

がん化学療法による悪心・嘔吐発現の性差

赤澤麻衣子¹, 橋田 亨¹, 矢野育子¹, 桂 敏也¹, 高島幸恵²,
手良向聡³, 松本繁巳², 柳原一広², 福島雅典^{2,3}, 乾 賢一^{*1}

京都大学医学部附属病院薬剤部^{*1},
同外来化学療法部², 同探索医療センター検証部³

Gender Differences in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting

Maiko Akazawa¹, Tohru Hashida¹, Ikuko Yano¹, Toshiya Katsura¹, Sachie Takashima²,
Satoshi Teramukai³, Shigemi Matsumoto², Kazuhiro Yanagihara²,
Masanori Fukushima^{2,3} and Ken-ichi Inui^{*1}

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University¹

Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University²

Department of Clinical Trial Design and Management Translational Research Center,

Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University³

〔Received March 4, 2008〕
〔Accepted May 22, 2008〕

Prevention of adverse effects is an important aspect of cancer chemotherapy. In this regard, nausea and vomiting induced by chemotherapy are limiting factors in patients' activities of daily living. As it has been reported that gender is a risk factor for emesis in other countries, we investigated the relationship between gender and the incidence of nausea and vomiting in Japanese outpatients receiving cancer chemotherapy. Our subjects were 70 male patients and 47 female patients receiving 6 regimens of chemotherapy at the Outpatient Oncology Unit of Kyoto University Hospital in 2005, for which the risk of acute emesis was over 90%. We studied the incidence of chemotherapy-induced emesis and evaluated its severity using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0. Though almost all patients received dexamethasone and 5-HT₃ serotonin receptor antagonists, the incidence of nausea with grade 2 or higher in female and male patients was 23.4% and 2.9%, respectively, and the incidence of vomiting in female and male patients was 25.5% and 5.7%, respectively. We examined these results by means of logistic regression analysis with adjustments for age and history prior to chemotherapy to see if there was an association between chemotherapy-induced emesis and gender. The findings indicated that woman had a higher incidence of emesis than man with adjusted odds ratios of 8.77 for nausea (95% confidence intervals 1.71–44.95) and 3.26 for vomiting (95% confidence intervals 0.90–11.77). This suggests that being female is a predictive factor of poor antiemetic control in Japanese patients and information on such predictive factors for adverse reactions should be useful to clinical pharmacists in conducting cancer chemotherapy more safely.

Key words — chemotherapy, adverse reaction, nausea, vomiting, gender difference

緒 言

近年、がん対策基本法が制定されるなど、総合的ながん対策が急がれるなか、がん化学療法に精通した薬剤師の貢献が今まで以上に求められている。がん化学療法による副作用は患者の Quality of Life(QOL)を左右する問題であり、薬剤師はレジメンごとに副作用とその対策について情報を収集・分析して、患者や他の医療従事者に

提供できるように備えておくべきである。近年、多数の施設で薬剤師による抗がん剤の調製やレジメン管理、説明書を用いた患者へのがん化学療法の説明が行われているが¹⁻³⁾、副作用情報の解析はあまり進んでいない。その一因として、診療科ごとにレジメンが複数存在し、投与量、併用薬剤などが異なり、同じがんと同じ抗がん剤を使用しているとしても同一のものとして評価できないため、解析困難になっていることが挙げられる。そのため、患者への説明時に必要なレジメンごとの副作用頻度と重篤

* 京都市左京区聖護院川原町 54 ; 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606-8507 Japan

度に関する情報は、各抗がん剤の添付文書、おもに海外で行われた臨床試験のデータおよび個人の薬剤管理指導の経験に頼らざるを得ないのが現状である。

京都大学医学部附属病院(以下、当院と略す)外来化学療法部では、開設時よりレジメンを一元化し、登録制とした⁴⁾。また、セット処方化することで支持療法薬、輸液を含めたレジメン内の使用薬剤を統一した。そして、開設当初の2003年10月から2006年3月までに1113名の患者に治療を行い、患者ごとに使用レジメン、臨床検査値、副作用の発現状況などを含む情報をがん診療情報集積システム(Cyber Oncology[®], (株)サイバー・ラボ社)に蓄積してきた⁵⁾。

