

がん化学療法施行中患者における 5-hydroxytryptamine Receptor type 3 (5-HT₃ 受容体) 拮抗薬の摂食状況に基づく臨床評価

奥山 清,^{*,a} 吉元公一,^a 岩瀬 理,^b 大関健志,^c 山田安彦^c

Clinical Evaluation of Antiemetic Effects of 5-hydroxytryptamine Receptor type 3 (5HT₃ Receptor) Antagonists Based on Changes in Eating Condition in Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Kiyoshi OKUYAMA,^{*,a} Koichi YOSHIMOTO,^a Osamu IWASE,^b Takeshi OZEKI,^c and Yasuhiko YAMADA^c

^aDepartment of Pharmacy, ^bDivision of Hematology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University, 1163 Tate-mati, Hachioji City, Tokyo 193-0998, Japan, and ^cDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji City, Tokyo 192-0392, Japan

(Received September 25, 2007; Accepted January 15, 2008)

To evaluate the antiemetic effects of 5-HT₃ receptor antagonists, we investigated the relationship between condition of food intake and occurrence of nausea and vomiting. We collected data such as sex, age, disease, combination of steroids and central antiemetic agents, eating condition, and vomiting condition from medical records in 33 hematologic cancer patients receiving chemotherapy; combination with 5-HT₃ receptor antagonists. The conditions of food intake and nausea/vomiting were checked at 4 mealtime points (lunch, supper, breakfast, and next lunch) after chemotherapy, and were recorded as 1, 3, or 5 as each condition score. To calculate eating scores and nausea/vomiting scores, the sum of scores from 4 mealtime points was used. We found a significant negative correlation between eating scores and nausea/vomiting scores ($n=62$, $p<0.01$). At eating points in which combination therapy with steroids and central antiemetic agents was not given, antiemetic effects of granisetron, azasetron and ramosetron were compared and revealed that azasetron was the most effective antiemetic agent. This result is in agreement with our previous study predicting antiemetic effects of 5-HT₃ receptor antagonists based on the receptor occupancy theory. This study suggests that either receptor occupancy or eating score is a useful indicator for assessment of the efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists.

Key words—5-hydroxytryptamine Receptor type 3 antagonists; antiemetic effects; chemotherapy

緒 言

抗悪性腫瘍剤投与後の悪心・嘔吐は、がん化学療法の中止を招く一因となり、この副作用の回避は治療継続や患者の quality of life の観点から重要な問題となっている。抗悪性腫瘍剤による悪心、嘔吐の発現機序の1つとして、小腸粘膜の迷走神経求心線維上に存在する 5-HT₃ 受容体を介する嘔吐発現機構があり、その拮抗薬が制吐剤として臨床使用されている。¹⁾

われわれは、5-HT₃ 受容体拮抗薬（以下、5-HT₃ RA）の臨床効果が 5-HT₃ 受容体結合占有に関連して発現することを示し、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸アザセトロン及び塩酸トロピセトロンの常用量投与時の受容体結合占有率が薬剤の評価に有用な指標となることを報告した。²⁾ 一方、若原らは、婦人科領域の悪性腫瘍におけるシスプラチン併用化学療法での患者の嘔吐回数と摂食状況から 5-HT₃RA の効果を検討している。³⁾

そこで、本研究では、まず嘔気・嘔吐と摂食状況との関係を定量的に評価し、数値化された摂食状況に基づいて、抗悪性腫瘍剤の催吐レベルやがん化学療法時に併用したステロイド剤及び中枢性制吐剤の

^a東京医科大学八王子医療センター薬剤部, ^b東京医科大学八王子医療センター血液内科, ^c東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室

*e-mail: ok531@tokyo-med.ac.jp

影響を考慮し、5-HT₃RA の効果を比較検討した。ついで、得られた結果と 5-HT₃ 受容体結合占有理論による制吐効果の予測結果との対応を検討し、受容体結合占有理論に基づいた 5-HT₃RA の効果予測の有用性を評価した。

方 法

1) 1996 年 7 月より 2006 年 4 月の間に、東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科において、5-HT₃RA を使用したがん化学療法を受けた症例について診療録及び看護記録を調査し、患者性別、治療開始年齢、主病名、5-HT₃RA 投与時に使用された抗悪性腫瘍剤、ステロイド剤、中枢性制吐剤と各々の用量、投与日の昼、夕、翌朝、翌昼の摂食状況、及び嘔気・嘔吐に関するデータを抽出した。

