

進行・再発大腸がん患者の mFOLFOX6 及び FOLFIRI 療法における 悪心・嘔吐発現状況に関する後ろ向き調査

佐藤由美子,^{*,a,d} 立松三千子,^b 石川和宏,^d 岡本浩一,^d 室 圭,^c 野間秀一^a

Induced Nausea and Vomiting Induced by mFOLFOX6 and FOLFIRI with Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Survey

Yumiko SATO,^{*,a,d} Michiko TATEMATSU,^b Kazuhiro ISHIKAWA,^d
Hirokazu OKAMOTO,^d Kei MURO,^c and Hidekazu NOMA^a

^aDepartment of Pharmacy, West Medical Center Municipal Hospital, City of Nagoya, 1-1-1 Hirate-cho, Kita-ku, Nagoya 462-8508, Japan, ^bDepartment of Pharmacy, ^cDepartment of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan, and ^dGraduate School of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received November 3, 2010; Accepted August 9, 2011; Published online August 19, 2011)

Controlling of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is very important for the continuation of chemotherapy, especially for outpatients. CINV can significantly affect a patient's quality of life, leading to poor compliance with further chemotherapy treatment. In this retrospective study, we investigated the incidence of CINV induced by mFOLFOX6 and FOLFIRI in 59 outpatients (32 males and 27 females) with advanced colorectal cancer to evaluate CINV severity using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0. The incidence of nausea in the female group receiving FOLFIRI (grade 1: 66.7% and grade 2: 20.0%) was significantly higher than that in the male group (grade 1: 23.1% and grade 2: 7.7%, $p=0.0066$). The incidence of nausea in the younger (<63 years old) group receiving FOLFIRI (grade 1: 57.1% and grade 2: 28.6%) was significantly higher than that in the older (≥ 63 years old) group (grade 1: 35.7%, $p=0.0031$). Multivariable logistic regression analysis indicated that patients who were female or younger had a significantly higher incidence of nausea or vomiting than patients who were male or older, respectively, when treated with FOLFIRI. This suggests that gender (female) and age (younger) are factors predicting poor antiemetic control in outpatients receiving FOLFIRI, but not those treated with mFOLFOX6. Information on such predictive factors should be useful to promote the effectiveness of cancer chemotherapy.

Key words—antiemesis; chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV); FOLFIRI; mFOLFOX6; age; gender

緒 言

がん化学療法の副作用の中で患者にとって最もつらい症状の1つである悪心・嘔吐に対する支持療法では、5-hydroxytryptamine-3 受容体拮抗剤 (5-HT₃) と dexamethasone (Dexa), 及び高度催吐性薬剤に対しては aprepitant を併用することが American Society of Clinical Oncology (ASCO) や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインで推奨され、その発現リスク別の支持療法も

示されている。^{1,2)} また最近、日本においても制吐薬適正使用ガイドライン³⁾が出版されたが、かならずしもガイドラインに沿った支持療法が化学療法時に用いられているわけではないとの報告もあり、ガイドラインに基づいた制吐支持療法の実施が求められている。⁴⁾

一方、外来で行われるがん化学療法は年々増加している。その背景には、副作用の少ない化学療法レジメンの開発や、支持療法剤の進歩により、外来でも安全に管理することが可能となった⁵⁾こと、それにより患者の生活スタイルが維持されるようになったこと、さらには外来化学療法加算の創設が挙げられる。これらの利点を最大限に活かすためには、抗がん剤の投与時のみならず在宅時に発現する副作用

^a名古屋市立西部医療センター薬剤科, ^b愛知県がんセンター中央病院薬剤部, ^c同薬物療法部, ^d名城大学大学院薬学研究科

*e-mail: yumiko-sato.ngo.jp@beach.dti.ne.jp

についても、その発現状況を正確に把握するとともに、適切な支持療法の実施に努めることが重要である。また、悪心・嘔吐の発現リスクが高まる患者個別の因子として、女性あるいは若年者が高度催吐リスクに分類されている cisplatin で報告^{6,7)}されているが、中等度催吐リスクに分類されている薬剤については、同様な関連性を示す報告はない。

