

原 著 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法施行時の 抗菌薬および制吐療法の有効性

¹⁾ 昭和大学病院薬剤部

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³⁾ 昭和大学医学部内科学講座（消化器内科学部門）

⁴⁾ 昭和大学附属烏山病院

仁尾 祐太*^{1,2)} 北原加奈之^{1,2)} 鈴木 康介^{1,2)}

岡崎敬之介^{1,2)} 齋藤 勲^{2,4)} 下間 祐³⁾

魚住祥二郎³⁾ 伊藤 敬義³⁾ 村山純一郎^{1,2)}

抄録：肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization：TACE）は、切除不能進行肝細胞癌に対する標準的な治療であるが、本法施行時の有害事象の発現は、しばしば問題となり、場合によっては治療に支障をきたすことも考えられる。そこで、TACE 施行時の有効な支持療法を確立するために、昭和大学病院消化器内科における入院患者のデータを収集し解析した。悪心・嘔吐、肝膿瘍等の有害事象の発現率を調査し、年齢、性別、肝動注抗癌剤の種類、セロトニン（5-HT）3型受容体拮抗薬（以下5-HT₃拮抗薬）の投与有無、肝細胞癌の病変部位と悪心・嘔吐の発現の関連をロジスティック回帰分析で解析した。42名の患者を対象とし、使用された抗菌薬は全例でスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムであった。投与期間の平均は5.7 ± 2.7日で、肝膿瘍の発現がなかったことから、抗菌化学療法は、適切な治療法が実施されていることが示唆された。一方、制吐療法に関しては、9例で悪心・嘔吐が発現し、5-HT₃拮抗薬単剤では悪心・嘔吐の発現を十分に抑制できなかった。ロジスティック回帰分析の結果、「5-HT₃拮抗薬の非投与」、「肝左葉病変」、「女性」がTACE 施行時の悪心・嘔吐の発現に関わる独立した因子として抽出された。今後はさらなる制吐療法の検討が必要と考えられる。

キーワード：肝動脈化学塞栓療法（TACE）、制吐療法、抗菌薬、動注用シスプラチン、ミリプラチン

本邦において肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization：TACE）は、切除不能進行肝細胞癌に対して標準的な治療とされており¹⁻⁴⁾、予後の向上にも寄与するとの報告がある⁵⁻⁷⁾。しかし、同時に悪心・嘔吐、発熱等の有害事象の発現率は20～60%と報告されており^{8,9)}、臨床現場において、これらの有害事象への対策は課題となっている¹⁰⁻¹²⁾。本邦におけるTACEに関する研究では、1989年に中村らが、リピオドールとドキシソルビシンのエマルジョンを肝動脈内に注入した際の血中濃度を測定し、非腫瘍部分ではドキシソルビシンが検出限界以下であったことを報告した¹³⁾。このことから、TACE

施行時に肝動脈内に注入された抗癌剤は全身を循環する血流中にはほとんど含まれず、全身性の有害事象の発現は少ないことが推測されるが、前述のように臨床的には悪心、嘔吐等の全身性の有害事象が報告されており、その発現機序は明らかになっていない。2008年に中国で実施されたランダム化比較試験¹⁴⁾では、TACE 施行時にセロトニン（5-HT）3型受容体拮抗薬（以下5-HT₃拮抗薬）の有効性を示す結果が報告された。2010年の日本癌治療学会による制吐薬適正使用ガイドライン¹⁵⁾においては、TACE に関して催吐リスク分類ならびに、その対処方法の記載はなく、臨床現場において明確な制吐療

*責任著者

法が示されていない。当院における TACE 施行時の制吐療法は 5-HT₃ 拮抗薬単剤（ラモセトロン塩酸塩）投与であるが、今までに本邦において 5-HT₃ 拮抗薬単剤の有効性を TACE に使用された薬剤ごとに検証した報告はない。また、TACE 施行後 2 週間前後に肝膿瘍を発現した事例が報告されているが^{16,17)}、抗菌薬の投与期間、投与薬剤について検証した報告はない。そこで、当院における TACE 施行時の有害事象の発現状況を後方視的に調査するとともに、抗菌薬と制吐療法の有効性を検証した。

