

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2013.6) 第23巻 第1号:23-28.

癌化学療法時の悪心嘔吐に対してaprepitantの併用が有効であった悪性リンパ腫の2例

佐藤 一也、稲村 純季、進藤 基博、山本 昌代

癌化学療法時の悪心嘔吐に対して *aprepitant* の併用が有効であった悪性リンパ腫の2例

佐藤 一也¹⁾ 稲村 純季²⁾ 進藤 基博²⁾ 山本 昌代¹⁾

要 旨

症例1は50歳代、女性。腹部腫瘤で発症した濾胞性リンパ腫、臨床病期 (CS) IIIA。R-CHOP 療法を選択。化学療法による悪心・嘔吐 (CINV) 予防として5-HT3 受容体拮抗薬の *ramosetron* を CHOP 療法開始日に前投与。グレード (Gr) 2 の悪心と Gr 1 の嘔吐が出現。2 コース目からは NK1 受容体拮抗薬の *aprepitant* を CHOP 療法開始日より併用し、以後 CINV は Gr 1 の悪心のみにとどまり、6 コースの R-CHOP 療法を完遂した。症例2は50歳代、男性。皮疹を契機に診断されたホジキンリンパ腫、CS IIIA。ABVd 療法を選択し、CINV 予防として *ramosetron* と *dexamethasone* を投与。皮疹のため投与した *prednisolone* の減量中の3コース目後半で Gr 2 の悪心が出現、*aprepitant* を併用し、以後は Gr 1 までの悪心に留まり、6 コースの ABVd 療法を完遂した。CHOP 療法や ABVd 療法では高度催吐性リスクの抗がん剤を含み CINV がしばしば問題となるが、*aprepitant* 併用により CINV を制御できた貴重な症例と考え報告する。

Key Words : 癌化学療法時の悪心嘔吐, *aprepitant*, 悪性リンパ腫

はじめに

癌化学療法時における悪心・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) は、患者にとって最も苦痛の大きい副作用とされ¹⁾²⁾、癌患者の QOL の維持や化学療法を継続する上で、制吐療法は最も重要な支持療法と考えられる。CINV は、延髄に存在する嘔吐中枢が刺激を受けることにより発現し、第4脳室に存在する chemoreceptor trigger zone を介する中枢性経路と、主に上部消化管に存在する 5HT3 (serotonin) 受容体を介する末梢性経路の二つの経路の関与が考えられている³⁾。特に中枢性経路において、延髄の最後野や孤束核には neurokinin-1 (NK-1) 受容体が多く存在し、抗がん剤投与により分泌亢進した substance P が NK1 受容体と結合し嘔吐を誘発し、また遅発性の CINV にも substance P の関与が高いとされる。よって

制吐療法の成功のカギとして、従来の 5HT3 受容体拮抗薬に加え、NK-1 受容体拮抗薬の併用が期待されている。

今回我々は、標準的な 5-HT3 受容体拮抗薬では制御できなかった CINV に対し、NK-1 受容体拮抗薬 *aprepitant* の併用が奏功した初発悪性リンパ腫2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1:50歳代、女性。2011年1月、人間ドックのエコーにて腹部腫瘤を指摘。当院消化器内科紹介され、CT検査にて大動脈を取り囲む巨大腫瘤あり。悪性リンパ腫を疑われ当科に紹介。発熱、体重減少、盗汗などの悪性リンパ腫のB症状は認めない。身体所見上、左鎖骨上に弾性・硬の直径20mm大のリンパ節を触知した。また腹部正中に圧痛のない直径10cm大の腫瘤を触知した。初診時血算・生化学検査に異常所見なし。悪性リンパ腫の腫瘍マーカーである可溶性 IL-2 受容体 (sIL2R) は高値 (1120U/ml) であった。骨髄検査

