

PAC 療法における消化器症状に対する metoclopramide, dexamethasone, antihistamine 3 剤併用の効果

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

小 林 浩

The Effect of Metoclopramide, Dexamethasone and Antihistamine in the Prevention of PAC Chemotherapy-induced Emesis

Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

概要 外来維持強化化学療法としての PAC 療法に伴う消化器症状を抑制するために、プリンペラン、オルガドロン、クロルトリメトンの 3 剤併用を試み、その制吐効果を randomized parallel study により検討した。

1. 今回使用した制吐剤は、化学療法当日がプリンペラン (1mg/kg, 2.5時間毎, 4回), オルガドロン (5mg, 2.5時間毎, 4回), クロルトリメトン (10mg, 5時間毎, 2回) であり、5日間で漸減した。

2. 1回目の PAC 療法を施行した場合の制吐剤併用の検討

化学療法当日の悪心の程度は、制吐剤併用群で改善したが、delayed persistent nausea は両者ともに同程度認められた。

化学療法当日の嘔吐回数は制吐剤併用群で1.6回、非併用群で8.9回と著明な改善を認めた。嘔吐量も同様に前者102ml に対して後者352ml であつた。

3. 2回目以降の PAC 療法を施行した場合の制吐剤併用の効果

悪心の程度は1回目に比べて制吐剤非併用群で遷延し、anticipatory nausea の影響が考えられた。嘔吐回数および嘔吐量は制吐剤併用群2.1回, 78ml に対し、非併用群は7.9回, 341ml であつた。

4. 維持強化化学療法中の社会復帰の状況

制吐剤非併用群では、化学療法施行1~2週間後に社会復帰の低下を認めたが、4週間以降では化学療法前と同程度に回復した。一方、制吐剤併用群では2週間に回復徴候を認めた。

以上より、PAC 療法に伴う acute drug-induced emesis はプリンペラン、オルガドロン、クロルトリメトンで充分抑制された。PAC 療法2回目以降の場合では1回目に比べて delayed persistent nausea が遷延した。しかし、今回検討した PAC 療法ではもともと delayed persistent emesis が著明でなかつたため、この検討は今後の問題である。

なお、制吐剤を併用すれば PAC 療法2週間で社会復帰は充分可能であるが、骨髄抑制を考慮し、PAC 療法後3週間は安静を保つ必要があると思われる。

Synopsis The effect of antiemetic agents on the nausea and emesis of ovarian cancer patients treated with CDDP (45mg/m²), ADM (45mg/m²) and CPM (450mg/m²) combination chemotherapy was examined in a randomized parallel study.

Metoclopramide (1mg/kg, 4 times every 2.5 hours), dexamethasone (3.8mg, 4 times every 2.5 hours) and antihistamine (10mg, 2 times every 5 hours) were used as antiemetic agents and these agents were gradually decreased for 5 days.

The above regimen significantly suppressed the frequency and volume of vomiting on the day of the first PAC chemotherapy but showed no effect on the delayed persistent nausea during chemotherapy.

The frequency and volume of vomiting on the day of chemotherapy were 1.6 times and 102ml respectively in the antiemetic group, but 8.9 times and 352ml, respectively, in the control group.

Although this antiemetic regimen sufficiently suppressed acute drug-induced emesis during chemotherapy, delayed persistent nausea was not eliminated.

We next investigated whether these combined antiemetic agents protected the quality of life of patients during maintenance chemotherapy. Our data indicated that about 2 weeks was necessary to recover health after maintenance PAC chemotherapy.

These results indicated that this regimen was effective in suppressing the acute drug-induced emesis and in maintaining the quality of life following maintenance PAC chemotherapy.

