

シスプラチン化学療法における吃逆の危険因子に関する検討

林 誠^{*1}, 杉村勇人¹, 菅 幸生², 河原昌美², 相宮光二¹, 宮本謙一²

国立病院機構金沢医療センター薬剤科¹

金沢大学医学部附属病院薬剤部²

Study on Risk Factors for Hiccups Induced by Cisplatin-based Chemotherapy

Makoto Hayashi^{*1}, Hayato Sugimura¹, Yukio Suga², Masami Kawahara²,

Kouji Aimiya¹ and Ken-ichi Miyamoto²

Department of Pharmacy National hospital organization Kanazawa medical center¹

Department of Pharmacy Kanazawa University Hospital²

{ Received April 24, 2008 }
{ Accepted October 29, 2008 }

Hiccups often occur in patients receiving cisplatin (CDDP)-based chemotherapy. In the present study, we investigated the incidence of hiccups in 162 patients who received CDDP as well as risk factors for developing hiccups.

Hiccups occurred in 40 (25%) of the 162 patients, and 93% were men. Twenty-six of the patients had hiccups within 48 hr of CDDP, and in 31 of them the hiccups continued for between 1 and 4 days. Twenty-eight of the patients received medication (shitei-decoction, chlorpromazine, metoclopramide, etc.) to relieve hiccups, which was effective in 30% of them. Hiccups developed in patients with osteochondro sarcoma (56%), lung cancer (49%), pancreatic cancer (40%) and esophageal cancer (23%) receiving the following 4 chemotherapy regimens: CDDP+ADM+CAF (56%), CDDP+DTX (50%), CDDP+5 FU (40%), and CDDP+TS 1 (20%) respectively.

The CDDP dosage (mg/m²) was higher in patients who had hiccups than in those who had none (80±22 vs 45±33, p<0.0001) and there was a positive correlation was between CDDP dosage and incidence of hiccups (p<0.001), though all patients developing them received corticosteroids and 5 HT₃ antagonists.

Multiple logistic regression analysis showed that there were significant differences for the male sex (odds ratio (OR)=8, 95% CI=1.5-45.6), CDDP dose (1.03, 1.01-1.06), dexamethasone (≥16 mg) (19.4, 3.9-95.2) and granisetron (6 mg) (20.9, 3-143). We therefore concluded that the independent risk factors influencing the development of hiccups were the male sex and a high dose of CDDP in combination with dexamethasone (≥16 mg), and granisetron (6 mg).

Key words — cisplatin, hiccups, high dosage, corticosteroid, sex, 5 HT₃ antagonist

緒 言

シスプラチン(以下, CDDP と略す)を含むがん化学療法施行患者への服薬指導を行っているとき、吃逆の副作用を経験することがある。症状は患者ごとに差があるものの、夜間の睡眠が障害されるほど重症な場合もある。吃逆は生命の危険に著しく影響するものではないが、化学療法施行中の患者においてはQOLを低下させる。肺がん化学療法に伴う吃逆の副作用に関する報告^{1,2)}によるとCDDPを含む化学療法では高頻度に吃逆が発現するとされている。また、CDDPにより発現した吃逆は、性別とステロイド投与が関係しているとの報告^{3,4)}がある。しかしながら、これらの報告では、CDDPの投与量や危険因子に関する詳細な検討は行われていない。がん化学療法

による吃逆の発現機序は吃逆中枢の刺激によるものという説^{5,6)}もあるが、十分には解明されていない。CDDPを含む化学療法は多くのがん患者に施行されており、吃逆の危険因子を明確にすることはがん患者のQOL改善につながると考えられる。そこで本研究ではCDDPを含む化学療法による吃逆の発現頻度、危険因子およびその対処方法について検討した。

本研究は国立病院機構金沢医療センターおよび金沢大学医学部附属病院での倫理審査委員会の承認を得て行った研究である。

方 法

1. 調査対象

2007年4月から9月までの期間に国立病院機構金沢

* 石川県金沢市下石引町 1-1; 1-1, Shimoishibiki-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8652 Japan

