

Cisplatin 療法に伴う消化器症状に対する hydrocortisone の効果について

県立がんセンター新潟病院泌尿器科（部長：坂田安之輔）

坂田安之輔・小松原秀一・渡辺 学

峰 山 浩 忠*・阿 部 禮 男**

ANTIEMETIC EFFICACY OF HIGH-DOSE HYDROCORTISONE IN PATIENTS RECEIVING CISPLATIN THERAPY

Yasunosuke SAKATA, Shuichi KOMATSUBARA,

Manabu WATANABE, Hirotada MINEYAMA and Norio ABE

From the Department of Urology, Niigata Cancer Center

(Chief: Dr. Y. Sakata)

The effect of high-dose hydrocortisone on the emesis of patients treated with cisplatin was examined by controlled trial on 37 patients and 52 courses of chemotherapy with cisplatin combined with other cytotoxic drugs. Patients received either high-dose hydrocortisone or standered-dose of conventional antiemetics 30 minutes before chemotherapy, 4 hours after chemotherapy, and an additional dose was followed 8 hours after chemotherapy in some instances.

Hydrocortisone in a dosage of 900–1,800 mg reduced cisplatin-induced nausea, vomiting and anorexia significantly when the dose of cisplatin was less than 20 mg/m². At the dose of 1,500–2,400 mg, hydrocortisone had no efficacy for the gastro-intestinal toxicity when 30–40 mg/m² of cisplatin was administered. After the high-dose hydrocortisone treatment for five days successively, the serum immunoglobulin level was lowered significantly.

This study showed that high-dose hydrocortisone treatment was effective as an antiemetic in patients given a relatively low dose of cisplatin. However, prolonged use of high-dose steroids should be avoided. Other effective antiemetics such as metoclopramide with concomitant use of hydrocortisone would be helpful.

Key words: Antiemetic, Cisplatin therapy, High-dose hydrocortisone

は じ め に

抗癌剤使用時の副作用として出現する嘔気、嘔吐、食欲不振などの消化器合併症を軽減し、より使い易くする方策を考えることは大切で、従来は minor tranquilizers や dopamine antagonists が用いられてきた。しかし、これらの薬剤は、催吐作用の強い抗癌剤に対しては奏効しないことが多く、そのために衰

弱をきたしたり、その後の治療継続を拒否されるところも、時に経験されるところであった。cisplatin が多くの悪性腫瘍の化学療法において中心的な役割りをになうようになるとともに、その劇烈な催吐作用を抑制するために多大の努力が費され、現在では、単剤としては metoclopramide または glucocorticoids の大量使用に強い制吐作用があることが知られるようになった。また、昨今は、metoclopramide を軸とした種々の薬剤による併用療法の開発にも力がそそがれている。われわれはこのたび、hydrocortisone succinate

* 現：新潟県立中央病院

** 現：がんセンター新潟病院院長

(サクシゾン 300, 日研化学) を, cisplatin を中心とする抗癌化学療法時に使用し, 消化器合併症に対する単剤としての効果を検討したので報告する。

検査対象と方法

1. 検査対象 (Table 1~4)

新潟がんセンター泌尿器科へ入院し, cisplatin を含む多剤併用療法をうけた患者37例を対象とした。疾患別では, 睾丸腫瘍15例 (精巣外胚細胞腫瘍2例を含む), 膀胱癌13例, 尿管癌2例, 腎盂癌7例であり, 大多数は転移を有する, あるいは局所に進展した進行癌であった。性別は男性26例, 女性11例で, 年齢は15

Table 1. GDDP 5日療法: hydrocortisone 使用群

症例 No.	患者名	性別	年齢	病	型	Cisplatin (mg/m ²)	併用薬剤 (抗癌剤) (mg)	Hydrocortisone (mg)			
								1 回目	2 回目	3 回目	総投与量(3日)
1	I. K.	女	74	腎盂癌		7×5	ADR 35×1 5FU-400×5	600	600	600	9.000
2	N. Y.	女	73	腎盂癌 (リンパ節転移)		7.5×5	ADR 37×1 5-FU370×5	600	600		6.000
3	N. Y.	女	73	同上		7.5×5	ADR 37×1 5-FU370×5	600	600	600	9.000
4	I. T.	男	77	膀胱癌進展 (尿路変更後)		7.5×5	ADR 40×1 5-FU400×5	1,200	600		9.000
5	I. T.	男	77	同上		7.5×5	ADR 40×1 5-FU400×5	600	600	600	9.000
6	I. T.	男	77	同上		7.5×5	ADR 40×1 5-FU400×5	600	600	600	9.000
7	H. T.	女	56	膀胱癌進展 (リンパ節転移)		15×5	ADR 45×1 5-FU450×5	600	600	600	9.000
8	H. T.	女	56	同上		15×5	ADR 45×1 5-FU450×5	600	600	600	9.000
9	S. M.	女	66	腎盂癌		15×5	ADR 40×1 5-FU400×5	600	300		4.500
10	S. K.	男	75	膀胱癌進展		15×5	ADR 18×1 5-FU450×5	600	300		4.500
11	H. Y.	女	78	膀胱癌進展 (リンパ節転移)		15×5	ADR 35×1 5-FU350×5	600	300		4.500
12	K. K.	女	72	腎盂癌 (肺転移)		15×5	ADR 40×1 5-FU400×5	600	600	600	9.000
13	I. K.	女	74	腎盂癌		15×5	ADR 35×1 5-FU400×5	600	300		4.500
14	T. T.	男	57	膀胱癌		15×5	ADR 45×1 5-FU440×5	600	300		4.500
15	T. T.	男	57	同上		15×5	ADR 45×1 5-FU440×5	600	600	600	9.000
16	T. T.	男	57	同上		15×5	ADR 45×1 5-FU440×5	600	600	600	9.000
17	O. S.	女	59	膀胱癌		15×5	ADR 40×1 5-FU400×5	900	600		7.500
18	O. S.	女	60	同上		15×5	ADR 40×1 5-FU400×5	600	600	600	9.000
19	M. Y.	男	57	膀胱癌 (リンパ節転移)		20×5	ADR 40×1 5-FU450×5	600	600	600	9.000
20	M. Y.	男	57	同上		20×5	ADR 45×1 5-FU450×5	600	600	600	9.000
21	M. Y.	男	42	睾丸腫瘍 (後腹膜腔転移)		20×5	VBL 8×2 BLM 30×1	600	600	600	9.000
22	H. T.	男	26	睾丸腫瘍 (第2期, 後腹膜腔転移)		20×5	VBL 8×2 BLM 30×1	600	600	600	9.000
23	N. M.	男	37	睾丸腫瘍 (後腹膜腔転移)		20×5	VBL 7.5×2 BLM 30×1	600	300		4.500
24	N. M.	男	37	同上		20×5	VBL 7.5×2 BLM 30×1	600	300		4.500
25	I. S.	男	31	精巣外胚細胞腫瘍 (第2期, リンパ節転移)		20×5	VP-16 200×5		600	300	4.500
26	K. K.	男	35	睾丸腫瘍 (後腹膜腔転移, 骨転移)		20×5	VCR 30×2 BLM 30×1 CTX 500×1	600	300		4.500
27	M. K.	男	64	睾丸腫瘍 (後腹膜腔転移)		20×5	VBL 6×2 BLM 30×1	600	300		4.500