一方、従来薬物療法は男性健康成人から得られた安全性や薬物動態の情報を女性患者にも当てはめることができるものとして行われてきた。しかしながら、近年、性差を考慮して適切な医療を行う性差医療が重要視されている⁶⁾。特に抗がん剤は毒性の強さから最適な投与計画が求められるため、副作用の発現に関わる要因について調査することは重要である。抗がん剤については、ゲフィチニブに対する感受性が日本人女性で高いなど、治療効果の性差に関する報告が散見されるが^{7,8)}、副作用については情報が乏しい。

そこで、本報では、Cyber Oncology[®]を用いて、外来治療において大きな問題となるがん化学療法の副作用である悪心・嘔吐の発現に性差の関与をレトロスペクティブに解析し、副作用発現因子としての妥当性を評価したので報告する。

方 法

1. 対象レジメンの選択

National Comprehensive Cancer Network(以下、NCCNと略す)のガイドライン⁹⁾によると、適切な予防を行わない場合の悪心・嘔吐の頻度がレベル5となる(リスク>90%)レジメンを対象とした。当院外来化学療法部では、NCCNや米国臨床腫瘍学会(以下、ASCOと略す)のガイドライン¹⁰⁾に基づいた悪心・嘔吐対策を行っているため、低または中リスクのレジメン(レベル2以下)では悪心・嘔吐は発現頻度が低い。そのため、最もリスクが高いレベル5のレジメンを対象とした。ただし、NCCNのガイドラインには単剤のレベルのみが記載されているため、複数の抗がん剤を併用するレジメンについては、上記レベルを規定するもととなった文献による計算例に従いレベルを決定した^{11,12)}。具体的には、最も悪心・嘔吐リスクの高い抗がん剤をもとに考え、他の併用薬の影響を考慮した。レベル1の抗がん剤は何種類併用しても悪心・嘔吐のリスクレベルに影響を与えない、レベル2の抗がん剤の併用では併用薬剤数にかかわらずレベルを

一つ上げる、レベル3もしくは4の抗がん剤を併用する場合には薬剤ごとにレベルを一つ上げるという計算方法を用いた。

2. 対象患者

2005年1月から12月までに当院外来化学療法部においてレベル5(リスク>90%)となるレジメンの化学療法を施行された日本人患者117名(男性70名、女性47名)を対象患者とした。対象期間中に放射線治療を併用されていた症例はなかった。なお、本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」、「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき、患者情報の取り扱いに十分留意するとともに個人の臨床情報や治療結果を学術的目的で発表・公表することに書面による同意が得られた患者を対象として実施した。

3. 評価方法および統計学的解析

当院外来化学療法部で治療を受ける患者には、治療開始前のオリエンテーション時に「自己管理ノート」を手渡し、日記形式で毎日副作用を記載するよう指導している¹³⁾。これをもとに来院日に確認することで、医療従事者は治療日以外の副作用発現状況などを正確に把握するようにしている。悪心・嘔吐の程度は治療日ごとに「自己管理ノート」と当日の問診をもとに「有害事象共通用語規準 v 3.0」¹⁴⁾に従って医師がGrade分類し、Cyber Oncology[®]にデータベース化した。そのなかから今回調査対象となるレジメンで対象期間に治療を受けた患者を選択し、悪心・嘔吐に関してその期間中の最も高いGradeを抽出し、臨床上問題となるGrade2以上の発現率を男女で比較検討した。悪心・嘔吐の観察期間は、最終投与のクールが終了するまでとした。また、必要な患者背景データは電子カルテから抽出した。統計学的処理はStat View ver.5.0を用いて行い、ロジスティック回帰分析により危険率5%以下で有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象レジメンと患者背景

当院外来化学療法部では適切な予防を行わない場合の悪心・嘔吐の頻度がレベル5(リスク>90%)に相当する登録レジメンは6レジメンであった(表1)。パクリタキセル/カルボプラチンについては、肺がん、子宮頸がん、卵巣がんおよび卵管がんそれぞれ登録されているレジメンであり、がん腫によって投与量が若干異なるものの使用薬剤、投与間隔などは同じであるため、1レジメンとした。各レジメンの1クールの日数はパクリタキセル/カルボプラチン28日、5-FU/エピルビシン/シク