1) 旭川厚生病院 血液・腫瘍内科
〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

では、正形成骨髄で腫瘍細胞の浸潤は認めなかった。腹部造影CTでは、腹部正中から左側腹部まで及ぶ、造影効果に乏しい巨大な腫瘤を、またPET-CTでは左鎖骨上・縦隔および腹部腫瘤にFDGの異常集積像を認め、これらは悪性リンパ腫に矛盾しない所見であった。

当院耳鼻咽喉科で施行された左鎖骨上リンパ節生検の結果、Hematoxylin-Eosin(HE)染色の弱拡像(a)では、比較的小型の異型リンパ球が濾胞構造を形成して増殖し、免疫染色では、異常細胞はL26(CD20)およびCD10が陽性、CD3陰性であった。強拡大像ではcentroblastは散在性に見られる程度であり、濾胞性リンパ腫、グレード(Gr) 1-2と診断された。

臨床経過 (Figure 1)：上部・下部消化管検査でも明らかなリンパ腫細胞の浸潤所見はなく、臨床病期 IIIA と診断した。治療法は、進行期B細胞性リンパ腫の標準的治療法であるR-CHOP療法 (rituximab 375mg/m²: day 0, cyclophosphamide = CY 750 mg/m²: day 1, adriamycin = ADR 50 mg/m²: day 1, vincristine 2 mg: day 1, prednisolone = PSL 100mg: day1-5) を2011年2月より施行することとした。5-HT₃受容体拮抗薬としては、CHOP療法時のCINV予防として当科で通常用いているramosetronを、day1のCHOP療法の開始前に投与した。1コース目開始後Gr2までの悪心とGr1の嘔吐が出現した。Figure 2にCHOP療法後の

悪心・嘔吐の詳細な推移を示す。嘔吐はday2, 3に出現し、悪心はday 4までGr2, day 5までGr1のレベルで遷延した。このため2コース目からは、aprepitantを併用する事とした。投与方法は通常のCINVの予防に準じて、day 1治療の30分前に125mgを内服し、day 2, 3は80mgを朝食後に内服した。この結果、2コース目では嘔吐は消失、悪心もGr1にレベルダウンし、CHOP後4日以降は消失した。3コース目以降もaprepitantの予防投与の併用を継続し、Gr1までの悪心が出るのみにとどまった。なお本患者は、R-CHOP療法を減量することなく6コースまで完遂し、PET検査にてFDGの取り込みを認めず、完全寛解に至った。症例2：50歳代、男性。2006年頃から全身のかゆみを伴う皮疹を認めていたが原因不明であった。2012年9月当院皮膚科で皮膚生検し内臓悪性腫瘍に伴う中毒疹と診断、またPET-CTにて全身リンパ節腫脹を認めた。単径リンパ節生検では、HE染色の強拡大像で、核小体明瞭な大型2核のReed-Sternberg細胞や1核のHodgkin細胞が散在し、周囲にはリンパ球優位の細胞浸潤を認めた。これらの腫瘍細胞はCD30およびCD15陽性であり、lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (HL)の診断となった。同年10月当科に紹介となった。B症状は認めなかった。体幹を中心に発疹あり。両側の頸部・腋窩・単径に弾性・硬の直径30mmまでのリンパ節を多数触知した。初診時血算では好中球優