2) 摂食状況については、昼、夕、翌朝、翌昼の各時点で「すべて摂食」を 5、「1/2 摂食」「1/3 摂食」「少量摂食」など一部摂食したものを 3、「欠食」を 1、と数値化し、4 回分の数値を合計して 5-HT₃RA 投与 1 件当たりの摂食スコアとした。同様に嘔気・嘔吐の状況について「嘔吐あり」を 5、「嘔気あり」を 3、「いずれもなし」を 1 とし、4 回分を合計して 1 件当たりの嘔気・嘔吐スコアとした。

3) 摂食スコアを横軸に、嘔気・嘔吐スコアを縦軸に取り、両者の相関関係を検討し、摂食状況から嘔気・嘔吐の程度を予測できるかを評価した。

4) がん化学療法で使用した抗悪性腫瘍剤の種類と用量から催吐レベルを算出し、レベル 5 (90%以上発現)、4 (60-90%発現)、3 (30-60%発現)、2 (10-30%発現)、1 (10%以下) に分類した。抗悪性腫瘍剤単独の催吐レベルは抗がん剤業務ハンドブック⁴⁾の Emetogenic potential of single antineoplastics agents を参考にし、表記のない抗悪性腫瘍剤についてはインタビューフォーム等から得られた嘔気・嘔吐の発現率を基に催吐レベル表に当てはめた。また、併用がん化学療法の催吐レベルの算出には Hesketh ら⁵⁾の報告した計算式を用いて求めた。

5) ステロイド剤及び中枢性制吐剤併用の有無について調査し、両剤を使用していない群を対象に、摂食スコアに基づいて 5-HT₃RA の効果を比較検討した。ステロイド剤投与群は、治療、制吐の目的に係わらずステロイドの全身投与 (注射・内服) を受けた群とし、中枢性制吐剤投与群は中枢性制吐剤の

全身投与 (注射・内服・坐薬) を受けた群とした。ステロイド剤及び中枢性制吐剤の投与を受けなかったものをステロイド・中枢性制吐剤非併用群とした。5-HT₃RA の投与量が常用量から大きく逸脱している例、がん化学療法を受けていない日に 5-HT₃RA が投与された例、及び化学療法の催吐レベルが 0 のデータは除外した。

なお、本研究は臨床データを使用するため、その実施に関しては東京医科大学八王子医療センター倫理審査委員会の承認を受けている。

結 果

調査対象とした症例は、男性 15、女性 18 の合計 33 症例であった。治療開始年齢は 30-76 歳 (平均 62.7 歳) で、主病名は悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等であった。がん化学療法に使用された抗悪性腫瘍剤は vincristin, doxorubicin, cyclophosphamide など 21 種類、ステロイド剤は prednisolone, hydrocortisone, dexamethasone, methylprednisolone の 4 種類、5-HT₃RA は塩酸グラニセトロン (以下 granisetron)、塩酸アザセトロン (以下 azasetron)、塩酸ラモセトロン (以下 ramosetron) の 3 種類、中枢性制吐剤は metoclopramide, domperidone の 2 種類であった (Tables 1 and 2)。

がん化学療法中に 5-HT₃RA の投与を受け、投与日の昼、夕、翌朝、翌昼のデータを合計して 1 件当たりのスコアとすると、摂食状況と嘔気・嘔吐状況が同時に記録されたものが 62 件あり、縦軸に嘔気・嘔吐スコア、横軸に摂食スコアを取ってプロットしたところ、両者の間に有意な負の相関関係が認められた (Fig. 1)。

がん化学療法の催吐レベル、ステロイド剤及び中枢性制吐剤併用で分類した 5-HT₃RA 毎の比較では、催吐レベルの高い治療ほどステロイド剤や中枢性制吐剤を併用する件数が多く、また、azasetron は他の 2 剤に比べて、ステロイド剤や中枢性制吐剤の併用が少ない傾向がみられた (Table 3)。

摂食状況の記録は 667 件あり、その内のステロイド剤・中枢性制吐剤非併用群 323 例に着目して比較すると、azasetron の摂食スコアは他の 2 剤に比べて、すべての催吐レベルのがん化学療法において高い値を示し、ついで ramosetron, granisetron の順であった。5-HT₃ 受容体結合占有理論によりわれわれ