Table 2. GDDP 5日療法: 制吐剤使用群

症例 No.	患者名	性別	年齢	病	型	Cisplatin (mg/m ²)	併用薬剤 (抗癌剤) (mg)	Domperidone (mg)			
								1 回目	2 回目	3 回目	総投与量(3日)
1	N. Y.	女	74	腎盂癌 (リンパ節転移)		7.5×5	ADR 37×1 5-FU 370×5	10		10	100
2	N. Y.	女	74	同上		15×5	ADR 37×1 5-FU 370×5	10		10	100
3	T. T.	男	57	膀胱癌		15×5	ADR 45×1 5-FU 440×5	10		10	100
4	T. T.	男	57	同上		15×5	ADR 45×1 5-FU 440×5	10		10	100
5	M. Y.	男	42	睾丸腫瘍: 胎児性癌 (後腹膜腔転移)		20×5	VBL 8×2 BLM 30×1	20	10	10	200
6	M. Y.	男	57	膀胱癌 (リンパ節転移)		20×5	ADR 45×1 5-FU 450×1	10		10	100

Table 3. CDDP 1日療法：hydrocortisone 使用群

注) 1回目：Cisplatin投与30分前
2回目：Cisplatin投与4時間後
3回目：8時間後

症例 No.	患者名	性別	年齢	病 型	Cisplatin (mg/m ²)	併用薬剤(抗癌剤) (mg)	Hydrocortisone (mg)			
							1回目	2回目	3回目	総投与量(1日)
1	K. K.	女	71	腎盂癌術後(肺転移)	30	ADR 40×1 CTX 400×1	900	600		1,500
2	F. U.	男	66	腎盂癌術後(腰椎転移)	36	ADR 40×1 CTX 400×1	1,200	600		1,800
3	F. U.	男	66	同 上	40	ADR 40×1 CTX 400×1	1,200	600		1,800
4	K. F.	男	69	膀胱癌(後腹膜リンパ節転移)	40	ADR 40×1 CTX 400×1	600	600	600	1,800
5	T. U.	男	57	膀胱癌全摘後(腸骨リンパ節転移)	40	ADR 30×1 CTX 300×1	1,200	600		1,800
6	T. T.	男	56	膀胱癌(腸骨リンパ節転移)	40	ADR 40×1 CTX 400×1	1,200	600		1,800
7	A. S.	女	64	尿管癌術後(肺転移)	40	ADR 30×1 CTX 400×1	1,200	600		1,800
8	A. S.	女	64	同 上	40	ADR 30×1 CTX 400×1	900	900	600	2,400
9	Y. T.	男	55	膀胱癌術後	40	5-FU 400×1	900	900	600	2,400
10	Y. T.	男	55	同 上	40	ADR 40×1 5-FU 400×1	900	900	600	2,400

Table 4. CDDP 1日療法：制吐剤使用群

注) 1回目：Cisplatin投与30分前
2回目：点 滴 中
3回目：投与4時間後

症例 No.	患者名	性別	年齢	病 型	Cisplatin (mg/m ²)	併用薬剤(抗癌剤) (mg)	Droperidol ¹⁾ (mg) (or Domperidone*)			Metoclopramide (mg)				
							1回目	2回目	3回目	総投与量 (1日)	1回目	2回目	3回目	総投与量 (1日)
1	U. T.	男	28	睾丸腫瘍(後腹膜腔, 肺転移)	15									
2	S. T.	男	45	睾丸腫瘍(後腹膜腔転移)	30		3.75	3.75	7.5		20			20
3	H. A.	男	20	精巢外胚細胞腫瘍(肺等, 転移)	30	VCR 2×1 Pepleo. 20×1	3.75	3.75	7.5		20			20
4	I. S.	男	46	睾丸腫瘍	30	VCR 1×1 Pepleo. 20×7	3.75		3.75		20			20
5	O. K.	男	35	睾丸腫瘍	30	VCR 2×1 CTX 500×1 BLM 15×3	3.75	3.75	7.5		20			20
6	A. S.	女	64	尿管癌	40	ADR 30×1 CTX 300×1	10*	10*	20*					
7	O. K.	男	19	睾丸腫瘍(後腹膜腔転移)	50	VCR 2×1 BLM 30×7	3.75	3.75	7.5					
8	T. M.	男	26	睾丸腫瘍	50	VCR 2×1	3.75	3.5	7.5		10			20
9	I. A.	男	19	睾丸腫瘍(後腹膜腔転移)	50	CTX 500×1	3.75	3.75	7.5		20			20

歳～78歳(平均 55.6±17.0 SD)であった。この37例中29例は、1983年8月より1984年3月までの症例であったが、他の8例は1979年5月より1981年6月までの期間に治療された睾丸腫瘍の患者で、cisplatin 1日療法(後記)による嘔吐の回数が正確に記録されていたため、従来よりの制吐剤使用群(コントロール群)として統計に採用されたものである。

上記37例に対する52コースの化学療法が、検討対象となった。

2. 抗癌剤の使用法 (Table 1～4)

化学療法の1コースとして、cisplatin 5日間連続投与法(以下、5日療法)または1日のみの投与法(以下、1日療法)が行なわれた。この化学療法は、原則として4週ごとにくりかえされた。

5日療法においては、尿路上皮癌に対してはFAP療法(CDDP 15 mg/m² day 1～5, ADR 30 mg/m²

day 1, 5-FU 300 mg/m² day 1～5)が原則であり、睾丸腫瘍に対してはPVB療法(CDDP 20 mg/m² day 1～5, VBL 0.15 mg/kg day 1～2, BLM 30 mg/body day 2)を原則とした。

次に1日療法においては、尿路上皮癌ではCAP療法(CDDP 40 mg/m² day 1, ADR 30 mg/m² day 1, CTX 300 mg/m² day 1)が、また睾丸腫瘍に対してはPVcB療法(CDDP 50 mg/m² day 1, VCR 2 mg/body day 1, BLM 30 mg/body day 1～7)が原則の治療法であった。

各症例に用いられた抗癌剤の種類と量を、Table 1～4に記載した。なお、薬剤の使用手順は下記のごとくであった。

(1) 前夜(5日療法では開始日の前夜)に2,000mlの補液。

(2) 午前10時に電解質液 500 ml の点滴静注。この

間に cisplatin 以外の抗癌剤が管注された（ただし BLM は筋注）。

(3) 利尿剤を加えた電解質液 500 ml に cisplatin を混和して、ほぼ90分間で点滴静注。

(4) 電解質液および糖液 2,000 ml の点滴静注。

3. Hydrocortisone または制吐剤の使用方法 (Fig. 1)

消化器合併症を軽減する目的で、hydrocortisone を使用するか、または従来用いられていた制吐剤を使用するかを選択は、主治医の任意によった。ただし1日療法では hydrocortisone を使用し、以前、制吐剤を使用していた時期の症例をコントロール群として採用した。

5日療法は21例に対して計33コースが施行され、この中で hydrocortisone 使用群（以下H群）は27コース、従来の制吐剤使用群（以下A群）は6コースであった。cisplatin の1人1日使用量は、前者で $7.0 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ （平均 $15.4 \pm 4.6 \text{ SD}$ ）であり、後者では $7.5 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ （平均 $15.0 \pm 4.7 \text{ SD}$ ）であって、両者間に有意差はなかった。H群では、cisplatin 注入の30分

