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
Author(s)	村中, 徹人
Description	配架番号：2428
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13293号
Issue Date	2018-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13293
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90693
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuhito_Muranaka.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

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

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

目　　次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・　1

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　3

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　8

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　9

研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　15

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　38

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　41

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　42

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　43

発表論文目録および学会発表目録

本研究の医学論文雑誌に投稿中である.

1. Tetsuhito Muranaka, Ohnishi Shunsuke, Yoshito Komatsu, Masataka Yagisawa, Kentaro Sawada, Hiroshi Nakatsumi, Yasuyuki Kawamoto, Satoshi Yuki, Masayoshi Dazai, Takuro Saiki, Atsushi Ishiguro, Miki Tateyama, Kota Ono, Naoya Sakamoto

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

Clinical Cancer Research

本研究の一部は以下の学会に発表した.

１．Tetsuhito Muranaka, Yoshito Komatsu, Shunsuke Ohnishi, Kentaro Sawada, Kazuaki Harada, Yasuyuki Kawamoto, Hiroshi Nakatsumi, Satoshi Yuki,　Masataka Yagisawa, Michio Nakamura, Yoshimitsu Kobayashi, Susumu Sogabe, Takuto Miyagishima, Naoya Sakamoto
The prospective study of relation between 5-HIAA/substance P and nausea/vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy
ESMO 2016 Congress, 2016 年 10 月 9 日・コペンハーゲン，デンマーク

２．Tetsuhito Muranaka, Yoshito Komatsu, Shunsuke Ohnishi, Masataka Yagisawa, Kentaro Sawada, Yasuyuki Kawamoto, Hiroshi Nakatsumi, Satoshi Yuki, Masayoshi Dazai, Takuro Saiki, Atsushi Ishiguro, Miki Tateyama, Kota Ono, Naoya Sakamoto

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
ESMO 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer、2018 年 6 月 21 日・バルセロナ，スペイン

緒　　言

我が国における死因の第一位は悪性腫瘍で，2016 年のその数は男性約 22 万人/年，女性約 15 万人/年で，近年一貫して増加傾向にあり，1985 年の約 2 倍である(国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」)．がん治療の柱は手術，放射線，化学療法であるが，根治的な手術ができない場合は延命や症状緩和を目的とした放射線療法や化学療法が行われる．化学療法の進歩はめざましく，たとえば切除不能進行・再発大腸癌の生命予後はかつて 1 年前後であったものが近年は 2 年半を超えるようになった(Heinemann V, et al., *Lancet Oncol*. 2014)(Yamada Y, et al., *Ann Oncol*. 2018)．最新の大腸癌の化学療法は，NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン(Benson AB 3rd, et al., *J Natl Compr Canc Netw.* 2018)，欧州臨床腫瘍学会(ESMO)コンセンサスガイドライン(Van Cutsem E, et al., *Ann Oncol.* 2016)，pan-ASIA コンセンサスガイドライン(Yoshino T, et al., *Ann Oncol.* 2018)のいずれのガイドラインにおいても，まず行うべき一次治療は，フッ化ピリミジン系(5-fluorouracil(5-FU)，カペシタビン，tegafur+gimeracil+oteracil 配合剤(S-1))，分子標的薬(ベバシズマブ，セツキシマブ，パニツムマブ)に加えて，キードラッグとなるオキサリプラチンまたはイリノテカン，あるいはその両剤の併用が推奨されている．すなわち，5-FU とオキサリプラチンとの併用である FOLFOX, 5-FU とイリノテカンとの併用である FOLFIRI(Hurwitz H, et al., *N Engl J Med.* 2004.)，カペシタビンとオキサリプラチンとの併用である CapeOx(Cassidy J, et al., J *Clin Oncol.* 2008)，カペシタビンとイリノテカンとの併用である XELIRI(Giessen C, et al., *BMC Cancer.* 2011)，S-1 とオキサリプラチンとの併用である SOX(Kim ST, et al., *BMC Cancer. 2014*)，S-1 とイリノテカンとの併用である IRIS(Muro K, et al., *Lancet Oncol.* 2010)と，各種分子標的薬との組み合わせが第 1 に選択される(Saltz LB, et al., *J Clin Oncol.* 2008).

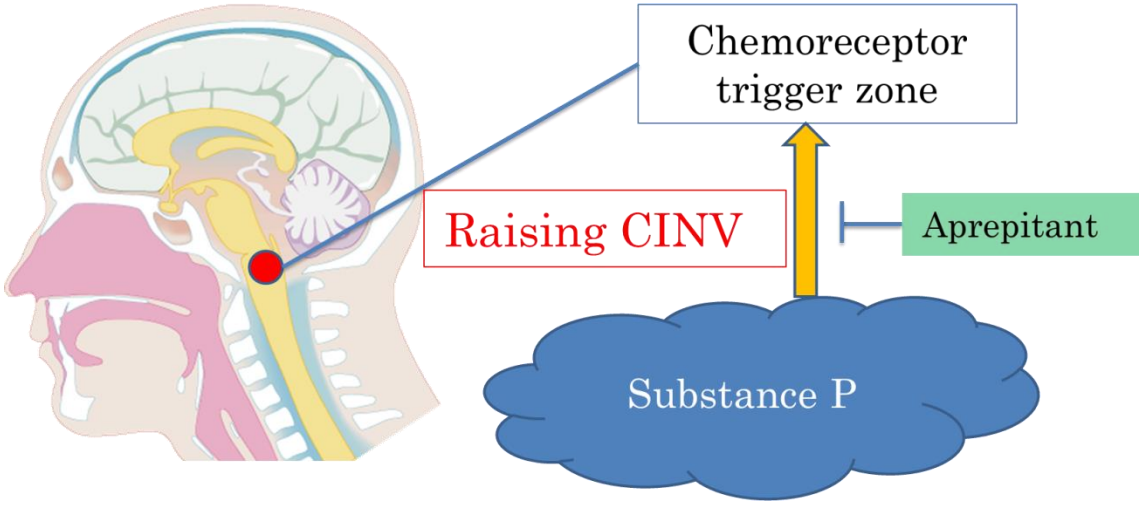
しかしながら，このうち特にキードラッグとなるオキサリプラチンまたはイリノテカンといった化学療法には悪心，嘔吐，倦怠感，食欲不振，疲労などのさまざまな有害事象が高頻度で発現し，患者の生活の質(Quality of Life; QOL)を保ちながら治療効果を強め，化学療法の効果を最大限に引き出すためにはその副作用のマネジメントが必要で

ある．特にこういった副作用の中でも多くの薬剤に共通して高頻度で発現する化学療法関連悪心・嘔吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV)の管理は患者の QOL を保ちながらがん治療を行って行く上で極めて重要で，十分にマネジメントができなければ脱水，電解質異常,体重減少,低栄養を来たし,QOL を著明に低下させる(Oo TH, et al., Nat Clin Pract Oncol. 2005)．そのため，NCCN(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2018)や米国臨床腫瘍学会(ASCO; American Society of Clinical Oncology)(Basch E, et al., *J Clin Oncol*. 2011)，国際癌サポーティブケア学会(MASCC; Multinational Association of Supportive Care in Cancer)(Roila F, et al., Ann Oncol. 2010)だけでなく，日本においても CINV のマネジメントに関するガイドライン”制吐療法ガイドライン”が策定され，日常臨床に用いられている．

悪心・嘔吐の刺激の入力経路は，大脳皮質（腫瘍や脳血管病変による頭蓋内圧亢進，感情など)，化学受容体（薬物，毒物，各種代謝産物など)，前庭器（回転運動，内耳病変など)，末梢（消化管，腹部臓器などの機械受容体，消化管などの化学受容体など）の 4 通りに分類される．また，その発現時期や誘因に応じて，投与後 24 時間以内に出現する急性の悪心・嘔吐，24 時間後から約 1 週間程度持続する遅発性の悪心・嘔吐，制吐薬の予防的投与にもかかわらず発現する突出性悪心・嘔吐，抗がん薬のことを考えただけで誘発される予期性悪心・嘔吐の 4 通りに分類し，それぞれ投与する化学療法薬剤の催吐リスクに応じて CINV の予防と治療を行っていく必要がある(制吐療法診療ガイドライン 2010, 金原出版)．

化学療法施行時の代表的な有害事象である嘔吐のうち,投与 24 時間以内に発症する急性期嘔吐に関しては，抗がん薬投与により消化管クロム親和性細胞(Enterochromaffin cells; EC 細胞)からセロトニン(5-hydroxitryptamine; 5-HT)が遊離され，この遊離された 5-HT が腸管粘膜内求進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(Andrews PL, et al., *Eur J Cancer*. 1993)．セロトニンの他にも脳・腸管ペプチドは 20 種類以上同定されているが，その中でもタキキニン類のサブスタンス P という物質が嘔吐発現機構における延髄最後野のタキキニン NK-1 受容体(neurokinin-1 receptor; NK1 受容体)に結合した際に，嘔気・嘔吐等を含む様々な生理学的効果を発現

することがわかっている(Saria A. et al., *Eur J Pharmacol.* 1999). この NK1 受容体をブロックすることで制吐作用が発現することが 1994 年，初めて動物実験で判明し(Watson JW, et al., *Br J Pharmacol.* 1995)，以後，ヒトに対しても NK1 受容体の拮抗薬を投与することで特に遅発期において化学療法関連嘔気・嘔吐を抑制することが報告されている(Paul J.Hesketh, et al., *Support Care Cancer.* 2004)(Hesketh PJ, et al., *Review.* 2004), (Ito S, et al., *Support Care Cancer.* 2015), (Bakhshi S, et al., *Support Care Cancer.* 2015), (Nishimura J, et al., Eur J Cancer. 2015), (Kang HJ, et al., *Lancet Oncol.* 2015).



