

Column 頭頸部がんと HPV

中咽頭がんは世界的に増加しているが、その原因はヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染であることが明らかになってきた。HPV は主に性行為で感染すると考えられ、性行動の変化や活発化が増加の原因と推測されている。感染のリスクとしては、性的パートナーの数が多きことや、オーラルセックスが指摘されている。HPV には発がん性の高い高リスク型と、良性の尖圭コンジローマの原因になる低リスク型があり、中咽頭がんでは高リスク型の HPV 16 型の感染が大半を占める。本邦における HPV 多施設共同研究の結果でも中咽頭がんの 50% が HPV 陽性で、そのうち約 90% が HPV 16 型と報告されている¹⁾。HPV 陽性中咽頭がんの特徴は、酒・タバコの影響は少なく、亜部位として中咽頭側壁(扁桃)がほとんどで、病理組織像は角化傾向が弱く (basaloid; 類基底様)、若年の男性に多いとされている。HPV 陽性中咽頭がんは従来酒・タバコによって発症するがんとはまったく別のがんと考えたほうがよい。HPV 陽性中咽頭がんと HPV 陰性中咽頭がんの臨床的な大きな違いは、HPV 陽性がんは放射線療法、化学療法、手術など治療方法にかかわらず予後が良好なことである。HPV 陽性中咽頭がんであれば進行がんであったとしても、臓器を温存し化学放射線療法で根治できる可能性が上がる。HPV は中咽頭がんの治療選択において重要な指標になると考えられている。HPV 感染の検査方法には子宮頸がん検診で用いられている患部を擦過するハイブリッドキャプチャー[®]法と生検による HPV 型判定検査があるが、中咽頭がんでの保険適応はない。そこで簡便な方法として、病理検査において HPV の感染を間接的に反映する p16 免疫染色が代替マーカーとして利用さ

れている。HPV 感染の予防には HPV ワクチンが有用とされ、子宮頸がん予防を目的として感染前の若い女性に対して世界で広く接種が行われている。中咽頭がんに対しても HPV ワクチンは有用と考えられ、男性に対して接種を奨励する国もある。

文 献

- 1) 藤井正人. わが国における中咽頭癌 HPV 感染の現状—多施設共同研究から—。頭頸部癌。2012; 38: 390-3.

〈家根旦有〉

3 骨転移に対する治療法

1 ゾレドロン酸による骨転移の治療

1 投与スケジュール(★★★)

	Day 1	Day 22-29
ゾレドロン酸 4mg (ゾメタ®)	↓	↓

3~4 週毎繰り返し

2 投与例

- 生理食塩水または 5% グルコース 100mL + ゾメタ® 4mg
15 分

3 適応条件

- 溶骨性骨病変(骨 X-P または CT, MRI にて)のある症例.
- 血中クレアチニン 3mg/dL 以下.

4 慎重投与

- 血中クレアチニンが 3mg/dL より高い症例.
- 全身状態が重篤な症例.

5 禁忌

- 観血的歯科処置(抜歯など)の直後あるいは予定している症例.

6 主な副作用

- 大規模第Ⅲ相試験(乳がん骨転移患者)にて偽薬より有意に多い有害事象は発熱, 倦怠感, 腹痛であった. 特に第 1 回目の

点滴時に acute phase response (発熱, 倦怠感, 一時的な骨痛の悪化)が1~5%に報告されている. 腎機能の悪化(1~5%), 低 Ca 血症(有症状は1%以下)が問題になる.

- 長期使用患者で, 特に歯科処置を行った患者で顎骨壊死の合併が問題になっている.

7 注意点

投与開始前に歯科受診し観血的歯科処置の必要性をチェックしておくことが推奨される.

8 治療成績

ビスホスホネートは骨転移による疼痛に対する緩和的治療として有効であり, また単独治療でも放射線学的な効果が認められている. 現在最も活性の高いゾレドロン酸 4mg 静注投与3~4週毎は, 乳がん骨転移¹⁾, 典型的な造骨性骨転移である前立腺がんの骨転移²⁾, さらに肺がん, その他の固形がん骨転移³⁾においても骨合併症を減少させた. 生存期間の改善については明らかなエビデンスはない.