Table 1. Summary of the Patients

Patient	Sex	Age	Disease ^{a)}	Antineoplastics agents ^{b)}	Antiemetics ^{c)}	Steroids ^{d)}
1	W	30	ML	VCR. DOX. CPA.	Gran. Azas.	Pred.
2	M	62	MDS	Ara-C. DNR. ACR. MIT. IDR.	Gran. Ramo.	Pred. Hydr.
3	M	60	AML	Ara-C. DNR. ACR. MIT. VP-16. GEM. BHAC.	Gran. Azas.	Hydr.
4	M	68	BL	VCR. DOX. CPA. MTX. Ara-C. Ritu.	Gran. Ramo.	Pred. Meth. Hydr. Dexa.
5	M	50	AML	VP-16. Ara-C. DNR. ACR. MCNU.	Gran. Azas.	Meto. Hydr.
6	W	56	NHL	VP-16. CPA. Ara-C.	Azas. Ramo.	Dexa.
7	M	75	ML	CPA. THP-ADM. VDS.	Azas.	
8	M	72	CLL	Flud.	Gran. Azas.	
9	M	64	AML	MIT. VP-16. Ara-C. DNR. ACR. BHAC. VDS.	Azas.	
10	W	83	MM	MCNU. VDS. L-PAM.	Azas.	Pred.
11	M	64	ML	VCR. DOX. CPA. Ara-C. MTX.	Gran. Azas. Ramo.	Pred. Dexa.
12	W	67	ML	VCR. DOX. VP-16. CPA. Ara-C.	Azas.	Pred. Dexa.
13	W	76	CML	VCR. DOX. DNR.	Gran. Azas.	Pred.
14	W	61	CML	DNR.	Azas.	
15	M	62	MM	VCR. MCNU.	Azas.	
16	M	69	ML	VP-16. IFM. DOX. CPA. CBDCA MTX. Ara-C. VDS.	Gran. Azas. Meto.	Pred. Dexa. Meth.
17	W	53	NHL	VCR. VP-16. DOX. CPA. Ara-C. Ritu. VDS.	Gran. Azas. Meto.	Dexa. Pred.
18	W	47	AML	VCR. VP-16. MIT. Ara-C. DNR. ACR. IDR. BHAC. VDS.	Gran. Azas. Meto. Domp.	Hydr.
19	W	71	ML	VCR. DOX. CPA. THP-ADM.	Azas.	Pred.
20	W	64	ALL	VCR. DOX. CPA. MTX. Ara-C.	Gran. Azas. Ramo.	Pred. Dexa. Meth.
21	M	51	MM	VCR. DOX. MCNU.	Gran. Azas.	Dexa.
22	W	51	MM	VCR. DOX.	Azas. Ramo.	Dexa.
23	W	67	MDS	VCR. VP-16. MIT. Ara-C. ACR.	Gran. Azas.	
24	M	54	MM	VP-16. MIT. Ara-C. DNR. ACR. BHAC.	Ramo.	Hydr.
25	M	67	ALL	VCR. VP-16. DOX. L-asp. CPA. MTX. Ara-C. DNR.	Gran. Ramo. Meto.	Pred. Dexa.
26	M	67	ML	VP-16. IFM. CBDCA	Ramo.	
27	W	83	AML	VP-16. MIT. Ara-C. DNR. ACR. BHAC.	Ramo.	Pred.
28	W	55	MS	MIT. CPA. Ara-C.	Gran. Ramo.	Pred.
29	M	72	MDS	VP-16. Ara-C. DNR. ACR. BHAC.	Gran. Ramo.	
30	W	72	ML	VCR. CPA. THP-ADM.	Ramo. Meto.	Pred.
31	W	62	MDS, ML	Ara-C. DNR. ACR.	Gran. Ramo.	
32	W	38	AML	Ara-C. DNR.	Gran. Ramo. Meto.	Hydr.
33	W	64	ITP	VCR. DOX. CPA.	Ramo.	

a) AML: acute myeloid leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, BL: Burkitt lymphoma, CML: chronic myelogenous leukemia, CLL: chronic lymphocytic leukemia, ITP: idiopathic thrombocytopenic Purpura, L: leukemia, MDS: myelodysplastic syndromes, MM: multiple myeloma ML: malignant lymphoma, MS: multiple sclerosis, NHL: non-Hodgkin's lymphoma. *b)* ACR: aclarubicin hydrochloride, CBDCA: carboplatin, CPA: cyclophosphamide, Ara-C: cytarabine, DOX: doxorubicin, DNR: daunorubicin hydrochloride, BHAC: enocitabine, VP-16: etoposide, Flud: fludarabine phosphate, IDR: idarubicin hydrochloride, IFM: ifosfamide, GEM: gemtuzumab ozogamicin, L-asp: L-asparaginase, L-PAM: melphalan MTX: methotrexate, MIT: mitoxantrone, THP-ADM: pirarubicin, MCNU: ranimustine, Ritu: rituximab, VCR: Vincristin hydrochloride, VDS: vindesine sulfate. *c)* Azas: azasetron hydrochloride, Gran: granisetron hydrochloride, Ramo: ramosetron hydrochloride, Meto: metoclopramide, Domp: domperidone. *d)* Pred: prednisolone, Dexa: dexamethasone, Hydr: hydrocortisone, Meth: methylprednisolone.