前に hydrocortisone succinate 600～1,200 mg, cisplatin 注入終了4時間後に 300～600 mg が、また半数のコースで、その4時間後にさらに 600 mg が使用された。以上が5日間くりかえされた。結局1人あたりの5日間での hydrocortisone 総使用量は 4,500～9,000 mg となった (Table 1)。A群では、domperidone が cisplatin 注入の30分前 10 mg, cisplatin 注入終了4時間後に 10 mg が使用され、1コースでは cisplatin 注入中にも 10 mg が使用された。以上が5日間くりかえされた (Table 2)。

1日療法では、16例に対して19コースが施行された。この中でH群は10コースで、cisplatin 使用量は1人あたり $30 \sim 40 \text{ mg/m}^2$ （平均 $36.1 \pm 12.2 \text{ SD}$ ）であり、またA群（1コースのみは制吐剤を全く使用しなかったが、この群へ加えた）は9コースで、cisplatin 使用量は $15 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ （平均 $38.2 \pm 3.2 \text{ SD}$ ）となり、有意差は認められなかった。H群では、cisplatin 注入30分前に 600～1,200 mg, cisplatin 注入終了の4時間後に 600～900 mg、約半数のコースではさらに4時間後に 600 mg が使用された。1人あたり

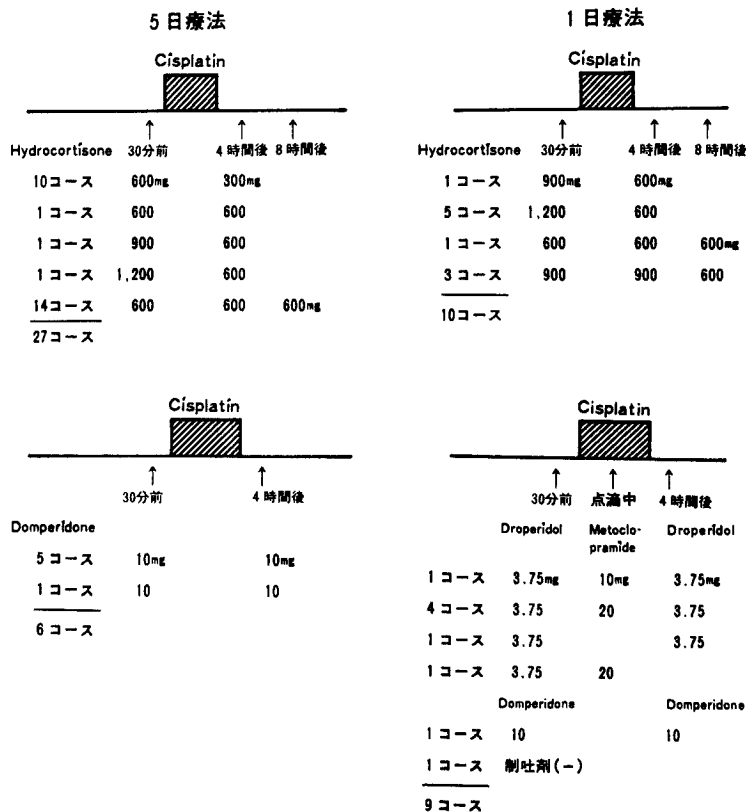


Fig. 1. Hydrocortisone または制吐剤の使用方法

の hydrocortisone 総使用量は 1,500~2,400 mg であ

った (Table 3). A 群では, 原則として droperidol が cisplatin 注入 30 分前に 3.75 mg, cisplatin 注入終了の 4 時間後に 3.75 mg 使用され, cisplatin 注入中に metoclopramide が 10~20 mg 使用された. domperidone 10 mg が cisplatin 注入の前後に使用されたものが 1 コースあり, また, 1 コースでは制吐剤は全く使用されなかった (Table 4).

4. 臨床症状の判定方法 (Table 5)

5 日療法においては, 吐気, 嘔吐回数, 食欲不振および全身倦怠感の 4 項目について, Table 5 に示した

Table 5. 臨床症状の判定基準

	嘔 気		嘔 吐		食 欲 不 振		全 身 倦 怠 感	
	Score	(回/日)	Score	(食事摂取量)	Score		Score	
強 度	3	4 以上	3	0	3	強 度	3	
中 等 度	2	2~3	2	1/3	2	中 等 度	2	
軽 度	1	1	1	1/2	1	軽 度	1	
な し	0	なし	0	普通	0	な し	0	

Table 6. CDDP 5 日療法における自覚症状

症 状	薬剤	Score	Cisplatin療法					Wilcoxon	Cisplatin療法終了後					Wilcoxon		
			1日	2日	3日	4日	5日		1日	2日	3日	4日	5日			
嘔 気	A	0	0	2	1	3	2	H<A**	5	5	5	6	6	N.S.		
		1	2	1	1	0	1		1	1	1	0	0			
		2	0	2	4	2	3		0	0	0	0	0			
		3	4	1	0	1	0		0	0	0	0	0			
	H	0	7	18	17	16	14		17	21	23	24	26			
		1	6	6	5	7	9		6	4	3	3	1			
Wilcoxon			+	*	+	N.S.	N.S.		N.S.						N.S.	N.S.
χ ²	0以下 / 1以上		N.S.	+	+	N.S.	N.S.		N.S.						N.S.	N.S.
	1以下 / 2以上		N.S.	+	*	*	N.S.		N.S.						N.S.	N.S.
嘔 吐	A	0	0	3	4	4	3		H<A**	5	6	6	6		6	N.S.
		1	2	1	0	0	1	1		0	0	0	0			
		2	0	0	1	2	0	0		0	0	0	0			
		3	4	2	1	0	2	0		0	0	0	0			
	H	0	10	25	21	22	22	21		25	26	27	26			
		1	6	0	3	3	3	3		2	1	0	0			
Wilcoxon			*	*	*	N.S.	N.S.	+		N.S.					N.S.	
χ ²	0以下 / 1以上		+	*	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.					N.S.	N.S.		
	1以下 / 2以上		N.S.	N.S.	N.S.	+	N.S.	N.S.					N.S.	N.S.		
食欲不振	A	0	0	0	0	0	0	H<A**		2	3	4	4	4	N.S.	
		1	1	2	2	2	2		2	1	0	1	1			
		2	2	2	2	3	3		2	2	2	1	1			
		3	3	2	2	1	1		0	0	0	0	0			
	H	0	7	7	7	8	8		12	16	17	18	21			
		1	9	12	12	11	11		9	6	6	7	4			
Wilcoxon			N.S.	+	+	N.S.	N.S.		N.S.					N.S.		
χ ²	0以下 / 1以上		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		N.S.					N.S.		N.S.
	1以下 / 2以上		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.		N.S.					N.S.		N.S.
全身倦怠感	A	0	2	3	3	3	2		N.S.	5	5	5	5	6		N.S.
		1	3	2	2	2	3	0		1	1	1	0			
		2	1	1	1	1	1	1		0	0	0	0			
		3	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0			
	H	0	18	17	15	13	13	15		18	20	23	23			
		1	6	5	6	8	8	7		5	4	1	1			
Wilcoxon			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.					N.S.			
χ ²	0以下 / 1以上		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.					N.S.	N.S.		
	1以下 / 2以上		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.					N.S.	N.S.		

