

乳がん高度催吐性化学療法 of 悪心嘔吐発現に影響する患者関連因子を探索する研究 研究代表者：横川貴志（公益財団法人がん研究会有明病院 薬剤部）

【要旨】

本研究では、若年女性における化学療法誘発性悪心嘔吐 (CINV) の重症化メカニズムの解明を目指し、閉経および女性ホルモンの観点よりアプローチした。高度催吐性化学療法を受けた乳がん患者 (639 例) のデータを解析した結果、化学療法開始前の卵胞刺激ホルモン (FSH) 値とエストラジオール (E2) 値が悪心の重症度に関与し、閉経前群 (FSH <40 mIU/mL and E2 \geq 20 pg/mL) は閉経後群 (FSH \geq 40 mIU/mL and E2 <20 pg/mL) と比較して悪心 Grade \geq 2 の発現割合が有意に高いことが明らかとなった。

【キーワード】

chemotherapy-induced nausea and vomiting, estradiol, follicle-stimulating hormone, menopause, risk factor

【背景】

アンスラサイクリン・シクロホスファミド併用療法は、国内外の制吐薬ガイドラインにて高度催吐性化学療法 (HEC) に分類されている。本治療を乳がん周術期に用いる場合、相対用量強度 (RDI) の維持が生存期間に影響するため、化学療法誘発性悪心嘔吐 (CINV) の制御が重要となる。

HEC における嘔吐完全抑制率 (CR 率)_{0-120hr} は、3 剤併用 (NK₁ 受容体拮抗薬+5HT₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン) で 34-55%、4 剤併用 (3 剤+オランザピン) で 50-64% と報告されているが、重症度には個体差がある。既知の情報として、性別 (女性)、年齢 (若年)、飲酒習慣 (無)、喫煙歴 (無) などが CINV の患者関連リスク因子として報告されている。特に、性別 (女性) と年齢 (若年) においては複数の報告があり、確固たるリスク因子といえるが、その生物学的メカニズムは不明である。また、年齢のカットオフ値は文献により異なる。したがって、CINV を正確に予測するための情報は、現時点では十分に揃っていない。

術後悪心嘔吐 (PONV) 関連の研究では、閉経前女性で PONV の発現割合が高く、制吐薬の追加が多かったことが報告されている。一方、CINV においてはこのような報告はない。しかしながら、CINV と悪阻歴 (有) との関連性を示す先行研究が複数あり、悪阻とホルモン分泌との関連を示唆する報告もある。また、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 濃度の高い妊婦では悪阻の症状が強いこと、hCG はプロゲステロンとエストロゲンの分泌を増加させることが報告されている。

【目的】

そこで我々は、閉経や女性ホルモン分泌が CINV の増悪に関与している仮説を立て、それらを明らかにするために本研究を実施した。

【方法】

試験デザインは単施設後ろ向き観察研究とし、がん研究会有明病院 (以下当院) にて 2018 年 1 月から 2020 年 6 月の期間に周術期アンスラサイクリン系含有化学療法を初回導入した患者を対象とした。除外基準は、男性、がん化学療法歴を有する患者、抗がん薬を減量して開始した患者、予防的制吐薬が標準的ではない患者、制吐効果を有する薬剤を併用している患者、評価項目解析に必要なデータの欠落がある患者とした。

評価項目は、(1) CINV (嘔吐、悪心 Grade \geq 2、CR failure) と閉経との関連性、(2) CINV と卵胞刺激ホルモン (FSH) /エストラジオール (E2) との関連性とした。悪心嘔吐は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に準じた評価を用い、CR failure は CR 達成の失敗 (嘔吐あるいは制吐薬の追加あり) と定義した。観察期間は 1 コース目 (day1 から 2 コース目前日) までとした。

