

200401353B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の
確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

平成15年度および平成16年度 総合研究報告書

分担研究者 尾 崎 敏 文

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究-----	1
分担研究者	尾崎 敏文

高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

分担研究者 尾崎 敏文 岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科

研究要旨

四肢に発生する高悪性度非円形軟部肉腫に対する標準的治療は未だ確立されていない。様々な化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有効性が証明された治療法は存在しない。本研究は、四肢に発生する高悪性度非円形軟部肉腫に対する標準的治療法を確立することを目的とする。ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第Ⅱ相試験により評価する。本疾患に対する標準的治療法を確立することは、極めて意義の深いことと考えられる。さらに、比較競合ハイブリダイゼーション（CGH）でコピー数が増加もしくは減少する遺伝子を同定したり、予後に関連する SNPs の同定を目指した。

A. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究概要

四肢に発生する高悪性度非円形軟部肉腫に対する標準的治療は確立されていない。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験によって有効性が証明された治療法は未だ存在しない。本研究は、四肢に発生する高悪性度非円形軟部肉腫に対する標準的治療法を確立することを目的とする。現時点でもっとも有効性が期待され実施可能と考えられる ADM+IFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第Ⅱ相試験により評価し、十分な有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第Ⅲ相試験の実施を検討する。本疾患に対する標準的治療法を確立することは、極めて意義の深いことと考えられる。登録開始後、登録期間は2年間、追跡機関は登録終了後2年間、総研究期間は4年を予定している。施設の現状では、年間5例程度が対象症例と考えられる。さらに、悪性軟部腫瘍の将来的なオーダーメイド治療の確立を目指すべく、化学療法前の生検により採取された腫瘍組織と同一患者の末梢血リンパ球、及び抗癌剤を投与された症例の切除された腫瘍組織より DNA を採取し、PCR-RFLP 法で SNP 解析を行い、抗癌剤に対する反応や副作用の強さを規定する SNPs の同定を目指す。薬剤代謝関連遺伝子の多型など、薬剤に対する反応に関与する可能性の高いものを選び、優先的に解析を行う。また、比較競合ハイブリダイゼーション（CGH）やマイクロアレイ CGH で変異の見つかった領域に存在する遺伝子も重点的に検討する。そして、得られた結果を症例の臨床経過と比較検討することで、高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立の助けになると考える。

B. 採択された効果的医療技術の確立推進臨床研究事業での研究実績

症例登録用の Case Report Form について、

班長より使用に際しての意見の依頼があり実際に記入して、不具合などを検討し、訂正に関して連絡した。

IFO+ADR による補助化学療法のプロトコールが、平成16年3月11日のJCOG 審査委員会にて正式に承認され、直ちに当院の治験倫理委員会に臨床研究の申請書類を提出した。また、JCOG データセンターへの症例登録が3月29日より可能となったので、その登録用記載方法などについて、院内関係者に連絡・依頼した。3チームのメンバーで3月末に会議を開き、プロトコールの説明と、指導医の尾崎が軟部肉腫の治療に関する講義を行った。また、メーリングリストも開設して、早急な連絡、意見の交換を行っている。また、本研究に関与する医療従事者を対象として毎月ミーティングが開かれ、レクチャーと、意見の交換が行われた。このミーティングでは整形外科外来や病棟入院中の高悪性度骨軟部肉腫症例に対して、画像診断や術前化学療法の効果に関する画像評価（藤原）、化学療法患者の世話（本田、露無）、副作用対策や輸液方法の助言（原）、手術（大森、中田）を行った。基準をみたした症例は平成15年度、平成16年度ともなかったが、平成17年2月に基準の改正があり、治験倫理委員会に書類を提出し、承認された。

基礎研究分野では、尾崎が中心となり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会より承認を受け、実験を開始した。比較競合ハイブリダイゼーション（CGH）を用いた遺伝子解析にて、軟骨肉腫や、良性骨腫瘍において、コピー数が増加もしくは減少する遺伝子が同定された。当施設では、骨軟部肉腫に対して比較競合ハイブリダイゼーション（CGH）やマイク

ロアレイ CGH 法を用いた遺伝子解析が常に行われており、これらを参照にして、対象とすべき SNPs について検討した。その結果、高悪性度骨軟部肉腫では Fibroblast growth factor receptor4 (FGFR4) の codon 388 の SNP と予後に相関が認められた。

(倫理面への配慮)

化学療法に関しては治験倫理委員会に臨床研究の申請書類を提出し、承認された。遺伝子解析に関しては、当院ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に提出し承認された。

本試験はヘルシンキ宣言に従って実施された。インフォームドコンセントに関して、登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明することとした。

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明、2) 本試験が JCOG 臨床試験であること、臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い、3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など) 4) プロトコル治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など、5) 生検材料を病理中央診断および附随研究に用いること、6) プロトコル治療により期待される効果、延命効果、腫瘍縮小効果など、7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について、合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法について。8) 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。本試験で用いる ADM、IIFO が保険適応外であるが、保険査定された場合も医療機関の負担となるため患者の費用負担は増えないこと。9) 現在の一般的治療法 (緩和医療も含む) や標準治療法 (手術療法) の内容、効果、毒性等、代替治療を選択した場合の利益と不利益。10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益、試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。11) 病歴の直接閲覧について、「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。12) 同意拒否と同意撤回: 試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

