平成 29 年 2 月 24 日提出

平成２８年度　学　位　論　文

論　文　題　目

〈邦　文〉

がん化学療法に伴う副作用の対策に関する研究：

リスク因子の探索と抗菌薬治療の適正化

〈欧　文〉

Study on Countermeasures Against Adverse Effects Induced by Chemotherapy : Identification of Risk Factors and Optimization of Antimicrobial Therapy

名城大学大学院　薬学研究科　薬学専攻　博士課程

氏　名	向　山　直　樹

（名城大学大学院）

薬学研究科　向山　直樹

平成 28 年度　博士論文

がん化学療法に伴う副作用の対策に関する研究：リスク因子の探索と抗菌薬治療の適正化

Study on Countermeasures Against Adverse Effects Induced by Chemotherapy: Identification of Risk Factors and Optimization of Antimicrobial Therapy

名城大学大学院薬学研究科　薬学専攻

薬物治療科学分野　病態解析学Ⅰ

学籍番号　**134331508**

氏名　向山　直樹

（名城大学大学院）

薬学研究科　向山　直樹

目次

序・・・

2. 2. 対象および調査方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 1. 調査対象者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 2. 調査項目および調査方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 2. 1. FN の定義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 2. 2. FN に対する初期治療抗菌薬の効果判定・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 2. 3. 腎機能の評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
2. 2. 3. 統計学的解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
2. 2. 4. 倫理的配慮・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27

2. 3. 調査結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
2. 3. 1. 患者背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
2. 3. 2. 臨床効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
2. 3. 3. 奏効例および非奏効例における患者背景の比較・・・・・・・・・・・・・ 31

2. 4. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

2. 5. 小括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 36

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38

参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

薬学研究科　向山　直樹

論文目録

本学位論文は以下の論文を基盤として作成した.

主論文

Naoki Mukoyama, Marie Nakashima, Koichi Miyamura, Akira Yoshimi, Yukihiro Noda, Kazuhiro Mori：
Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Nagoya Journal of Medical Science*, 79, 17－26 (2017)

Naoki Mukoyama, Akira Yoshimi, Aya Goto, Haruka Kotani, Kazuhiro Ishikawa, Noriko Miyazaki, Masayuki Miyazaki, Kiyofumi Yamada, Fumitaka Kikkawa, Yoshinori Hasegawa, Norio Ozaki, Yukihiro Noda：
An analysis of behavioral and genetic risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese subjects. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 1852－1858 (2016)

参考文献

Ayumi Nakamura, Rina Etani, Aiko Fukui, Naoki Mukoyama, Tetsufumi Kanematu, Nobukazu Tomita, Kenji Miyazawa, Akiya Mori, Yuka Tanaka, Katsuhiko Hada, Yoshiaki Ikeda, Tomotsugu Kato, Hirokazu Nagai：
Prophylaxis of herpes zoster infection in patients with multiple myeloma treated bortezomib: multicenter retrospective analysis. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 42, 295－302 (2016)

Mio Takeuchi, Aya Goto, Tomomi Tsubai, Hirotake Hida, Naoki Mukoyama, Mitsuho Otsuka, Yumiko Komori, Hiroshi Kato, Noriko Miyazaki, Masayuki Miyazaki, Kiyofumi Yamada, Yukihiro Noda：
The effectiveness of aprepitant for gastrointestinal symptoms induced by highly and moderately emetogenic platinum-containing drugs. *Japanese Journal of Pharmaceutical Palliative Care and Sciences*, 7, 105－110 (2014)

（名城大学大学院）

略号一覧

ACR : aclarbicin
AMK : amikacin
AML : acute myeloid leukemia
Ara-C : cytarabine
A tripleV : cytarabine + etoposide + vincristine + vindesine
BEV : bevacizumab
CAG : cytarabine + aclarbicin + granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)
CBDCA : carboplatin
CDDP : cisplatin
CFPM : cefepime
CINV : chemotherapy-induced nausea and vomiting
COMT : catechol-*O*-methyltransferase
CRP : C-reactive protein
CTCAE : common terminology criteria for adverse events
CZOP : cefozopran
DLT : dose limiting toxicity
DNR : daunorubicin
DTX : docetaxel
eGFR : estimated glomerular filtration rate
FLCZ : fluconazole
FN : febrile neutropenia
5-FU : fluorouracil
G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor
GEM : gemcitabine
γGTP : gamma-glutamyltranspeptidase
HAM : High dose cytarabine + mitoxantrone
5-HIAA : 5-hydroxyindole acetic acid
5-HT : 5-hydroxytryptamine
HWE : Hardy-Weinberg equilibrium
IDR : idarubicin
IDSA : Infectious Diseases Society of America
ITCZ-OS : itraconazole oral solution
JALSG : Japan Adult Leukemia Study Group
MAF : minor allele frequency
MEC : mitoxantrone + cytarabine + etoposide
MIT : mitoxantrone
MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NK : neurokinin
NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs
PEM : pemetrexed
PIPC : piperacillin
PTX : paclitaxel
QOL : quality of life
SNP : single nucleotide polymorphism
TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin
TEIC : teicoplanin
TS-1 : tegafur, gimeracil, and oteracil
VCM : vancomycin
VNR : vinorelbine
VP-16 : etoposide
VRCZ : voriconazole

薬学研究科　向山　直樹

序

厚生労働省が 2015 年人口動態統計で発表した日本人の死亡原因の第 1 位は悪性新生物，すなわち「がん」である（厚生労働省人口動態統計年間推計）．がんの死亡数は 37 万 131 人（人口 10 万対の死亡率：295.2）であり，続く 2 位の心疾患 19 万 5,933 人（同：156.3）や 3 位の肺炎 12 万 846 人（同 : 96.4）と比べ非常に多い．第 1 位の悪性新生物（がん）は，2015 年の全死亡者に占める割合が 28.7%となっており，およそ 3.5 人に 1 人が「がんで死亡」している状況である．がんは 1981 年に死因順位の第 1 位になって以来，一貫して増加し続けている．2012 年，新たにがんと診断された患者（罹患全国推計値）は 865,238 例（男性 503,970 例，女性 361,268 例）であり，がんの罹患数も年々増加し続けている．最近 30 年間で死亡数は約 2 倍に増加している（資料：国立がん研究センターがん対策情報センター<http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html> cited 26, December, 2016）．

がんの治療方法には外科的治療，薬物療法，および放射線治療などがある．薬物療法は，抗がん剤，ホルモン剤，あるいは免疫賦活剤などを使用する化学療法のことであり，外科的治療や放射線治療の局所療法と異なり，全身療法となる．そのため，がん細胞以外の正常細胞への影響は避けられず，治療に伴う副作用が頻発する．近年，各がん種における治療ガイドラインが整備され適切な薬物療法の選択基準が提示されるようになった．各施設では薬物療法のレジメンを登録制にして一元管理するようになり，処方に至るまでは一般化され安全性も確保されてきている．しかし，薬物反応には個人差があり，個別の対応が必要である．がん患者が急増している昨今，治癒や延命を目指して副作用をコントロールしながらがん化学療法を予定通り完遂することは非常に重要である．

薬物療法の治療効果は dose intensity（単位時間当たりに投与される薬剤投与量 mg/m^2/week）に相関すること［1］や，予定投与量を一段階減量することで治療効果が十分に発揮されず生存予後が無治療群とかわらない可能性が示唆されている［2］．これらの報告から，副作用をマネジメントしながら予定投与量を減量せず施行することが重要である．不用意な減量は治癒率の低下のみならず，症状を十分に緩和できない可能性がある．治癒を目的としていない場合においても闘病意欲を低下させる原因となりうるため回避しなければならない．しかし，実臨床では，50%以上の症例で初回から予定投与量を減量し施行されていたとの報告があり，医師が患者の年齢や全身状態，あるいは通院で治療継続することなどを考慮し，明確な基準なく医師個人の判断で減量して実施する場合がある［3］．

また，患者の希望や症状により予定投与量の減量を余儀なくされる場合もある．がん化学療法において患者が嫌う最も不快な副作用として嘔気・嘔吐があり，その機序に基づく薬剤が開発されている．しかし，本邦における「抗がん剤治療による副作用苦痛度ランキング」2009 年の報告（国立がん研究センター中央病院<http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/appearance/> cited 26, December, 2016）では，嘔気は男女ともに苦痛に感じる症状の 2 位であり，支持療法が強化された現在においても患者が苦痛に感じる自覚症状の上位に位置している．嘔気・嘔吐は予定投与量減量の要因の一つとなりうるため，嘔気・嘔吐を適切にコントロールすることは非常に重要である．

がん化学療法による嘔気・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting：CINV）は，

（名城大学大学院）

食欲不振や体力の低下を引き起こす．CINV の不十分な管理は，患者の機能活動と生活の質（quality of life：QOL）を低下させ，医療費の増加につながり，治療の継続が難しくなることもある［4, 5］．がん化学療法施行時の制吐剤に関する米国臨床腫瘍学会の診療ガイドラインでは，高度催吐リスクを有する化学療法施行前には，セロトニン 5-HT（5-hydroxytryptamine）$_3$ 受容体拮抗薬，デキサメタゾン，およびニューロキニン（neurokinin：NK）-1 受容体拮抗薬の 3 剤併用が推奨されている．3 剤併用しても制吐効果が不十分な場合は，セロトニン 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬の代わりに高用量のメトクロプラミドの静注，あるいはドパミン D$_2$ 受容体拮抗薬の追加が考慮される［6, 7］．近年では，新しい分類の制吐剤として NK-1 受容体拮抗薬のアプレピタントや第二世代セロトニン 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬のパロノセトロンが臨床に導入されている．セロトニン 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬，デキサメタゾン，および NK-1 受容体拮抗薬の 3 剤併用は，高度あるいは中等度の催吐リスクを有するがん化学療法施行患者において CINV を改善させることが示されている［7, 8］．しかし，個別症例では難渋することも多く，CINV の予防あるいは治療目的に使用する制吐剤の効果や CINV の発現状況には個人差が認められている．したがって，日本人がん患者における CINV 発現の個人差について調査し, CINV の発現頻度に関連した因子を解析することは，がん患者の個別化支持療法に極めて有益である．

予定投与量を減量する他の要因として骨髄抑制がある．骨髄抑制に伴う血球減少は，多くの抗がん剤の dose limiting toxicity（DLT）である．好中球は自然免疫機能をもつ細胞であるため，血球減少の中でも好中球減少は，感染症の発症リスクを上げ，発症すると急速に重症化して死に至る可能性がある重大な副作用である．生命に影響がなくても，好中球減少により発熱をきたすと入院加療や入院期間延長を必要とする可能性があり，QOL の低下や医療費の増加が懸念される［9］．骨髄抑制により投与量の減量や治療スケジュールの延期を余儀なくされることとなり，治療効果の減弱に繋がる［3, 10］．女性では外見に関する副作用をより苦痛と感じる傾向にあるため，自覚症状がほとんどない骨髄抑制に関する苦痛の訴えは少ない（発熱の苦痛度ランキング：男性 3 位，女性 18 位）．しかし，骨髄抑制や発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）に迅速に対処し，適切な薬物治療を選択することは，がん化学療法を行う上で非常に大切である．

がん化学療法における FN に対する抗菌薬の初期治療については種々のガイドラインにおいて第 4 世代セフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬など，グラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含むβ-ラクタム薬の単剤投与が第一選択薬として推奨されている．抗菌スペクトラムの拡大や耐性菌出現の抑制を目的として，β-ラクタム薬にアミノグリコシド系抗菌薬を併用することは原則として推奨されないが，緑膿菌菌血症や敗血症性ショックなどの重症感染症では推奨されている［11］．National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，緑膿菌感染のリスクが高い場合にはβ-ラクタム薬にアミノグリコシド系抗菌薬あるいはシプロフロキサシンを併用すべきとしている．敗血症ではアミノグリコシド系抗菌薬とバンコマイシンの併用を推奨しており，予防抗真菌薬が投与されていなければ抗真菌薬の追加を勧めている．以上のように，ガイドラインではおしなべて治療アルゴリズムは示されているものの，固形腫瘍と造血器腫瘍では骨髄抑制の程度と期間が異なるため，がん種に合わせた対応が必要となる．好中球数が減少すると発熱するリスクが高

（名城大学大学院）

く，好中球減少を伴うがん化学療法を 1 サイクル以上実施した患者において，固形腫瘍では 10～50%，造血器腫瘍では 80%以上が発熱したと報告されている［12］．特に，急性白血病治療や造血幹細胞移植では長期にわたる好中球減少が予想されるため十分な対応が必要となる．急性白血病の治療では菌血症が 10～25%に認められ，主要な死因の一つであると報告されている[13]. 急性白血病治療時の FN への迅速かつ適切な抗菌薬による対応は，患者の苦痛の緩和や QOL の改善, さらにはがん化学療法の安全性および有効性を高めることに繋がる．しかし，FN に対する抗菌薬の使用状況やその有効性の調査は少ない．したがって，FN における抗菌薬の使用状況を調査することによって得られた知見は，抗菌薬の適正使用に有益な情報となる．

以上のように，がん化学療法において，予定投与量減量の要因である嘔気・嘔吐や骨髄抑制を適切にコントロールし，マネジメントすることは，患者の QOL を向上させるばかりでなく，治療継続のための抗がん剤減量を回避でき，十分な治療効果も期待できる．そこで，第一章では，副作用の適切なコントロールを目的とし，日本人において CINV の発現とそれに影響を与える患者の背景因子および遺伝因子との関連性について解析した．その結果，がん化学療法による嘔気・嘔吐のリスク因子として，女性，非ステロイド性抗炎症薬 （non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs）使用，およびドパミン D_2 受容体遺伝子（dopamine D_2 receptor gene : *DRD2*）の一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）である rs1076560 の C/C ホモ接合体が見出された．第二章では，副作用の適切なマネジメントを目的とし，がん化学療法による好中球減少が重篤で長期間におよび，時に致死的となりうる急性骨髄性白血病を対象として, FN に対する初期治療抗菌薬の使用状況とその有効性を調査した．その結果，急性骨髄性白血病における FN への初期治療の奏効率は他の造血器腫瘍と比較して低いこと，実臨床では選択される抗菌薬に偏りがあることが見出された．

以上の知見を踏まえ，CINV に対する個別化された最適な支持療法，および FN に対する抗菌薬使用状況の把握による適切なマネジメントを行うことで，有効性および安全性の高いがん化学療法，そして抗菌薬の適正使用へ繋がることが期待できる．