医療センターおよび金沢大学医学部附属病院において CDDP が施行されたがん患者を対象とした。

2. 調査方法

診療記録より対象患者の性別、年齢、CDDP 投与量、併用薬剤、吃逆発現の有無、吃逆発現時期、持続期間、発現コースについて retrospective に調査した。さらに吃逆を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event ver 3.0(以下、CTCAE と略す)に従ってグレード分類した。

3. 吃逆の危険因子の検討

対象患者を吃逆の有無で分類し、2群間で各因子を単変量解析にて比較した。

吃逆発現の有無を従属変数、単変量解析で有意な差を認められた因子を説明変数として多変量解析を行い、吃逆の危険因子について検討した。

4. 吃逆に対する薬物療法の調査

吃逆の治療に使用された薬剤をカルテより調査し、カルテ記載から吃逆に対する効果を判定した。

5. 抗がん剤の略語

今回の調査で用いた抗がん剤は、抗がん剤適正使用のガイドラインで使用されている用語の定義と略語に準じて、以下のように略した。

イリノテカン：CPT 11, エトポシド：VP 16, エピルビシン：EPI, ゲムシタピン：GEM, シタラピン：AraC, ダカルバジン：DTIC, ドキソルビシン：ADM, ドセタキセル：DTX, ニムスチン：ACNU, ビノレルビン：VNR, ビンデシン：VDS, フルオロウラシル：5FU, ミトキサントロン：MIT, メトトレキサート：MTX

6. 統計解析

データ解析は Statistics Program for Social Science for Windows(ver 11)を使用した。2群間の検定には Fischer の直接確率法、t-検定を使用し、5% の危険率をもって有意な差とした。がん種別、レジメン別の吃逆発現についてはオッズ比、95% 信頼区間を単変量解析で算出した。吃逆の独立した危険因子の検討は、ロジスティック回帰分析を用い、調整オッズ比、95% 信頼区間を算出した。

結 果

1. 吃逆発現と患者背景

調査期間中 CDDP が投与されていた患者は 162 例であり、そのうち 40 例(25%)の患者に吃逆が発現していた。この 40 例(吃逆発現群)を、吃逆を起こしていない患者 122 例(吃逆非発現群)と比較した(Table 1)。性別の

比較では、男性のほうがより多く吃逆を発現していた(男 vs 女：30% vs 8%, $p < 0.01$)。年齢は吃逆発現群 53 ± 14 (平均±標準偏差)歳、吃逆非発現群 62 ± 15 歳と吃逆発現群のほうが低い値を示した($p < 0.005$)。CDDP の投与量(mg/m^2)は吃逆発現群のほうが明らかに大きい値を示した(80 ± 23 vs 45 ± 33 , $p < 0.001$)。

2. 吃逆発現時期、持続期間とグレード分類

吃逆を発現した 40 例中 36 例が CDDP 投与後 2 日以内に吃逆を起こしていた(Table 2)。吃逆の持続期間は 1 日間が 21 例と最も多く、次いで 2 日間が 10 例、3 日間が 7 例であった。吃逆発現コースは、1 コースのみが 22 例であり、18 例の患者は 2 コース以降も吃逆が発現した。5 コース化学療法中にいずれの場合も吃逆が発現した症例も認められた。CTCAE のグレード分類では、グレード 1 が 12 例、グレード 2 が 18 例、グレード 3 が 10 例であった。

3. がん種、レジメン別吃逆発現頻度

がん種別吃逆発現頻度とオッズ比を Table 3 に示し

Table 1. Correlation between onset of hiccups patient characteristics

variable	Total No.of Patients	Hiccups		p	
		Yes	No		
		No.of Patients	%	No.of Patients	%
Total	162	40	25	122	75
Sex					0.009 ^{※1}
Male	123	37	30	86	70
Female	39	3	8	36	92
Age (y)					
8-49	26	9	35	17	65
50-64	60	23	38	37	62
65-83	76	8	11	68	89
mean±SD	60±15	53±14		62±15	0.002 ^{※2}
CDDP dose (mg/m^2)	53±34	80±22		45±33	<0.001 ^{※2}

※1：Fischer's test, ※2：t-test

Table 2. Onset and duration of hiccups and NCI CTCAE

Onset of hiccups (n=40)					
Day1	Day2	Day3	Day4	Day8
12	24	2	1		1
Duration of hiccups (n=40)					
1 day	2 days	3 days	4 days		
21	10	7	2		
Course of hiccups (n=40)					
1 course	1-2 course	1-3 course	1-4 course	1-5 course	
22	12	2	2	2	
NCI CTCAE (n=40)					
Grade 1	Grade 2	Grade 3			
12	18	10			

