
第3章 支持・緩和医療

2. CINV

Q1

化学療法を受ける高齢がん患者に対する制吐療法ではどのようなことに配慮すべきか？

A1

“併存疾患への直接的な影響”と“併存疾患に対する常用薬との薬物相互作用”の双方へ配慮する。

【解説】

高齢者は、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症、脳卒中など様々な併存疾患を合併していることが多い。加齢とともに併存疾患数が増え、前期高齢者の60～70%、後期高齢者の約75%は何らかの併存疾患を合併している¹⁾。併存疾患の治療に対する常用薬も多く、65歳以上の高齢者の78%が常用薬を服用しており、そのうち67%が2剤以上、39%が5剤以上服用しているという報告もある²⁾。したがって、化学療法を受ける高齢がん患者に対する制吐療法では、併存疾患への直接的な影響と、併存疾患に対する常用薬との薬物相互作用の両方への配慮が必要である。制吐剤を高齢がん患者に使用する時の注意点を、制吐剤別にまとめる。

1. セロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗薬

第1世代の5-HT₃受容体拮抗薬は、心電図でQTc間隔を延長させる副作用があり、不整脈のリスクを20%増加させる³⁾。投与開始から1～2時間後に発現し、24時間以内に元に戻る。臨床的には問題ないことがほとんどであるが、稀にtorsade to pointesのような潜在的に致命的な不整脈が発症することがあるため、心不全、徐脈性不整脈、房室ブロック、低カリウム血症、低マグネシウム血症、QTc間隔を延長させる薬剤の服用のリスクを持つ患者では心電図モニタリングが推奨される⁴⁾。心電図異常の発生は用量依存性であるため、また、5-HT₃受容体拮抗薬の増量や複数回投与は制吐効果を改善しないので、5-HT₃受容体拮抗薬は推奨用量の単回投与が推奨される。なお、第2世代の5-HT₃受容体拮抗薬(パロノセトロン)では心電図異常は報告されていない。

5-HT₃受容体拮抗薬により便秘が約10%に発症するが、高齢者では消化管機能低下による便秘のリスクがあるので、緩下剤の投与を検討する⁵⁾。

2. ニューロキニン1 (NK-1) 受容体拮抗薬

アプレピタントには、軽度から中等度の CYP3A4 阻害・誘導作用と CYP2C9 の誘導作用がある。したがって、薬物代謝に CYP3A4、CYP2C9 が関与する薬剤を服用している患者では、薬物相互作用に注意する。アプレピタントとの併用により作用が増強する薬剤としてジルチアゼム、減弱する薬剤としてワルファリン、フェニトイン、カルバマゼピン、パロキセチンがある。

アプレピタントはワルファリンの作用を減弱させ、PT-INR が 10~20%低下するので、ワルファリン使用患者にアプレピタントを使用する場合には PT-INR のモニタリング、ワルファリンの用量調整を行う⁶⁾。フェニトイン、カルバマゼピンの作用が減弱するとてんかん発作が誘発されるので、血中濃度のモニタリングを行う。

3. コルチコステロイド

高齢者に対してコルチコステロイドを使用する時には、血糖値上昇、消化管潰瘍、骨塩量低下、不眠に注意をする。

糖尿病は高齢者の 10~15%に存在し、コルチコステロイドは高血糖や自律神経障害による便秘のリスクを増加させる⁵⁾。高血糖は、脱水、非ケトン性高浸透圧性昏睡、易感染性、骨塩量低下のリスクになるので、急を要する場合はスライディングスケールによる血糖コントロールを行う。糖尿病がない高齢者においても、化学療法の治療期間が長い場合にはステロイド糖尿病の発症に注意する。

高齢者はせん妄発症のリスクが高いため、そのリスクである不眠を防ぐ配慮をする。コルチコステロイドは不眠の原因になるので、午前中、なるべく朝食後に投与する。

制吐療法としてのコルチコステロイド投与は短期間であるが、治療期間が 4 ヶ月位の間欠的な化学療法でも約 75%の患者で骨塩量が有意に低下する⁷⁾。したがって、骨粗鬆症のある高齢者では、骨塩量の評価や定期的なモニタリングが推奨される。