頭頸部がんの骨転移に対するゾレドロン酸のエビデンスはほとんどない. 上記の固形がん骨転移に関する試験で, 頭頸部がんが10例, 甲状腺がんが6例含まれていたが³⁾, サブグループ分析ができる症例数ではない. 上咽頭がん骨転移⁴⁾, 甲状腺がん骨転移⁵⁾に関するゾレドロン酸使用例と未使用例とを比較した後向き分析では, ゾレドロン酸を使用した方がSRE(骨関連事象)が少ないという報告はある.

文献

- 1) Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin

- Oncol. 2005; 23: 3314-21.
- 2) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 879-82.
 - 3) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3150-7.
 - 4) Jin Y, An X, Cai YC, et al. Zoledronic acid combined with chemotherapy bring survival benefits to patients with bone metastases from nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137: 1545-51.
 - 5) Orita Y, Sugitani I, Toda K, et al. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011; 21: 31-5.

〈高橋俊二〉

2 デノスマブによる骨転移の治療

1 投与スケジュール(★★★)

	Day 1	Day 29
デノスマブ 120mg 皮下注 (ランマーク®)	↓	↓

4週毎繰り返す

2 投与方法

- デノスマブ(ランマーク®) 120mg シリンジ皮下注

3 適応条件

- 溶骨性骨病変(骨 X-P または CT, MRI にて)のある症例。

4 慎重投与

- 血中 Ca が低い症例。
- クレアチニンが 3mg/dL より高い症例。
- 全身状態が重篤な症例。

5 禁忌

- 観血的歯科処置(抜歯など)の直後あるいは予定している症例。

6 主な副作用

- 大規模第Ⅲ相試験にてゾレドロン酸より有意に多い有害事象は低 Ca 血症であった。本邦で承認後 2012 年 4~7 月で約 3100 例に使用され、45 例の低 Ca 血症の報告(重篤 14 例, 内乳がん 1 例)が行われ、死亡例も報告された。発現までの期間は 5 日~2 週間がほとんどであった。腎機能低下例での発症が多く、注意が必要である。また、第Ⅲ相試験でも Ca 製剤やビタミン D 製剤の投与により Grade 3 以上の低 Ca 血

症が減少しており(8.7%→2.3%)，カルシウム・ビタミンD製剤の併用が推奨される。

- ゾレドロン酸と同様に顎骨壊死のリスクがあり，ゾレドロン酸との比較において1年目で0.8%，2年目で1.8%が報告されている¹⁾。

7 注意点

投与開始前に歯科受診し観血的歯科処置の必要性をチェックしておくことが推奨される。

8 治療成績

進行乳がん骨転移患者²⁾，ホルモン療法抵抗性前立腺がん骨転移患者³⁾，乳がん・前立腺がん以外の固形がん骨転移患者および骨髄腫患者⁴⁾に対するデノスマブとゾレドロン酸を直接比較したランダム化二重盲検第Ⅲ相比較試験の成績が報告された。デノスマブ群(120mg 皮下注，4週毎)とゾレドロン酸群(4mg 静注，4週毎)に1:1で無作為に割付け，初回のSRE(病的骨折，骨に対する放射線治療，骨に対する外科的手術，脊髄圧迫)発現までの期間を主要評価項目として評価した。なお，乳がん骨転移では136名の日本人患者が解析対象として含まれている。3つの試験のcombined analysisでは追跡期間約34カ月において，デノスマブ群はゾレドロン酸群に比べ，SREの初回発現リスクを有意に17%低下させ($p < 0.001$)，初回および初回以降のSRE発現リスクについても有意に18%低下させた($p < 0.001$)。個々のSREでは，イベントの多い病的骨折(HR 0.86)，骨への照射(HR 0.77)では有意にデノスマブが低下させた。全生存期間(HR 0.99; $p = 0.71$)と病勢進行(HR 1.02; $p = 0.63$)については変わらなかった。

頭頸部がんの骨転移に対するデノスマブのエビデンスはほとんどない。

文献

- 1) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1341-7.
- 2) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5132-9.
- 3) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377: 813-22.
- 4) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1125-32.