そこで今回、中等度催吐リスクに分類されている薬剤について悪心・嘔吐の発現リスクを把握し、適正な制吐支持療法を実施する目的で、特に進行・再発大腸がん患者において広く実施されている mFOLFOX6 療法及び FOLFIRI 療法に着目した。これらのレジメンはともに進行・再発大腸がんの一次治療及び二次治療で用いられ、同等の効果であると報告⁸⁾されているが、副作用の特徴は異なっている。悪心・嘔吐の発現頻度は報告⁸⁾されているが、患者個別の因子に関する報告はない。今回、これらのレジメンを実施した患者を対象に、診療記録を用いた後ろ向き調査にて検討を行ったところ、若干の知見を得たので報告する。

方 法

1. 対象患者 愛知県がんセンター中央病院において、2009年6月25日から2010年5月25日までに外来化学療法室にて制吐支持療法として5-HT₃及びDexaの前投薬を含むmFOLFOX6療法又はFOLFIRI療法を施行された進行・再発大腸がん患者を対象とした。ただし、抗がん剤投与が初回の患者、オピオイドを併用していた患者は対象より除外した。本研究の実施に当たり、愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認を得た（受付番号3-26）。

2. 調査方法 全対象症例の診療録（医師記録、看護記録、薬剤管理指導記録）及び処方・注射オーダーリング情報より、年齢、性別、Performance Status (PS)、合併症、及び悪心・嘔吐の発現を調査した。悪心・嘔吐に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v. 3.0)に基づき、前回の化学療法後から今回の来院時までの発現についてGrade評価された記録を抽出した。なお、調査期間中に調査日を6回設け、調査日直近に実施された化学療法について調査し、前回までの調査で対象とした患者は除外した。調査日の設定については、事前に対象患者の情

報を得ることなく設定した。

3. 患者個別因子の検討 悪心・嘔吐の発現頻度と性別及び年齢との関連性の検討を、mFOLFOX6療法を施行した患者及びFOLFIRI療法を施行した患者とに分けて行った。2群比較にて発現頻度と性別及び年齢の関連性を検討した後、各因子の交絡による影響を除いた結果を得るため、ロジスティック解析を行った。なお、年齢の2群比較については、全体の中央値であった63歳を基準とし、63歳未満群及び63歳以上群の2群に分けて比較した。

4. 統計学的解析 Grade評価を含めた悪心・嘔吐の発現頻度の比較には、2群比較ではMann-Whitney *U*-testを用い、 $p < 0.05$ の場合を有意とした。ロジスティック解析についてはエクセル統計2008（株式会社社会情報サービス）を用いて行い、 $p < 0.05$ の場合を有意とした。

結 果

1. 患者背景 患者背景をTable 1に示す。mFOLFOX6療法が施行された患者群とFOLFIRI療法が施行された患者群との間で患者背景に差は認められず、また特記すべき合併症もなかった。mFOLFOX6療法及びFOLFIRI療法のレジメンについて、Table 2に示した。

2. 悪心・嘔吐発現状況 mFOLFOX6療法が施行された患者群では、悪心の発現頻度はGrade 1が45.2% (14/31)、Grade 2が3.2% (1/31)であり、嘔吐の発現頻度はGrade 1が12.9% (4/31)、Grade 2が3.2% (1/31)であった。FOLFIRI療法が施行された患者群では、悪心の発現頻度はGrade 1が46.4% (13/28)、Grade 2が14.3% (4/28)であり、嘔吐の発現頻度はGrade 1が14.3% (4/28)、Grade 2が3.6% (1/28)であった。両群の間に違いは認められなかった [Mann-Whitney *U* test, $p = 0.1972$ (悪心), $p = 0.8613$ (嘔吐)]。