た。肺がん、骨・軟部腫瘍に吃逆発現数が多く、次いで肝臓がん、食道がんであった。15がん種中7がん種に吃逆が認められた。単変量解析でのオッズ比は肺がん、骨軟部腫瘍において他のがん種に比較し有意に大きい値を示し($p < 0.05$)、胃がんでは有意に小さい値を示した($p < 0.05$)。

レジメン別吃逆発現頻度とオッズ比を **Table 4** に示した。21レジメン中15レジメンに吃逆が認められた。単変量解析でのオッズ比は CDDP+DTX と CDDP+ADM+caffeine が他のレジメンに比較し有意に大きい値を示した($p < 0.05$)。

4. ステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬併用による吃逆発現への影響

ステロイドは162例中134例に併用されており、そのうち40例(30%)が吃逆を発現していた(**Table 5**)。吃逆の発現はデキサメタゾン31例(28%)、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン9例(50%)であった。デキサメタゾンを投与された108例のうち、16mg以上投与された患者では37例中23例(62%)に吃逆が発現していたのに対し、16mgより少ない投与量では89例人中17例(19%)に発現していた。吃逆が発現した40例では全例ステロイドを併用していた。

5-HT₃受容体拮抗薬は162例中152例に併用されてお

Table 3. Classification of cancer and occurrence of hiccups

	No of Patients	Occurrence of hiccups	Frequency (%)	Odds Ratio	95%CI	p
lung cancer	39	19	49	2.9	1.73-4.86	<0.05
gastric cancer	26	1	4	0.1	0.02-0.87	<0.05
liver cancer	25	4	16	0.6	0.21-1.59	N.S.
osteochondro sarcoma	16	9	56	3.9	1.56-9.85	<0.05
esophageal cancer	13	3	23	0.9	0.26-3.16	N.S.
head and neck cancer	13	2	15	0.6	0.13-2.40	N.S.
pancreatic cancer	5	2	40	2.0	0.35-11.7	N.S.
uterine cancer	8	0	0	-	-	-
colon cancer	5	0	0	-	-	-
melanoma	4	0	0	-	-	-
ovarian cancer	3	0	0	-	-	-
gallbladder cancer	2	0	0	-	-	-
others	3	0	0	-	-	-

Others : follicular lymphoma, bladder cancer, testicular cancer CI : Confidence interval

Table 4. Chemotherapy and occurrence of hiccups

Regimen	No of Patients	Occurrence of hiccups	Frequency (%)	Odds Ratio	95%CI	P
CDDP+DTX	22	11	50	3.1	1.43-6.49	<0.05
CDDP+ADM+caffeine	16	9	56	3.9	1.56-9.85	<0.05
CDDP+CPT11	21	2	10	0.3	0.08-1.32	N.S.
CDDP+TS1	20	4	20	0.8	0.27-2.15	N.S.
CDDP+5FU+INF α	14	1	7	0.2	0.03-1.74	N.S.
CDDP artery injection	11	1	9	0.3	0.04-2.31	N.S.
CDDP+VP16	9	2	22	0.87	0.19-4.03	N.S.
CDDP monotherapy	8	1	13	0.4	0.06-3.43	N.S.
CDDP+5FU	5	2	40	2.0	0.35-11.7	N.S.
CDDP+GEM	5	1	20	0.8	0.09-6.63	N.S.
CDDP+VNR	3	2	67	6.1	0.57-65.5	N.S.
CDDP+5FU+MIT	2	1	50	3.1	0.20-47.7	N.S.
CDDP+5FU+DTX	1	1	100	-	-	-
CDDP+5FU+MTX+INF α	1	1	100	-	-	-
CDDP+5FU+MTX	1	1	100	-	-	-

Other regimens (non occurrence of hiccups)

CDDP+EPI+PAC, CDDP+VP 16+EPI, CDDP+5FU+GEM

CDDP+ADM+VDS+MTX, CDDP+DTIC+ACNU+TAM, CDDP+VP 16+AraC+Rituximab

Table 5. Influence of hiccups by Combination with Corticosteroid and 5-HT₃ antagonist