13) プライバシーの保護: 氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。

14) データの二次利用: JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する (メタアナリシスなど) 可能性があること。

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し、患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名することとした。

C. 考察

非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は示されておらず、標準的治療法は世界的にも確立されていない。術前・術後の化学療法が試みられているが、大規模比較試験により有効性が証明されている治療法は存在しない。今回の研究により、ADM+IIFO 併用術前術後化学療法の有効性と安全性が示された場合、手術単独療法とのランダム化第Ⅲ相試験の実施を検討する。本疾患に対する標準的治療法を確立することは、極めて意義の深いことと考えられる。

SNPs は易罹患性や薬剤耐性など個人差を修飾する遺伝子の差異として注目され研究が進んでいる。これまで骨軟部腫瘍領域で意義のある SNPs の報告はなく、我々が以前行った高悪性度骨軟部肉腫患者 110 人について Fibroblast growth factor receptor4 (FGFR4) の codon 388 の SNP と予後を検討した報告が初めてである。本研究では、高悪性軟部腫瘍の抗癌剤に対する反応や副作用の強さを規定する SNPs の同定を目指す。得られた結果を症例の臨床経過と比較検討することで、高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立の助けになると考える。

D. 健康危険情報
特になし。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要

及び実績

本研究に関与する医療従事者を対象として毎月ミーティングが開かれ、レクチャーと、意見の交換が行われた。このミーティングでは整形外科外来や病棟入院中の高悪性度骨軟部肉腫症例に対して、画像診断や術前化学療法の効果に関する画像評価（藤原）、化学療法患者の世話（本田、露無）、副作用対策や輸液方法の助言（原）、手術（大森、中田）がスライドを用いて行われた（別紙）。また、本研究以外にも下記の治験に参加した。

①高悪性度骨・軟部腫瘍における漢方薬十全大補湯の有用性の検討；H15年度実施症例数：1例。

H16年度実施症例数：2例。

②再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブ第 II 相試験
H16年度実施症例数：0例

③横紋筋肉腫低リスク A 群患者に対する短期間 VAC1.2 療法の有効性および安全性の評価第 II 相臨床試験

④横紋筋肉腫低リスク B 群患者に対する短期間 VAC2.2/VA 療法の有効性および安全性の評価第 II 相臨床試験

H16年度実施症例数：0例

⑤横紋筋肉腫中間リスク群患者に対する iVAC 療法の有効性および安全性に関する多施設共同研究第 II 相臨床試験

H16年度実施症例数：0例

題名：高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対するIfosfamide、Adriamycinによる術前術後補助化学療法第Ⅱ相臨床試験

演者：中田英二（医師）

日時：平成16年7月5日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師25名

要旨：高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対するIfosfamide、Adriamycinによる術前術後補助化学療法第Ⅱ相臨床試験について、その概要と、これまでの治療法と成績について報告した。

成果：岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科において、従来より骨軟部肉腫に対してIfosfamide、Adriamycinを使用した経験はあるが、整形外科の医師、看護師のみが中心となっていた。今後も本研究に携わる放射線科医やCRCの方々と共にミーティングを行うことで、チームとしての医療行為がより円滑に行われ、医療従事者間の連携が強くなるきっかけとなった。今回、参加者は当科にて行われてきたIfosfamide、Adriamycinの治療と本研究との違いについて認識し、Ifosfamide、Adriamycinの副作用とその注意点に関して質疑応答が行われた。

高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する
Ifosfamide、Adriamycinによる
術前術後補助化学療法の第II相臨床試験

目的

四肢原発の非円形細胞軟部肉腫
(切除可能T2bN0M0かつ組織学的悪性度Grade3)
に対し、腫瘍切除術の術前術後に高用量併用化学療法を
施行する治療レジメンの有効性と安全性を確認する

研究組織

厚生労働省の3つの研究室による共同研究

1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group; 日本臨床腫瘍研究グループ)
厚生労働省がん研究助成金指定研究14指-1、-2、-3、-4の研究室のうち
14指-4を中心とする多施設共同がん臨床研究グループ
2. 厚生労働省「高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に
関する研究」室
3. 厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究
事業」臨床研究データマネージメント事業

参加施設と研究期間

参加施設: 26施設
予定登録数: 75例
登録期間: 2年
追跡期間: 2年
総研究期間: 4年 (H16.2 ~ H20.2)

- * 本試験の該当者は推定年間500名
- * 当院では年間1人参加となる予定

軟部肉腫は稀な腫瘍である

- ・軟部組織 (神経、脂肪、筋、血管、滑膜など)
から発生
- ・発生率 悪性腫瘍全体の1%以下 (1500人/年)
- ・好発年齢 40-60才
- ・発生部位