〈高橋俊二〉

Column 頭頸部がんと Translational Research

頭頸部がんの translational research (TR) は一部施設を除いては、他がんに比べ十分とはいえない。ここでは頭頸部がんでの TR を進めるにあたり必要な検体保存について述べる。

最初に必要なのは検体の提供者への十分な説明と同意の取得である。本来は研究計画を各施設の治験審査委員会に提出，了承を得た上での検体取得・保存が望ましい。しかし予後や治療効果といったデータを得るためには採取後数年の経過が必要となることや，新たな革新的分子生物学的解析手法への応用も可能となるよう，将来的にも研究使用に有効な同意書や研究計画書を作成する必要がある。

ほとんどの施設では頭頸部がん検体はホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) で保存されている。FFPE から DNA や RNA，蛋白質を抽出する技術も進歩し，HPV のタイプ

ングや micro RNA 解析では FFPE でも可能という報告もある。しかし実際に使用した経験からは、凍結検体から抽出したものと大きな結果の乖離を示す例もあり、FFPE 検体の使用は多くの場合、免疫染色などに限定される。手術、生検などの標本では採取直後に壊死部やマージンスタディに関連する部位を避けて、がん部位、非がん部位をそれぞれ採取し、ろ紙で血液や水分を除去した後凍結組織切片作製用包埋剤(OCT コンパウンド)に包埋もしくはそのまま液体窒素にて急速凍結させ保存するのがよい。可能であれば組織を一部薄切し、標的組織を十分に含むことを確認したい。液体窒素では数年の保存が可能であるが、 -80°C ディープフリーザーでは数カ月しか DNA, RNA の質を維持できず、使用目的の決まっている検体についてはあまり間をおかずに DNA, RNA, 蛋白質の抽出をする。

TR に活かすためには匿名化した tissue bank のシステムを整え、様々な分野の研究室がオープンに使用できることが理想である。頭頸部がんを扱う臨床医は、診断や治療と同レベルの責任感をもって、TR を推し進めるべく病理部や研究室との連携を深めていく必要がある。

〈畠山博充〉

第 III 部

頭頸部がん化学療法の副反応対策と支持療法

治療の推奨度の説明

- ★★★：ランダム化比較試験やメタアナリシスに基づく世界的にもコンセンサスのある治療
- ★★：ランダム化比較試験の報告はないが、一定のエビデンスとコンセンサスのある治療
- ★：推奨できる明確なエビデンスはないが、一般臨床でのオプションとなる治療

1 副反応の対策

1 発熱性好中球減少 (febrile neutropenia: FN)

1 FN の定義と病態

- **定義:** 好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満, または $1000/\mu\text{L}$ 未満で 48 時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で, かつ腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上) の発熱を生じた場合を, FN と定義する¹⁾.
- **病態:** 免疫不全状態下の感染症であり, 迅速に, かつ適切に対応しなければ急速に重症化して死に至る危険性のあるオンコロジー・エマージェンシーである. 実際に, がん薬物療法による治療関連死の最大の要因となっている. 腫瘍自体, もしくは治療に伴う皮膚や粘膜バリアの破綻などを侵入門戸として, 消化管の細菌叢や皮膚の常在菌が血中に流れ込むと考えられている.

2 FN の診断とリスク分類

- **身体所見:** 感染巣の検索のため, 詳細な問診と全身の理学所見をとる. 特に, 頭頸部がん化学療法時においては, 口腔, 咽頭粘膜炎の状態把握は必須といえる. また, 中心静脈カテーテル (CVC), 皮下埋め込み型ポート, 経鼻胃管, 胃瘻などが留置されていることが多く, これらのデバイスに感染徴候がないかもチェックする.
- **検査:** 血算, 生化学検査に加え, 2セット以上の静脈血培養を採取する (CVC 留置時は CVC からの採取を含める). 感染徴候を示す身体部位があれば適宜培養, 画像検査などを追加する.