図．サブスタンス P により嘔吐中枢が刺激され CINV を来すシェーマと，NK1 受容体拮抗薬アプレピタントによる阻害作用のイメージ

高度催吐性のシスプラチンを投与すると神経伝達物質であるセロトニンとサブスタンス P の分泌が亢進し，嘔吐が誘発されるが，特にシスプラチン投与 24 時間以内はセロトニンの関与が高く，24 時間以降ではサブスタンス P の関与が高いことが報告されている(Higa GM, et al., *J Oncol Pharm Pract.* 2006)。そのためシスプラチンを投与する場合は予防的にセロトニン受容体拮抗薬，NK1 受容体拮抗薬，デキサメタゾンの 3 剤を投与することが国内外のガイドラインで推奨されている(日本癌治療学会編：“制吐薬　適正使用ガイドライン”,第一版,金原出版,東京,2010)(Basch E, et al., *J Clin Oncol.* 2011)(Roila F, et al., *Ann Oncol.* 2010). 一方，胃癌・大腸癌・膵癌の一次治療で用いられるオキサリプラチンやイリノテカンといった抗がん薬は中等度催

吐性に分類されている(日本癌治療学会編：“制吐薬　適正使用ガイドライン”,第一版,金原出版,東京,2010)．国内外のガイドラインでは推奨される制吐療法に違いがあり，ASCO や MASCC のガイドライン(Basch E, et al., *J Clin Oncol*. 2011)ではセロトニン受容体拮抗薬およびデキサメタゾン，全米総合がん情報ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network；NCCN)や国内のガイドラインではセロトニン受容体拮抗薬およびデキサメタゾンに加えオプション治療として NK1 受容体拮抗薬の使用も推奨されている(日本癌治療学会編：“制吐薬　適正使用ガイドライン”,第一版,金原出版,東京,2010)(NCCN Clinical Practice Guideline in OncologyTM Antiemesis 2018)．しかし中等度催吐性抗がん薬を投与した際のセロトニンやサブスタンス P といった神経伝達物質の血中濃度を測定した報告はほとんど存在せず(Higa GM, et al., *J Oncol Pharm Pract.* 2006)(Higa GM, et al., *Support Care Cancer*. 2012)，特に消化器癌患者に関して，これらに広く用いられている中等度催吐性抗がん薬であるオキサリプラチンあるいはイリノテカンを投与された際のセロトニンや，セロトニンの代謝産物である 5-ハイドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindole acetic acid；5-HIAA)，サブスタンス P の血中濃度を調査した報告はない．すなわち，これらの患者に対してオキサリプラチンやイリノテカンを投与した際に，セロトニンあるいはサブスタンス P の血中濃度が上昇するか否かが判明していないにも関わらずガイドラインでセロトニン受容体拮抗薬の投与が推奨され，NK1 受容体拮抗薬の使用もオプションではあるが推奨されている，というのが現状である．

そこで今回，中等度催吐性抗がん薬の代表的な薬剤で，様々な癌種に対して用いられているオキサリプラチンまたはイリノテカンを含む化学療法を受ける消化器癌患者について，セロトニンの血中濃度をよく反映すると報告されているセロトニンの代謝産物である 5-HIAA と，延髄嘔吐中枢に作用して遅発性悪心嘔吐を引き起こすサブスタンス P の血中濃度を測定し，化学療法後の嘔気・嘔吐の発現状況を調査することで，消化器癌患者における中等度催吐性化学療法施行後のこれら神経伝達物質の血中濃度の推移を測定し，得られた結果とがん化学療法による嘔気・嘔吐(Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting；CINV)の関連性を明らかにするため，探索的多施設共同前向き研究を実施した．

その結果,抗がん薬投与4時間後の5-HIAAの血中濃度の変化率は,急性CINVのきたした患者では5-HIAAの血中濃度変化率が急性CINVのなかった患者よりも有意に低かった．しかし投与24時間後，48時間後，72時間後，96時間後の5-HIAAの変化率は急性CINVの有無で有意な差は見られなかった．また，遅発性CINVをきたした患者でも同様に抗がん薬投与から4時間後に採取した血液の5-HIAAの血中濃度の変化率は遅発性CINVを来さなかった患者のそれよりも有意に低かった.投与24時間後以降には有意差は見られなかった.なお,サブスタンスPの血中濃度の推移・変化率は，急性・遅発性CINVを来した患者群とそうでない患者群とで有意差は見られず，いずれもベースラインと比較し大きく変化することはなかった．このことから，中等度催吐性抗がん薬を投与する消化器癌患者において，抗がん薬投与から4時間後時点での血中5-HIAAがその後の悪心・嘔吐の発現を予測できる早期予測因子になり得るものと考えた．また一方で，中等度催吐性化学療法を行っても血中サブスタンスPの血中濃度の変化は5-HIAAの血中濃度の変化と比べても微細で，急性・遅発性いずれの時期におけるCINVの有無との関連も見られなかったことが判明した.

略　語　表

本文中および図表に記載した略語は以下の通りである.

National Comprehensive Cancer Network	NCCN
5-fluorouracil	5-FU
tegafur+gimeracil+oteracil	S-1
Quality of Life	QOL
Multinational Association of Supportive Care in Cancer	MASCC
chemotherapy-induced nausea and vomiting	CINV
Enterochromaffin cells	EC 細胞
5-hydroxitryptamine	5-HT
neurokinin-1	NK1
American Society of Clinical Oncology	ASCO
Visual Analogue Scale	VAS
standard deviation	SD
interquartile range	IQR

研　究　方　法

（1）研究の種類・デザイン

軽微な侵襲を伴う探索的多施設共同前向き観察研究

（2）対象となる患者

a.対象者のうち，**b 選択基準**をすべて満たし、かつ **c.除外基準**のいずれにも該当しない場合を適格とした．なお，最初の最大 5 名までは高度催吐性抗がん薬である 60mg/m^2 以上の高容量シスプラチンを投与する患者を対象として血中の 5-HIAA ならびにサブスタンス P が今回の手法で測定できることを確認した後に，本来の目的の中等度催吐性抗がん薬であるオキサリプラチンまたはイリノテカンを投与する患者を登録した．

a．対象者

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，消化器癌に対して化学療法を受ける患者を対象とする．なお一次治療例の初回治療時のみ登録した．

b．選択基準

1.　20 歳以上の患者で同意を取得した患者

2.　消化器癌患者（細胞診などで病理学的に確定診断されていること）

3.　体表面積あたり 60mg/m^2 以上のシスプラチンの投与が予定されている患者(最初の最大 5 名まで)と，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．

4.　ECOG PS 0, 1 または 2 の患者

5.　推定余命 3 カ月以上の患者

6.　下記の一般臨床検査値の基準を満たす患者

－好中球数が 1,500/mm3 以上

－血小板数が 100,000/mm3 以上

－AST（GOT）および ALT（GPT）が施設正常値上限の 2.5 倍以下

－T-Bil が施設正常値上限の 1.5 倍以下

－Cre が施設正常値上限の 1.5 倍以下

7.　本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後，十分な理解の上，患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

c．除外基準

1.　抗悪性腫瘍剤の制吐予防を目的とした制吐薬以外に、投与開始前 48 時間以内に以下の制吐薬を使用した患者

－5-HT3 受容体拮抗薬（塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン等）

－フェノチアジン系製剤(塩酸クロルプロマジン、ペルフェナジン等)