下肢	40%
上肢	15%
体幹	15%
後腹壁	15%
頭頸部	15%

軟部肉腫は様々である

組織型	%
悪性繊維性組織球腫	26
脂肪肉腫	23
滑膜肉腫	10
横紋筋肉腫	7
悪性神経鞘腫	7
平滑筋肉腫	6
線維肉腫	3
骨外性軟骨肉腫	2
筋線状軟部肉腫	2
透明細胞肉腫	2
顆粒上皮肉腫	2
骨外性Ewing肉腫	1
その他	9

軟部肉腫は2つに分類される

小円形細胞肉腫

- ・Ewing肉腫、横紋筋肉腫(多形型を除く)、網膜芽細胞腫など
- ・化学療法、放射線療法に奏功

非小円形細胞肉腫

- ・悪性繊維性組織球腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫
- ・線維肉腫、多形型横紋筋肉腫など
- ・化学療法、放射線療法への反応性乏しい⇒切除

組織学的悪性度分類

(FNCLCC: French Federation of Cancer Center)

I. 腫瘍分化度		II. 壊死の程度	
組織型	スコア	スコア	スコア
結核病	2	0	0
毛嚢状脂肪肉腫	2	50 >	1
脂肪化脂肪肉腫	3	50 <	2
多形型脂肪肉腫	3		
脂肪肉腫	2		
脂肪線維肉腫	2		
多形型悪性繊維性組織球腫	2		
真実型悪性繊維性組織球腫	3		
滑膜肉腫	3	0-9	0
平滑筋肉腫	2	10-19	1
多形型横紋筋肉腫	3	20 <	2

III. 核分裂数(10high-power field: 400×)

Grade	I+II + III
1	2, 3
2	4, 5
3	6-8

組織学的悪性度

病期分類(TMN分類)

組織学的悪性度	原発腫瘍(T)	所屬リンパ節(N)	遠隔転移(M)
Grade I+II+III	TX:評価できず T0:認めず	NX:評価できず N0:転移なし N1:転移あり	M0:なし M1:あり
1	2, 3		
2	4, 5	T1:径5cm以下 T1a:浸在性 T1b:深在性	
3	6-8	T2:径5cm以上 T2a:浸在性 T2b:深在性	・浸在性:筋膜より遠隔 深在性:筋膜より遠隔

病期分類	原発腫瘍	所屬リンパ節	遠隔転移	組織学的悪性度
Stage I	T1a-T2b	NX, N0	M0	Grade 1
Stage II	T1a-T2a	NX, N0	M0	Grade 2, 3
Stage III	T2b	NX, N0	M0	Grade 2, 3
Stage IV	-	N1	M0, 1	-

予後因子

- ・高悪性度(Grade 3)
- ・腫瘍径(5cm以上)
- ・筋膜より深い所に発生
- ⇒ Stage IIIは全てをみだし、予後不良

予後

Stage	10年生存率	予後
Stage I	80%	広範囲切除可能
Stage II	50%	広範囲切除可能 ⇒ 外科的切除のみ
Stage III	35%	広範囲切除可能だが肺転移おこし死亡 ⇒ 外科的切除に化学療法を併用することで遠隔転移を減少させる可能性がある

転移 肺85% 骨10% (術後2-3年で多い)

本試験ではStage IIIを対象とする

非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法

術後補助化学療法(Adriamycin)により10年無病生存率が優位に改善。
(1997 メタアナリシスによる)

高用量術後化学療法(Ifosfamide, epirubicin)により、生存期間が優位に改善。
(2001 イタリア)

⇒ 広範囲切除に化学療法を併用することで生命予後を改善させる可能性がある

非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法

単剤での有効性が認められても、生命予後は改善できない

単剤での奏効率

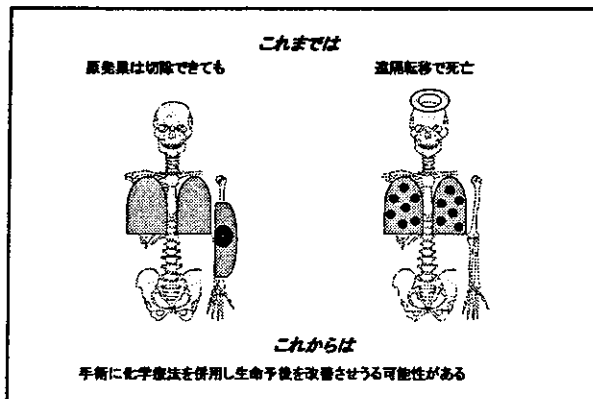
Adriamycin(ADM)	25%	Fluorouracil	12%
Ifosfamide(IFO)	30%	Gemcitabine	18%
Cisplatin	12%	Topotecan	10%

多剤併用(Adriamycin + Ifosfamide)でも低用量では生命予後は改善できない⇒ G-CSFを併用し、骨髄抑制を軽減したらいのでは?

