

肺癌化学療法における吃逆に関する検討

Hiccup Observed during Chemotherapy for Lung Cancer

柴田和彦・笠原寿郎*・藤村政樹*

要旨：肺癌患者に対し、シスプラチンを中心とする化学療法を施行した際、5HT₃受容体拮抗剤とステロイド剤の併用による標準的な予防的制吐療法を行った場合、経験的に高頻度に吃逆が観察される。我々は1997年4月から約1年間に全身化学療法を施行した13例の肺癌患者について、吃逆の発生状況をretrospectiveに検討した。CDDPベースの化学療法は9例に行われ、全例で5-HT₃受容体拮抗剤とステロイド剤の併用による制吐療法が行われていた。このうち1例を除く8例、総投与コース数24コース中11コースで吃逆が認められた。吃逆はCDDP投与開始後18～42時間後(中央値26時間後)に発生し、1～37時間(中央値11時間)持続し、最長でも58時間後には停止した。CDDPを使用しなかった4例では吃逆を認めなかった。CDDPベースの化学療法に標準的制吐療法を行った場合、高頻度に吃逆を認めることが明らかとなった。

〔肺癌 40(1): 33～37, 2000, JJLC 40: 33～37, 2000〕

Key words : hiccup, 5-HT₃ receptor antagonist, antiemetic therapy, cisplatin, dexamethasone

はじめに

シスプラチン(以下CDDPと略す)は肺癌化学療法のキードラッグであるが、最も催吐作用の強い薬剤に分類され¹⁾、その投与に際しては予防的な制吐療法が必須である。現在標準的と考えられている予防的制吐療法は、セロトニン5-HT₃受容体拮抗薬(以下5HT₃RAと略す)と副腎皮質ステロイド薬の併用である²⁾が、この標準的制吐療法の下にCDDPベースの併用化学療法を行うと、かなりの頻度で吃逆を認めることが経験されている。しかしながら、この化学療法の際に観察される吃逆について、まとまった検討は見当たらない。そこで今回我々は、肺癌化学療法における吃逆の発生状況を明らかにすることを目的に検討を行ったので報告する。

対 象

1997年4月から1998年5月までの約1年間に当科で肺癌に対して全身化学療法を受けた13例を対象とした。診療録、看護記録上の記載から吃逆の発生状況をretrospectiveに検討した。また、嘔吐、悪心、食欲不振の程度に関しても、同様に記録を元に米国NCIのcommon toxicity criteria³⁾に準じ5段階(悪心、食欲不振は4段階)にグレーディングし、検討を行った。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

対象患者13名のうちCDDPベースの化学療法を1コースでも受けたのは9例で、他の4例はカルボプラチン(以下CBDCAと略す)ベースの治療のみを受けてい

た。CDDPベースの治療を受けた9例の詳細を見ると、組織型は小細胞癌、非小細胞癌がそれぞれ3例、6例で、CDDPの用量は80mg/m²が7例、60mg/m²および100mg/m²が各1例、併用薬剤としては、エトポシドが5例、ビンデシン+マイトマイシンCが2例、ドセタキセルが2例、投与コース数は4コースが3例と最多で、3コース、2コース、1コースがそれぞれ2例であった。脳転移を有する症例は、症例6の1例のみであった。また、9例中5例が検討期間内にCDDPを含まない治療も受けており、その内訳は、サイクロフォスファミド+アドリアマイシン+ピンクリスチンが2例(この内1例はさらにCODE療法⁴⁾も施行)、ドセタキセル単剤、CBDCA+エトポシド、CBDCA+エトポシド+ピンクリスチンが各々1例であった。CBDCAベースの治療のみを受けた4例の内訳は、小細胞癌、非小細胞癌が各々2例、併用薬剤は、エトポシド+ピンクリスチンが3例、ドセタキセルが1例であった。

2. 予防的制吐療法の内容 (Table 2)