	No. of Patients	Hiccups (+)	Hiccups (-)	Incidence of hiccups (%)
Stero (-)	28	0	28	0
Stero (+)	134	40	94	30

Dexamethasone	108	31	77	28
Hydrocortisone	7	0	7	0
Methylprednisolone	1	0	1	0
Dexamethasone+Methylprednisolone	18	9	9	50
5HT (-)	10	0	10	0
5HT (+)	152	40	112	29

Granisetron	100	31	69	31
Ramosetron	34	3	31	9
Azasetron	10	5	5	50
Ondansetron	8	1	7	13
Stero (-) / 5HT (-)	4	0	4	0
Stero (+) / 5HT (-)	6	0	6	0
Stero (-) / 5HT (+)	24	0	24	0
Stero (+) / 5HT (+)	128	40	88	31

Stero : corticosteroid, 5 HT : 5 HT₃ antagonist

り、そのうち40例(29%)に吃逆が発現していた。吃逆の発現はグラニセトロン31例(31%)、ラモセトロン3例(9%)、アザセトロン5例(50%)、オンダンセトロン1例(13%)であった。グラニセトロンを投与された100例のうち、3mg1回投与された群では84例中16例(20%)に吃逆が発現したのに対し、3mgを2回投与された群では18例中15例(83%)に発現していた。吃逆が発現した40例では全例5-HT₃受容体拮抗薬が併用されていた。

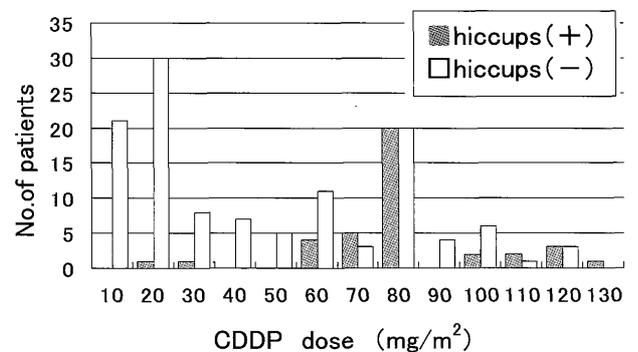
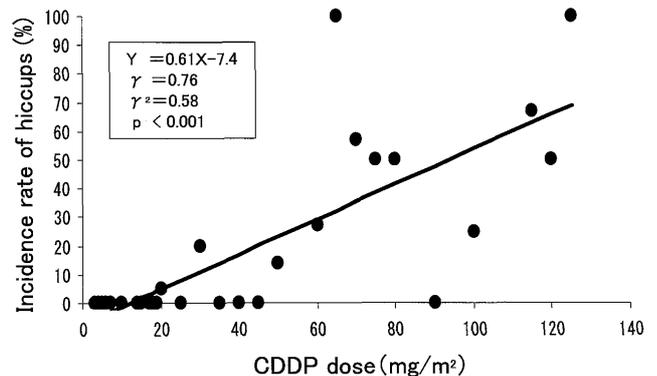
吃逆が発現した40例では全例で、ステロイドと5-HT₃受容体拮抗薬が併用されていた。

5. CDDP 投与量と吃逆発現

CDDP 投与量と吃逆発現との関係を Fig. 1 に示した。吃逆は CDDP 投与量が 20 mg/m² から 125 mg/m² の間で発現していた。20 mg/m² 未満の投与量では吃逆は認められなかったのに対し、70 mg/m² 以上においては高頻度に吃逆がみられた。CDDP の投与量と吃逆発現率(発現率=吃逆発現患者/CDDP 投与患者×100)との間には、有意な正の相関が認められた(p<0.05, Fig. 2)。

6. 吃逆発現に対する危険因子

単変量解析の結果吃逆発現に影響が認められた因子と、吃逆発現群に併用していない症例がなかったため、単変量解析のできなかったステロイド併用、5-HT₃受容

**Fig. 1.** Incidence of hiccups by CDDP dose**Fig. 2.** Correlation between hiccups and CDDP dose

体拮抗薬併用を多変量解析した結果, 性別(男性), CDDP 投与量, デキサメタゾン 16 mg 以上併用, グラニセトロン 6 mg/day 併用の 4 項目において有意な差を認めた(Fig. 3).