Key words: Antiemesis • Chemotherapy • Cis-diamminedichloroplatinum

緒 言

卵巣癌患者に対して Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) を主体とした多剤併用化学療法を積極的に施行するようになり、奏効率の上昇を認めたとの報告が散見されるようになった^{9)~11)}。われわれも寛解導入化学療法として、CDDP, Adriamycin (ADM) および Cyclophosphamide (CPM) を使用した3剤併用化学療法として PAC 療法を施行し、初回治療群であれば奏効率66.7%に達する成績を得た³⁾。しかし、III期以上の進行卵巣癌の場合には、治療後1~2年頃に再発、死亡する症例が多く、奏効率の上昇のわりには3年生存率の延長には結びつかない可能性が示唆された³⁾。そこで、現在は寛解導入化学療法が終了してからも NC 以上の症例には維持強化化学療法として PAC 療法を2~3カ月毎に実施している。この強化療法の実施期間は1.5~2年間を目標にしているため、その都度長期間の入院治療は社会復帰の点からは不都合である。しかも、PAC 療法には自覚的副作用としての消化器症状が高頻度に出現するため、患者の quality of life は非常に低下してしまう。維持強化療法を短期間で終了させるためには、化学療法に伴う消化器症状対策が最大の問題である⁵⁾。

そこで今回、消化器症状に対する制吐対策として、metoclopramide(プリンペラン)、dexamethasone (オルガドロン) および antihistamine (クロルトリメトン) の3剤併用による効果を検討した。対象は制吐剤併用群15例と非併用群15例において randomized parallel study を行つた。

対象および研究方法

1. 対象症例 (表1)

浜松医科大学婦人科病棟に入院治療し、手術および PAC 療法による寛解導入化学療法および、維持療法を行つた上皮性卵巣癌患者30例を対象とした。いずれも化学療法は未治療例であり、PSは0~2の症例であつた。

その内訳は表1に示すごとくであり、制吐剤併

表1 対象症例の内訳

	制吐剤併用群	制吐剤非併用群
症 例	卵巣癌*	卵巣癌*
年 齢	平均 58歳 (39~70)	平均 59歳 (42~68)
化学療法のべ回数	59回	65回
一症例あたりの化学療法平均施行回数	3.9回	4.3回
臨床進行期	I 期	1
	II 期	3
	III 期	9
	IV 期	2
組織型	漿液性嚢胞腺癌	8
	粘液性嚢胞腺癌	4
	頰内膜癌	2
	頰中腎癌	1
PS	0	13
	1	2
	2	0
	3	0
	4	0

*化学療法はすべて初回治療例である

用群と非併用群はそれぞれ15例ずつであつた。一症例あたりの PAC 療法平均施行回数は、前者が3.9回、後者が4.3回であつた。対象症例は封筒法により制吐剤併用群と非併用群に randomize した。

2. PAC 療法の regimen および制吐剤投与方法 (図1)

化学療法の regimen は図1に示すごとくであり、前日は輸液を1,500ml, 当日は4,000ml, その後3日間は2,000ml ずつ行い、維持輸液と細胞外液を等量ずつ使用したため、Na 83mEq/l, K 12 mEq/l, Cl 73mEq/l の電解質濃度を輸液した。また、当日時間尿量が100ml 以下であれば furosemide 20mg を静注した。

化学療法当日の使用抗癌剤は、CDDP 45mg/m² (120分で点滴静注), ADM 45mg/m² (60分で点滴静注), CPM 450mg/m² (60分で点滴静注) の3剤である。制吐剤として CDDP 点滴静注する30分前より A (生理食塩水100ml+プリンペラン1mg/

