

予期嘔吐、リスク要因、化学療法による嘔気やおう吐への影響について：ヨーロッパにおけるおう吐に関する Registry Study

Molassiotis A, Lee, PH, Burke, TA, Dicato, M, Gascon, P, Roila, F, & Aapro M.

【要約】

問題：予期嘔吐（AN）は古典的条件付けであり、近年の制吐剤では効果がない。そのリスク要因や化学療法による嘔気やおう吐（C I N V）への影響については十分に明らかになっていない。

目的：ANのリスク要因を明らかにし、C I N V発症への影響を評価する。

方法：ヨーロッパ8各国複数施設にて化学療法3コースを追跡した前向き観察研究によって得たデータ（n=991）を分析した。化学療法の前に患者と治療に関する情報を集めた。嘔気・嘔吐の既往（yes/no）、C I N Vに関する患者の予測（0-100mm VAS）、化学療法前の不安（0-100mm VAS）の情報を化学療法前に収集した。患者自記式日記から、化学療法それぞれのコースの間に記録してもらった、化学療法から24時間前のANと化学療法あとの5日間毎日の嘔気・嘔吐（嘔吐の有無と嘔気の強さ）についての情報を収集した。（0-100mm VAS）

結果：ANは8.3-13.8%の患者において報告され、コースを重ねるにつれてその頻度や強度が高まる。ANがVASで1mm増えるにつれてC I N Vが生じる可能性が2-13%上昇する（ p 値<0.05）。1コース目のANの主な予測要因は再発と化学療法前の不安であった。しかし、その後のコースにおいては化学療法前の不安と、前コースでのANやC I N Vの有無であり、後者は最も強い予測要因であった（コースを重ねるとのC I N Vの有無：odds ratio =3.30-4.09）。

結論：ANは対処困難な症状であり、ANの予防のために、前のコースでのC I N Vを予防し、同様に化学療法前の不安に対応することを考える必要がある。

はじめに

予期嘔気およびおう吐(Anticipatory nausea and vomiting: ANV)は化学療法によって誘発される嘔気またはおう吐(Chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV)の変動に心理学的に関連している。この発症メカニズムにはパブロフの古典的条件付けがある。先行研究のレビューでは、ANVは20-30%の患者において生じ、患者が受ける化学療法のコースによって変動するとされる。しかし、アジアの人口においては4.8-10.3%であり、発症率はより低かった。ANVは一般的には制吐剤では効果がない。ANVを防ぐための最も良い方法は、前回の化学療法のコースでのC I N Vの発症を可視化して管理し、必要に応じて倫理療法やベンゾジアゼピンを使用することが現在のガイドラインでは推奨されている

る。最も研究がされている心理療法は、イメージーションを誘導して行う筋弛緩法や階層的脱感作法や催眠法である。ANVのリスクを高める要因は、若年、前回のコースでのCINVの発症、CINVの予測、乗り物酔い、女性である。ANVはCINVのリスク要因であり、過去の先行研究においても観測されている。ヨーロッパの複数施設で991人を対象に実施した研究や、オーストラリアでの200人の研究、アジアでの598人の研究が含まれる。年齢、性別、PSや精神的苦痛を統制しても、ANVはQOLを減少させる要因であることは明らかである。

ANVが単独の症状であると定められ、そのリスク要因を明らかにする研究はとてむずかしい。新しい制吐剤が開発される昨今では、嘔気はより対処が難しい症状とされ、嘔気は比喩により一般的である。結果は常に同じではなく、予期嘔吐がCINVに与える影響は十分に示されていない。

近年、CINVの予測因子に関連するデータを複数の国の複数施設で収集し大規模な前向き観察研究を行った。化学療法3コース分を追跡調査し(n=991)、予期嘔吐(Anticipatory (prechemotherapy) nausea : AN)はCINVの急性、遅延性、全体的の段階において予測要因となることが示された。それ以外にも、国際ガイドラインと異なる制吐剤の使用、若年であった。この論文では、CINVを発症させるANの影響や予測要因を同じ対象者で更なる分析を行う。

