

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09312

研究課題名(和文) 中等度催吐性リスク化学療法時各種メディエーターとCINVの発現に関する研究

研究課題名(英文) Study on the expression of various mediators and CINV during moderately emetogenic risk chemotherapy.

研究代表者

沖田 憲司 (Okita, Kenji)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：70517911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は研究期間中に臨床研究法が施行されたため、当初の計画での研究を実施するためには特定臨床研究としての申請が必要となったが申請は困難であったため、研究計画の変更を余儀なくされた。また、研究期間中にコロナ禍となり一時研究が中断したこと、当科で行っている化学療法のレジメンの変更などが重なり、血液データが得られたのは10名のみとなり、当初の目的を完遂することはできなかった。しかし、CINV調査の結果は個別治療に関する学会発表に用いられた。また、当時を進めていた中等度催吐性リスクに対するステロイドの減量に関する研究の一助となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、中等度催吐性リスク抗がん薬におけるCINV予防に関するトピックとしては、オランザピンの適応の必要性や、超遅発期CINVの実態把握やそれに対する予防療法の確立である。本研究は予定した研究を完遂できず目的は達成できなかったが、CINVに対する個別予防を研究するという研究戦略は、上記の現在における制吐療法の問題点においても適応可能であると考えられる。

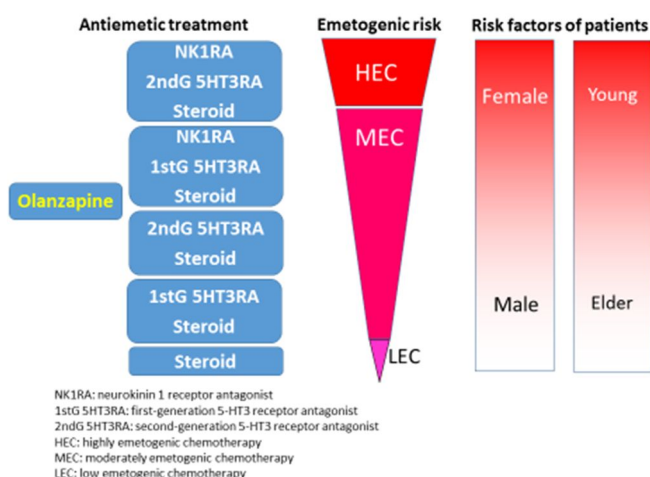
研究成果の概要(英文)：As the Clinical Research Act came into force during the study period, the study had to be applied for as a specific clinical study in order to carry out the study as originally planned, but application was difficult and the study plan had to be changed. In addition, the study was temporarily suspended due to the COVID-19 pandemic during the study period, and changes in the chemotherapy regimen being carried out at the department meant that blood data could only be obtained for 10 patients, and the original aim could not be completed. However, the results of the CINV study were used for a conference presentation on individualised treatment. They also assisted the then ongoing research on steroid reduction for moderate emetogenic risk.

研究分野：化学療法

キーワード：CINV NK1RA MEC

### 1. 研究開始当初の背景

抗がん剤による悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting;以下 CINV) は、抗がん剤治療を行っている患者の Quality of Life を著しく低下させるのみならず、時に抗がん剤治療自体の継続を困難なものとし予後にも大きな影響を与えることがある。近年、CINV 対策の重要性は広く認識されてきており、本邦においても 2010 年にガイドラインが発刊され、2015 年に改定されていた。ガイドラインには施行される抗がん剤のレジメンに応じた推奨治療が提示されているが、実際の臨床研究において CINV の発生率は、性差や年齢、飲酒歴などの個人差による相違が非常に大きく、女性では 2 倍、年齢では 10 年低下するごとに 1.5 倍、非飲酒者は 1.5 倍の CINV のリスクがあると報告されていた。また、CINV の治療方法に関しても、NK1 受容体拮抗薬や、第一世代および第二世代の 5-HT3 受容体拮抗薬およびステロイドの組み合わせで、現時点で 5 種類の治療レジメンが存在し、今後治療薬としてオランザピンも加わり、更に治療レジメンが多様化するのに対し、治療を必要とする催吐リスクが 3 段階にしか分かれていない状況では、個々の患者に対する適切な治療を提供することは不可能であり、overtreatment や undertreatment な状況が混在している状況であった。



