HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿5-HIAA/サブスタンスPの濃度推移と悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究［全文の要約］
Author(s)	村中, 徹人
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2428 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13293号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71902
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuhito_Muranaka_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文の要約

中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿 5-HIAA/サブスタンス P の濃度推移と悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究

(The Prospective Multicenter Study of Relation between 5-HIAA / Substance P plasma Concentration Transition and Nausea / Vomiting in Patients with Gastrointestinal Cancer Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy)

2018 年 9 月

北 海 道 大 学

村中 徹人

学位論文の要約

中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿 5-HIAA/サブスタンス P の濃度推移と悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究

(The Prospective Multicenter Study of Relation between 5-HIAA / Substance P plasma Concentration Transition and Nausea / Vomiting in Patients with Gastrointestinal Cancer Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy)

2018 年 9 月

北 海 道 大 学

村中 徹人

学位論文（要約）

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　村中徹人

学 位 論 文 題 名

中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿 5-HIAA/サブスタンス P の濃度推移と悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究（The Prospective Multicenter Study of Relation between 5-HIAA / Substance P plasma Concentration Transition and Nausea / Vomiting in Patients with Gastrointestinal Cancer Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy）

【背景と目的】悪性腫瘍に対する薬物療法(以下，化学療法)の発展により近年，切除不能進行・再発消化器癌の予後は著明に延長してきた．しかしながら化学療法には骨髄抑制，肝・腎障害，皮膚障害，悪心・嘔吐などの様々な有害事象が高率に発現する．特に化学療法関連悪心・嘔吐(以下，CINV)は患者の生活の質を低下させ治療の継続を困難にさせ，十分な化学療法の投与を阻む重要な有害事象と位置づけられている．化学療法を施行された患者は小腸エンテロクロマフィン細胞から放出されるセロトニン（5-HT）が腸管粘膜内求心性迷走神経や大内臓神経終末の 5-HT_3受容体を刺激し，その刺激が延髄最後野および嘔吐中枢を介して嘔吐を発現させると推察されているほか，タキキニン類のサブスタンス P が嘔吐発現機構における延髄最後野の NK-1 受容体に結合した際に，嘔気・嘔吐含む様々な生理学的効果を発現することが報告されている．そのため高用量シスプラチンに代表される高度催吐性抗がん剤を用いる際には，ステロイドのほかに，投与から 24 時間以内に発症する急性 CINV に対しては 5-HT_3受容体拮抗薬，そして投与から 24 時間以降に発症する遅発性 CINV に対しては NK-1 受容体拮抗薬を予防的に併用することで CINV を予防・緩和できることが多数の臨床試験により検証された．しかしながら中等度催吐性抗がん剤を用いる際の 5-HT_3受容体拮抗薬や NK-1 受容体拮抗薬の有用性を検証した臨床試験のエビデンスは乏しい．そこで今回，我々は中等度催吐性抗がん剤を頻繁に投与される消化器癌患者に関して，標準治療であるオキサリプラチンまたはイリノテカンといった中等度催吐性抗がん剤を投与する際の制吐療法の根拠を明らかにすることを目的として，5-HT_3受容体のアゴニストである催吐性物質 5-HT の代謝産物である 5-HIAA と，NK-1 受容体のアゴニストであるサブスタンス P の血中濃度の推移を測定し，その変化と CINV との関連を解析することとした．

【対象と方法】北海道大学病院ならびに協力が得られた関連病院において，消化器癌に対してシスプラチンの投与が予定されている患者最大 5 名において化学療法後の 5-HIAA・サブスタンスＰの測定が可能であることを確認した後，オキサリプラチンまたはイリノテカンの投与が予定されている患者を対象として，化学療法施行前をベースラインとし，投与 4, 24, 48, 72, 96 時間後に血液を採取し，血漿中の 5-HIAA ならびにサブスタンスＰの濃度を測定し，ベースラインからの変化と，Visual Analogue Scale を用いて評価した悪心を投与