高用量の多剤併用(Adriamycin + Ifosfamide)にG-CSFを併用し生命予後の改善をはかる

薬剤	奏効率
ADM 60 mg/m ² + IFO 12.5 g/m ²	50%
ADM 90 mg/m ² + IFO 10 g/m ²	66%

(1998 米)

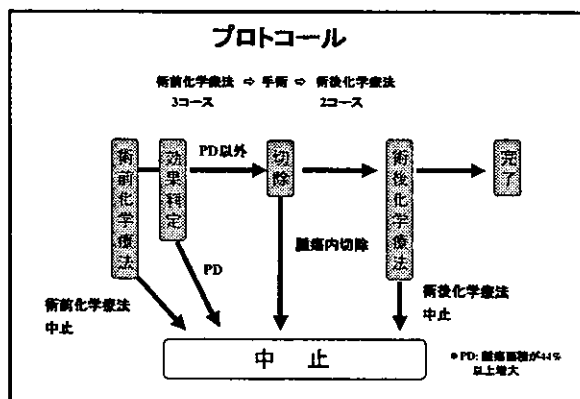
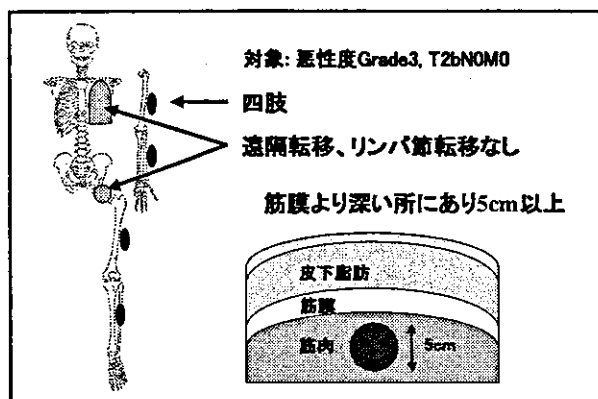


本試験の目的

化学療法の有効性が確立されていない
非小円形細胞肉腫に対し、高用量の多剤併用
(Adriamycin + Ifosfamide) にG-CSFを併用し
生命予後の改善をはかる

- ### 対象
1. 切開生検標本にて病理組織学的に確認された非円形細胞軟部肉腫
 2. 病理組織学的悪性度Grade3
 3. 1,2の診断で用いた生検材料で、未検標本が10枚以上作成できる
 4. 最新の画像検査でT2bNOM0
 5. 腫瘍占拠部位は四肢に限る
 6. 測定可能病変を有する
 7. 切除可能
 8. 軟部肉腫の既往なし
 9. 未治療で他の悪性腫瘍の化学療法、放射線療法の既往なし
 10. 20才以上60才以下
 11. PS 0-1
 12. 主要臓器機能が保たれている
 13. 登録前14日以内に輸血を行っていない
 14. 患者本人による文書による同意あり

- ### 除外基準
1. コントロール不良、インスリン継続中の糖尿病
 2. コントロール不良の高血圧
 3. 心筋梗塞、狭心症あり
 4. ペースメーカーあり
 5. 排尿障害強い
 6. 治療を要する感染症あり
 7. 精神病で参加困難
 8. 妊娠中、可能性のある女性、授乳中の女性
 9. 活動性の重複癌
 10. ステロイド継続中(内服、静注)



以下の場合プロトコール治療からはずれる
(化学療法)

- ① 開始後に腫瘍面積が44%以上増大
- ② 有害事象などで中止
 - ・血清 Cr> 2mg/dl
 - ・不整脈、伝導異常の症状あり、治療を要する
 - ・左心機能不全(Grade2,3)
 - ・錯乱、めまい、意識レベル低下、体外外路置換、
肥達障害、痙攣 (Grade2,3)
- ③ コース開始予定日(前コース開始日より22日目)から2週間以上の延期
- ④ 内眼的血尿による休止後、3日以上内眼的血尿が持続あるいは再開後も内眼的血尿が持続
- ⑤ 術後化学療法開始後に再発(遠隔転移も)
- ⑥ 術後化学療法が手術から28日以内に行えない
- ・術前化学療法が中止の場合、術後化学療法は行わない

以下の場合プロトコール治療からはずれる
(手術)

- ・腫瘍内切除
- ・術前化学療法最終コースday1から50日以内に行えない
- ・再手術

術前化学療法による腫瘍縮小効果判定(画像)



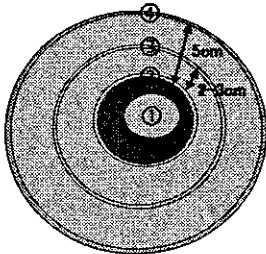
- ・ 第3コースのday1より14日以降28日以内に行う
- ・ MRIの横断画像で最大径(2cm以上)の部位で測定(胸部CTで遠隔転移の有無も確認)
- ・ 腫瘍サイズ = a × b
- 著効: CR (Complete Response)
病変が消失
- 有効: PR (Partial Response)
50%以上縮小
- 安定: SD (Stable Disease)
49%未満縮小か、43%未満増大
- 進行: PD (Progression)
44%以上増大 → 化学療法中止

術前化学療法による腫瘍縮小効果判定(切除標本)

- ・ HE標本を使用
腫瘍細胞の壊死を核の消失で定義する

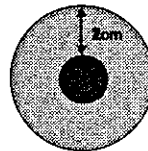
	viable cell (%)
Grade3 (著効)	なし
Grade2 (かなりの効果)	10>
Grade1 (軽度の効果)	10 - 50
Grade0 (無効)	50 - 100