Table 2. Emetic Risk of Single Antineoplastic Agents⁴⁾

Emetic risk	Agent
Level 5 High emetic risk (>90% frequency of emetics)	Cyclophosphamide >1500 mg/m ² Dacarbazine
Level 4 Moderate emetic risk (60-90% frequency of emetics)	Carboplatin Cyclophosphamide >750 mg/m ² ≤ 1500 mg/m ² Cytarabine >1 g/m ² Doxorubicin >60 mg/m ² Melphalan >50 mg/m ² Methotrexate >1000 mg/m ²
Level 3 Moderate emetic risk (30-60% frequency of emesis)	Aclarubicin ⁹⁾ Cyclophosphamide >750 mg/m ² Doxorubicin 20- <60 mg/m ² Idarubicin Ifosfamide Methotrexate 250-1000 mg/m ² Mitoxantrone <15 mg/m ²
Level 2 Low emetic risk (10-30% frequency of emesis)	Cytarabine 100-200 mg/m ² Daunorubicin ¹⁰⁾ Etoposide Enocitabine ¹¹⁾ Gemcitavine Methotrexate >50 mg/m ² >250 mg/m ² Pirarvicin ¹²⁾ Ranimustine ¹³⁾ Vindesine ¹⁴⁾ Vinorelbine ¹⁵⁾
Level 1 Minimal emetic risk (<10% frequency of emesis)	L-Asparaginase Fludarabine Methotrexate ≤ 50 mg/m ² Rituximab Vincristine

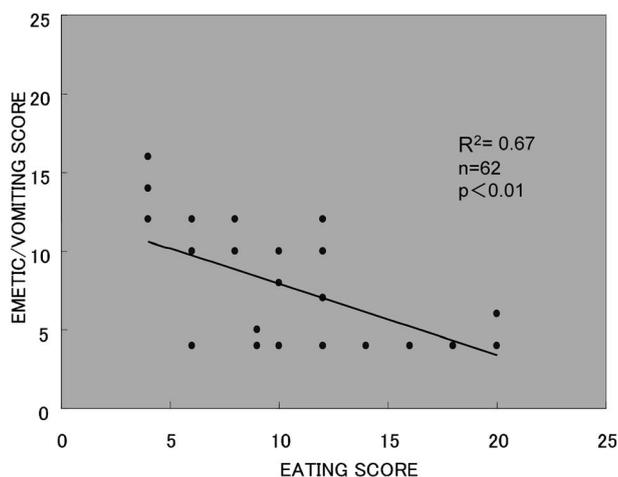


Fig. 1. The Relationship between Nausea/Vomiting Score and Eating Score

れが求めた, azasetron, ramosetron, granisetron の常用量を静注した場合の 5-HT₃ 受容体結合占有率は, それぞれ, 97.4%, 88.5%, 87.1%であり,²⁾ 今回われわれが実施した調査結果と一致した (Fig. 2).

考 察

調査対象診療科については, 5-HT₃RA 製剤の使用状況と診療内容を考慮し, 化学療法の施行率が高く, 抗悪性腫瘍剤を広範囲に使用している免疫血液内科を選んだ。

5-HT₃RA の効果に関しては, 使用する抗悪性腫瘍剤を限定し 5-HT₃RA 投与後の嘔吐・嘔気の発生率から評価している文献が多い。^{6,7)} 効果判定に摂食

