

***Eduardo Bruera,MD et al. : Dexamethasone in Addition to Metoclopramide for Chronic Nausea in Patients with Advanced Cancer***

: A Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom manage .2004; 28:381-388

メトクロプラミドで制御できない難治性慢性の吐き気を持つ患者における、デキサメタゾンの制吐剤としての効果を検証する。

**[方法]**

二重盲検法・パラレル試験による RCT を M.D.A 緩和&リハビリ科が調整し 5 施設で実施。

全ての参加施設の選考委員会がプロトコルを承認。

参加した臨床医に 2 日間プロトコルのトレーニングを施行。IC 取得。

**(対象患者)**

- ・ 局所再発や転移等の進行がんにより慢性の吐き気(2 週間以上継続)を持つ患者
- ・ メトクロプラミドを最低 40-60mg/D で 2 日間投与するも、NRS で 3/10 以上の吐き気がある患者。
- ・ 認知機能障害を臨床的に明白に持たない患者で 16 歳以上。
- ・ **(除外対象)**
- ・ 過去 4 週間の間に、既にデキサメタゾンを投与されている患者
- ・ 先行する 3 日間にメトクロプラミド以外の制吐剤で加療されていた患者
- ・ オピオイド投与量が安定していない患者 (先行する 3 日間の投与変更量が 50%以下)
- ・ 糖尿病などデキサメタゾン内服禁忌の患者。

**(使用したスケール)**

食欲・吐き気・倦怠感・疼痛：NRS で 0-10 (0：なし 10：最も重い)

食欲・吐き気・倦怠感：4つのカテゴリー (1:best 2:mild 3:moderate 4:worst)

疼痛：5つのカテゴリー (1:no 2:mild 3:moderate 4:severe 5:excruciating)

先行 24 時間の嘔吐：嘔吐回数

活動状態: NRS で 0-10 (0：best possible 10：worst possible)

QOL：FACT (4 領域(身体症状・社会的/家族との関係・精神的状態・活動状況)で 27 項目の設問)

**(施行期間)**

7 日間。以下毎日記録

- ・ 食欲・吐き気・倦怠感・疼痛をスコアリング (NRS 及び 4/5 カテゴリー)
- ・ 嘔吐回数/オピオイド量とともに定時のメトクロプラミド内服量と今回対象の薬の量を記録
- ・ 下腿浮腫・不眠・不安・その他の症状の有無など、毒性の評価

**(投与方法)**

- ・ デキサメタゾン ; DM(10mg) /Placebo を 1 日 2 回 AM 8 時と PM 2 時 (見た目同一カプセル)

・全ての患者に、毎日4時間毎に10mg/回のメトクロプラミドが渡された  
(加えて随時必要に応じ1時間あけて10mgの追加内服が許された。)

1日4回以上の追加内服や心血管障害・敗血症・せん妄等の突然の急性変化や、がんや吐き気の急性の合併症が進展した際は患者はプロトコールから除外された。

#### (統計解析)

対応のあるt検定及び対応のないt検定

#### [結果]

患者計：51人 Dexa:25→22人 Placebo:26→21人 患者背景は **table1**

Dexaの3/25(12%)が脱落(消化管炎：1人 難治性吐き気・嘔吐：2人)

Placeboの5/26(19%)が脱落(難治性吐き気・嘔吐：1人 認知障害：1人 内服拒否：2人  
5人目は追跡できず)

**Table 2**：ベースライン・3日・8日目の吐き気・食欲・倦怠感・疼痛強度の平均値(DM/Placebo)

・DM/Placebo 両群において、3日目と8日目に吐き気の著名な改善を認めた。しかしながら、両群間において、3日目も8日目も、4症状のどれにも有意差はなかった。実際、ベースラインの疼痛強度は両群においてとても低く、この研究では意味のある結果とならなかった。

・DMでは3日目までに、食欲で有意な改善を認め(P=0.03)たが、Placeboではそうでなかった。(P=0.16)