手術について: 切除線評価基準



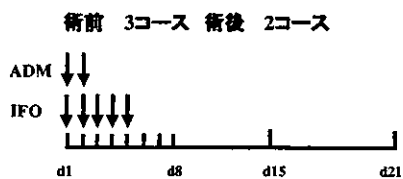
- ① 腫瘍内切除 (intralesional margin)
→ プロトコール中止
- ② 辺縁切除 (marginal margin)
反応層
- ③ 広範切除 (wide margin)
反応層から2-3cm
- ④ 治療的切除 (curative wide margin)
反応層から5cm
- ・ 薄いマージン: 2cm、厚いマージン: 3cmとして換算する
- ・ 薄いマージン: 腸腔障害、膵影包
- ・ 厚いマージン: 筋膜、骨盤、血管外膜、神経上膜

本試験での手術について



- ・ 術前化学療法最終コースday1から35日以内に行う
- ・ 基準を手術1週間前に満たす必要あり
 - ① Hgb > 8g/dl
 - ② WBC > 3000/mm³
 - ③ Plt > 75000/mm³
 基準に満たないなら50日まで延期可。それ以降はプロトコール中止
- ・ 広範切除 (2cm以上; パリヤーは含めず)
- ・ 再手術、追加手術を行うならプロトコール中止

化学療法



1回投与量 投与時間

ADR 30 mg/m² (体表面積) 2h

IFO 2 g/m² (体表面積) 4h

・輸液: Day1-5は2500ml/m²/day以上

塩酸ドキソルピシン (Doxorubicin); ADRIACIN

- ・アントラサイクリン系抗腫瘍薬
- ・DNAとcomplexを形成し、DNA polymerase、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの合成を阻害

重大な副作用	発生率(%)	管理
心筋障害	1	定期的に心電図チェック
骨髄抑制	5	G-CSF、輸血
ショック	-	全身管理

その他	
脱毛	60
白血球減少	40
悪心、嘔吐	40
食欲不振	40
口内炎	20
血小板減少	15
貧血	15
心電図異常	12

イフォスファミド (Ifosfamide); Ifomide

- ・アルキル化剤
- ・DNAの合成を阻害

重大な副作用	発生率(%)	管理
骨髄抑制	5	G-CSF、輸血
出血性膀胱炎	5	メスナ(ウロミテキサン)
急性腎不全	-	全身管理
意識障害	1	全身管理

その他
 脳症 0.1
 間質性肺炎 1
 心筋障害

SIADH

化学療法併用療法、支持療法

- ・メスナ(ウロミテキサン): 出血性膀胱炎の防止
IFO1日量の20%をIFO投与日(Day1-5)に3回/日静注
- ・メイロン(炭酸水素ナトリウム): 尿のアルカリ化を保つ
尿中pH<7で投与
- ・カイトリル: 制吐剤
- ・ラシックス: 尿量確保

化学療法併用療法、支持療法

G-CSF

開始時期

- ・好中球1000/mm³未満で発熱(38°C以上)
- ・好中球500/mm³未満

使用量

- ・グラソ 50 μg/m² かノイトロジン 2 μg/kgを1回/日皮下注

中止時期

- ・好中球5000/mm³以上

以下の場合化学療法は中止

- ① 開始後に腫瘍面積が44%以上増大
- ② 有害事象などで中止
 - ・血清Cr>2mg/dl
 - ・不整脈、伝導異常の症状あり、治療を要する
 - ・左心機能不全(Grade2,3)
 - ・錯乱、めまい、意識レベル低下、体外路運動、記憶障害、痙攣(Grade2,3)
- ③ コース開始予定日(前コース開始日より22日目)から2週間以上の延期
- ④ 肉眼的血尿による休止後、3日以上肉眼的血尿が持続あるいは再開後も肉眼的血尿が持続
- ⑤ 術後化学療法が手術から28日以内に入らない
- ⑥ 術後化学療法開始後再発
- ⑦ 本人が拒絶

化学療法のコース開始基準

コース開始前3日以内の検査で以下をみたさない場合、
日単位で延期する(2週間以上延期なら中止)

- ① Hgb > 8g/dl, wbc > 3000/mm³, Plt > 7500/mm³
- ② 不整脈、伝導異常の症状なし(Grade2以上)
- ③ 発熱(38°C以上)なし
- ④ GOT, GPTとも上限の2.5倍以下
- ⑤ Grade2以上の下痢、直腸炎、口内炎なし
- ⑥ 血清Cr < 1.5mg/dl
- ⑦ 肉眼的血尿なし
- ⑧ 治療を要する感染症なし

化学療法の用量は減量してもよい

- ①、②があれば減量する。
- いったん減量したら、プロトコル中は増量しない
- 減量しても改善しなければ中止

- ① 好中球減少(1000/mm³未満)による敗血症ショックが5日間以上持続
- ② Grade3の下痢、直腸炎

	1回投与量		
	全量	マイナス1	マイナス2
ADR mg/m ² (体表面積)	30	24	19
IFO g/m ² (体表面積)	12.5	1.6	1.3

術後化学療法

以下をみたす場合、術後28日以内に開始

- ① 術前化学療法完了
- ② 効果判定でPDでない
(無効な化学療法を行わない)
- ③ 手術完了(腫瘍内切除でない)

