

論 文 内 容 要 旨

Low-dose Dexamethasone with Fosaprepitant and Palonosetron to prevent
Cisplatin-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients

(頭頸部癌患者へのシスプラチン誘発化学性嘔気に対するフォスアプレピタン
ト、パラノセトロン併用低用量ステロイドについて)

Acta Oto-Laryngologica,2018,in press.

主指導教員：竹野 幸夫 教授
(医歯薬保健学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)
副指導教員：秀 道広 教授
(医歯薬保健学研究科 皮膚科学)
副指導教員：上田 勉 准教授
(医歯薬保健学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

河野 崇志

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

はじめに

化学療法を受ける患者にとって化学療法に伴う悪心・嘔吐(CINV)は最も好ましくない合併症の一つである。頭頸部癌治療でキードラッグとなるシスプラチン(CDDP)は、高度催吐性を有する。このような高度催吐性化学療法に対して、近年の ASCO や MASCC/ESMO、NCCN などのガイドラインでは 5-HT₃ レセプターアンタゴニスト(5-HT₃ RA)、ステロイドの従来法に NK-1 レセプターアンタゴニスト(NK-1 RA)を加えた 3 剤併用療法を提案している。しかしながら、3 剤併用時のステロイド用量については定見がない。

NK-1 RA の一つとして知られるフォスアプレピタントは、デキサメタゾンと併用した場合、第 1-2 日のデキサメタゾンの血中濃度が 2 倍となることが基礎研究で判明している。これを基に 5-HT₃ RA とデキサメタゾンの従来法と比べ、デキサメタゾンの投与量は半分とされた。しかし、単純にデキサメタゾンを半量にただけではフォスアプレピタントの追加効果を考慮していないと考えられた。本研究は、頭頸部癌患者の高度催吐性化学療法に対する 5-HT₃ RA と NK-1 RA とデキサメタゾン併用療法において、標準用量デキサメタゾンと低用量デキサメタゾンを比較した初めての単施設でのランダムクロスオーバー試験である。なお 5-HT₃ RA としてパラノセトロン、NK-1 RA としてフォスアプレピタントを選択した。

対象と方法

対象は 20 歳から 75 歳、PS2 以下、今後 CDDP \geq 60 m²の化学療法を 2 コース受ける予定の患者とした。頭蓋内転移など中枢性嘔吐の可能性のある患者などの除外項目も設けた。

薬剤のスケジュールは、すべてのコースの初日にフォスアプレピタント 150mg とパラノセトロン 0.75mg が投与され、最小化法を用いて初日にデキサメタゾン 9.9mg、2 から 4 日まで同じく 6.6mg 投与する標準用量群と、初日から 4 日までデキサメタゾン 3.3mg 投与する低用量群にランダムに割り付け、2 コース目の化学療法投与時には両者の用量を入れ替えて投与した。低用量群の用量については、5-HT₃ RA の一つであるグラニセトロンとデキサメタゾンを用いた頭頸部癌の CDDP に対する制吐効果についての研究で、デキサメタゾン 6.6mg と 13.2mg が同等の制吐効果を有するという結果から 6.6mg を採用し、フォスアプレピタントと併用のため半量とした。

評価のために、嘔吐や嘔気の回数やタイミングに加え VAS(visual analog scale)を用いた嘔気の強さを患者日記に記してもらい、評価に用いた。評価項目としては、急性期(初日)と遅発期(第 2 から 5 病日)と全期間(第 1 から 5 病日)に分け、全期間での追加の制吐剤使用なく嘔吐もなかった完全制御率を主項目、嘔吐のない割合、追加制吐剤をしなかった割合、嘔気の VAS を副次項目とした。

結果

対象

2012年1月から2014年5月31日までの期間に22人集まり、うち10人が標準用量群、12人が低用量群に振り分けられた。

制吐効果

急性期、遅発期、全期間での標準用量群と低用量群の完全制御率はそれぞれ95%と86%、86%と73%、86%と73%でありいずれも有意差は認めなかった。副次項目のいずれも有意差は認めなかった。

考察

研究結果からはデキサメタゾン低用量でも標準用量と同等の効果を有する可能性が示唆された。しかし一般的にCDDPが単独投与される際の高用量(100mg/m²)と比べ、本研究はトセキタキセル、5-FUとの併用のため投与量が少ない(中央値68.4 mg/ m²)ため、CDDPを高用量で投与する場合には慎重に判断する必要がある。また最新のガイドラインではオランザピンがCINVに有効と記載されており、併用することでよりデキサメタゾン減量につながる可能性があり追加研究が望まれる。

本研究の限界を述べる。まず対象の多くが60歳以上、男性、習慣的飲酒歴など、一般的にCINV低リスク因子を持つ患者が多い点がある。しかし、これらはすべて頭頸部癌における罹患リスクであり、頭頸部癌患者では多くが該当する。そして最大の限界は、少数例の単施設研究であることである。しかし、上記のごとく頭頸部癌では同様の背景を持つ患者が多く、より多くの症例を募ったとしても類似の結果が予想されたため研究期間を延長しなかった。今後多施設での大規模な追跡研究が期待される。

種々の合併症を惹起しうるステロイドを減量することで合併症軽減につながる可能性や、既往や合併症のため高用量ステロイドが使用出来ず、そのために標準治療を受けられない患者も、ステロイドを減量することで標準治療を受けることが出来る可能性が示唆された。