急性嘔吐に対する予防的制吐療法は、全例5HT₃RAとデキサメサゾンの静脈内投与の併用が行われていた。CDDPベースの治療の際には、1日目に5HT₃RAとして塩酸グラニセトロンまたはラモセトロンの静脈内投与が1～2回、デキサメサゾンは1日16～36mgが静脈内投与されていた。またCBDCAベースの化学療法の場合は、全例塩酸グラニセトロン1回静脈内投与とデキサメサゾン8mg静脈内投与が行われていた。遅延性悪心嘔吐に対する予防的治療は、CDDPベースの治療の場合にのみ行われ、漸減しながら数日間投与されたステロイド剤が7例に、ドパミンD₂受容体拮抗薬としてメトクロプラミド15～30mg/日またはドンペリドン30mg/日の経口投与が8例に、消化管運動賦活剤としてシサブリド7.5～15mg/

厚生連高岡病院呼吸器内科

* 金沢大学第三内科

Table 1. Characteristics of the patients

NO.	Age	Sex	Histology	CDDP dose (mg/m ²)	Drugs in combination	Total no. of courses	Courses with hiccup	Other regimen
CDDP-based								
1	61	M	SCLC	80	VP16	4	1st, 2nd	CAV, CODE
2	71	M	NSCLC	80	VDS, MMC	2	2nd	
3	60	M	NSCLC	80	VP16	3	1st	CAV
4	61	M	SCLC	100	VP16	4	2nd, 3rd	
5	71	F	NSCLC	60	DTX	4	1st	DTX alone
6	76	M	NSCLC	80	DTX	1		
7	70	M	NSCLC	80	VP16, VDS	2	1st	CBDCA/VP16
8	73	M	SCLC	80	VP16	3	1st, 2nd	CEV
9	75	M	NSCLC	80	VDS, MMC	1	1st	
Non-CDDP-based								
10	78	M	NSCLC			4		CEV
11	63	M	SCLC			3		CEV
12	84	M	SCLC			6		CEV
13	68	M	NSCLC			5		CBDCA/DTX

SCLC : small cell lung cancer, NSCLC : non-small cell lung cancer, VP16 : etoposide, VDS : vindesine, MMC : mitomycin C, DTX : docetaxel, CAV : cyclophosphamide + adriamycin + vincristine, CODE : weekly cisplatin + vincristine + adriamycin + etoposide, CEV : carboplatin + etoposide + vincristine, CBDCA : carboplatin

Table 2. Prophylactic antiemetic therapy for acute emesis

NO.	5-HT ₃ receptor antagonist	Corticosteroids
1	GRN 3mg iv × 2	Dex 24mg iv
2	GRN 3mg iv × 2	Dex 24mg iv
3	RAM 0.3mg iv × 1	Dex 24mg iv
4	GRN 3mg iv × 2	Dex 24mg iv
5	RAM 0.3mg iv × 2	Dex 16mg iv
6*	GRN 3mg iv × 2	Dex 16mg iv + 8mg iv
7	GRN 3mg iv × 2	Dex 16mg iv × 2
8	GRN 3mg iv × 2	Dex 16mg iv × 2
9	GRN 3mg iv × 2	Dex 20mg iv + 16mg iv
10 13	GRN 3mg iv × 1	Dex 8mg iv

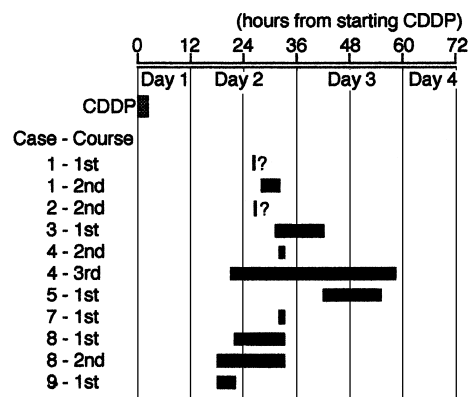
*Only this patient did not experience hiccup among the nine patients who received cisplatin.