プロトコル終了後の追加治療

術後化学療法後、再発を認めるまで追加治療は行わない
再発、再発防止に以下を施行してもプロトコルから外れない

- 化学療法: ADM, IFO一方のみ投与(両剤は許容されない)
- 放射線療法: 辺縁切除あるいは広縁切除だが不十分のとき
- 手術: 認められない

まとめ

- 化学療法の有効性が確立されていない非小円形細胞肉腫に対し、高用量併用化学療法を施行する治療レジメンの有効性と安全性を確認する
- 切除可能T2hN0M0かつ組織学的悪性度Grade3を対象とする
- 術前化学療法3コース後、手術を施行し、術後化学療法を2コース行う
- 高用量の多剤併用(Adriamycin + Ifosfamide) にG-CSFを併用し生命予後の改善をはかる

題名：がん化学療法看護の実際

演者：西本仁美（看護師）

日時：平成16年9月6日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師29名

要旨：岡山大学医学部・歯学部附属病院にて現在使用されている抗癌剤の取り扱いや、日常での看護について報告した。

成果：現在、当院にて使用されている抗癌剤は様々であり、その使用法、対象疾患は多岐に渡る。看護師が日常の診療において注意すべき点（取り扱い方、副作用）について報告された。また、癌告知とインフォームドコンセントにおける看護師の役割、栄養状態の管理、身体および精神面のケアについて報告された。今後、医師との連携をさらに密接にし、癌告知とインフォームドコンセントに、看護師も出席する方針が進められることとなった。今後の抗癌剤を使用する上で看護師の果たす役割に関して質疑応答が行われた。

がん化学療法看護の実際

南病棟8階
西本仁美

1

がん化学療法の基本概念

- がん化学療法
 - 抗がん剤
 - 分子標的治療薬
 - がん細胞に対する選択性・特異性が高い
 - 毒性が従来の抗がん剤に比べて低い
 - 腫瘍縮小を示さず増殖抑制作用を有する
 - ホルモン療法剤
 - がん化学療法の適応
 - 進行・再発がんに対するがん化学療法
 - 局所(手術・放射線)治療前後に行う術前(neoadjuvant)・術後(adjunct)療法
 - 他の治療法(手術・放射線)と組み合わせた集学的治療

がん化学療法の基本概念

- 多剤併用療法(耐性細胞の増殖予防)
 - 単剤で有効、異なる作用機序、異なる副作用、推奨投与量とスケジュール、できるだけ短い間隔
- 効果判定基準
 - 抗腫瘍効果
 - 完全奏効: CR(complete response)
 - 部分奏効: PR(partial response)
 - 安定: SD(stable disease)
 - 進行: PD(progressive disease)
 - Survival benefit
 - Quality of life
 - 有害反応軽減や症状緩和
 - 経済効率

3

がん告知とインフォームドコンセント

- 個人情報保護法2005年4月～
 - 家族に先に話したり患者に伝えるかどうかの意向を尋ねる事は違法になる
- 基本姿勢
 - 治療方針について多職種でカンファレンスをもつ
 - 治療方針の決定過程で患者が選ぶのは「予後も含めた生活そのもの」
 - 患者の希望を最も良く達成する治療法を決定するのが医療者の役割・責任である
 - いかに真実を伝え、その後どのように支援していくかが問題である
- 臨床試験のインフォームドコンセント

4

ICにおける看護師の役割

- ICガイドライン
 - 病名告知、初回化学療法のICに同席
 - 医師はカレンダーにIC予定を記入
 - IC後受持ち看護師は面接を行う
 - ニーズ・アセスメント
 - コミュニケーショントレーニング、患者理解の深まり
- IC後面接確認事項
 - 病気についての認識、治療についての理解、治療に対する思い、社会的側面

5

初回化学療法オリエンテーション

- 原則として受持ち看護師が施行する
 - 治療スケジュール
 - 副作用別パンフレット:レジメンによってセレクトして説明する
 - 患者のニーズに合わせた情報提供
 - 一度にすべてを説明せず、副作用の出現時期に合わせてその都度説明をしていく
 - 薬剤師による服薬指導

6

抗がん剤の安全な取り扱い



- 点滴を
漏らした
- 顔や目のコンタクト
薬液で洗った
状態になっている
- 汚染された衣類は
洗濯機で洗った
- 洗い捨てた
薬液が汚染
したものに注意
- マスク・ゴーグル
またはフェイス
シールドを着用
- 汚染された衣類は
洗濯機で洗った
状態になっている

副作用対策

- 抗がん剤の点滴技術と管理方法
 - 使用輸注器具の選択、点滴時間、血管痛予防
 - 血管外漏出時の対応
 - 起壊死性抗がん剤、炎症性抗がん剤、起炎症性抗がん剤
 - 遅発性血管外漏出やリコール現象に注意
- 薬剤の特徴を知り、患者のリスク因子と関連付け、予測して副作用に対応する
 - 食事・栄養への援助が問題
- 患者のセルフモニタリングを支援する
 - 気づきを促し、次の治療に生かす
 - データ収集し、他の患者にも役立てる