24時間以内の急性期と24時間以降におこる遅発期に分けて関連性を探索的に調べた．採取した血液は速やかに撹拌し 4℃1,000G 10 分で遠心分離した後に上清を採取し速やかに-80℃で凍結させ，5-HIAAはSRL社，サブスタンスＰはKMアッセイセンターにて測定を行った．Visual Analogue Scaleは100mmのうち左端を「まったく悪心がない」，右端を「考えられる最悪の悪心」として左から25mm以上右側であった者を「悪心あり」と定義し，次サイクルの化学療法が投与されるまで患者自らに記録してもらった．急性期と遅発期にわけて悪心あり・なしの2群に分け，それぞれにおいてベースラインからの5-HIAA・サブスタンスＰの変化率を割り出し比較検討した．

【結果】連続して3名の食道癌患者に対する血中5-HIAA・サブスタンスＰの測定が可能であったことから，シスプラチン投与患者の症例集積は終了とし，中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌の患者の集積を開始した．36例の中等度催吐性化学療法投与症例が登録され，日誌が回収不能であった4例と症例登録後化学療法開始までの間に制吐療法を要した1例の合計5例を除き，31例を最終解析の対象とした．31例中15例で遅発性悪心が発現した．遅発性悪心のあった群となかった群の年齢中央値はそれぞれ59歳，69歳で，遅発性悪心のあった群の年齢の方が有意に若かった(p=0.008)．治療開始前を基準とした5-HIAAの4，24，48，72，96時間後の変化率(%)は，遅発性悪心がなかった群vsあった群で131.0vs63.3(p＜0.01)，-2.2vs7.1(p=0.46)，-10.2vs9.3(p=0.12)，5.2vs0.0 (p=1.00)，5.3vs2.3(p=0.56)，サブスタンスＰの血中濃度の変化率(%)は9.5vs21.8(p=0.61)，0.0vs-0.3(p=0.97)，-2.7vs-2.8(p=0.99)，2.8vs2.8(p=1.00)，4.6vs-1.3(p=0.59)であった．

【考察】本研究において中等度催吐性化学療法を行う消化器癌患者の5-HIAAとサブスタンスＰの推移を測定し，その変化の割合と化学療法に関連した悪心との関連を調査した結果，遅発性悪心のあった患者は，なかった患者と比べて投与4時間となる時点での5-HIAA血中濃度が低かった．本研究においては全症例であらかじめ予防的にデキサメタゾン 9.9mg の他に5-HT_3受容体拮抗薬であるパロノセトロン7.5mgがday1に投与されていた．遅発性悪心のあった患者の方が化学療法4時間後の5-HIAAの血中濃度が低かったことから，投与早期における血中5-HIAAのベースラインからの変化割合は遅発性悪心を起こしうる患者の早期予後予測因子となりうるものと思われた．また，セロトニンは急性期のみならず遅発性悪心にも関与していることが推測された．サブスタンスＰの血中濃度の推移・変化割合は遅発性悪心の有無にかかわらず有意差が見られなかった．サブスタンスＰは神経伝達物質であるタキキニンの一種であり，作用部位が5-HTと異なり中枢神経系である延髄の嘔吐中枢であることから，サブスタンスＰの血中濃度がサブスタンスＰによる催吐作用を十分反映していないものと考えた．

【結論】消化器癌患者において中等度催吐性化学療法であるオキサリプラチンまたはイリノテカンを投与される患者では，遅発性悪心を認めた患者は認めなかった患者と比較し若年で，投与から4時間後の5-HIAA血中濃度のベースラインからの変化割合が低かった．その一方，血中サブスタンスＰに関しては，遅発性悪心の有無によるサブスタンスＰの血中濃

度の変化割合の差は認められなかった．化学療法後 4 時間時点での 5-HIAA の変化率は遅発性悪心の早期予後予測因子となりうるものと考えられた．若年者または化学療法後 4 時間時点での 5-HIAA の変化率が低い症例は，通常の予防的制吐療法に加えさらに制吐療法を強化する必要があるものと考えた．