“Results”の項で別々のフォームを用意し、同一人物が時間をおいて行った。データ収集した項目は、ランダム化の方法、ランダム化の時期、マスキングの有無、研究対象患者の患者背景、脱落者、シスプラチンの投与量、急性悪心・嘔吐及び遅発性悪心・嘔吐に対する制吐剤の種類、投与量、投与回数、投与経路、急性悪心・嘔吐の抑制率、遅発性悪心・嘔吐の評価期間、評価期間中の嘔吐完全抑制率及び悪心完全抑制率、副作用である。なお、癌化学療法が複数回に渡る場合には初回のデータを収集した。

4. 研究の質の評価 解析対象論文の研究の質は下記に示すJadadのスコアリングシステム⁸⁾を用いて評価した。

〈Jadadのスコアリングシステム〉

- i. 試験はランダム化と記載されている。
(はい：1, いいえ：0)
- ii. ランダム化の方法が記載されており、適切である。
(はい：1, いいえ：-1)
- iii. 試験は二重マスクと記載されている。
(はい：1, いいえ：0)
- iv. マスキングの方法が記載されており、適切である。
(はい：1, いいえ：-1)
- v. 試験中止及び脱落例についての記載がある。
(はい：1, いいえ：0)

最高スコアを5点として、3点以上を質の高い研究、2点以下を質の低い研究とした。

5. 統計解析 解析対象論文のうち、質の高い研究と評価した論文を対象に、収集したデータからそれぞれの介入群の評価対象患者数と遅発性悪心・嘔吐の評価期間中のいずれかの日で少なくとも1回の嘔吐、悪心が観察された患者数を算出し、研究ごとに嘔吐発現、悪心発現についてのオッズ比(Odds Ratio：OR)とその95%信頼区間(Confidence Interval：CI)を求めた。同一評価項目で研究が複数あった場合には、メタアナリシスの方法を用いて併合した。併合するにあたり、まず、有意水

準を10%としたQ検定により研究間の結果の不均一性を検定した。不均一性が認められなかった場合には、解析モデルとしてRandom effects model (DerSimonian-Laird法)⁹⁾を用いて要約ORとその95%CIを算出し、シスプラチン単回投与を含む癌化学療法に伴う遅発性悪心・嘔吐における各制吐剤の有効性を統計学的に評価した。なお、不均一性が認められた場合には、その理由について検討を行った。

6. 感受性分析 本研究の解析結果を、Fixed effects model (Mantel-Haenszel法)で解析した結果及び質の低い研究と評価された論文を含めて解析した結果と比較し、解析の結論が受ける影響を評価した。

7. 副作用の検討 解析により制吐効果が得られると評価された薬剤について、論文中に副作用が報告されていたれば、それについても検討を加えることにした。

結 果

1. 検索結果 検索された論文983報のうち採用基準を満たした論文は17報であった。¹⁰⁻²⁶⁾同一研究を複数の雑誌に報告しているものがあったため、重複した論文は除外し、12報を解析対象論文とした。^{10-14,16,18-20,23,25,26)}8報^{10-14,16,20,23)}は2群間の比較、4報^{18,19,25,26)}は3群間の比較であった。単剤とプラセボを比較したものが5報、^{18,20,23,25,26)}制吐剤単独と併用を比較したものが8報、^{10-13,16,18,19,26)}2剤併用同士を比較したものが2報^{14,19)}であった。採用基準を満たした17報以外の論文のうち7報²⁷⁻³³⁾(重複した論文を除外すると5報)は研究デザイン、患者及び介入は採用基準と合致していたが、アウトカムが、評価期間を通しての完全抑制率ではなく、評価期間の1日ごとの完全抑制率^{27,30-33)}や、その1日1日の完全抑制率を平均した平均完全抑制率²⁷⁾で記載されていた。また、急性悪心・嘔吐も含めての完全抑制率^{28,29)}で記載されている論文もあった。それ以外は明らかに本研究の目的とは無関係な論文であった。

2. 解析対象論文の内容 本研究において解析対象とした論文の要約をTable 1に示した。遅発性悪心・嘔吐の評価期間は平均4.3日(3-7日)であった。解析対象論文のうち、シスプラチンを初め