以下に本研究で得られた知見を各章に分けて記述する．

（名城大学大学院）

第一章　日本人におけるがん化学療法に伴う嘔気・嘔吐に関する患者の背景因子および遺伝因子の探索

1. 1. 緒言

がん化学療法による嘔気・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting：CINV）の治療ガイドラインに従って制吐療法が施行されたにもかかわらず，遅延性嘔気は 55～60%，遅延性嘔吐は 25～38%の患者に認められ，制吐療法が有効ではなかったと報告されている［7］．その要因の一つとして，患者の背景因子が考えられている．女性，低年齢，アルコール摂取歴，悪阻，乗り物酔いのしやすさ，治療に対する不安，および CINV 発現歴などの患者の背景因子は，CINV を助長あるいは増悪することが報告されている［4, 5］．放射線照射，オピオイド，および非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）などの消化器障害を誘発する原因となる治療も，CINV を悪化させる可能性があると示唆されている［14-16］．CINV の発現に影響を与える他の因子として，遺伝因子の関与が示唆されており，膜結合型イオンチャネルであるセロトニン 5-HT（5-hydroxytryptamine）$_3$ 受容体における-100_-102AAG 欠損変異［セロトニン 5-HT$_{3B}$ 受容体遺伝子（*HTR3B*）］あるいは *HTR3A* や *HTR3C* などの遺伝子多型は CINV との関連性が報告されている［17-19］．ニューロキニン（neurokinin：NK）-1 受容体，ドパミン D_2 受容体，およびカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（catechol-*O*-methyltransferase：COMT）など，嘔気・嘔吐に関わる情報伝達系を制御する遺伝子の機能的多型が，CINV の発現や制吐剤の効果に関連している可能性が報告されている［20-23］．

しかし，日本人がん患者における患者の背景因子あるいは遺伝因子と CINV の発現程度・頻度との関連性について詳細に解析された報告はない．本研究では，日本人がん患者における CINV に対する個別化医療の実現を目的として，CINV 発現頻度と患者の背景因子（性別，年齢，薬物，放射線照射，アルコール摂取習慣，乗り物酔いのしやすさ，および治療に対する不安）あるいは CINV の発現や制吐剤の効果に関連する分子（セロトニン 5-HT$_{3A}$ 受容体，セロトニン 5-HT$_{3B}$ 受容体，セロトニン 5-HT$_{3C}$ 受容体，ドパミン D_2 受容体，NK-1 受容体，および COMT）における遺伝因子との関連性を解析した．

1. 2. 実験材料および実験方法

1. 2. 1. 調査対象者

対象は，名古屋大学医学部附属病院婦人科および呼吸器内科病棟において卵巣がん，子宮がん，肺がん，および悪性胸膜中皮腫に対して，シスプラチン（cisplatin：CDDP）あるいはカルボプラチン（carboplatin：CBDCA）を含むレジメンにて，初回もしくは再発後初回治療を施行した日本人がん患者 55 名とした．

対象レジメンは，名古屋大学医学部附属病院において認証されたプロトコールに従い，化学療法レジメンには，セロトニン 5-HT（5-hydroxytryptamine）$_3$ 受容体拮抗薬およびデキサメタゾンが含まれていた．

全ての患者（男性 33 名および女性 22 名）のデータから，CINV（chemotherapy-induced nausea and vomiting）の発現状況と患者の背景因子および遺伝因子との関連性を解析した．一部の背景因子（アルコール摂取習慣，乗り物酔いのしやすさ，および治療に対する不安）と CINV 発現状況との関連性については，面談可能であった呼吸器内科患者 （男性 33 名および女性 2 名）のみで解析を行った．

本研究の主な除外基準は，オピオイドの使用，24 時間以内の嘔吐，化学療法前 48 時間以内の制吐剤使用，あるいは嘔気・嘔吐の原因となる健康問題を有する場合とした ［24］．

1. 2. 2. 評価項目および評価方法

患者背景として，がん種，がん化学療法レジメン，がん化学療法導入時の糸球体濾過量推測値，血清 γ グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyltranspeptidase：γGTP），血清アルブミン値，血清カルシウム値，血清ヘモグロビン値，好中球数，血清 C リアクティブプロテイン（C-reactive protein：CRP）値，およびアプレピタントの内服の有無について電子診療録から調査した．

1. 2. 2. 1. 患者の背景因子の調査

がん化学療法に伴う食欲不振，嘔気，および嘔吐の背景因子として，性別，年齢，放射線照射歴，および非ステロイド性抗炎症薬 （non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）（ロキソプロフェンナトリウム，ジクロフェナクナトリウム，エトドラク） の内服については，電子診療録から調査した．アルコール摂取習慣，乗り物酔いのしやすさ，および治療に対する不安については患者面談を通して判断した．

1. 2. 2. 2. 食欲不振，嘔気，および嘔吐の評価

CINV の指標として食欲不振，嘔気，および嘔吐について電子診療録から調査を行い［25］，有害事象共通用語規準 （common terminology criteria for adverse events version4.0：CTCAE v4.0）により発現の程度を評価した．

化学療法開始後 10 日間のうち最も重度であった日の Grade 値を解析対象とした．Grade≥2 の食欲不振（大きな体重減少あるいは栄養不良を伴わない経口摂取量の変化，付加的経腸栄養剤の指示），Grade≥2 の嘔気（大きな体重減少，脱水あるいは栄養不良を伴わない経口摂取量の減少），および Grade≥1 の嘔吐［24 時間で 1 から 2 回（5 分間隔で）］の場合を CINV

発現「あり」と判定した［26］.

1. 2. 3. 解析遺伝子多型

食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現に関連すると考えられる以下の 10 種類の遺伝子多型について解析した（Table 2）.

①セロトニン 5-HT 受容体：1）*HTR3A*（GenBank 登録番号 DQ050460）の 5'非翻訳領域に存在する rs1062613, 2）*HTR3B*（DQ050462）のエクソン上に存在する rs1176744（p.Tyr129Ser）, rs145224778 （p.Ala223Thr），およびプロモーター領域に存在する−100_−102 AAG 欠損変異体，および 3）*HTR3C*（AF459285）のエクソン上に存在する rs6766410 を解析対象とした. なお, *HTR3A* および *HTR3B* は 11 番染色体（11q23.1）上に, *HTR3C* は 3 番染色体（3q27）上にそれぞれ存在している.

②ニューロキニン（neurokinin; NK）-1 受容体：*TACR1*（AY420417）のエクソン上に存在する Y192H および rs17838409 を解析対象とした．なお，*TACR1* は 2 番染色体（2p13.1‑p12）上に存在している.

③ドパミン D_2 受容体：*DRD2*（AY418851）において，1）エクソン上に存在する rs6277, および 2）イントロン上に存在する rs1076560 を解析対象とした．なお，*DRD2* は 11 番染色体 （11q22-23） 上に存在している.

④カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（catechol-*O*-methyltransferase：COMT）：*COMT*（DQ040245）のエクソン上に存在する rs4680 を解析対象とした．なお，*COMT* は 22 番染色体 （22q11.21-23） 上に存在している.

1. 2. 4. 遺伝子解析

対象患者より静脈血 10 mL を採取し，PAXgene Blood DNA Kit （QIAGEN, CA, USA） を用いて DNA を抽出した.

1. 2. 4. 1. リアルタイム PCR 法

一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）の解析には，TaqMan® 解析法を用いた（TaqMan® 5’-exonuclease allelic discrimination assay; Applied Biosystems, CA, USA）. 対象患者の DNA サンプル濃度を 10 ng/μL に調製し，96 穴プレート（MicroAmp™ Optical 96-well Reaction Plate; Applied Biosystems）に 1 μL ずつ分注し，蛍光プローブ（TaqMan® 20×probe，TaqMan® 40×probe または TaqMan® 80×probe; Applied Biosystems），2×TaqMan® Universal PCR Master Mix（Applied Biosystems），Distilled Water, Deionized, Sterile （和光純薬工業株式会社, 大阪） を加えて，全量 10 μL となるように調製した. プレート上にフィルム（MicroAmp™ Optical Adhesive Cover; Applied Biosystems）を貼付し，Applied Biosystems 7300 Real Time PCR System を用いてリアルタイム PCR 法による DNA の増幅と各対立遺伝子に特異的な蛍光プローブの発色強度（蛍光強度）を測定した. PCR の反応条件は，95℃ 10 分間を 1 サイクル後，92℃ 15 秒間→58℃ 1 分間を 50 サイクルとした.

1. 2. 4. 2. 遺伝子配列直接解析法

遺伝子欠損変異の解析には，DNA シークエンス法を用いた．対象患者の DNA サンプル濃度を 10 ng/μL に調製し，PCR チューブ（0.2 mL Flat Cap PCR Tube; AXYGEN, CA, USA）に 1 μL ずつ分注し，Distilled Water, Deionized, Sterile，10×Buffer（10×PCR Buffer; タカラバイオ株式会社, 滋賀）, dNTP（2.5mM dNTP Mix; タカラバイオ株式会社, 滋賀）, 20μM Primer Forward/Reverse（AAG deletion R/F; 理科研株式会社, 名古屋）, および rTaq DNA Polymerase（タカラバイオ株式会社）を加えて，全量 20 μL となるように調製し，PCR Thermal Cycler Dice® Standard（タカラバイオ株式会社）を用いた PCR 法により，DNA を増幅した．PCR の反応条件は，94℃ 1 分間を 1 サイクル後，94℃ 30 秒間→55℃ 30 秒間→74℃ 1 分 30 秒間を 40 サイクル，最後に 72℃ 7 分間を 1 サイクルとした．PCR 増幅産物を PCR チューブに 1 μLずつ分注し, Distilled Water, Deionized, Sterile, 5×Buffer（Big Dye® Terminator v1.1&v3.1 5×Sequencing Buffer; Applied Biosystems），1 μM Primer（Applied Biosystems），および Big Dye（Big Dye® Terminator v1, 1 Cycle Sequencing Kit; Applied Biosystems）を加えて全量 20 μL となるように調製し，ジデオキシ法によるシークエンス反応を行った．PCR の反応条件は，96℃ 1 分間を 1 サイクル後，96℃ 10 秒間→50℃ 5 秒間→60℃ 4 分間を 25 サイクルとした. その後, エタノール沈殿法にて PCR 反応済サンプル中の DNA を精製し, ABI PRISM®310 Genetic Analyzer（Applied Biosystems）にて欠損変異の解析を行った.

1. 2. 5. 統計学的解析

各遺伝子多型のハーディ・ワインベルグ平衡からの逸脱の評価および対立遺伝子の頻度解析には Haploview4.2 を用いた．患者背景および遺伝子多型の解析結果と CINV の発現頻度に関する結果との関連解析には，スチューデントの t 検定を用いた．オッズ比の算出には単変量ロジスティック回帰分析を用い, 単変数の比較は χ^2 検定により行った. 危険率 5%未満の場合を有意差あり，10%未満の場合を傾向ありと判定した.

1. 2. 6. 倫理的配慮

本研究は，名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科における倫理委員会の承認（1033）を得て, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドラインに従って実施した. 全対象者に十分な説明の後，文書による同意を得た.

1. 3. 実験結果

1. 3. 1　対象患者の背景

1. 3. 1. 1. 性別，年齢，臨床検査値，がん種，およびがん化学療法レジメン

対象患者 55 名（平均年齢±標準偏差：61.8±8.6 歳）の性別，年齢，臨床検査値，がん種，およびがん化学療法レジメンの内訳を Table 1 に示した．

対象患者におけるがん化学療法導入時の各種臨床検査の平均値±標準偏差は，糸球体濾過量推測値 82.7±18.9 mL/min/1.73 m^2, γGTP 値 30.7±25.5 IU/L, 血清アルブミン値 3.5±0.4 g/dL，血清カルシウム値 4.6±0.2 mEq/L，血清ヘモグロビン値 12.6±1.7 g/dL，好中球数 4.5±2.6×10^3/μL，および CRP 値 1.2±2.1 mg/dL であった．

がん種は，卵巣がん 9 名（16.4%），子宮頸がん 2 名（3.6%），子宮体がん 9 名（16.4%），小細胞肺がん 5 名 (9.1%), 非小細胞肺がん 24 名 (43.6%), および悪性胸膜中皮腫 6 名 (10.9%) であった．各がん種に対する化学療法レジメンは，CBDCA＋パクリタキセル（paclitaxel：PTX）17 名（30.9%），CBDCA＋ドセタキセル（docetaxel： DTX）2 名（3.6%），CDDP＋フルオロウラシル（fluorouracil; 5-FU）1 名（1.9%），CDDP＋ペメトレキセド（pemetrexed：PEM） 8 名（14.6%），CDDP＋ゲムシタビン（gemcitabine：GEM）3 名（5.4%），CDDP＋エトポシド（etoposide：VP-16）3 名（5.4%），CDDP＋ビノレルビン（vinorelbine：VNR）8 名（14.6%），CDDP＋テガフール・ギメラシル・オテラシル合剤（tegafur, gimeracil, and oteracil：TS-1）1 名（1.9%），CBDCA＋PEM 3 名（5.4%），CBDCA＋GEM 1 名（1.9%），CBDCA＋VP-16 2 名（3.6%），CBDCA＋PTX 3 名（5.4%），および CBDCA＋PTX＋ベバシズマブ（bevacizumab：BEV）3 名（5.4%）であった．

1. 3. 1. 2.　対象患者の遺伝子多型

対象患者における 9 つの SNP および-100_-102 AAG 欠損変異の解析結果を Table 2 に示した．rs1062613（*HTR3A*），rs1176744（*HTR3B*），Ala223Thr（*HTR3B*），rs6766410（*HTR3C*），Y192H（*TACR1*），rs17838409 （*TACR1*），rs6277 （*DRD2*），rs1076560（*DRD2*），および rs4680（*COMT*）のメジャーアレルは，それぞれ C アレル，T アレル，G アレル，A アレル，T アレル，G アレル，C アレル，C アレル，および G アレルであった．rs1062613（*HTR3A*），rs1176744（*HTR3B*），rs6766410（*HTR3C*），rs6277（*DRD2*），rs1076560（*DRD2*），および rs4680（*COMT*）のマイナーアレル頻度（minor allele frequency：MAF）は，それぞれ 0.16，0.36，0.44，0.12，0.33，および 0.25 であり，いずれもハーディ・ワインベルグ平衡からの逸脱は認められなかった．

Table 1.　Patient backgrounds

number		55
gender	male	33 (60%)
	female	22 (40%)
average age (years old)		61.8 ± 8.6
clinical examination		
	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	82.7 ± 18.9
	γGTP (IU/L)	30.7 ± 25.5
	Alb levels (g/dL)	3.5 ± 0.4
	Ca levels (mEq/L)	4.6 ± 0.2
	Hb levels (g/dL)	12.6 ± 1.7
	neutrophil count ($\times 10^3$/μL)	4.5 ± 2.6
	CRP levels (mg/dL)	1.2 ± 2.1
cancer type		
	ovarian cancer	9 (16.4%)
	cervical cancer	2 (3.6%)
	endometrial cancer	9 (16.4%)
	small-cell lung cancer	5 (9.1%)
	non-small-cell lung cancer	24 (43.6%)
	malignant pleural mesothelioma	6 (10.9%)
cancer chemotherapy regimen		
	CBDCA+PTX	17 (30.9%)
	CBDCA+DTX	2 (3.6%)
	CDDP+5-FU	1 (1.9%)
	CDDP+PEM	8 (14.6%)
	CDDP+GEM	3 (5.4%)
	CDDP+VP-16	3 (5.4%)
	CDDP+VNR	8 (14.6%)
	CDDP+TS-1	1 (1.9%)
	CBDCA+PEM	3 (5.4%)
	CBDCA+GEM	1 (1.9%)
	CBDCA+VP-16	2 (3.6%)
	CBDCA+PTX	3 (5.4%)
	CBDCA+PTX+BEV	3 (5.4%)

Values in average age and clinical examination indicated mean±S.D.　eGFR: estimated glomerular filtration rate, γGTP: γ-glutamyltransferase, Alb: albumin, Ca: calcium, HGB: hemoglobin, CRP: C-reactive protein, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, DTX: docetaxel, CDDP: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, PEM: pemetrexed, GEM: gemcitabine, VP-16: etoposide, VNR: vinorelbine, TS-1: tegafur, gimeracil, and oteracil, BEV: bevacizumab.