GRN : granisetron HCl, RAM : ramosetron HCl, Dex : dexamethasone

日の経口投与が7例に、ベンゾジアゼピン系薬剤が5例に投与されていた。

3. 吃逆の発生に関する検討

CDDP ベースの治療を受けた9例中、症例6を除く8例、のべ24コースの治療中11コースで吃逆の発生が認められた。また吃逆を認めた8例中6例では1コース目から吃逆の発生を認めた (Table 1)。前述の通り、9例中5例ではCDDP を含まない化学療法が行われたが、その際にはいずれも吃逆の発生を認めなかった。また、CDDP ベースの化学療法を施行しなかった4例では1例も吃逆の発生を認めなかった (Table 1)。吃逆の出現を認めた全コースについて、その発現時期と持続を検討すると、

Fig.1. Onset and duration of hiccup. Length of the bar indicates duration of hiccup. In the first course of case 1 and the second course of case 2, duration of hiccup was not clearly defined from the records.

CDDP 投与開始後 18~42 時間 (中央値 28 時間) で発現し、1~37 時間 (中央値 11 時間) 持続していた (Fig. 1)。ただし、症例1の1コース目と症例2の2コース目に関しては、記録からは吃逆の収束時期を明確にすることができず、持続時間の検討からは除いた。

4. 吃逆の治療と予防

吃逆に対して薬物療法が行われたのは、3例の4コース目で、クロールプロマジン 10~20mg 筋注が第一選択の治療として症例4の3コース目、症例8の1および2コース目、症例9の1コース目に試みられ、症例4および9では奏功したと考えられた。メトクロプラミド 10mg の静注はクロールプロマジンが奏功しなかったと考

Table 3. Relationship between hiccup and other gastrointestinal symptoms

NCI-CTC Grade	Acute emesis				Delayed emesis				Nausea				Anorexia			
	0	1	2	3/4	0	1	2	3/4	0	1	2	3	0	1	2	3
Hiccup (+) n = 11	11	0	0	0	7	3	1	0	4	3	4	0	3	2	4	2
Hiccup (-) n = 13	12	1	0	0	11	1	1	0	4	7	1	1	2	3	6	2

Table 4. Hiccup observed in antiemetic studies

Author	Prophylactic treatment for		Frequency of hiccup (%)	Reference
	Acute emesis	Delayed emesis		
Kris MG, et al.	HDMCP iv + DEX iv 20mg	placebo	60	5)
		DEX po	68	
		MCP po + DEX po	50	
IGFAR	OND iv + DEX iv 20mg	MCP po + DEX im	1.5	6)
Sekine I, et al.	GRN iv GRN iv + DEX iv 16mg	MCP iv + DEX iv	32	7)
			42	
IGFAR	OND iv + DEX iv 20mg	OND po + DEX im MCP po + DEX im	8 12	8)
Kris MG, et al.	DOL Po + DEX po 20 40mg		4	9)
Pizzo BA, et al.	HDMCP and/or OND iv + DEX iv 20mg	cisapride po 20mg × 4	35	10)

IGFAR : Italian Group for Antiemetic Research, HDMCP : high-dose metoclopramide, DEX : dexamethasone, OND : ondansetron, DOL : dolasetron, MCP : metoclopramide

えられた症例 8 の 2 コース目に投与され、奏功したと判断された。また 2 症例の 2 コースで、前コースで吃逆の出現を見たために予防的方策が講じられた。症例 4 ではデキサメサゾンの投与量を一日 24mg から 16mg に減量することで、4 コース目では吃逆を認めなかった。一方、症例 8 では、2 コース目にデキサメサゾンを 16mg 2 回投与から 1 回投与に減量したにも関わらず吃逆を認め、さらに 3 コース目ではデキサメサゾンを 12mg に減量しクロールプロマジンの経口前投与を行ったところ吃逆の出現を認めなかった。

5. 吃逆の出現と消化器毒性との関連 (Table 3)

吃逆の出現と嘔吐・悪心・食欲不振の程度との関連を検討した。急性嘔吐、遅延性嘔吐、悪心、食欲不振を、吃逆を認めたコースと、吃逆を認めなかったコースと比較したが、いずれの消化器症状もその程度には差を認めなかった。