－メシル酸プロクロルペラジン（ノバミン）

－ブチロフェノン系製剤（ハロペリドール等）

－ベンズアミド系製剤（スルピリド、塩酸チアプリド、塩酸スルトプリド、ネモナプリド等）

－ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、塩酸イトプリド、ドンペリドン等）

2.　消化管狭窄により経口摂取が困難な患者

3.　抗悪性腫瘍剤投与開始前 72 時間以内に全身性ステロイドの治療を開始した患者

4.　抗悪性腫瘍剤投与開始前 72 時間より前から 10mg/日以上の全身性ステロイド治療を受けている患者

5.　脳転移が認められる患者

6.　抗悪性腫瘍薬投与開始前 24 時間以内に嘔気、嘔吐又は空嘔吐が認められた患者

7.　妊娠中、授乳中ならびに妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望している患者または経口避妊薬を内服している患者

8.　全身性の感染症、コントロール不能の糖尿病など化学療法を安全に施行し得ないと予想される患者

9.　セロトニン受容体拮抗薬、NK1 受容体拮抗薬に過敏症の既往を有する患者

10.　研究責任者または研究担当者が被験者として不適当と判断した患者

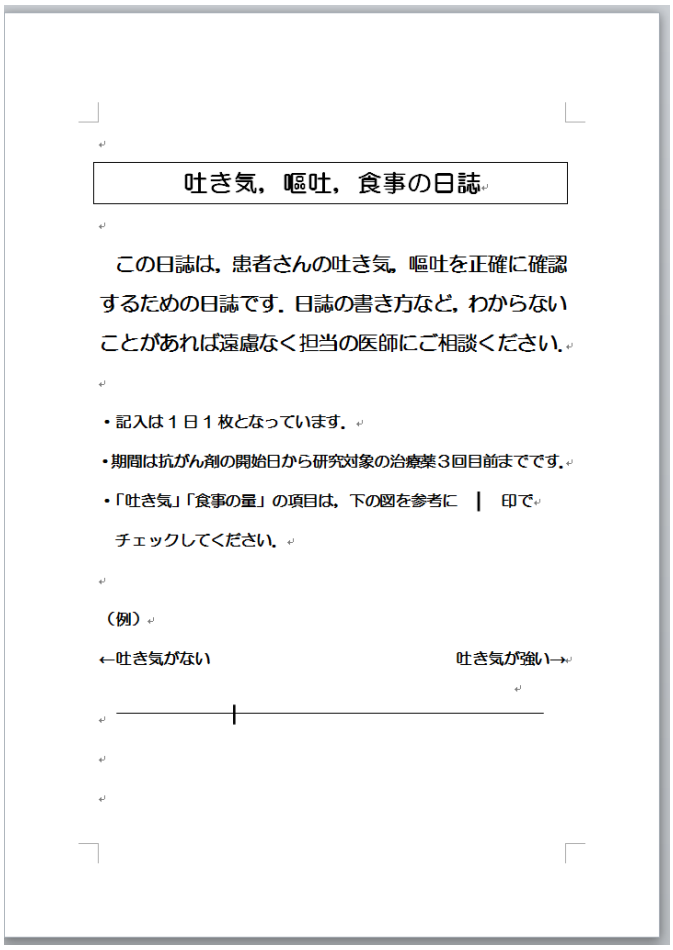
11.　患者の希望等により第一コース目を入院による治療で行うことができない場合で，かつ，連日の来院が許容されない患者

（3）研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法

対象となる被験者に対し，1 回目の中等度催吐性抗がん薬の投与前，投与終了 4 時間，24 時間，48 時間，72 時間，96 時間後に毎回 7ml ず

つ採血を行う，採取した血液は速やかに 10 回程度混和し，4℃ 1000G ×10 分間遠心分離を行い，上清の血漿を分離し，-80℃で凍結保存した．保存血漿は凍結した状態でその一部を SRL, Inc (〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目１番１号)に発送して血漿中の 5-HIAA の濃度を測定した．また，血漿の残りをＫＭアッセイセンター(〒411-0932 静岡県駿東郡長泉町南一色 600-1 協和メデックス株式会社　富士工場内)に発送し，血漿中のサブスタンス P 濃度を解析した．

一方で，中等度催吐性抗がん薬の投与に関連する嘔気・嘔吐の発現状況について患者本人に日誌をつけてもらった．患者日誌では投与から 24 時間ごとに 1 回，Visual Analogue Scale (VAS)を記録していただいた．VAS の長さ 100mm で，左端を「全く悪心のない状態」，右端を「考えられる最悪の悪心の状態」と定義し，左端を基点に 0～100mm の場所にチェックをつけていただき，左端からチェックまでの長さを測定し，25mm 以上を「悪心あり」と定義した．



吐き気，嘔吐，食事の日誌

この日誌は，患者さんの吐き気，嘔吐を正確に確認するための日誌です．日誌の書き方など，わからないことがあれば遠慮なく担当の医師にご相談ください．

・記入は１日１枚となっています．
・期間は抗がん剤の開始日から研究対象の治療薬3回目前までです．
・「吐き気」「食事の量」の項目は，下の図を参考に　|　印で
　チェックしてください．

（例）

←吐き気がない　　吐き気が強い→

使用した患者日誌と VAS

（4）観察及び測定項目とその実施方法

下記観察項目を表 1 のスケジュールで観察・測定した.

①研究対象者基本情報：年齢，性別，診断名，既往症，飲酒歴，乗り物酔いの有無，つわりの有無

②血液学的検査（ヘモグロビン，白血球数，好中球数，血小板数，AST，ALT，LDH，総蛋白，アルブミン，BUN，クレアチニン，CRP，CEA）

③中等度催吐性抗がん薬の投与前，投与終了 4 時間， 24 時間，48 時間，72 時間，96 時間後の血漿サブスタンス P 濃度

④中等度催吐性抗がん薬の投与前，投与終了 4 時間， 24 時間，48 時間，72 時間，96 時間後の血漿 5-HIAA 濃度

⑤患者日誌：嘔吐の評価，悪心の評価，制吐処置の評価を以下の定義に従って患者日誌を用いて記録する.

・嘔吐の評価：抗悪性腫瘍剤投与開始時を起点として，24 時間ごとに嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の回数.

・悪心の評価：抗悪性腫瘍剤投与開始時を起点として 120 時間後まで，24 時間ごとに悪心の程度を Visual Analog Scale （VAS）で記録した

あ表 1. 観察・測定スケジュール

	調査開始前	調査期間(MEC 薬 3 回投与前まで)						
		投与前	4 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後	96 時間後	MEC 薬 2 回投与後
Day	-	0	1	2	3	4	5	1～
許容範囲	-28～0	day-2～1	±1 時間	±1 時間	±1 時間	±1 時間	±1 時間	
同意	○							
背景	○							
血液学的検査	○							
サブスタンス P		○	○	○	○	○	○	
5-HIAA		○	○	○	○	○	○	
患者日誌		○(治療開始から MEC 薬 3 回目投与前まで)						

(5) 倫理的遵守事項

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月改定)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」を遵守して実施され，あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院および研究協力施設の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得て行われた（自主臨床研究番号：自 015-0329)．また，研究実施に係る試料・情報は，誰のものか一見して判別できないよう，氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用 ID）に置き換えたうえで管理して厳重に行った．別の管理番号との対応表は，各実施施設の研究責任者が厳重に保管するよう監督した．共同研究機関・共同研究者に試料・情報を提供する場合には，患者氏名や施設ＩＤは用いず，この研究用の管理番号を使用して行った．研究担当者は，この審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し，文書及び口頭による十分な説明を行い，研究対象者の自由意思による同意を文書で取得して行った．

（6）研究実施期間

本研究は 2016 年 11 月 1 日～2018 年 12 月 31 日（症例登録締切日：2017 年 10 月 31 日）に実施した.

（7）研究実施施設

北海道大学病院の他，市立札幌病院，ＮＴＴ東日本札幌病院，苫小牧日翔病院，手稲渓仁会病院に協力を依頼し，北海道大学病院の他，NTT 東日本札幌病院，苫小牧日翔病院，手稲渓仁会病院の合計 4 施設から症例登録が行われた.

（8）統計解析方法

化学療法投与前の 5-HIAA およびサブスタンス P の血漿中濃度をベースラインとして，遅発性悪心の有無等により 2 群間で比較し，対応のない t 検定を行った．また，その後の検討で，生物統計の専門家から，5-HIAA の変化率はハズレ値が多く，ノンパラメトリック検定である Mann-Whitney U 検定を行った方が良いとアドバイスをいただいたため，5-HIAA の変化率に関しては Mann-Whitney U 検定を用いて有意差を検討した.