表 1. 対象レジメンと症例数

レジメン(対象のがん)	対象症例数	
	男性	女性
パクリタキセル/カルボプラチン (肺がん, 子宮頸がん, 卵巣がん, 卵管がん) FEC(乳がん)	47	20
エトポシド/カルボプラチン(肺がん)	12	1
イリノテカン/シスプラチン(胃がん)	8	2
ABVD(悪性リンパ腫)	2	3
イリノテカン/カルボプラチン(肺がん)	1	—

FEC: 5-FU/エピルビシン/シクロホスファミド
ABVD: ドキソルビシン/ブレオマイシン/ビンブラスチン/ダカルバジン

ロホスファミド(FEC)21日, エトポシド/カルボプラチン21日, イリノテカン/シスプラチン14日, ドキソルビシン/ブレオマイシン/ビンブラスチン/ダカルバジン(ABVD)28日, イリノテカン/カルボプラチン28日である。イリノテカン/カルボプラチンは男性の1症例のみであり, 乳がんで使用されるFECは男性の症例はなかったが, その他のレジメンは偏りがあるものの, 男女ともに使用されていた。表2に患者背景を示す。男女比は6:4であった。年齢の平均値は男性66歳, 女性56歳と男性のほうが高かったが, 年齢幅は変わらなかった。男性の16症例, 女性の12症例が以前にも化学療法を受けた経験があった。Day1に投与されたデキサメタゾンの平均投与量は男性10mg, 女性13mgであった。また, 4種類の5-HT₃受容体拮抗薬が使用されていたが, 多くの患者で1Aであった。なお, 対象となった症例のうち, 男性6症例, 女性1症例はコルチコステロイドが投与されておらず, 男女各1症例で5-HT₃受容体拮抗薬が投与されていなかった。しかし, これら9症例ではGrade2以上の悪心および嘔吐の発現は認められな

表 2. 患者背景

	男性	女性
症例数	70 (60%)	47 (40%)
年齢(歳)		
平均値	66 ± 11	56 ± 13
年齢幅	22-82	25-85
肺がん	59	18
乳がん	—	21
胃がん	9	2
悪性リンパ腫	2	3
子宮頸がん	—	1
卵巣がん	—	1
卵管がん	—	1
先行化学療法歴あり	16	12
デキサメタゾンの平均投与量	10 mg	13 mg
5-HT ₃ 受容体拮抗薬 (1A/2A)	67/2	42/4

制吐薬はday1の投与量を示す。5-HT₃拮抗薬は各薬剤の投与人数を示す。
5-HT₃拮抗薬の種類および規格: アザセトロン 10 mg
オンダンセトロン 4 mg
グラニセトロン 3 mg
ラモセトロン 0.3 mg

かった。また, ABVD レジメンによる治療を施行された男性2症例, 女性1症例はデキサメタゾンではなく, プレドニゾロン 30 mg を投与されていた。

2. 悪心・嘔吐の発現状況

対象レジメンによる治療でGrade2以上の悪心は11%(13/117), 嘔吐は14%(16/117)に発現した。図1, 2にレジメン別およびがんの種類別の悪心・嘔吐発現状況を示す。FEC および ABVD 施行症例で悪心・嘔吐発現割合が高かった(図1)。特に ABVD においては全症例でGrade2以上の嘔吐がみられた。がんの種類別では乳がんや悪性リンパ腫の症例でGrade2以上の悪心・嘔吐発現割合が高かった(図2)。消化器がんである胃がんではGrade2以上の悪心・嘔吐発現割合は少なかった。表3に性別の悪心・嘔吐発現割合を示す。Grade2以上の発現割合は悪心・嘔吐ともに女性で有意に高かった。また, Grade4の悪心・嘔吐は認められなかった。悪心のオッズ比は10.39, 嘔吐は5.66であった。乳がん症例は女性のみであり, Grade2以上の悪心・嘔吐発現割合が比較的高いと考えられたため(図2), 乳がん症例を除外して解析を行ったところ, 全症例対象の解析結果と同様に悪心・嘔吐ともに女性で有意に発現割合が高いことが示された。