Table 1. Characteristics of Included Studies

Trial	Ref.	Masking	Chemotherapy (CDDP) naive	Age	Cisplatin dose	Prophylaxis of acute emesis (day1)	Group A		Group B		Group C		Observation	Quality score
							CP (V)	CP (N)	CP (V)	CP (N)	CP (V)	CP (N)		
Tauleade H. et al.	[10]	unmasked	Yes	20-74years	80 or 80mg/m ²	Granisetron 3mg iv+Dexamethasone 32mg iv in four separate doses(8mg each)	Dexamethasone 8mg iv bid (day2-4)	Ondansetron 8mg po+ Dexamethasone 8mg iv bid (day2-4)	75% (53/71)	55% (39/71)	55% (39/71)	30days	2	
The Italian Multicenter Study Group	[11]	double	Yes	≥19years	50-120mg/m ²	Granisetron 3mg iv+Dexamethasone 20mg iv	Granisetron 3mg im+Placabo 8mg im bid (day2-4)	Granisetron 3mg im+ Dexamethasone 4mg im bid (day4)	83% (220/265)	69% (182/265)	69% (182/265)	30days	4	
Sorhe B.G. et al.	[12]	double	Yes	22-86years	50-100mg/m ² or CBDCA	Tropisetron 5mg iv+Dexamethasone 20mg iv	Dexamethasone 3mg po bid +Placabo po (day2-6)	Tropisetron 5mg po+ Dexamethasone 3mg po bid (day2-8)	77% (109/141)	41% (59/141)	41% (59/141)	50days	4	
Goedhale L. et al.	[13]	double	Yes	19-60years	≥60mg/m ²	Granisetron 3mg iv+Dexamethasone 10mg iv	Dexamethasone 8mg po bid +Placabo po bid (day2-7)	Granisetron 1mg po bid+ Dexamethasone 8mg po bid (day2-7)	57% (178/311)	40% (124/311)	40% (124/311)	60days	4	
The Italian Group for Antineoplastic Research	[14]	double	Yes	21-92years	≥50mg/m ²	Ondansetron 8mg iv+Dexamethasone 20mg iv	Ondansetron 8mg po every 12hours+Dexamethasone 8mg im bid (day2-3)	Metoclopramide 20mg po every 8hours+Dexamethasone 8mg im bid (day2-3)	80% (98/180)	54% (86/180)	54% (86/180)	30days	5	
Griffith C. et al.	[16]	double	Yes	≥15years	>50mg/m ²	Ondansetron 8mg iv+Dexamethasone 20mg iv	Ondansetron 8mg po bid+ Placabo po bid (day2-5)	Ondansetron 8mg po bid+ Dexamethasone 4mg po bid (day4-5)	63% (74/117)	42% (48/117)	42% (48/117)	40days	4	
Ober T. et al.	[18]	double	Yes	23-84years	≥70mg/m ²	Ondansetron 8mg iv+Dexamethasone 20mg iv	Placabo po bid (day2-9)	Ondansetron 8mg po bid (day2-9)	47% (88/208)	29% (61/208)	29% (61/208)	50days	5	
Gabbia V. et al.	[19]	unmasked	Yes	38-76years	≥80mg/m ²	Granisetron 3mg iv	Granisetron 1mg po bid (day2-5)	Granisetron 1mg po+ Metoclopramide 125mg im (day2-5)	47% (40/85)	28% (22/85)	28% (22/85)	40days	2	
Nishikawa H. et al.	[20]	double	No	21-76years	≥50mg/m ²	Tropisetron 5mg po	Placabo po (day2-5)	Tropisetron 5mg po (day2-5)	46% (31/67)	15% (10/67)	15% (10/67)	40days	5	
Gandara D.R. et al.	[23]	double	unclear	41-81years	≥100mg/m ²	Ondansetron 0.15mg/kg iv every 4hours for three doses or Metoclopramide 2mg/kg iv every 2hours for three doses then every 3 hours for three additional doses	Placabo po bid (day2-5)	Ondansetron 16mg po tid (day2-5)	35% (9/16)	—	—	40days	4	
Rolla F. et al.	[25]	single	No	unclear	≥50mg/m ²	Metoclopramide 1mg/kg iv qid+ Methylprednisolone 250mg iv bid or Metoclopramide 3mg/kg iv bid+ Dexamethasone 20mg iv+Diphenhydramine 50mg iv	Placabo po (day2-7)	Dexamethasone 1mg (two tablets) po qid (day2-7)	65% (17/26)	69% (19/26)	69% (20/29)	70days	2	
Kita M.G. et al.	[26]	double	Yes	38-73years	120mg/m ²	Metoclopramide 3mg/kg iv bid+ Dexamethasone 20mg iv+Lorazepam 1.5mg/m ² iv	Placabo po bid+Placabo po qid (day2-3) Placabo po bid+Placabo po qid (day4-5)	Dexamethasone 8mg po bid +Placabo po qid (day2-3) Metoclopramide 0.5mg/kg po bid (day4-5)	12% (3/28)	—	52% (16/31)	40days	5	

iv, intravenous, im, intramuscular, po, by mouth, bid, twice daily, tid, three times a day, qid, four times a day, CBDCA, carboplatin, CP(V), Complete protection from vomiting (Number of patients with CP(V)/number of patients evaluated), CP(N), Complete protection from nausea (Number of patients with CP(N)/number of patients evaluated)

て投与する患者を対象とした論文は9報^{10-14,16,18,19,26)}で、2報^{20,25)}はそれ以外の患者も対象にしており、1報²³⁾にはそれに関する記載がなかった。また、急性悪心・嘔吐の完全抑制率について統計学的有意差が認められた論文は1報、¹¹⁾認められなかった論文は4報^{10,14,20,26)}であった。その他6報の論文は“similar”,^{12,13)} “well balance”,²⁵⁾ “no difference”,¹⁶⁾ “imbalance”¹⁸⁾と表現されていたり、“急性悪心・嘔吐のコントロール状況に応じてランダム割り付けを行った”¹⁹⁾と、方法的には急性悪心・嘔吐の発現が遅発性悪心・嘔吐に影響しないことを示すような表現がされていた。何も記載がない論文は1報²³⁾であった。