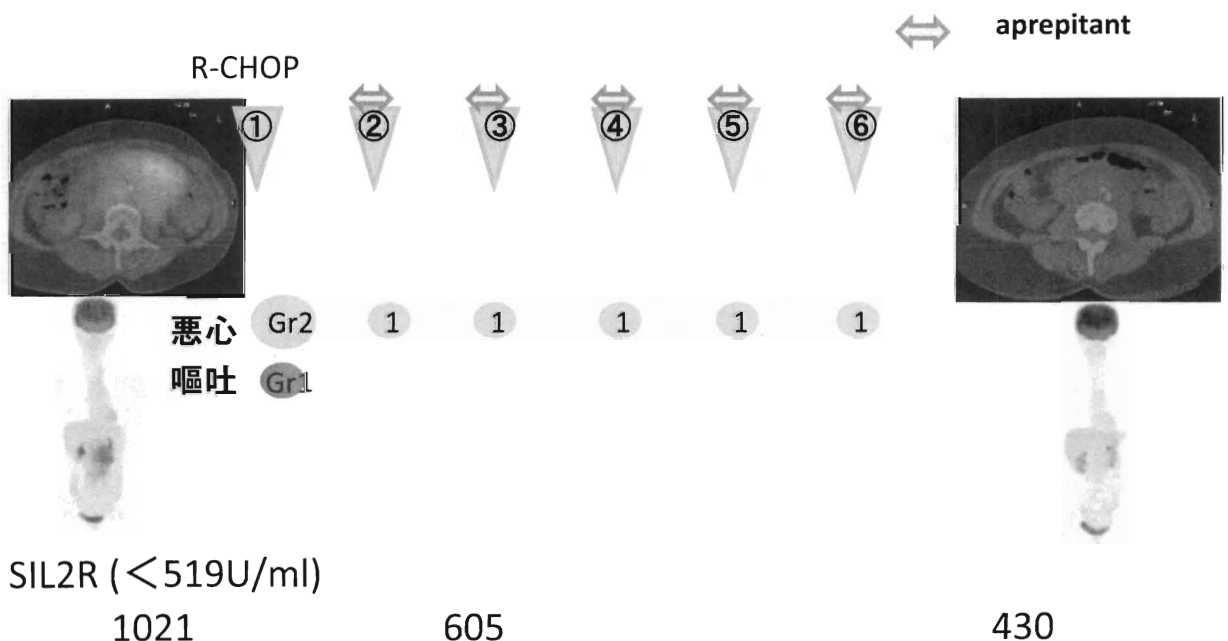


Figure 1 症例1の臨床経過

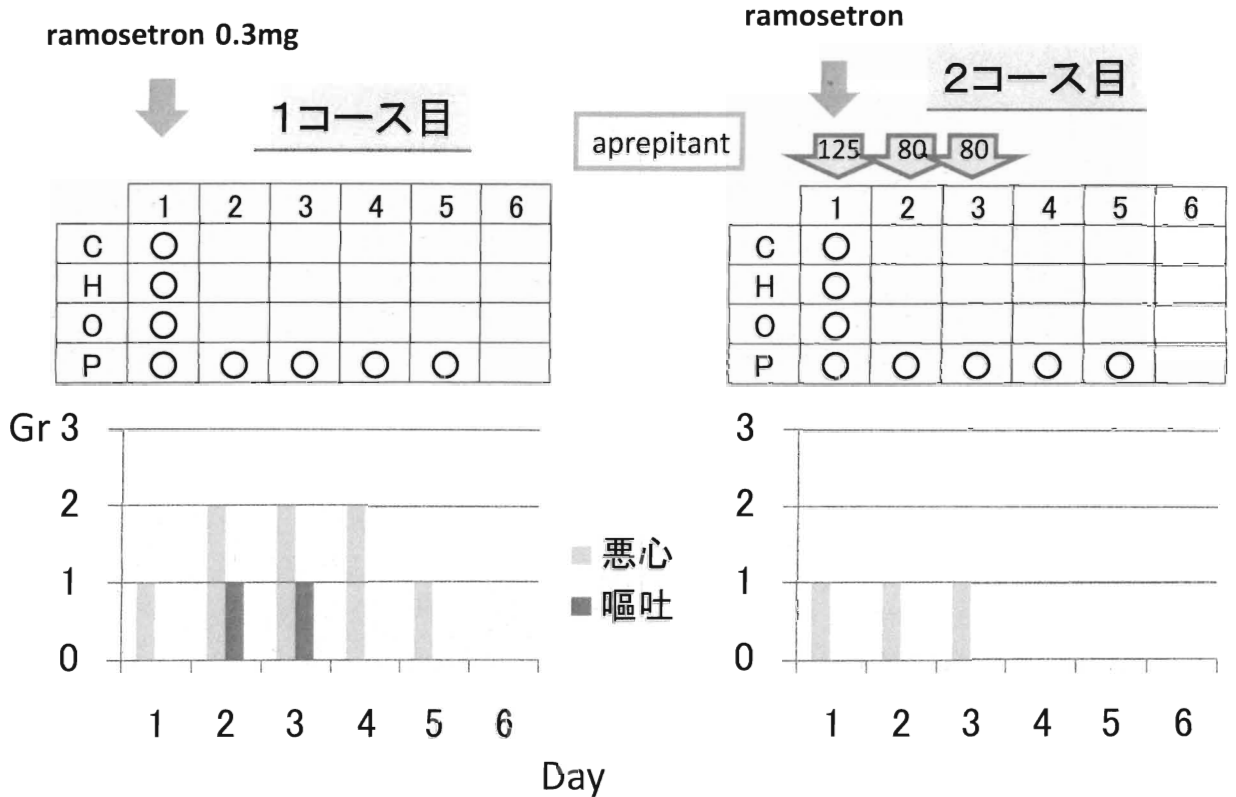


Figure 2 症例1における aprepitant 投与前後での悪心・嘔吐の変化

位の白血球増加 (15100/ μ l, 好中球84.2%) を認め
た。また LDH (687IU/l), CRP (1.61mg/dl) の高値と
sIL2R の高値 (2150U/ml) を認め, HL に矛盾しない
所見であった。骨髄は正形成骨髄で腫瘍細胞の浸潤は
認めなかった。FDG-PET 検査では両側頸部・腋窩・
単径リンパ節の他, 縦隔や腹腔・骨盤腔内リンパ節に
も FDG の取り込みを認めた。

臨床経過 (Figure 3) : PET-CT および骨髄検査より
CS IIIA と診断した。HL の標準的治療法である
ABVd 療法 (ADR 25mg/m²: day 1, 14, bleomycin 10
mg/m²: day 1, 14, vinblastin 6 mg/m²: day 1, 14,
dacarbazine = DTIC 200 mg/m²: day 1, 14) を 6 コース
の治療方針となり 2012 年 10 月より治療を開始した。な
お, 皮疹に対して PSL 10mg/day の先行投与がなされ,
皮疹の状況を見ながら減量する事とした。なお, ra-
mosetron 0.3mg と dexamethasone (Dex) 4mg の前投与
にて CINV を予防することとした。ABVd 療法の 3
コース目前半までは CINV の発現はなかったが, 皮疹