高齢者は鎮痛薬が必要な整形外科疾患を併存していることが多く、NSAIDs を服用していることが多いため、コルチコステロイド併用による消化管潰瘍の予防に配慮が必要である。

標準制吐療法により前化学療法で全く悪心・嘔吐が発症しなかった例では、遅発期 CINV 予防としてのコルチコステロイドの減量や中止を考慮する。

4. ドーパミン受容体拮抗薬

錐体外路症状に注意が必要である。特に、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン系、抗コリン薬を使用している患者では発症頻度が高い。また、メトクロプラミドやプロクロルペラジンは、てんかん患者のけいれんのリスクを増加させる⁵⁾。

5. オランザピン

オランザピンは非定型抗精神病薬であるが、化学療法誘発性悪心・嘔吐への有効性が示され、日本では2017年に抗がん薬による悪心に対して保険適用になった。NCCN、ASCO、MASCCの制吐療法ガイドラインでも高催吐リスク抗がん薬に対する予防薬として推奨されているが、代表的な副作用である傾眠について、高齢者への投与に対する注意喚起がされている。

薬物動態としては、65歳以上の高齢者では消失半減期が非高齢者より約50%延長すること、女性は男性よりもクリアランスが約30%低いことを理解し、投与量を個々に検討する。オランザピンを制吐薬として高齢者（特に75歳以上）に使用した場合の安全性は十分には確立されていないため、高齢者に投与する場合には十分な観察と、傾眠やふらつきによる転倒に注意しなければならない。

文献

- 1) 東尚弘. 高齢者におけるがんの疫学とがん薬物療法の現状に関する基礎データ. *Geriatr Med.* 2016;54:1219-1224
- 2) Jorgensen T, et al. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1004-1009
- 3) Aapro M, Johnson J. Chemotherapy-induced emesis in elderly cancer patients: the role of 5-HT₃-receptor antagonists in the first 24hours. *Gerontology.* 2005;51:287-296
- 4) Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1276-1286
- 5) Jakobsen JN, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71:214-221
- 6) Depré M, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:341-346
- 7) Nakamura M, et al. A Prospective Observational Study on Effect of Short-Term Periodic Steroid Premedication on Bone Metabolism in Gastrointestinal Cancer (ESPRESSO-01). *Oncologist.* 2017;22:592-600

Q2 高齢者は、非高齢者と比べて、化学療法誘発悪心・嘔吐のリスクは高いか？

A2

65歳以上の高齢者は、65歳未満の非高齢者よりも化学療法誘発悪心・嘔吐のリスクは低い。

【 解説 】

化学療法誘発性悪心・嘔吐の主な患者関連リスク因子は、年齢、性別、飲酒習慣、妊娠悪阻の経験、乗り物酔いの経験、不安である。

年齢については、高齢であることは化学療法誘発悪心・嘔吐のリスクが低く^{1) 2) 3)}、特に65歳以上（固形がんにおける定義上の高齢者）は、化学療法誘発性悪心・嘔吐のリスクが低い^{1) 4)}。

日本全国で行われた化学療法誘発悪心・嘔吐の前向き観察研究の多変量解析では、高齢者は若年者と比べ、急性期の悪心、急性期の嘔吐、遅発期の悪心において有意にオッズ比が小さかった³⁾。また、そのリスク因子を検証した研究の多変量解析では、年齢の上昇とともにオッズが低下することが示されている⁵⁾。

しかし、高齢者では抗がん薬の用量が減量されることが多く、このことが催吐性リスクが低く評価される一因になっている可能性も指摘されている⁶⁾。したがって、高齢者の化学療法に対する制吐療法において、悪心・嘔吐のリスクが低いからといって制吐対策の治療強度を弱めて良いということにはならない。特に初回化学療法においてはガイドラインで推奨されている標準制吐療法を遵守し、患者観察を怠らない配慮が必要である。

文献

- 1) Tonato M, et al. Methodology of antiemetic trials: a review. *Ann Oncol.* 1991;2:107-114
- 2) Sekine I, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting : index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013;104:711-717
- 3) Tamura K, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015;20:855-865
- 4) Hesketh PJ, et al. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:1171-1177

- 5) Molassiotis A, et al. Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting. Support Care Cancer. 2013;21:2759-2767
- 6) Jakobsen JN, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;71:214-221