3. 研究の質の評価 Jadadのスコアリングシステムによる評価点は、Table 1に示した通りであり、解析対象論文12報のうち、9報^{11-14,16,18,20,23,26)}を研究の質の高い論文、3報^{10,19,25)}を質の低い論文と評価した。研究の質が低いと評価した論文のうち、2報^{10,19)}は非マスク試験、1報²⁵⁾は一重マスク試験であった。また、適切な方法でランダム化され、その旨が記載されていた論文は4報^{14,18,20,26)}のみであった。脱落者の人数やその理由については全ての論文において記載されていた。

4. 不均一性の検定 本研究で行った解析のうち、5-HT₃受容体拮抗薬とステロイド剤の併用対

5-HT₃受容体拮抗薬単独における嘔吐発現に対する3つの研究の結果に統計学的不均一性が認められた($\chi^2=5.89$, $df=2$, $p=0.061$)。それ以外の評価項目においては各研究間の結果に統計学的不均一性は認められなかった。

5. メタアナリシス

5-1. 制吐剤単独とプラセボの比較 5-HT₃受容体拮抗薬(オンダンセトロン, トロピセトロン)とプラセボを比較検討した論文は3報あり、Fig. 1に示すように、嘔吐発現、悪心発現に対する効果に有意差は認められず(嘔吐発現: OR, 0.77; 95% CI, 0.54-1.10, 悪心発現: OR, 1.06; 95% CI, 0.64-1.73)。5-HT₃受容体拮抗薬の有用性は示されなかった。それに対してステロイド剤(デキサメタゾン)とプラセボを比較検討した論文は1報のみであり、Fig. 2に示すように対象患者数は少ないものの嘔吐発現を減少させた(嘔吐発現: OR, 0.24; 95% CI, 0.06-0.96)。悪心発現についてはデータを得ることができなかった。メトクロプラミドについては嘔吐発現、悪心発現ともにデータを得ることができなかった。

5-2. 制吐剤の単独と併用の比較 ステロイド剤(デキサメタゾン)に5-HT₃受容体拮抗薬(グラニセトロン, トロピセトロン)を併用することによりステロイド剤単独投与を上回る制吐効果が得ら

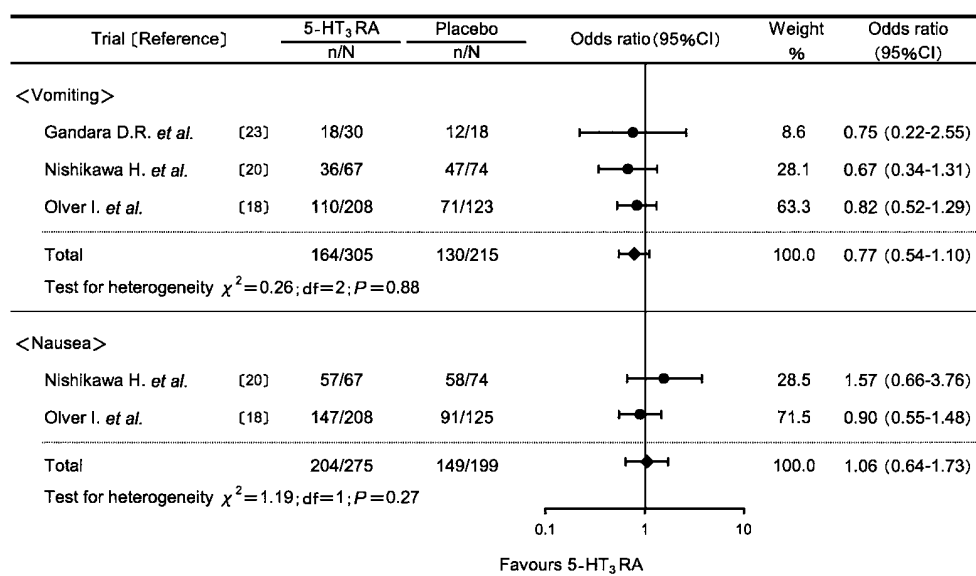


Fig. 1. Meta-Analysis on the Effectiveness of 5-HT₃ Receptor Antagonists to Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Based on Randomized Controlled Trials

5-HT₃ RA: 5-HT₃ receptor antagonists, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

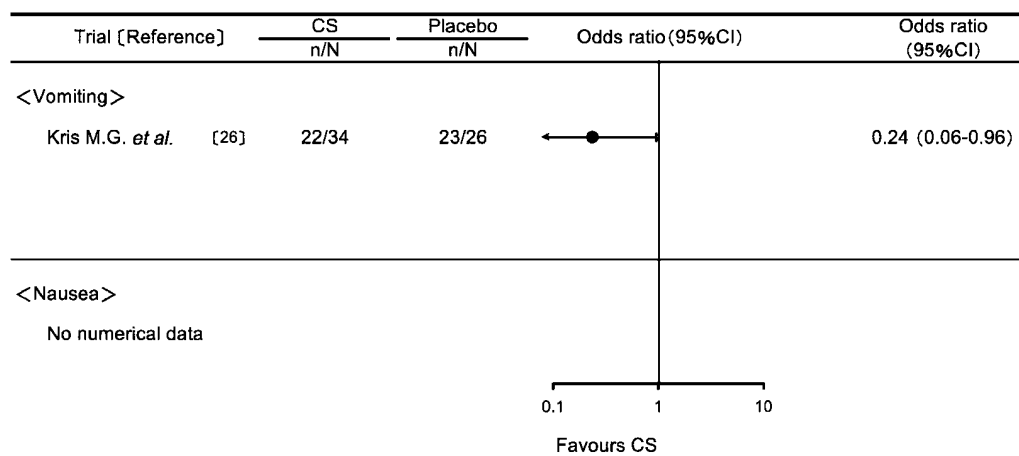


Fig. 2. Effectiveness of Corticosteroids to Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Based on Randomized Controlled Trial
CS: Corticosteroids, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