制吐支持療法については、5-HT₃及びDexaの前投薬について薬剤又は投与量の違いが認められた。前投薬の5-HT₃は1例でazasetron 10 mg、それ以外ではgranisetron 3 mg、同じく前投薬のDexaは5例で16 mg、1例で12 mg、それ以外では8 mgであった。また、化学療法後にDexaが12例で投与されていた。

mFOLFOX6療法が施行された患者群では、化学

Table 1. Characteristics of Patients

	All	mFOLFOX6	FOLFIRI
Number of patients	59	31	28
Gender			
Male/Female	32/27	19/12	13/15
Age			
Median	63	64	63
Range	40-82	46-82	40-74
Performance status			
0/1/2	10/48/1	5/25/1	5/23/0
Number of prior chemotherapy			
1/2/3/4/5	11/23/14/5/6	8/9/9/2/3	3/14/5/3/3
Number of cycle			
Median	5	4	6
Range	2-33	2-11	2-33
Relative dose intensity			
Average	93.1	95.2	90.7
Range	60-100	65-100	60-100

Table 2. Chemotherapy Regimens

		Number of patients	
		Male	Female
mFOLFOX6	L-OHP 85 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2400 mg/m ² , every 2 weeks	4	2
mFOLFOX6+BV	L-OHP 85 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2400 mg/m ² , BV 5 or 10 mg/kg, every 2 weeks	15	10
FOLFIRI	CPT-11 150 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2400 mg/m ² , every 2 weeks	2	1
FOLFIRI+BV	CPT-11 150 mg/m ² , levofolinate 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² , 5-FU 2400 mg/m ² , BV 5 or 10 mg/kg, every 2 weeks	11	14

BV: bevacizumab, CPT-11: irinotecan, L-OHP: oxaliplatin.

療法後の Dexamethasone 投与ありの場合、Grade 1 が 60.0% (3/5) であり、化学療法後の Dexamethasone 投与なしの場合、Grade 1 が 42.3% (11/26)、Grade 2 が 3.8% (1/26) であった。FOLFIRI 療法が施行された患者群では、化学療法後の Dexamethasone 投与ありの場合、Grade 1 が 14.3% (2/7)、Grade 2 が 14.3% (2/7) であり、化学療法後の Dexamethasone 投与なしの場合、Grade 1 が 52.4% (11/21)、Grade 2 が 9.5% (2/21) であった。いずれにおいても化学療法後の Dexamethasone 投与有無による有意な差は認められなかった [Mann-Whitney *U* test, $p > 0.9999$ (mFOLFOX6), $p = 0.7498$ (FOLFIRI)]。同様に嘔吐でも化学療法後の Dexamethasone 投与有無による発現頻度の違いは認められなかった。

3. 悪心・嘔吐の発現頻度に及ぼす性別の影響

mFOLFOX6 療法では男性と女性で有意な差は

認められなかった (Table 3)。FOLFIRI 療法では悪心の発現頻度について女性が、男性と比較して有意に高率であった (Table 3)。

4. 悪心・嘔吐の発現頻度に及ぼす年齢の影響

mFOLFOX6 療法では 63 歳未満群と 63 歳以上群で有意な差は認められなかった (Table 3)。FOLFIRI 療法では悪心・嘔吐の発現頻度について 63 歳未満群が 63 歳以上群と比較して有意に高率であった (Table 3)。

5. レジメン別悪心・嘔吐の発現に関連する因子の多変量解析

各レジメンにおける悪心・嘔吐の発現頻度と性別及び年齢との関連性についてロジスティック回帰分析を行い、性別と年齢の交絡を調整した結果を得た (Table 4)。FOLFIRI 療法において、悪心については性別のオッズ比は 17.69 であ

り、女性での発現頻度が有意に高かった。嘔吐については性別のオッズ比は 10.49 であり、女性での発現頻度が高い傾向にあったが有意差は認められなかった。年齢ではオッズ比が 0.85 であり、若年者で発現頻度が有意に高かった。mFOLFOX6 療法では性別、年齢による悪心・嘔吐発現頻度の有意差は認められなかった。

考 察

今回、外来化学療法における制吐支持療法を用いた mFOLFOX6 療法及び FOLFIRI 療法における悪心の発現リスク因子について小規模ながら見出すことができた。

Table 3. Effects of Gender and Age on Nausea (a) and Vomiting (b) Induced by mFOLFOX6 or FOLFIRI

		mFOLFOX6				FOLFIRI			
		G0	G1	G2	p value	G0	G1	G2	p value
Gender	Male	9	9	1	0.4885	9	3	1	*0.0066
	Female	7	5	0		2	10	3	
Age	<63	5	10	0	0.1685	2	8	4	*0.0031
	≥63	11	4	1		9	5	0	

		mFOLFOX6				FOLFIRI			
		G0	G1	G2	p value	G0	G1	G2	p value
Gender	Male	16	2	1	>0.9999	12	1	0	0.1887
	Female	10	2	0		11	3	1	
Age	<63	12	3	0	0.6427	9	4	1	*0.0157
	≥63	14	1	1		14	0	0	

G0, G1, G2: Grade 0, Grade 1, Grade 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0). Mann-Whitney U-test. * $p < 0.05$.