*: P<0.01
*: P<0.05
+: P<0.1

A: 制吐剤使用群
H: Hydrocortisone使用群

基準によって(0-3)の4段階のスコアリングを連日行なった。嘔吐回数は付き添い者に記録させ、他の自覚症状は患者から聴取して記録した。抗癌剤の点滴静注は午前10時に開始されたため、午前10時を1日の区切りとした。観察は cisplatin 注入の5日間およびその後の5日間の、計10日間行なわれた。

1日療法においては、嘔吐回数を、cisplatin 注入日とその後の5日間記録した。この場合も午前10時を1日の区切りとした。A群が今回の hydrocortisone 治験開始前の症例であり、嘔吐回数以外の自覚症状の把握が不正確であるため、嘔吐回数のみを比較検討した。

スコアの解析は Wilcoxon 順位検定および χ^2 test によって行ない、H群とA群間の有意差を検定した。

5. 臨床検査

5日療法および1日療法の前、終了の5日目および12日目に、血液検査(検血、一般生化学的検査)およ

び尿検査(蛋白、糖の半定量検査)がなされた。また、5日療法では、使用された hydrocortisone 総量が多いため、特に免疫能検査(末梢血リンパ球数、リンパ球幼若化反応、T cell 数、B cell 数および免疫グロブリン量)が施行された。

結 果

1. Cisplatin 5日療法

(1) H群とA群の比較 (Table 6, Fig. 2~5)

Cisplatin療法を施行した5日間を全体としてみた場合、吐気、嘔吐および食欲不振の項目ではH群はA群に対して優れた改善を示していた($P<0.01$, Wilcoxon)。ただし全身倦怠感については、両群間に差はなかった。また、5日療法終了後の5日間を全体として比較した場合、すべての項目で両群間に差はみられなかった。

次に、5日療法中の各投与日ごとの臨床症状も、H

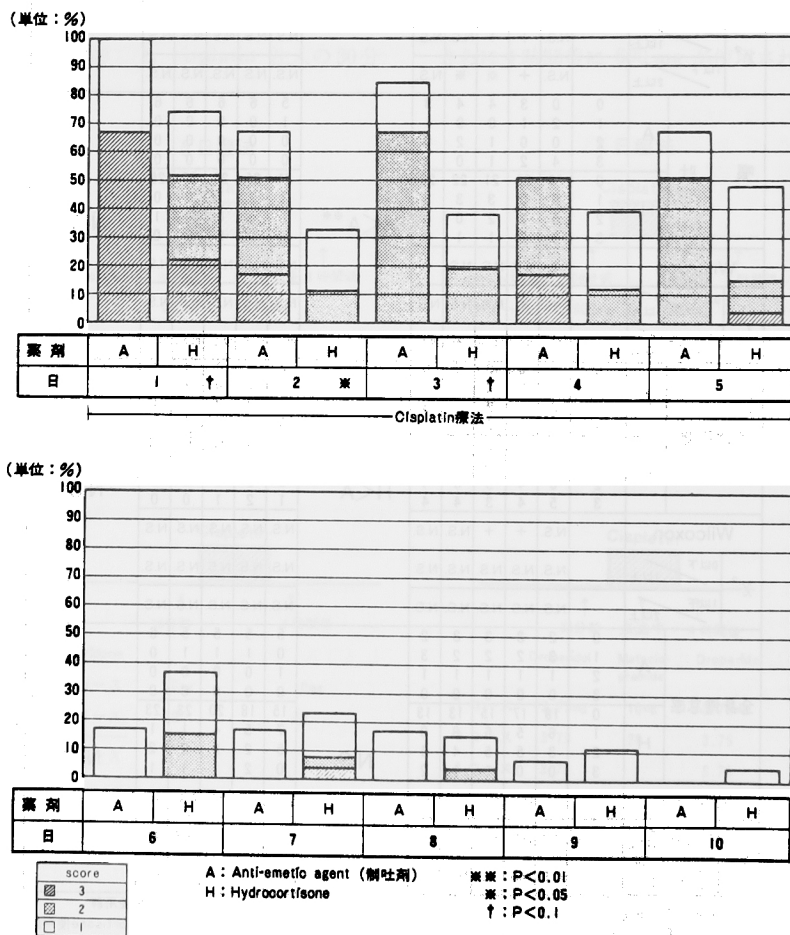


Fig. 2. CDDP 5日療法: 嘔気

群はA群に対して優れた改善を示していた。すなわち、吐気に関しては、2日目で有意 ($P<0.05$, Wilcoxon) に優れ、1および3日目で差の傾向 ($P<0.1$, Wilcoxon) がみられた。軽度以上の嘔気では、2および3日目で改善の傾向 ($P<0.1$, χ^2 test) がみられ、中等度以上の嘔気では、3および4日目で優れた改善 ($P<0.05$, χ^2 test) を示し、また2日目に改善傾向 ($P<0.1$, χ^2 test) がうかがわれた。

嘔吐回数は、1日目 ($P<0.05$, Wilcoxon) と2日目 ($P<0.01$, Wilcoxon) でH群はA群に対して優れた結果を示し、5日目 ($P<0.1$, Wilcoxon) で改善傾向がみられた。軽度以上の嘔吐では、2日目で優れた改善 ($P<0.05$, χ^2 test) を示し、1日目 ($P<0.1$, χ^2 test) で改善の傾向を示した。中等度以上の嘔吐では4日目で改善傾向 ($P<0.1$, χ^2 test) がみられた。

食欲不振は、2および3日目でH群はA群に対して改善傾向 ($P<0.1$, Wilcoxon) を示した。

なお、全身倦怠感に関しては、両群間に、いずれの時点においても差は認められなかった (以上, Table 6)。

Fig. 2~5 に、全10日間にわたりそれぞれの観察項目ごとに、自覚症状の出現頻度 (%) を、A群とH群とを対比させて示した。一見してA群における消化器症状の出現が高率であることがわかり、特に cisplatin 療法開始から3日間が顕著であったが、H群では症状が著しく軽減されることが判然とした。

(2) 特にH群についての分析 (Fig. 6)

H群のみを対象として、cisplatin 投与とその後の5日間の計10日間にわたるスコアを一括して解析した。cisplatin 使用量が $15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 以上のもの (21コース) と、それ以下 ($7.0\sim 7.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$) の使用量 (6コース) とでは有意差 ($P<0.01$) があり、消化器症状は cisplatin の dose-dependent であった。

