

肺癌化学療法に伴う吃逆の副作用に関する検討

Hiccups Induced by Systemic Chemotherapy for Lung Cancer

寺本晃治*・桑原正喜・松原義人

要旨：肺癌化学療法において副腎皮質ステロイドと 5-HT₃ 受容体拮抗薬による予防的制吐療法を行なった際の吃逆について検討した。1999 年 1 月から 12 月の 1 年間に当科で原発性肺癌に対して全身化学療法を施行した 84 症例, 181 コースを対象とし, 吃逆の発症状況を診療録, 看護記録を元に retrospective に検討した。総投与コース 181 コースの内訳はシスプラチン (CDDP) ベースが 146 コース, カルボプラチン (CBDCA) ベースが 32 コース, その他が 3 コースであった。この内, 吃逆を認めたものは 23 症例, 37 コース, 全例男性で平均年齢は 58.4 歳であった。発症時期は化学療法当日から 3 日後, 持続期間は 1 日から 5 日であった。コース別の頻度は CDDP ベースが 20.5%, CBDCA ベースが 21.9% で両者に差を認めなかった (n.s.)。吃逆の発症原因について文献的考察を加えた結果, 抗腫瘍薬, 副腎皮質ステロイド, 5-HT₃ 受容体拮抗薬の相互作用が示唆された。

[肺癌 41 (3): 191~194, 2001, JJLC 41: 191~194, 2001]

Key words : Hiccup, Chemotherapy, Steroids, 5-HT₃ receptor antagonist, Anti-cancer drugs

はじめに

シスプラチン (CDDP) をはじめとする抗腫瘍薬には程度の差こそあれ悪心, 嘔吐の副作用があり, 肺癌化学療法においては予防的制吐療法を併用するのが一般的である。予防的制吐療法としては副腎皮質ステロイドとセロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗薬を組み合わせる投与されることが多く, その有用性が確認されている。しかし肺癌化学療法において副腎皮質ステロイドと 5-HT₃ 受容体拮抗薬による予防的制吐療法を行なった際に, その直後から数日内に吃逆を認めることがある。今回我々は肺癌化学療法における吃逆の発症について検討したので報告する。

対象及び方法

1. 患者背景 (Table 1)

1999 年 1 月から 12 月までの 1 年間に当科で原発性肺癌に対して予防的制吐療法の下, 全身化学療法を行なった 84 症例, 181 コースを対象とした。対象患者 84 症例の内訳は男性 66 例, 女性 18 例で平均年齢は 62.5 歳 (35~76 歳) であった。肺癌の組織型の内訳は腺癌 39 例, 扁平上皮癌 20 例, 大細胞癌 8 例, 小細胞癌 16 例, 不明 1 例であった。

2. 投薬内容

総投与コースは 181 コースで平均 2.2 コース (1~6 コース) であった。化学療法のレジメは CDDP ベースが 146 コースあり, 併用薬剤はドセタキセルが 68 コース, 塩酸イリノテカンが 17 コース, マイトマイシン C+ピンデシンが 35 コース, マイトマイシン C+ピノレルピンが 2 コース, エトボシド+ピラルピシンが 20 コース, イホスファミド+ピンデシンが 4 コースであった。CBDCA ベースは 32 コースあり, 全例パクリタキセルとの併用であった。その他, ピノレルピン単剤が 1 コース, シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチンが 2 コースであった。全例に対して副腎皮質ステロイドと 5-HT₃ 受容体拮抗薬による予防的制吐療法を行なった。副腎皮質ステロイドはデキサメサゾン を 8~20mg, 5-HT₃ 受容体拮抗薬はグラニセトロン 3mg~6mg またはオンダンセトロン 4mg~16mg を化学療法初日に点滴静注した。2 日目以降もデキサメサゾンと 5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与を行い, 基本的に他の制吐剤 (シサプリド, メトクロプラミド, ドンペリドン等) は用いなかった。

3. 方法

診療録及び看護記録を元にして吃逆の発症状況を retrospective に調べ, 化学療法以前に何らかの基礎疾患で吃逆を繰り返していた症例や化学療法とは原因が明らかに異なる一過性の吃逆を認めた症例は除外した。吃逆の発症頻度の統計学的有意差はカイ二乗検定を行い, $p < 0.05$ をもって有意差なしとした。