7. 吃逆の薬物療法

吃逆の薬物治療が行われた 28 例に使用された薬剤は, 使用頻度順に柿のへた水 9 例, クロルプロマジン内服 5 例, メトクラミド注射 4 例であった. その他バクロフェン内服, クロナゼパム内服, クロルプロマジン注射, ジアゼパム注射が使用されていた. 1 種類では効果がなく, 2 種類以上の薬剤を使用した症例が 7 例あった. 薬物療法により吃逆が完全に治まったのは 28 例中 10 例であり, 8 例は薬を使用したときは治まるがまた出る, 7 例は薬を使用してもまったく変化がなかった. 柿のへた水, クロルプロマジン内服・注射, およびメトクラミド注射は吃逆に対して著効を示した症例が認められた.

考 察

今回の調査では CDDP が投与された 162 人中 40 人(25%)に吃逆が発現していた. 抗がん剤承認時のデータをまとめた報告⁹⁾では, CDDP の吃逆発現率は 0.43% とされている. 他の 9 種類の抗がん剤の発現率は合計で 0.39% であり, 承認時のデータにおいても, CDDP は他の抗がん剤に比較して吃逆の頻度が高い薬剤であることがわかる. しかしながら, これらのデータは単剤のものであり, 今回の結果とは隔たりがある. CDDP 投与中に吃逆が発現した報告によるとバラツキはあるものの, 少数の検討まで含めると発現率は 1.4-89% である⁷⁻¹⁵⁾. これら

の報告と比較すると今回の結果は大きく離れたデータではない. CDDP 投与中の吃逆は希な副作用ではないが確認された.

CDDP 投与中の吃逆は女性に比較し男性のほうが明らかに高い発現率であった. 肺がんでの 2 報^{1,2)}の報告では吃逆が発現した 37 例と 11 例の全例が男性であった. また, 他の報告⁹⁾でも有意に男性が多く発現していることを示している. 今回のわれわれの結果もこれらの報告と同様であり, 男性は吃逆発現に対してより注意が必要であることが改めて示された. 年齢に関しては今回の検討で若年の患者に多く認められたが, 独立した危険因子としては示されなかった. Liaw らは年齢と吃逆との関係はないと報告しており⁹⁾, CDDP 投与中の吃逆は年齢に関係なく発現することが示された.

がん種別吃逆発現頻度の検討では肺がん, 骨・軟部腫瘍において高頻度に吃逆が発現する傾向がみられた. しかし, これらの要因は多変量解析では有意な差を示さなかったことから, 独立した危険因子としては否定された. 胃がんにおいては単変量解析で低い発現率であったが, 独立した因子ではなかった. 今回の調査ではその他に肝がん, 食道がん, 膵がん, 頭頸部がんも含め 7 がん種に吃逆は認められた. 婦人科がん⁹⁾泌尿器科がん¹²⁾悪性黒色腫¹⁴⁾と今回認められなかったがん種においても CDDP 投与中の吃逆は報告されており, CDDP が投与されているいずれのがん種においても吃逆発現の可能性があることが示唆された. レジメン別の検討においても同様に多変量解析で有意な差が認められたレジメンはなかった. Liaw らの調査⁹⁾では 7 レジメンで吃逆が発現したと報告しているが, レジメンごとの頻度については検討されていない. CDDP を含めたレジメンにおいては特に吃逆発現の危険因子となるレジメンはなく, いずれの