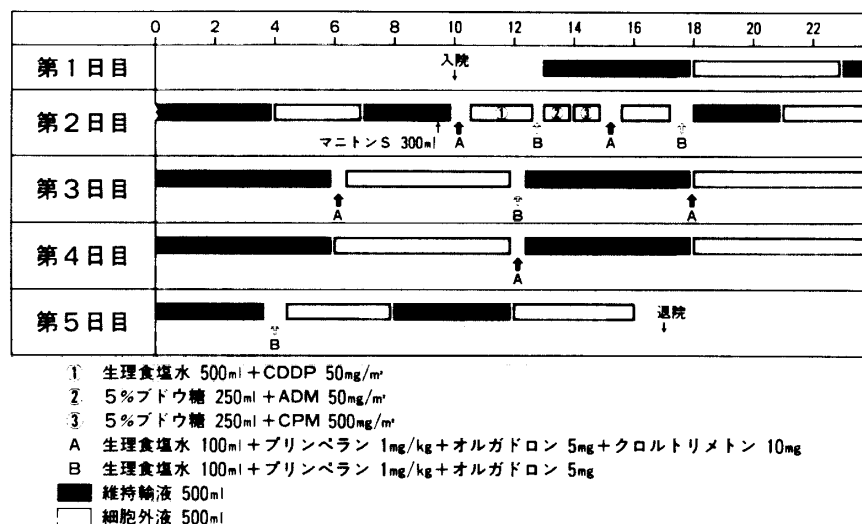


図1 PAC療法のRegimen

表2 副作用評価

項目	grade	内 容
悪 心	0	全くない
	1	耐えられる程度で日常生活に影響しない
	2	耐えられるが1日の半分近く臥床している
	3	1日中気分が悪く臥床している
	4	治療継続は困難

項目	grade	内 容	項目	grade	内 容
嘔 吐 回 数	0	0回	嘔 吐 量	0	0ml
	1	1~3回		1	~ 50ml
	2	4~5回		2	50~150ml
	3	6~9回		3	150~250ml
	4	10~ 回		4	250~ ml

kg+オルガドロン5mg+クロルトリメトン10mg)を30分かけて点滴静注し、Aの2.5時間後よりB(生理食塩水100ml+プリンペラン1mg/kg+オルガドロン5mg)を同様に30分かけて点滴静注し、これを図1のごとく2回くり返した。翌日(第3日目)はA→B→A、第4日目はAを、第5日目はBを点滴静注した。なお制吐剤非併用群はA、Bのかわりに生理食塩水100mlのみを使用した。

原則として5日間の入院治療後に退院させ、点滴開始より10~14日後に外来で末血を調べ、白血球数1,000以下、血小板数5万以下であれば、改善するまで入院管理し、以上のスケジュールを2

~3カ月毎にくり返した。

3. 制吐剤効果の評価(表2・3)

副作用の評価は、消化器症状として悪心の程度、嘔吐回数および嘔吐量をそれぞれ症状により、grade0から4までの5段階に分け、スコアにより表示し、表2に基づき患者に直接問診した。その後の社会復帰の状況を調べるためには表3の質問を、次回入院点滴前にその間の状態を問診した。いずれも点数法により評価し、比較検討した。

結 果

1. 1回目のPAC療法における制吐剤併用の効果(図2)

卵巢癌化学療法施行症例のうち、1回目の化学療法を施行した場合についてのみ検討した。消化器症状のうちgrade3以上の重度の悪心は、制吐剤併用群には存在しなかったが、制吐剤非併用群には4例(27%)認められた。一方、前者では全く悪心を訴えないgrade0の症例を3例(20%)認めたのに対し、後者には存在しなかった。しかし、抗癌剤投与後の経日的変化を比較すると、PAC療法施行2日目以降はgrade1が前者では4例(27%)、後者では2例(13%)存在するのみであった。

嘔吐回数の比較では制吐剤併用群で明らかに改善が認められ、PAC療法当日でも嘔吐回数0が4例(27%)、1~3回が10例(67%)、4~5回が1例(7%)のみであった。なお、制吐剤非併用