研究方法

1. 対象

2012 年 6 月から 2013 年 4 月に当院消化器内科に入院し、TACE による初回治療を施行した肝細胞癌患者を対象とした。2 回目以降の TACE 施行例は除外した。

2. 調査方法

1) 調査項目

診療録より、患者背景として年齢、性別、投与された肝動注抗癌剤の種類、5-HT₃ 拮抗薬の投与有無、抗菌薬の投与日数・種類、肝細胞癌の病変部位（右葉・左葉）、有害事象として、抗癌剤投与開始日から 16 日目までの悪心・嘔吐の有無、発熱の有無、白血球（WBC）数・CRP 上昇の有無、肝膿瘍の発現の有無を調査した。悪心・嘔吐は、制吐薬適正使用ガイドライン第 1 版¹⁵⁾に従い、TACE 施行後 24 時間以内の発現を「急性」、24 時間以降の発現を「遅発性」に分類した。

2) 抗菌薬の有効性

TACE 施行後 14 日以内の肝膿瘍発現の有無を、抗菌薬の有効性の主要評価項目とした。発熱、WBC 数・CRP 上昇の有無を副次的評価項目とした。

3) 制吐療法の有効性

制吐療法別に悪心・嘔吐の発現率を調査した。悪心・嘔吐に関連する因子の交絡を除くため、年齢、性別、肝動注抗癌剤の種類、肝細胞癌の病変部位を共変量とし、悪心・嘔吐発現群、非発現群の 2 群に分け、ロジスティック回帰分析を実施した。

3. 統計解析

制吐療法有効性に関する単変量解析は、年齢を t 検定、肝動注抗癌剤の種類、5-HT₃ 拮抗薬の投与有無、肝細胞癌の病変部位を Fisher の正確確率検定

で解析した。いずれも有意水準 5% 未満を統計学的に有意とした。次いで、年齢、性別、肝動注抗癌剤の種類、5-HT₃ 拮抗薬の投与有無、肝細胞癌の病変部位と悪心・嘔吐の発現の関連を 2 項ロジスティック回帰分析で解析した。統計ソフトは JMP[®] pro version10.0.2 を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得て（承認番号 1457）、「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

結果

1. 患者背景及び有害事象の発現状況

対象患者の背景及び有害事象の発現状況を Table 1 に示す。対象患者は 42 例で、男性 33 例、女性 9 例であった。肝動注抗癌剤の種類は動注用シスプラチン、ミリプラチン、エピルピシンであった。5-HT₃ 拮抗薬は、ラモセトロン塩酸塩 0.3 mg が 13 例、0.6 mg が 26 例で使用され、5-HT₃ 拮抗薬を追加投与した例はなかった。悪心は、急性 5 例、遅発性 4 例発現した。急性 1 例、遅発性 1 例が嘔吐を伴った。肝動注抗癌剤の種類別の悪心・嘔吐の発現状況は、動注用シスプラチンは急性の悪心が 3 例、遅発性の悪心が 1 例発現した。ミリプラチンは急性の悪心が 2 例、遅発性の悪心が 3 例であった。エピルピシンは、悪心・嘔吐の発現はなかった。

2. 抗菌薬の有効性

抗菌薬はスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムが全 42 例に使用され、投与期間の平均は 5.7 日、全例 14 日以内で投与終了し、肝膿瘍の発現はみられなかった。発熱は 37 例で発現し、TACE 施行前に比べて WBC 数が増加した患者は 20 例、CRP が上昇した患者は 27 例であった。

3. 制吐療法の有効性

1) 単変量解析

5-HT₃ 拮抗薬使用有無で、悪心・嘔吐発現率に差はみられなかった。肝動注抗癌剤の比較で、動注用シスプラチン、ミリプラチンの悪心・嘔吐発現率に有意な差はなかった。悪心・嘔吐発現群と非発現群に年齢の差はなく、男性に比べ女性で悪心・嘔吐の発現率が有意に高かった。

