

肺癌化学療法におけるデキサメタゾン 8 mg と 16 mg の急性及び 遅延性悪心・嘔吐に対する効果の比較検討

早川 達,^{*,a} 佐藤真由美,^b 廣畑多恵,^c 戸津佐和子,^c 牧野あずさ,^c
和田佳子,^c 佐藤秀紀,^c 猪爪信夫,^a 藤田昭久,^d 関根球一郎^d

Comparison of Dexamethasone 8 mg and 16 mg for the Prevention of Acute and Delayed Cisplatin-induced Emesis in Patients with Lung Cancer

Toru HAYAKAWA,^{*,a} Mayumi SATO,^b Tae HIROHATA,^c Sawako TOTSU,^c
Azusa MAKINO,^c Yoshiko WADA,^c Hideki SATO,^c Nobuo INOTSUME,^a
Akihisa FUJITA,^d and Kyu-ichiro SEKINE^d

^aDepartment of Pharmacology and Therapeutics, Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy,
7-1 Katuraoka, Otaru City 047-0264, Japan, ^bDepartment of Pharmacy, Kutchan Kousei Hospital,
2 Kita-4-jo Higashi-1-chome, Kutchan, Hokkaido 044-0004, Japan, ^cDepartment of Pharmacy,
and ^dDivision of Respiratory Disease, Hokkaido Keiaiikai Minami-sanjo Hospital,
Minami-3-jo Nishi-6-chome, Chuo-ku, Sapporo City 060-0061, Japan

(Received August 23, 2005; Accepted October 8, 2005)

We performed a retrospective study that compared the efficacy and safety of dexamethasone (DEX) 8 mg with DEX 16 mg in cases of acute and delayed emesis induced by cisplatin (CDDP) chemotherapy in patients with lung cancer. Sixty-eight lung cancer patients treated with combination cisplatin, ifosfamide, and irinotecan therapy were studied. The DEX 8 mg group and the DEX 16 mg group received DEX intravenous injection 30 min prior to CDDP. All patients then received a 5-HT₃ antagonist intravenous injection 30 min before CDDP. Protection from acute nausea (day 1) was significantly superior in the DEX 16 mg group compared with the DEX 8 mg group (DEX 8 mg, 76.5%; DEX 16 mg, 100%). Protection from delayed emesis (day 1) was significantly superior in the DEX 16 mg group compared with the DEX 8 mg group. There was no reported severe nausea (grade 3) and vomiting (grade 2) in the DEX 16 mg group. Furthermore, perphenazine hydrochloride for use as rescue medication was required by significantly fewer patients in the DEX 16 mg group than in the DEX 8 mg group (DEX 8 mg, 41.2%; DEX 16 mg, 0%). Adverse effects were observed in 10 cases (nine reports of generalized fatigability, two of headache) in the DEX 8 mg group and in 16 cases (11 reports of generalized fatigability, one of pruritus) in the DEX 16 mg group. However, because the symptoms were all mild, we did not consider that there was any safety problem. In conclusion, DEX 16 mg is a clinically useful treatment for acute and delayed emesis induced by cisplatin-induced chemotherapy in patients with lung cancer.

Key words—dexamethasone; cisplatin; emesis; chemotherapy

緒 言

癌化学療法による多くの有害反応のなかでも悪心・嘔吐は、最も不快感の強い症状の1つである。そのため、悪心・嘔吐に対する効果的な対応策を講じることは、患者のQOL向上のみならず、癌化学療法の効果を最大限に引き出すためにも大変重要で

ある。

癌化学療法剤の投与後24時間以内に発現する急性悪心・嘔吐に対しては、5-HT₃受容体拮抗薬とステロイドの併用による高い効果が報告されている。しかし、その一方で化学療法剤投与後24時間以上経過してから発生する遅延性悪心・嘔吐は、いまだ効果の高い対応策の確立がなされていない。現在、臨床では、ステロイドを中心とした方法が主に行われているが、その効果は決して十分とは言えない。その理由の1つとして、効果的なステロイド投与量の検討がほとんどなされていないことが挙げ