表3 社会復帰指数の記載様式*

	4	3	2	1	0
1. 年齢	50歳未満	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上
2. 食事	発病前と同様に食事可能	少し食欲が落ちたが1日3回食べている	食事の量は半分くらいに落ちた	食事の量は半分以下でほとんど食べれない時もある	全く食べれない
3. 歩行	発病前と同様に歩行可能	デパート等に買物に行ける	散歩くらいならできる	少し歩くだけでもすぐ坐りこむ	全く歩けない
4. 労働	発病前と同様に労働可能である	肉体労働は制限を受けるが事務・家事等は充分可能である	事務・家事等も制限を受けるがなんとかできる	家事もほとんど不可能である	全く労働不可能である
5. 身の廻り	発病前と同様にできる	発病前より制限は受けるが介助はいらない	少し介助がいるが排尿・排便は自分でできる	しばしば介助がいり排尿・排便も一人ではうまくできない	全く不可能である
6. 就床	発病前と同様である	昼寝をしたり疲れた時横になる程度である	1日のうち半分以上は起居している	1日のうち半分以上は就床している	終日就床している
7. 疼痛	全くない	時々あるががまんできる	痛い時に時々鎮痛剤を飲むこともある	痛くて薬を飲むことがしばしばである	鎮痛剤を内服しても全く痛みがとれない
8. Sex	発病前と同様である	少し回数が減った程度である	自分からSexしたいという気持ちになつた	Sexに対し恐怖を感じる	Sexは全くない
9. 睡眠	発病前と同様に睡眠できる	時々目がさめるが不眠ではない	時々睡眠薬を必要とする	しばしば睡眠薬を必要とする	睡眠薬を常用しても眠れない
10. 通院	数カ月に1回	毎月1回	2週間に1回	毎週1回	週に2回以上

*10項目の合計点数に2.5をかけて100点満点で評価する

群では嘔吐回数4回以上が13例(87%)と高率に認められ、10回以上の重症例も3例(20%)に認められた。前者では嘔吐が全く消失するのは2日目以降であるのに対して、後者では4日目とやや延長していた。化学療法当日の平均嘔吐回数は前者1.6回、後者8.9回と制吐剤併用により著明な改善を認めた。嘔吐量も嘔吐回数と比例しており、化学療法当日の平均嘔吐量は前者が102mlに対し、後者では352mlであった。

2. 2回目以降のPAC療法における制吐剤併用の効果(図3)

制吐剤併用群の44回と制吐剤非併用群の50回のPAC療法につき、悪心、嘔吐回数および嘔吐量につき比較検討した。

制吐剤併用群の悪心の程度は化学療法1回目とほぼ同様の変化を示し、grade 3以上のものは2日

目以降は認めなかつた。しかし、制吐剤非併用群では1回目と異なり、5日目になつてもgrade 3以上の症例が6%に認められ、PAC療法2回目以降は悪心が長びく傾向を示した。

嘔吐回数、嘔吐量およびその経日的変化も1回目の化学療法とほぼ同様の変化を示し、前者の化学療法当日の嘔吐回数と嘔吐量は2.1回、78mlであったのに対し、後者は7.9回、341mlであった。

3. 外来維持強化化学療法中の社会復帰の状況(図4)

PAC療法終了1, 2, 4, 8週後に制吐剤併用の有無による社会復帰の状況を社会復帰指数を用いて表示した(表3)。

制吐剤併用群の社会復帰指数を、化学療法前、化学療法後1, 2, 4, 8週目に評価した。その社会復帰指数はそれぞれ、77.8, 62.0, 71.7, 77.0,