Table 2. Target gene polymorphisms in patients

gene	localization	SNP	Exchange	Gene mutation (%)			MAF	HWE P-value
				-/-	+/-	+/+		
HTR3A	5' UTR	rs1062613	C > T	39 (71)	14 (26)	2 (4)	0.16	0.85
HTR3B	Promotor	-100_-102 AAG insertion/deletion	delAAG	42 (76)	12 (22)	1 (2)	0.13	-
	Exon 5	rs1176744	T > G	22 (40)	26 (47)	7 (13)	0.36	1.00
	Exon 6	Ala223Thr	G > A	55 (100)	0 (0)	0 (0)	0	-
HTR3C	Exon 5	rs6766410	A > C	17 (31)	27 (49)	11 (20)	0.44	1.00
TACR1	Exon 2	Y192H	T > C	0 (0)	55 (100)	0 (0)	0	-
	Exon 4	rs17838409	G > A	55 (100)	0 (0)	0 (0)	0	-
DRD2	Exon 7	rs6277	C > T	43 (78)	11 (20)	1 (2)	0.12	1.00
	Intron 6	rs1076560	C > A	24 (44)	26 (47)	5 (9)	0.33	0.87
COMT	Exon 4	rs4680	G > A	31 (56)	21 (38)	3 (6)	0.25	1.00

MAF: minor allele frequency, HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *TACR1*: tachykinin receptor 1, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

1. 3. 2. がん化学療法に伴う食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度と患者の背景因子および遺伝因子との関連性

患者の背景因子および遺伝因子が，がん化学療法に伴う食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度におよぼす影響について解析した. がん化学療法施行開始日から 10 日間における食欲不振および嘔気が Grade 2 以上の患者は，それぞれ 30 名（54.5%）および 16 名（29%）であり，嘔吐が Grade 1 以上の患者は 11 名（20%）であった.

食欲不振の発現頻度を因子別に示した（Table 3）. 患者の背景因子との関連性では，女性患者および NSAIDs 使用患者の食欲不振の発現リスクは，それぞれ男性患者（OR, 9.6; 95% CI, 2.4–39; P < 0.01）および NSAIDs 非使用患者（OR, 6.0; 95% CI, 1.9-19; P < 0.01）と比較して有意に高かった. 治療に対する不安を有する患者においても，不安を有しない患者と比較して, 食欲不振の発現リスクが高い傾向を示した（OR, 3.9; 95% CI, 0.83–18; P = 0.085）. 一方，遺伝因子との関連性は認められなかった.

嘔気の発現頻度を因子別に示した（Table 4）. 患者の背景因子との関連性では，乗り物酔いしやすい患者の嘔気の発現リスクは，乗り物酔いしにくい患者と比較して，高い傾向にあった（OR, 10; 95% CI, 0.92–115; P = 0.060）. 一方，遺伝因子との関連性では，rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者では，A アレルを有する患者と比較し嘔気の発現リスクは有意に高かった（OR, 4.4; 95% CI, 1.3–15; P < 0.05）.

嘔吐の発現頻度を因子別に示した（Table 5）. 患者の背景因子との関連性では，乗り物酔いしやすい患者の嘔吐の発現リスクは，乗り物酔いしにくい患者と比較して，有意に高か

った（OR, 20; 95% CI, 1.6–245; P < 0.05）．治療に対する不安を有する患者では，不安を有しない患者と比較して嘔吐の発現リスクは高い傾向であった（OR, 4.9; 95% CI, 0.85-28; P = 0.075）．一方，遺伝因子との関連性では，rs1076560 （*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者は，A アレルを有する患者と比較して，嘔吐の発現リスクは有意に高かった（OR, 4.7; 95% CI, 1.1–20; P < 0.05）．

Table 3. Association between each risk factor and the frequency of anorexia on the worst day during the 10 days after chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	17/20 (85%)	13/35 (37%)	0.0010**	9.6	2.4-39	0.0020**
age (less than 50 years)	5/6 (83%)	25/49 (51%)	0.13	4.8	0.52-44	0.17
radiation therapy (+)	7/14 (50%)	23/41 (56%)	0.69	0.78	0.23-2.6	0.69
NSAIDs use (+)	21/28 (75%)	9/27 (33%)	0.0020**	6.0	1.9-19	0.0030**
aprepitant use (-)	21/39 (54%)	9/16 (56%)	0.87	1.1	0.34-3.6	0.87
history of alcohol intake (-)	13/22 (59%)	4/13 (31%)	0.55	0.64	0.15-2.7	0.55
prone to motion sickness (+)	4/4 (100%)	9/31 (29%)	0.0060**	3.9×10^{9}	-	1.0
anxiety state (+)	6/10 (60%)	7/25 (28%)	0.077#	3.9	0.83-18	0.085#
HTR3A: rs1062613 C/C	23/39 (59%)	7/16 (44%)	0.30	1.8	0.57-6.0	0.31
HTR3A: rs1062613 T/T	2/2 (100%)	28/53 (53%)	0.19	1.4×10^{9}	-	1.0
HTR3B: AAGdelation (-)	22/42 (52%)	8/13 (62%)	0.56	1.5	0.40-5.2	0.56
HTR3B: rs1176744 T/T	14/22 (64%)	16/33 (48%)	0.27	1.9	0.62-5.6	0.27
HTR3B: rs1176744 G/G	4/7 (57%)	26/48 (54%)	0.88	1.1	0.23-5.6	0.88
HTR3C: rs6766410 A/A	11/17 (65%)	19/38 (50%)	0.31	1.8	0.56-6.0	0.31
HTR3C: rs6766410 C/C	7/11 (64%)	23/44 (52%)	0.50	1.6	0.41-6.2	0.50
DRD2: rs6277 C/C	22/43 (51%)	8/12 (67%)	0.34	0.52	0.14-2.0	0.35
DRD2: rs6277 T/T	1/1 (100%)	29/54 (54%)	0.36	1.4×10^{9}	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	15/24 (63%)	15/31 (48%)	0.30	1.8	0.60-5.3	0.30
DRD2: rs1076560 A/A	3/5 (60%)	27/50 (54%)	0.80	1.3	0.20-8.3	0.80
COMT: rs4680 G/G	19/31 (61%)	11/24 (46%)	0.25	1.9	0.64-5.5	0.26
COMT: rs4680 A/A	0/3 (0%)	30/52 (58%)	0.051#	-	-	1.0

‘’Yes’’ is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after chemotherapy in patients with each risk factor. “No” is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after chemotherapy in patients without each risk factor. #P < 0.1, **P < 0.01 vs corresponding “NO” ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 4. Association between each risk factor and the frequency of nausea on the worst day during the 10 days after chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	6/20 (30%)	10/35 (29%)	0.91	1.1	0.32-3.6	0.91
age (less than 50 years)	1/6 (17%)	15/49 (31%)	0.48	0.45	0.49-4.2	0.49
radiation therapy (+)	5/14 (36%)	11/41 (27%)	0.53	1.5	0.42-5.5	0.53
NSAIDs use (+)	9/28 (32%)	7/27 (26%)	0.61	1.4	0.42-4.4	0.61
aprepitant use (-)	9/39 (23%)	7/16 (44%)	0.13	2.6	0.75-8.9	0.13
history of alcohol intake (-)	6/22 (27%)	4/13 (31%)	0.83	1.2	0.26-5.3	0.83
prone to motion sickness (+)	3/4 (75%)	7/31 (23%)	0.029*	10	0.92-115	0.060[#]
anxiety state (+)	4/10 (40%)	6/25 (24%)	0.34	2.1	0.44-10	0.35
HTR3A: rs1062613 C/C	11/39 (28%)	5/16 (31%)	0.82	0.86	0.24-3.1	0.82
HTR3A: rs1062613 T/T	1/2 (50%)	15/53 (28%)	0.51	2.5	0.15-43	0.52
HTR3B: AAGdelation (-)	12/42 (29%)	4/13 (31%)	0.88	1.1	0.29-4.3	0.88
HTR3B: rs1176744 T/T	6/22 (27%)	10/33 (30%)	0.81	0.86	0.26-2.9	0.81
HTR3B: rs1176744 G/G	2/7 (29%)	14/48 (29%)	0.97	0.97	0.17-5.6	0.97
HTR3C: rs6766410 A/A	7/17 (41%)	9/38 (24%)	0.19	2.3	0.67-7.7	0.19
HTR3C: rs6766410 C/C	4/11 (36%)	12/44 (27%)	0.55	1.5	0.38-6.2	0.55
DRD2: rs6277 C/C	13/43 (30%)	3/12 (25%)	0.72	1.3	0.30-5.6	0.73
DRD2: rs6277 T/T	1/1 (100%)	15/54 (28%)	0.12	4.2×10^{9}	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	11/24 (46%)	5/31 (16%)	0.016*	4.4	1.3-15	0.020*
DRD2: rs1076560 A/A	0/5 (0%)	16/50 (32%)	0.13	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	10/31 (32%)	6/24 (25%)	0.56	1.4	0.43-4.7	0.56
COMT: rs4680 A/A	0/3 (0%)	16/52 (31%)	0.25	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during the 10 days–after chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after chemotherapy in patients without each risk factor. [#]P < 0.1, *P < 0.05 vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 5. Association between each risk factor and the frequency of vomiting on the worst day during the 10 days after chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	4/20 (20%)	7/35 (20%)	1.0	1.0	0.25-3.9	1.0
age (less than 50 years)	0/6 (0%)	11/49 (22%)	0.19	-	-	1.0
radiation therapy (+)	4/14 (29%)	7/41 (17%)	0.35	1.9	0.47-8.0	0.36
NSAIDs use (+)	6/28 (21%)	5/27 (19%)	0.79	1.2	0.32-4.5	0.79
aprepitant use (-)	7/39 (18%)	4/16 (25%)	0.55	1.5	0.38-6.2	0.55
history of alcohol intake (-)	5/22 (23%)	2/13 (15%)	0.60	0.62	0.10-3.8	0.60
prone to motion sickness (+)	3/4 (75%)	4/31 (13%)	0.0030**	20	1.6-245	0.018*
anxiety state (+)	4/10 (40%)	3/25 (12%)	0.061#	4.9	0.85-28	0.075#
HTR3A: rs1062613 C/C	8/39 (21%)	3/16 (19%)	0.88	1.1	0.26-4.9	0.88
HTR3A: rs1062613 T/T	1/2 (50%)	10/53 (19%)	0.78	4.3	0.25-75	0.32
HTR3B: AAGdelation (-)	8/42 (19%)	3/13 (23%)	0.75	1.3	0.28-5.7	0.75
HTR3B: rs1176744 T/T	4/22 (18%)	7/33 (21%)	0.78	0.83	0.21-3.2	0.78
HTR3B: rs1176744 G/G	1/7 (14%)	10/48 (21%)	0.69	0.63	0.068-5.9	0.69
HTR3C: rs6766410 A/A	5/17 (29%)	6/38 (16%)	0.24	2.2	0.57-8.7	0.25
HTR3C: rs6766410 C/C	1/11 (9%)	10/44 (23%)	0.31	0.34	0.039-3.0	0.33
DRD2: rs6277 C/C	7/43 (16%)	4/12 (33%)	0.19	0.39	0.091-1.7	0.20
DRD2: rs6277 T/T	0/1 (0%)	11/54 (20%)	0.61	-	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	8/24 (33%)	3/31 (10%)	0.030*	4.7	1.1-20	0.039*
DRD2: rs1076560 A/A	0/5 (0%)	11/50 (22%)	0.24	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	6/31 (19%)	5/24 (21%)	0.89	0.91	0.24-3.4	0.89
COMT: rs4680 A/A	0/3 (0%)	11/52 (21%)	0.37	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during the 10 days after chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during 10 days after chemotherapy in patients without each risk factor. #P < 0.1, *P < 0.05, **P < 0.01 vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

1. 3. 3.　CDDP あるいは CBDCA ベースのがん化学療法における CINV 発現頻度と患者の背景因子および遺伝因子との関連性

高度催吐性抗がん剤である CDDP ベースあるいは中等度催吐性抗がん剤である CBDCA ベースのがん化学療法を施行した患者において，食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度が，患者の背景因子および遺伝因子に影響されるかどうか解析した．

両者間において，食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度に有意な差は認められなかった（Table 6）．

Table 6. Patient background in cisplatin (CDDP)- and carboplatin (CBDCA)-based chemotherapies

		CDDP-based chemotherapy	CBDCA-based chemotherapy	P-value
number		24	31	
gender	male	21 (87.5%)	12 (38.7%)	<0.01**
	female	3(12.5%)	19 (61.3%)	
frequency of symptoms				
anorexia		12 (50.0%)	18 (58.1%)	0.55
nausea		9 (37.5%)	7 (22.6%)	0.23
vomiting		7 (29.2%)	3 (9.7%)	0.06#

#P < 0.1, **P < 0.01 vs CBDCA (chi-square test)