次に、hydrocortisone 使用量が $1,800 \text{ mg/日}$ のも

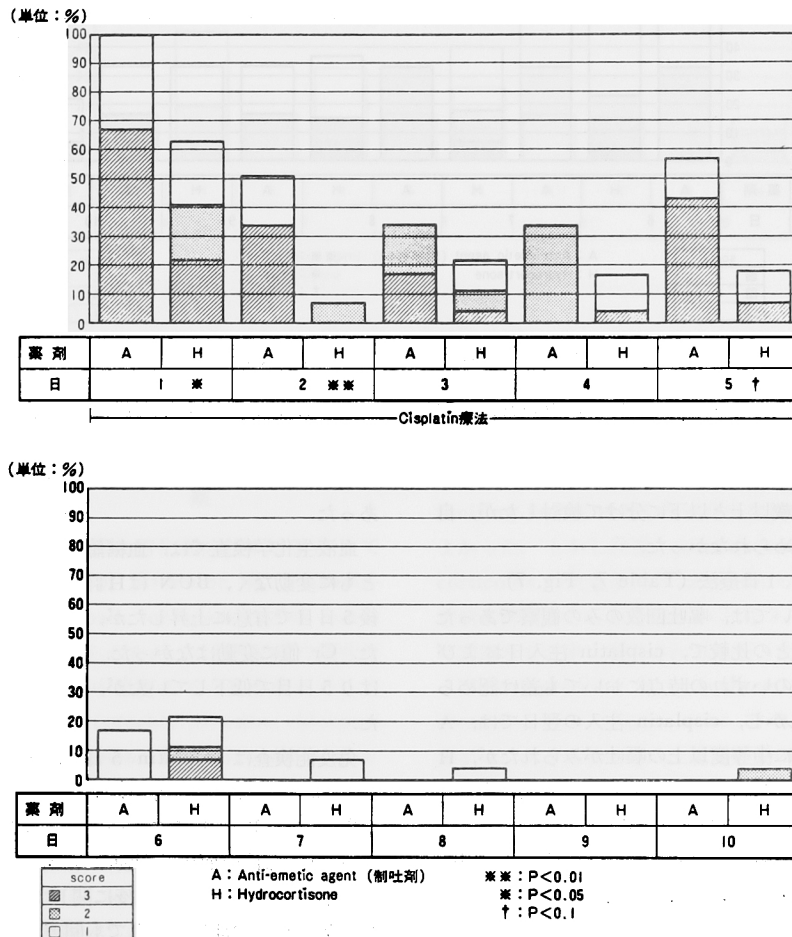


Fig. 3. CDDP 5日療法: 嘔吐

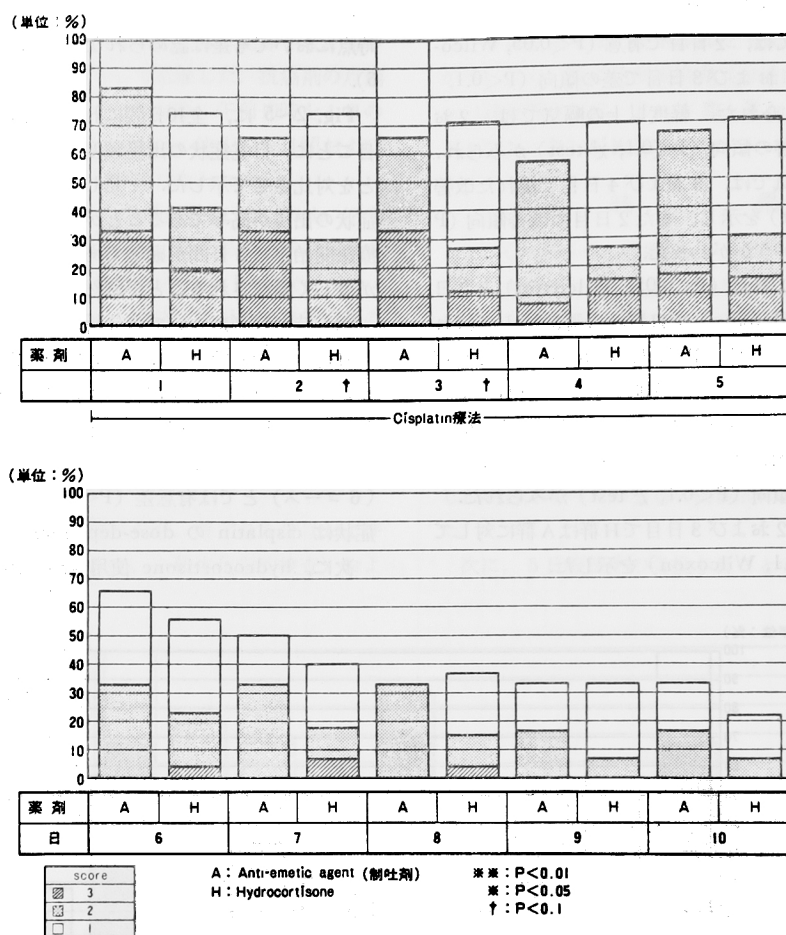


Fig. 4. CDDP 5日療法: 食欲不振

の(15コース)と、それ以下(900~1,500 mg/日, 12コース)とでは有意差($P<0.01$)があり, hydrocortisone 大量使用の場合が, より軽症であった。

次に年齢を60歳以上と以下に分けて検討したが, 自覚症状の差は認められなかった。

2. Cisplatin 1日療法 (Table 7, Fig. 7)

1日療法においては, 嘔吐回数だけの観察であったが, H群とA群との比較で, cisplatin 注入日およびその後の5日間のいずれの時点においても差は認められなかった。しかし, cisplatin 注入の翌日では, A群の9例中2例に中等度以上の嘔吐がみられたが, H群の10例では皆無であった。なお, 1日療法の場合, cisplatin 使用量は, ほぼ全例 30~50 mg/m² と大量であり, また hydrocortisone 使用量も 1,800~2,400 mg の範囲に集中していたため, 薬剤使用量の差による解析は出来なかった。

3. 臨床検査値 (Table 8~10)

血液検査では, cisplatin 療法終了後, 白血球数, 赤血球数, Ht 値, 血色素量, 血小板数の低下が勿論みられたが, H群においては, それらの低下が有意であった。

血液生化学検査では, 血糖値, 肝機能はH群, A群ともに変動なく, BUN はH群で cisplatin 投与終了後5日目で有意に上昇したが, 12日目には回復していた。Cr 値に変動はなかった。Na とKは, H群でやはり5日目で低下していたが, 12日目には正常に戻った。

免疫能検査は cisplatin 5日療法の症例だけで施行された。末梢血リンパ球数, リンパ球幼若化反応, T cell および B cell 数については, H群, A群ともに cisplatin 療法の前後で変動はなかった。しかし, Ig M, Ig G, Ig A の液性免疫に関しては, H群では有意に低下し, 12日目の時点でも回復しなかった。