Table 3. Summary of Mean Eating Score of 5-HT₃RA

Emetic risk of chemotherapy	Antiemetic regimen	Mean of eating score					
		Granisetron		Azasetron		Ramosetron	
		Average	n	Average	n	Average	n
Level 5	S & AED ^{a)}	16	18	11	2	17	5
	S ^{b)}	17	20	17	31	20	3
	AED ^{c)}	—	0	12	1	—	0
	No ^{d)}	12	5	18	10	16	8
Level 4	S & AED	18	21	—	0	15	7
	S	18	33	16	15	13	39
	AED	8	1	12	3	—	0
	No	13	19	17	34	14	18
Level 3	S & AED	13	2	—	0	13	3
	S	12	32	18	14	16	12
	AED	9	8	10	1	—	0
	No	14	67	17	74	15	23
Level 2	S & AED	18	1	—	0	—	0
	S	15	27	15	20	15	9
	AED	8	1	11	3	—	0
	No	13	11	17	15	16	10
Level 1	S & AED	—	0	—	0	20	1
	S	12	5	—	0	14	7
	AED	—	0	—	0	14	1
	No	10	7	18	16	9	6

a) S & AED: steroid and antiemetic treatment, b) S: steroid treatment, c) AED: antiemetic treatment, d) No: No other treatment.

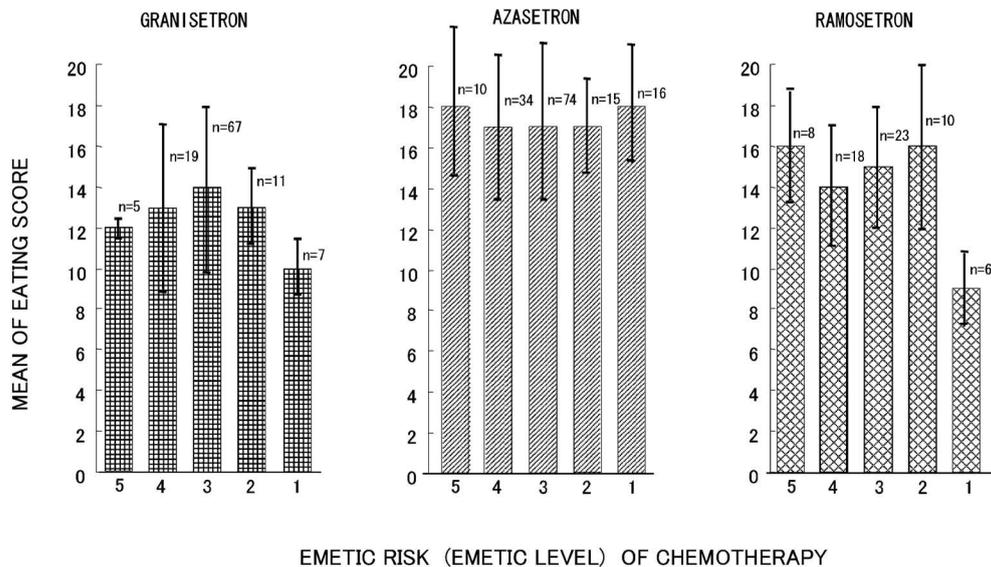


Fig. 2. The Comparison of Eating Scores in the Cancer Patients Treated with 5-HT₃RA (mean ± S.D.)
The patients are not administered with steroids or central antiemetic agents.

状況を考慮している文献が少ないのは、食欲が抗癌性腫瘍剤の投与以外に多くの要因を含んでいることが原因と考えられる。しかし、嘔気・嘔吐と摂食状

況を比較すると、嘔吐は客観的事実であるが嘔気は主観的な訴えであり、食欲がないことは訴えであるが欠食は客観的事実であり、両者とも同等の評価材

料になると思われた。そこで、嘔気・嘔吐状況と摂食状況を数値化して比較したところ、両者の間に有意な相関関係が認められた。

嘔気・嘔吐と摂食状況の数値化は各々の程度を1, 3, 5と割り付けた。その理由は、本調査がレトロスペクティブなものであり、観察並びに記録に関して明確な規定がなく、観察に個人差があると考えたからである。また、嘔気など患者の主観による状況を観察するため単純な数値で相対的に比較すべきであると考えた。苔口らは、婦人科悪性腫瘍におけるシスプラチン併用化学療法における granisetron の制吐効果の評価に関する研究で、化学療法施行日から5日間の嘔吐回数、1回の食事摂取量を0-10点に分類し（3回分5日間の150点満点）、数値化して効果判定の材料としている。³⁾ また、Martoni らはシスプラチン併用化学療法における granisetron 1 mg 投与群と 3 mg 投与群の制吐効果の比較研究において granisetron 投与後24時間以内の患者の嘔気の訴えと嘔吐の有無を記録して、嘔気・嘔吐の発現率として効果判定の材料としている。⁸⁾ 本研究では、嘔気・嘔吐の状況と摂食状況に負の相関関係があることを確認した上で、5-HT₃RA 投与後4回の食事時点に限定して相対的な摂食状況を比較することを目的としたため、今回の数値化の方法を採った。