京都桂病院呼吸器センター

*現 滋賀医科大学第二外科

別刷請求先: 寺本晃治 滋賀医科大学第二外科

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL: 077-548-2244

Table 1. Patient characteristics

	Age		Pathology				
	mean	range	Ad(39)	Sq(20)	La(8)	Sm(16)	Un(1)
Male	61.7	35 ~ 74	29	16	7	14	0
Female	65.7	50 ~ 76	10	4	1	2	1

Ad : Adenocarcinoma, Sq : Squamous cell carcinoma, La : Large cell carcinoma, Sm : Small cell carcinoma, Un : Undefined.

Table 2. Anti-cancer therapy and occurrence of hiccups

Regimen	No.	Occurrence of hiccups	Frequency (%)
• Cisplatin-based	146	30	20.5
+ Docetaxel	68	16	23.5
+ CPT-11	17	3	17.6
+ MMC/Vindesin	35	7	20.0
+ MMC/Vinorelbin	2	0	0
+ Etoposide/Pirarubicin	20	3	15.0
+ Ifos/Vindesin	4	1	25.0
• Carboplatin-based	32	7	21.9
+ Paclitaxel	32	7	21.9
• Others	3	0	0
Vinorelbin	1	0	0
CAV	2	0	0

CAV : Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine.

結果

1. 吃逆の発症について

23 症例で吃逆の発症を認めた。全例男性で平均年齢は 58.5 歳(35 ~ 73 歳)であった。組織型は腺癌 12 例, 扁平上皮癌 4 例, 大細胞癌 3 例, 小細胞癌 4 例であった。総投与コース 181 コースの内, 37 コース(20.4%)で吃逆を認めた。CDDP ベースで 30 コース(20.5%)に吃逆を認め, 併用薬剤はドセタキセルが 18 コース, 塩酸イリノテカンが 3 コース, マイトマイシン C + ビンデシンが 7 コース, エトポシド + ピラルピシンが 3 コース, イホスファミド + ビンデシンが 1 コースであった。一方, CBDCA ベースでも 7 コースに吃逆を認め, シスプラチンベースとの間に発症頻度において有意差を認めなかった (n.s. (Table 2))。

吃逆の発症時期は化学療法当日が 4 コース, 翌日が 27 コース, 2 日後が 5 コース, 3 日後が 1 コースと化学療法翌日の発症が多かった。吃逆が完全に消失するまでの期間は 1 日が 17 コース, 2 日が 14 コース, 3 日が 5 コース, 5 日が 1 コースであった。吃逆の程度を NCI (National Cancer Institute) の common toxicity criteria に準じ評価するとグレード 1 が 31 コース, グレード 2 が 6 コースであった (Table 3)。

2. 吃逆の治療法について

Table 3. Onset and duration of hiccups and National Cancer Institute common toxicity criteria

• Onset of hiccups (n = 37)				
Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	
4	27	5	1	
• Duration of hiccups (n = 37)				
1 day	2 days	3 days	4 days	5 days
17	14	5	0	1
• NCI common toxicity criteria (n = 37)				
1	2	3		
31	6	0		

吃逆に対する薬物治療はメトクロプラミド等を用いた。また生薬の柿蒂 (シテイ) も効果的であった。

考察

CDDP ベースの化学療法において副腎皮質ステロイド (デキサメサゾン) と 5-HT₃ 受容体拮抗薬による予防的制吐療法を行なった時の吃逆の頻度は過去の報告例では 1.4 ~ 42%^{1)~5)}とされている。投与されるステロイドや併用薬の用量に違いはあるが, 一般的には吃逆はそれ程高頻度に見られる副作用ではないと思われる。