研　究　結　果

（1）シスプラチン投与症例

北海道大学で3例続けて体表面積あたり60mg/m²以上のシスプラチンを投与する患者に本研究について十分な時間をとって文書を用いて説明し，署名で以て同意を得て本研究に登録した．これらの症例は3例とも食道癌の患者で，投与されたシスプラチンはいずれも80mg/m²であり，使用された予防的制吐薬はデキサメタゾン 9.9mg day1, 6.6mg day2～4，パロノセトロン 0.75mg day1，アプレピタント 125mg day, 80mg day2,3 であった．

その結果，表2の通り連続した3例いずれの症例においても血中のサブスタンスP，5-HIAAの両方の測定値が得られたため，本来の研究の目的である中等度催吐性抗がん薬を投与する症例の登録を開始した．

表2．高容量シスプラチンを投与した患者のサブスタンスPと5-HIAAの血中濃度の推移．

	採取時	症例番号1	症例番号2	症例番号3
サブスタンスP	ベースライン	51.7	50.8	47.2
(pg/ml)	4時間後	62.1	48.4	50.5
	24時間後	61.1	47.8	55.2
	48時間後	56.9	49.9	52.5
	72時間後	52.1	36.9	42.8
	96時間後	69	49.9	43.9
5-HIAA	ベースライン	3.4	3.4	5.4
(ng/ml)	4時間後	5	10.1	9
	24時間後	2.8	7	10.1
	48時間後	3.5	5.3	5.2
	72時間後	3.1	5.8	6.4
	96時間後	3	4.8	7.8

(2) 中等度催吐性抗がん薬投与症例

a. 患者背景

症例登録期間の間に前述の 4 施設から 36 名の患者が登録された. このうち 4 例は患者日誌の回収が行われず, 1 例は登録から初回の化学療法投与までの間に制吐薬が投与され除外基準に抵触したため, 残りの 31 名の症例で解析を行った.

患者背景は以下に示す通り, 年齢中央値は 67 歳で, 投与された中等度催吐性抗がん薬は 1 例のみイリノテカンで, 残りは全てオキサリプラチンであった. 遅発性悪心があった群となかった群とで患者背景を各々比較したところ, 遅発性悪心のあった群は年齢中央値 59 歳 (47-66 歳)に対して遅発性悪心のなかった群は年齢中央値 69 歳と, 悪心のあった症例はなかった症例よりも若年であった. また, つわりの既往, 乗り物酔いの既往, 飲酒歴なし, 若年, 女性の 5 項目が CINV のリスク因子と報告されているが(Roila F, et al., *Ann Oncol.* 2010), 本研究においては年齢以外の因子は急性・遅発性いずれの悪心に対しても有意差はなかった. 全症例で予防的制吐療法として day1 にデキサメタゾン 9.9mg とパロノセトロン 0.75mg が投与されていた.

その他の患者背景を表 3 に示す.

表 3. 患者背景

項目		全体	遅発性悪心有	遅発性悪心無
		N=31	N=15	N=16
年齢	Mean±SD	62.9±10.3	58.0±10.9	67.4±7.4
	Median(IQR)	67.0(53.0～70.0)	59.0(47.0～66.0)	69.0(67.0～72.0)
抗がん薬投与量 mg/㎡	Mean±SD	107.6±21.8	111.8±22.2	104.0±21.5
	Median(IQR)	102.0(85.0～130.0)	130.0(85.0～130.0)	92.5(85.0～130.0)
白血球	Mean±SD	6632±2162	7102±2550	6191±1689
	Median(IQR)	5900(5200～8200)	6800(5200～8400)	5800(5150～6500)
好中球	Mean±SD	4335±1973	4739±2230	3956±1682

項目		全体 N=31	遅発性悪心有 N=15	遅発性悪心無 N=16
	Median(IQR)	4053(2948～4794)	4242(2964～6646)	3794(2849～4328)
Hb	Mean±SD	12.45±1.57	12.45±1.45	12.45±1.73
	Median(IQR)	12.40(11.30～13.60)	12.40(11.10～13.70)	12.45(11.35～12.95)
血小板	Mean±SD	29.01±10.08	31.42±11.82	26.75±7.85
	Median(IQR)	27.10(21.10～34.30)	28.80(22.90～39.40)	24.40(20.85～31.85)
AST	Mean±SD	24.3±12.2	27.5±15.0	21.2±8.1
	Median(IQR)	21.0(16.0～29.0)	24.0(18.0～32.0)	18.5(15.5～25.5)
ALT	Mean±SD	20.1±12.8	19.9±12.9	20.2±13.1
	Median(IQR)	17.0(13.0～22.0)	18.0(13.0～24.0)	15.5(12.5～21.5)
LDH	Mean±SD	270.8±213.9	315.3±253.2	229.2±167.0
	Median(IQR)	180.0(154.0～211.0)	190.0(158.0～426.0)	170.5(151.5～193.5)
総蛋白	Mean±SD	8.80±11.66	11.55±16.88	6.39±1.61
	Median(IQR)	6.95(6.60～7.30)	7.15(6.90～7.30)	6.75(6.40～7.05)
アルブミン	Mean±SD	3.93±0.37	4.01±0.25	3.87±0.45
	Median(IQR)	4.00(3.80～4.20)	4.00(3.80～4.20)	3.95(3.75～4.15)
BUN	Mean±SD	13.76±4.15	14.82±3.77	12.77±4.36
	Median(IQR)	13.00(11.90～17.00)	14.00(12.00～18.10)	12.00(11.00～16.50)
Cre	Mean±SD	0.703±0.165	0.715±0.158	0.692±0.175
	Median(IQR)	0.690(0.590～0.820)	0.690(0.590～0.840)	0.675(0.605～0.790)
CRP	Mean±SD	0.983±1.513	0.850±1.374	1.108±1.667
	Median(IQR)	0.200(0.060～1.640)	0.140(0.060～1.560)	0.370(0.065～1.910)

項目		全体 N=31	遅発性悪心有 N=15	遅発性悪心無 N=16
CEA	Mean±SD	78.65±333.49	148.82±486.38	17.24±37.02
	Median(IQR)	3.05(1.80～11.30)	3.10(1.50～11.30)	2.80(2.05～13.45)
PS	0	27 (87.1)	13 (86.7)	14 (87.5)
	1	4 (12.9)	2 (13.3)	2 (12.5)
つわり(女性のみ)	あり	7 (22.6)	2 (13.3)	5 (31.3)
	なし	9 (29.0)	5 (33.3)	4 (25.0)
	該当せず	15 (48.4)	8 (53.3)	7 (43.8)
レジメン	IRIS+BV	1 (3.2)	1 (6.7)	0
	SOX	3 (9.7)	2 (13.3)	1 (6.3)
	XELOX	10 (32.3)	4 (26.7)	6 (37.5)
	XELOX+BV	3 (9.7)	2 (13.3)	1 (6.3)
	XELOX+HER	1 (3.2)	1 (6.7)	0
	mFOLFOX	6 (19.4)	2 (13.3)	4 (25.0)
	mFOLFOX+BV	2 (6.5)	1 (6.7)	1 (6.3)
	mFOLFOX+Pmab	5 (16.1)	2 (13.3)	3 (18.8)
飲酒歴	めったにまたは全く飲まない	14 (45.2)	5 (33.3)	9 (56.3)
	機会飲酒	5 (16.1)	4 (26.7)	1 (6.3)
	常飲者	12 (38.7)	6 (40.0)	6 (37.5)
消化管の手術歴	あり	20 (64.5)	7 (46.7)	13 (81.3)
	なし	11 (35.5)	8 (53.3)	3 (18.8)
乗り物酔い	あり	5 (16.1)	2 (13.3)	3 (18.8)
	なし	26 (83.9)	13 (86.7)	13 (81.3)
診断名	胃がん	4 (12.9)	3 (20.0)	1 (6.3)
	大腸がん	27 (87.1)	12 (80.0)	15 (93.8)

項目		全体	遅発性悪心有	遅発性悪心無
		N=31	N=15	N=16
性別	女	16 (51.6)	7 (46.7)	9 (56.3)
	男	15 (48.4)	8 (53.3)	7 (43.8)

SD: standard deviation, IQR: interquartile range

b. 催吐リスク別 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値の推移

高度催吐性抗がん薬を投与した 3 名の症例と，中等度催吐性抗がん薬を投与した 31 名の 5-HIAA(ng/ml)とサブスタンス P(pg/ml)の血中濃度測定値の推移を表 4 に示す．5-HIAA は抗がん薬投与 4 時間後に一過性に上昇しその後低下する傾向がみられたが，高度催吐性抗がん薬を投与された 3 名は，投与 24 時間後にも高値(中央値 7ng/ml)を示した一方で，中等度催吐性抗がん薬投与症例は抗がん薬投与翌日にはベースライン付近まで低下していた．