^a北海道薬科大学薬物治療学研究室, ^b倶知安厚生病院薬局, ^c北海道恵愛会南三条病院薬局, ^d北海道恵愛会南一条病院呼吸器内科

*e-mail: hayakawa@hokuyakudai.ac.jp

られる。

米国臨床腫瘍学会 American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインでは、急性悪心・嘔吐 (day 1) に対し DEX 20 mg の投与を推奨している。¹⁾しかし、遅延性悪心・嘔吐に対するこのような具体的な投与量は示されていない。

そこで、催吐作用が強い CDDP を含む肺癌化学療法施行患者において、急性及び遅延性悪心・嘔吐に対する有用性及び安全性について DEX 8 mg と DEX 16 mg 投与の比較検討を行った。

方 法

1. 対象 1999年4月から2004年5月に、北海道恵愛会札幌南一条病院及び北海道恵愛会札幌南三条病院でCIC療法(投与法はcisplatin (CDDP): 20 mg/m², days 1–4, ifosfamide (IFM): 1500 mg/m², days 1–4, irinotecan (CPT-11): 60 mg/m², days 1, 8, 15)を施行した肺癌患者のうち、悪心・嘔吐予防を目的として、5-HT₃受容体拮抗薬とdexamethasone (DEX)の投与を受けた68例を対象とした。

2. 制吐療法 分割型CIC療法の標準的なプロトコルをTable 1に示す。

制吐療法として、CDDP投与30分前にDEX 8 mg又はDEX 16 mgの点滴静脈内投与を行った。また、すべての症例に5-HT₃受容体拮抗薬(azasetron, granisetron, ramosetron)の静脈内投与を行った。制吐効果が不十分と考えられる場合には、担当医師の判断により救済処置薬剤として制吐剤が使用された。

3. 調査及び評価方法 カルテ、服薬指導記録、看護記録より悪心・嘔吐の発現、食事摂取状況、救済処置薬剤の使用についてretrospectiveに

調査を行った。調査対象とした症例のうち、以下に該当する症例は評価より除外することとした。(1)化学療法開始前24時間以内に制吐剤、抗不安剤、抗精神病薬、ステロイドの投与を受けた患者、(2)重篤な肝障害を合併している患者、(3)消化管の通過障害、活動性の消化性潰瘍など、悪心・嘔吐の原因となる疾患を合併している患者、(4)本試験期間中、化学療法に加え放射線療法併用の患者、(5)IFMの投与量が1250 mg/m²以下の患者、(6)制吐剤の投与スケジュールに変更のある患者、(7)調査項目に欠落のある患者。観察期間は、急性及び遅延性嘔吐抑制の効果を判定するため、CIC療法開始日より10日間とした。制吐効果はCommon Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0)に基づく看護記録により判定を行った。すなわち、悪心はgrade 0:なし、grade 1:食べられる、grade 2:経口摂取量の著大な減少、grade 3:ほとんど経口摂取できず静脈内輸液を要する。嘔吐はgrade 0:なし、grade 1:治療前に比し24時間当たり1回多い、grade 2:治療前に比し24時間当たり2–5回多い、grade 3:治療前に比し24時間当たり6回多い又は静脈内輸液を要する、grade 4:経静脈的栄養を要する又は集中治療を要する病態である。なお、悪心・嘔吐の抑制率は、grade 0を示す完全抑制率¹⁾(grade 0の症例数/全症例数)で算出した。