方 法

研究デザインと対象者

大規模の前向き観察研究。大規模研究の1部分として実施した研究で、ヨーロッパの8か国において、化学療法の3コースにおけるANについて評価を行った。対象者は、催吐性の高い化学療法(HEC)、アントラサイクリン-シクロホスファミド、中程度の催吐性のある化学療法(MEC)を受けることを基準に採用。化学療法のレジメンは、国際的なガイドラインを元に、HEC、MECを定めた。対象者は最大で3コースをフォローし、病院やコミュニティーのがん治療施設で対象者を採用した。8か国(France, Italy, Spain, Belgium, Sweden, U.K., Austria, and The Netherlands)⁵²の施設で実施した。

催吐性が高いあるいは中程度の化学療法を受けるもので、24時間前におう吐をしておらず、ステロイドが使われておらず、脳転移がない者を採用した。

測定方法

嘔気と明らかな嘔気は0-100のVASでそれぞれ ≥ 5 と ≥ 25 と定めた。全体としてCINVは嘔気かおう吐のどちらかと定めた。データは症例報告をもとにしており、医療者が記録する社会的背景および臨床的特徴と、患者が記録する化学療法前のAN、嘔気、おう吐(それぞれの出来事をVAS0-100mmで評価)の経験を用いた。そのほかの情報として、嘔気やおう吐の既往(はい/いいえ)、CINVになる予測(0-100mm)と化学療法前の不

安 (0-100mm) 倫理的承認は各参加施設で受理し、研究参加の前に患者から同意の署名を得ている。

患者は嘔気、おう吐、不安の状況に関して6日間記録するため日記が配布される(化学療法の24時間前と化学療法中あるいはその後の5日間)。嘔気、おう吐の定義は日記に示す。

分析方法

化学療法前の嘔気やおう吐のVASの平均とSD、頻度と発症率を一覧にまとめる。年齢、性別、化学療法の催吐性、再発、嘔気の既往、アルコール摂取、過去24時間の不安、嘔気の予測、前回の化学療法のコースでのCINVと予期嘔吐が次のコースの予期嘔吐に与える影響をロジスティック分析で明らかにする。また、予期嘔吐が急性あるいは遅延性嘔気や急性おう吐に与える影響をロジスティック分析で明らかにする。

結 果

対象者の特徴

1128人が採用され、1コース目では991人、2コース目では888人、3コース目では769人が評価可能なデータを提供。主な除外理由は化学療法中に6日間の記録を達成できなかったことである。

平均年齢：56.7±11.4歳

女性：72.9%

がん種：乳がん(53%)

化学療法の種類：
催吐性の高い化学療法：189名
アントラサイクリン-シクロホスファミド：463名
中程度の催吐性のある化学療法：339名

Table 1
Patient Demographic and Clinical Characteristics, by Chemotherapy Emetogenic Potential and Overall Phase, Cycle 1