外来化学療法に向けて

- 化学療法を継続していくことへの支援
 - 家族も含めた闘病意欲を支える精神的援助
 - 総合患者支援センターやMSWとの連携
- 外来治療室との連携
 - 退院時指導：セルフケアマネジメント能力の評価を中心に
 - 外来治療室への案内

今後の活動計画

- 初回化学療法を受ける患者のオリエンテーションとその評価
- 院内ラウンド
- 食事・栄養への援助
- 外来化学療法の評価

題名：抗癌剤の調製

演者：原 佳代（治験コーディネーター）

日時：平成16年11月2日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師23名

要旨：Ifosfamide、Adriamycinなどの抗癌剤の化学的な性質や、取り扱い上の注意点、副作用について報告した。

成果：現在、当院にて使用されている抗癌剤は様々であり、その使用法、対象疾患は多岐に渡る。また、化学的な性質も様々であり、光や温度、時間、濃度により安定性に影響を受ける。配合が可能な薬品や不可能な薬品について報告された。また、日常の診療において注意すべき点（取り扱い方、副作用）について報告された。本研究で使用するIfosfamide、Adriamycinの副作用について説明を受け、症状を呈した場合に配合が可能な薬品や不可能な薬品について質疑応答が行われた。

抗癌剤の調製

— 整形外科領域 —

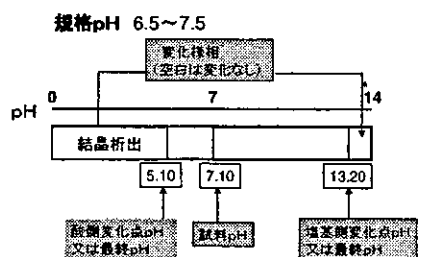
抗悪性腫瘍剤の適切な取扱い

- 一般的注意 作業前に必要な薬剤、器具、用具などを準備
- 作業環境 使用した作業台は十分に清掃する
- 作業
 - ・作業は一般薬とは別に単独で行う
 - ・マスク、手袋などを着用
 - ・使用する器具、用具は使い捨て
 - ・ルアーロック式(注射針ねじ込み式)のシリンジ
- 汚染時の処置 付着した場合は直ちに石鹸と流水で十分に洗い流す
- 廃棄 抗悪性腫瘍剤に汚染された残薬、容器などの廃棄は他の一般物質と区別して行う

配合変化の要因

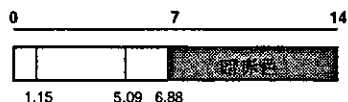
- 主薬同士だけではなく添加剤の配合変化など主薬以外の添加物の物理・化学反応を配合時には考慮する
- 安定性に及ぼす因子
 - ①温度 ②光 ③時間
 - ④濃度 ⑤溶解液 ⑥pHなど
- 物理的配合変化 溶解度の変化により結晶の析出、沈殿物の生成
- 化学的配合変化
 - ①pH依存性変化 容量の多い方が濃度の濃い方の注射剤のpHに移動する
 - ②pH非依存性変化 化学反応により混濁、沈殿などの外観変化がみられる

pH表 (薬剤名)



-使用試薬 0.1N HCl(酸)、0.1N NaOH(アルカリ)

アドリアシン注 10mg (塩酸ドキソルピシン) DXR,ADM



- 溶解液 注射用水又は生食 (5 mL以上)
注射用水、生食以外と混合禁止 (分解)
- pH 5.0~6.0 (注射用水)
- 配合変化 アルカリ側で不安定(力価の低下・pH10で沈殿)
- 配合否 強ミノ (沈殿)、メイロン、ダイアモックス、ラシックス、デカドロン (赤色濁り)
- 投与速度 できるだけ遅く (血管痛・静脈炎のおそれ)
- 血管外に漏れると疼痛、腫脹、壊死を起こす (高度)

イホマイド注 1g (イホスファミド) IFM

- 溶解液 生食又は注射用水 (25ml/1g)
- pH 4.5~6.5 (注射用水)
- 安定性 溶解後6時間以内に使用
(冷所で24時間以内)
- pH 5.0以上の場合、比較的安定
- 配合変化 pH 3.0以下の場合、含量低下
- 出血性膀胱炎防止 メスナ(ウロミテキサン注)投与
十分な尿量を確保—大量経口水分摂取、輸液
- 尿のアルカリ化 7%メイロンを混合

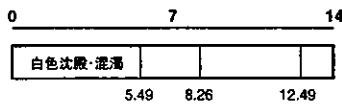
ウロミテキサン注 400mg (メスナ)

- イホマイド・エンドキサンによる泌尿器系障害発現抑制
- イホマイド・エンドキサン投与時、4時間後、8時間後に投与
(消失半減期 10分)
- pH 7.0~8.0
- 配合可 イホマイド、エンドキサン、オンコビン、5%ブドウ糖
- 配合注意 ランダ (シスプラチン活性低下→別ルートで投与)
- 配合否 アドリアシン (微濁)

