

目 次

I. 緩和ケアにおける医師の卒前教育の現状と展望	高宮 有介	1
II. 緩和ケアにおける看護師の卒前教育の現状と展望	射場 典子	6
III. 緩和ケアにおける医師の卒後研修の現状と展望	木澤 義之	12
IV. 緩和ケアにおける看護師の卒後研修の現状と展望		
1. 認定看護師	松本 俊子	17
2. 専門看護師	中村めぐみ	20
V. 緩和ケアにおける海外の教育研修プログラムとその実際		
1. アメリカ	森本 みき	24
2. カナダ	樽見 葉子	28
3. イギリス	阿部まゆみ	32
4. オーストラリア	由井 洋子	35
VI. 緩和ケアにおけるコメディカルの役割と人材の育成		
1. ソーシャルワーカー	田村 里子	39
2. 薬剤師	加賀谷 肇	42
3. 管理栄養士	平野 真澄	46
4. 理学療法士	下稲葉主一	49
5. 作業療法士	岩瀬 義昭	52
VII. これからの人材の育成への提言		
1. 日本ホスピス緩和ケア協会	田村 恵子	56
2. 日本死の臨床研究会・教育研修委員会主催の ワークショップ	庄司 進一	62
3. 日本がん看護学会	小松浩子, 他	65

4. (財)日本訪問看護振興財団の取り組みと訪問看護師の 現状および展望	角田 直枝	68
Ⅷ. 人材育成のための支援事業		
1. (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団	長村 文夫	70
2. (財)笹川医学医療研究財団	原田 秀夫	73
3. 日本財団	石倉 康弘	78
Ⅸ. (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団の事業活動 (2005年度)		
.....	長村 文夫	80
〔資料〕 1. 全国緩和ケア病棟承認施設一覧		
		84
2. 緩和ケアチーム一覧		97

Ⅲ. 緩和ケアにおける医師の卒後研修の現状と展望

木澤 義之

(筑波大学大学院人間総合科学研究所)

はじめに

わが国における緩和医療の教育は、卒前卒後ともに十分整備されているとはいえ、ホスピス・緩和ケア病棟においても、また緩和ケアチーム診療においてもその人材不足が深刻となってきた。看護師に関する教育は、各種セミナーの開催、認定看護師制度の普及などもあり、ある程度の目処がついてきている。しかしながら、医師に対する教育は、現在ようやく形が見えてきているという段階にある。

本稿では、その教育対象を緩和医療専門医、一般医に分け、それぞれの現状と今後の課題について述べる。

緩和医療専門医に対する教育

ホスピス緩和ケア病棟の数は、2005年12月現在153施設、2,890床と増加し¹⁾、加えて全国の一般病院に40を超える緩和ケアチームが設置されていることを考えると、緩和ケアに専従する医師は増加しつつあると考えられる。しかしながら、いまだに緩和ケアに従事する医師の人材不足ははなはだしく、筆者の知っているかぎりでも多くの施設で医師の求人を行っている。加えて、緩和ケア診療の質の保証も十分に行われているわけではなく、人材の量的問題に加えてその質も昨今問われてきている。

この問題への対応として、日本ホスピス緩和ケア協会および日本緩和医療学会において医師用の教育カリキュラム²⁾が作成されている。これらの文書には緩和医療の実践に必要な医師の能力について具体的に明記されており、その到達目標が

明らかにされている。また同時に、日本ホスピス緩和ケア協会および緩和医療学会の双方においてカリキュラムに基づいた教育セミナーが実施されており、徐々にその体制が整備されつつある。

日本ホスピス緩和ケア協会においては、年2回教育セミナーが開催されており、その特徴は「多職種教育 (multidisciplinary)」「症例ベースで (case based)」「体験を通して (experience based)」という3つに集約される。主として看護師の参加が多いが、医師にとっては知識を習得したり、リフレッシュするだけでなく、チームアプローチや患者・家族の評価に関して学習することができるセミナーであるということが出来る。また、日本ホスピス緩和ケア協会ではその教育活動の拠点を各地方の支部にもおくようになってきており、全国各地においてこのような教育機会の提供がなされることが期待される。

また、日本緩和医療学会では、年1~2回のペースで教育セミナー（以前はリフレッシュセミナーと呼称）を開催している。こちらは主として医師および認定看護師を対象とした講義形式のもので、数年間でカリキュラムの重要な部分を網羅するように作成されている。日本緩和医療学会ではこの教育セミナーをさらに充実させていく方針となっており、今後さらにその内容と頻度が充実することが期待される。

一般医に対する卒後教育

悪性腫瘍による死亡者数は年間約30万人であり、国民の死亡原因の第1位となっており、今後さらにその数は増えていくと考えられる。しかしながら、その多くはホスピス緩和ケアの恩恵を受

けていないのが現状であり²⁾、多くの国民が緩和ケアの提供を受けるためには、緩和医療専門医だけではなく、一般医に対して緩和医療の基礎的な能力を教育する必要がある。しかしながら、悪性腫瘍をはじめとする、生命を脅かす可能性のある疾患を持つ患者を診察することは多くの医師にとって避けて通ることのできない「common problems」であるが、その教育は卒前卒後を通して確立されていないのが現状である。

この問題を抜本的に解決するためには、国レベルでの抜本的な施策が必要となるため、その実施には多くのバリアが存在すると予想される。問題の早期解決のためには、まず緩和ケアに専従している緩和ケア病棟や緩和ケアチームの医師の能力を標準化し、彼らが特定の教材を用いて、各地方や各所属機関で緩和ケアの教育を行うことにより、日本全体の緩和ケアの普及と質の保証を行うことが現実的であると考えられる。