表 4. 催吐リスク別 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値の推移

項目	時期		高度催吐性抗がん薬 N=3	中等度催吐性抗がん薬 N=31
5-HIAA	Pre	Mean±SD	4.07±1.15	5.87±5.86
		Median(IQR)	3.40(3.40～5.40)	4.65(3.65～5.85)
	4H	Mean±SD	8.03±2.68	10.62±5.91
		Median(IQR)	9.00(5.00～10.10)	8.90(7.10～12.20)
	24H	Mean±SD	6.63±3.66	8.94±13.21
		Median(IQR)	7.00(2.80～10.10)	4.25(3.65～6.40)
	48H	Mean±SD	4.67±1.01	9.75±16.14
		Median(IQR)	5.20(3.50～5.30)	4.50(3.65～6.80)
	72H	Mean±SD	5.10±1.76	6.49±5.96
		Median(IQR)	5.80(3.10～6.40)	4.65(3.70～6.70)
	96H	Mean±SD	5.20±2.42	9.07±12.15
		Median(IQR)	4.80(3.00～7.80)	4.65(3.90～6.40)
サブスタンス P	Pre	Mean±SD	49.90±2.38	48.03±19.74
		Median(IQR)	50.80(47.20～51.70)	45.80(36.55～61.00)
	4H	Mean±SD	53.67±7.38	47.35±19.48
		Median(IQR)	50.50(48.40～62.10)	44.40(34.50～59.00)
	24H	Mean±SD	54.70±6.66	46.34±18.00
		Median(IQR)	55.20(47.80～61.10)	48.00(33.45～56.10)
	48H	Mean±SD	53.10±3.54	46.65±17.95
		Median(IQR)	52.50(49.90～56.90)	46.65(33.95～56.00)
	72H	Mean±SD	43.93±7.66	48.35±17.51
		Median(IQR)	42.80(36.90～52.10)	47.30(37.70～60.35)
	96H	Mean±SD	54.27±13.11	47.33±22.26
		Median(IQR)	49.90(43.90～69.00)	52.10(33.00～56.60)

c. 癌種別 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値の推移

本研究では，中等度催吐性抗がん薬が第 1 選択となる胃癌・大腸癌症例のみが登録された．そのうちわけは前述の表 3.患者背景に示す通り胃癌 4 例，大腸癌 27 例であった．癌種別の 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値の推移を表 5 に示す．胃癌症例は投与 48 時間時点での 5-HIAA 濃度がやや高いが癌種による有意差はなかった．また，胃癌症例では大腸癌症例に比べてサブスタンス P の濃度はやや低いが，こちらも癌種による有意差はなかった．

表 5. 癌種別 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値の推移

時期	全体 n=31	胃がん n=4	大腸がん n=27
Pre	6.03±6.29	12.33±17.03	5.10±2.26
	4.60(3.60～5.70)	4.35(2.90～21.75)	4.60(3.70～5.70)
4H	10.50±5.86	15.13±13.96	9.81±3.66
	8.90(7.10～12.20)	10.25(6.05～24.20)	8.90(7.10～12.20)
24H	9.30±14.16	15.08±21.59	8.44±13.10
	4.10(3.60～6.20)	4.95(3.35～26.80)	4.10(3.60～5.60)
48H	9.40±16.85	12.98±12.99	8.87±17.49
	4.20(3.50～5.50)	8.00(5.00～20.95)	4.10(3.40～5.10)
72H	6.70±6.38	12.58±16.27	5.83±3.21
	4.50(3.70～7.10)	5.00(3.55～21.60)	4.50(3.70～7.10)
96H	8.94±12.70	10.80±13.33	8.64±12.85
	4.60(3.80～5.60)	4.65(3.25～18.35)	4.60(3.90～5.50)
Pre	46.86±15.34	34.90±24.68	48.64±13.26
	46.30(36.60～59.20)	34.45(18.80～51.00)	46.60(39.20～59.20)
4H	48.90±16.69	40.28±13.80	50.17±16.92
	47.90(35.00～59.00)	41.70(31.40～49.15)	49.70(35.00～63.70)
24H	45.92±16.75	31.70±18.17	48.03±15.81
	48.10(33.00～55.80)	34.15(20.15～43.25)	48.70(38.40～56.40)
48H	44.48±14.99	27.93±16.39	46.93±13.41
	46.30(33.20～52.90)	29.85(16.45～39.40)	47.20(35.10～54.50)
72H	47.02±16.60	29.60±19.15	49.60±14.90
	46.70(36.90～58.90)	30.80(13.85～45.35)	47.90(38.50～61.80)
96H	46.79±19.51	28.78±21.81	49.68±17.94
	52.10(35.70～55.90)	27.10(10.90～46.65)	53.30(41.50～56.60)

d. 急性悪心の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移

化学療法投与から 24 時間以内の急性悪心の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移を表 6 に示す. 投与 4 時間時点での 5-HIAA の血中濃度の変化率はその平均値・中央値いずれにおいても有意な差を以て急性悪心のない症例の方が高かった.

表 6 急性悪心の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度測定値のベースラインからの変化率

項目	時期		急性悪心有 N=4	急性悪心無 N=27	p 値
5-HIAA	4H	Mean±SD	22.50±48.10	118.65±75.57	0.0161
		Median(IQR)	26.83(-18.63～63.62)	108.82(75.44～159.57)	0.0123
	24H	Mean±SD	-7.56±38.37	56.07±167.72	0.1037
		Median(IQR)	-0.13(-33.81～18.69)	2.94(-10.00～23.33)	0.7017
	48H	Mean±SD	55.09±133.61	43.35±146.26	0.8789
		Median(IQR)	12.06(-22.23～132.41)	-2.17(-16.00～11.11)	0.4614
	72H	Mean±SD	25.31±45.09	26.96±84.27	0.9543
		Median(IQR)	15.00(-8.48～59.09)	0.00(-15.22～28.99)	0.5756
	96H	Mean±SD	51.72±138.32	87.62±311.69	0.7087
		Median(IQR)	-4.03(-33.39～136.84)	5.26(-17.39～24.32)	0.8744
サブスタンス P	4H	Mean±SD	4.51±18.50	17.06±68.67	0.4463
		Median(IQR)	-3.11(-6.94～15.97)	1.43(-8.45～14.38)	0.9296
	24H	Mean±SD	-2.01±17.76	0.12±23.48	0.8390
		Median(IQR)	-5.95(-15.68～11.65)	-5.34(-20.55～19.88)	0.8829
	48H	Mean±SD	-8.87±21.05	-1.88±19.31	0.5671
		Median(IQR)	-4.42(-24.33～6.60)	-1.90(-15.89～10.55)	0.7017
	72H	Mean±SD	-1.55±27.40	3.45±21.80	0.7466
		Median(IQR)	4.36(-22.41～19.32)	1.43(-14.94～22.59)	0.7909

項目	時期		急性悪心有 N=4	急性悪心無 N=27	p 値
	96H	Mean±SD	-24.81±46.79	5.99±23.25	0.2810
		Median(IQR)	-21.27(-64.47～14.85)	7.12(-11.99～25.51)	0.2175

e. 急性嘔吐の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移

化学療法投与から 24 時間以内の急性期に嘔吐があった症例群となかった症例とで 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移を表 7 に示す．急性期に嘔吐があった症例はわずか 2 例であり，数値上の違いはあるもののいずれのタイミングにおいても変化率に有意差は見られなかった．

表 7. 急性嘔吐の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移

項目	時期		急性嘔吐有 N=2	急性嘔吐無 N=29	p 値
5-HIAA	4H	Mean±SD	115.61±203.04	100.07±70.94	0.9314
		Median(IQR)	115.61(-27.96～259.18)	95.00(62.96～147.83)	0.9657
	24H	Mean±SD	-26.03±48.35	55.76±167.88	0.1678
		Median(IQR)	-26.03(-60.22～8.16)	2.13(-10.00～25.40)	0.4644
	48H	Mean±SD	-20.76±46.67	52.53±151.27	0.1918
		Median(IQR)	-20.76(-53.76～12.24)	-2.17(-16.00～14.81)	0.6985
	72H	Mean±SD	7.09±13.07	22.27±78.21	0.4091
		Median(IQR)	7.09(-2.15～16.33)	0.00(-15.22～32.14)	0.6985
	96H	Mean±SD	-40.86±	91.77±307.86	
		Median(IQR)	-40.86(-40.86～-40.86)	1.59(-18.78～24.32)	0.2226
サブスタンス P	4H	Mean±SD	-2.93±4.87	15.47±68.53	0.1885
		Median(IQR)	-2.93(-6.38～0.52)	0.50(-8.45～11.51)	0.8296
	24H	Mean±SD	8.05±18.95	-3.04±22.02	0.5551
		Median(IQR)	8.05(-5.34～21.45)	-5.62(-20.55～14.29)	0.3223
	48H	Mean±SD	-1.53±17.34	-4.17±19.35	0.8666
		Median(IQR)	-1.53(-13.79～10.72)	-4.19(-18.41～8.05)	0.7632
	72H	Mean±SD	7.47±22.02	1.74±22.95	0.7765
		Median(IQR)	7.47(-8.10～23.04)	0.00(-16.84～20.20)	0.6985