CDDP ベースのがん化学療法を施行した患者における食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度を因子別に示した（Table 7～9）．いずれにおいても患者の背景因子との関連性は認められなかった．一方，遺伝因子との関連性では，rs1062613（*HTR3A*）の C/C ホモ接合体を有する患者の食欲不振あるいは rs1076560 （*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者の嘔気の発現リスクは，それぞれ T アレル（OR, 7.0; 95% CI, 1.0‐47; P < 0.05）あるいは A アレル（OR, 7.0; 95% CI, 1.0‐47; P < 0.05） を有する患者と比較して，有意に高かった．嘔吐の発現頻度は，いずれの因子においても有意な差は認められなかった．

CBDCA ベースのがん化学療法を施行した患者における食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度を因子別に示した（Table 10～12）．患者の背景因子との関連性では，女性患者および NSAIDs 使用患者の食欲不振の発現リスクは，それぞれ男性患者（OR, 27; 95% CI, 3.7–189; P < 0.01）および NSAIDs 非使用患者（OR, 9.3; 95% CI, 1.5–58; P < 0.05）と比較して，有意に高かった．一方，遺伝因子との関連性は認められなかった．また，嘔気および嘔吐の発現頻度は，いずれの因子においても有意な差は認められなかった．

Table 7. Association between each risk factor and the frequency of anorexia on the worst day during the 10 days after cisplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	1/1 (100%)	11/23 (48%)	0.31	1.8×10^{9}	-	1.0
age (less than 50 years)	2/2 (100%)	10/22 (45%)	0.14	1.9×10^{9}	-	1.0
radiation therapy (+)	6/11 (55%)	6/13 (46%)	0.68	1.4	0.28-7.0	0.68
use of NSAIDs (+)	5/6 (83%)	7/18 (39%)	$0.060^{\#}$	7.9	0.75-82	$0.085^{\#}$
use of aprepitant (-)	4/9 (44%)	8/15 (53%)	0.67	1.4	0.27-7.5	0.67
history of alcohol intake (-)	4/11 (36%)	7/12 (58%)	0.29	0.41	0.076-2.2	0.30
prone to motion sickness (+)	4/4 (100%)	7/19 (37%)	0.022^{*}	2.8×10^{9}	-	1.0
anxiety state (+)	5/7 (71%)	6/16 (38%)	0.13	4.2	0.61-29	0.15
HTR3A: rs1062613 C/C	10/15 (67%)	2/9 (22%)	0.035^{*}	7.0	1.0-47	0.045^{*}
HTR3A: rs1062613 T/T	0/0 (0%)	12/24 (50%)	-	-	-	-
HTR3B: AAG deletion (-)	7/16 (44%)	5/8 (63%)	0.39	2.1	0.38-12	0.39
HTR3B: rs1176744 T/T	5/9 (56%)	7/15 (47%)	0.67	1.4	0.27-7.5	0.67
HTR3B: rs1176744 G/G	2/3 (67%)	10/21 (48%)	0.54	2.2	0.17-28	0.54
HTR3C: rs6766410 A/A	3/6 (50%)	9/18 (50%)	1.0	1.0	0.16-6.3	1.0
HTR3C: rs6766410 C/C	4/7 (57%)	8/17 (47%)	0.65	1.5	0.25-8.8	0.65
DRD2: rs6277 C/C	8/18 (44%)	4/6 (67%)	0.35	0.40	0.058-2.8	0.35
DRD2: rs6277 T/T	1/1 (100%)	11/23 (48%)	0.31	1.8×10^{9}	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	8/12 (67%)	4/12 (33%)	0.10	4.0	0.73-22	0.11
DRD2: rs1076560 A/A	1/3 (33%)	11/21 (52%)	0.54	0.46	0.036-5.8	0.54
COMT: rs4680 G/G	7/13 (54%)	5/11 (45%)	0.68	1.4	0.28-7.0	0.68
COMT: rs4680 A/A	0/2 (0%)	12/22 (55%)	0.14	-	-	1.0

‘’Yes’’ is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. “No” is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. $^{\#}P < 0.1$ $^{*}P < 0.05$ vs corresponding “NO” ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

（名城大学大学院）

Table 8. Association between each risk factor and the frequency of nausea on the worst day during the 10 days after cisplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	0/1 (0%)	9/23 (39%)	0.43	-	-	1.0
age (less than 50 years)	1/2 (50%)	8/22 (36%)	0.70	1.8	0.10-32	0.71
radiation therapy (+)	5/11 (45%)	4/13 (31%)	0.46	1.9	0.35-10	0.46
use of NSAIDs (+)	3/6 (50%)	6/18 (33%)	0.47	2.0	0.31-13	0.47
use of aprepitant (-)	2/9 (22%)	7/15 (47%)	0.23	3.1	0.47-20	0.24
history of alcohol intake (-)	4/11 (36%)	5/12 (42%)	0.80	0.8	0.15-4.3	0.80
prone to motion sickness (+)	3/4 (75%)	6/19 (32%)	0.11	6.5	0.56-76	0.14
anxiety state (+)	3/7 (43%)	6/16 (38%)	0.81	1.3	0.21-7.6	0.81
HTR3A: rs1062613 C/C	7/15 (47%)	2/9 (22%)	0.23	3.1	0.47-20	0.24
HTR3A: rs1062613 T/T	0/0 (0%)	9/24 (38%)	-	-	-	-
HTR3B: AAG deletion (-)	6/16 (38%)	3/8 (38%)	1.0	1.0	0.17-5.8	1.0
HTR3B: rs1176744 T/T	3/9 (33%)	6/15 (40%)	0.74	0.75	0.13-4.2	0.74
HTR3B: rs1176744 G/G	2/3 (67%)	7/21 (33%)	0.27	4.0	0.31-52	0.29
HTR3C: rs6766410 A/A	3/6 (50%)	6/18 (33%)	0.47	2.0	0.31-13	0.47
HTR3C: rs6766410 C/C	3/7 (43%)	6/17 (35%)	0.73	1.4	0.23-8.3	0.73
DRD2: rs6277 C/C	7/18 (39%)	2/6 (33%)	0.81	1.3	0.18-8.9	0.81
DRD2: rs6277 T/T	1/1 (100%)	8/23 (35%)	0.19	3.0×10^{9}	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	7/12 (58%)	2/12 (17%)	0.035*	7.0	1.0-47	0.045*
DRD2: rs1076560 A/A	0/3 (0%)	9/21 (43%)	0.15	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	5/13 (38%)	4/11 (36%)	0.92	1.1	0.21-5.8	0.92
COMT: rs4680 A/A	0/2 (0%)	9/22 (41%)	0.25	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during the 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. *P < 0.05 vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 9. Association between each risk factor and the frequency of vomiting on the worst day during the 10 days after cisplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	0/1 (0%)	7/23 (30%)	0.51	-	-	1.0
age (less than 50 years)	0/2 (0%)	7/22 (32%)	0.34	-	-	1.0
radiation therapy (+)	4/11 (36%)	3/13 (23%)	0.48	1.9	0.32-11	0.48
use of NSAIDs (+)	3/6 (50%)	4/18 (22%)	0.20	3.5	0.50-25	0.21
use of aprepitant (-)	3/9 (33%)	4/15 (27%)	0.73	0.73	0.12-4.4	0.73
history of alcohol intake (-)	2/11 (18%)	5/12 (42%)	0.22	0.31	0.05-2.1	0.23
prone to motion sickness (+)	3/4 (75%)	4/19 (21%)	0.033*	11	0.91-139	0.060#
anxiety state (+)	4/7 (57%)	3/16 (19%)	0.066#	5.8	0.82-41	0.078#
HTR3A: rs1062613 C/C	5/15 (33%)	2/9 (22%)	0.56	1.8	0.26-12	0.56
HTR3A: rs1062613 T/T	0/0 (0%)	7/24 (29%)	-	-	-	-
HTR3B: AAG deletion (-)	5/16 (31%)	2/8 (25%)	0.75	0.73	0.11-5.0	0.75
HTR3B: rs1176744 T/T	2/9 (22%)	5/15 (33%)	0.56	0.57	0.090-3.8	0.56
HTR3B: rs1176744 G/G	1/3 (33%)	6/21 (29%)	0.87	1.3	0.095-17	0.87
HTR3C: rs6766410 A/A	3/6 (50%)	4/18 (22%)	0.20	3.5	0.50-25	0.21
HTR3C: rs6766410 C/C	1/7 (14%)	6/17 (35%)	0.30	0.31	0.029-3.2	0.32
DRD2: rs6277 C/C	5/18 (28%)	2/6 (33%)	0.80	0.77	0.11-5.6	0.80
DRD2: rs6277 T/T	0/1 (0%)	7/23 (30%)	0.51	-	-	1.0
DRD2: rs1076560 C/C	5/12 (42%)	2/12 (17%)	0.18	3.6	0.53-24	0.19
DRD2: rs1076560 A/A	0/3 (0%)	7/21 (33%)	0.24	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	3/13 (23%)	4/11 (36%)	0.48	0.53	0.090-3.1	0.48
COMT: rs4680 A/A	0/2 (0%)	7/22 (32%)	0.34	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during the 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during 10 days after cisplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. #P < 0.1, *P < 0.05 vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 10. Association between each risk factor and the frequency of anorexia on the worst day during the 10 days after carboplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	16/19 (84%)	2/12 (17%)	<0.01**	27	3.7-189	0.001**
age (less than 50 years)	3/4 (75%)	15/27 (56%)	0.46	2.4	0.22-26	0.47
radiation therapy (+)	1/3 (33%)	17/28 (61%)	0.36	0.32	0.026-4.0	0.38
use of NSAIDs (+)	16/22 (73%)	2/9 (22%)	0.010*	9.3	1.5-58	0.017*
use of aprepitant (-)	17/30 (57%)	1/1 (100%)	0.39	1.2×10^{9}	-	1.0
history of alcohol intake (-)	2/11 (18%)	0/1 (0%)	0.64	-	-	1.0
prone to motion sickness (+)	0/0 (0%)	2/12 (17%)	-	-	-	-
anxiety state (+)	1/3 (33%)	1/9 (11%)	0.37	4.0	0.17-96	0.39
HTR3A: rs1062613 C/C	13/24 (54%)	5/7 (71%)	0.42	0.47	0.076-2.9	0.42
HTR3A: rs1062613 T/T	2/2 (100%)	16/29 (55%)	0.21	1.3×10^{9}	-	1.0
HTR3B: AAG deletion (-)	15/26 (58%)	3/5 (60%)	0.92	0.91	0.13-6.4	0.92
HTR3B: rs1176744 T/T	9/13 (69%)	9/18 (50%)	0.28	2.3	0.50-10	0.29
HTR3B: rs1176744 G/G	2/4 (50%)	16/27 (59%)	0.73	0.69	0.084-5.6	0.73
HTR3C: rs6766410 A/A	8/11 (73%)	10/20 (50%)	0.22	2.7	0.54-13	0.23
HTR3C: rs6766410 C/C	3/4 (75%)	15/27 (56%)	0.46	2.4	0.22-26	0.47
DRD2: rs6277 C/C	14/25 (56%)	4/6 (67%)	0.63	0.64	0.1-4.1	0.64
DRD2: rs6277 T/T	0/0 (0%)	18/31 (58%)	-	-	-	-
DRD2: rs1076560 C/C	7/12 (58%)	11/19 (58%)	0.98	1.0	0.24-4.4	0.98
DRD2: rs1076560 A/A	2/2 (100%)	16/29 (55%)	0.21	1.3×10^{9}	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	12/18 (67%)	6/13 (46%)	0.25	2.3	0.54-10	0.26
COMT: rs4680 A/A	0/1 (0%)	18/30 (60%)	0.23	-	-	1.0

‘’Yes’’ is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. “No” is percentage of patients expressed anorexia (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. #P < 0.1, *P < 0.05, **P < 0.01 vs corresponding “NO” ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 11. Association between each risk factor and the frequency of nausea on the worst day during the 10 days after carboplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	6/19 (32%)	1/12 (8%)	0.13	5.1	0.53-49	0.16
age (less than 50 years)	0/4 (0%)	7/27 (26%)	0.25	-	-	1.0
radiation therapy (+)	0/3 (0%)	7/28 (25%)	0.33	-	-	1.0
use of NSAIDs (+)	6/22 (27%)	1/9 (11%)	0.33	3.0	0.31-29	0.35
use of aprepitant (-)	7/30 (23%)	0/1 (0%)	0.58	-	-	1.0
history of alcohol intake (-)	1/11 (9%)	0/1 (0%)	0.75	-	-	1.0
prone to motion sickness (+)	0/0 (0%)	1/12 (8%)	-	-	-	-
anxiety state (+)	1/3 (33%)	0/9 (0%)	0.070[#]	8.1×10^{9}	-	1.0
HTR3A: rs1062613 C/C	4/24 (17%)	3/7 (43%)	0.15	0.27	0.042-1.7	0.16
HTR3A: rs1062613 T/T	1/2 (50%)	6/29 (21%)	0.34	3.8	0.21-71	0.37
HTR3B: AAG deletion (-)	6/26 (23%)	1/5 (20%)	0.88	1.2	0.11-13	0.88
HTR3B: rs1176744 T/T	3/13 (23%)	4/18 (22%)	0.96	1.1	0.19-5.8	0.96
HTR3B: rs1176744 G/G	0/4 (0%)	7/27 (26%)	0.25	-	-	1.0
HTR3C: rs6766410 A/A	4/11 (36%)	3/20 (15%)	0.17	3.2	0.57-18	0.19
HTR3C: rs6766410 C/C	1/4 (25%)	6/27 (22%)	0.90	1.2	0.10-13	0.90
DRD2: rs6277 C/C	6/25 (24%)	1/6 (17%)	0.70	1.6	0.15-16	0.70
DRD2: rs6277 T/T	0/0 (0%)	7/31 (23%)	-	-	-	-
DRD2: rs1076560 C/C	4/12 (33%)	3/19 (16%)	0.26	2.7	0.48-15	0.26
DRD2: rs1076560 A/A	0/2 (0%)	7/29 (24%)	0.43	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	5/18 (28%)	2/13 (15%)	0.42	2.1	0.34-13	0.42
COMT: rs4680 A/A	0/1 (0%)	7/30 (23%)	0.58	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during the 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed nausea (≧ grade 2) on the worst day during 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. [#]$P < 0.1$ vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