患者背景の比較には、 χ^2 独立性の検定、スチューデントのt検定、Mann-WhitneyのU検定をデータの性質に応じて用いた。悪心・嘔吐の抑制率及び救済処置の使用頻度の比較は、Fisher's exact testを行った。悪心・嘔吐のgradeの比較には、Mann-WhitneyのU検定を行った。p値はp<0.05を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景 調査対象となった症例は68例であった。このうち、除外規定に該当した29例(薬剤の投与27例、データの欠落2例)を除いた39例が評価対象症例となった。薬剤の投与による除外対象症例の内訳は、DEX 8 mg投与症例11例、DEX 16 mg投与症例16例であった。評価対象症例の内訳は、DEX 8 mg投与症例17例、DEX 16 mg投与症例22例であった。評価対象症例の患者背景をTable 2に示す。患者背景において有意差は認め

Table 1. Treatment Protocol

	Dose	Day 1	2	3	4	5	6	7	8	9–15
CDDP	20 mg/m ²	↓	↓	↓	↓					
IFM	1500 mg/m ²	↓	↓	↓	↓					
CPT-11	50 mg/m ²	↓							↓	↓
5HT ₃ -RA		↓	↓	↓	↓				↓	↓
DEX	8 mg or 16 mg	↓	↓	↓	↓					

CDDP: cisplatin, IFM: ifosfamide, CPT-11: irinotecan, 5HT₃-RA: Type 3 serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT₃) receptor antagonists, DEX: dexametazone.

Table 2. Characteristics of Patients

	DEX 8 mg	DEX 16 mg	<i>p</i> value
Number of patients	17	22	
Sex			
male	14	18	0.65
female	3	4	
Age, years			
median	59	64	0.92
range	39—74	41—73	
Histological type			
small cell carcinoma	3	2	0.77
adenocarcinoma	10	13	
large cell carcinoma	1	3	
squamous carcinoma	3	4	
Clinical stage			
≥III	12	11	0.21
IV	5	8	
unknown	0	3	
Dosage			
CDDP (mg/m ²)	19.6±1.7	18.8±2.3	0.11
IFM (mg/m ²)	1495.9±128.9	1437.7±116.0	0.10
CPT-11 (mg/m ²)	57.5±3.5	57.6±4.7	0.72
History of chemotherapy	7	8	0.51
Average of treatment courses	1.06	1	0.26
Brain metastasis	3	3	0.53

mean ± S.D.

られなかった。

2. 悪心に対する抑制効果 悪心の抑制率を Fig. 1 に, grade を Fig. 2 に示した。

Day 1 における悪心の抑制率は, DEX 8 mg 投与群で 76.5%, DEX 16 mg 投与群で 100% であり, DEX 16 mg 投与群での抑制率が有意に高かった ($p < 0.05$)。また, day 5 においても DEX 16 mg 投与群の悪心の抑制率は, DEX 8 mg 投与群に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。

1 日毎の抑制率は, DEX 8 mg 投与群では 29.4—76.5%, DEX 16 mg 投与群では 50.0—100% であり, 調査期間全体を通して DEX 16 mg 投与群で抑制率が高い傾向が見られた。Days 1—4 及び days 1—10 の期間における悪心の完全抑制率には, 有意差は認められなかった。

悪心の grade では, DEX 8 mg 群が days 1—10 に亘って grade 3 の悪心が観察されたが, DEX 16 mg 投与群においては grade 3 以上の悪心の発現は観察されなかった。Day 1 及び day 7 の悪心の grade は, DEX 16 mg 群が DEX 8 mg 群に比べて

有意に低く, 全体を通して DEX 16 mg 投与群で grade が低い傾向が認められた。

3. 嘔吐に対する抑制効果 嘔吐の抑制率を Fig. 3 に, grade を Fig. 4 に示す。

Day 1 の嘔吐の抑制率は, DEX 8 mg 投与群では 94.1%, DEX 16 mg 投与群では 100% であった。1 日毎の嘔吐の抑制率は, DEX 8 mg 投与群で 64.7—94.1%, DEX 16 mg 投与群で 86.4—100% であり, CIC 療法では最も悪心・嘔吐が発現し易い day 5 の嘔吐の抑制率が DEX 16 mg 投与群で有意に高かった ($p < 0.05$)。また, 調査期間中 (days 1—10) における嘔吐の完全抑制率は, DEX 8 mg 投与群で 41.2%, DEX 16 mg 投与群で 72.7% であり, DEX 16 mg 投与群で有意に抑制率が高かった ($p < 0.05$)。