が改善し, PSL を 5mg まで減量した 3 コース目の後
半で Gr2 の悪心が出現した。このため ABVd 4 コース
目前半では aprepitant を併用することとした。apre-
pitant 投与前後での CINV の変化を Figure 4 に示す。

本例では嘔吐はなかったが, 標準的制吐療法では
Gr1-2 の悪心が day 7 まで遷延した。しかしながら
aprepitant の併用により Gr1 までの悪心を day 3 まで
にとどめることができた。その後の ABVd 療法では
CINV の出現はなく, 標準投与量のまま 6 コースを完
遂でき, HL は完全寛解に至った。

考 察

各種 5HT3 受容体拮抗薬の登場により, 近年 CINV
の制御率は大きく改善していたものの, 遅発性 CINV
に対する制御は必ずしも十分ではなかった⁴⁾。apre-
pitant は, substance P と NK1 受容体との結合を 選択的
に阻害することで制吐作用を発揮する内服の NK1 受
容体拮抗薬である⁵⁾。我が国では 2009 年 10 月より保険
承認が得られ使用可能となった。標準的制吐療法
(5HT3 受容体拮抗薬および Dex) に aprepitant を上乗
せした海外第 3 相臨床試験でも, 急性 CINV に加えて,
遅発性 CINV に対する有用性が認められている⁵⁾。こ
れらを受けて aprepitant は各種制吐療法ガイドラインで
も CINV の予防薬として追加され, 我が国の制吐薬適
正使用ガイドライン (日本癌治療学会編, 2010 年 5 月
第 1 版⁶⁾) においても, 高度および中等度催吐性リス