(1) の解析方法としては、嘔吐、悪心 Grade \geq 2、CR failure を目的変数に設定し、年齢、BMI、

飲酒習慣、悪阻歴、閉経(医師診断による“12ヶ月以上の無月経”を閉経有りと定義)、治療レジメン、予防的制吐療法を説明変数として単変量および多変量ロジスティック回帰解析を行った。なお、説明変数同士の多重共線性を確認するために、分散拡大要因(Variance Inflation Factor: VIF)を算出し、多重共線性がみられた場合(VIF ≥ 10)は、片方の説明変数のみを選択して多重ロジスティック回帰解析を行うこととした。(2)の解析方法としては、血清 FSH/E2 値(化学療法導入前)による閉経基準に基づいて閉経前群(FSH < 40 mIU/mL and E2 ≥ 20 pg/mL)と閉経後群(FSH ≥ 40 mIU/mL and E2 < 20 pg/mL)の2群に分け、CINV 発現割合を比較した。また、FSHとE2それぞれの解析を実施し、低 FSH 群(< 40 mIU/mL)と高 FSH 群(≥ 40 mIU/mL)、低 E2 群(< 20 pg/mL)と高 E2 群(≥ 20 pg/mL)における CINV 発現割合を比較した。解析にはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの正確確率検定を用いた。有意水準はすべて 5%に設定した。研究目的を検証するために必要なサンプルサイズは研究計画段階で計算し、目標症例数を 637 例以上と設定した。本研究は、当院の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した(承認番号: 2019-GA-1238)。

【結果】

評価対象症例は 639 例であった(表 1)。予防的制吐薬としてオランザピンを含む 4 剤併用を受けた患者は 109 例(17.1%)、3 剤併用は 530 例(82.9%)であった。年齢中央値は 50 歳(27–80 歳)で、55 歳未満は 64.2%であった。飲酒習慣(無し)、悪阻歴(有り)、閉経(無し)の割合は、それぞれ 25.5%、41.8%、54.6%であった。

表 1. 患者背景

Characteristic	Four-antiemetic group (n=109)		Three-antiemetic group (n=530)		All (n=639)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age, years						
Median (range)	48 (32–72)		50 (27–80)		50 (27–80)	
<55 years	75	68.8	335	63.2	410	64.2
Gender						
Female	109	100	530	100	639	100
ECOG performance status						
0	108	99.1	521	98.3	629	98.4
≥ 1	1	0.9	9	1.7	10	1.6
BMI						
Median (range)	21.7 (17.0–32.0)		21.6 (14.7–39.6)		21.6 (14.7–39.4)	
<27.5 kg/m ²	100	91.7	467	88.1	567	88.7
Alcohol consumption habits						
Yes	70	64.2	406	76.6	476	74.5
No	39	35.8	124	23.4	163	25.5
History of morning sickness						
Yes	49	45.0	218	41.1	267	41.8
No	60	55.0	312	58.9	372	58.2
Menopause ^a						
Yes (postmenopause)	41	37.6	249	47.0	290	45.4
No (premenopause)	68	62.4	281	53.0	349	54.6
Chemotherapy regimen						
AC	45	41.3	241	45.5	286	44.8
FEC100	64	58.7	289	54.5	353	55.2
Treatment setting						
Neoadjuvant	49	45.0	168	31.7	217	34.0
Adjuvant	60	55.0	362	68.3	422	66.0

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; BMI, body mass index; AC, doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² by intravenous drip infusion, all on day 1, every 3 weeks; FEC100, fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² by intravenous drip infusion, all on day 1, every 3 weeks.

^aMenopause was defined as amenorrhea lasting ≥ 12 months.

全症例における嘔吐、悪心 Grade ≥ 2 、CR failure の割合は、それぞれ 9.5%、37.1%、65.3%であった。4 剤併用群と 3 剤併用群で分けた解析では、嘔吐が 5.5%と 10.4%、悪心 Grade ≥ 2 が 40.4%と 36.4%、CR failure が 64.2%と 65.5%であった。

(1) CINV(嘔吐、悪心 Grade ≥ 2 、CR failure)と閉経との関連性

説明変数間の多重共線性(VIF ≥ 10)は観察されなかったため、計画されたすべての説明変数を使用し単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った(表 2)。多変量解析の結果、嘔吐と有意な関連を示した因子として、飲酒習慣無し(調整オッズ比[OR]=2.264, 95%信頼区間[CI]=1.257–4.079, $p=0.007$)、FEC100 レジメン(調整 OR=2.585, 95%CI=1.404–4.761, $p=0.002$)、オランザピン無しの3剤制吐薬レジメン(調整 OR=2.465, 95%CI=1.010–6.020, $p=0.048$)が検出された。悪心 Grade ≥ 2 と有意な関連を示した因子は、悪阻歴有り(調整 OR=1.796, 95%CI=1.290–2.500, $p=0.001$)であった。CR failure と有意な関連を示した因子は、悪阻歴有り(調整 OR=2.106, 95%CI=1.486–2.986, $p=0.001$)、FEC100 レジメン(調整 OR=1.460, 95%CI=1.041–2.048, $p=0.028$)であった。閉経無しは、単変量解析では悪心 Grade ≥ 2 および CR failure と有意な関連を示したが、多変量解析では検出されなかった。