**Table 3**：3日目と8日目のDM/Placebo間での吐き気・食欲・倦怠感・疼痛の強度の差

・吐き気・食欲・倦怠感は、DM/Placebo 両群において、3日目と8日目までに有意な改善を認めた。

**Table 4**：ベースラインと8日目のFACTによるQOLスコア

・DM/Placebo 両群において、身体症状の領域で8日目までに有意な改善を認めた。  
・社会的/家族との関係・精神的状態・活動状況の領域では、両群間ベースと比して8日目までに有意差は認めず。

**Fig. 2**：DM/Placebo 両群の全8日にわたる吐き気の強度の変化

**Fig. 3**：全8日間の食欲強度の変化

毎日の嘔吐回数の中央値は、DM/Placebo 両群ともに、ベースラインで2回→3日目と8日目は0回だった。

14例(27%)に副作用が検出。

下腿浮腫：DMの2例(8%)、Placeboの3例(12%) 不眠：DMの1例(4%)、Placeboの2例(8%)

不安：DMの1例(4%)、Placeboの2例(8%) その他の弱い副作用：DMの2例(8%)、Placeboの1例(4%)

各群の12名の患者は疼痛コントロールのために各種<sup>®</sup>オピ<sup>®</sup>オイド<sup>®</sup>を服用(DMの49%、Placeboの46%の患者)

両群共に2名づつ(各8%)NSAIDSを服用。

結果的に、疼痛コントロールは両群ともに、開始から研究期間を通じて非常に良好。(Table 2)

#### [考察]

今回の研究では、進行がん患者の慢性の吐き気・食欲・倦怠感の治療において、プラセボよりもデキサメタゾンが著明に優れているわけではなかった。

デキサメタゾンはすぐに食欲を改善させたが、8日目までにプラセボと比して食欲の改善という点で有意差は出なかった。QOLの身体症状領域と同様に、他の3症状でも、8日間の研究期間を通じてDM/Placebo両群ともに著明に改善した。これにつき以下2点考察される。

・1点目は、この研究にエントリー前にメトクロプラミドを投与するのが48時間前からというのは期間が短すぎる可能性がある。本研究では、両群において、吐き気・食欲ともに8日目までにかなり改善していて、単にメトクロプラミドが効果を発揮したものともいえる。今後の研究としては、デキサメタゾンの明白な効用を検証するために、明確に治療抵抗性の患者群を得るため、およそ1週間はメトクロプラミド療法を行った後も改善をみない患者に対して行うべきかもしれない。

・2点目は、主な3症状における著明な改善についてで、QOLの身体症状領域での結果と同様に、頻回な観察者による評価に関係した、主観的な改善と考えられる事である。主要なプラセボの効果は観察者から患者に与えられる相当な注意により引き出されることが可能で、これは、疲労感やQOLのように、メトクロプラミドとは直接関係の少ないものでも著明な改善がある事より示唆される。今後の研究は患者と観察者の接触の減少がDM/Placebo両群の患者の反応にどのように影響するかを調べるべきである。

いくつかの結果はデキサメタゾンが難治性の吐き気を持つ患者に有用だと示している。例えば、デキサメタゾン群はプラセボ群と比して、制吐効果の早期改善及び食欲の著明に早期の改善効果を体感している。しかし8日目までには、ともに吐き気・食欲・倦怠感において著明な改善に到達している。

コルチコステロイドは食欲を刺激する役割を確立してきた。今回の研究で、DM/Placeboで有意差がなかった事は食欲に改善がなかったからではなく、むしろPlaceboで通常以上のいい結果が出たからである。(Fig.3)これは、Placeboの効果と、両群においてメトクロプラミドが遅れて反応した事の融合による結果である。

偶然にも、今回の集団のベースラインの疼痛強度はとても低かった。ゆえに、この研究でデキサメタゾンが疼痛コントロールにおける効用を確立することはできなかった。しかし過去の研究では、コルチコステロイドによる治療で進行がん患者の疼痛の著明な減少が示されている。今回、メトクロプラミドによる48時間の治療後も継続する吐き気をもつ患者の吐き気・食欲・倦怠感の改善にデキサメタゾンはプラセボと比して有意に優れているわけではないという結論に至った。今後の研究は1週間のメトクロプラミドを基準とした療法後にも持続する症状を持つ患者におけるデキサメタゾンの効果を検証するものであるべきだ。