嘔吐の grade では, DEX 16 mg 投与群で grade 2 以上の嘔吐の発現は観察されなかった。Day 1, day 5 及び day 7 の嘔吐の grade は, DEX 16 mg 投与群が DEX 8 mg 投与群に比べて有意に低く ($p < 0.05$)、全体としても DEX 16 mg 投与群で grade が低い傾向が認められた。

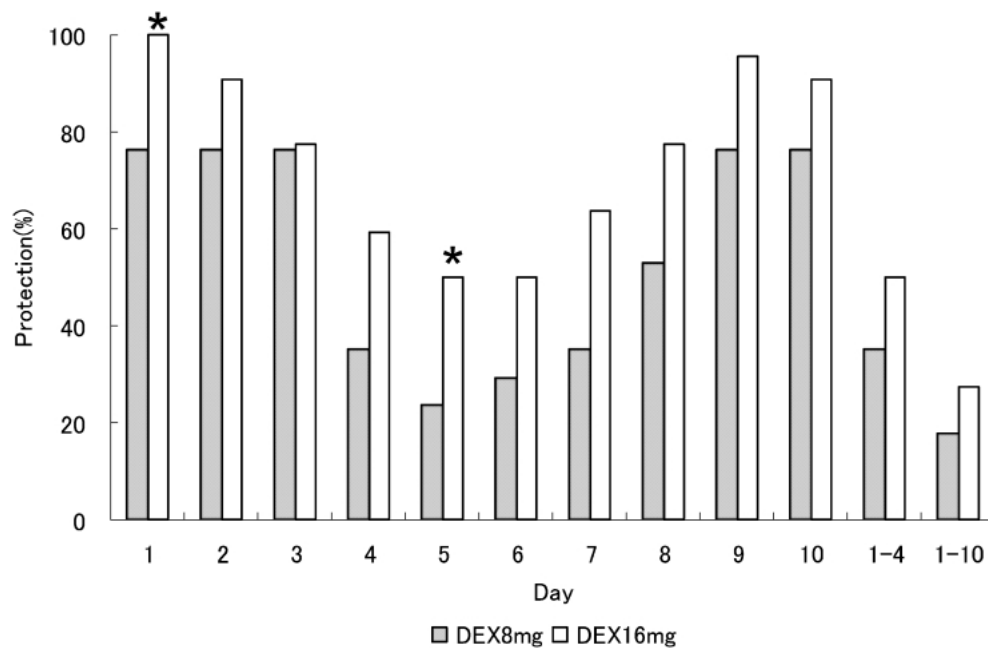


Fig. 1. Percentages of Protection from Nausea
* $p < 0.05$ the DEX 8 mg group vs DEX 16 mg group.