Table 12. Association between each risk factor and the frequency of vomiting on the worst day during the 10 days after carboplatin-based chemotherapy

variable	YES	NO	P-value[a]	odds ratio	95%confidence interval	P-value[b]
gender (female)	4/19 (21%)	0/12 (0%)	0.089[#]	4.3×10^{9}	-	1.0
age (less than 50 years)	0/4 (0%)	4/27 (15%)	0.41	-	-	1.0
radiation therapy (+)	0/3 (0%)	4/28 (14%)	0.48	-	-	1.0
use of NSAIDs (+)	3/22 (14%)	1/9 (11%)	0.85	1.3	0.11-14	0.85
use of aprepitant (-)	4/30 (13%)	0/1 (0%)	0.70	-	-	1.0
history of alcohol intake (-)	0/11 (0%)	0/1 (0%)	-	-	-	-
prone to motion sickness (+)	0/0 (0%)	0/12 (0%)	-	-	-	-
anxiety state (+)	0/3 (0%)	0/9 (0%)	-	-	-	-
HTR3A: rs1062613 C/C	3/24 (13%)	1/7 (14%)	0.90	0.86	0.075-9.8	0.90
HTR3A: rs1062613 T/T	1/2 (50%)	3/29 (10%)	0.11	8.7	0.42-177	0.16
HTR3B: AAG deletion (-)	3/26 (12%)	1/5 (20%)	0.61	0.52	0.043-6.4	0.61
HTR3B: rs1176744 T/T	2/13 (15%)	2/18 (11%)	0.73	1.5	0.18-12	0.73
HTR3B: rs1176744 G/G	0/4 (0%)	4/27 (15%)	0.41	-	-	1.0
HTR3C: rs6766410 A/A	2/11 (18%)	2/20 (10%)	0.52	2.0	0.24-17	0.52
HTR3C: rs6766410 C/C	0/4 (0%)	4/27 (15%)	0.41	-	-	1.0
DRD2: rs6277 C/C	2/25 (8%)	2/6 (33%)	0.096[#]	0.17	0.019-1.6	0.12
DRD2: rs6277 T/T	0/0 (0%)	4/31 (13%)	-	-	-	-
DRD2: rs1076560 C/C	3/12 (25%)	1/19 (5%)	0.11	6.0	0.54-66	0.14
DRD2: rs1076560 A/A	0/2 (0%)	4/29 (14%)	0.57	-	-	1.0
COMT: rs4680 G/G	3/18 (17%)	1/13 (8%)	0.46	2.4	0.22-26	0.47
COMT: rs4680 A/A	0/1 (0%)	4/30 (13%)	0.70	-	-	1.0

"Yes" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during the 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients with each risk factor. "No" is percentage of patients expressed vomiting (≧ grade 1) on the worst day during 10 days after carboplatin-based chemotherapy in patients without each risk factor. [#]$P < 0.1$ vs corresponding "NO" ([a]chi-square test, [b]univariate logistic regression analysis). NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, *HTR3A*: serotonin 5-HT_{3A} receptor, *HTR3B*: serotonin 5-HT_{3B} receptor, *HTR3C*: serotonin 5-HT_{3C} receptor, *DRD2*: dopamine D_2 receptor, *COMT*: catechol-*O*-methyltransferase.

1. 4. 考察

CINV は，患者の生活の質（QOL）を低下させる原因となり，予定投与量の減量や原疾患の治療の継続に大きく影響を与えるがん化学療法の副作用の一つである．多くの治療ガイドラインでは，がん化学療法レジメンの催吐リスクに基づいた適切な制吐剤の使用が推奨されている［6］．しかし，これらのガイドラインに示されている制吐療法を実施しても CINV の発現には個人差が認められるため，その対策は大きな課題とされている．本研究では，日本人がん患者において CINV の発現状況と患者の背景因子および遺伝因子との関連性について調査した．

女性や 50 歳未満の患者では CINV の発現リスクが高いなど，複数の背景因子がすでに報告されている［7, 27-30］．がん化学療法の他に，消化器障害を誘発するリスクが高い放射線照射［6, 14］，オピオイド［15, 16］あるいは NSAIDs を併用している患者では消化器症状を発現しやすく，CINV の発現程度や頻度も増大させることから，これらはリスク因子として知られている．悪阻や乗り物酔いなどの生理的な嘔気・嘔吐の予測因子や状況不安なども CINV のリスク因子として報告されている［31-33］．これまでの研究では，がん化学療法後 7 日間のみの CINV の発現頻度を調査しており，ビジュアル・アナログ・スケールあるいは患者自身による自己評価質問票を使用して評価していた．Tamura *et al.*（2015）は，患者の消化器症状を考慮し 7 日間を超えた CINV 発現頻度の解析が必要であることを示している［34］．本研究では，CTCAE v4.0 を用いた CINV 発現程度および頻度と各種因子との関連性について，過去の報告よりも長期間調査した．

食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現や患者の QOL に影響を与える因子は多種多様であることから，各症状を別々に評価した［35, 36］．本調査では，食欲不振および嘔吐の発現頻度は，女性患者，乗り物酔いしやすい患者，および NSAIDs 使用患者において有意に高かった．これら因子同士の関連性は，女性と NSAIDs 使用に有意な相関性を認めた（結果示さず）．食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度は，乗り物酔いしやすい患者および治療に対する不安のある患者において高い傾向であった．年齢が CINV 発現のリスク因子となりうるという報告は散見される［37-39］が，本結果において年齢との関連性は認められなかった．その理由については明確でないが，遅延性 CINV の発現や制吐剤の追加状況と年齢との関連性はないという報告もある［31, 36, 40］．我々は以前に 70 歳未満の患者における食欲不振および嘔気の発現は，70 歳以上の患者と比較して有意に高いことを見出している（結果示さず）．年齢に関しては CINV の発現頻度との関連性を詳細に解析していく必要がある．以前の報告［6, 7, 15, 16, 27-30］を踏まえると，女性や NSAIDs の使用，乗り物酔いのしやすさ，治療に対する不安が，CINV 発現のリスク因子となりうる可能性が示唆される．

遺伝因子としてセロトニン 5-HT_{3A} 受容体［18］，セロトニン 5-HT_{3B} 受容体［17］，セロトニン 5-HT_{3C} 受容体［19］，cytochrome P-450 2D6［41］，および P-糖タンパク質［42］の遺伝子多型と CINV に対する制吐剤の効果との解析において，白色人種では一部の遺伝子多型との間に嘔気・嘔吐発現との関連性が認められている．しかし，日本人における遺伝子多型と CINV の発現あるいは制吐剤の効果との関連性を解析した研究はない．遺伝子多型頻度には人種差があるため[43], 他人種でのデータを日本人にそのまま適用できず[44],

日本人を対象とした解析が必要である．本調査では日本人がん患者を対象として各種遺伝子多型と CINV 発現との関連性について解析したところ，rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者では，嘔気や嘔吐の発現頻度が有意に高かった．rs1076560 の A アレルを有する患者ではドパミン D_2 受容体発現量が低下していることが報告されており［20, 21, 23］，C/C ホモ接合体を有する患者では，A アレルを有する患者と比べてドパミン D_2 受容体発現量が相対的に多いため，嘔気や嘔吐が発現しやすいものと示唆される．したがって，これらの報告は本結果を支持するものであり，rs1076560 の C/C ホモ接合体が CINV 発現のリスク因子であることが示唆される．

Kaiser *et al*.（2004）は，*HTR3A* の 21 種類の遺伝子多型と CINV に対する制吐剤の効果との関連性について解析した結果，いずれの遺伝子多型においても有意な関連性は認められないと報告しており［18］，本結果と一致する．一方，Fasching *et al.*（2008）は，rs6766410（*HTR3C*）の C/C ホモ接合体（変異型）を有する患者の 50%に CINV が認められ，A/A ホモ接合体（野生型）の 19%や A/C ヘテロ接合体の 22%に比べ，有意に制吐剤非応答患者の割合が高いことを報告しているが［19］，本研究では有意な関連性が認められなかったことから結果は一致していない．rs4680（*COMT*）においては，G/G ホモ接合体（野生型）の COMT 活性は A/A ホモ接合体（変異型）より約 3〜4 倍高いことが報告されている［22］．したがって，G/G ホモ接合体の方が CINV の発現頻度が低いと推察されるが，予備的解析において G/G ホモ接合体を有する患者では食欲不振が重度である傾向が認められたことから，本結果とは一致していない（結果示さず）．その理由については明らかでないが，COMT 活性の増大と代償的にドパミンの産生が促進された可能性がある．本研究において，遺伝因子が CINV 発現のリスク因子となりうる可能性が示唆されたが，以前の報告と一致しない遺伝子多型があることから，さらなる研究が必要である．

高度催吐性抗がん剤である CDDP ベースあるいは中等度催吐性抗がん剤である CBDCA ベースのがん化学療法を施行した患者において，食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度が，患者の背景因子および遺伝因子に影響されるかどうか解析した．CDDP ベースのがん化学療法を施行した患者では，嘔吐頻度やセロトニンの代謝物である 5-hydroxyindole acetic acid（5-HIAA）の尿中排泄量が CBDCA ベースでの患者と比較して多かったこと，CDDP 投与量が多いほど尿中の 5-HIAA 量が増加していたことが報告されている［45］．しかし，本結果では両者間において食欲不振，嘔気，および嘔吐の発現頻度に有意な差は認められなかった．このように本結果が既報告と一致しなかった理由として，性別が偏っていたこと，アプレピタントの使用方法が診療科や医師により異なっていたことが考えられる．CDDP ベースのがん化学療法を受けた rs1062613（*HTR3A*）の C/C ホモ接合体を有する患者では食欲不振，rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者では嘔気の頻度が有意に増加していた．一方，CBDCA ベースのがん化学療法を受けた女性患者および NSAIDs 使用患者では食欲不振の頻度が高かった．しかし，各因子が CINV 発現頻度におよぼす影響について多変量解析を実施したところ，有意な関連性は認められなかった（結果示さず）．したがって，がん化学療法において使用した抗がん剤の種類，患者の背景因子，および遺伝因子など，CINV 発現に関連するリスク因子に差異があるかどうか，対象患者数を増やしてより詳細に検討することで明確にする必要がある．

（名城大学大学院）

本研究において，日本人がん患者における CINV 発現頻度と患者の背景因子および遺伝因子との関連性を見出すことができた．CINV 発現頻度に影響を与える因子を有する患者への個別化支持療法（予防的な制吐剤の追加, 抗不安剤や抗うつ剤などの向精神薬の投与）の実現を支持するものである．見出された因子に基づいた個別化支持療法は，がん患者の CINV 発現の予防・治療と QOL 向上の一助となり，がん化学療法の安全性および有効性を高めるものと示唆される．

（名城大学大学院）

1. 5. 小括

CINV はがん化学療法を受ける患者にとって最も苦痛な副作用の一つであり，患者の QOL 低下や抗がん剤の予定投与量減量の大きな原因となる．原疾患の治療継続にも大きく影響を与えるため，そのコントロールは極めて重要である．種々の治療ガイドラインにおいて催吐リスクに応じた制吐療法が推奨されているが，その効果には個人差があり，難渋する例も数多く存在する．本研究は，CINV の発現頻度と患者の背景因子および遺伝因子との関連性について解析しており，日本人を対象とした調査として貴重である．患者の背景因子として女性，NSAIDs の使用，乗り物酔いのしやすさ，および治療に対する不安，遺伝因子として rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体が見出された．これらの因子は，がん化学療法における個別化支持療法に繋がり，より安全で有効性の高いがん化学療法の一助になるものと示唆された．

（名城大学大学院）

第二章　急性骨髄性白血病患者での発熱性好中球減少症に対する初期治療抗菌薬に関する後方視的調査

2. 1. 緒言

第一章では，日本人を対象にがん化学療法における CINV の発現頻度と患者の背景因子および遺伝因子との関連性について検討した．その結果，女性，NSAIDs の使用，乗り物酔いのしやすさ，治療に対する不安，および rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体などの因子を有する患者では CINV の発現リスクが増大することを見出した．CDDP ベースのがん化学療法では rs1062613（*HTR3A*）の C/C ホモ接合体あるいは rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体を有する患者で, CBDCA ベースのがん化学療法では女性患者や NSAIDs 使用患者で，CINV 発現リスクが高いことも見出した．これらは，がん患者の嘔気・嘔吐に対する個別化支持療法の確立に貢献できる可能性がある．

がん化学療法の投与量減量の要因には嘔気・嘔吐の他に骨髄抑制があり，骨髄抑制は多くの抗がん剤の dose limiting toxicity（DLT）である．特に，好中球数が減少すると感染症に罹患するリスクが高く，直ちに適切な抗菌薬治療を行わないと死に至る場合がある．発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）を発症した場合，感染巣や原因微生物を同定できる確率は 30%程度と少なく，発熱の原因は不明であることが多いが［46, 47］，FN での原因微生物として，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌，および緑膿菌や大腸菌などのグラム陰性桿菌の分離頻度が高いとの報告がある［48］．グラム陰性桿菌による感染症は，エンドトキシンショックを伴う症状を引き起こしやすく重篤化しやすいため, 適切な治療が行われない場合の死亡率は 40%と報告されている［49, 50］．このため, FN 発症時の初期治療としてはグラム陰性桿菌を抗菌スペクトラムに含む抗菌薬を速やかに使用する必要がある．多数の臨床研究やガイドラインにおいて，FN の初期治療には，第 4 世代セフェム系抗菌薬，カルバペネム系抗菌薬，あるいはタゾバクタム／ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：TAZ/PIPC）が有効であると示されている［11, 51］．

FN の発症頻度や重症度は好中球減少の程度と持続期間に相関するとされ，好中球数が 500 /μL 以下になると重症感染症をおこすリスクが高くなり，100 /μL 以下まで減少すると 10～20%で菌血症を発症すると報告されている［52］．造血器腫瘍では原疾患による正常血球数の減少に加え，大量のがん化学療法が行われることから，高率かつ重度な好中球減少が長期間発現する．造血器腫瘍の中でも特に急性白血病治療では，FN による菌血症が主要な死因の一つであると報告されており［13］，発熱が認められる患者への迅速な対応は非常に重要である．

造血器腫瘍患者における FN に対する初期治療の有効性の報告は散見されるものの，好中球減少がより重篤で長期となりうる急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）患者を対象に絞った報告は少ない．そこで，本研究では，名古屋第一赤十字病院における AML 患者を対象として，FN に対する初期治療としての抗菌薬の使用状況とその臨床効果を把握することを目的とし，後方視的に実態調査を行った．

2. 2. 対象および調査方法

2. 2. 1. 調査対象者

対象は，名古屋第一赤十字病院血液内科においてがん化学療法後に発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）を発症し，抗菌薬が開始された急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）患者とした．

本研究の主な除外基準は, FN 発症前から抗菌薬を使用していた患者や急性前骨髄球性白血病患者とした．

2. 2. 2. 調査項目および調査方法

調査は，電子診療録より後方視的に行った．

調査期間は，2015 年 4 月～2016 年 3 月とした．

調査項目は，年齢，性別，がん化学療法レジメン，血清アルブミン値，血清 C リアクティブプロテイン（C-reactive protein：CRP）値，腋窩温，血清クレアチニン値，白血球数，好中球数，血液培養結果，初期治療抗菌薬，解熱までに要した日数，顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF）使用有無，および予防抗真菌薬とした．

2. 2. 2. 1. FN の定義

好中球数が 500 /μL 未満，もしくは 1,000 /μL 未満で 500 /μL 未満に低下すると推測される場合で，かつ，腋窩温が 37.5℃以上の場合とした［11］.

