

## [原著論文]

抗がん剤催吐性リスク分類における患者関連因子が  
悪心嘔吐に及ぼす影響

田中 亮 丸山 直岳 関本 裕美

独立行政法人国立病院機構神戸医療センター薬剤部

(2020年3月27日受理)

**【要旨】** 独立行政法人国立病院機構神戸医療センターにおいて、悪心嘔吐発現頻度への患者関連因子の影響を催吐性リスク別に調査した。2014年1月1日～2019年12月31日の期間に、当センターで抗がん剤治療を施行した患者(71名)を対象とし、患者背景(年齢、性別、がん腫、BSA、血清クレアチニン値、治療レジメン、治療目的)や悪心嘔吐の発現状況について調査した。中等度催吐性リスク群を対象とした、がん腫別の悪心嘔吐発現率は、胃がん：大腸がん＝60%：23% ( $p = 0.02$ )であり、胃がん患者は大腸がん患者に比べ、有意に悪心嘔吐発現率が高い結果となった。制吐薬適正使用ガイドラインでは、抗がん剤の種類ごとに催吐性リスク分類がなされており、がん腫による考慮はなされていない。今回の研究より、同一の抗がん剤であっても、使用するがん腫ごとに悪心嘔吐発現率が異なるため留意が必要であると考えられる。

キーワード：アプレピタント、患者関連因子、抗がん剤、女性、がん腫

## 緒 言

がん患者が抗がん剤治療を受ける際に最も不安と感じる副作用の一つとして悪心嘔吐が挙げられる。近年、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬やNK1受容体拮抗薬等の出現により、以前に比べてその発現率は低下傾向にある。しかし、それでもなおがん患者にとって悪心嘔吐は不安なものであり、更なる改善が求められている。制吐薬適正使用ガイドライン<sup>1)</sup>において、悪心嘔吐に関連する因子として、治療関連因子と患者関連因子が挙げられている。治療関連因子の中で、がん薬物療法に伴うものとして抗がん剤の種類および投与量の関連について報告されており、リスク分類がなされ、それぞれに対して推奨される制吐薬は決まっている<sup>2)</sup>。一方、患者関連因子として、年齢、性別、飲酒習慣等が挙げられている。しかし、これらは中等度・高度催吐性リスク抗がん剤投与と症例全体を対象とした試験結果によるものであり、催吐性リスク別に分類した患者関連因子の比較検討はまだ行われていない。そこで、独立行政法人国立病院機構神戸医療センター(以下、当センター)において、悪心嘔吐発現頻度への患者関連因子の影響を催吐性リスク別に調査したので報告する。

## 方 法

## 1. 対象患者

2014年1月1日～2019年12月31日の期間に、当院

で1st.line 初回化学療法を入院中に施行した消化器がん患者(胃がん、大腸がん)のうち、中等度催吐性リスク(MEC: moderate emetic risk)および高度催吐性リスク(HEC: high emetic risk)の抗がん剤治療を施行した患者を対象とした。

## 2. 除外基準

抗がん剤投与後の入院期間が120時間未満の患者、抗がん剤治療を1コースしか施行しなかった患者、また、2nd.line以降の患者は除外した。当センターのMEC療法(day1: グラニセトロン3mg + デキサメタゾン9.9mg, day2-3: デキサメタゾン8mg)およびHEC療法(day1: アプレピタント125mg + パロニセトロン0.75mg + デキサメタゾン9.9mg, day2: アプレピタント80mg + デキサメタゾン6.6mg, day3: アプレピタント80mg)から逸脱する患者も除外した。

## 3. 評価方法

電子カルテより、年齢、性別、がん腫、BSA、血清クレアチニン値、治療レジメン、治療目的(術後補助化学療法or 進行再発に対する化学療法)、悪心嘔吐の発現状況および制吐剤使用について後方視的に調査した。「悪心・嘔吐なし」は看護記録等より悪心・嘔吐イベントの有無を確認し、1度もない場合を「悪心・嘔吐なし」と定義した。また、患者の投薬歴を確認し、当院のMEC療法・HEC療法のほかに別の制吐薬の追加がない場合を「救援療法なし」と定義した。「悪心・嘔吐なし」かつ「救援療法なし」の場合を、がん化学療法による悪心嘔吐(CINV: Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting)なしとした。

#### 4. 統計解析

患者背景について、年齢・BSA・血清クレアチニン値はTukey-Kramer法を、性別・がん腫に関してはSteel-Dwass法を用いて評価した。催吐性リスク別の年齢・性別ごとの悪心嘔吐発現頻度、また、MEC群を対象とした治療レジメンの経口抗がん剤併用有無別・治療目的別（術後補助化学療法 or 進行再発に対する化学療法）・がん腫別の悪心嘔吐発現頻度はフィッシャーの直接確率計算法を用いて評価した。統計ソフトとして、4 steps エクセル統計第3版（（株）星雲社）を用いた。いずれも有意水準は $p < 0.05$ とした。