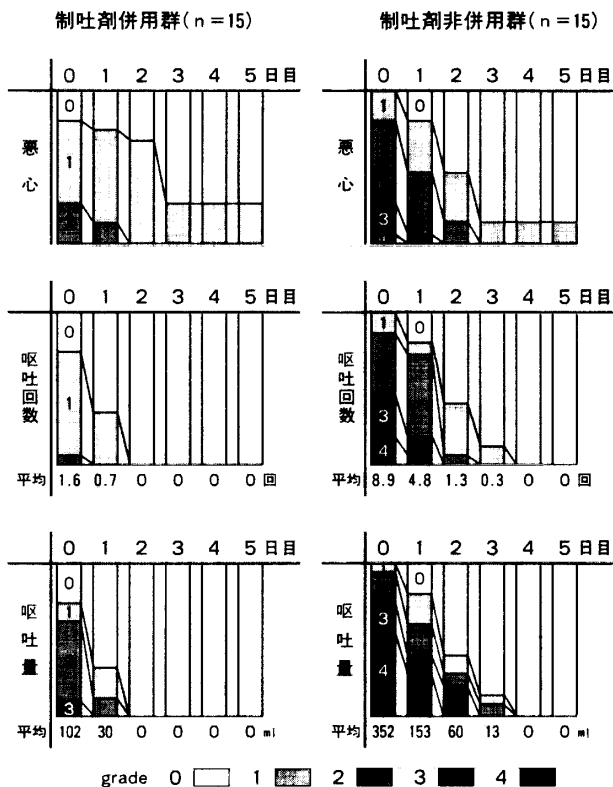


図2 PAC療法1回目

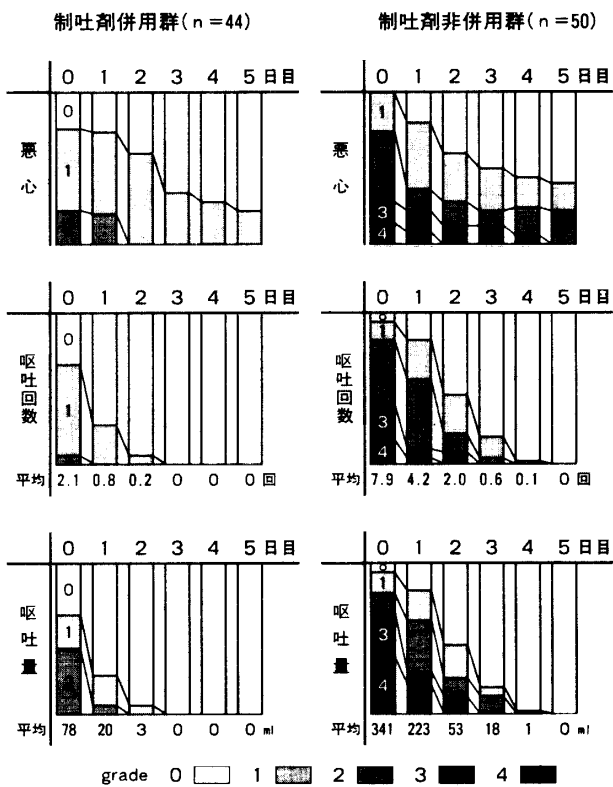


図3 PAC療法2回目以降

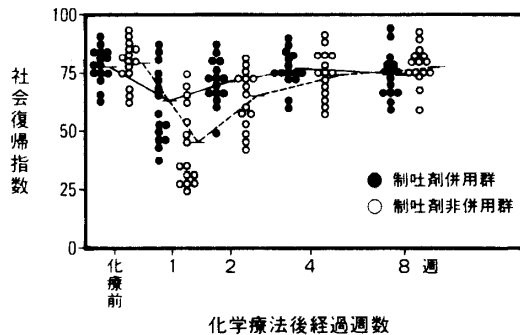


図4 社会復帰指数の変化

74.8であつた。一方、制吐剤非併用群の指数はそれぞれ、79.0, 44.7, 64.2, 74.8, 78.7であり、制吐剤非併用群では化学療法施行1~2週間後に社会復帰指数の低下を認めたが、4週間以降では制吐剤併用群とほとんど差を認めなかつた。

考 案

卵巣癌に対する化学療法としてCDDPを主体とした多剤併用化学療法が現在の主流を占めるようになり、奏効率の上昇を認めたとの報告が数多くみられるようになった^{9)~11)}。しかし、奏効率の上昇が必ずしも生存率の延長には結びつかず、III期以上の進行癌の場合には治療後1.5~2年目に再発、死亡する症例が多いことも明確にされた³⁾。

そこで卵巣癌患者の予後を改善するためには早期の卵巣癌患者を発見する努力をする⁴⁾とともに、寺島ら⁸⁾が指摘しているように、外来維持療法のあり方を検討する必要があると思われる。そこで現在われわれは、外来維持療法として次の2群に分類し予後を検討しているところである。すなわち、経口抗癌剤を1年以上内服する群と、PAC療法による寛解導入化学療法でNC以上の症例には外来でも2~3ヵ月毎に1.5~2年間は同じregimenで維持強化療法を行う群である。特に後者の場合は、患者の社会復帰の点で非常に大きな問題をかかえている。つまり、他覚的副作用としての腎毒性²⁾、骨髄抑制はもちろんの事、自覚的副作用としての消化器症状のため、患者の quality of life が著しく低下してしまうことである。特にこの悪心、嘔吐が充分改善されれば短期間の入院で社会復帰が可能であり、治療の受け入れも比較的容易になるものと思われる^{5)~7)}。