尿検査では, 尿蛋白, 尿糖の半定量検査が施行さ

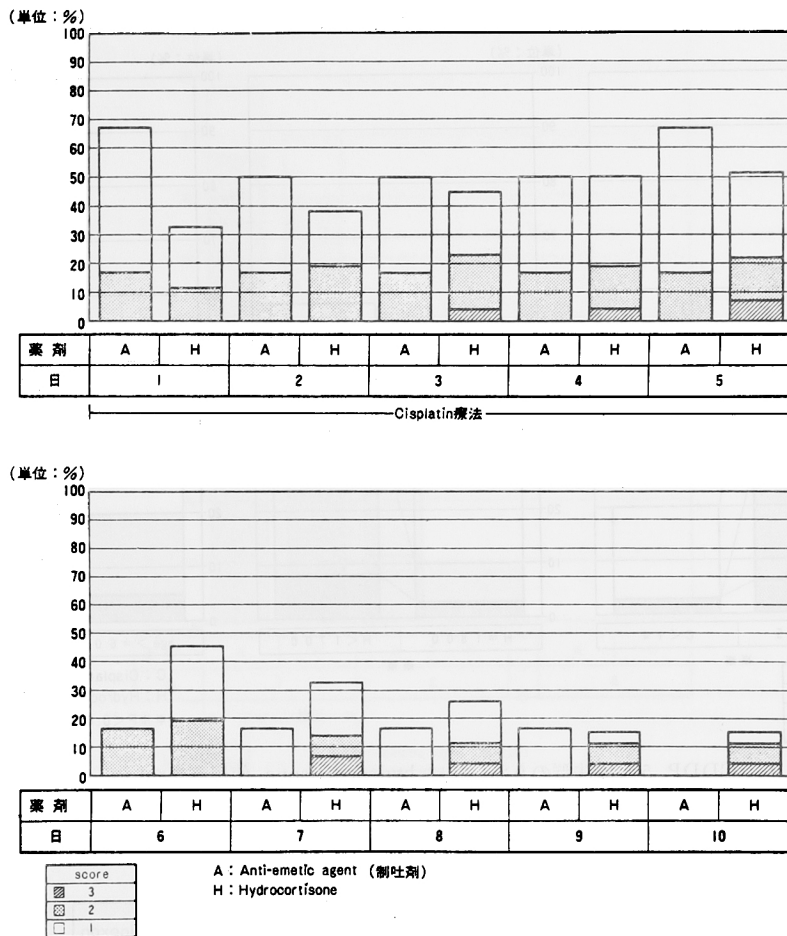


Fig. 5. CDDP 5日療法：全身倦怠感

れ、H群、A群ともに化学療法の前後で変動はみられなかった。

考 察

従来、抗癌剤投与の際の消化器症状の対策としては、軽症であればまず抗 histamine 剤、benzodiazepine 系薬剤 (diazepam, lorazepam などの minor tranquilizers) が用いられたが、これらの持つ制吐作用は弱く、催吐作用が中等度までの抗癌剤に対しては、phenothiazine 類 (prochlorperazine, chlorpromazine) や butyrophenone 類 (haloperidol, droperidol) などの制吐剤に効力が認められていた。これらの薬剤は、いずれも dopamine antagonists であり、chemoreceptor trigger zone を抑制する作用を有している。しかし、anthracycline 系抗癌剤のより強い催吐作用の抑制はこれらの薬剤では困難であったし、その後登場した cisplatin の激烈な催吐作用に

対しては、ほとんど無力であった。cisplatin の使用時に大量の水利尿を負荷することによって腎障害が回避されるという知恵が普及するとともに、その dose-limiting factor はむしろ消化器症状にあるといってきた。しかし最近、metoclopramide や glucocorticoids の大量使用が cisplatin の消化器合併症を著明に抑制することが明らかとなり、cisplatin 療法の困難さも大きく緩和されるに至った。

Metoclopramide は procainamide 誘導体で、chemoreceptor trigger zone での neuroreceptor をブロックするとともに、胃腸運動の刺激によって効力を発揮すると考えられ、0.15~0.30 mg/体重 kg の量が制吐剤として常用されていた。ただし cisplatin の消化器症状に対しては、あまり奏効しなかった。ところが Gralla et al. (1981)¹⁾ が 2 mg/kg の metoclopramide を、cisplatin 注入の前後 5 回 (総計 10 mg/kg) にわたり大量静注し、顕著な制吐効果を得た

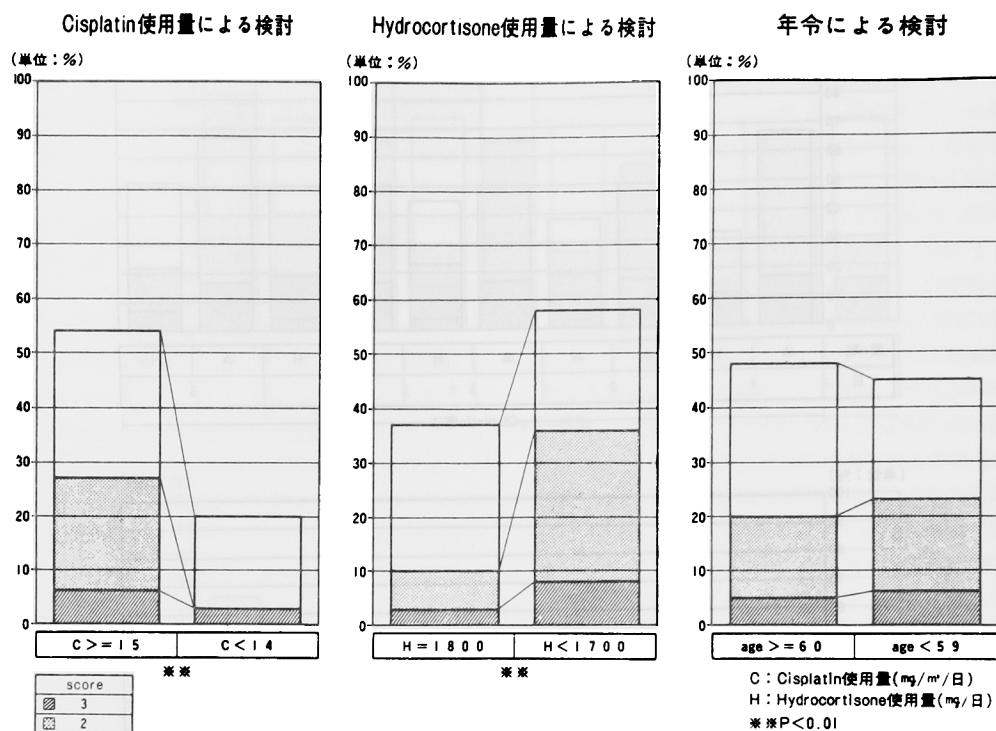


Fig. 6. CDDP 5日療法群のうち、特に hydrocortisone 使用群について (10日間のスコアを一括して分析)

Table 7. CDDP 1日療法における嘔吐

症 状	薬剤	Score	Cisplatin療法	Wilcoxon	Cisplatin療法終了後					Wilcoxon
			1 日		1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	
嘔 吐	A	0	1	N.S.	7	9	9	9	9	N.S.
		1	1		0	0	0	0	0	
		2	1		1	0	0	0	0	
		3	6		1	0	0	0	0	
	H	0	2		10	10	10	10		
		1	1		0	0	0	0		
		2	2		0	0	0	0		
		3	5		0	0	0	0		
Wilcoxon			N.S.		N.S.	N.S.	N.S.			
χ^2	0以下 / 1以上		N.S.		N.S.	N.S.	N.S.			
	1以下 / 2以上		N.S.		N.S.	N.S.	N.S.			

A : 制吐剤使用群

H : Hydrocortisone使用群

と報告して以来、その有用性は多数の追試によって確認され^{3,9)}、現在では cisplatin の消化器症状を抑制するための標準的な方法として認知されるようになった。副作用は、抑うつ、不安感、不眠症などの精神症状や錐体外路症状 (振顫、筋緊張異常など) で、種々の程度に認められているが、強い錐体外路症状には diphenhydramine 静注が有効であるといわれる⁴⁾。

ただ、cisplatin 注入後にも持続する遷延性の嘔気嘔吐が抑制されにくいこと、使用をくりかえす間に効力が減じて行くことなどの印象を著者はうけている。

次に、抗癌剤による消化器症状の対策として glucocorticoids を用いる場合では、dexamethasone^{5,6)} や methylprednisolone⁷⁾ の大量使用法が普及している。high-dose metoclopramide との比較検定試験