表 2. CINV(嘔吐、悪心 Grade ≥ 2 、CR failure)と閉経との関連性

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Crude OR (95%CI)	<i>p</i> -value	Adjusted OR (95%CI)	<i>p</i> -value
(A) Vomiting				
Age (<55 years)	1.641 (0.905–2.976)	0.100	1.340 (0.534–3.365)	0.533
BMI (<27.5 kg/m ²)	0.613 (0.296–1.268)	0.183	0.613 (0.289–1.300)	0.202
Alcohol consumption habits (No)	1.748 (1.003–3.049)	0.047*	2.264 (1.257–4.079)	0.007*
History of morning sickness ^a (Yes)	1.497 (0.883–2.541)	0.132	1.443 (0.839–2.481)	0.185
Menopause ^b (No)	1.418 (0.824–2.441)	0.205	1.347 (0.573–3.163)	0.494
Chemotherapy regimen (FEC100)	2.466 (1.362–4.463)	0.002*	2.585 (1.404–4.761)	0.002*
Antiemetic regimen (three-antiemetic combination)	1.988 (0.833–4.741)	0.115	2.465 (1.010–6.020)	0.048*
(B) \geq Grade 2 nausea ^c				
Age (<55 years)	1.767 (1.249–2.500)	0.001*	1.514 (0.869–2.637)	0.143
BMI (<27.5 kg/m ²)	0.859 (0.521–1.418)	0.552	0.810 (0.485–1.354)	0.422
Alcohol consumption habits (No)	1.214 (0.843–1.747)	0.298	1.324 (0.903–1.942)	0.151
History of morning sickness ^a (Yes)	1.829 (1.320–2.534)	0.001*	1.796 (1.290–2.500)	0.001*
Menopause ^b (No)	1.617 (1.166–2.243)	0.004*	1.234 (0.728–2.093)	0.434
Chemotherapy regimen (FEC100)	1.391 (1.004–1.926)	0.047*	1.323 (0.945–1.851)	0.103
Antiemetic regimen (three-antiemetic combination)	0.846 (0.555–1.290)	0.437	0.930 (0.601–1.439)	0.745
(C) CR failure				
Age (<55 years)	1.534 (1.096–2.147)	0.012*	1.243 (0.717–2.156)	0.438
BMI (<27.5 kg/m ²)	0.932 (0.554–1.567)	0.790	0.899 (0.527–1.534)	0.697
Alcohol consumption habits (No)	0.918 (0.633–1.331)	0.651	0.989 (0.670–1.461)	0.957
History of morning sickness ^a (Yes)	2.132 (1.510–3.011)	0.001*	2.106 (1.486–2.986)	0.001*
Menopause ^b (No)	1.486 (1.071–2.062)	0.017*	1.260 (0.735–2.159)	0.401
Chemotherapy regimen (FEC100)	1.546 (1.114–2.146)	0.009*	1.460 (1.041–2.048)	0.028*
Antiemetic regimen (three-antiemetic combination)	1.056 (0.687–1.625)	0.803	1.142 (0.731–1.784)	0.561

Abbreviations: CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting; BMI, body mass index; FEC100, fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² by intravenous drip infusion, all on day 1, every 3 weeks; OR, odd ratio; CI, confidence interval; CR, complete response.

*Statistically significant.

^aPatients who had never been pregnant were counted as having no history of morning sickness.

^bMenopause was defined as amenorrhea lasting ≥ 12 months.

^cNausea was graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

(2) CINV と FSH/E2 との関連性

閉経前群は、閉経後群と比較して悪心 Grade ≥ 2 の発現割合が有意に高かった (48.8% vs 18.8%, $p=0.023$)。嘔吐および CR failure の割合は、閉経前群で高い傾向にあったが、統計学的有意差はなかった (図 1)。

なお、悪阻歴を有する患者の割合は閉経前群で高く (48.8% vs 31.3%)、オランザピンを含まない 3 剤併用制吐療法を実施した患者の割合は閉経後群の方が高かった (87.6% vs 100%)。