3. 悪心・嘔吐発現に関連する因子の多変量解析

NCCN, ASCO 等のガイドラインにおいて, 悪心・嘔吐の危険因子として女性の他に若年者, 過去のがん化学療法に対するマイナスイメージが挙げられているため, 年齢および先行化学療法歴の影響を補正したところ, 悪心のオッズ比は8.77であり, 有意に女性で発現割合が高かった(表4)。嘔吐については統計学的に有意でないものの, オッズ比は3.26と, 女性の発現割合がやや高かった。また, 年齢が統計学的に有意な因子であった。10歳あたりのオッズ比0.52, つまり, 高齢になるほど嘔吐の可能性が少なくなるという結果となった。乳がん症例を除外して解析した場合でも同様の結果が得られた。

考 察

悪心・嘔吐はがん化学療法による副作用のなかでも最も患者に苦痛を与えるものの一つである。海外の報告では悪心・嘔吐の一般的な危険因子として催嘔吐性の化学療法薬, 以前受けた化学療法中の悪心・嘔吐の発生および重症度, アルコール常用歴, 年齢および性別が挙げられている¹⁵⁻¹⁷⁾。すなわち, 悪心・嘔吐発症の可能性は慢性的なアルコール多量摂取歴のある患者では低く^{15,16)}, 女性および若年者では高い¹⁷⁾。しかしながら, わが国に