考 察

今回の検討で、CDDP ベースの化学療法を施行し、5 HT3RA とステロイド剤の併用による標準的な予防的制吐療法を行った場合、高頻度に吃逆の発生を認めることが明らかとなった。吃逆は CDDP 投与開始後 18~42 時間で発現し、1~37 時間持続した。CDDP ベースの治療を行った際に吃逆を認めた患者において、他のレジメンで治療が行われた際には、吃逆を認めなかった。また、

CDDP ベースの治療を行わなかった 4 例では、いずれも吃逆は観察されなかった。文献的には、CDDP ベースの化学療法における吃逆の頻度はまちまちで、多くの報告では全く記載がなく、調べた範囲で頻度がわかる報告は、Table 4 に示す 6 つの報告のみ⁵⁾⁻¹⁰⁾であった。しかしその頻度は 1.5~68% と大きなばらつきを認めていた。また、CDDP ベースの化学療法以外では、副作用としての吃逆の記載は見当たらなかった。

CDDP ベースの化学療法の際に見られる吃逆の原因については、これまでほとんど述べられておらず、いまだ明らかになったとは言えない。Sekine ら⁷⁾は、メトクロプラミドによる錐体外路症状の一部であると考察しているが、吃逆は一般的に錐体外路症状とは考えられておらず、また、メトクロプラミドが吃逆の治療薬の一つであること、われわれの検討で用いられた経口メトクロプラミドが常用量の範囲内であり、他の錐体外路症状が全く認められなかったにも関わらず吃逆のみが高頻度に見られたこと、などから考えてこの考察は妥当性に欠けるといわざるを得ない。また、遅延性悪心嘔吐に対する消化管機能賦活剤シサプリドの大量投与の効果を検討した研究¹⁰⁾において、吃逆が高頻度に見られたことが報告され、シサプリドの副作用と考察がなされているが、対照群がなく、シサプリドの関与は明らかでない。われわれの検討においても、シサプリドを投与しない場合にも吃逆が認められている。医原性の吃逆を引き起こしうる薬剤¹¹⁾と

して、これまで、バルピタールやベンゾジアゼピン系薬剤、副腎皮質ステロイド^{12)~15)}などが報告されている。CDDP ベースの化学療法においては、後二者は悪心、嘔吐の抑制作用を期待して頻用されており、今回の検討症例においてもほとんどの症例が投与を受けていた。しかしベンゾジアゼピンを投与されていない患者にも吃逆が発生しており、同薬剤は吃逆の主因とは考え難い。

一方、副腎皮質ステロイドについては、次のような理由から吃逆の発生に深く関与している可能性が高いと考えられる。即ち、まず第一に全症例で投与されていること。第二に、高頻度に吃逆を認める CDDP ベースの治療の場合、吃逆を全く認めない非 CDDP ベースの治療に比べて、使用するステロイド剤の量が大量であり、文献的にステロイド剤による吃逆は大量投与の場合のみに認められること^{12)~14)}。第三に、一部の症例ではステロイド剤の減量を行うことで、吃逆の予防が可能であったと判断されたこと、である。CDDP そのものについては、これまで文献的には吃逆の原因薬剤になるとの記載はない。しかし、今回の検討では CDDP を使用しない場合には全く吃逆の出現をみなかったことから、十分に原因薬剤となっている可能性があると考えられる。また、5HT3RA についても CDDP 使用例と非使用例とでは、用量に差を

認めることから、過量投与によって吃逆を惹起している可能性を否定できない。Sekine ら⁷⁾は、化学療法第 1 日目に高用量のステロイド剤を使用せず 5HT3RA のみで嘔吐の予防を行った場合でも 32% の頻度で吃逆の発生が認められたと報告しており、ステロイド剤のみが原因とすると説明が困難である。現時点では、CDDP, 5HT3RA, ステロイド剤の 3 剤の併用が高頻度に吃逆を引き起こしている可能性が高いことは明らかとなったが、原因薬剤の同定には至らなかったと結論せざるを得ない。