- **原因微生物**: 以前は緑膿菌, 大腸菌などのグラム陰性菌が優位であったが, 近年はコアグラゼ陰性ブドウ球菌, 黄色ブドウ球菌, レンサ球菌などグラム陽性菌の頻度が高い¹⁾. また, 特に頭頸部がんにおいては, 口腔・咽頭粘膜のカンジダ感染にも注意が必要である.
- **リスク分類**: 近年, がん薬物療法は広く外来で行われるようになり, 放射線治療の同時併用や病変局所の綿密なケアが必要となる頭頸部がん領域においても, その例外ではない. FN 患者の中で重症化するリスクが低い群を選別する目的で Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system (MASCC スコア) が広く知られており²⁾, American Society of Clinical Oncology (ASCO)³⁾, European Society for Medical Oncology (ESMO), 日本臨床腫瘍学会など各国のガイドラインに引用されている(表 6).

3 FN の治療指針

- **初期治療(経験的治療)(★★★)**: 既述のリスク分類を用いて トリアージを行い, 高リスクの場合は入院管理のもと抗菌薬の経静脈投与を行う. 抗菌薬はグラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含むβ-ラクタム薬から, 自施設の臨床分離菌の感受性(アンチバイオグラム)も参考にして選択する. 低リスクの場合は外来治療を開始するが, 改善しない場合は速やかに入院に切り替えるなど, 十分な患者教育と柔軟な対応が必要である. 初期治療(経験的治療)のアルゴリズムを図 1 に¹⁾, 具体的な処方例を表 7 に示す.
- **経験的治療開始後の再評価, 方針(★★★)**: 経験的治療を開始した 3~4 日後に再評価を行う. 経過が良好であれば, (経静脈薬で開始した場合は)経口の抗菌薬に変更することも検討し, 好中球減少から回復すれば抗菌薬投与を終了する. 発熱が持続する場合は, 画像検査などの再評価を行い, 真菌や

表 6 MASCC スコアとその他のリスク項目

MASCC スコア(リスクが“低い”と判断される項目)

項目	スコア
症状の程度	
・ 症状なし	5
・ 軽度の症状	5
・ 中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである,あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中の発熱	3
60 歳未満(16 歳未満には適用しない)	2
最高得点は 26 点	
21 点以上は重篤な感染症を発症する可能性が 5%以下であり, 低リスク群	

その他のリスク項目(リスクが“高い”と判断される項目)

ASCO, Infectious Diseases Society of America (IDSA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) などのガイドラインを参考に

- ・ 7 日以上持続する高度な好中球減少(100/ μ L 以下)
- ・ 高度の貧血, 血小板減少
- ・ 深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症の存在
- ・ カテーテル関連の感染
- ・ 明らかな感染巣を有する場合
- ・ がんがコントロールされていない
- ・ 重篤な粘膜炎
- ・ 妊婦, 看護が必要な患者
- ・ 骨折, 外傷を伴う患者
- ・ 緊急放射線照射が必要な患者

また, システムレビューにより以下の異常がある場合
(ASCO ガイドラインにより詳細な記載あり)

- ・ 不整脈, 心不全など心血管系の異常
- ・ 肺炎, 低酸素血症など呼吸器系の異常
- ・ 新たに出現した腹痛など消化管系の異常
- ・ 新たに出現した精神障害など中枢神経系の異常
- ・ 肝逸脱酵素上昇など肝胆道系の異常
- ・ CCr 低下など腎尿管系の異常