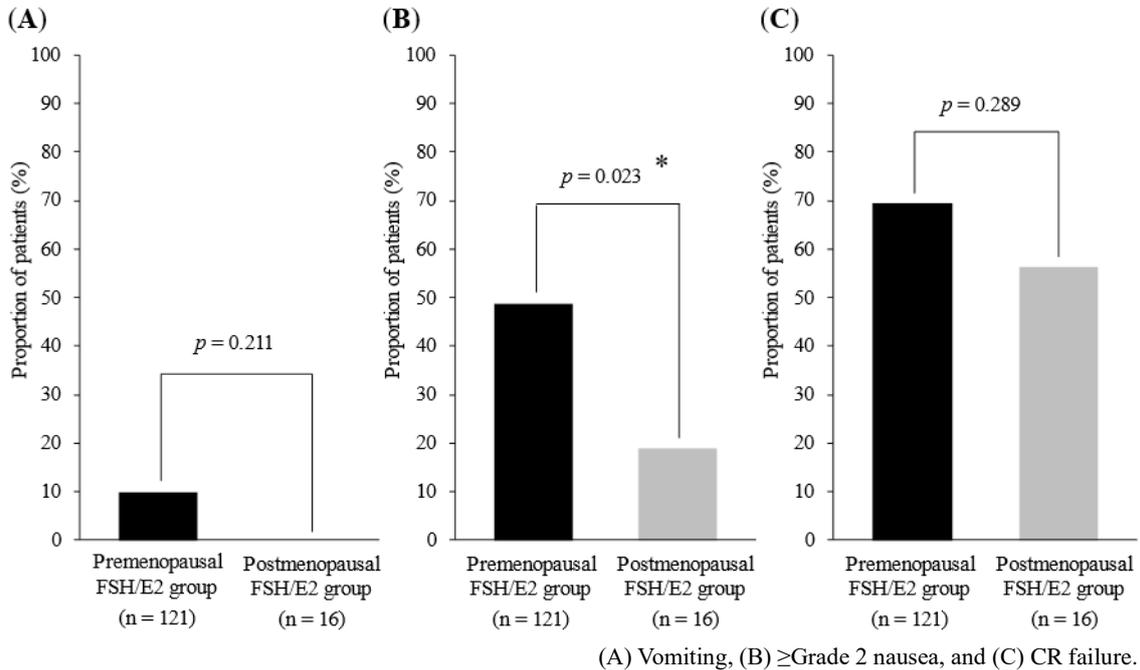


図 1. CINV と FSH/E2 との関連性

FSH と E2 の個別解析において、低 FSH 群では高 FSH 群と比較して悪心 Grade ≥ 2 の発現割合が有意に高かった (50.9% vs 25.8%, $p=0.013$)。また、高 E2 群では低 E2 群と比較して悪心 Grade ≥ 2 の発現割合が高い傾向がみられた (28.6% vs 48.3%, $p=0.095$) (表 3)。

表 3. CINV と FSH および CINV と E2 との関連性

	FSH level			E2 level		
	Low (n=106)	High (n=31)	p-value	Low (n=21)	High (n=116)	p-value
Vomiting (%)	10.4	3.2	0.195	14.3	7.8	0.271
\geq Grade 2 nausea ^a (%)	50.9	25.8	0.013 *	28.6	48.3	0.095
CR failure (%)	70.8	58.1	0.183	66.7	68.1	0.897

Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; E2, estradiol; CR, complete response.

*Statistically significant.

^aNausea was graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

【考察】

本研究では、検証に十分なサンプルサイズを用いて、乳がん HEC における CINV と閉経および FSH/E2 との関連性を明らかにした。多変量解析の結果、医師診断による閉経無し(“12 ヶ月以上の無月経”を満たさない)は、CINV の有意な関連因子ではなかった。一方、FSH および E2 の血清レベルに基づいて定義された閉経前の状態(FSH <40 mIU/mL and E2 \geq 20 pg/mL)は、悪心 Grade \geq 2 の増加と有意に関連していた。また、FSH と E2 の個別解析では、悪心 Grade \geq 2 の発現割合は低 FSH 群(<40 mIU/mL)で有意に高く、高 E2 群(\geq 20 pg/mL)で高い傾向がみられた。これは先行研究で報告されていない新しい知見である。さらに、悪阻歴は悪心 Grade \geq 2 および CR failure と有意に関連しており、先行研究と一致する知見が得られた。

これまでの研究で、hCG および E2(エストロゲン的一种)レベルが高い妊婦は、悪阻症状が重症化することが報告されている。本研究では、CINV と FSH/E2 レベル(FSH <40 mIU/mL, E2 \geq 20 pg/mL)または悪阻歴との間に関連性が認められた。さらに、悪心 Grade \geq 2 の発現割合は閉経前群で有意に高かった。一方、閉経後群の患者でオランザピンが予防投与された症例はないにも関わらず、嘔吐発現例はなかった。これらの結果は、エストロゲン分泌の増加が CINV を悪化させる可能性を示唆している。