今回の検討は、あくまで retrospective な検討であり、吃逆の発生頻度はまだまだ過小評価されている可能性がある。今後は前向きな検討が必要と考えられるが、同時に吃逆が他の副作用に比べてどの程度患者に苦痛を与えているかを検討すべきであろう。その上で、吃逆が、他の副作用と同様に、克服すべき問題と判断されれば、可能な限り吃逆を生じない化学療法および支持療法を開発すべきであるし、吃逆が生じた場合の治療方法についても検討を進める必要があると考えられる。

本論文の要旨は、1998 年 6 月 27 日富山市で開催された第 38 回日本肺癌学会北陸部会、および 1998 年 10 月 30 日金沢市で開催された第 39 回日本肺癌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al : Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 15 : 103 - 109, 1997.
- 2) Gandara DR, Roila F, Warr D, et al : Consensus proposal for 5HT3 antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 6 : 237 - 243, 1998.
- 3) NCI Common Toxicity Criteria. Bethesda, MD, National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment, 1988.
- 4) Murray N, Shah A, Osoba D, et al : Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9 : 1632 - 1638, 1991.
- 5) Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al : Controlling delayed vomiting ; double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 7 : 108 - 114, 1989.
- 6) Italian Group for Antiemetic Research : Ondansetron + dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet* 340 : 96 - 99, 1992.
- 7) Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, et al : A randomized cross-over trial of granisetron and dexamethasone versus granisetron alone : the role of dexamethasone on day 1 in the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Jpn J Clin Oncol* 26 : 164 - 168, 1996.
- 8) Italian Group for Antiemetic Research : Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 15 : 124 - 130, 1997.
- 9) Kris MG, Pendergrass KB, Navari RM, et al : Prevention of acute emesis in cancer patients following high-dose cisplatin with the combination of oral dolasetron and dexamethasone. *J Clin Oncol* 15 : 2135 - 2138, 1997.
- 10) Pizzo BA, Pisters KM, Miller VA, et al : Oral cisapride for the control of delayed vomiting following high-dose cisplatin. *Support Care Cancer* 7 : 44 - 46, 1999.
- 11) 大島勉, 坂本正裕, 有田秀穂 : しゃっくり 成因と治療. *呼吸* 14 : 604 - 610, 1995.
- 12) Lewitt PA, Barton NW, Posner JB : Hiccup with dexamethasone therapy. *Ann Neurol* 12 : 405 - 406, 1982.
- 13) Baethge BA, Lidsky MD : Intractable hiccup associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 104 : 58 - 59, 1986.
- 14) Kanwar AJ, Kaur S, Dhar S, et al : Hiccup-a side-effect of pulse therapy. *Dermatology* 187 : 279, 1993.
- 15) Vazquez JJ : Persistent hiccup as a side-effect of dexamethasone treatment. *Human Exp Toxicol* 12 : 57, 1993.

Hiccup Observed during Chemotherapy for Lung Cancer

Kazuhiko Shibata, Kazuo Kasahara, and Masaki Fujimura**

Division of Respiratory Medicine, Koseiren Takaoka Hospital

*Department of Internal Medicine (III), Kanazawa University School of Medicine

Objective : To ascertain the clinical impression that hiccups are frequently observed during cisplatin (CDDP)-based chemotherapy for lung cancer, and to clarify onset, duration and therapeutic intervention of this troublesome symptom.

Methods : Thirteen patients who received systemic chemotherapy for lung cancer from April 1997 to May 1998 were included in this retrospective analysis. The information about occurrence of hiccup was obtained from medical and nursing records.

Results : Nine patients received CDDP-based chemotherapy. They simultaneously received prophylactic antiemetic therapy with a 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone. Hiccups were observed in 8 of 9 patients and in 11 courses among a total of 24 courses. Hiccups began at 18 to 42 hours (median 26 hours) after starting CDDP infusion, and lasted for 1 to 37 hours (median 11 hours) None of the four patients who received only non-CDDP based therapy experienced hiccups.

Conclusion : Hiccups were frequently observed during CDDP-based chemotherapy for lung cancer.

[JJLC 40 : 33 ~ 37, 2000]