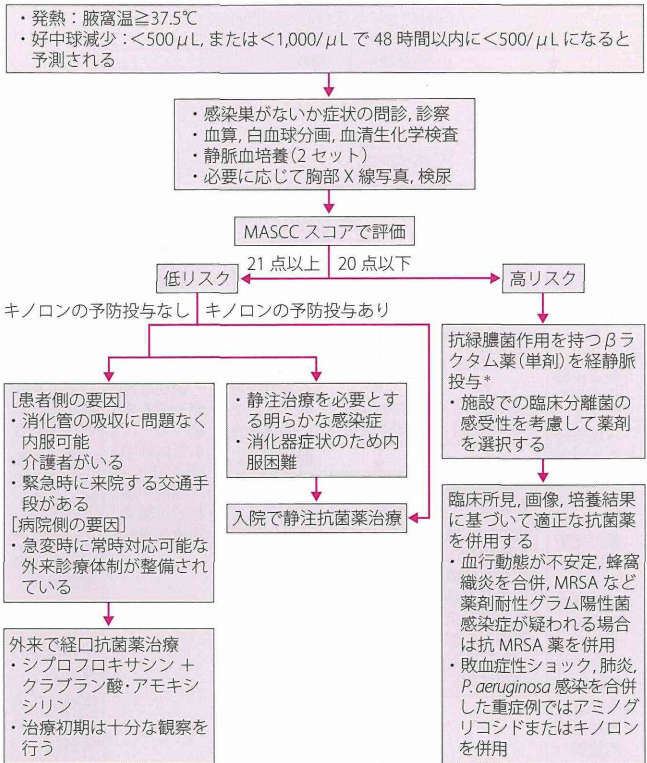


図1 FN患者に対する初期治療(経験的治療)

(日本臨床腫瘍学会，編．発熱性好中球減少(FN)診療ガイドライン．東京：南江堂；2012．p.ixより許諾を得て転載)

MRSA の関与が否定できない際は抗真菌薬や抗MRSA薬の追加を検討する。また，感染巣や原因菌が明らかになった場合は，それぞれに応じて抗菌薬の変更を行う。経験的治療開始後のアルゴリズムを図2¹⁾に示す。

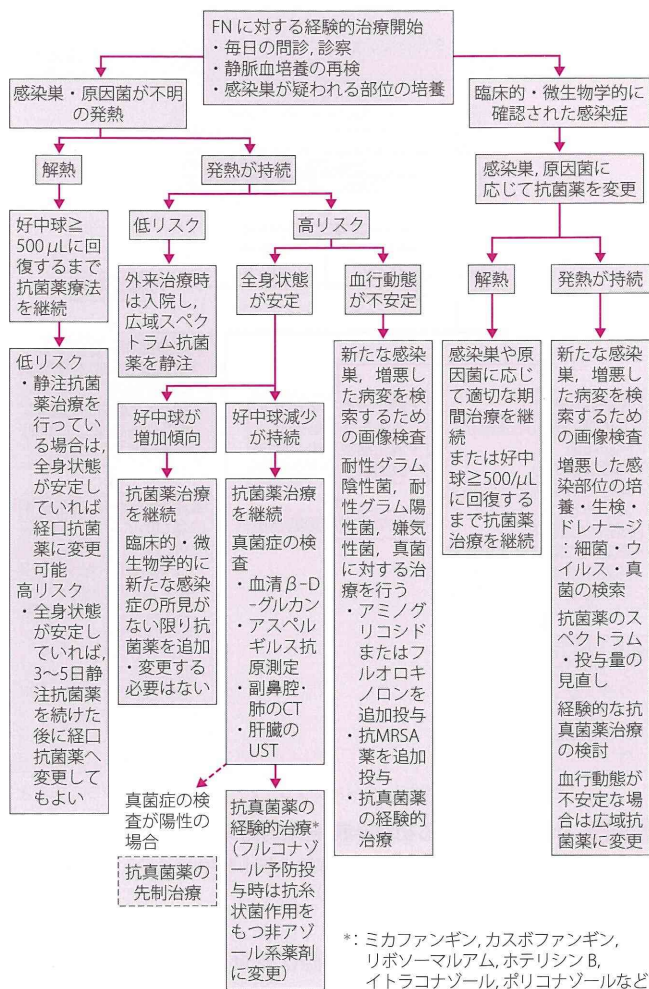


図 2 FN 患者に対する経験的治療開始 3~4 日後の再評価

(日本臨床腫瘍学会，編．発熱性好中球減少(FN)診療ガイドライン．東京：南江堂；2012．p.xより許諾を得て転載)