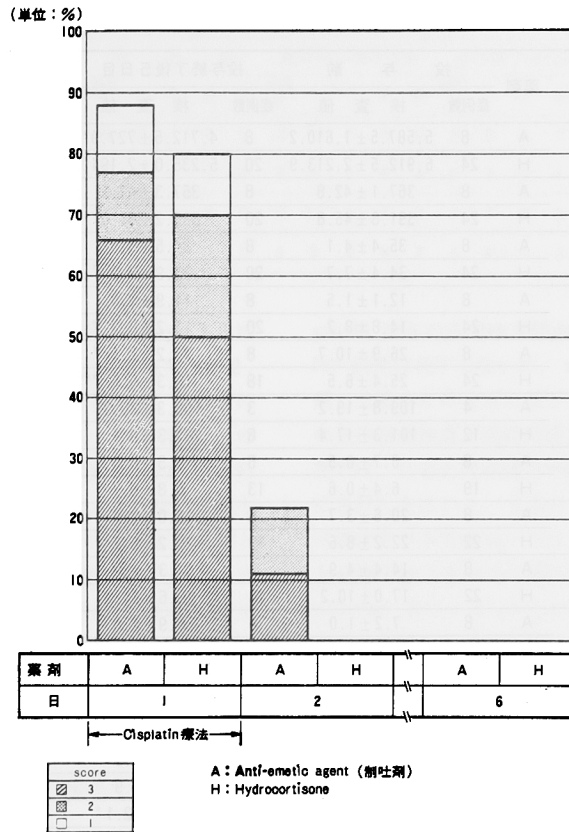


Fig. 7. CDDP 1日療法：嘔吐

では、dexamethasone の効力はほぼ同等であると認められた^{8,9)}。Rich et al. (1980)⁷⁾ は、磷脂質代謝の結果産生され、血中へ遊離する prostaglandins が催吐物質であり、その過程で lysosome に含まれる phospholipase A₂ が関与するため、lysosome 膜安定化物質である corticosteroid の大量投与によって prostaglandins 産生を抑制するという機序を考えているが、この仮説に対しては確証が得られず¹⁰⁾、制吐剤としての作用機序は未だに不明である。また、一時的であるとはいえ、大量使用であるために、(通常 dexamethasone では 40~50 mg/日、methylprednisolone では 500~1,000 mg/日が用いられる) 免疫能低下¹¹⁾ と、抗癌剤に対して adverse effect を持つ可能性¹²⁾ が懸念され、その使用に慎重を唱える意見も存在している。

次に、著者が行なった hydrocortisone 療法について考察する。著者は、cisplatin 7.0~20mg/m²/日 × 5日間を中心とした多剤併用療法 (cisplatin 5日療法) 33コースに際して、hydrocortisone を連日使用した群 (H群) と制吐剤を使用した群 (A群) とに

区別し、吐気、嘔吐回数、食欲不振および全身倦怠感の各項目について、それぞれ4段階査定を、化学療法期間とその後の5日間の計10日間にわたって実施し、H群とA群での有意差を検定した。また、cisplatin 30~40 mg/m²/日 × 1日を主体とした化学療法 (1日療法) 19コースでは、化学療法施行日のみ hydrocortisone または制吐剤を使用し、化学療法施行日とその後の5日間、嘔吐回数についてだけ、H群とA群の比較検定を行なった。H群においては、1コースでの hydrocortisone 使用量は、5日療法で 900~1,800 mg/日、総計 4,500~9,000 mg/5日間であり、1日療法では 1,500~2,400 mg であった。また、A群においては、5日療法では domperidone が連日、1日療法では droperidol と metoclopramide が1日のみ、それぞれ通常の使用量が静注された。

結果は、5日療法では、化学療法期間を通じて嘔気、嘔吐、食欲不振の各項目でH群はA群より明らかに優れていた。また、各化学療法日ごとの検定を行なった場合、嘔気では第1、2、3日目に、嘔吐回数では第1、2、5日目に、また食欲不振の項目では第2、

Table 8. 血液検査および血液生化学検査

検査項目	単位	薬剤	投 与 前		投与終了後5日目		投与終了後12日目	
			症例数	検 査 値	症例数	検 査 値	症例数	検 査 値
W B C	/mm ³	A	8	5,587.5±1,610.2	8	4,712.5±727.9*	4	4,125.0±750.0
		H	24	6,912.5±2,213.9	20	5,235.0±2,194.3	17	3,817.6±1,808.8*
R B C	/mm ³	A	8	367.1±42.8	8	357.3±47.5	4	343.8±65.6
		H	24	391.8±45.8	20	380.2±61.4*	17	364.9±53.9**
H t	%	A	8	35.4±4.1	8	34.5±3.8	4	34.8±5.5†
		H	24	34.4±7.7	20	33.9±7.2†	17	34.4±5.5
H b	g/dl	A	8	12.1±1.5	8	11.9±1.5	4	12.1±1.7†
		H	24	14.8±8.2	20	13.2±6.2*	17	11.8±1.9*
血小板数	/mm ³	A	8	26.9±10.7	8	21.2±7.1†	4	15.8±5.5
		H	24	25.4±6.5	18	18.3±5.5***	18	24.7±14.1
血 糖	mg/dl	A	4	109.8±19.2	3	108.3±28.7	1	84.0±0.0
		H	12	101.3±17.4	8	97.3±9.1	2	94.0±11.3
T. P.	g/dl	A	8	6.7±0.5	6	6.5±0.8†	3	6.3±0.6
		H	19	6.4±0.6	13	5.8±0.7*	10	6.0±0.9
G O T	U	A	8	20.6±3.7	6	19.0±2.8	3	15.0±3.0
		H	22	22.2±8.6	13	22.2±6.2	13	21.0±6.3
G P T	U	A	8	14.4±4.9	6	13.3±2.9	3	15.3±2.5
		H	22	17.0±10.2	16	19.6±11.3	11	14.9±4.2
A L - P	U	A	8	7.2±1.0	6	6.9±2.0	3	6.6±2.1
		H	22	7.4±3.6	15	5.3±2.1*	11	8.7±7.9
B U N	mg/dl	A	8	20.4±7.3	6	22.2±10.2	3	20.0±7.2
		H	22	15.2±4.3	17	28.2±32.2**	13	15.9±7.2
C r	mg/dl	A	8	1.3±0.4	6	1.2±0.2	3	1.3±0.3
		H	22	1.0±0.2	17	1.1±0.6	13	0.9±0.2
N a	mEq/L	A	8	143.2±3.2	6	141.5±1.9	3	141.7±3.8
		H	22	142.4±3.5	16	136.8±12.1*	13	141.8±5.0
K	mEq/L	A	8	4.3±0.5	6	4.2±0.5	3	4.5±0.4
		H	22	4.2±0.5	16	3.6±1.1*	13	3.8±0.7

***: P<0.001

** : P<0.01

* : P<0.05

† : P<0.1

A : 制吐剤使用群

H : Hydrocortisone 使用群

Table 9. 免 疫 能 検 査

検査項目	単位	薬剤	投 与 前		投与終了後5日目		投与終了後12日目	
			症例数	検 査 値	症例数	検 査 値	症例数	検 査 値
末梢血リンパ球数	ケ/mm ³	A	6	1,471.7±574.6	4	1,499.5±717.0	3	925.0±260.2
		H	18	1,513.5±831.2	17	1,613.0±1,601.5	14	1,434.8±648.3
リンパ球幼弱化反応(PHA)	SI	A	3	298.9±38.0	2	429.6±74.6	2	387.2±338.5
		H	15	138.4±131.7	13	195.6±181.7†	12	163.6±111.7
T cell	%	A	3	77.3±6.3	2	87.5±1.4	2	84.8±0.3
		H	14	80.8±6.4	13	80.8±6.3	13	76.3±21.6
B cell	%	A	3	5.7±1.5	2	4.0±2.1	2	7.3±0.4
		H	15	8.1±2.5	12	8.3±3.7	13	7.9±6.4
Ig M	mg/dl	A	3	740.3±579.0	3	699.7±527.0	2	462.0±489.3
		H	12	781.2±420.8	13	641.8±320.4**	12	734.4±417.1*
Ig G	mg/dl	A	3	507.7±460.0	3	439.3±354.3	2	574.0±560.0
		H	12	475.1±464.1	12	388.0±319.7*	13	403.7±328.4*
Ig A	mg/dl	A	3	118.7±78.4	3	105.3±55.8	2	113.5±113.8
		H	12	175.6±98.1	12	150.8±66.9*	13	159.2±70.6*