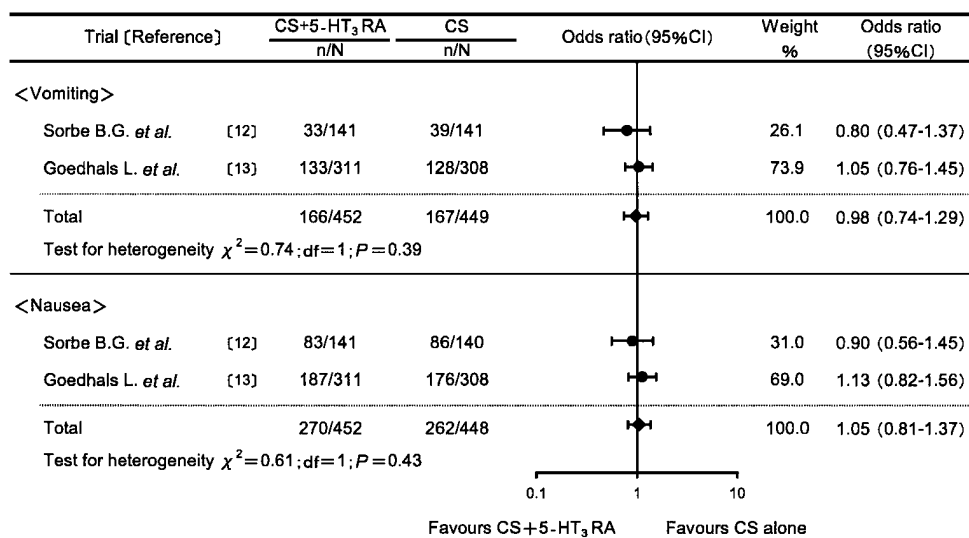


Fig. 3. Meta-Analysis on the Effectiveness of Corticosteroids with 5-HT₃ Receptor Antagonists to Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Compared with Corticosteroids Alone Based on Randomized Controlled Trials

CS: Corticosteroids, 5-HT₃ RA: 5-HT₃ receptor antagonists, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

れるかを検討した論文は2報しかなく、Fig. 3に示すように有意差は認められず（嘔吐発現：OR, 0.98；95%CI, 0.74-1.29，悪心発現：OR, 1.05；95%CI, 0.81-1.37），ステロイド剤に5-HT₃受容体拮抗薬を併用する有用性は示されなかった。一方，ステロイド剤（デキサメタゾン）とメトクロプラミドの併用投与とステロイド剤単独投与を比較した論文1報のみで対象患者数も少なかったため，Fig. 4に示すように95%信頼区間が広くなり，メトクロプラミドの併用による制吐効果は不明瞭であった（嘔吐発現：OR, 0.51；95%CI, 0.19-1.38）。

5-HT₃受容体拮抗薬はプラセボとの比較において制吐効果が示されなかったが，5-HT₃受容体拮抗薬（オンダンセトロン，グラニセトロン）単独投与とステロイド剤（デキサメタゾン）併用投与を比較検討した論文は3報あり，それらを併合するとFig. 5に示すように併用群で嘔吐発現，悪心発現ともに有意に減少した（嘔吐発現：OR, 0.51；95%CI, 0.31-0.81，悪心発現：OR, 0.58；95%CI, 0.40-0.85）。

5-3. ステロイド剤を核とした2剤併用の比較
ステロイド剤（デキサメタゾン）に5-HT₃受容体拮抗薬（オンダンセトロン）を併用した場合とメ

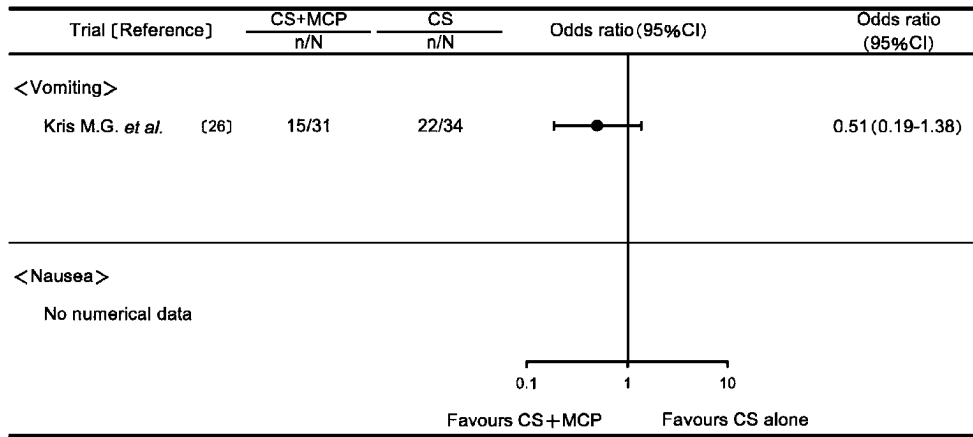


Fig. 4. Effectiveness of Corticosteroids with Metoclopramide to Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Compared with Corticosteroids Alone Based on Randomized Controlled Trial
 CS: Corticosteroids, MCP: Metoclopramide, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