新海ら⁷⁾によれば, dopamine receptor, muscarinic cholinergic receptor, histamine receptor のすべてを抑制することにより, 抗癌剤による消化器症状に対する制吐効果が得られ, 最近使用される制吐剤としては metoclopramide, dexamethasone の報告が多いと述べている。

また, 西條ら⁵⁾⁷⁾によれば, metoclopramide は chemoreceptor trigger zone に対しては dopamine antagonist として作用し, 消化管に対しては腸管の蠕動を促進し制吐作用を示し, dexamethasone は chemoreceptor trigger zone の receptor 膜の安定化, プロスタグランジン産生抑制と関連していると述べている。また, antihistamine は metoclopramide 投与時にみられる錐体外路症状の予防効果があると報告している。

そこで今回は, 維持療法で行う PAC 療法(維持強化療法)に伴う消化器症状を改善する目的で metoclopramide (プリンペラン), dexamethasone (オルガドロン: 1ml 中にリン酸デキサメサゾンナトリウムとして 3.8mg 含有), antihistamine (クロルトリメトン: マレイン酸クロルフェニラミン 10mg) の 3 剤併用による制吐効果を randomized parallel study により検討した。

対象症例には既治療例は含まれておらず, anticipatory emesis の影響を除くために, まず, 1 回目の PAC 療法を施行した 15 例ずつについて検討した。悪心の程度を制吐剤併用群と非併用群で比較すると, 後者では化学療法当日に grade 3 以上の重症を認めたが, 3 日目以降は両者で差がなく, 制吐剤を併用しても約 20% は 5 日目でも grade 1 の悪心が持続した。

嘔吐回数を比較すると, 化学療法当日は前者が 1.6 回に対し, 後者は 8.9 回であり, 制吐剤併用の有効性が確かめられた。それに伴い, 嘔吐量も前者が 102ml, 後者が 352ml と著明に改善した。

次に, anticipatory emesis の影響が多少なりとも関係してくると考えられる PAC 療法 2 回目以降の場合につき比較検討した。

制吐剤併用群の悪心の程度は 1 回目の PAC 療法の場合とほぼ同様の变化を示したが, 非併用群では 1 回目の PAC 療法の場合にくらべて, 悪心

が長く遷延する傾向を示し, 5 日目でも grade 1 と 2 をあわせて 40% に達した。一方, 嘔吐回数は化学療法当日では前者が 2.1 回に対し, 後者は 7.9 回であり, その経日的変化は 1 回目の PAC 療法の場合とほとんど差を認めなかつた。同様に, 嘔吐量に関しても前者 78ml, 後者 341ml で経日的変化は 1 回目の PAC 療法の場合とほぼ同様であった。

以上より, 消化器症状のうち, 悪心, 嘔吐回数, 嘔吐量の軽減に及ぼす制吐剤の効果は充分期待できる。しかし, PAC 療法 2 回目以降は治療後も約 40% に軽度の悪心が持続し, これは西條ら⁵⁾が述べているように anticipatory emesis の影響と考えられた。

堂園ら¹⁾によれば, metoclopramide 1mg/kg 単独投与により, CDDP の acute drug-induced emesis は抑制されるが, delayed persistent emesis には無効であると報告している。今回検討した抗癌剤の投与量および投与方法では著明な delayed persistent emesis は出現しなかつたため, metoclopramide, dexamethasone, antihistamine の 3 剤併用により delayed persistent emesis が抑制されるかどうかは判断できなかつた。