Table 10. 尿 検 査

検査項目	薬 剤	投 与 前					投与終了後5日目					投与終了後12日目				
		症 例 数	—	+	++	+++	症 例 数	—	+	++	+++	症 例 数	—	+	++	+++
尿 糖	H	19	18	1	0	0	15	15	0	0	0	8	8	0	0	0
	A	13	11	1	1	0	8	6	1	0	1	6	5	0	1	0
尿 蛋 白	H	18	15	3	0	0	12	11	1	0	0	7	7	0	0	0
	A	14	11	2	1	0	8	3	4	0	1	5	4	1	0	0

3日目に有意差または差の傾向が認められた。さらに「症状の程度」の解析では、軽度以上の嘔気では第2, 3日目に、中等度以上の嘔気では第2, 3, 4日目に軽度以上の嘔吐では第1, 2日目に、中等度以上の嘔吐では第4日目に、有意差または差の傾向が認められた。ただ全身倦怠感の項目だけは、化学療法期間を通じて、また各施行日ごとについてもH群とA群との間に差は認められなかった。化学療法終了後の5日間では、すべての項目でH群とA群との間に差は認められなかった。

次いでH群だけを取り上げて10日間のスコアを一括検討した場合、化学療法の消化器合併症は cisplatin 使用量の dose-dependent であり、また、hydrocortisone 使用量が大量のものは臨床症状が軽微であることが明らかとなった。

次に、1日療法における嘔吐回数の検討では、H群、A群ともに化学療法施行日およびその後の5日間で有意差は一切認められなかった。1日療法における cisplatin の比較的大量 (30~40 mg/m²) に対して、hydrocortisone の 1,500~2,400 mg は、嘔吐を防止するための十分量ではないと思われた。ただし化学療法施行日の翌日では、H群の10例中、嘔吐のあったものは皆無であったが、A群においては9例中2例に中等度以上の嘔吐が認められた。

以上、著者の試験では、cisplatin 20 mg/m² までの投与量であれば、hydrocortisone の大量使用 (900~1,800 mg) によって、消化器合併症は通常量の制吐剤使用の場合よりも明らかに軽減されることが示された。しかし先に述べたごとく、steroid の大量使用によって免疫能が低下する危惧が議論されていることに、留意する必要がある。著者の臨床検査では、大量の hydrocortisone が使用される cisplatin 5日療法の場合だけに免疫能検査が実施されたが、細胞性免疫に関してはH群もA群も化学療法前後で変動がみられなかったものの、液性免疫 (Ig M, Ig G, Ig A) では、化学療法後にH群で低下がみられ、12日目においても回復していなかった。高橋ら (1984)¹¹⁾は、cis-

platin 投与のみでは末梢血リンパ球の Natural Killer 活性は低下しないが、methylprednisolone を併用した場合には有意に低下したと述べている。臨床上の免疫機能検査と悪性腫瘍との関係が明らかでない現在では、たとえ消化器合併症を改善することが明らかにされたとはいえ、大量の steroid を連用することは避けるべきである。一方、大量の metoclopramide を連用することにも不安が伴うことも事実で、prednisone あるいは dexamethasone との併用が優れた制吐効果をあげると報告されている^{13,14)}。今後は metoclopramide を軸としてより良い併用療法が種々試みられるであろうが、代謝が迅速な hydrocortisone は併用薬として有望であると思われる。

結 論

Cisplatin 療法に hydrocortisone succinate を使用し、消化器合併症を4段階評価で査定して次の結果を得た。

1. Cisplatin 7~20 mg/m²/日×5日間を中心とする多剤併用療法に hydrocortisone 900~1,800 mg/日を使用した場合、嘔気、嘔吐回数、食欲不振の症状は有意に軽減した。

2. Cisplatin 30~40 mg/m²/日×1日を中心とする多剤併用療法では、hydrocortisone 1,500~2,400 mg の使用は、化学療法日の嘔吐回数を改善しなかった。

3. 大量の hydrocortisone が5日間連用された場合、液性免疫の低下が認められた。

以上より、hydrocortisone の大量使用は、cisplatin 使用量が 20 mg/m² までなら消化器合併症を軽減するうえで効果的であるが、免疫能低下の可能性を考慮して連用は慎むべきである。併用剤の一環として効果的であろう。

文 献

- 1) Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun Jr DM, Bordin LA, Braun TJ and Young CW : Antiemetic

- efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting, *N Engl J Med* **305**: 905~909, 1981
- 2) Strum SB, McDermed JE, Opfell RW, and Riech LP: Intravenous metoclopramide. *JAMA* **247**: 2683~2686, 1982
 - 3) Homesley HD, Gainey JM, Jobson VW, Welanders CE, Muss HB and Bradley WH: Metoclopramide as an antiemetic in chemotherapy. *N Engl J Med* **307**: 250, 1982
 - 4) Strum SB, Mcdermed JE, Pileggi J, Riech LP and Whitaker H: Intravenous metoclopramide: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A preliminary evaluation. *Cancer* **53**: 1432~1439, 1984
 - 5) Aapro MS and Alberts DS: Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* **305**: 520, 1981
 - 6) Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, DiNubile N and Gerson SL: Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Arch Int Med* **143**: 1347~1349, 1983
 - 7) Rich WH, Abdulhayoglu G and DiSaia PJ: Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy a pilot study. *Gynecologic Oncology* **9**: 193~198, 1980
 - 8) Aapro MC, Plezia PM, Alberts DS, Graham V, Jones SE, Surwit EA and Moon TE: Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncolog* **2**: 466~471, 1984
 - 9) Cognett F, Pinnaro P, Carlini P, Conti EM, Cortese M and Pollera CF: Randomized open cross-over trial between metoclopramide (MCP) and dexamethasone (DXM) for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**: 183~187, 1984
 - 10) Curry SL, Line J, Whitney CW, Nahhas WA, Moertel R and Demers LM: The role of prostaglandins in the excessive nausea and vomiting after intravascular cisplatin therapy. *Gynecol Oncology* **12**: 89~91, 1981
 - 11) 高橋建郎・西條長宏・木又 恵・関 茂樹・佐々木康綱・清水英治・江口研二・新海 哲・富永慶昭・横井香平・星 昭夫: Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP) による NK 活性の変動. *癌と化学療法* **11**: 492~496, 1984
 - 12) Alhashimi MM, Krasnow SH, Johnston-Early A, Citron ML and Cohen MH: Risks in antiemesis using dexamethasone. *Ann Intern Med* **101**: 281, 1984
 - 13) Senn HJ, Glaus A and Bachmann-Mettler I: Effective control of chemotherapy-induced nausea and vomiting with oral prednisone and metoclopramide. *J Clin Oncolog* **2**: 320~322, 1984
 - 14) Strum SB, McDermed JE, Streng B and McDermott N: Combination metoclopramide and dexamethasone—An effective antiemetic regimen in outpatients receiving doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. *Proceeding of ASCO*: C-411, 1984

(1986年7月7日迅速掲載受付)