#### 5. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、および個人情報保護に関する法令、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」をはじめとする国内法等を踏まえて十分に検討し、当センター倫理審査委員会規定を遵守する。また、当センター倫理審査委員会で研究計画書の内容および実施の適否等について科学的および倫理的な側面が審議され、承認（倫理審査委員会承認番号：30-11）を得たうえで実施した。本研究は、介入研究ではなく、診療録の調査による後向き観察研究であること、連結不可能な匿名化によるデー

タ解析を実施することから、個別での同意取得は行わず、院内等で研究の実施を広報し、研究対象となることを望まない対象者に対しては参加拒否ができるようにした。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象となった患者が施行した抗がん剤治療を催吐性リスク別に分類し（表1）、その患者背景を表2に示す。対象患者は71名、そのうちMEC療法49名、HEC療法22名であった。MEC療法はすべてオキサリプラチンベースの治療であり、HEC療法はすべてシスプラチンベースの治療であった。全症例群・MEC群・HEC群でがん腫の偏りはあるものの、年齢・性別・BSA・血清クレアチニン値での違いはみられなかった。

### 2. 催吐性リスク別悪心嘔吐発現頻度

悪心嘔吐発現頻度を催吐性リスク別に調査した（表3）。悪心嘔吐発現頻度は全体で33.8%（24/71）、MEC群30.6%（15/49）、HEC群40.9%（9/22）であり、HEC群が最も高い結果であった。

### 3. 年齢・性別の催吐性リスク別CINVへの影響

年齢・性別のCINVへの影響を催吐性リスク別に調査した（図1）。悪心嘔吐発現頻度は、全症例群で、65歳以上：65歳未満＝35%：30%（ $p = 0.67$ ）、男：女＝31%：39%（ $p = 0.51$ ）、MEC群で、65歳以上：65歳未満＝31%：29%（ $p = 0.89$ ）、男：女＝25%：38%（ $p = 0.33$ ）、HEC群で、65歳以上：65歳未満＝42%：33%（ $p = 0.77$ ）、男：女＝41%：40%（ $p = 0.96$ ）であった。年齢においては3群ともに65歳以上にCINV発現が高い傾向がみられたが、有意な差はなかった。性別においてはHEC群では男性と女性にCINV発現に差はなく、全症例群およびMEC群では女性にCINV発現が高い傾向がみら

表1 催吐性リスク別対象患者

MEC療法		HEC療法	
レジメン名	人数	レジメン名	人数
mFOLFOX6	11名	S-1+CDDP	16名
mFOLFOX6+Bmab	10名	XP+Tmab	6名
mFOLFOX6+Pmab	3名		
mFOLFOX6+Cmab	3名		
SOX	7名		
XELOX	15名		

mFOLFOX6：Oxaliplatin+Levofolinate+Fluorouracil, mFOLFOX6+Bmab：Oxaliplatin+Levofolinate+Fluorouracil+Bevacizumab, mFOLFOX6+Pmab：Oxaliplatin+Levofolinate+Fluorouracil+Panitumumab, mFOLFOX6+Cmab：Oxaliplatin+Levofolinate+Fluorouracil+Cetuximab, SOX：tegafur/gimeracil/oteracil+Oxaliplatin, XELOX：Capecitabine+Oxaliplatin, S-1+CDDP：tegafur/gimeracil/oteracil+Cisplatin, XP+Tmab：Capecitabine+Cisplatin+Trastuzumab.

表3 催吐性リスク別悪心・嘔吐発現頻度

催吐性リスク分類	悪心嘔吐発現頻度
全体	33.8% (24/71)
MEC群	30.6% (15/49)
HEC群	40.9% (9/22)

MEC群：中等度催吐性リスク (moderate emetic risk) 群, HEC群：高度催吐性リスク (high emetic risk) 群.

表2 患者背景

	全症例 (n = 71)	MEC群 (n = 49)	HEC群 (n = 22)	p 値
年齢 (平均値±SD)	69.3 ± 7.7	68.3 ± 8.1	71.7 ± 6.2	NS <sup>a)</sup>
性別 (男性/女性)	48/23	31/18	17/5	NS <sup>b)</sup>
胃がん/大腸がん	32/39	10/39	22/0	* $p < 0.05$ <sup>b)</sup>
BSA (m <sup>2</sup> )	1.56 ± 0.16	1.57 ± 0.16	1.54 ± 0.14	NS <sup>a)</sup>
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.71 ± 0.18	0.69 ± 0.20	0.75 ± 0.12	NS <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Tukey-Kramer法, <sup>b)</sup> Steel-Dwass法, \*全症例 vs MEC群, 全症例 vs HEC群, MEC群 vs HEC群のいずれにおいても $p < 0.05$ と有意な差がみられた。