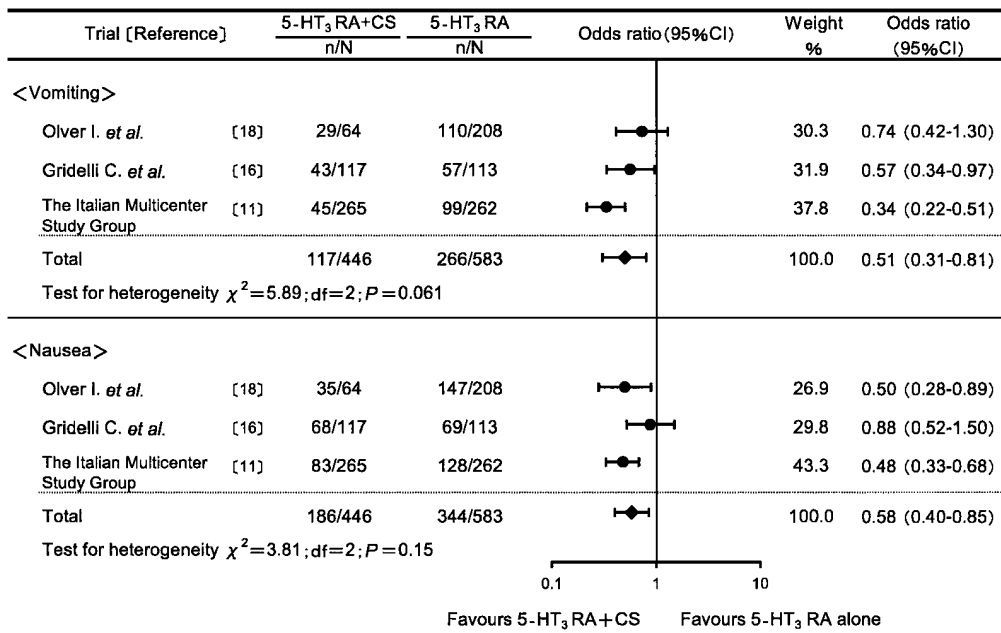


Fig. 5. Meta-Analysis on the Effectiveness of Corticosteroids with 5-HT₃ Receptor Antagonists to Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Compared with 5-HT₃ Receptor Antagonists Alone Based on Randomized Controlled Trials
 5-HT₃ RA: 5-HT₃ receptor antagonists, CS: Corticosteroids, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

トクロプラミドを併用した場合を比較検討した論文は1報であり、Fig. 6に示すように嘔吐発現、悪心発現ともに有意差は認められなかった（嘔吐発現：OR, 0.92；95%CI, 0.59-1.44, 悪心発現：OR, 1.50；95%CI, 0.96-2.33）。

6. 感受性分析 感受性分析の結果をTable 2に示す。メタアナリシスの結果は解析モデルに影響されなかった。一方、質の低い研究と評価した論文を含め解析を行った場合、メタアナリシスにおける

結果は大きく異なることはなかったが、有意性の判定において一部相違が認められた。ステロイド剤（デキサメタゾン）はプラセボとの比較において、質の低い研究の結果を加えることによって統計上は有意とはならなかったが、嘔吐発現を減少させる傾向が見られた。また、悪心発現は、質の高い研究では該当した研究がなく解析できなかったが、質の低い研究1報では有意に減少させる結果を示した（嘔吐発現：OR, 0.45；95%CI, 0.16-1.25, 悪心発現：

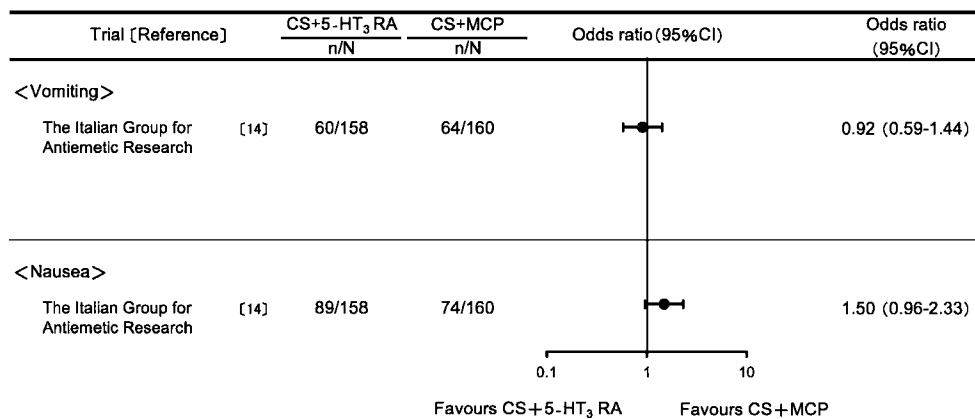


Fig. 6. Comparison of Effectiveness between Corticosteroids with 5-HT₃ Receptor Antagonists and Corticosteroids with Metoclopramide on Cisplatin-Induced Delayed Nausea and Vomiting Based on Randomized Controlled Trial

CS: Corticosteroids, 5-HT₃ RA: 5-HT₃ receptor antagonists, MCP: Metoclopramide, n/N: Number of patients with vomiting or nausea/number of patients evaluated.