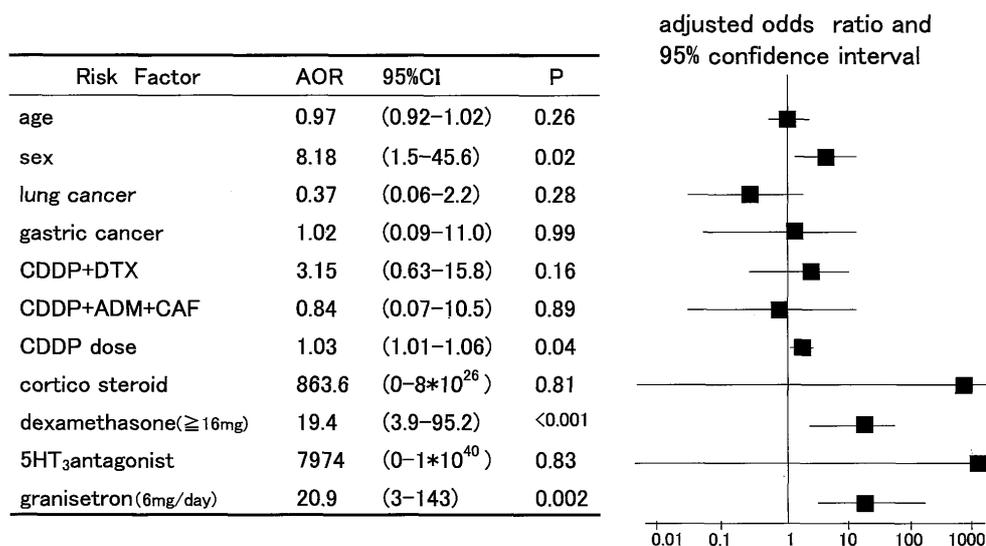


Fig. 3. Risk Factor of hiccups, adjusted odds ratio by multiple logistic regression

※AOR : adjusted odds ratio, CI : Confidence interval

レジメンにおいても吃逆発現の可能性があることが示唆された。また、CDDP 投与時間と吃逆の関係に関しては、今回すべての症例において確認はできなかったが、レジメンの用法を遵守していることを考えると投与時間はレジメンごとに統一されており、投与時間は吃逆の発現には影響を及ぼしていないことが推察された。

CDDP は単独で投与されることはほとんどなく、支持療法も含めると数種類の薬剤が CDDP と同日に投与されることとなり、これらの併用薬剤の吃逆に及ぼす影響を検討することは重要である。他の報告においても制吐剤としてのステロイドと 5-HT₃ 受容体拮抗薬はほぼ全例で使用されている³⁻¹⁴⁾。そこでステロイド、5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用と吃逆との関係を検討した。まずステロイドは吃逆発現した全例に投与されていたが、デキサメタゾンのみ限定すると、16 mg 以上投与された群で明らかに多く発現していた。CDDP と高用量のデキサメタゾンを併用することは吃逆を発現する可能性が示唆された。デキサメタゾンは、単剤で吃逆の発現が報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。いずれもデキサメタゾンの投与中止により速やかに吃逆が消失し再投与により吃逆が発現していることから、デキサメタゾンが原因であると示唆されている。デキサメタゾンは血液-脳関門により脳への移行性は悪いとされているが、高用量では脳内に移行し、視床下部の海馬にあるステロイド受容体を活性化する¹⁹⁾。これにより吃逆反射弓の遠心路を刺激するとされている。しかしその作用はデキサメタゾンのみでは弱い²⁰⁾。一方、CDDP は腸クロム親和性細胞を刺激し、セロトニンを放出し、遠心性の迷走神経を活性化する。これにより吃逆中枢を刺激し、吃逆を誘発するのではないかと考えられている²¹⁾。よってデキサメタゾンと CDDP は相乗的に働き、吃逆を起こすのではないかと考えられた。よって CDDP 投与時にデキサメタゾンの高用量を併用することは吃逆の危険因子になると考えられた。一方 5-HT₃ 受容体拮抗薬と吃逆発現に関しては、5-HT₃ 受容体拮抗薬が単独で投与されることはないため、作用機序を論じた報告はほとんどない。5-HT₃ 受容体拮抗薬による吃逆発現機序は以下のように推察される。CDDP によって腸クロム親和性細胞から放出されたセロトニンが、5-HT₃ 受容体を遮断されていることにより 5-HT₄ 受容体に集中する。これにより腸管運動が亢進され、腹部迷走神経を介して吃逆中枢の刺激に達するのではないかと考えられる²²⁾。以上のことから CDDP 投与時のステロイド、5-HT₃ 受容体拮抗薬の併用は吃逆発現を誘発すると考えられた。今回の結果より、特にデキサメタゾンの 16 mg 以上の高用量併用とグラニセトロン 6 mg/day の併用が吃逆発現に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