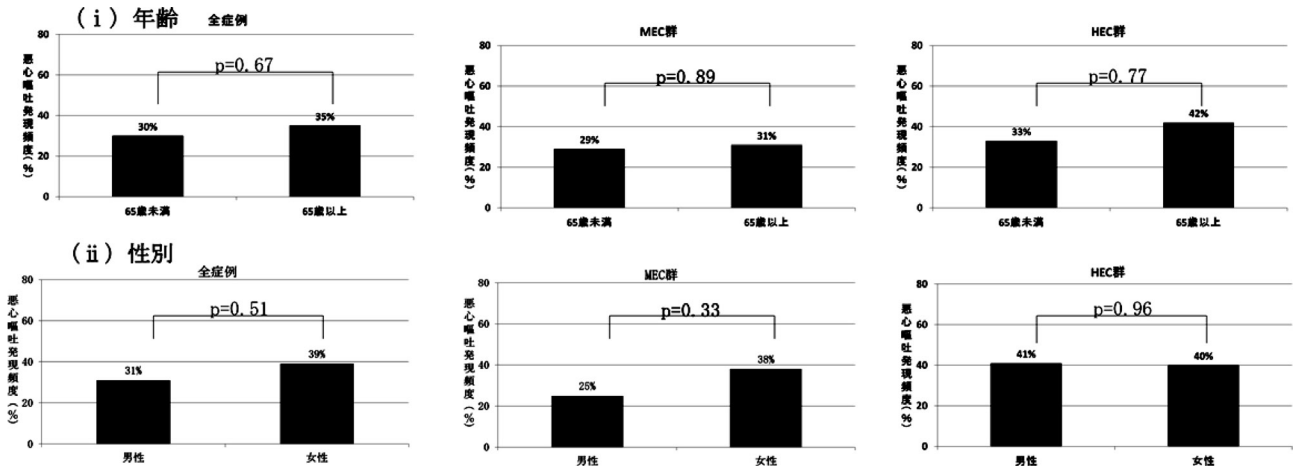


図1 催吐性リスク別悪心嘔吐への患者関連因子の影響. 検定: フィッシャーの直接確率計算法.

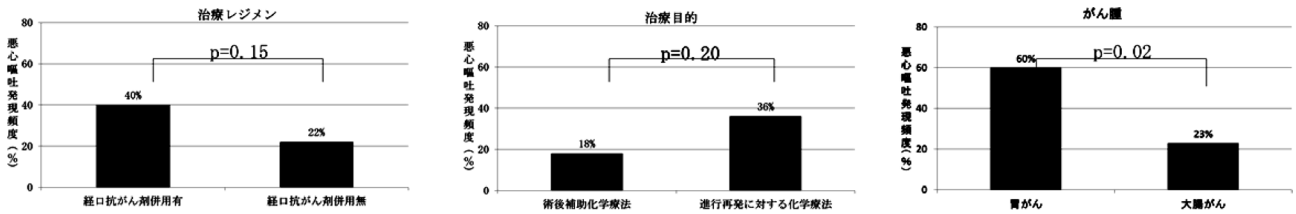


図2 MEC群を対象とした, 治療レジメンの経口抗がん剤併用有無別・治療目的別 (術後補助化学療法 or 進行再発に対する化学療法)・がん腫別のCINVへの影響. 検定: フィッシャーの直接確率計算法.

れたが, 有意な差はなかった.

4. MEC群を対象とした, 治療レジメンの経口抗がん剤併用有無別・治療目的別 (術後補助化学療法 or 進行再発に対する化学療法)・がん腫別のCINVへの影響

治療レジメンの経口抗がん剤併用有無別・治療目的別 (術後補助化学療法 or 進行再発に対する化学療法)・がん腫別のCINVへの影響についてMEC群を対象とし調査した (図2). 悪心嘔吐発現頻度は, 経口抗がん剤併用有: 併用無 = 40% : 22% ( $p = 0.15$ ), 術後補助化学療法: 進行再発に対する化学療法 = 18% : 36% ( $p = 0.20$ ), 胃がん: 大腸がん = 60% : 23% ( $p = 0.02$ ) であった. 胃がん患者は大腸がん患者に比べ, 有意に悪心嘔吐発現率が高い結果となった. また, 胃がん患者の性別内訳は, 男性7名, 女性3名であった.