2) 多変量解析

嘔吐は発現例数が 2 例で、ロジスティック回帰モ

Table 1 Patient characteristics and adverse events

Total number of patients	42
Male / Female	33/9
Age (Mean \pm S.D.)	72.0 \pm 9.1
Site of tumor	
Right lobe / Left lobe / Both	30/6/6
Anti-cancer agent	
Cisplatin / Miriplatin / Epirubicin	13/24/5
Antimicrobial agent	
Sulbactam / Cefoperazone	42
Period of antimicrobial prophylaxis administration, Mean \pm S.D., days	5.7 \pm 2.7
Antiemetic agent	
Ramosetron / None	39/3
Nausea / Vomit	
Acute / Delayed / All	5/4/9
Fever after TACE	37
WBC increased / CRP increased	20/27
Liver abscess	0

Values are n unless indicated otherwise. Abbreviations: SD; standard deviation, WBC; white blood cells, CRP; C-reactive protein.

デルに適合しなかったため、多変量解析は実施しなかった。悪心のロジスティック回帰分析結果を Table 2 に示す。解析の結果、急性の悪心のリスク因子として、「5-HT₃拮抗薬の非投与」、「肝左葉病変」、「女性」が独立した因子として抽出された。

考 察

実態調査及び単変量解析の結果より、ミリプラチン、動注用シスプラチン（プラチナ系薬剤）を使用した場合は、5-HT₃拮抗薬（ラモセトロン塩酸塩）使用下でも悪心・嘔吐の発現がみられ、5-HT₃拮抗薬単剤による悪心・嘔吐の抑制は困難である可能性が示された。今回の調査では、悪心・嘔吐の抑制が困難であった全9例に対しては、頓用でメトクロプラミドが使用され、使用後は全例で悪心・嘔吐が抑制された。一方、エピルピシン（アントラサイクリン系薬剤）の場合は5-HT₃拮抗薬単剤で悪心を抑制し得る可能性が示された。抗菌薬に関しては、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムの投与期間は全例14日以内で、肝膿瘍を含む重篤な

感染症発現例はなかった。過去の報告では、TACE施行後の157例中7例（4.5%）に肝膿瘍が発現し、抗菌薬はセファレキシンが5日間経口投与されていた^{16,17)}。今回、発熱やWBC・CRPの上昇により、抗菌薬の投与期間を6日以上に延長した例は16例あったが、うち15例で発熱もしくはWBC・CRPの上昇が遷延していた。発熱やWBC・CRPの上昇が感染に起因していたかは定かではないが、肝膿瘍を含む重篤な感染症発現例がなかったことから、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによる現行の支持療法は適切と考えられた。今後は、発熱やWBC・CRPの上昇がみられた場合には血液培養を必須にする等の対策を講じ、抗菌薬の有効性・投与期間に関して詳細に検討する必要があると思われる。

ロジスティック回帰分析結果から、TACE施行時の悪心の発現に関連する因子として性差が抽出された。癌化学療法時の悪心・嘔吐は女性が男性よりも3～10倍の高率で発現すると報告されており^{18,19)}、本研究でも、女性9例のうち悪心の発現は5例と高

Table 2 Multivariate Logistic Regression Analysis

Nausea	Acute [†]		Delayed [‡]		All	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age	1.04 (0.89-1.31)	0.64	0.97 (0.78-1.22)	0.75	1.01 (0.89-1.17)	0.84
Gender (male vs female)	1.83E-26	0.001*	0.08 (0.002-0.92)	0.04*	0.03 (0.001-0.28)	0.001*
anti-cancer agent	7.06 × 10 ⁸	0.48	1.01 (0.03-17.7)	0.99	1.32 (0.09-18.2)	0.83
Antiemetic agent	1.17E-24	0.02*	0.29 (0.006-15.8)	0.52	0.17 (0.003-9.06)	0.36
Site of tumor (right lobe)	1.13E-08	0.48	0.95	1	0.23 (0.002-11.0)	0.45
Site of tumor (left lobe)	2.60E+17	0.022*	4.63E-09	0.26	3.21 (0.09-137.5)	0.5

† nausea occurred within 24 hours; ‡ nausea occurred after 24 hours. *P < 0.05.