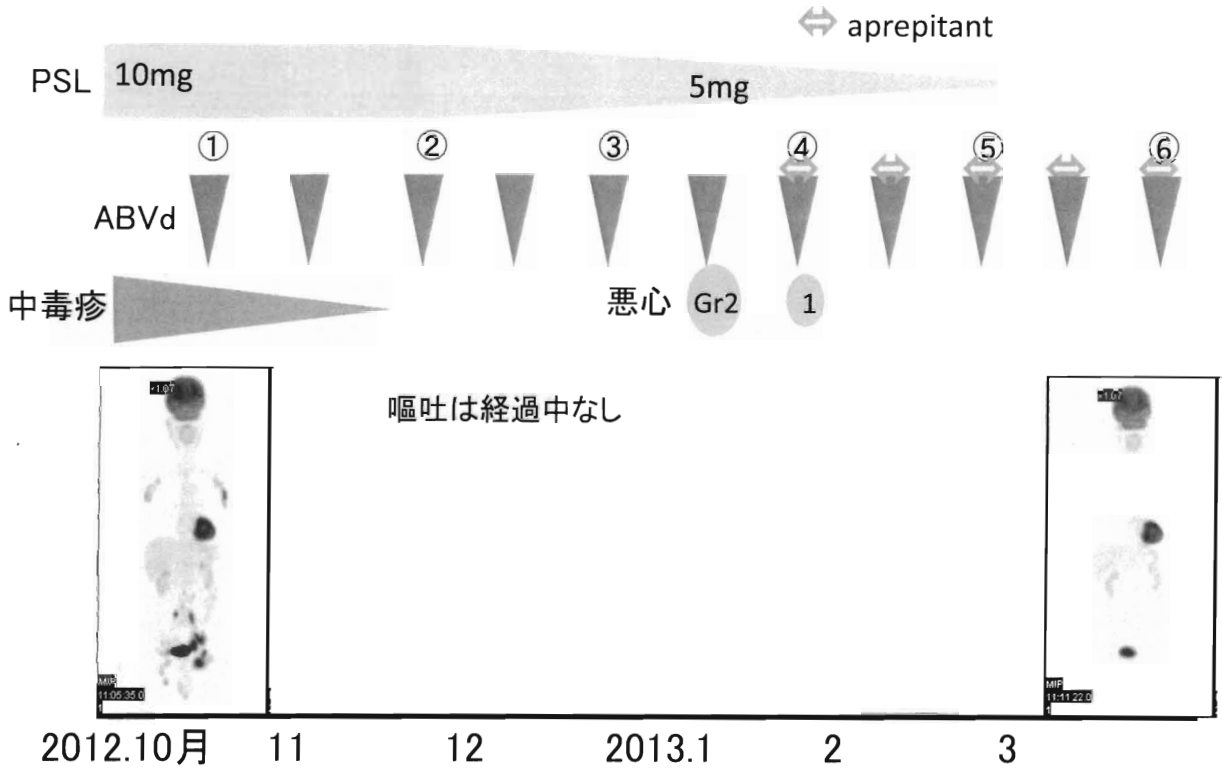


Figure 3 症例2の臨床経過

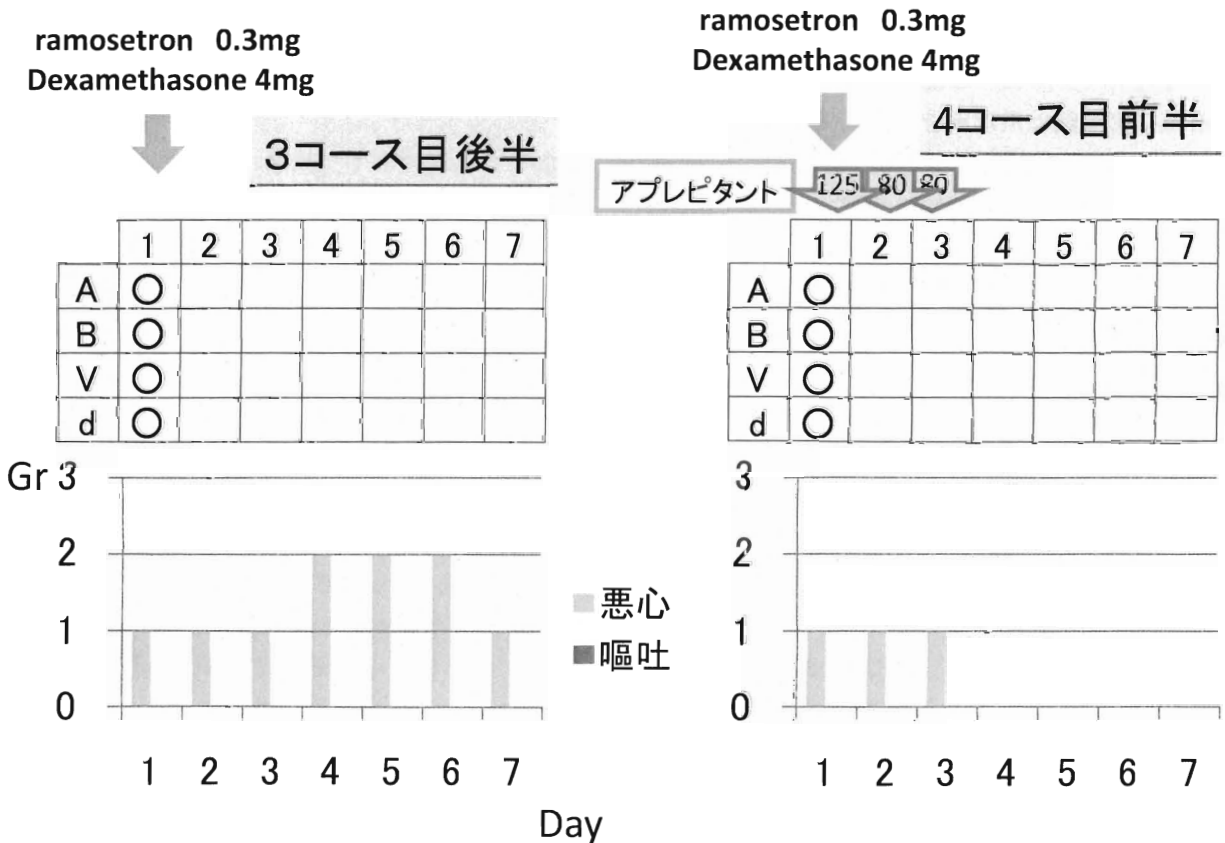


Figure 4 症例2におけるaprepitant投与前後での悪心・嘔吐の変化

クの抗がん剤に対する制吐療法の一剤としての使用が推奨されている。

悪性リンパ腫は、完治や比較的長期の寛解維持を期待できる疾患が多いため、*dose intensity* を保ったまま治療スケジュールを完遂する事が極めて重要である。非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫の標準的治療法である CHOP 療法および ABVd 療法においても、高度催吐性リスクの抗がん剤を含んでいるため、CINV しばしば問題となる。CHOP 療法の場合、高度催吐性リスク抗がん剤である ADR+CY を含んでいるが、治療法自体に制吐作用をもつ PSL の投与が5日間含まれているため、通常制吐としては 5HT3 受容体拮抗薬の予防投与に委ねられる。ABVd 療法に関しては、高度催吐性リスクの DTIC を含みステロイド剤投与が治療に組み込まれていないため、制吐対策としては、5HT3 受容体拮抗薬 + Dex の予防投与が行われるケースが多い。また実際の日常臨床では、CHOP、ABVd 療法ともに CINV に対して *metoclopramide* やその他の制吐補助薬で対処されているケースが多いと思われる。