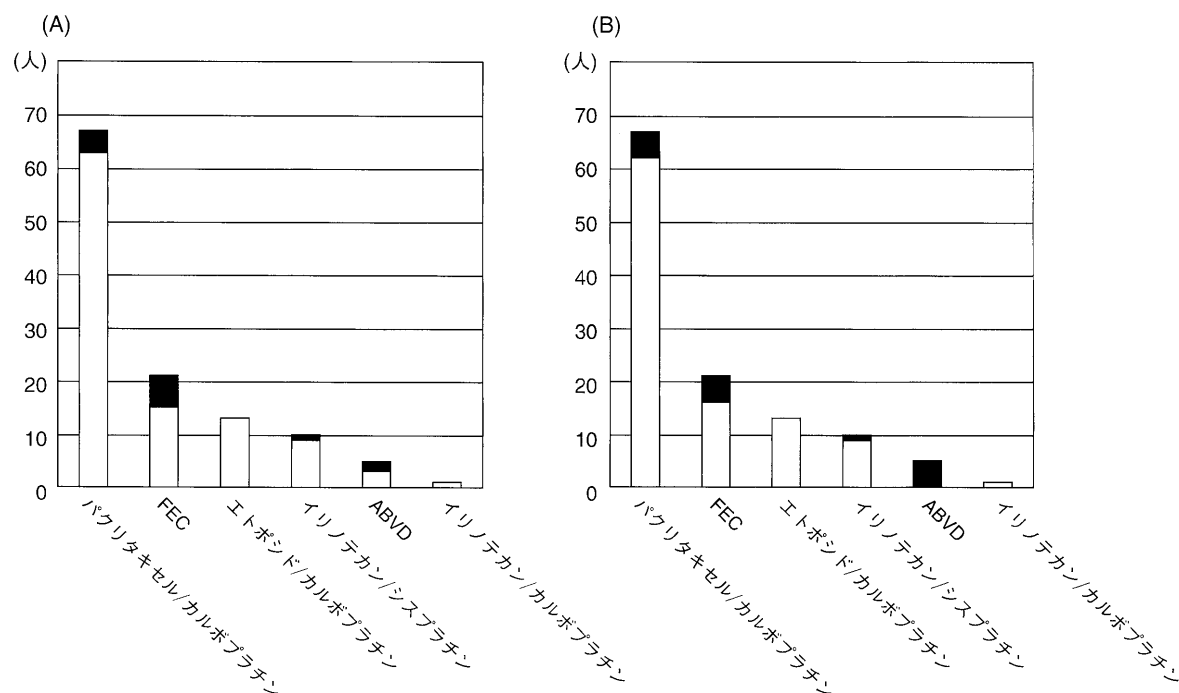


図 1. 悪心(A)・嘔吐(B)の発現状況(レジメン別)
Grade 0/1□, Grade 2/3■

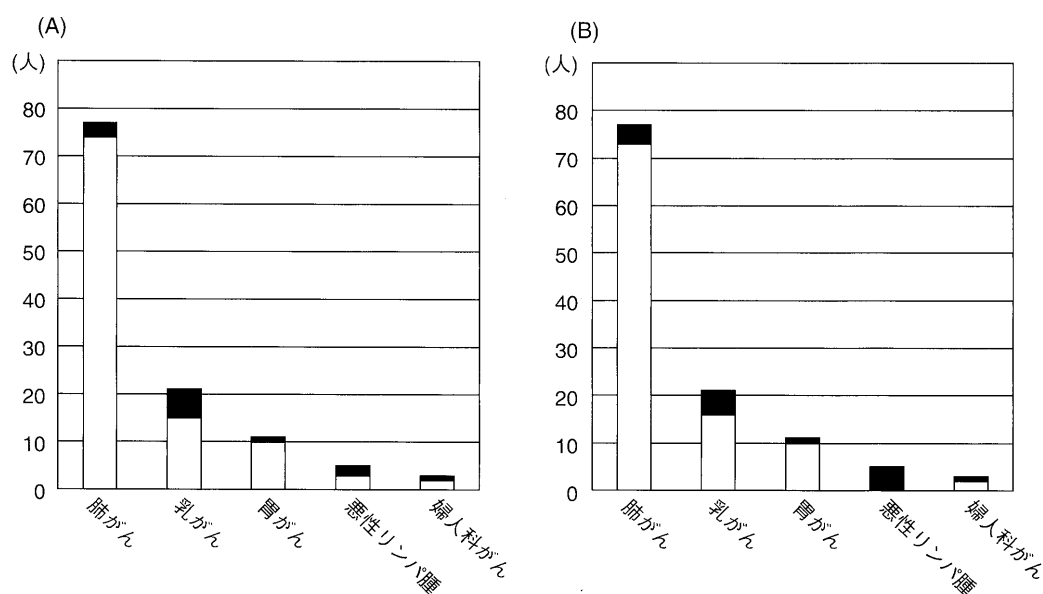


図 2. 悪心(A)・嘔吐(B)の発現状況(がんの種類別)
Grade 0/1□, Grade 2/3■

子宮頸がん, 卵巣がん, 卵管がんはまとめて婦人科がんとした。

おいてはがん化学療法による悪心・嘔吐の危険因子についての報告は乏しい。今回、われわれは日本人を対象とし、デキサメタゾンおよび5-HT₃受容体拮抗薬を用いて予防を行ったうえでも悪心・嘔吐の発現に性別および年齢が関与する可能性を示した。今後、外来での治療が中心となるがん化学療法において、本情報は副作用予防

を強化するうえで重要であると考え。なお、今回はレトロスペクティブな調査であったため、先行化学療法での悪心・嘔吐のGradeやアルコール常用歴に関する情報は得られなかった。しかしながら、対象症例から先行化学療法歴がある症例を除いて解析を行った場合(n=89)も悪心についてのオッズ比は14.14(95%信頼区間1.59-

表 3. 悪心・嘔吐発現割合の性差

	男性(症例数)	女性(症例数)	オッズ比(95%信頼区間)
1. 乳がん症例を含む場合(n=117)			
悪心			
Grade2以上(2/3/4)	2(2/0/0) (2.9%)	11(10/1/0) (23.4%)	10.39(2.18-49.44)
Grade1以下(0/1)	68(39/29)	36(8/28)	
嘔吐			
Grade2以上(2/3/4)	4(3/1/0) (5.7%)	12(11/1/0) (25.5%)	5.66(1.70-18.85)
Grade1以下(0/1)	66(57/9)	35(22/13)	
2. 乳がん症例を含まない場合(n=96)			
悪心			
Grade2以上(2/3/4)	2(2/0/0) (2.9%)	5(4/1/0) (19.2%)	8.10(1.46-44.82)
Grade1以下(0/1)	68(39/29)	21(7/14)	
嘔吐			
Grade2以上(2/3/4)	4(3/1/0) (5.7%)	7(7/0/0) (26.9%)	6.08(1.61-22.99)
Grade1以下(0/1)	66(57/9)	19(12/7)	