率で発現し、過去の報告に合致する結果となった。肝細胞癌の病変部位と、TACE 施行時の悪心・嘔吐の発現の関連は現状では明らかとなっていないが、今回の結果では、肝左葉に病変が存在することが急性の悪心・嘔吐発現のリスク因子として挙げられた。肝左葉近傍に位置する胃に炎症が波及し、悪心・嘔吐といった消化器症状が引き起こされた可能性がある。今後、肝細胞癌の病変部位を区域別に分類して悪心・嘔吐との関連を解析する必要がある。本療法で使用されたプラチナ系薬剤であるミリプラチン、動注用シスプラチンは、5-HT₃拮抗薬使用下で、アントラサイクリン系薬剤であるエピルビシンに比べ悪心の発現率が高い傾向にあり、当院においてはラモセトロン塩酸塩単剤に替わる制吐療法の提案が必要と考えられた。本邦の制吐薬適正使用ガイドライン¹⁵⁾では動注用シスプラチン、ミリプラチンの催吐リスク分類の設定はないが、海外のガイドライン^{20, 21)}において、制吐薬の予防投与なしで、各種抗癌剤投与後 24 時間以内に認められる悪心・嘔吐の発現割合が 30 ~ 90% である場合、moderate emetic risk と定義している。TACE 施行時の悪心・嘔吐の発現率を調査した過去の報告⁸⁾から moderate emetic risk と仮定すれば、TACE 施行時にはこれらのガイドラインに沿って 5-HT₃拮抗薬単剤に加えてデキサメタゾンの使用が推奨されると考え

られる。しかし、肝細胞癌は B 型肝炎が発症の原因になっている場合もあり、その場合にはデキサメタゾンによって B 型肝炎の悪化を招く可能性があるため²²⁾、全例へのデキサメタゾンの使用は難しいと考えられる。現在、本邦では TACE 施行時の催吐リスク分類を High emetic risk と仮定したパロノセトロン／アプレピタント／デキサメタゾンの 3 剤併用療法²³⁾、Low emetic risk を仮定したステロイド単剤短期投与の有効性を検証するランダム化比較試験²⁴⁾が計画されており、結果の報告が待たれる。今後は、長時間作用型の 5-HT₃拮抗薬であるパロノセトロンの使用や、頓用の制吐剤としてメトクロプラミドの使用を推奨する等、さらなる制吐療法の検討が必要と考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2003 年版. 東京: 金原出版; 2013.
- 2) 日本肝臓学会編. 肝臓診療マニュアル 第 2 版. 東京: 医学書院; 2007.
- 3) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 1993;188:79-83.