表7 抗菌薬処方例

経静脈薬剤(高リスクに対して)

セフェピム

例) マキシピーム® 2g+生理食塩液 100mL 8時間毎*

メロペネム

例) メロペン® 1g+生理食塩液 100mL 8時間毎

タゾバクタム・ピペラシリン

例) ソシン® 4.5g+生理食塩液 100mL 6時間毎

経口薬剤(低リスクに対して)

シプロフロキサシン+クラブラン酸・アモキシシリン

例) シプロキサ® 1200mg (200mg 6錠 分2)*+オーグメンチン®
1500mg (250mg 6錠 分3)

患者教育

例) 内服開始後 48 時間経過しても解熱しない場合や、発熱以外に何らかの症状が出現した場合は速やかに病院へ連絡し、来院する。

抗菌薬の予防投与

レボフロキサシン

例) クラビット® 500mg (500mg 1錠 分1)*

*本邦で承認されている用法・用量とは異なる

4 FNの予防

- 感染予防策(★): 手洗いもしくはアルコールによる手指消毒, 皮膚, 口腔ケアが推奨される。生花などの植物への接触や解体, 建設現場に近づくことは避けるべきとされている。食事に関しては, 清潔な生の果物や野菜を摂取しても感染による死亡率は変わらないとの報告がある。魚や卵の生食に関しては十分なエビデンスがない。
- 抗菌薬の予防投与(★★): 7日以上持続する高度な好中球減少($100/\mu\text{L}$ 以下)など, 重篤な骨髓抑制が予想されるケースではフルオロキノロンの予防投与(表7)を行うことで, 発熱, 死亡, 菌血症の頻度を減少させることが知られている。例えば, ドセタキセル, シスプラチン, 5-FU の3剤併用導入化学療法では, 臨床試験(TAX323, 324 試験)において抗菌薬

表 8 頭頸部がんにおける代表的レジメンと FN の頻度

レジメン	FN, 好中球減少の頻度	
緩和的 化学療法	CDDP+5-FU+セツキシマブ療法	5% (FN の頻度)
	CDDP+5-FU 療法	5% (FN の頻度)
	ドセタキセル療法	数% (FN の頻度)
	パクリタキセル療法	30.6% (Grade3 以上の好中球減少の頻度)
化学放射線療法	CDDP+RT 療法	4% ("infection" の頻度) 47% (Grade3 以上の血液毒性の頻度)
	CDDP+RT 療法	42% (Grade3 以上の白血球減少の頻度)
	CDDP+5-FU+RT 療法	31% (Grade3 以上の白血球減少の頻度)
	CDDP+RT 療法(上咽頭がん)	29% (Grade3 以上の白血球減少の頻度) 2.6% ("infection" の頻度)
導入化学療法	DOC+CDDP+5-FU	76.9% (Grade3 以上の白血球減少の頻度) 5.2% (FN の頻度)
	DOC+CDDP+5-FU	83% (Grade3 以上の白血球減少の頻度) 12% (FN の頻度)

の予防投与がルーチンで行われており、参考になる。

5 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤について(★★)

- 総論: G-CSF 製剤の使用に関しても ASCO (2006 年)⁴⁾, NCCN などからガイドラインが出されており, これらを参考に使用を検討する. 大切なのは, 行っている化学療法の目標(根治か緩和か)や, FN のリスクをきちんと把握した上で, G-CSF 製剤投与の目的(予防的投与か治療的投与か)を明確に理解し, 本当に必要な際に限り使用することである. 現在, 頭頸部がんに対し使用頻度の高いレジメンの FN の頻度を