CHOP 療法や ABVd 療法における CINV に対して、*aprepitant* を併用して有効性を確認した臨床試験を含めた多数例検討はほとんど報告がなく、ABVd 療法での有効性が示唆された会議録⁷⁾が報告されているに過ぎない。今回報告した2症例は、いずれも 5HT3 受容体拮抗薬にて制御困難であった嘔吐や遷延性の CINV に対して、*aprepitant* を併用することにより制御可能となり、また *dose intensity* を落とすことなく治療を完遂し CR を獲得できた。しかしながら、高・中度催吐性リスク抗がん剤における CINV に対してガイドラ

インでも *aprepitant* の併用を推奨している事もあり、実臨床の場では CHOP 療法や ABVd 療法による CINV に対して *aprepitant* が使用されているケースは少なくないと思われる。CHOP 療法や ABVd 療法における CINV に対しても、*aprepitant* の併用が有用であるか否かに関しては、前方視的な臨床試験の実施により明らかにされる必要がある。

文 献

- 1) 滝口裕一：制吐剤に関する ASCO ガイドライン(2006). 呼吸器科 12:364-370, 2007
- 2) 藤井博文：制吐剤のガイドライン. 腫瘍内科 2:412-417, 2008
- 3) 日本癌治療学会：がん薬物療法後の急性の悪心・嘔吐をどのように予防するか. 制吐薬適正使用ガイドライン2010年5月第1版, 金原出版, 東京, 25-26, 2010
- 4) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al: Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 100:2261-2268, 2004
- 5) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al: Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonist *aprepitant* for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21:4112-4119, 2003
- 6) 日本癌治療学会：がん薬物療法後の遅発性の悪心・嘔吐をどのように予防するか. 制吐薬適正使用ガイドライン2010年5月第1版, 金原出版, 東京, 29-30, 2010
- 7) 福島美千子, 富田章裕, 杉村歩美, ほか：悪性リンパ腫治療におけるアプレピタント(イメンド)導入の意義—R-CHOP および ABVD 療法における検討—. 日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム・抄録集 9:489, 2011

Successful Treatment with Aprepitant for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in 2 Patients with Malignant Lymphomas

Kazuya SATO¹⁾, Junki INAMURA²⁾, Motohiro SHINDO²⁾, Masayo YAMAMOTO¹⁾

Key Words : Chemotherapy induced nausea and vomiting, Aprepitant, Malignant lymphomas

1) Dept. of Hematology/Oncology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University

Case 1: A 50s-year-old, woman. Her follicular lymphoma was diagnosed from abdominal tumor with clinical stage (CS) IIIA. R-CHOP regimen was chosen for the primary chemotherapy and ramosetron was administered for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV). Grade (Gr) 2 nausea and Gr 1 vomiting was observed after first course. NK1-antagonist aprepitant was added after second course of CHOP. Afterward, the CINV was controlled under the only Gr 1 nausea and 6 courses of R-CHOP were accomplished. Case 2: A 50s-year-old, man. His Hodgkin's lymphoma was diagnosed from skin rash with CS IIIA. ABVd

regimen was chosen and ramosetron and dexamethasone were administered for prevention of CINV. Appearance of Gr 2 nausea in the first half of the third course of ABVd was synchronized with tapering of the prednisolone for skin rash, therefore aprepitant was added after the next half phase of ABVd. Afterward, the CINV was controlled under the Gr 1 nausea and 6 courses of ABVd were accomplished. CINV often becomes a problem in CHOP or ABVd regimen, which includes high emetic risk anti-cancer agents. Here we report 2 cases of malignant lymphoma that addition of aprepitant was effective for the CINV by CHOP or ABVd.