Table 2. Results of Sensitive Analyses

Comparison / Outcome	Random effects model		Fixed effects model		High + Low quality studies	
	Odds ratio (95%CI)	No. of Studies	Odds ratio (95%CI)	No. of Studies	Odds ratio (95%CI)	No. of Studies
5-HT₃ RA vs PLC						
Vomiting	0.77 (0.54-1.10)	3	0.77 (0.54-1.10)	3	0.77 (0.54-1.10)	3
Nausea	1.06 (0.64-1.73)	2	1.03 (0.67-1.58)	2	1.06 (0.64-1.73)	2
CS vs PLC						
Vomiting	0.24 (0.06-0.96)	1	0.24 (0.06-0.96)	1	0.45 (0.16-1.25)	2
Nausea	No numerical data		No numerical data		0.16 (0.05-0.52)	1
MCP vs PLC						
Vomiting	No numerical data		No numerical data		0.59 (0.20-1.71)	1
Nausea	No numerical data		No numerical data		0.34 (0.11-1.01)	1
CS+5-HT₃ RA vs CS						
Vomiting	0.98 (0.74-1.29)	2	0.98 (0.74-1.29)	2	0.98 (0.76-1.27)	3
Nausea	1.05 (0.81-1.37)	2	1.05 (0.81-1.37)	2	1.04 (0.81-1.33)	3
CS+MCP vs CS						
Vomiting	0.51 (0.19-1.38)	1	0.51 (0.19-1.38)	1	0.51 (0.19-1.38)	1
Nausea	No numerical data		No numerical data		No numerical data	
5-HT₃ RA+CS vs 5-HT₃ RA						
Vomiting	0.51 (0.31-0.81)	3	0.47 (0.36-0.62)	3	0.51 (0.36-0.74)	4
Nausea	0.58 (0.40-0.85)	3	0.56 (0.43-0.73)	3	0.61 (0.44-0.84)	4
CS+5-HT₃ RA vs CS+MCP						
Vomiting	0.92 (0.59-1.44)	1	0.92 (0.59-1.44)	1	1.05 (0.73-1.50)	2
Nausea	1.50 (0.96-2.33)	1	1.50 (0.96-2.33)	1	1.05 (0.47-2.32)	2

5-HT₃ RA : 5-HT₃ receptor antagonists, CS : Corticosteroids, MCP : Metoclopramide, PLC : Placebo

OR, 0.16 ; 95 % CI, 0.05–0.52). メトクロプラミドとプラセボとの比較検討に関しては、質の高い研究では該当した研究がなく解析できなかったが、質の低い研究 1 報では嘔吐発現、悪心発現の両者を減少させる傾向を示したが、有意差は認められなかった (嘔吐発現 : OR, 0.59 ; 95 % CI, 0.20–1.71, 悪心発現 : OR, 0.34 ; 95 % CI, 0.11–1.01).

7. 副作用 解析により制吐効果が示されたステロイド剤について副作用の検討を行った。Roila F.らはプラセボ、デキサメタゾン、メトクロプラミドを比較しており、3群の副作用は軽度で類似していたが、デキサメタゾン投与群においては心窩部痛が有意に発現した ($p < 0.006$) と報告している。また、詳細な副作用とその頻度については触れてな

いが、副作用によって制吐療法が中止された患者数は実薬群とプラセボ群で違いがなかったと記載している。²⁵⁾ Kris M. G. らはプラセボ、デキサメタゾン、デキサメタゾンとメトクロプラミドの併用を比較しており、観察された副作用はすべて軽度で自制内であり、研究から脱落した患者はいなかったと報告している。観察期間を通して3群の副作用の発現に有意差は認められなかった(吃逆： $p=0.41$ ，下痢： $p=0.15$ ，胸やけ： $p=0.15$ ，不穏： $p=0.15$ ，眠気： $p=0.12$ ，不眠： $p=0.71$ ，急性ジストニア反応： $p=0.38$)。²⁶⁾