エストロゲン分泌の増加によって CINV が悪化する機序は、現時点では不明である。一方で、PONV 関連の研究において、NK₁ 受容体をコードする *TACR1* 遺伝子のエストロゲン応答配列の一塩基多型変異は、PONV の発現頻度と強く関連し、女性においてはメチル化率が高い程 PONV が減弱する結果が示されている。CINV の発現機序の一つに NK₁ 受容体に対するサブスタンス P の結合があり、血漿中サブスタンス P 濃度の有意な上昇が、遅発相で特に認められている。また、乳がん HEC を対象とした研究では *TACR1* 遺伝子と遅発期 CINV との関連が報告されており、NK₁ 受容体と 5-HT₃ 受容体のシグナル伝達経路間の「クロストーク」を特異的に阻害するパロノセトロンは、従来の 5-HT₃ 受容体拮抗薬よりも遅発期 CINV に有効性が高いことが明らかとなっている。さらに、PROTECT 試験のサブグループ解析では、パロノセトロンは 55 歳未満の患者と女性に特に有効であることが報告されている。また、サブスタンス P や *TACR1* を含む神経ペプチド、その受容体の遺伝子とタンパク質の発現を調べたラットの研究では、血清エストロゲンと脳内 *TACR1* レベルが両側卵巣摘出群で低下したことが示されている。これらの報告は、エストロゲンなどの女性ホルモンが *TACR1* の発現調節に関与し、CINV を悪化させる可能性を示唆している。

本研究には主に 2 つの限界があった。第一は、観察期間の設定である。CINV の経験はその発現リスクを高めることが報告されているため、本研究では化学療法歴を有しない患者を対象とし、1 コース目を観察期間とした。CINV の発現機序は急性期_{0-24hr}(主な関連物質:セロトニン)と遅発期_{24-120hr}(サブスタンス P)で異なるため、各々のフェーズに分けて解析を行うべきだが、後方視的研究のため困難であった。今後、前向き研究において適切な観察期間を設定し、両相を別々に解析することが必要と考える。第二の限界は、血清 FSH および E2 値の測定である。両値を化学療法導入前に測定していた患者の割合は全体の 21.4% (137/639)であり、化学療法開始後にいたっては測定されておらず FSH/E2 の推移は不明であった。また、FSH/E2 以外の女性ホルモン(プロゲステロンなど)は測定されておらず、解析に含めることができなかった。閉経前の女性において、これらの値は月経状態により変動する。また、閉経移行期(更年期)には、FSH と E2 の値が変化しやすい。したがって、「12 ヶ月以上続く無月経」という基準だけでなく、化学療法前の血清 FSH 値や E2 値などの閉経基準も考慮する必要がある。本研究では、これら 2 つの観点からアプローチした結果、化学療法前の血清 FSH 値および E2 値が悪心の重症化リスクを示す潜在的な指標である可能性を見出した。これは大きな前進ではあるが、前述の研究限界を考慮すると、さらなる調査が必要である。今後、FSH/E2 およびサブスタンス P の血中濃度変化や *TACR1* 発現の影響について解析を行うことで、CINV 増悪の詳細な機序が明確となり、制吐療法個別化の実現につながる可能性がある。

本研究の結論として、閉経前の状態が CINV の重症度に影響し、FSH と E2 レベルが CINV リスク評価の有用な指標となりうる可能性が示唆された。

【引用文献】

成果報告書の頁数制限により省略

【今後の展望】

今回の探索的研究により、我々の仮説を支持する研究成果が得られた。今後は患者背景因子と遺伝学的観点の両面よりアプローチする研究へと繋げ、CINV 重症化メカニズムの解明を試みる予定である。本仮説が実証されれば、より精度の高い CINV 予測が可能となり、制吐療法の個別化につながる事が期待される。

【本研究に関する成果報告(学会発表、論文報告等)】

論文掲載

- Takashi Yokokawa, Kenichi Suzuki, Daiki Tsuji, Mari Hosonaga, Kazuo Kobayashi, Kazuyoshi Kawakami, Hitoshi Kawazoe, Tomonori Nakamura, Wataru Suzuki, Takahito Sugisaki, Takeshi Aoyama, Koki Hashimoto, Masahiro Hatori, Takuya Tomomatsu, Ayaka Inoue, Keiichi Azuma, Maimi Asano, Toshimi Takano, Shinji Ohno, Masakazu Yamaguchi. Influence of Menopause on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Highly Emetogenic Chemotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Observational Study. *Cancer Medicine*. 12(18): 18745-18754, 2023.