また, PAC 療法後の社会復帰の状況を表 3 に示した社会復帰指数にて表示すると, 図 4 のようになつた。すなわち, 制吐剤併用群であれば, 化学療法 2 週後よりほぼ治療前の状態にもどるのに対し, 制吐剤非併用群では化学療法 4 週後になり治療前の状態に回復した。しかし, 他覚的副作用としての骨髄抑制は化学療法後 10~14 日目に最悪の状態になるため, いずれにしても治療後 3 週間の安静は必要である。換言すると, 維持強化化学療法としての PAC 療法は, 2~3 カ月毎に 5 日間の入院治療を行つても, 化学療法後 3 週間の回復期間をもてば充分社会復帰が可能であることが証明された。

すなわち, PAC 療法に伴う自覚的副作用としての消化器症状に対しては, 3 剤の異なつた作用機序の組み合わせにより制吐効果を認めたものと思われた。

この3剤の併用により acute drug-induced emesis は充分抑制することが可能であり、しかも、現在われわれが外来維持療法で行っている PAC 療法に使用した抗癌剤の量では delayed persistent emesis がほとんど出現しないため、本治療法は卵巣癌患者の社会復帰の点で非常に有望な制吐方法であると思われた。

文 献

1. 堂園晴彦, 近江和夫: CDDP 誘発消化器症状に対する Metoclopramide 大量および中等量投与の比較(Randomized control trial). 癌と化療, 13: 454, 1986.
2. 小林 浩: 卵巣癌と Cisplatin—Cisplatin による腎障害の早期発見法一. 日産婦誌, 37: 888, 1985.
3. 小林 浩, 朝比奈俊彦, 前田 真, 小林隆夫, 早田 隆, 寺尾俊彦, 川島吉良: 卵巣癌に対する多剤併用化学療法 (PAC 療法) の検討. 日産婦誌, 23(7), 1988. (印刷中)
4. 小林 浩, 成瀬寛夫, 三宅若葉, 山下美和, 朝比奈俊彦, 住本和博, 小林隆夫, 早田 隆, 寺尾俊彦, 川島吉良, 長野寿久: 卵巣癌患者早期発見のための field trial. 産婦の実際, 36: 1027, 1987.
5. 西條長宏, 末舛恵一: 癌化学療法と消化器症状対策. 治療, 67: 1841, 1985.
6. 沢村のり子, 船木裕子, 高橋幸子, 横山貞枝, 藤田次郎, 二見仁康, 佐々木康綱, 吉岡仙弥, 桜井雅紀, 江口研二, 新海 哲, 富永慶晤, 西條長宏, 末舛恵一: CDDP 投与症例における消化器症状に対する Metoclopramide(プリンペラン)の効果 (Randomized control trial). 癌と化療, 12: 943, 1985.

7. 新海 哲, 西條長宏, 沢村のり子, 船木裕子, 高橋幸子, 横山貞枝, 藤田次郎, 二見仁康, 佐々木康綱, 清水英治, 江口研二, 富永慶晤, 末舛恵一: 抗癌剤による悪心・嘔吐とその対策. 癌の臨床, 31: 779, 1985.
8. 寺島芳輝, 堂園晴彦: 卵巣癌維持化学療法—とくにこの概念の再検討と今後のあり方を中心に—. 産婦治療, 54: 125, 1987.
9. Lokich, J., Zipoli, T. and Green, R.: Infusional cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. Cancer, 58: 2389, 1986.
10. Louie, K.G., Ozols, R.F., Myers, C.E., Ostchega, Y., Jenkins, J., Howser, D. and Young, R.C.: Long-term results of cisplatin-containing combination chemotherapy regimen for the treatment of advanced ovarian carcinoma. J. Clin. Oncol., 4: 1579, 1986.
11. Wils, J., Blijham, A., Belder, N.C., Boschma, F., Bron, H., Ceelen, T., Eekhout, A., Erp, J., Geelen, H., Haest, J., Hoogland, H., Huiskes, J., de Gans, K., Kornman, J., Kruyver, G., Lalisang, F., Meulen, J., Moorman, P., Pree, N., Stoot, J., Tushuizen, P., Vreeswijk, J., Wals, J., Wetzels, L. and Willebrand, D.: Primary and delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III—IV epithelial ovarian carcinoma. J. Clin. Oncol., 4: 1068, 1986.
(No. 6262 昭62・10・6 受付)