考 察

本研究の解析において、ステロイド剤はプラセボとの比較で有意な制吐効果を示した。一方、5-HT₃受容体拮抗薬単独における有用性は統計学的には示されなかった。また、5-HT₃受容体拮抗薬とステロイド剤の併用と5-HT₃受容体拮抗薬単独の比較では、併用において有意に制吐効果が優れていることが認められた。先のステロイド剤とプラセボとの比較における結果と併せて考えると、ステロイド剤の制吐効果によるものと推定された。なお、5-HT₃受容体拮抗薬とステロイド剤の併用対5-HT₃受容体拮抗薬単独における嘔吐発現については、Fig. 5に示したように併合する3つの研究の結果に統計学的不均一性が認められた。一般に急性悪心・嘔吐の完全抑制率が高いほどそれ以降の悪心・嘔吐発現率が低くなることが認められている。^{25,34)} The Italian Multicenter Study Groupの研究では、急性悪心・嘔吐の完全抑制率がグラニセトロンとデキサメタゾンの併用群で87.5%であったのに対し、グラニセトロン単独群では77.9%と統計学的有意差がみられた($p<0.01$)。¹¹⁾ 急性悪心・嘔吐の完全抑制率が併用群を有利にさせた可能性はあるが、悪心発現については統計学的不均一性が認められなかった。この研究を除外すると、併用群では除外前と変わらず嘔吐発現を有意に減少させ、悪心発現は有意ではないものの減少させる傾向にあった(嘔吐発現：OR, 0.64; 95% CI, 0.44–0.95, 悪心発現：OR, 0.67; 95% CI, 0.39–1.18)。また、ステロイド剤と併用すべき薬剤の検討においても5-HT₃受容体拮抗薬を積極的に併用することの有用性は認められず、5-HT₃受容体拮抗薬は他剤と比較して非常に高価で

あり、遅発性悪心・嘔吐に対して漫然と投与すべき薬剤ではないと考えられた。メトクロプラミド単独投与あるいはステロイド剤にメトクロプラミドを併用することの有用性は不明瞭であったが、ステロイド剤に5-HT₃受容体拮抗薬を併用した場合とメトクロプラミドを併用した場合で、両者の間に制吐効果において有意差は認められなかったことから、ステロイド剤にメトクロプラミドを併用してもステロイド剤単独を大きく上回る制吐効果は得られないと推定された。

以上の検討結果はASCOガイドラインとは相異なるものであった。ASCOガイドラインにおいて示されている参考文献において、シスプラチンによる遅発性悪心・嘔吐に関する論文は動物実験も含めて24報であった。そのうちガイドラインの根拠となっている論文は13報である。そのうち5報^{14,19,23,25,26)}は本研究において解析対象とした論文、2報^{29,31)}はアウトカムの記載のみが採用基準と異なっていたために本研究の解析対象としなかった論文であった。それ以外の6報は、急性悪心・嘔吐の研究で遅発性悪心・嘔吐について言及している、遅発性悪心・嘔吐についてのみを評価することができる研究デザインではない、ジフェンヒドラミンの有無でメトクロプラミドのmaximum tolerated doseを決定することが目的の研究である、あるいは比較試験でないという理由で本研究では解析対象とならなかった論文であった。本研究ではさらに加えて7報のランダム化比較試験の論文を解析対象とした。そのうちの3報^{10–12)}はASCOガイドラインの作成時に行われた論文検索(1998年7月)以降に公表された論文であった。また、ASCOガイドラインではこれら論文による検討に加え、さらに専門家の臨床判断も加えられている旨の記載がある。従って、我々の解析結果がASCOガイドラインの結論と相違する理由としては、解析対象とした論文が異なること、論文に基づき、嘔吐完全抑制、悪心完全抑制をアウトカムとして評価したことが考えられる。

また、遅発性悪心・嘔吐に対して投与されたステロイド剤の副作用発現に関しても検討したが、ステロイド剤投与は、臨床上特に問題となる副作用を生じさせてはいないと考えられた。

以上の検討結果から、シスプラチンによる癌化学療法に伴う遅発性悪心・嘔吐に対しては、現時点で

は、嘔吐・悪心の完全抑制率及び安全性の観点からステロイド剤単独が、5-HT₃受容体拮抗薬、メトクロプラミドの単独投与及びステロイド剤を含めこれら薬剤の併用投与に比べ統計学的には優れていると考えられた。