| Factors | HEC (N = 189), n (%) | Female AC (N = 463), n (%) | MEC (N = 339), n (%) | Overall (N = 991), n (%) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Age (years) | | | | |
| Mean (SD) | 59.4 (11.2) | 52.5 (10.3) | 61.1 (10.7) | 56.7 (11.4) |
| <50 | 30 (15.9) | 187 (40.4) | 54 (15.9) | 271 (27.3) |
| 50–64 | 94 (49.7) | 210 (45.4) | 142 (41.9) | 446 (45.0) |
| ≥65 | 65 (34.4) | 66 (14.3) | 143 (42.2) | 274 (27.6) |
| Female | 63 (33.3) | 463 (100.0) | 196 (57.8) | 722 (72.9) |
| Primary cancer diagnosis | | | | |
| Breast | 0 (0.0) | 456 (98.5) | 69 (20.4) | 525 (53.0) |
| Colorectal | 2 (1.1) | 2 (0.4) | 109 (32.2) | 113 (11.4) |
| Lung | 84 (44.4) | 0 (0.0) | 27 (8.0) | 111 (11.2) |
| Ovarian | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 50 (14.7) | 51 (5.1) |
| Other | 102 (54.0) | 7 (1.5) | 84 (24.8) | 193 (19.5) |
| Metastatic disease | 114 (60.3) | 35 (7.6) | 144 (42.5) | 293 (29.6) |
| History of nausea or vomiting | 19 (10.1) | 142 (30.7) | 59 (17.4) | 220 (22.2) |
| Alcohol use (drinks per week) | | | | |
| <10 | 157 (83.1) | 422 (91.1) | 287 (84.7) | 866 (87.4) |
| ≥10 | 25 (13.2) | 34 (7.3) | 46 (13.6) | 105 (10.6) |
| Prechemotherapy anxiety ^a | | | | |
| <5 | 85 (45.0) | 110 (23.8) | 125 (36.9) | 320 (32.3) |
| 5–24 | 36 (19.0) | 98 (21.2) | 77 (22.7) | 211 (21.3) |
| 25–49 | 21 (11.1) | 79 (17.1) | 53 (15.6) | 153 (15.4) |
| ≥50 | 45 (23.8) | 162 (35.0) | 73 (21.5) | 280 (28.3) |
| Prechemotherapy nausea ^a | | | | |
| 0 | 157 (83.1) | 364 (78.6) | 270 (79.6) | 791 (79.8) |
| 1–4 | 17 (9.0) | 46 (9.9) | 31 (9.1) | 94 (9.5) |
| 5+ | 14 (7.4) | 37 (8.0) | 29 (8.6) | 80 (8.1) |
| Expectation of nausea ^a | | | | |
| <5 | 79 (41.8) | 69 (14.9) | 113 (33.3) | 261 (26.3) |
| 5–24 | 34 (18.0) | 84 (18.1) | 59 (17.4) | 177 (17.9) |
| 25–49 | 29 (15.3) | 123 (26.6) | 67 (19.8) | 219 (22.1) |
| ≥50 | 41 (21.7) | 167 (36.1) | 77 (22.7) | 285 (28.8) |

HEC = highly emetogenic chemotherapy; AC = anthracyclines plus cyclophosphamide; MEC = moderately emetogenic chemotherapy.
^aObservations with missing values are not included in the analysis.

(Molassiotis et al., 2014)

予期嘔吐の分布 (Table 1)

化学療法前の嘔気 (≥ 5 mm) : 8.3–13.8%

明らかな嘔気 (≥ 25 mm) : 2.0–4.8%

ほとんどが中程度。化学療法のコース数が増すにしたがって、嘔気の発症率も程度も上がる。明らかな嘔気は3回目のコースで2倍に。

CINVはANよりも発症率は高く、その発症率は3つのコースを通して一定。

予期嘔吐がCINVに与える影響 (Table 2)

ANは優位にCINVの進行に影響を与える。特におう吐よりも嘔気に、1コース目よりも2, 3コース目において影響を及ぼす。

VASが1 mm上がることで、急性嘔気がそれぞれのコースで、3%、12%、13%と上昇する。

ANのリスク要因 (Table 3)

1コース目では、がんの転移と化学療法前の不安の高さが嘔気の予測因子として示された。

2, 3コース目では、がんの転移との関連は消えて、前回のコースでのANと化学療法前の

不安の高さが予測要因として示された。つまり、前回のコースで CINV を経験した患者は、CINV を経験していない患者と比べて、3.7 倍（2 コース目）または 3.3 倍（3 コース目）次のコースで AN を感じやすい。明らかな AN があるときはさらに可能性も高くなる。化学療法前の不安の高さと AN との関連は、コース数が増すにつれて、関連性が高まる。以上から、AN と化学療法前の不安の高さはコース数が増すにつれて高まっていくという仮説を支持する結果となった。

CINV のリスク要因 (Table 4)

AN は急性、遅発性嘔気およびおう吐に影響を及ぼす。CINV に関連するリスク要因は、女性のアントラサイクリン-シクロホスファミド化学療法の使用、嘔気・嘔吐の経験、若年、化学療法前の不安の高さ、CINV への期待度、AN の有無であり、コースや症状の強さによって少し変動する。しかし、最も影響を及ぼす予測要因は、前回のコースでの CINV の経験であった。