### 考 察

本調査の結果, MEC療法では, 制吐薬適正使用ガイドラインに示されているように, 女性の悪心嘔吐発現頻度は高い傾向であったが有意差はなかった. 横山らの報告では, 高度催吐性リスク群で使用されるアプレピタントが含まれたレジメンの場合, 嘔吐完全抑制率の改善程度は男性より女性のほうが高かったとされている<sup>3)</sup>. また, アプレ

ピタントは, オキサリプラチンをベースとしたレジメンを施行した大腸がん患者のCINVを, 男性より女性でより抑制したとする報告もある<sup>4)</sup>. 本調査では, HEC群においては悪心嘔吐発現頻度が女性と男性で差がなかった. これは, HEC群がMEC群と異なり, アプレピタントを使用していたことが要因の一つであると考えられる.

今回, 高齢者ほど悪心嘔吐発現頻度が高く, 制吐薬適正使用ガイドラインと異なる結果が得られた. これは, 他の研究が様々ながん腫を対象とした臨床試験の結果に基づいているのに対し, 今回の研究は胃がん・大腸がん患者に限定したことが理由の一つと考えられる.

一方, 女性であることは, ガイドラインに記載されるとおり悪心嘔吐のリスク因子であると考えられる結果となった. しかし, 現在の制吐薬適正使用ガイドラインでは, リスク因子として女性であることが挙げられているが, その対応策については明記されていない. 今回の調査により, アプレピタントがその対応策として有効である可能性が示唆された.

今回, 胃がん・大腸がん患者別に悪心嘔吐発現頻度を比較した結果, 胃がん患者が大腸がん患者に比べ悪心嘔吐発現頻度が高いことがわかった. これは, 胃がんがもともと通過障害等により, 悪心嘔吐を引き起こしやすい病態であ

ることが関係していると考えられる。近年、同一の抗がん剤であっても様々ながん腫に使用する抗がん剤が多数存在するが、制吐薬適正使用ガイドラインでは、抗がん剤の種類ごとに催吐性リスク分類されており、がん腫による考慮はなされていない。本調査の結果、がん腫により悪心嘔吐発現率が異なることがわかった。そのため、同一の抗がん剤であっても、使用するがん腫ごとに催吐性リスク分類をおこなう必要があると考えられ、今後、悪心嘔吐発現率が高い胃がん患者に対しての対応策の検討が望まれる。

現在、抗がん剤治療は、遺伝子検査等の個別化医療がますます進んでいる。その中で、制吐療法においても治療関連因子のみでなく、患者個々のリスク要因に応じて治療を選択する必要がある。今回の調査は後方視的な調査であったため、飲酒習慣等の検討がおこなえておらず、制吐薬適正使用ガイドラインでは飲酒習慣もリスク因子とされており、今後検討していく必要があると思われる。今後も、抗がん剤治療および緩和治療における個別化医療についての検討を継続し、治療効果の改善と副作用軽減に貢献してい

きたいと考える。

利益相反 (COI) : 本研究に関して、全著者に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン, 第2版. 2015, 金原出版, 東京.
- 2) Roila F, Tonato M, Basurto C, et al. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: A randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 141-149.
- 3) 横山 聡, 藪田ゆみ, 理橋賢吾, 他. シスプラチン投与時の制吐療法におけるパロノセトロンとアプレピタントの効果. *薬理と治療* 2012; 40: 1073-1078.
- 4) Takemoto H, Nishimura J, Komori T, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy in the SENRI trial: Analysis of risk factors for vomiting and nausea. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; 22: 88-95.

## Effect of Patient-Related Factors on Incidence of Nausea and Vomiting Associated with Anti-Cancer Drugs Classified for Emetic Risk

Ryo TANAKA, Naotake MARUYAMA, and Hiromi SEKIMOTO

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kobe Medical Center,  
3-1-1, Nishiochiai, Suma-ku, Kobe 654-0155, Japan

**Abstract:** The present study aimed to show the effects of patient-related factors on the incidence of nausea and vomiting associated with anti-cancer drugs classified for emetic risk at the National Hospital Organization Kobe Medical Center. Seventy-one patients who were treated with anti-cancer drugs from January 1, 2014 to December 31, 2019 were investigated for their background (age, sex, type of cancer, BSA, serum creatinine, treatment regimen, treatment purpose) and history of nausea and vomiting. An incidence ratio of gastric cancer: colorectal cancer = 60%: 23% ( $p = 0.02$ ), was obtained on nausea and vomiting caused by carcinoma in the moderately emetic risk group with gastric cancer patients having significantly more nausea and vomiting than colorectal cancer patients. It was stated in the Antiemetic Proper Use Guidelines that emetic risks are classified for each type of chemotherapy, not considered for carcinoma. However, results of the present study indicated that the type of carcinoma significantly affects the risk for nausea and vomiting even in the same chemotherapeutic treatments. Therefore, caution is advised when administering chemotherapy.

**Key words:** aprepitant, patient-related factors, chemotherapy, woman, carcinoma