REFERENCES

- 1) Hesketh P. J., Kris M. G., Grunberg S. M., Beck T., Hainsworth J. D., Harker G., Aapro M. S., Gandara D., Lindley C. M., *J. Clin. Oncol.*, **15**, 103–109 (1997).
- 2) Coates A., Abraham S., Kaye S. B., Sowerbutts T., Frewin C., Fox R. M., Tattersall M. H. N., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **19**, 203–208 (1983).
- 3) Kris M. G., Gralla R. J., Clark R. A., Tyson L. B., O'Connell J. P., Wertheim M. S., Kelsen D. P., *J. Clin. Oncol.*, **3**, 1379–1384 (1985).
- 4) Hesketh P. J., *Oncology*, **53**, S73–S77 (1996).
- 5) Martin M., *Oncology*, **53**, S26–S31 (1996).
- 6) Jantunen I. T., Kataja V. V., Muhonen T. T., *Eur. J. Cancer*, **33**, 66–74 (1997).
- 7) Gralla R. J., Osoba D., Kris M. G., Kirkbride P., Hesketh P. J., Chinnery L. W., Clark-Snow R., Gill D. P., Groshen S., Grunberg S., Koeller J. M., Morrow G. R., Perez E. A., Silber J. H., Pfister D. G., *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971–2994 (1999).
- 8) Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D. J. M., Gavaghan D. J., McQuay H. J., *Controlled Clin. Trials*, **17**, 1–12 (1996).
- 9) Fleiss J. L., *Stat. Methods Med. Res.*, **2**, 121–145 (1993).
- 10) Tsukada H., Hirose T., Yokoyama A., Kurita Y., *Eur. J. Cancer*, **37**, 2398–2404 (2001).
- 11) The Italian Multicenter Study Group, *Anticancer Drugs*, **10**, 465–470 (1999).
- 12) Sorbe B. G., Berglind A. M., Andersson H., Boman K., Hogberg T., Hallgren M., Schmidt M., *Cancer*, **83**, 1022–1032 (1998).
- 13) Goedhals L., Heron J. F., Kleisbauer J. P., Pagani O., Sessa C., *Ann. Oncol.*, **9**, 661–666 (1998).
- 14) The Italian Group for Antiemetic Research, *J. Clin. Oncol.*, **15**, 124–130 (1997).
- 15) Roila F., De Angelis V., Contu A., Scagliotti G., Tateo S., Massidda B., Picece V., Cortesi E., Ricci S., Montinari F., Ciccarese G., Tonato M., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **15**, 528 (1996).
- 16) Gridelli C., Ianniello G. P., Ambrosini G., Mustacchi G., Pedicini T., Farris A., Iacobelli S., Rossi G., Moretti G., Angelini F., De L. M., Di C., Bonsignori M., Sabbatini R., Catalano G., Rossi A., Olivieri A., Fina P., Bianco A. R., *Int. J. Clin. Oncol.*, **10**, 395–400 (1997).
- 17) Gridelli C., Ianniello G. P., Ambrosini G., Mustacchi G., Pedicini T., Farris A., Iacobelli S., Rossi G., Boni C., D'Aprile M., De Lena M., Di Carlo A., Bonsignori M., Silingardi V., Catalano G., Mosconi M., Olivieri A., Bianco A. R., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **15**, 545 (1996).
- 18) Olver I., Paska W., Depierre A., Seitz J. F., Stewart D. J., Goedhals L., McQuade B., McRae J., Wilkinson J. R., *Ann. Oncol.*, **7**, 945–952 (1996).
- 19) Gebbia V., Testa A., Valenza R., Cannata G., Tirrito M. L., Gebbia N., *Cancer*, **76**, 1821–1828 (1995).
- 20) Nishikawa H., Yakushiji M., Yoneda S., Matsuda T., Noda K., Yamakido M., *Biotherapy*, **9**, 1131–1149 (1995).
- 21) Gandara D. R., Harvey W. H., Monaghan G. G., Perez E. A., Hesketh P. J., *Eur. J. Cancer*, **29**, S35–S38 (1993).
- 22) Gandara D. R., Harvey W. H., Monaghan G. G., Perez E. A., Stokes C., Bryson J. C., Finn A. L., Hesketh P. J., *Semin. Oncol.*, **19**, S67–S71 (1992).
- 23) Gandara D. R., *Eur. J. Cancer*, **27**, S9–S11 (1991).
- 24) Gandara D. R., Harvey W. H., Monaghan G. G., Bryson J. C., Finn A. L., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **9**, 328 (1990).
- 25) Roila F., Boschetti E., Tonato M., Basurto C., Bracarda S., Picciafuoco M., Patoia L., Santi E., Penza O., Ballatori E., De Favero A., *Am. J. Clin. Oncol.*, **14**, 238–242 (1991).
- 26) Kris M. G., Gralla R. J., Tyson L. B., Clark R. A., Cirrincione C., Groshen S., *J. Clin. Oncol.*, **7**, 108–114 (1989).
- 27) Chiersilpa A., Ngow J., *J. Med. Assoc. Thai.*, **82**, 915–921 (1999).

- 28) Latreille J., Pater J., Johnston D., Laberge F., Stewart D., Rusthoven J., Hoskins P., Findlay B., McMurtrie E., Yelle L., Williams C., Walde D., Ernst S., Dhaliwal H., Warr D., Shepherd F., Mee D., Nishimura L., Osoba D., Zee B., *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1174–1178 (1998).
- 29) Johnston D., Latreille J., Laberge F., Stewart D., Rusthoven J., Findlay B., Ernst S., Williams C. K. O., Hoskins P., Yelle L., McMurtrie E., Dhaliwal H., Nishimura L., Pater J., Zee B., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **14**, 529 (1995).
- 30) Ossi M., Anderson E., Freeman A., *Oncology*, **53**, S78–S85 (1996).
- 31) Navari R. M., Madajewicz S., Anderson N., Tchekmedyian N. S., Whaley W., Garewal H., Beck T. M., Chang A. Y., Greenberg B., Caldwell K. C., Huffman D. H., Gould J. R., Carron G., Ossi M., Anderson E. M., *J. Clin. Oncol.*, **13**, 2408–2416 (1995).
- 32) Navari R., Madajewicz S., Anderson N., Tchekmedyian N., Whaley W., Garewal H., Beck T., Anderson E., Liddle R., Ossi M., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **14**, 523 (1995).
- 33) Clark R., Kris M., Tyson L., Gralla R., O’Hehir M., *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **5**, 257 (1986).
- 34) Italian Group for Antiemetic Research, *Ann. Oncol.*, **5**, 585–589 (1994).