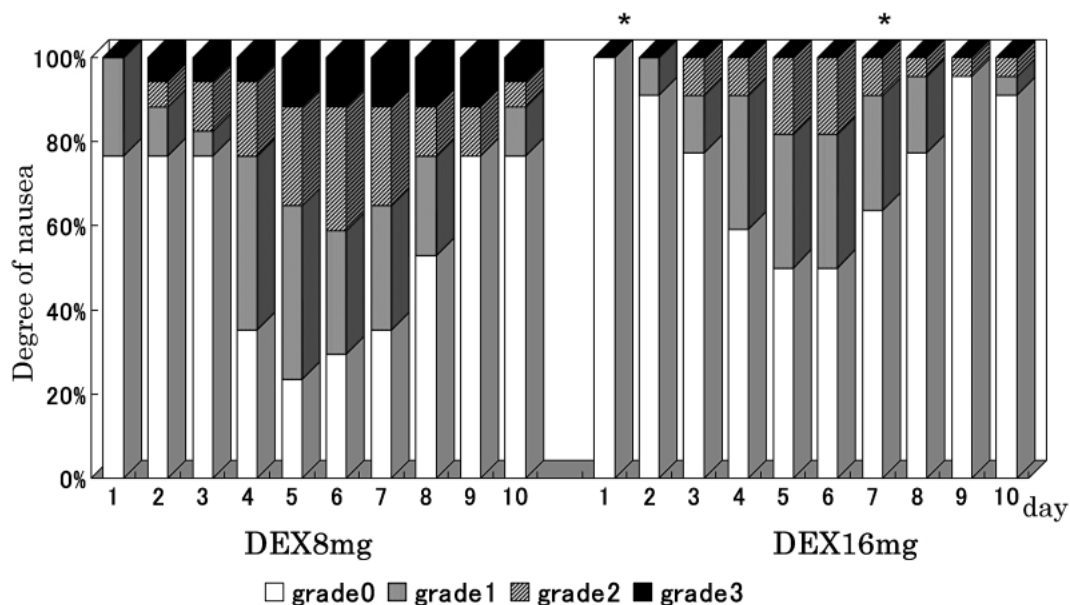


Fig. 2. Degree of Nausea
* $p < 0.05$ the DEX 8 mg group vs DEX 16 mg group.

4. 救済処置 救済処置薬剤の使用頻度を Table 3 に示す。

救済処置として使用された薬剤のうち、塩酸ペルフェナジン筋注を使用した患者が DEX 8 mg 投与群では 41.2%であったのに対し、DEX 16 mg 投与群では 0%であり、DEX 16 mg 投与群で有意に使

用頻度が低かった ($p < 0.01$)。

5. 安全性 有害反応は DEX 8 mg 投与群で 10 例 (頭痛 1 例, 全身倦怠感 9 例), DEX 16 mg 投与群で 12 例 (搔痒感 1 例, 全身倦怠感 11 例) 見られた。いずれも症状は軽度であり、重篤な有害反応の発現はなかった。また、有害反応の発現率に有

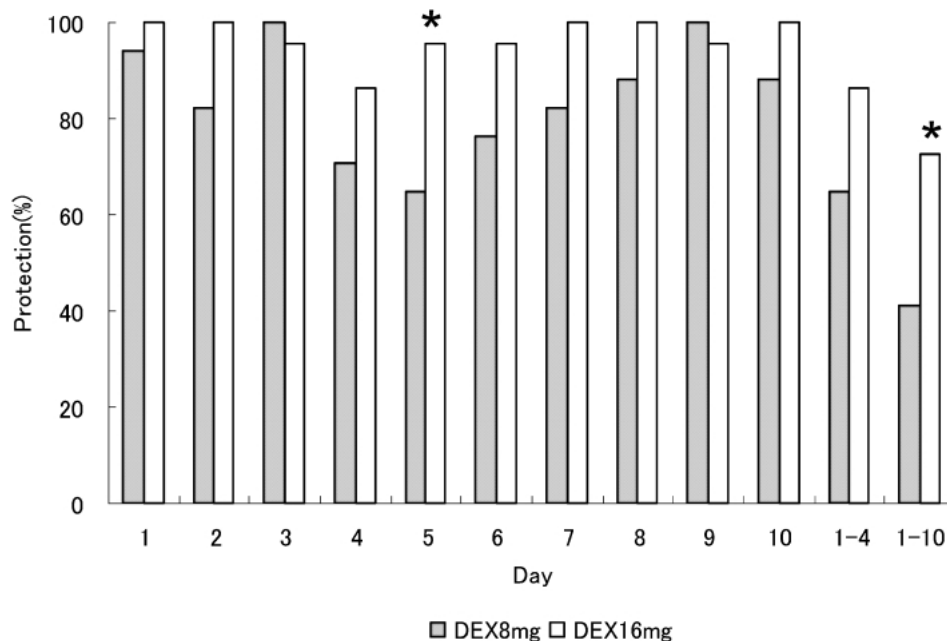


Fig. 3. Percentages of Protection from Vomiting
* $p < 0.05$ the DEX 8 mg group vs DEX 16 mg group.