CDDP の投与量と吃逆発現率には正の相関が認められた。70 mg/m² 以上の投与患者においては発現率が大きく、調整オッズ比においても有意な差が認められており、特に注意が必要である。既存の報告¹⁻⁴⁾では CDDP

の投与量に関しては 50-100 mg/m² までの幅があり、吃逆発現との関係は十分に検討できておらず、今回の検討で CDDP 投与量と吃逆発現との用量依存的な関係は初めて明らかとなった。

また、吃逆は投与 1 コース目に出現した患者が全体の 55% であり、その後投与継続したにもかかわらず、吃逆が継続した患者は 45% であった。さらに投与を繰り返すごとに出現する割合は減少したことから、CDDP の反復投与による蓄積により吃逆が発現する可能性は否定的であることが示唆された。今回吃逆を起こした 40 例では、90% の患者が 48 時間以内に発現し、また QOL に大きく影響を及ぼす夜間の睡眠を阻害するものが 30% 認められたことから、早期の対応が重要であることがわかった。吃逆の薬物療法が施行された 28 人中 65% は薬物療法の効果を認めた。柿のへた水、クロルプロマジンの内服・注射、メトクロプラミドの内服は著効を示した症例があった。吃逆の薬物療法は他にメトクロプラミド、クロナゼパム、パクロフェンが有効であるという症例報告がある^{1,2,5)}。また、柿のへた水の吃逆に対する効果を retrospective に調査した報告では²²⁾、108 人の吃逆患者に対し 53% が完全寛解であり、そのうちがん患者においても、54% が著効となっており、がん患者に対する有効性が示されている。しかし、柿のへた水は薬剤部で調製されており、一度調剤したものの返納は不可能であるためあらかじめ準備しておくには不向きである。以上のことから、CDDP の化学療法を予定されている患者においては通常の服薬指導に加え、48 時間以内に吃逆の発現する可能性があることをあらかじめ説明し、その対応としてクロルプロマジンやメトクロプラミドの内服を準備し、夜間でも対応できるようにしておくことが重要であると考えられた。それでも治まらなければ翌日に柿のへた水を処方してもらうことも有効な方法である。

以上より、CDDP を含む化学療法を施行する患者においては、男性、CDDP 投与量、デキサメタゾン 16 mg 以上の併用、グラニセトロン 6 mg/day の併用が吃逆の独立した危険因子であることが明らかとなった。また、これらの患者へはあらかじめ吃逆が発現する可能性があることを説明し、その対処方法を決めておくことが重要であると考えられた。

吃逆は QOL を大きく害する副作用であり、その危険因子を明確にし、対処方法を確立することは薬剤師が患者の薬物療法に貢献する重要な役割であると考えられる。

引用文献

- 1) K. Shibata, K. Kasahara, M. Fujimura, Hiccups observed during Chemotherapy for lung cancer, *Jpn. J. Lung Cancer*, **40**, 33-37 (2000).
- 2) K. Teramoto, M. Kuwabara, Y. Matsubara, Hiccups induced