2. 2. 2. 2. FN に対する初期治療抗菌薬の効果判定

FN に対する初期治療の効果判定は，以下に示したように Takaku *et al.*（1984）の判定基準に準じて行い［53］，著効と有効を奏効，やや有効と無効を非奏効とした．

①著効：投与開始後 4 日以内に 37℃未満まで解熱し，さらに 3 日以上 37℃未満が続き，検査所見の改善が認められた場合．

②有効：投与開始後 4 日以内に解熱傾向があり，7 日までに 37℃未満まで解熱し，検査所見の改善が認められた場合．

③やや有効：投与開始後 4 日以内に解熱傾向があり，7 日までに解熱傾向を示し，検査所見の改善が認められた場合．

④無効：投与開始後 7 日までに解熱傾向がみられず，検査所見の不変や増悪が認められた場合．また，投与開始 3 日以内に他の薬剤を追加した場合や解熱傾向が認められず他剤へ変更した場合．

2. 2. 2. 3. 腎機能の評価

抗菌薬投与開始前における血清クレアチニン値から 50%以上上昇した場合，または 0.5 mg/dL を超えて上昇した場合を腎機能低下ありと判定した［54, 55］.

2. 2. 3.　統計学的解析

各項目における 2 群間比較には，スチューデントの *t* 検定を用い，単変数の比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた．オッズ比の算出には単変量ロジスティック回帰分析を用いた．危険率 5%未満の場合を有意差ありと判定した．

2. 2. 4. 倫理的配慮

本研究は，名古屋第一赤十字病院における倫理委員会の承認（2016-074）を得て，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき実施した．

2. 3. 調査結果

2. 3. 1. 患者背景

患者背景を Table 13 に示した．対象患者は 30 名，平均年齢 51.3 歳，対象エピソード数は 45 件であった．初期治療開始時の平均 CRP 値，好中球数，および腋窩温は，それぞれ 3.07 mg/dL，35.9 /μL，および 38.6℃であった．初期治療抗菌薬は，セフォゾプラン（cefozopran：CZOP）＋アミカシン（amikacin：AMK）が 38 件で最も多く，セフェピム（cefepime : CFPM）単剤，CFPM＋AMK，およびピペラシリン（piperacillin : PIPC）＋AMK がいずれも 2 件であり，CZOP 単剤が 1 件であった．がん化学療法レジメンは，寛解導入療法および再寛解導入療法が 20 件，地固め療法が 25 件であり，イダルビシン（idarubicin; IDR）＋シタラビン（cytarabine : Ara-C）100 mg/m^2 が 4 件，ダウノルビシン（daunorubicin：DNR）＋Ara-C 100mg/m^2 が 8 件，MEC（ミトキサントロン（mitoxantrone：MIT）＋Ara-C＋エトポシド）が 4 件，CAG（Ara-C＋アクラルビシン（aclarbicin：ACR）＋G-CSF）が 3 件，HAM（High dose Ara-C＋MIT）が 1 件，High dose Ara-C が 6 件，MIT＋Ara-C200 mg/m^2 が 10 件，DNR＋Ara-C200 mg/m^2 が 6 件，ACR＋Ara-C200 mg/m^2 が 1 件，A tripleV（Ara-C＋エトポシド＋ビンクリスチン＋ビンデシン）が 2 件だった. 腎機能の低下は 11 件（24.4%）で認められ, 11 件とも AMK 併用例であった. 内 7 件はバンコマイシン（vancomycin：VCM），2 件はテイコプラニン（teicoplanin：TEIC）追加例であった.

Table 13. Patient backgrounds

Patients: 30	
Average age（years old）	51.3 ± 17.5
Gender	Male 21, Female 9

Cases: 45 [( ): number of cases]	
Body temperature(℃)	38.6 ± 0.8
CRP levels (mg/dL)	3.07 ± 3.64
Neutrophil count (/μL)	35.9 ± 72.2
First-line antibiotic treatment regimen	CZOP + AMK (38) CZOP (1) CFPM + AMK (2) CFPM (2) PIPC + AMK (2)
Cancer chemotherapy regimen	Induction and Re-induction IDR + Ara-C100 (4) DNR + Ara-C100 (8) MEC (4) CAG (3) HAM (1) Consolidation High dose Ara-C (2 g/m^2) (6) MIT + Ara-C200 (10) DNR + Ara-C200 (6) ACR + Ara-C200 (1) A tripleV (2)
Impairment of renal functions (11 cases)	Additional AMK combination (11) Additional VCM combination (7) Additional TEIC combination (2)

The results were obtained from 45 cases in 30 patients. CRP: C-reactive protein, CZOP: cefozopran, AMK: amikacin, CFPM: cefepime, PIPC: piperacillin, IDR: idarubicin, Ara-C100: cytarabine 100 mg/m^2, DNR: daunorubicin, MEC: mitoxantrone + etoposide + cytarabine, CAG: cytarabine + aclarbicin + granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), HAM: mitoxantrone + High dose cytarabine, HDAra-C: high dose cytarabine, Ara-C200: cytarabine 200 mg/m^2, MIT: mitoxantrone, ACR: aclarbicin, A tripleV: cytarabine + etoposide + vincristine + vindesine, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin.

2. 3. 2. 臨床効果

FN に対する初期治療効果を Table 14 に示した. 著効が 14 件(31.1%), 有効が 4 件(8.9%), やや有効が 4 件(8.9%), および無効が 23 件(51.1%)で, 奏効(著効＋有効)は 18 件(40.0%)であった. 解熱までの期間は中央値で 7 日であった. 抗菌薬の追加･変更は 20 件であった.

全患者が予防抗真菌薬を服用しており，イトラコナゾールが 37 件，ボリコナゾールが 5 件，およびフルコナゾールが 3 件であった．G-CSF は 2 件で使用していた．血液培養陽性例は 14 件で，Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* が 2 件，*Streptococcus mitis* が 8 件，Methicillin-Resistant *Staphylococcus haemolyticus* が 1 件, *Stenotrophomonas maltophilia* が 1 件，および *Enterococcus faecium* が 2 件だった.

Table 14. Clinical responses at commence of antibiotic treatment

	[( ): number of cases]
Clinical response	Markedly effective (14)
	Effective (4)
	Moderately effective (4)
	Ineffective (23)
Period until alleviation of fever	7 (range1-28) days
Medicine change or addition	20 cases
Antifungal agents	ITCZ-OS (37)
	VRCZ (5)
	FLCZ (3)
Additional treatment with G-CSF	2 cases
Additional glycopeptides	VCM (12), TEIC (2)
Blood culture positive	Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* (2)
	Streptococcus mitis (8)
	Methicillin-Resistant *Staphylococcus haemolyticus* (1)
	Stenotrophomonas maltophilia (1)
	Enterococcus faecium (2)

The results were obtained from 45 cases in 30 patients. ITCZ-OS: itraconazole oral solution, VRCZ: voriconazole, FLCZ: fluconazole, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

2. 3. 3. 奏効例および非奏効例における患者背景の比較

FN に対して初期治療抗菌薬を開始した時点における腋窩温は，奏効例に比べ非奏効例の方が有意に高かった（P <0.05）．その他項目においては，両群で有意な差は認められなかった（Table 15）．

Table 15. Comparison of characteristics of patients

	Successful (N=18)	Unsuccessful (N=27)	P	Logistic regression analysis		
				OR	95%CI	P
Age（years old）	51.7 ± 18.7	49.4 ± 16.7	0.67[a]	1.01	0.97-1.05	0.67
Gender	M13, F5	M20, F7	1.00[b]	0.91	-0.65-0.72	0.89
Body weight（kg）	56.8 ± 10.5	53.2 ± 11.9	0.30[a]	1.03	0.98-1.09	0.29
Albumin levels (g/dL)	3.68 ± 0.42	3.71 ± 0.40	0.82[a]	0.84	0.18-3.80	0.82
Creatinine levels (mg/dL)	0.61 ± 0.18	0.67 ± 0.24	0.38[a]	0.27	0.01-4.44	0.38
CRP levels (mg/dL)	2.38 ± 2.22	3.53 ± 4.32	0.31[a]	0.90	0.72-1.08	0.28
Neutrophil count (/μL)	34.6 ± 56.9	36.9 ± 81.8	0.92[a]	1.00	0.99-1.01	0.92
Period less than neutrophils 500/μL (days)	21.7 ± 14.2	20.0 ± 7.5	0.59[a]	1.02	0.96-1.08	0.58
Period less than neutrophils 100/μL (days)	10.3 ± 4.2	11.6 ± 5.0	0.35[a]	0.93	0.80-1.07	0.33
Body temperature at commence of Antibiotic treatment (℃)	38.2 ± 0.5	38.9 ± 0.9	0.0053[a]	0.22	0.05-0.63	0.02
Cancer chemotherapy regimen (HDAra-C/others)	HD1, other17	HD6, other21	0.22[a]	0.21	0.01-1.37	0.16
Treatment phase	Induction (6) Re-induction (1) Consolidation (11)	Induction (6) Re-induction (7) Consolidation (14)	0.24[b]	-	-	-
First-line antibiotic treatment regimen	CZOP+AMK (14) CZOP (1) CFPM+AMK (1) CFPM (2) PIPC+AMK (0)	CZOP+AMK (24) CZOP (0) CFPM+AMK (1) CFPM (0) PIPC+AMK (2)	0.152[b]	-	-	-
Cancer chemotherapy regimen	High dose Ara-C (1) HAM (0) IDR+Ara-C100 (3) DNR+Ara-C100 (3) MIT+Ara-C200 (7) DNR+Ara-C200 (2) ACR+Ara-C200 (1) A tripleV (0) MEC (0) CAG (1)	High dose Ara-C (5) HAM (1) IDR+Ara-C100 (1) DNR+Ara-C100 (5) MIT+Ara-C200 (3) DNR+Ara-C200 (4) ACR+Ara-C200 (0) A tripleV (2) MEC (4) CAG (2)	0.14[b]	-	-	-

The results were obtained from 45 cases in 30 patients. M: male, F: female, P: probability value, N: number, CRP: C-reactive protein, CZOP: cefozopran, AMK: amikacin, CFPM: cefepime, PIPC: piperacillin, IDR: idarubicin, HDAra-C: high dose cytarabine, Ara-C100: cytarabine 100 mg/m^2, Ara-C200: cytarabine 200 mg/m^2, DNR: daunorubicin, MIT: mitoxantrone, ACR: aclarbicin, A tripleV: cytarabine + etoposide + vincristine + vindesine, MEC: mitoxantrone + etoposide + cytarabine, CAG: cytarabine + aclarbicin + granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), HAM: mitoxantrone + High dose cytarabine, CRP: C-reactive protein, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval. [a]Student's *t*-test, [b]Fisher's exact test.

2. 4. 考察

AML における FN は時に難治性であり，急速に進行する場合もあるため，通常，原因微生物の同定前から速やかに治療が開始される．AML では原疾患による正常血球数の減少や免疫能の大幅な低下に加え，強力ながん化学療法による骨髄抑制が高頻度に認められることから，FN を発症した場合には非常に重篤となりうる．感染源として口腔，肺，腸管，肛門，および皮膚に注意が必要だが，AML における強力ながん化学療法はしばしば口腔・消化管粘膜障害を引き起こし，粘膜バリア機能を破壊することで感染因子が侵入しやすい状況を招いている．これらにより，FN 発症時にはグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌が原因微生物となることが多く［48］，より重篤化しやすい緑膿菌を想定した抗菌スペクトラムを有する抗菌薬を速やかに使用する必要がある．また，本邦 FN 診療ガイドライン［11］において，好中球減少の程度が強い場合には G-CSF の治療的投与を検討することは妥当であると記載されている．しかし，AML は G-CSF の投与により病状を悪化させる可能性が指摘されており［56, 57］，投与は慎重を期すべきである．実際，本調査での G-CSF 使用例は 2 例のみであり，両症例ともに敗血症性ショックのための追加投与であった．名古屋第一赤十字病院血液内科では，FN 発症時速やかに抗菌薬が使用開始されており，迅速に対応していることが明らかになった．初期治療としての抗菌薬は CZOP＋AMK が多く（84.4%），全症例に対して緑膿菌を想定した抗菌薬が選択されていた．初期治療としてカルバペネム系抗菌薬は使用されていなかった．本邦では，FN 治療に対して CFPM が広く使用されており，その結果，CFPM の緑膿菌に対する感受性が経年的に低下していると報告されている［58］．実際，名古屋第一赤十字病院血液内科において CFPM が多数使用されていた 2008 年度の緑膿菌に対する CFPM の感受性は 66.7%に低下していた（2015 年度は 100%）（データ示さず）．本結果において CFPM でなく CZOP の使用量が多かったことは，医師が CFPM の耐性化を懸念して CFPM の使用を回避したものと考えられる．本調査では CZOP の使用量が多かったため，今後は CZOP の感受性が低下する懸念があり，感受性試験の結果を確認していく必要がある．サイクリング療法は，多剤耐性菌の発現頻度を著しく低下させるという報告があり［59］，偏った抗菌薬を使用するのではなく，感受性結果を勘案しながら，第 4 世代セフェム系，カルバペネム系，あるいは TAZ/PIPC を偏りなく使用することを検討していきたい．

本調査では，AML 患者において FN に対する抗菌薬の初期治療奏効率は 40.0%であった．これまでの報告では，造血器腫瘍患者における FN に対する初期治療の奏効率は，CZOP で 61.8%［60］，TAZ/PIPC で 57.7%［61］であった．また，白血病を除いた造血器腫瘍（リンパ腫や骨髄腫など）患者での CFPM の奏効率は 74.0%であったが，白血病における CFPM の奏効率は 53.3%であり，造血器腫瘍の中でも白血病における奏効率はより低いことが報告されている［62］．したがって，本調査は AML 患者のみを対象としていることから，他の造血器腫瘍を対象とした報告よりも FN に対する抗菌薬の初期治療奏効率が低い可能性が示唆された．これは，AML が免疫細胞自体のがん疾患であるため，好中球数が著しく減少することにより，重症化しやすいためと考えられる．本調査では，初期治療開始時の腋窩温が高いと初期治療が奏効しにくいことが明らかとなり，速やかに初期治療を開始することが重要であると示唆される．今後は，抗菌薬や原疾患治療薬について種類，使用量，