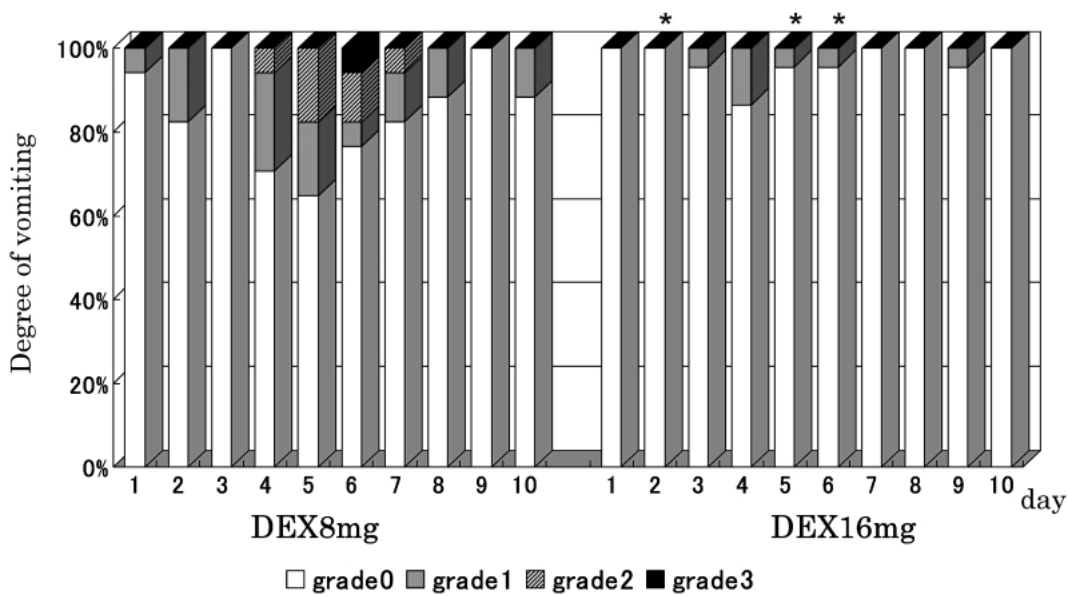


Fig. 4. Degree of Vomiting
* $p < 0.05$ the DEX 8 mg group vs DEX 16 mg group.

意差は認められなかった。

考 察

癌化学療法による遅延性悪心・嘔吐に対する効果の高い対応策は、いまだ確立には至っておらず、現在様々な方法が試みられている。そのなかでもステロイドは、遅延性悪心・嘔吐に対し、最も広く使用

されている薬剤であり、現在最も有効とされている薬剤でもある。²⁾ Kubotaらは、遅延性悪心・嘔吐に対し、現時点ではステロイド単独投与が5-HT₃受容体拮抗薬やメトクロプラミドの単独投与及びステロイドを含めこれら薬剤の併用投与に比べ統計的に優れた効果を示すことを報告している。³⁾ また、遅延性悪心・嘔吐の発現は、急性悪心・嘔吐の発現

Table 3. Frequency in the Use of Rescue Medications

	DEX 8 mg (%)	DEX 16 mg (%)	p value
Perphenazine hydrochloride (<i>i.m.</i>)	41.2	0	<0.01**
Chlorpromazine hydrochloride (<i>i.m.</i>)	29.4	27.3	0.58
Domperidone (<i>i.v.</i>)	35.3	36.4	0.61
Domperidone (<i>p.o.</i>)	5.9	4.6	0.69
Metoclopramide hydrochloride (<i>p.o.</i>)	35.3	27.3	0.42
Metoclopramide hydrochloride (<i>sup.</i>)	11.8	0	0.18