考 察

この研究は、複数施設にて予期嘔吐を測定した大規模な前向き研究である。主な知見は、予期嘔気は 8 - 14 % の患者において生じ、化学療法のコースを繰り返すにつれて発症率は高まる。予期嘔気の強さは軽度であった。一定の予測要因は、化学療法前の不安であり、前回のコースで化学療法の副作用による嘔気（CINV）が生じた経験が次のコースでの予測要因になる。

先行研究と比べて予期嘔吐の発症率は低い。先行研究は少なくとも 10-20 年前のものが多いことや、VAS の基準が多少異なる点などが先行研究との違いの理由に挙げられる。また他にも、過去十数年でより有用な制吐剤がつかわれるようになったことや患者が教育や支援をより受けられるようになったことが挙げられる。症状に関する教育をさらに改善し、化学療法について国民がよく理解すれば、さらに予期嘔吐の発症率を軽減することができる。

予期嘔吐が CINV に与える影響は顕著である。予期嘔吐の経験がわずかにふけるだけで、CINV を発症する可能性も優位に上がる。この知見は新しく、予期嘔吐を防げば CINV を軽減することができるかと提案できる。また、1 回目のコースでの主な予測要因は不安であり、コースを重ねるごとに予期不安が高まるという知見を加えると、予期不安は古典的条件付けによって生じるという見解を支持する結果となった。予期嘔吐の予測要因は様々にあり、予期嘔吐の実態をつかむのは難しい。予期嘔吐は予防が困難な症状であるため、CINV に対応するために力を注いだほうがいい。実際に、専門家は予期嘔吐に対応するための最善策は前回のコースでの CINV に対応することだと提案している。残念ながら、多くの医療者はガイドラインが推奨する予防的制吐剤を使用しておらず、CINV を経験するリスクが高い。さらに、予期嘔吐は化学療法前の不安と強い関連があるため、

心理療法（行動療法）やベンゾジアゼピンの使用が国際臨床ガイドラインで推奨されている。

予期嘔吐はCINVの予測要因であり、複雑な関係を持っている。CINVをコントロールされずにいると、予期嘔吐は次のコースで悪化し、予期嘔吐が悪化すると次のCINVのリスクが高まる。そのため、ANはCINVのリスク評価の上で考慮すべきであり、制吐剤を起用すべきである。最初のコースでCINVがコントロールされないと、2コース目でのCINVは6.5倍、3コース目では14倍でCINVの可能性が増加する。現在では、化学療法の催吐性によってCINVの予防が行われ、CINVを発症させる個人特性は無視されている。CINVを発症する様々なリスク要因を考慮して、リスクが高い人には効用が強い予防薬を処方するのがより効果的なアプローチである。実際に、予期嘔吐の患者を除外した対象者で、大規模な無作為試験を実施し、制吐剤で嘔気・嘔吐が継続しているものに対してデキサメタゾンやオランザピンを追加するレジメンは主治医が選択した制吐剤よりも効果があることがわかった。このような方法は、CINVに対応するためのプロトコールの一環として予期嘔吐に対応することができ、ベンゾジアゼピンや行動療法も予期的症状のコントロールのためにプロトコールに追加することもできる。現在、医療者が予期的症状を評価し、予防をしているのかは明らかになっていないが、このプロトコールを標準化することで患者にとって利益になるかもしれない。

検出力は十分に高くなるように分析は行っているが、一部の結果は偶然であるかもしれないし、結果の解釈はよく検討しなくてはならないかもしれない。予期嘔吐のコントロールはとてもやりがいがあるが難しく、少数で質の低いエビデンスに頼っている。本研究がしめすように、予期嘔吐は複雑に発症する可能性のある症状であり、今後の研究においては症状緩和のための効果的な介入を検証できるよう方向づけていく必要がある。私たちも、不安と嘔気に関連をより確実に検証し、特に化学療法が実施される前のいつに発症するかを明らかにする必要がある。不安は予期嘔吐の主な予測要因であり、心理療法が不安を減少させ、現在の臨床のガイドラインでの予防方法となっている。予期嘔吐が患者のQOLに与える影響については今後の研究のもう一つの領域であるが、予期嘔吐とCINVを区別してQOLへの影響を図るのは困難であろう。

関連文献

Molassiotis, Aapro, Dicato et al. (2014). Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study