表 4. 悪心・嘔吐発現に関連する因子のロジスティック回帰分析

	因子	オッズ比	(95 %信頼区間)	p 値
1. 乳がん症例を含む場合 (n=117)				
悪心	性別(女性 v.s. 男性)	8.77	(1.71-44.95)	0.009
	年齢(10歳あたり)	0.85	(0.52-1.38)	0.50
	先行化学療法歴(有 v.s. 無)	0.96	(0.22-4.21)	0.96
嘔吐	性別(女性 v.s. 男性)	3.26	(0.90-11.77)	0.07
	年齢(10歳あたり)	0.52	(0.33-0.83)	0.006
	先行化学療法歴(有 v.s. 無)	1.61	(0.41-6.32)	0.50
2. 乳がん症例を含まない場合 (n=96)				
悪心	性別(女性 v.s. 男性)	8.24	(1.29-52.78)	0.03
	年齢(10歳あたり)	0.94	(0.52-1.68)	0.82
	先行化学療法歴(有 v.s. 無)	0.66	(0.11-4.14)	0.66
嘔吐	性別(女性 v.s. 男性)	3.54	(0.78-16.01)	0.10
	年齢(10歳あたり)	0.48	(0.28-0.82)	0.007
	先行化学療法歴(有 v.s. 無)	1.08	(0.21-5.62)	0.93

125.85)と有意に女性の発現割合が高く、嘔吐についてはオッズ比 3.04(95% 信頼区間 0.67-13.82)と統計学的に有意ではないものの女性で発現割合が高く、オッズ比 0.48(95% 信頼区間 0.30-0.79)と年齢(10 歳あたり)との関連がより強かった。先行化学療法歴がある症例を除いた場合も全症例対象時と同様の結果が得られたことから、先行化学療法での悪心・嘔吐のグレードは本研究結果に大きく影響することはないと考えられる。

術後悪心・嘔吐においても女性が危険因子となっており^{18,19)}、その機序についてエストロゲンが嘔吐中枢や chemoreceptor trigger zone の感受性を高めると考察されているが¹⁹⁾、明確な根拠は得られていない。がん化学療法による悪心・嘔吐においても同様の推論が考えられる

が、詳細は不明である。また、多変量解析を行ったところ、悪心は性別との関連が強く、嘔吐は年齢との関連が強いという結果であったが、デキサメタゾンおよび 5-HT₃ 受容体拮抗薬を用いた他の報告で多変量解析を行っているものは少なく、今後、症例数を増やすことで妥当性について評価する必要があると考える。

対象症例はデキサメタゾンおよび 5-HT₃ 受容体拮抗薬を予防投与されていたが、Grade 2 以上の悪心は 11%、嘔吐は 14% に発現した。ASCO, NCCN のガイドラインでは遅発性の悪心・嘔吐にはデキサメタゾンが推奨されているが、対象症例では悪心・嘔吐の発現がなければデキサメタゾンの投与は day 1 のみであったため、遅発性の悪心・嘔吐が十分に予防できていなかったこと

が考えられる。今後、催嘔吐性の薬剤による治療を施行される女性や若年者に対しては初回から遅発性の悪心・嘔吐対策も行うことで、悪心・嘔吐発現率の低下につながると考える。また、日本では未承認であるが、海外で悪心・嘔吐のリスクが高い化学療法に使用されているNK-1 受容体拮抗薬²⁰⁾が使用可能となれば、さらに悪心・嘔吐のリスクが軽減すると考えられる。

これまで薬剤師はがん化学療法レジメンの登録・管理や抗がん剤の無菌調製等によって抗がん剤投与時の安全性の向上に寄与してきたが、がん専門薬剤師認定制度が開始され、より専門的な知識が要求されている。支持療法に関しても副作用発現状況を踏まえて、患者および他の医療従事者に有用な情報を提供できるようにしなければならない。副作用発現因子についての情報を蓄積することが支持療法の発展につながり、患者のQOL 向上に寄与すると考える。