および使用期間を詳細に調査し，他の造血器腫瘍を含めて抗菌薬の奏効率に影響する因子の解明について検討していきたい．

FN に対する初期治療薬として，CFPM とアミノグリコシド系抗菌薬との併用療法は，CFPM 単剤療法と比べ副反応，特に，腎機能低下の発現率や治療失敗率が高く，生存率は有意に改善しないという報告から［63-65］，本邦の FN 診療ガイドラインでは初期のルーチン治療として推奨されていない［11］．一方で，急性白血病，重篤な骨髄抑制が起こることが予想される場合，緑膿菌菌血症，および敗血症性ショックなどの重症感染症では初期から併用療法を考慮する必要があることが報告されている［51, 62, 66, 67］．本調査では AMK との併用療法が多数実施されており，医師がこれまで蓄積した AML 治療での経験に基づき，また患者状態を勘案した結果であると思われる．

FN に対する初期治療における抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）薬の併用療法について Infectious Diseases Society of America（IDSA）や National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，重症敗血症患者，血液培養でグラム陽性菌が認められた患者（感受性が判明するまで），MRSA 保菌患者，および重症粘膜炎を伴う患者などに対しては，抗 MRSA 薬の早期追加投与を考慮する必要があると報告されている［47, 68］．本調査において抗 MRSA 薬を併用していた患者は，初期治療開始時の血液培養でグラム陽性球菌が検出された時点あるいは口腔内の重症粘膜炎を併発してからの追加投与であり，これらの報告と使用法は一致していた．本調査での初期治療無効例が多かったのは抗 MRSA 薬の追加症例の影響が考えられる．

本調査では，腎機能低下を認めた患者は 11 例（24.4%）であり，11 例ともに AMK を併用していた．そのうち 9 例は抗 MRSA 薬を追加しており，抗 MRSA 薬併用後に腎機能が低下していた．腎機能を低下させる薬剤が併用されていたため，腎毒性発現リスクが相乗的に上昇し腎障害が惹起されたと考えられる．これまでにも，初期治療薬に AMK や VCM を併用することで腎障害の発現が有意に増加することが報告されいる［64, 65, 69, 70］．本調査では，薬剤の減量・中止により腎機能は改善したが，併用の適否については腎機能を含めて慎重に判断し，使用に際しては十分にモニタリングする必要がある．

大量シタラビンを含むがん化学療法と通常量シタラビンを含むがん化学療法との比較において，FN に対する初期治療抗菌薬の奏効率に有意な差は認められなかった．名古屋第一赤十字病院において本研究対象期間内に対象がん化学療法レジメンが施行された AML 患者の FN 発症率にも有意な差は認めなかった（結果示さず）．Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）は，大量シタラビンを含むがん化学療法では，通常量シタラビンを含むがん化学療法と比較して FN の発症率に差は認められなかったが，感染症を発症した症例は有意に多かったと報告している［71］．今後は症例数を増やし，FN に対する初期治療の奏効率や FN の発症率についてもがん化学療法レジメンによる相違があるか検討していく必要がある．

FN は重篤な病態であり，初期治療が効果不十分な場合には患者の転帰をも左右する．AML での FN に対し第 4 世代セフェム系抗菌薬を中心とした初期治療によりある一定の効果は期待できるが，他の造血器腫瘍よりも奏効率は低いことが明らかとなった．また，実臨床では抗菌薬の使用状況に偏りが認められたことから，多剤耐性緑膿菌や基質特異性拡

（名城大学大学院）

張型 β-ラクタマーゼ産生菌などの耐性菌の発現や感染を未然に防止するためにも，感受性結果を勘案しながら抗菌薬を使用することが重要であると考える．

本調査は一施設にての調査であること，同一患者において複数回 FN エピソードが認められた対象が含まれていること（サンプリングバイアスの可能性），初期治療のほとんどが CZOP＋AMK であり他の初期治療抗菌薬と比較検討できなかったことが限界として挙げられる．したがって，今後は多施設における様々な初期治療抗菌薬において，独立した患者を対象として調査する必要がある．

（名城大学大学院）

2. 5. 小括

骨髄抑制は多くの抗がん剤の DLT であり，予定投与量減量の要因の一つである．FN は治療効果の減弱や患者の QOL 低下に繋がる可能性があるため, そのマネジメントは重要である．

造血器腫瘍では大量抗がん剤治療が実施されるため FN の発症リスクが高い．時には重症化し，急速な転帰をたどり死に至る場合もあることから，FN に対する速やかな初期治療の実施は極めて重要である．本研究では，造血器腫瘍の中でも好中球減少がより重度で長期化する可能性がある AML に焦点を当てて調査した．その結果，AML 患者での FN に対する初期治療奏効率は 40%であり，白血病以外の造血器腫瘍での奏効率と比較して低値であった．AML はがん化学療法により治癒が期待できる疾患であることから，治療を完遂させるためにも FN を迅速かつ適切にマネジメントすることが非常に重要である．

FN に対する初期治療として，第 4 世代セフェム系抗菌薬，カルバペネム系抗菌薬，および TAZ/PIPC が有効であることが種々のガイドラインで示されている．本調査において，初期治療抗菌薬の使用は CZOP に偏りが認められた．緑膿菌をターゲットとした CFPM の使用量が増加するとその感受性が低下するとの報告がある［58］．CZOP にも同様の可能性が懸念されるため，薬剤使用量の動向と院内アンチバイオグラムを確認しながら抗菌薬を選択していくことが重要であると示唆された．本結果は，FN のマネジメントを行う上で大変有用である．

（名城大学大学院）

総括

日本人の死亡原因の第 1 位は悪性新生物（がん）であり，罹患数，死亡数ともに年々増加している．がん治療の一つであるがん化学療法の治療効果は dose intensity に相関すると報告されていることから，副作用をコントロールすることで予定投与量の減量を回避し，治癒，延命，あるいは症状緩和を目指し治療継続することが重要である．

がん化学療法に伴う代表的な副作用に嘔気・嘔吐や骨髄抑制があり，これらは投与量減量の大きな原因となりうるため，治療効果や患者の QOL にも影響を与える．そのため，これらの予防や治療は極めて重要である．骨髄抑制は時に FN を発現し，特に造血器腫瘍では致死的な状態となりうるため，迅速かつ適切な対応が望まれている．嘔気・嘔吐は食事摂取量の低下を招き，栄養障害や副作用の重篤化を来す可能性がある．FN 発症リスクを上げる患者背景因子には栄養状態不良や貧血（ヘモグロビン値<12g/dL）が関連していることから［72］，嘔気・嘔吐の改善や予防は骨髄抑制による FN 発症リスクを間接的に減少させる可能性がある．

第一章において，日本人がん患者では，がん化学療法に伴う嘔気・嘔吐の発現と，女性や NSAIDs 服用など患者の背景因子，また rs1076560（*DRD2*）の C/C ホモ接合体など遺伝因子との関連性が示唆された．これらの因子が今後のがん治療における嘔気・嘔吐に対する支持療法の個別化医療の向上へ繋がり，患者の苦痛を軽減することで，がん化学療法を予定通り完遂するために重要であると考えられる．

第二章において，AML 患者の FN に対する抗菌薬初期治療の奏効率は，他の造血器腫瘍と比較して低いことが示唆された．実臨床では経験的に選択された抗菌薬に偏りがあることが見出された．2014 年世界保健機関（World Health Organization：WHO）から薬剤耐性菌について提言がなされており（<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> cited 26, December, 2016），本邦でも 2016 年薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）対策アクションプランが発表されている（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html> cited 26, December, 2016）．その中で，薬剤師などの医療従事者による抗菌薬の適正使用の推進が求められている．新規抗菌薬の登場が減少している昨今，抗菌薬の使用動向を常に把握し適切な抗菌薬を使用することは，目の前の患者の治療を適正化し，さらに次世代への耐性菌抑制を考慮した治療を行うことに繋がる．本研究により，実臨床の状況を一部ではあるが把握することができた．がん化学療法において投与量減量の要因の一つである FN を迅速かつ適切にマネジメントすることは，治癒や延命を目指したがん化学療法を予定通り完遂するために非常に重要である．したがって，今回の研究成果を臨床に還元することでより有効で安全ながん化学療法の提供や抗菌薬の適正使用に繋げていくことができると思われる．

がん患者は，原疾患の発症または告知を受けたときから，精神的，身体的，心理社会的，およびスピリチュアルな苦痛を受けている．がん化学療法による副作用も苦痛の原因の一つであるため，最適な支持療法の提供が臨床上重要かつ喫緊の課題である．本研究は，嘔気・嘔吐に関するリスク因子の探索と FN に対する抗菌薬の使用状況の調査を行った．安全かつ効果的ながん化学療法を提供するためには，がん化学療法による多種多様な副作用に対して個別化された最適な支持療法を実施し，適切にマネジメントすることが重要であ

（名城大学大学院）

り，本研究成果がその実現の一助になれば幸いである．

（名城大学大学院）

謝辞

本研究および本論文作成にあたり，終始懇切なる御指導，御鞭撻を賜りました野田 幸裕 本学大学院薬学研究科 病態解析学Ⅰ 教授に心より御礼申し上げます．本論文をご精読頂き有用なコメントを頂きました脇田 康志 本学大学院薬学研究科 臨床薬物治療学Ⅱ 教授，平松 正行 本学大学院薬学研究科 薬品作用学研究室 教授に深謝致します．また，御指導と有益な御助言を賜りました吉見 陽 本学薬学部 病態解析学Ⅰ 助教に御礼申し上げます．さらに，貴重な御意見，御指導を賜りました尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学 教授，山田 清文 名古屋大学大学院医学系研究科 医療薬学 教授，吉川 史隆 名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学 教授，長谷川 好規 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野 教授，石川 和宏 北陸大学薬学部 臨床薬学教育センター 教授，宮崎 雅之 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師，宮崎 典子 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師，森 一博 名古屋第一赤十字病院 薬剤部 部長，宮村 耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 院長補佐兼部長に御礼申し上げます．最後に，研究上数々の貴重な御意見と御協力を頂きました病態解析学Ⅰおよび名古屋第一赤十字病院血液内科・薬剤部の皆様に感謝いたします．

（名城大学大学院）

参考文献

［1］ A. Bosly, D. Bron, A. Van Hoof, R. De Bock, Z. Berneman, A. Ferrant, L. Kaufman, M. Dauwe, G. Verhoef: Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Annals of Hematology*, 87, 277－283 (2008)

［2］ Gianni Bonadonna, Pinuccia Valagussa, Angela Moliterni, Milvia Zambetti, Cristina Brambilla : Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *The New England Journal of Medicine*, 332, 901－906 (1995)

［3］ Yoshimasa Saito, Kazumasa Naruhashi, Yukari Ikeda, An-na Kubo, Yoshimitsu Takahashi, Katsuma Tsuchihara, Kohji Nishio : Validation of reducing initial dosage of carboplatin plus weekly paclitaxel for advanced non-small-cell lung cancer based on avoidance of adverse effects. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 36, 493－501 (2010)

［4］ Silvia Sommariva, Benedetta Pongiglione, Rosanna Tarricone : Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 99, 13－36 (2016)

［5］ Neal E. Slatkin : Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *The Journal of Supportive Oncology*, 5, 1－9 (2007)

［6］ Mark G. Kris, Paul J. Hesketh, Mark R. Somerfield, Petra Feyer, Rebecca Clark-Snow, James M. Koeller, Gary R. Morrow, Lawrence W. Chinnery, Maurice J. Chesney, Richard J. Gralla, Steven M. Grunberg : American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal* of *Clinical Oncology*, 24, 2932－2947 (2006). *Erratum in Journal of Clinical Oncology*, 24, 5341－5342 (2006)

［7］ Paul J. Hesketh：Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2482－2494 (2008)

［8］ Daniel Campos, Jose Rodrigues Pereira, Rick R. Reinhardt, Carlos Carracedo, Sergio Poli, Conrado Vogel, Jorge Martinez-Cedillo, Aura Erazo, Johanna Wittreich, Lars-Olof Eriksson, Alexandra D. Carides, Barry J. Gertz：Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and

（名城大学大学院）

dexamethasone or with dexamethasone alone. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 1759－1767 (2001)

［9］ Nicole M. Kuderer, David C. Dale, Jeffrey Crawford, Leon E. Cosler, Gary H. Lyman : Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106, 2258－2266 (2006)

［10］ R.C.F. Leonard, D. Miles, R. Thomas, F. Nussey on UK Breast Cancer Neutropenia Audit Group : Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 89, 2062－2068 (2003)

［11］ Japanese Society of Medical Oncology : Practical Guideline of Febrile Neutropenia (FN) 2012, Nankodo Co., Ltd., Tokyo, Japan (2012)

［12］ Jean Klastersky : Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical Infectious Diseases*, 39, S32－S37 (2004)

［13］ Minoru Yoshida, Kazuo Tsubaki, Tohru Kobayashi, Mitsune Tanimoto, Kazutaka Kuriyama, Hirokazu Murakami, Saburo Minami, Akira Hiraoka, Isao Takahashi, Tomoki Naoe, Norio Asou, Shin-ichi Kageyama, Masao Tomonaga, Hidehiko Saito, Ryuzo Ohno : Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *International Journal of Hematology*, 70, 261－267 (1999)

［14］ Michael Poon, Jonathan Hwang, Kristopher Dennis, Carlo DeAngelis, Liying Zhang, Hans Chung, Jordan Stinson, Shun Wong, Natalie Pulenzas, Edward Chow : A novel prospective descriptive analysis of nausea and vomiting among patients receiving gastrointestinal radiation therapy. *Supportive Care in Cancer*, 24, 1545－1561 (2016)

［15］ Lucas Vieira dos Santos, Fabiano Hahn Souza, Andre Tesainer Brunetto, Andre Deeke Sasse, João Paulo da Silveira Nogueira Lima : Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 1280－1292 (2012)

［16］ Juan Bayo, Paula J. Fonseca, Susana Hernando, Sonia Servitja, Aitana Calvo, Sandra Falagan, Estefanía García, Iria González, María José de Miguel, Quionia Pérez, Ana Milena, Antonio Ruiz, Agustí Barnadas : Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles. *Clinical and Translational Oncology*, 14, 413－422 (2012)

（名城大学大学院）

［17］ Pierre-Benoit Tremblay, Rolf Kaiser, Orhan Sezer, Nadja Rösler, Claudia Schelenz, Kurt Possinger, Ivar Roots, Jürgen Brockmöller：Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2147－2155 (2003)

［18］ Rolf Kaiser, Pierre-Benoit Tremblay, Orhan Sezer, Kurt Possinger, Ivar Roots, Jurgen Brockmoller : Investigation of the association between 5-HT3A receptor gene polymorphisms and efficiency of antiemetic treatment with 5-HT3 receptor antagonists. *Pharmacogenetics*, 14, 271－278 (2004)