項目	時期		急性嘔吐有 N=2	急性嘔吐無 N=29	p 値
	96H	Mean±SD	18.84±	2.87±29.06	
		Median(IQR)	18.84(18.84～18.84)	8.38(-12.67～25.51)	0.6532

f. 遅発性悪心の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移

化学療法投与から 24 時間以上経過した後の悪心の有無別での 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移を表 8 に示す．表 6 と同様に投与 4 時間時点での 5-HIAA の血中濃度の変化率はその平均値・中央値いずれにおいても有意な差を以て急性悪心のない症例の方が高かった．

表 8. 遅発性悪心の有無による 5-HIAA とサブスタンス P の血中濃度のベースラインからの変化率の推移

項目	時期		遅発性悪心有 N=15	遅発性悪心無 N=16	p 値
5-HIAA	4H	Mean±SD	72.18±77.16	138.18±68.60	0.0181
		Median(IQR)	63.33(10.59～108.82)	131.04(98.25～171.65)	0.0086
	24H	Mean±SD	83.11±216.00	14.81±63.57	0.2558
		Median(IQR)	7.14(-16.67～30.23)	-2.17(-9.05～11.33)	0.4646
	48H	Mean±SD	70.94±180.05	20.41±95.43	0.3445
		Median(IQR)	9.30(-15.08～26.67)	-10.17(-18.87～5.74)	0.1184
	72H	Mean±SD	20.25±77.96	32.83±83.43	0.6677
		Median(IQR)	0.00(-14.81～32.14)	5.17(-15.11～35.49)	1.0000
	96H	Mean±SD	66.83±216.98	97.46±356.04	0.7805
		Median(IQR)	2.29(-40.86～44.12)	5.26(-16.42～24.32)	0.5557
サブスタンス P	4H	Mean±SD	21.83±84.84	9.46±38.48	0.6109
		Median(IQR)	0.15(-7.51～11.51)	1.97(-8.20～14.89)	0.7369
	24H	Mean±SD	-0.30±21.12	-0.01±24.56	0.9727
		Median(IQR)	-5.34(-15.37～20.52)	-1.08(-20.79～17.32)	0.8279
	48H	Mean±SD	-2.83±22.43	-2.74±16.64	0.9900
		Median(IQR)	-1.90(-15.89～10.72)	-2.65(-16.22～9.11)	0.9842
	72H	Mean±SD	2.78±27.49	2.83±16.57	0.9955
		Median(IQR)	4.39(-20.54～25.82)	0.72(-10.57～20.13)	0.9527

項目	時期		遅発性悪心有 N=15	遅発性悪心無 N=16	p 値
	96H	Mean±SD	-1.30±32.02	4.59±25.68	0.5915
		Median(IQR)	8.99(-15.89～22.25)	4.64(-12.67～25.51)	0.8786

g. 悪心完全制御できた症例とできなかった症例との 5-HIAA とサブスタンス P のベースラインからの変化率の比較

嘔吐がなく，患者日誌の VAS における 25mm 以上の悪心がなく，追加制吐救援療法が行わなかった症例を「悪心完全制御」と定義し，追加制吐救援療法について記載がなかった 2 例を除く 29 例で解析した．悪心完全制御できた症例は 10 例で，悪心完全制御できた症例はできなかった症例と比較し化学療法投与 4 時間時点での 5-HIAA の血中濃度のベースラインからの変化率が有意に高かった．その一方で，サブスタンス P のベースラインからの血中濃度の変化率は両群間で有意さはなかった．詳細を表 9，図 1 および図 2 に示す．

表 9. 悪心完全制御できた症例とできなかった症例との 5-HIAA とサブスタンス P のベースラインからの変化率の比較

項目	時期		悪心完全制御無 N=19	悪心完全制御有 N=10	p 値
5-HIAA	4H	Mean±SD	75.10±71.48	150.63±69.26	0.0125
		Median(IQR)	64.29(12.73～108.82)	137.95(101.49～183.72)	0.0083
	24H	Mean±SD	76.01±198.17	0.93±20.49	0.1188
		Median(IQR)	3.33(-16.67～30.23)	-2.17(-8.11～3.45)	0.6299
	48H	Mean±SD	65.79±171.05	12.69±83.02	0.2706
		Median(IQR)	5.13(-15.08～26.67)	-11.56(-21.74～-2.17)	0.1484
	72H	Mean±SD	27.07±87.87	10.12±45.70	0.5001
		Median(IQR)	0.00(-15.00～42.00)	-6.72(-15.22～10.53)	0.6796
	96H	Mean±SD	134.30±377.15	6.20±28.31	0.1821
		Median(IQR)	-2.08(-30.91～44.12)	-1.62(-16.42～24.00)	0.7824
サブスタンス P	4H	Mean±SD	22.60±80.24	-1.77±18.20	0.2201
		Median(IQR)	-2.26(-8.45～11.51)	1.97(-7.95～7.47)	0.8008
	24H	Mean±SD	-2.03±19.89	-2.75±25.98	0.9400
		Median(IQR)	-5.42(-17.60～11.14)	-7.57(-21.83～14.75)	0.7308
	48H	Mean±SD	-3.72±20.87	-4.49±15.64	0.9125
		Median(IQR)	-1.90(-18.41～8.05)	-6.55(-14.03～10.55)	0.9817
	72H	Mean±SD	2.46±25.65	1.51±16.31	0.9047
		Median(IQR)	3.92(-17.91～25.82)	-1.24(-11.30～20.05)	0.9087

項目	時期		悪心完全制御無 N=19	悪心完全制御有 N=10	p 値
	96H	Mean±SD	3.39±32.88	3.58±21.24	0.9857
		Median(IQR)	10.86(-11.99～27.08)	7.14(-12.67～19.30)	0.7441