備考

EXTREME 試験結果より

敗血症の頻度はセツキシマブ併用群でより多い

ドセタキセル 35mg/m² days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle ゲフィチニブ併用に関する第III相試験結果よりパクリタキセル 100 mg/m² days 1, 8, 15, 22, 29, and 36, followed by 2 weeks of rest of a 49-day cycle 国内第II相試験結果より

RTOG91-11 試験結果より

Intergroup Study (JCO 2003; 21: 92) 試験結果より

Intergroup 0099 試験結果より

TAX323 試験結果より

シプロフロキサシン予防内服あり

TAX324 試験結果より

シプロフロキサシン予防内服あり

表 8 にまとめる。また、有害事象の点から、抗がん剤投与中や投与直前、また放射線照射中の G-CSF 製剤の投与は避けるべきとされている。投与する際は 5 μg/kg/day (本邦で承認されている用法・用量とは異なる) を好中球が少なくとも 2000~3000 μL まで回復するまで継続する。

- 一次予防的投与: 初回化学療法施行後(24~72 時間後)、好中球が減少する前から投与する方法。FN の頻度が 20% 以上と推定されるレジメンで推奨される。頭頸部がんに一般的に行われる化学療法で 20% 以上のリスクが推定されるものはほとんどない。また、10~20% と推定されるレジメンにお

いて、65歳以上の高齢者、進行期のがん、抗菌薬の予防投与なし、FNの既往ありなど高リスクと考えられる症例では一次予防的投与を考慮してもよいとされる。

- **二次予防的投与:** 以前のサイクルで高度な好中球減少やFNを経験したため、次サイクル以降、好中球が減少する前に投与する方法。リンパ腫、胚細胞腫瘍など薬物療法で治癒可能な腫瘍以外では推奨されない。一般的にはG-CSF製剤投与よりも抗がん薬の減量やレジメンの再検討を行うべきである。
- **無熱の好中球減少に対する治療的投与:** 化学療法施行後、高度な好中球減少を確認してから投与する方法。入院期間や感染の頻度は変わらないとの報告があり、特別なリスクのない、無熱の好中球減少にG-CSF製剤をルーチンに投与すべきではない。
- **FNに対する治療的投与:** FN発症時においても特別なリスクのない場合は、G-CSF製剤のルーチンな投与は不要である。高リスク患者(高齢、合併症あり、臓器不全あり、敗血症)では投与を考慮してもよい。

文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会, 編. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2012.
- 2) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3038-51.
- 3) Flowers CR, Seidenfeld J, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 794-810.
- 4) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3187-205.

〈尾上琢磨, 松本光史〉

2 抗がん薬による嘔気・嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV)

1 CINVの種類

- 急性嘔吐 (acute emesis) :
 - ・ 抗がん薬の投与から 24 時間以内に生じる.
 - ・ 主にセロトニン, 5-HT₃ 受容体が関与.
- 遅発性嘔吐 (delayed emesis) :
 - ・ 抗がん薬の投与から 24~48 時間以降に発現.
 - ・ 2~5 日間程度持続する.
 - ・ 主にサブスタンス P, NK₁ 受容体が関与.
- 予期嘔吐 (anticipatory emesis) :
 - ・ 精神的な要因の影響.
 - ・ 前治療での嘔気・嘔吐の程度も影響する.

2 CINVのメカニズム

- 中枢性経路 (central pathway) : 第四脳室最後野に存在する chemoreceptor trigger zone (CTZ) には D₂ 受容体, 5-HT₃ 受容体, NK₁ 受容体などが存在. これらの受容体が抗がん薬によって刺激され, 延髄嘔吐中枢に伝わる.
- 末梢性経路 (peripheral pathway) : 抗がん薬により腸クロム親和性細胞が刺激され 5-HT₃ が分泌される. これが 5-HT₃ 受容体を介して腹部求心性迷走神経を刺激し延髄嘔吐中枢を刺激する.
- 上位中枢経路 : 前治療での嘔気・嘔吐体験などから生じる不安などの精神的要因により, 大脳皮質から延髄嘔吐中枢を刺激する.