### 2. 研究の目的

中等度催吐性リスク抗がん剤施行時の、抗がん剤による悪心・嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting;以下 CINV) に対する、推奨治療は 5HT3 受容体拮抗薬およびステロイドの投与であるが、この治療では 4 割程度に突発性 CINV が発現する。それに対し、近年 NK1 受容体拮抗薬の予防投与の有効性が報告されており、今後ガイドラインで推奨される可能性が高いが、その上乘せ効果は限定される上に、CINV が発現しない 6 割の患者にも NK1 受容体拮抗薬が投与されることとなる。現在、推奨治療は使用される抗がん剤のレジメンにより決定されているが、実際の CINV 発現は、性差や年齢などの個人差による相違が非常に大きく、その発現には各種のメディエーターが関与するとされている。本研究では中等度催吐性リスク抗がん剤施行時の突発性 CINV に対する、テーラーメイドな治療ストラテジーを確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

中等度催吐性リスク抗がん剤治療が施行される患者を対象とし、抗がん剤および標準制吐剤が投与される前および投与後 4 日目に採血を行い、ELISA 法を用い血中 5HIAA, Substance P, Dopamine, Ghrelin 濃度を測定する。7 日目に CINV の評価を行い、患者リスクや CINV の発現と前述したメディエーターの血中濃度およびその変化との関連を検討する。また、CINV の患者因子やレジメンとこれらメディエーターの変化との関連についても検討する。また、CINV が発現した患者に対しては、標準制吐薬に NK1 受容体を追加し、同様の検討を行い、NK1 受容体拮抗薬の効果との関連についても検討する。また、有意な結果が得たメディエーターにおいて、阻害または亢進させる薬剤を投与し、その効果も検証する。

### 4. 研究成果

本研究は研究期間中に臨床研究法が施行されたため、当初の計画での研究を実施するためには特定臨床研究としての申請が必要となったが申請は困難であったため、研究計画の変更を余儀なくされた。また、研究期間中にコロナ禍となり一時研究が中断したこと、当科で行っている化学療法のレジメンの変更などが重なり、血液データが得られたのは 10 名のみとなり、当初の目的を完遂することはできなかった。しかし、CINV 調査の結果は個別治療に関する学会発表に用いられた。また、当時を進めていた中等度催吐性リスクに対するステロイドの減量に関する研

究の一助となった。また、本邦におけるガイドライン作成においても、本研究の発想である中等度催吐性リスクに対する個別化予防の必要性は議論の一部となり、本邦の制吐療法の進歩に寄与したと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kenjiro Aogi, Kenji Okita, et al	4. 巻 26
2. 論文標題 Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol .	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-020-01818-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okada Y, Okita K, et al	4. 巻 24
2. 論文標題 One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncologist	6. 最初と最後の頁 1593-1600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1634/theoncologist.2019-0133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 益子寛之、沖田憲司、高田 遼、山崎将英、國本雄介、木明智子、中田浩雅、野田師正、竹政伊知朗、宮本 篤
2. 発表標題 患者催吐因子を考慮した制吐療法提案の試み
3. 学会等名 日本サポーターブケア学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	植木 知身  (Ueki Tomomi)  (00516627)	札幌医科大学・医学部・助教   (20101)	
研究分担者	九富 五郎  (Kutmi Goro)  (10404625)	札幌医科大学・医学部・講師   (20101)	
研究分担者	竹政 伊知朗  (Takemasa Ichiro)  (50379252)	札幌医科大学・医学部・教授   (20101)	
研究分担者	西舘 敏彦  (Nishidate Toshihiko)  (80404606)	札幌医科大学・医学部・助教   (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------