引用文献

- 1) 岩下佳敬, 佐多照正, 石田和久, 中尾承司, 西田香奈恵, 山下カオリ, 野添やよい, 新井田香, 田辺元, 本屋敏郎, 外来化学療法への薬剤師の参加とその効果, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1261-1264 (2004).
- 2) 横田学, 家田知香, 友滝和人, がん化学療法の有効性および安全性確保のための薬剤師の活動: 呼吸器内科病棟での活動を中心に, 医薬ジャーナル, **42**, 747-752 (2006).
- 3) 高柳和伸, 高橋一栄, 尾上雅英, 古俵孝明, 若杉博子, 橋田亨, 矢野育子, 奥田真弘, 桂敏也, 乾賢一, 全診療科を対象とした「がん化学療法説明書」の作成とその運用, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 49-52 (2006).
- 4) 赤澤麻衣子, 橋田亨, 矢野育子, 桂敏也, 北野俊行, 植野正也, 松本繁巳, 柳原一広, 福島雅典, 乾賢一, 外来化学療法レジメンの登録と処方支援機能の有用性, 医療薬学, **32**, 327-333 (2006).
- 5) 山本景一, 松本繁巳, 松葉尚子, 多田春江, 松山晶子, 柳原一広, 手良向聡, 福島雅典, 電子カルテ二次利用臨床研究用データ収集システムの開発と展望, 医療情報学, **27**, 211-218 (2007).
- 6) 上野光一, 薬剤の体内動態の性差, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 1365-1368 (2005).
- 7) N. Thatcher, A. Chang, P. Parikh, J.R. Pereira, T. Ciuleanu, J. von Pawel, S. Thongprasert, E.H. Tan, K. Pemberton, V. Archer, K. Carroll, Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer), *Lancet*, **366**, 1527-1537 (2005).
- 8) K. Yamashita, Y. Mikami, M. Ikeda, M. Yamamura, T. Kubozoe, A. Urakami, K. Yoshida, M. Kimoto, T. Tsunoda, Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers, *Cancer Letters*, **188**, 231-236 (2002).
- 9) NCCN Antiemetics Panel Members, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemetics v 1, 2004.
- 10) R.J. Gralla, D. Osoba, M.G. Kris, P. Kirkbride, P.J. Hesketh, L.W. Chinnery, R. Clark-Snow, D.P. Gill, S. Groshen, S. Grunberg, J.M. Koeller, G.R. Morrow, E. A. Perez, J.H. Silber, D.G. Pfister, Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971-2994 (1999).
- 11) P.J. Hesketh, M.G. Kris, S.M. Grunberg, T. Beck, J.D. Hainsworth, G. Harker, M.S. Aapro, D. Gandara, C.M. Lindley, Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, **15**, 103-109 (1997).
- 12) 石黒洋, 南部静洋, 前川陽子, 安達進, 科学的根拠に基づいた悪心・嘔吐対策, 癌と化学療法, **33**, 701-706 (2006).
- 13) 藤田智恵子, 中田和美, 高島幸恵, 亀野薫, 京都大学医学部附属病院外来化学療法部の活動状況について: 外来化学療法における看護師の役割, 医薬の門, **44**, 594-600 (2004).
- 14) 有害事象共通用語規準 v 3.0 JCOG/JSCO 版, *Int. J. Clin. Oncol.*, **9** (Supple 3), 1-64 (2004).
- 15) R. D'acquistio, L.B. Tyson, R.J. Gralla, R.A. Clark, M. G. Kris, D.M. von Witte, A. Cacavio, The influence of a chronic high alcohol intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **5**, A-1006, 257 (1986).
- 16) J.R. Sullivan, M.J. Leyden, R. Bell, Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion, *N. Engl. J. Med.*, **309**, 796 (1983).
- 17) F. Roila, M. Tonato, C. Basurto, M. Bella, R. Passalacqua, D. Morsia, F. DiCostanzo, D. Donati, E. Ballatori, G. Tognoni, M.G. Franzosi, A. DelFavero, Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: A randomized double-blind trials of the Italian oncology group for clinical research, *J. Clin. Oncol.*, **5**, 141-149 (1987).
- 18) 岡村健太, 讃岐美智義, 木下博之, 藤井聖士, 松永亜希, 頸椎手術後のフェンタニル IV-PCA における PONV の検討, 麻酔, **52**, 1181-1185 (2003).
- 19) T.M. Ramsay, P.F. McDonald, E.B. Faragher, The menstrual cycle and nausea or vomiting after wisdom teeth extraction, *Can. J. Anaesth.*, **41**, 798-801 (1994).
- 20) P.J. Hesketh, S.M. Grunberg, R.J. Gralla, D.G. Warr, F. Roila, R. de Wit, S.P. Chawla, A.D. Carides, J. Lanus, M.E. Elmer, J.K. Evans, K. Beck, S. Reines, K.J. Horgan, The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-The aprepitant protocol 052 study group, *J. Clin. Oncol.*, **21**, 4112-4119 (2003).