FOLFIRI 療法誘発性の悪心・嘔吐においては女性あるいは若年者で発現リスクが高まる傾向が見い出され、ASCO ガイドラインや制吐剤適正使用ガイドラインに記載されている内容を支持するものであった。一方、mFOLFOX6 誘発性悪心・嘔吐の発現リスク因子については、若年者で発現リスクが高まる傾向はあったが有意差は認められず、性別については FOLFIRI と同様な傾向は認められなかった。

mFOLFOX6 療法と FOLFIRI 療法の選択において、いずれも進行・再発大腸がんの一次及び二次治療として国際的ガイドラインで推奨されているが、本研究では mFOLFOX6 が一次治療に選択されている症例がほとんどであり、患者背景による選択の違いはなかった。また、先行化学療法での悪心・嘔吐の発現状況については、今回は後ろ向き調査であったため評価していないが、本研究では無作為に特定の日に治療を受けた患者を抽出して調査を行っているため結果に大きく影響することはないと考えられる。

制吐支持療法については 5-HT₃ 及び Dexamethasone (Dexa) の前投薬を含む患者を対象としたが、5-HT₃ 及び Dexa の前投薬について薬剤又は投与量の違いが認められ、また 5-HT₃ 及び Dexa の前投薬以外の制吐剤が併用されている症例もあった。前投薬の 5-HT₃ は 1 例で azasetron 10 mg、それ以外では granisetron 3 mg であったが、これらの薬剤の制吐効果は同等であると報告されている。⁹⁾ 前投薬の Dexa が 8 mg より多かった 6 例のうち 5 例、化学療法後に Dexa が処方されていた 12 例のうち 7 例で悪心が発現していたが、年齢、性別、及びレジメンに偏りはなかった。このうち遅発性の悪心・嘔吐発現に影響すると考え

Table 4. Multivariable Logistic Regression Analysis

		Relative factor	Odds ratio	(95% Confidence Interval)	p value
1. mFOLFOX6					
Nausea	Gender (Male vs. Female)		0.64	(0.13–3.10)	0.58
	Age		0.91	(0.81–1.01)	0.09
Vomiting	Gender (Male vs. Female)		1.08	(0.15–7.76)	0.94
	Age		0.96	(0.85–1.08)	0.52
2. FOLFIRI					
Nausea	Gender (Male vs. Female)		17.69	(2.20–142.1)	0.007
	Age		0.91	(0.82–1.01)	0.09
Vomiting	Gender (Male vs. Female)		10.49	(0.39–284.7)	0.16
	Age		0.85	(0.74–0.99)	0.04

られる化学療法後の Dexamethasone 投与有無による悪心・嘔吐の発現頻度を比較したところ、違いは認められなかった。さらに 5-HT₃ 及び Dexamethasone 以外の制吐剤について、59 例中 16 例で処方されていたが、服用状況については確認できなかった。16 例の処方内容としては、メトクロプラミドやラモセトロンの内服、ドンペリドン坐薬、及び予測性嘔吐を抑制するといわれているベンゾジアゼピン系薬剤等であった。処方されていた患者のうち 13 例が悪心・嘔吐発現例であり、そのうち 9 例が女性、10 例が 63 歳未満であった。よって、これらの制吐剤がリスクを軽減することによるリスク因子に対する影響があったとは考え難く、今回見出し出されたリスク因子の結果には影響を及ぼしていないと考えられる。