今回の検討で吃逆を認めた症例は全て男性であったが, 性別と吃逆発症を結びつける生理学的因子については不明であった。

吃逆の原因薬剤について文献的に考察を試みた。化学療法翌日以降の予防的制吐療法の内容を変え, その効果を検討した報告^{1)~5)}によると, 化学療法翌日以降の予防的制吐療法 (多くはデキサメサゾン, 5-HT₃ 受容体拮抗薬, メトクロプラミドの単剤或いはその組み合わせ) の内容を変えても吃逆の発生頻度は変わらず有意差は認めなかった。Kris ら⁶⁾は CDDP ベースの化学療法において当日に予防的制吐療法としてデキサメサゾン, メトクロプラミド, ロラゼパムを投与し, 翌日からプラセボまたはデキサメサゾンまたはデキサメサゾン + メトクロプラミドを投与した場合の比較で吃逆の頻度はそれぞれ 60%, 68%, 50% と有意差を認めなかったとしている。これらから化学療法 2 日目に降よりも当日に投与される薬

剤が吃逆発症に影響を及ぼしていることが推察される。

また化学療法以外でのステロイド(デキサメサゾン)大量投与で吃逆を認めた報告もある⁷⁾⁸⁾ことから吃逆の発症に副腎皮質ステロイドの関与が疑われる。

Tanら⁹⁾は乳癌の患者にFEC(5FU, エピルピシン, シクロホスファミド)を投与した時に予防的制吐療法としてグラニセトロンとメトクロプラミドを使用し, 16% (7/43)で吃逆を認めたと報告している。この報告では副腎皮質ステロイドは使用されておらず, 吃逆の発症には5-HT₃受容体拮抗薬の関与も考えられた。以上より吃逆の発症には副腎皮質ステロイドと5-HT₃受容体拮抗薬の関与が推測された。

ここで, 化学療法初日のデキサメサゾンと5-HT₃受容体拮抗薬の投与量と吃逆の発症頻度について検討した。今回の検討では化学療法初日のデキサメサゾン投与量が0mgと4mgでは吃逆の発症頻度は0%であり, 8mgでは25.0%, 12mgでは20.4%, 20mgでは21.9%であった。5-HT₃受容体拮抗薬に関しては化学療法初日の投与量がグラニセトロン3mgまたはオンダンセトロン4mgでは吃逆の発症頻度は20.0%, グラニセトロン6mgまたはオンダンセトロン8mgでは20.4%, オンダンセトロン16mgでは25.0%であった。同時に投与される抗腫瘍薬の種類や量が一定でないため単純に比較は出来ないがデキサメサゾンは4mg以下で吃逆は認めず, 8mg以上でほぼ同頻度で吃逆を認めた。また5-HT₃受容体拮抗薬の投与量と発症頻度に関係は認めなかった。

しかし, これらが他領域で用いられる時より化学療法で用いられる時の方が吃逆が高頻度に認められることより, もう一つの因子として抗腫瘍薬が関与しているのではないかと思われる。柴田ら¹⁰⁾はCDDPベース以外の化学療法で吃逆を認めなかったことより, CDDPが大きく影響を及ぼしていると報告している。しかし, 我々の検討ではCDDPベースでもCBDCAベースでも同頻度で吃逆を認めた。従って, CDDPが独立した因子ではなく, プラチナ製剤として一つの因子と考えるべきである。

吃逆の発症機序には不明な点が多いが, ここで抗腫瘍薬, 副腎皮質ステロイド, 5-HT₃受容体拮抗薬がどのよう

に吃逆発症に関与しているのか推察してみた。吃逆発症における求心性神経伝達経路には2つのパターンが考えられた。まず抗腫瘍薬によって腸管粘膜の腸クロム親和性細胞(EC細胞)からのセロトニン分泌が亢進する。セロトニンはアウエルバッハ神経叢にある5-HT₃受容体に結合し, この刺激は腹部迷走神経により延髄の嘔吐中枢又は第4脳室最後野にあるCTZ(Chemo Trigger Zone)に達し悪心, 嘔吐が生じる訳である¹¹⁾。しかし, 腹部迷走神経を介した刺激の一部が延髄にある吃逆の中枢(詳細な部位は不明)¹²⁾にも達するのではないかと⁷⁾¹³⁾とも示唆される。

もう1つの経路は腸管内のアウエルバッハ神経叢において5-HT₃受容体拮抗薬によって5-HT₃受容体がブロックされるために, 増加したセロトニンは他のセロトニン受容体, 特に5-HT₄受容体を刺激する。これにより腸管(胃壁)の運動亢進が惹起され, 急激に起こる腸管刺激は腹部迷走神経を介し延髄にある吃逆の中枢に達する¹²⁾のではないかと思われる。延髄での神経伝達を含め一連の神経伝達を副腎皮質ステロイドが増感, 増幅させる⁷⁾¹³⁾ことにより吃逆が起こり易くなっているのかも知れない。