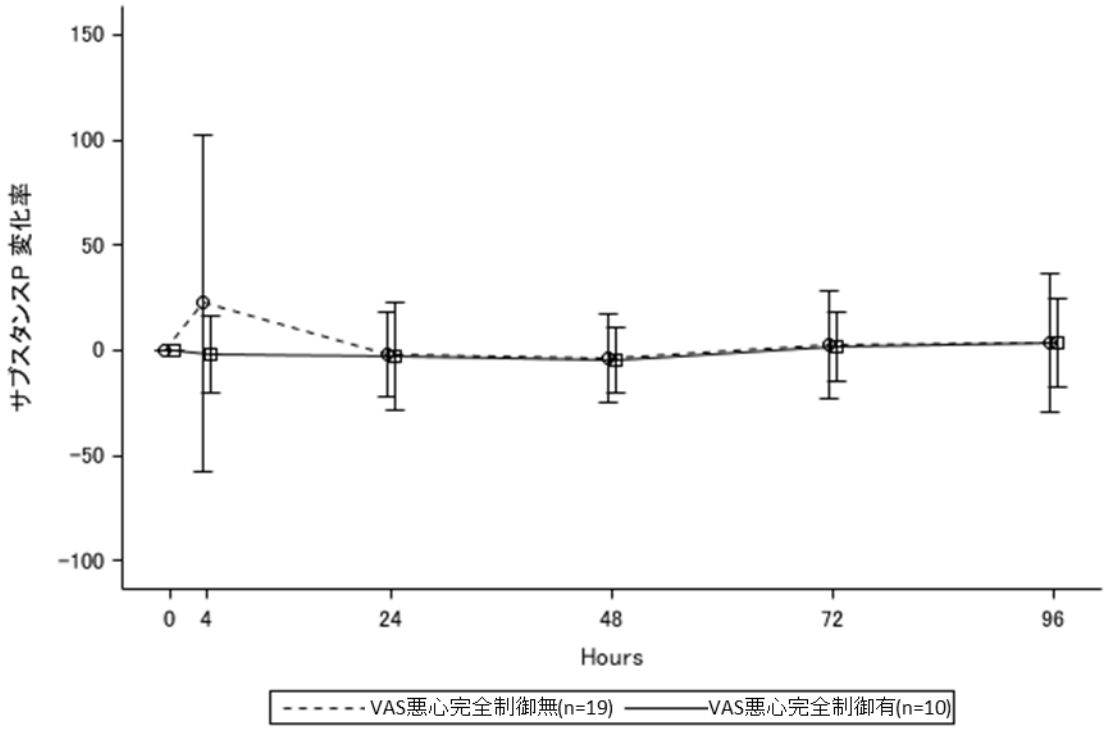


図 1. 悪心完全制御できた症例とできなかった症例とのサブスタンス P のベースラインからの変化率の比較

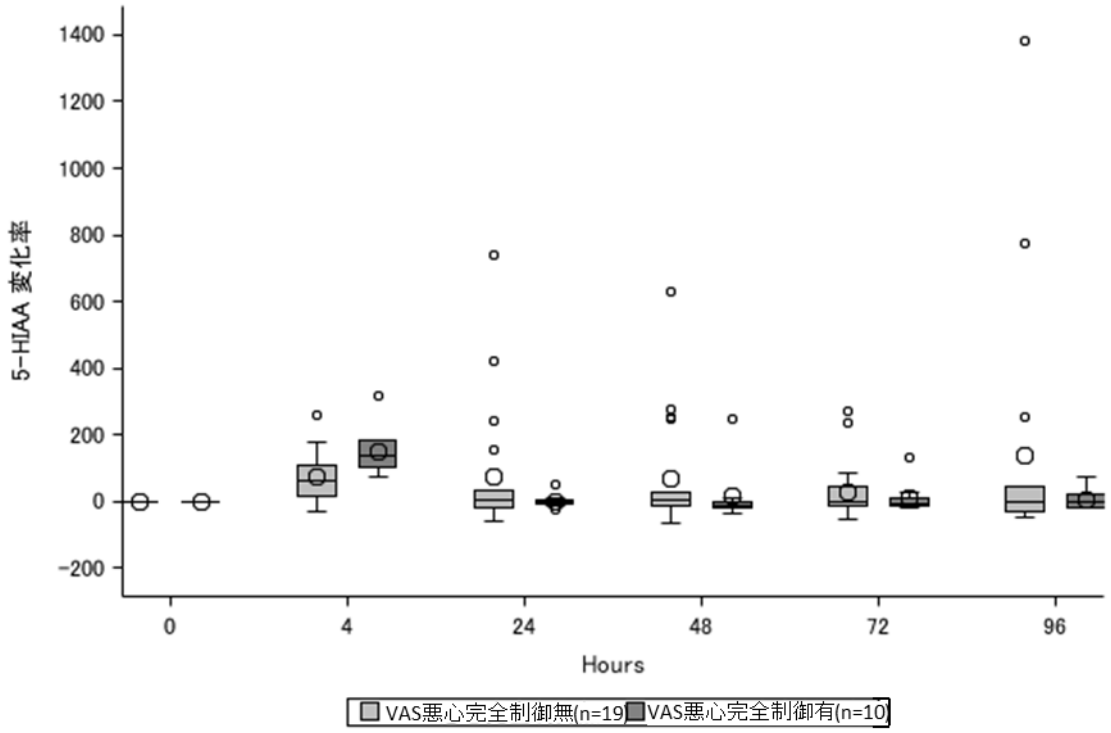


図 2. 悪心完全制御できた症例とできなかった症例との 5-HIAA のベースラインからの変化率の比較

考　　察

化学療法が発達し切除不能進行・再発の消化器癌と診断された後であっても最新のエビデンスに基づいて化学療法を行うことで胃癌であっても 1 年を超え，大腸癌であれば 2 年半を超えて長期に生存できるようになった．化学療法を長期に使用していくためにはその副作用のマネジメントが必要となる．副作用の軽減のために化学療法の用量強度を下げることが強いられ，治療自体をドロップアウトしてしまうことにより患者の QOL を損なうばかりでなく予後にも直接影響してくることもある．その中においても，化学療法関連悪心・嘔吐の制御は患者の治療満足度にも直結し，また患者の栄養状態も左右する極めて重要なファクターである．高度催吐性抗がん薬であるシスプラチンは古くから用いられていることもありシスプラチン投与症例を対象とした制吐療法の臨床試験を元に予防的制吐療法が開発されてきたが，催吐性のことなる薬剤への外挿には十分注意が必要である．高度催吐性抗がん薬に位置する高容量シスプラチンを投与する際には，予防的制吐療法としてステロイド，5-HT_3 受容体拮抗薬，NK1 受容体拮抗薬の 3 種類が用いられる他，本研究実施中に有効性が公表されてあらたに追加されたオランザピンの 4 種が用いられる．いずれも第 III 相比較試験でその有効性が検証され(Hesketh PJ, et al., *J Clin Oncol*. 2003) (Poli-Bigelli S, et al., *Cancer*. 2003) (Warr DG, et al., *J Clin Oncol*. 2005) (Kris MG, et al., *J Natl Cancer Inst*. 1997) (Schmoll HJ, et al., *Ann Oncol*. 2006) (Navari RM, et al., *N Engl J Med*. 2016)，現在の標準治療となっている．このうち，NK1 受容体拮抗薬は現在日本ではアプレピタント，ホスアプレピタントの 2 剤が発売されている．アプレピタントは 125mg を 1 日目に内服し，80mg を 2 日目と 3 日目に内服する用法用量で，その薬価は 3 日分(化学療法 1 サイクル分)で合計 11632 円，プロイメンドは 1 歳得る毎に 150mg を点滴静注し，その薬価は 14545 円といずれも決して安価な薬剤ではない．高度催吐性抗がん薬投与症例では副作用予防を目的として投与すべきであるが，中等度催吐性抗がん薬投与症例においては医療経済学的にも化学療法を行う全員に漫然と使うべき薬剤ではない．中等度催吐性抗がん薬投与時においてもそのリスク因子を慎重に判断し，本来必要である患者に届けていく必要がある．

今回，我々が行った研究においては，中等度催吐性化学療法を行う

症例では化学療法投与以降の血中のサブスタンス P の濃度の上昇はほとんど見られず，急性・遅発性の悪心の有無別で比較した場合においてもその変化率は両群間で有意差は見られなかった．サブスタンス P が催吐性を示すのは延髄の嘔吐中枢における NK1 受容体への結合と活性化によるものであり血中濃度の上昇がないことが即ちサブスタンス P が中等度催吐性抗がん薬投与時における NK1 受容体拮抗薬の使用の否定にはつながるものではないが，本研究の登録症例患者のうち約半数が NK1 受容体拮抗薬なしでも完全悪心制御が得られており，やはり中等度催吐性抗がん薬を投与する症例全例一律に抗 NK1 受容体拮抗薬を投与するべきではないと考える．一方，急性・遅発性いずれの時期においても悪心が発現した症例は悪心が発現しなかった症例と比較し，投与 4 時間時点での 5-HIAA の血中濃度のベースラインからの変化率が高値であった．全症例に 5-HT_3 受容体拮抗薬が投与されているが，その状態で 5-HIAA 血中濃度が高いことは，その症例におけるセロトニン作用による悪心・嘔吐を 5-HT_3 受容体拮抗薬が十分にブロックし，結果として急性・遅発性いずれの時期でも悪心・嘔吐を十分防ぐことができたことが示唆された．一方，急性・遅発性の時期に関係なく悪心が出現した症例群では，化学療法投与から 4 時間時点での 5-HIAA のベースラインからの変化率が低く，こういった症例では 5-HT_3 受容体拮抗薬とステロイドだけでは制吐療法が不十分であり，血中 5-HIAA の変化があまりない状況にもかかわらず化学療法関連悪心嘔吐が起こっていることからは，こういった対照群に対しては 5-HT^3 受容体拮抗薬とステロイドだけでは制吐療法は不十分である．すなわち患者の QOL を保ちながら化学療法の用量強度を高め，ひいては予後を延長せしめるため積極的に KN1 受容体拮抗薬やオランザピンを用いて 3 剤あるいは 4 剤併用で予防的に制吐を行っていくべきと考える．

今回，我々が行った研究では，患者自らが記載した VAS を用いて患者の悪心を評価した．その結果，およそ 9 割という非常に高い割合の患者から VAS で評価された患者日誌を回収することができたため，今回の研究は極めて高い質の patient oriented outcome を用いた研究であったと考える．本研究からは，中等度催吐性抗がん薬を投与して 4 時間時点での 5-HIAA の血中濃度が，抗がん薬投与前のベースライン値と比較して大きく上昇している場合においては，化学療法関連悪心・嘔吐の発生頻度は低く，それ以上の制吐療法は不要であると判断