一方、5-HT₃RA の臨床効果の対象は急性の消化器症状であり、通常抗悪性腫瘍剤の投与日の午前中に投与されることから、投与日の昼、夕、翌朝、翌昼の数値を合計して1件のスコアとした。

併用薬剤の中から特にステロイド剤と中枢性制吐剤に注目したのは、これらの薬剤が5-HT₃RA 製剤の効果をマスクするからである。5-HT₃RA 製剤の追加投与例については、5-HT₃RA のみ追加の例が2件あったが、データに加えずに解析を行った。

がん化学療法の催吐レベルが高いほどステロイド剤や中枢性制吐剤の併用群が多くなるのは当然だが、レベル4やレベル5など催吐レベルの高い群において azasetron は他の2剤に比べてステロイド剤や中枢性制吐剤を併用した例が少ない傾向がみられた。血液癌の治療にはステロイド剤も使用するが、治療を目的として使用されるのは prednisolone, methylprednisolone, hydrocortisone であることが多く、dexamethasone は制吐を目的に使用されること

が多い。今回、詳細なデータは示していないが、dexamethasone と azasetron との併用の頻度は、他の2つの5-HT₃RA 製剤との併用と比べると明らかに低かった。

ステロイド剤・中枢性制吐剤非投与群における摂食率の比較では azasetron が安定した高値を示しており、摂食状況に基づく5-HT₃RA の評価では、3剤の中では azasetron が最も良好な結果が得られた。

われわれは、5-HT₃RA の効果を5-HT₃ 受容体結合占有率から推定することを試み、開発段階のデータを基に算出した結果では、granisetron, azasetron, ramosetron の中では azasetron の有効性が最も高いことを報告している。²⁾ 本研究の結果においても azasetron の効果が最も高いことが示唆され、5-HT₃ 受容体結合占有率理論と摂食率に基づく5-HT₃RA 製剤の効果判定の妥当性を相互に支持する結果が得られたと考えられた。しかしながら、Granisetron と Ramosetron に関しては、受容体結合占有率及び摂食率に対応する順位は同じであったが、受容体結合占有率には大きな差がないにも関わらず、摂食率に少なからぬ違いが認められた。これは、対象件数が Granisetron 109, Azasetron 129, Ramosetron 65, と Ramosetron に関するサンプル数が有意に少ないことが一因と考えられた。いずれにしても、摂食率と5-HT₃RA の効果には関連性が示唆され、これらの指標を用いることにより、臨床における5-HT₃RA の適正使用が可能になると思われる。

REFERENCES

- 1) Miyata K., Hirata T., Sasamata M., *BIO Clinica*, **20**, 441-444 (2005).
- 2) Yamada Y., Sugiura M., Higo K., Ozeki T., Takayanagi R., Okuyama K., Yamamoto K., Satoh H., Sawada Y., Iga T., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **54**, 185-190 (2004).
- 3) Kokeguti S., Yamamoto D., Inoue K., Hasegawa T., *J. Kochi Mun. Cent. Hosp. Med.*, **27**, 1-6 (1997).
- 4) The hand-book of Antineoplastic Agents, edit by Department of Pharmacy, The National Cancer Center, 206-207 (2006).
- 5) 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).
- 6) Kawazoe H., Takiguchi Y., Tanaka H., Doi C., Fukuoka N., Kanaji N., Bandoh S., Ishida T., Houchi H., *Yakugaku Zasshi*, **6**, 1001–1006 (2007).
- 7) Takenaka M., Okamoto Y., Ikeda K., Hashimoto R., Ueda T., Kurokawa N., Takagi T., Uejima E., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **3**, 403–407 (2007).
- 8) Martoni A., Piana E., Strocchi E., Angelelli B., Guaraldi M., Zamagni C., Camaggi C. M., Pannuti F., *Anticancer Res.*, **18**, 2799–2803 (1998).
- 9) Aclarubicin interview form, Asters Co., 2005.
- 10) Daunorubicin interview form, Meiji Co., 1993.
- 11) Enocitabine interview form, Asahikasei Co., 1992.
- 12) Pirarvicin interview form, Meiji Co., 2006.
- 13) Ranimustine interview form, Tokyotanabe Co., 1996.
- 14) Vindesine sulfate interview form, Shionogi Co., 1986.
- 15) Vinorelbin biartrate interview form, Kyowahakko Co., 1999.