mFOLFOX6 と FOLFIRI は 5-FU と leucovorin の併用療法に、oxaliplatin (L-OHP) 又は irinotecan (CPT-11) を組み合わせたレジメンである。L-OHP と CPT-11 は ASCO のガイドラインにて中等度催吐性薬剤に分類されており、これまでに報告された悪心・嘔吐発現頻度は同等である。¹⁰⁻¹²⁾ CPT-11 の薬理作用として、アセチルコリンエステラーゼを阻害することが知られているが、嘔吐中枢にはセロトニン受容体だけではなく、アセチルコリン受容体も存在している。CPT-11 により引き起こされる悪心・嘔吐では、抗がん剤による嘔吐中枢の直接刺激だけでなく、アセチルコリンによる刺激も関与している可能性が考えられ、この作用機序の違いが悪心のリスク因子の違いに影響を及ぼしているのかもしれない。また、これまでに女性あるいは若年者で悪心・嘔吐の発現リスクが高まる傾向にあると報告されているのは、高度催吐リスクに分類されている cisplatin である^{6,7)} が、同じプラチナ系抗がん剤である L-OHP では同様のリスク因子が見出し出されなかった。このように、同じ催吐性のある抗がん剤でも、悪心・嘔吐発現因子が異なる可能性が示唆されたため、今後はこの点にも配慮した副作用調査を行ったうえで、それぞれの催吐リスクに応じた対策が必要であると考えられた。

今回の調査で悪心の発現頻度が高かった FOLFIRI 投与中の女性あるいは若年者に対しては、制吐支持療法を強化して悪心発現の予防に努めることが重要であると思われる。ASCO のガイドラインでは、中等度催吐性抗がん剤投与時における制吐支

持療法として、5-HT₃ 及び Dexamethasone の前投薬と、投与後のステロイド剤内服を推奨しており、²⁾ CPT-11 により誘発される悪心に対して、ステロイド剤の 3 日間投与が有効であることも報告されている。¹³⁾ また、制吐剤適正使用ガイドラインでは、中等度催吐性抗がん剤使用時のオプションとして、carboplatin, ifosfamide, methotrexate、並びに CPT-11 など使用時には aprepitant の併用も推奨されているため、今後さらに詳細な検討をしていきたい。

REFERENCES

- 1) Kris M. G., Hesketh P. J., Somerfield M. R., Feyereisen P., Clark-Snow R., Koeller J. M., Morrow G. R., Chinnery L. W., Chesney M. J., Gralla R. J., Grunberg S. M., *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2932-2947 (2006).
- 2) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology: Guidelines for Supportive Care Antiemesis, V. 4. 2009. (<http://www.nccn.org/>), cited 27 February, 2009.
- 3) Japan Society of Clinical Oncology, "Seitoyaku Tekisei Shiyou Guideline 2010," Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, 2009, pp. 25-31.
- 4) Shibata H., Heguri K., Goda Y., Kakio N., Yasuda K., Fukui E., Matsumoto K., Negoro S., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **45**, 109-113 (2009).
- 5) Fukushima M., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **35**, 397-401 (2008).
- 6) Hesketh P. J., *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2482-2494 (2008).
- 7) Hesketh P. J., Aapro M., Street J. C., Carides A. D., *Support. Care Cancer*, **18**, 1171-1177 (2010).
- 8) Tournigand C., Andre T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 229-237 (2004).
- 9) Serotone® I. V. Injection 10 mg, Interview Form, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., December 2007.
- 10) Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K., Findlay B. P., Pitot H. C., Alberts S. R., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 23-30 (2004).

- 11) Yokokawa T., Matsusaka S., Shouji D., Imada H., Nakamoto E., Kamisugi K., Suzuki W., Shirai T., Takahashi G., Kawakami K., Shinozaki E., Suenaga M., Mizunuma N., Hatake K., Hama T., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 949–955 (2009).
- 12) Fuse N., Doi T., Ohtsu A., Yano T., Hamamoto Y., Minashi K., Tahara M., Muto M., Asaka M., Yoshida S., *Int. J. Clin. Oncol.*, **13**, 144–149 (2008).
- 13) Inoue A., Yamada Y., Matsumura Y., Shimada Y., Muro K., Gotoh M., Hamaguchi T., Mizuno T., Shirao K., *Support. Care Cancer*, **11**, 528–532 (2003).