- 4) Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S179-S188.
- 5) Jin I, Shoichi O, Naoko H, *et al.* Local tumor progression following lipiodol-based targeted chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of miriplatin and epirubicin. *Cancer Manag and Res*. 2012;4:113-119.
- 6) Lo CM, Ngan H, Tso WK, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164-1171.
- 7) Llovet JM, Real MI, Montaña X, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-1739.
- 8) Araki T, Okada T, Kimura K, *et al.* Adverse events and therapeutic efficacy associated with TACE for hepatocellular carcinoma with a miriplatin-lipiodol suspension in comparison with a cisplatin-lipiodol suspension. *IVR: Interventional Radiology*. 2012;27:33-40.
- 9) Hashimoto N, Iwazawa J, Ohue S, *et al.* Effect of transarterial chemoembolization with miriplatin plus epirubicin on local control of hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison with miriplatin monotherapy. *OncoTargets Ther*. 2013;6:1025-1030.
- 10) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, *et al.* Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2004;22:169-176.
- 11) Okabe K, Beppu T, Haraoka K, *et al.* Safety and short-term therapeutic effects of miriplatin-lipiodol suspension in transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2011;31:2983-2988.
- 12) Chan AO, Yuen MF, Hui CK, *et al.* Prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1747-1752.
- 13) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, *et al.* Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1989;170:783-786.
- 14) LIU QR, MA AY, Shen J. Effects of ondansetron, granisetron, and tropisetron on vomiting caused by transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *J Pharm Pract*. 2008. (accessed 2014 Dec 20)
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotol-YXSJ200801016.htm
- 15) 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン. 東京: 金原出版; 2010.
- 16) Geschwind JF, Kaushik S, Ramsey DE, *et al.* Influence of a New Prophylactic Antibiotic Therapy on the Incidence of Liver Abscesses after Chemoembolization Treatment of Liver Tumors. *J Vasc Intervent Radiol*. 2002;13:1163-1166.
- 17) Kim W, Clark TW, Baum RA, *et al.* Risk Factors for Liver Abscess Formation after Hepatic Chemoembolization. *J Vasc Intervent Radiol*. 2001;12:965-968.
- 18) 滝内比呂也, 川部伸一郎, 後藤昌弘, ほか. 嘔気・嘔吐とその対策. *癌と化療*. 2006;33:19-23.
- 19) 赤澤麻衣子, 橋田 亨, 矢野育子, ほか. がん化学療法による悪心・嘔吐発現の性差. *医療薬*. 2008;34:742-747.
- 20) Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, *et al.* Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol*. 2006;17:20-28.
- 21) Roila F, Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol*. 2008; 19:ii110-ii112.
- 22) 日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン 第2版. (2014年12月18日アクセス)
http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HBV_GL_ver2.201406.pdf
- 23) 日高 央. 進行肝細胞癌シスプラチン肝動注療法誘発性悪心・嘔吐に対するパロノセトロン/アプレピタント/デキサメタゾン併用療法の予防効果についての検討 (UMIN000007265). 2012. (2014年12月18日アクセス)
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000008571&language=J>
- 24) 横須賀 収. 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) 時のステロイド短期投与の安全性と有効性を探索する無作為化二重盲検比較試験 (UMIN000004317). 2013. (2014年12月18日アクセス)
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000005144&language=J>

EFFECTIVENESS OF ANTIEMETIC THERAPY AND ANTIMICROBIAL THERAPY
OF TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION
FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Yuta NIO^{1,2)}, Kanayuki KITAHARA^{1,2)}, Kosuke SUZUKI^{1,2)},
Keinosuke OKAZAKI^{1,2)}, Isao SAITO^{2,4)}, Yu SIMOZUMA³⁾,
Shojiro UOZUMI³⁾, Takayoshi ITO³⁾ and Jun-Ichiro MURAYAMA^{1,2)}

¹⁾ Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

²⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy

³⁾ Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

⁴⁾ Showa University Karasuyama Hospital

Abstract — Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the standard treatment for unresectable hepatocellular carcinoma, but adverse events associated with TACE are quite common and can sometimes lead to treatment interruption. The purpose of this study was to identify effective supportive therapy for TACE by reviewing the medical charts of inpatients at the Showa University Hospital and analyzing the data. Forty-two patients met our inclusion criteria. The incidence of nausea, vomiting, and liver abscess were analyzed as adverse events. The effect of prophylactic antiemetic agents was examined by a multiple logistic regression model to control for the effects of confounding variables (age, gender, anti-cancer agent, site of tumor). All patients received Sulbactam/Cefoperazon as antimicrobial prophylaxis for a mean period of 5.7 ± 2.7 days, and no liver abscesses were reported. Nausea and vomiting after TACE occurred in 9 patients. Using a logistic regression model, “no type 3 serotonin receptor antagonist (5-HT₃ antagonist) administration”, “left lobe tumor”, and “female gender” were found to be independent determinants of acute nausea after TACE. In conclusion, a 5-HT₃ antagonist alone is sufficient to prevent nausea/vomiting after TACE, especially when platinum agents are used. To determine the appropriate antiemetic prophylaxis regimen, a further prospective randomized trial is needed.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization, antiemetic therapy, antimicrobial agent, cisplatin, miriplatin

[受付：1月7日，受理：2月2日，2015]