日常臨床の場において吃逆が非常に大きな影響を及ぼすことは稀である。しかし, 化学療法において吃逆の発症は多かれ少なかれ患者を困惑させるものである。その際, 吃逆を適切に評価し, これに対応することは化学療法を円滑に行なう一助になるとと思われる。

まとめ

肺癌化学療法において副腎皮質ステロイドと5-HT₃受容体拮抗薬による予防的制吐療法を行なった際の吃逆の頻度は20.5%であった。これはCDDPベースとCBDCAベースの間で差はなかった。吃逆の発症には抗腫瘍薬, 副腎皮質ステロイド, 5-HT₃受容体拮抗薬の関与が示唆された。

尚, 本論文の要旨は第38回日本癌治療学会総会(2000年10月, 仙台市)において報告した。

文 献

- 1) Goeghals L, Heron JF, Kleisbauer JP, et al : Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy : a double-blind, placebo-controlled, comparative study. *J Oncol* 9 : 661-666, 1998.
- 2) Italian Group for Antiemetic Research : Ondansetron + dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin induced emesis. *Lancet* 340 : 96-99, 1992.
- 3) Sekine I, Nishiwaki Y, Kakimura R, et al : A randomized cross-over trial of granisetron and dexamethasone alone ; the role of dexamethasone on day 1 in the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Jpn J Clin Oncol* 26 : 164-168, 1996.
- 4) 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.
- 5) Italian Group for Antiemetic Research : Ondansetron ver-

- sus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 6 : 805-810, 1995.
- 6) 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.
- 7) Lewitt PA, Barton NW, Posner JB : Hiccup with dexamethasone therapy. *Ann Neurol* 12 : 406, 1982.
- 8) Kanwar AJ, Kaur S, Dhar S, et al : Hiccup-A side effect of pulse therapy. *Dermatology* 187 : 279, 1993.
- 9) Tan EH, Ang PT, Khoo KS : Control of emesis by intravenous granisetron in breast cancer patients treated with 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide. *Supp. Care. Cancer* 2 : 197-200, 1994.
- 10) 柴田和彦, 笠原寿郎, 藤村政樹 : 肺癌化学療法における吃逆に関する検討. *肺癌* 40 : 33-37, 2000.
- 11) Andrews PLR, Rapeport WG, Sanser GJ : Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *TIPS* 9 : 334-341, 1998.
- 12) Davis JN : An experimental study of hiccup. *Brain* 93 : 851-872, 1970.
- 13) Rastogi RB, Singhal RL : Adrenocorticoids control 5-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *J Neural Transm* 42 : 63-71, 1978.

(原稿受付 2001年1月17日/採択 2001年3月7日)

Hiccups Induced by Systemic Chemotherapy for Lung Cancer

Koji Teramoto, Masayoshi Kuwabara and Yoshito Matsubara

Respiratory Division, Kyoto Katsura Hospital

Object : We studied hiccups observed during systemic chemotherapy for lung cancer and prophylactic antiemetic therapy using corticosteroids and 5-HT₃ receptor antagonists.

Methods : Eighty-four patients who received chemotherapy for primary lung cancer in 1999 were included in these retrospective examinations from medical and nursing records. They consisted of 66 men and 18 women and ranged in age from 35 to 76 years (mean 62.5). A total of 181 courses of chemotherapy were performed : in all, 146 cisplatin-based regimen courses, 32 carboplatin-based and 3 others.

Results : Hiccups were observed in 23 patients (37 courses) all of whom were male. They began at just a few hours to three days after injection of anti-cancer drugs and lasted for one to five days. Hiccups were observed in 20.5% of cisplatin-based chemotherapy courses and in 21.9% of carboplatin-based courses. There was no difference in the frequency of occurrence of hiccups between two groups (cisplatin-based vs carboplatin-based)

Conclusion : It was suggested that occurrence of hiccups may be caused by interactions among anti-cancer drugs, corticosteroids and 5-HT₃ receptor antagonists.

[JJLC 41 : 191 ~ 194, 2001]