- by systemic chemotherapy for lung cancer, *Jpn. J. Lung Cancer*, **41**, 191-194 (2001).
- 3) C.C. Liaw, C.H. Wang, H.K. Chang, H.M. Wang, J.S. Hung, Y.C. Lin, J.S. Chen, Cisplatin-Related Hiccups : Male Predominance, Induction by Dexamethasone, and Protection Against Nausea and Vomiting, *J. Pain. Symptom. Manage.*, **30**, 359-366 (2005).
 - 4) C.C. Liaw, C.H. Wang, H.K. Chang, C.T. Liao, K.Y. Yeh, J.S. Hung, Y.C. Lin, Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups, *Support Care Cancer*, **9**, 435-441 (2001).
 - 5) J.H. Lewis, Hiccups : Causes and Cure, *J. Clin. Gastroenterol.*, **7**, 539-552 (1985).
 - 6) F. Eguchi, T. Taguchi, H. Furue, M. Ikeda, S. Tsukakoshi, Examination on efficacy and safety of concurrent use of ondansetron hydrochloride and steroid in gynecological cancer patients on cisplatin, *Gan To Kagaku Ryoho*, **10**, 1423-1429 (2001).
 - 7) N. Horichi, T. Taguchi, H. Furue, M. Ikeda, S. Tsukakoshi, Examination on efficacy and safety of concurrent use of ondansetron hydrochloride and steroid in lung cancer patients on cisplatin, *Gan To Kagaku Ryoho*, **7**, 953-960 (2001).
 - 8) N. Voravud, H. Suwanrusmee, Phase II trial of tropisetron and dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis, *J. Med. Assoc. Thai.*, **83**, 668-675 (2000).
 - 9) I. Sekine, Y. Nishiwaki, R. Kakinuma, K. Kubota, F. Hojo, T. Matsumoto, H. Ohmatsu, M. Yokozaki, T. Kodama, A randomized cross-over trial of granisetron and dexamethasone versus granisetron alone : the role of dexamethasone on day 1 in the control of cisplatin-induced delayed emesis, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **26**, 164-168 (1996).
 - 10) M.J. Ahn, J.S. Lee, K.H. Lee, C. Suh, S.S. Choi, S.H. Kim, A randomized double-blind trial of ondansetron alone versus in combination with dexamethasone versus in combination with dexamethasone and lorazepam in the prevention of emesis due to cisplatin-based chemotherapy, *Am. J. Clin. Oncol.*, **17**, 150-156 (1994).
 - 11) L. Baltzer, M.G. Kris, L.B. Tyson, J.R. Rigas, K.M. Pisters, The addition of ondansetron to the combination of metoclopramide, dexamethasone, and lorazepam did not improve vomiting prevention in patients receiving high-dose cisplatin, *Cancer*, **73**, 720-723 (1994)
 - 12) T. Hashimura, K. Okumura, T. Akao, T. Nakagawa, Combination chemotherapy of methotrexate, etoposide, adriamycin and cisplatin (M-EAP) for advanced urothelial cancer, *Hinyokika Kyo*, **37**, 685-688 (1991).
 - 13) H. Saito, H. Amano, Y. Yasuda, H. Tsunekawa, K. Fujimoto, S. Yoshii, K. Shimokata, antiemetic combination of metoclopramide and methylprednisolone for cisplatin-induced vomiting, *Gan To Kagaku Ryoho*, **12**, 1980-1982 (1985).
 - 14) D.J. Stewart, L.G. Feun, M. Maor, M. Leavens, M.A. Burgess, R.S. Benjamin, G.P. Bodey, Weekly Cisplatin during cranial irradiation for malignant melanoma metastatic to brain, *J. Neurooncol.*, **1**, 49-51 (1983).
 - 15) Y. Takiguchi, R. Watanabe, K. Nagao, T. Kuriyama, Hiccups as an adverse reaction to cancer chemotherapy, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **94**, 1175-1176 (2002).
 - 16) R.J. Cersosimo, M.T. Brophy, Hiccups with high dose dexamethasone administration : a case report, *Cancer*, **82**, 412-414 (1998).
 - 17) D.F. Thompson, J.P. Landry, Drug-induced hiccups, *Ann. Pharmacother.*, **31**, 1264-1265 (1997).
 - 18) J. Ross, M. Eledrisi, P. Casner, Persistent hiccups induced by dexamethasone, *West. J. Med.*, **170**, 51-52 (1999).
 - 19) E.R. De Kloet, E. Vreugdenhil, M.S. Oitzl, M. Joels, Brain corticosteroid receptor balance in health and disease *Endocr. Rev.*, **19**, 269-301 (1998).
 - 20) A.H. Miller, R.L. Spencer, M. Pulera, S. Kang, B.S. McEwen, M. Stein, Adrenal steroid receptor activation in rat brain and pituitary following dexamethasone : implications for the dexamethasone suppression test, *Biol. Psychiatry.*, **32**, 850-869 (1992).
 - 21) S.M. Grunberg, P.J. Hesketh, Control of chemotherapy-induced emesis, *N. Engl. J. Med.*, **24**, 1790-1796 (1993).
 - 22) K. Hosomi, Y. Kubo, A. Okuno, Y. Umetani, M. Hashimoto, T. Araya, H. Komori, M. Hirai, K. Matsuyama, Clinical Efficacy of Shitei-decoction for Hiccups. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 228-232 (2005).