［19］ P. A. Fasching, B. Kollmannsberger, P. L. Strissel, B. Niesler, J. Engel, H. Kreis, M. P. Lux, S. Weihbrecht, B. Lausen, M. R. Bani, M. W. Beckmann, R. Strick : Polymorphisms in the novel serotonin receptor subunit gene HTR3C show different risks for acute chemotherapy-induced vomiting after anthracycline chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 134, 1079－1086 (2008)

［20］ Alessandro Bertolino, Leonardo Fazio, Grazia Caforio, Giuseppe Blasi, Antonio Rampino, Raffaella Romano, Annabella Di Giorgio, Paolo Taurisano, Audrey Papp, Julia Pinsonneault, Danxin Wang, Marcello Nardini, Teresa Popolizio, Wolfgang Sadee : Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain*, 132, 417－425 (2009)

［21］ Alessandro Bertolino, Leonardo Fazio, Annabella Di Giorgio, Giuseppe Blasi, Raffaella Romano, Paolo Taurisano, Grazia Caforio, Lorenzo Sinibaldi, Gianluca Ursini, Teresa Popolizio, Emanuele Tirotta, Audrey Papp, Bruno Dallapiccola, Emiliana Borrelli, Wolfgang Sadee : Genetically determined interaction between the dopamine transporter and the D_2 receptor on prefronto-striatal activity and volume in humans. *The Journal of Neuroscience*, 29, 1224－1234 (2009)

［22］ Ladislav Hosak：Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *European Psychiatry*, 22, 276－281 (2007)

［23］ Ying Zhang, Alessandro Bertolino, Leonardo Fazio, Giuseppe Blasi, Antonio Rampino, Raffaella Romano, Mei-Ling T. Lee, Tao Xiao, Audrey Papp, Danxin Wang, Wolfgang Sadée : Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 20552－20557 (2007)

［24］ C. Weinstein, K. Jordan, S. A. Green, E. Camacho, S. Khanani, E. Beckford-Brathwaite, W. Vallejos, L. W. Liang, S. J. Noga, B. L. Rapoport : Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Annals of Oncology*, 27, 172－178 (2016)

［25］ Patrick Jahn, Petra Renz, Joerg Stukenkemper, Katrin Book, Oliver Kuss, Karin Jordan, Ingrid Horn, Anette Thoke-Colberg, Hans-Joachim Schmoll, Margarete Landenberger : Reduction of chemotherapy-induced anorexia, nausea, and emesis through a structured nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Supportive Care in Cancer*, 17, 1543－1552 (2009)

［26］ National Cancer Institute. “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0”: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>, cited 5 August, (2016)

［27］ Alexander Molassiotis, Matti Aapro, Mario Dicato, Pere Gascon, Sylvia A. Novoa, Nicolas Isambert, Thomas A. Burke, Anna Gu, Fausto Roila : Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47, 839－848 (2014)

［28］ Sun Young Rha, Yeonhee Park, Su Kyung Song, Chung Eun Lee, Jiyeon Lee : Controlling chemotherapy-induced nausea requires further improvement: symptom experience and risk factors among Korean patients. *Supportive Care in Cancer*, 24, 3379－3389 (2016)

［29］ Julie Vanbockstael, Elodie Coquan, Sophie Gouerant, Djelila Allouache, Audrey Faveyrial, Sabine Noal, Corinne Delcambre, Marie-Pierre Galais, Jean-François Héron, Anne-Charlotte Lefebvre, Emmanuel Sevin, Ioana Hrab, Florence Polycarpe, Michel André, Laure Kaluzinski, Radj Gervais, Katharina Gunzer, Brigitte Vié, Gilles Saucier, Noëmie Lemenand, Jean-Michel Grellard, Bénédicte Clarisse, Audrey Emmanuelle Dugué, Florence Joly : How to improve the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting? The French NAVI study. *Supportive Care in Cancer*, 24, 1131－1138 (2016)

［30］ Carlo Pirri, Paul Katris, James Trotter, Evan Bayliss, Robert Bennett, Peter Drummond : Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study. *Supportive Care in Cancer*, 19, 1549－1563 (2011)

［31］ Molassiotis, Z. Stamataki, E. Kontopantelis：Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 21, 2759－2767 (2013)

［32］ Joseph A. Roscoe, Jane T. Hickok, Gary R. Morrow：Patient expectations as predictor of chemotherapy-induced nausea. *Annals of Behavioral Medicine*, 22, 121－126 (2000)

［33］ Joseph A. Roscoe, Peter Bushunow, Gary R. Morrow, Jane T. Hickok, Philip J. Kuebler, Andrew Jacobs, Tarit K. Banerjee : Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer*, 101, 2701－2708 (2004)

［34］ Kazuo Tamura, Keisuke Aiba, Toshiaki Saeki, Yoichi Nakanishi, Toshiharu Kamura, Hideo Baba, Kazuhiro Yoshida, Nobuyuki Yamamoto, Yuko Kitagawa, Yoshihiko Maehara, Mototsugu Shimokawa, Koichi Hirata, Masaki Kitajima, CINV Study Group of Japan : Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *International Journal of Clinical Oncology*, 20, 855－865 (2015)

［35］ David Osoba, Benny Zee, David Warr, Jean Latreille, Leonard Kaizer, Joseph Pater : Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life. The quality of life and symptom control committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Supportive Care in Cancer*, 5, 307－313 (1997)

［36］ Doranne L. Hilarius, Paul H. Kloeg, Elsken van der Wall, Joris J. G. van den Heuvel, Chad M. Gundy, Neil K. Aaronson : Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Supportive Care in Cancer*, 20, 107－117 (2012)

［37］ Christopher M. Booth, Mark Clemons, George Dranitsaris, Anil Joy, Scott Young, Walter Callaghan, Maureen Trudeau, Teresa Petrella : Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study. *The journal of supportive oncology*, 5, 374－380 (2007)

［38］ Ingeborg Fraunholz, Katharina Grau, Christian Weiss, Claus Rödel : Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187, 1－6 (2011)

［39］ Paul J. Hesketh, Matti Aapro, James C. Street, Alexandra D. Carides：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. *Supportive Care in Cancer*, 18, 1171－1177 (2010)

［40］ Ikuo Sekine, Yoshihiko Segawa, Kaoru Kubota, Toshiaki Saeki : Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Science*, 104, 711－717 (2013)

［41］ Rolf Kaiser, Orhan Sezer, Anja Papies, Steffen Bauer, Claudia Schelenz, Pierre-Benoit Tremblay, Kurt Possinger, Ivar Roots, Jürgen Brockmöller : Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2805－2811 (2002)

［42］ Melih O. Babaoglu, Banu Bayar, A. Sukru Aynacioglu, Reinhold Kerb, Huseyin Abali, Ismail Celik, Atila Bozkurt : Association of the ABCB1 3435C > T polymorphism with antiemetic efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 78, 619－626 (2005)

［43］ Nita A. Limdi, Todd M. Brown, Qi Yan, Jonathan L. Thigpen, Aditi Shendre, Nianjun Liu, Charles E. Hill, Donna K. Arnett, T. Mark Beasley : Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood*, 126, 539－545 (2015)

［44］ Ichiro Ieiri, Shun Higuchi : Pharmacogenomics:inter-ethnic and intra-ethnic differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of clinically relevant drugs. *Yakugaku Zasshi*, 129, 231－235 (2009)

［45］ Andreas du Bois, Werner Vach, Clemens Siebert, Rolf Holy, Michael Ledergerber, Ulrike Wechsel, Hanna Kriesinger-Schroeder : The relationship between parameters of serotonin metabolism and emetogenic potential of platinum-based chemotherapy regimens. *Supportive Care in Cancer*, 5, 212-218 (1997)

［46］ Philip A. Pizzo : Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *The New England Journal of Medicine*, 328, 1323－1332 (1993)

［47］ Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young, John R. Wingard : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer;2010 update by the Infections Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 52, e56－e93 (2011)

［48］ Minoru Yoshida, Nobu Akiyama, Hiroyuki Fujita, Katsuhiro Miura, Jun-ichi Miyatake, Hiroshi Handa, Katsuyuki Kito, Masatomo Takahashi, Kazuyuki Shigeno, Yoshinobu Kanda, Naoko Hatsumi, Shigeki Ohtake, Hisashi Sakamaki, Kazunori Ohnishi, Shuichi Miyawaki, Ryuzo Ohno, Tomoki Naoe：Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. *International Journal of Hematology*, 93, 66－73 (2011)

［49］ Jean Klastersky：Concept of empiric therapy with antibiotic combinations: indications and limits. *The American Journal of Medicine*, 80, 2－12 (1986)

［50］ Stephen Schimpff, Winston Satterlee, Viola Mae Young, Arthur Serpick：Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *The New England Journal of Medicine*, 284, 1061－1065 (1971)

［51］ Kazuo Tamura：Management guideline for Febrile neutropenia in Japan. *Japanese Journal of Cancer Clinics*, 51, 767－773 (2005)

［52］ Stephen C. Schimpff：Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *The American Journal of Medicine*, 80, 13－20 (1986)

［53］ Fumimaro Takaku, Kiyoyasu Nagai, Tadashi Maekawa, Tohru Masaoka：Criteria for the estimation of the clinical effect of antimicrobial drugs in treatment of infections associated with granulocytopenia. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, 25, 588－592 (1984)

［54］ Michael Rybak, Ben Lomaestro, John C. Rotschafer, Robert Moellering, William Craig, Marianne Billeter, Joseph R. Dalovisio, Donald P. Levine：Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66, 82－98 (2009)

［55］ Thomas P. Lodise, Ben Lomaestro, Jeffrey Graves, G. L. Drusano：Larger vancomycin doses (at least four grams per day)are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52, 1330－133 (2008)

［56］ Hiroyuki Fujita, Minoru Yoshida, Katsuhiro Miura, Tetsuaki Sano, Katsuyuki Kito, Masatomo Takahashi, Kazuyuki Shigeno, Yoshinobu Kanda, Nobu Akiyama, Naoko

Hatsumi, Kazunori Ohnishi, Shuichi Miyawaki, Tomoki Naoe : Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *International Journal of Hematology*, 90, 191－198 (2009)

［57］ Dawn Hershman, Alfred I. Neugut, Judith S. Jacobson, Jian Wang, Wei-Yann Tsai, Russell McBride, Charles L. Bennett, Victor R. Grann : Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 99, 196－205 (2007)

［58］ Akiko Kanayama, Misuzu Kida, Takako Iyoda, Kaoru Matsuzaki, Shunsuke Shibuya, Miyuki Hasegawa, Takeshi Saika, Fumiaki Ikeda, Intetsu Kobayashi : Annual changes in drug susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood and other clinical specimens. *Japanese Journal of Chemotherapy*, 58, 7－13 (2010)

［59］ S. Hashino, L. Morita, H. Kanamori, M. Takahata, M. Onozawa, M. Nakagawa, T. Kawamura, F. Fujisawa, K. Kahata, K. Izumiyama, M. Yonezumi, K. Chiba, T. Kondo, M. Asaka：Clinical impact of cycling the administration of antibiotics for febrile neutropenia in Japanese patients with hematological malignancy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31, 173－178 (2012)

［60］ Tohru Masaoka, Kunio Hayashi, Minoru Hasegawa, Takashi Kageyama, Tadahiro Tsubakio, Nobuhiko Tominaga, Takako Morita, Yoshiaki Tomiyama, Masashi Nakagawa, Masaro Tashima, Teruko Takahashi, Toshiharu Tamaki, Akihisa Kanamaru, Hirofumi Hasegawa, Yuzuru Kanakura, Hiroyuki Sugawara, Shuichi Katagiri, Yoshitaka Ebi, Kiyoshi Jozaki, Kensuke Ohta, Masayuki Hino, Takahisa Yamane : Pilot study of cefozopran for febrile neutropenia. *Japanese Journal of Chemotherapy*, 52, 219－222 (2004)

［61］ E. J. Bow, C. Rotstein, G. A. Noskin, M. Laverdiè re, A. P. Schwarer, B. H. Segal, J. F. Seymour, J. Szer, S. Sanche：A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 447－459 (2006)

［62］ K. Tamura, K. Imajo, N. Akiyama, K. Suzuki, A. Urabe, K. Ohyashiki, M. Tanimoto, T. Masaoka, Japan Febrile Neutropenia Study Group : Randomized trial of cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clinical Infectious*

Diseases, 39, S15－S24 (2004)

［63］ Mical Paul, Yaakov Dickstein, Agata Schlesinger, Simona Grozinsky-Glasberg, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici : Beta-lactam versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 29, CD003038 (2013)

［64］ Ronit Marcus, Mical Paul, Heather Elphick, Leonard Leibovici : Clinical implications of β-lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomized trials. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37, 491－503 (2011)

［65］ Mical Paul, Ishay Benuri-Silbiger, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici : Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The BMJ*, 328, 668－672 (2004). Erratum in *The BMJ*, 328, 884 (2004)

［66］ Megan Hilf, Victor L. Yu, Joann Sharp, Jeffrey J. Zuravleff, Joyce A. Korvick, Robert R. Muder : Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *The American Journal of Medicine*, 87, 540－546 (1989)

［67］ Anand Kumar, Ryan Zarychanski, Bruce Light, Joseph Parrillo, Dennis Maki, Dave Simon, Denny Laporta, Steve Lapinsky, Paul Ellis, Yazdan Mirzanejad, Greg Martinka, Sean Keenan, Gordon Wood, Yaseen Arabi, Daniel Feinstein, Aseem Kumar, Peter Dodek, Laura Kravetsky, Steve Doucette, the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine*, 38, 1773－1785 (2010)

［68］ National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections (Version2.2011)

［69］ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group : Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 163, 951－958 (1991)

［70］ Konstantinos Z. Vardakas, George Samonis, Stavroula A. Chrysanthopoulou, Ioannis A.

Bliziotis, Matthew E. Falagas：Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 5, 431－439 (2005)

［71］ Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Shin Fujisawa, Hitoshi Kiyoi, Katsuji Shinagawa, Noriko Usui, Toru Sakura, Koichi Miyamura, Chiaki Nakaseko, Yasushi Miyazaki, Atsushi Fujieda, Tadashi Nagai, Takahisa Yamane, Masafumi Taniwaki, Masatomo Takahashi, Fumiharu Yagasaki, Yukihiko Kimura, Norio Asou, Hisashi Sakamaki, Hiroshi Handa, Sumihisa Honda, Kazunori Ohnishi, Tomoki Naoe, Ryuzo Ohno : A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*, 117, 2366－2372 (2011)

［72］ C.T. Kouroukis, S. Chia, S. Verma, D. Robson, C. Desbiens, C. Cripps, J. Mikhael : Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Current Oncology*, 15, 9－23 (2008)

（名城大学大学院）