できる一方で，同様に抗がん薬投与から 4 時間時点での 5-HIAA 血中濃度がベースラインとそれほど変わっていない場合には，さらなる制吐療法を行うことでその後の患者の悪心・嘔吐を予防できる可能性が示唆された．

今回の研究の問題点とそれに対する考察を以下に論じる．北海道という狭い地域の 4 施設という少ない施設で行われた少数例の検討であったということが挙げられ，また，癌種も胃癌・大腸癌に限った検討であったことから，他の地域や人種，そして他の癌種においては異なる結果が出る可能性がある．また，5-HIAA の測定を行っているが，全例において 5-HT_3 受容体拮抗薬が投与されており，5-HT_3 受容体拮抗薬の影響があったことは否定できない．しかし急性そして遅発性悪心の有無別で比較検討したときに，化学療法投与時から 4 時間時点での 5-HIAA の変化率に有意差がみられたが，これは両群いずれにおいても 5-HT_3 受容体拮抗薬が予防的に投与されており両群間での 5-HT_3 受容体拮抗薬に関するバイアスはないものと考えられる．本来は 5-HT_3 受容体拮抗薬の有無でも検討すべきであるが，ガイドライン上も中等度催吐性抗がん薬投与を行う上では 5-HT_3 受容体拮抗薬の使用を推奨されており予防的制吐剤としての 5-HT_3 受容体拮抗薬を研究のために使用しないことは倫理的に許されるものではない．今回の研究においてそのほとんどでオキサリプラチンが中等度催吐性抗がん薬として投与されていた．イリノテカンでも同様の結果になるかどうかはさらなる検証が必要と考える．嘔吐症例は少なく，悪心に関する結果は有意義であったが嘔吐の有無に関する結果に関してはさらなる症例の蓄積を要するものと考える．また，サブスタンス P のベースラインからの変化率は両群間で差はなく，これはサブスタンス P が悪心・嘔吐を引き起こす中枢神経系でのサブスタンス P の活性を反映していない可能性が示唆された．しかし神経伝達物質の定量は生身の人間では極めて困難であり，現実に行うことは難しいと考えられる．これらの問題点を踏まえても，中等度催吐性抗がん薬投与 4 時間における 5-HIAA 血中濃度の変化率は，その後の悪心・嘔吐の早期予後予測因子として有用であると考える．

総括および結論

本研究から得られた新知見は以下の通りである.

・中等度催吐性抗がん薬を投与した胃癌または大腸癌症例において，抗がん薬投与 4 時間時点での 5-HIAA 血中濃度の変化率は遅発性悪心の早期予後予測因子である.

・中等度催吐性抗がん薬を投与した胃癌・大腸癌症例では投与前後でサブスタンス P の血中濃度の変化は少なく，化学療法関連悪心嘔吐の予後予測因子にはなりえない.

・遅発性悪心のあった症例はなかった症例と比較し若年であった.

本研究は，消化器癌と癌種をしぼって，そして投与する薬剤もオキサリプラチンとイリノテカンに限って症例の背景をそろえた状態での 5-HIAA とサブスタンス P の両方の血中濃度の推移を測定した初めての報告である.

上記の新知見により，化学療法投与 4 時間時点での 5-HIAA の変化率を調べることでその後の悪心の出現を早期に予測でき，さらなる予防的制吐療法の必要性を判断することができるものと考える.

今後，実際に化学療法投与から 4 時間時点での 5-HIAA 血中濃度の変化率を調べ，このリスク因子に基づいて NK1 受容体拮抗薬・オランザピンの上乗せ投与の有無を比較検討し，必要な患者に対して必要な薬剤を届けるテーラーメイド医療を行えるようさらなる臨床試験を行っていく必要がある.

謝　　辞

本研究の実施および本論文の作成において，以下の先生方に御指導いただきました．この場をお借りして深謝申し上げます．

北海道大学大学院医学研究院　消化器内科学講座
　　坂本　直哉　先生

北海道大学病院　消化器内科
　　大西　俊介　先生，結城　敏志　先生，川本　泰之　先生

北海道大学病院　腫瘍センター
　　小松　嘉人　先生，中積　宏之　先生，
　　澤田　憲太郎　先生

がん研究センター東病院　消化管内科
　　八木澤　允貴　先生

北海道大学病院　臨床研究開発センター　生物統計室
　　大野　浩太　先生

手稲渓仁会病院　腫瘍内科
　　石黒　敦　先生，齋木　琢郎　先生

NTT 東日本札幌病院　消化器内科
　　太宰　昌佳　先生

苫小牧日翔病院　消化器内科
　　舘山　美樹　先生

さらに，本研究に御協力いただきました畠山輝美様，植田初美様，朝田ちあき様，関口真理様，小林隆彦先生，本研究に参加していただいた施設の諸先生方，検査技師の方々，看護師，医療スタッフの方々に心より厚く御礼申し上げます．

引用文献

Andrews PL, Bhandari P. (1993). The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action. Eur J Cancer. 29A Suppl 1:S11-16.

Bakhshi S, Batra A, Biswas B, Dhawan D, Paul R, Sreenivas V. (2015). Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Support Care Cancer. 23(11):3229-37.

Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, et al. (2011). American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 29(31):4189-4198.

Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 16(4):359-369.

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, et al. (2008). Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 26(12):2006-12.

Giessen C, von Weikersthal LF, Hinke A, Stintzing S, Kullmann F, Vehling-Kaiser U, Mayerle J, Bangerter M, Denzlinger C, Sieber M, et al. (2011). A randomized, phase III trial of capecitabine plus bevacizumab (Cape-Bev) versus capecitabine plus irinotecan plus bevacizumab (CAPIRI-Bev) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the AIO KRK 0110 trial/ML22011 trial. BMC Cancer. 11:367.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, et al. (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 15(10):1065-1075.

Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, et al. (2003). The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol. 21(22):4112-4119.

Hesketh PJ. (2004). Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress.Oncology (Williston Park). Review. 18(10 Suppl 6):9-14.

Higa GM, Auber ML, Altaha R, Piktel D, Kurian S, Hobbs G, Landreth K. (2006). 5-Hydroxyindoleacetic acid and substance P profiles in patients receiving emetogenic chemotherapy. J Oncol Pharm Pract. 12(4):201-209.

Higa GM, Auber ML, Hobbs G. (2012). Identification of a novel marker associated with risk for delayed chemotherapy-induced vomiting. Support Care Cancer. 20(11):2803-9.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, et al. (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 350(23):2335-42.

Ito S, Tsukiyama I, Ando M, Katakami M, Hamanaka R, Kosaka K, Matsubara A, Nishimura M, Tanaka H, Asai N, et al. (2015). Therapeutic and preventive antiemetic effect of aprepitant in Japanese patients with thoracic malignancies who truly need it. Support Care Cancer. 23(4):905-12.

Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. (2015). Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 16(4):385-94.

Kim ST, Hong YS, Lim HY, Lee J, Kim TW, Kim KP, Kim SY, Baek JY, Kim JH, Lee KW, et al. (2014). S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a phase 3 trial. BMC Cancer. 14:883.

Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. (1997). Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. J Natl Cancer Inst. 89(11):817-818.

Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, et al. (2010). Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol. 11(9):853-60.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis; 2018. Available from <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf> [cited June 11, 2018]

Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, Dietrich L, Biggs D, Lafky JM, Loprinzi CL. (2016). Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 375(2):134-142.

Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, Fukuzaki T, Kudo T, Miyake Y, Yasui M, et al. (2015). Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised,

controlled phase 3 trial. Eur J Cancer. 51(10):1274-82.

Oo TH, Hesketh PJ. (2005). Drug insight: New antiemetics in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nat Clin Pract Oncol. 2(4):196-201.

Paul J.Hesketh. (2004). New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Support Care Cancer. 12(8):550-4.

Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; Aprepitant Protocol 054 Study Group. (2003). Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer. 97:3090-3098.

Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, et al. (2010). ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 21 Suppl 5:v232-243.

Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, et al. (2008). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 26(12):2013-9.

Saria A. (1999). The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions. Eur J Pharmacol 375(1-3):51–60.

Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. (2006). Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment.

Ann Oncol. 17(6):1000-1006.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 27(8):1386-422.

Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, Nakamura M, Yamaguchi T, Ohori H, Kobayashi K, et al. (2018). S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. Ann Oncol. 29(3):624-631.

Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, Kim TW, Ismail F, Tan IB, Yeh KH, et al. (2018). Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 29(1):44-70

Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, et al. (2005). Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 23(12):2822-2830.

Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, McLean S, Seeger T, Obach S, Andrews PL. (1995). The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK1 receptor. Br J Pharmacol. 115(1):84-94.