ランダ注 10mg、25mg、50mg (シスプラチン) CDDP

- 溶解後は遮光し、直ちに使用 (光で分解)
- pH 2.0~5.5
- 安定性 生食と混合
(塩素イオン濃度が低い輸液を用いると活性低下)
- pH 6.9以下の酸性側で安定 (pH 6.9以上で分解)
- 配合変化 アミノ酸輸液、乳酸Na、5%ブドウ糖液を用いると分解がおこる
- 配合可 エンドキサン、オンコビン、メソトレキセート
- 配合否 アドリアシン、デカドロン、メイロン
- アルミニウムを含む注射針・セット等は使用しない
(アルミニウムと反応して沈殿形成)
- 保管方法 遮光保存 箱に入れて保管
- 血管外に漏れると硬結、壊死を起こす (中～軽度)

メソトレキセート 5mg、50mg、200mg (メソトレキサート) MTX



- 溶解液 生食、5%ブドウ糖液、注射用水
- pH 7.0~9.0 (注射用)、8.0~9.0 (200mg製剤)
- 安定性 調製後は速やかに使用
- 配合変化 pH 5.5以下の酸性下で白色沈殿
- 配合可 ランダ
- 配合否 アドリアシン (沈殿)、VB製剤 (残存率低下)
- 尿のアルカリ化 7%メイロン、ダイアモックス投与

メソトレキセート注

<メソトレキセート・ロイコボリン救急療法>

- ロイコボリン MTXの解毒剤
- MTX血中濃度測定 24時間、48時間、72時間後
副作用予防に重要 (骨髄抑制、嘔気、脱毛、腎障害)
- 尿のアルカリ化 (尿をpH7.0以上に維持)
7%メイロン、ダイアモックス投与
- 尿を酸性化する利尿剤 (ラシックス、チアジド系利尿薬)の使用は避ける
- 大量輸液 (十分な水分補給)
尿量増加、MTX・尿酸の排泄促進

エンドキサン注 100mg、500mg (シクロホスファミド) CPA

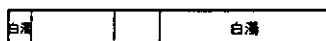
- 溶解液 生食 (NaCl無添加のため)
- pH 4.0~6.0 (生食)
- 安定性 溶解後は少なくとも3時間以内に使用
- 配合変化 pH 3.5~4.0付近で微混濁
- 配合可 オンコビン、デカドロンなど
- 配合否 水溶性プレドニン (微濁)
- 保管方法 冷所保存
- 出血性膀胱炎防止 メスナ (ウロミテキサン注) 投与
- 尿のアルカリ化 7%メイロンを混合

オンコビン注 1mg (硫酸ビシクリスチン) VCR

- 溶解液 注射用水又は生食
- pH 4.0~6.0 (生食)
- 安定性 調製後数時間以内に使用
- 配合可 エンドキサン、デカドロンなど
- 保管方法 冷所保存 (2~8℃)
- 血管外に漏れると硬結、壊死を起こす (高度)

**ペプシド注 100mg
(エトボシド) VP-16**

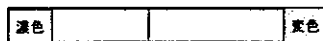
0 7 14



- 溶解液 100mgにつき250ml以上の生食などの輸液に混和
(250ml以下の低い希釈倍率で結晶析出)
- pH 3.5~4.5 (生食)
- 配合変化 pH1.38以下の酸性領域、pH6.55以上のアルカリ性領域で白濁する
- 配合否 ランダ (結晶析出)
- 可塑剤のDEHPを含む、ポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避ける (DEHPが溶出)
- 血管外に漏れると硬結、壊死を起こす (中~軽度)

**コスメゲン 0.5mg
(アクチノマイシンD) ACT-D**

0 7 14



- 溶解液 1Vにつき1.1mLの蒸留水で溶解
使用されなかった薬液は廃棄
- pH 5.5~7.5 (注射用水)
- 配合可 オンコピン
- 配合注意 5%ブドウ糖 (含量低下)
- 配合否 デカドロン、メソトレキセート (黄褐、微濁)
- 保管方法 遮光保存・冷所保存
- 血管外に漏れると硬結、壊死を起こす (高度)

血管外漏出反応の強さ

	高度 (潰瘍形成)	中~軽度 (局所刺激性)	ほとんどなし
薬剤名	・アドリアシン ・オンコピン ・コスメゲン	・ランダ ・ペプシド ・イホマイド ・エンドキサシ	・メソトレキセート

題名：骨軟部肉腫に対する重粒子線治療

演者：中田英二（医師）

日時：平成16年12月2日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師27名

要旨：最近、手術による機能損失の大きい部位（骨盤、脊椎等）に発生した骨軟部肉腫に対して重粒子線治療が有用性が報告されており、当科においても数例経験した。重粒子線の基礎的な知識と、従来の放射線治療との違い、骨軟部肉腫における今後の役割について報告した。また、実際の治療法と成績について報告した。

成果：当科において、再発した症例や、骨盤に生じた骨軟部肉腫に対して重粒子線治療を数例経験した。重粒子線治療を受ける前後に化学療法を行った症例があり、その成績について報告した。本研究では手術を行うことが基本であるが、発生部位により重粒子線治療を選択する可能性がある。重粒子が今後はたす役割と、適応症例の選択法について、また、インフォームドコンセントについて質疑応答が行われた。