***p*<0.01, *i.m.*: intramuscular, *i.v.*: intravenous, *p.o.*: by mouth, *sup.*: suppository.

との関連が知られており、²⁻⁷⁾ The Italian Group for Antiemetic Research による癌化学療法に伴う遅延性悪心・嘔吐についての検討結果では、遅延性悪心・嘔吐予防のための最良の方法は、急性悪心・嘔吐のコントロールであるとしている。⁶⁾したがって、急性及び遅延性を合わせたより効果の高い対処法の評価・検討が必要と考えられる。本研究では、癌化学療法剤の投与量に有意差のない条件において、DEX 8 mg 投与群と DEX 16 mg 投与群で急性及び遅延性悪心・嘔吐に対する効果の比較検討を行った。

急性悪心・嘔吐及び days 5, 1—10 の嘔吐の抑制率は、DEX 8 mg 投与群と比較して DEX 16 mg 投与群で有意に高かった。さらに、悪心・嘔吐の grade は、遅延相である day 5 以降において、DEX 16 mg 投与群が有意に低い又は低い傾向が認められた。CIC 療法では、催吐性の高い CDDP を days 1—4 に連日投与を行うため、days 4—5 に悪心・嘔吐が発現し易い傾向がある。DEX 16 mg 投与群において day 5 の嘔吐に対し有意に高い抑制効果が得られたことは大変大きな意義を持つと考えられる。また、DEX 16 mg 投与群では grade 3 以上の悪心及び grade 2 以上の嘔吐の発現はなく、悪心・嘔吐が発現した場合でも比較的軽度であったことは、患者の QOL 維持の上でも重要である。

本検討において、悪心・嘔吐の抑制率や grade は、救済処置として投与された 6 種の薬剤の作用が加味されている。救済処置として使用された薬剤のうち、塩酸ペルフェナジン筋注の使用頻度が DEX 16 mg 投与群で有意に少なかった (*p*<0.01)。このことは、悪心・嘔吐による不快感の発現が少なく、患者 QOL 向上という観点からも、救済処置の頻度が低い DEX 16 mg の制吐作用が DEX 8 mg よりも優れている可能性を示唆する。

有害反応は両群とも軽度であり、発現頻度に有意差が認められなかったことより、DEX 投与量の増加に伴う有害反応発現率への影響は少ないと考えられる。

以上より、催吐作用が強い CDDP を含む肺癌化学療法施行時の急性及び遅延性悪心・嘔吐に対し、DEX 16 mg の投与は、DEX 8 mg と比較して有用性が高い制吐療法であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Eguchi F., Taguchi T., Ikeda M., Furue H., Tsukakoshi S., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **28**, 1423-1429 (2001).
- 2) Richard J. G., David O., Mark G. K., Peter K., Paul J. H., Lawrence W. C., Rebecca C. S., David P. G., Susan G., Steven G., James M. K., Gary R. M., Edith A. P., Jeffrey H. S., David G., *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971-2994 (1999).
- 3) Kubota Y., Mihara K., Ishii F., Ohno K., Ogata H., Makimura M., Kikuchi N., Kikano T., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 1-11 (2004).
- 4) Gridelli C., *Anticancer Res.*, **23**, 2773-2782 (2003).
- 5) Tsukada H., Hirose T., Yokoyama A., Kirita Y., *Eur. J. Cancer*, **37**, 2398-2404 (2001).
- 6) The Italian Group for Antiemetic Research, *N. Engl. J. Med.*, **342**, 1554-1559 (2000).
- 7) Inoue S., Endo KA., Suzuki H., Endo KI., *Jpn. J. Chemother.*, **27**, 405-411 (2000).