このような目的から、日本緩和医療学会および同教育研修委員会では日本緩和医療学会会員で、かつ緩和医療の教育に従事しているものに対してEPEC-O (the Education in Palliative and End-of-life Care-Oncology) セミナーを実施することを決定し、2005年12月に第1回目の教育セミナーを開催した。その内容は、下記のように米国のEPEC-Oプロジェクトに準拠するものであるため、以下にEPECおよびEPEC-Oプロジェクトについて述べる。

EPEC プロジェクト

EPEC-O について説明するためには、まずEPECプロジェクト (the Education in Palliative and End-of-life Care (以前はthe Education for Physicians on End-of-life Careであった)) について述べる必要がある。

EPEC-O は、EPECの腫瘍臨床に特化したものと考えてよい。EPECは1997年より米国医師会(AMA)とロバートウッドジョンソン財団により設立され、現在、本部はシカゴのノースウェスタン大学医学部に設置されている。このプロジェクトの目的はすべての医療従事者に対して基本

的な緩和ケア臨床能力を教育することであり、そのために指導者を養成するための「EPEC train the trainer workshop」という2日半の合宿研修の実施を核としたものである。このtrain the trainer workshopの参加者は、事前に修了後の具体的な教育計画を提出し、修了後EPECの普及に努めることが義務づけられる。

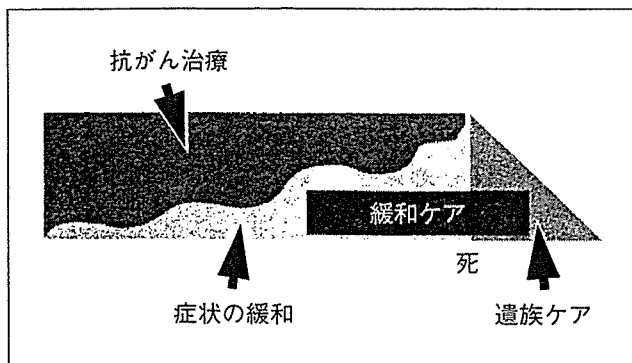
コースの内容は計17個のモジュールに分かれており、各セッションは成人学習理論に基づいて構成され、トリガービデオと呼ばれる臨床場面での会話をもとにワークショップ方式で進められる。このワークショップの修了者は、新規EPECトレーナーとして登録され、トレーナーズガイド、ハンドブック、教育スライド、トリガービデオ、などが与えられる。

これらの資料は商業目的で使用することは禁じられているが、教育目的には本部への報告を条件として、自由に使用し、また改編することも許されている。この資料を用いておのおのの現場へ戻り、必要な援助を受けながら指導を行うことになる。EPEC本部によれば、これまでに1,600人のEPECトレーナーと185,000人の「エンドユーザー」が誕生している。また、EPECのハンドブックだけでも、日常の緩和ケア診療の中で、大いに役立つリファレンスとなり、緩和医療の質の向上に寄与していると考えられる。EPECは現在、Web上で受講することが可能であり³⁾(有料)、1997年度版のハンドブックは無料で公開されている³⁾。

一方EPEC-Oは、臨床腫瘍医を対象としたカリキュラムであり、EPECプロジェクトとASCOとの協働により開発され2005年6月に第1回目のtrain the trainer workshopが開催された。EPEC-Oの最大の特徴は、「包括的がん医療(comprehensive cancer care)」という概念がその全体を通して貫かれている点である(図1)。つまり、緩和医療はがん治療の大きなコンポーネントのひとつであり、その診断時から抗がん治療と並行して緩和ケアが行われ、サポーティブケアから死別後のケアに至るまでの幅広いケアを切れ目なく提供しようとするものである。

また、EPEC-Oのもうひとつの特徴は、コミ

コミュニケーション教育にある。時間の約半分はがん告知，再発に際してのコミュニケーション，予後伝える，葛藤を解決する，目標を話し合うなどのコミュニケーションスキルの向上に費やされており，「どんな状況であっても臨床腫瘍医が患者と家族のよい援助者である」ことがポリシーとして貫かれている。また EPEC との相違点として，臨床試験，がんサバイバーシップ，医師のバーンアウトなどの腫瘍学に関する話題が取り上げられており，がんの臨床に携わるすべての医師にとって必要不可欠な内容になっている（表1）。



■図1 包括的がん医療

日本での EPEC-O の展開

日本緩和医療学会では，前記した 2005 年 6 月に開かれた train the trainer workshop に 2 名の医師を派遣し，その医師を中心に日本での EPEC-O セミナーの実施を計画，実行中である。そのプロジェクトは現在進行中であるが，2005 年秋から受講者に手渡すためのトレーナーズガイド，ハンドブック，教育スライド，トリガービデオ学習資料の日本語化を開始し，12 月に第 1 回のセミナーを開催した。セミナーには日本全国から 60 名を超える医療従事者が参加し，申し込みは募集開始から数日で募集人員に達した。

セミナーは表 2 のような内容で行われ，盛会に終了し，参加者アンケートの結果よりその反応はおおむね良好であった。問題点としては，資料の内容が日本の実情に合っていないことが第一に挙げられ，今後はテキスト内容の吟味と改変，日本版の EPEC-O の作成を行い，年 2 回 60 名規模での train the trainer workshop を行っていくほか，セミナー修了者への資料提供（改変したテキスト，トリガービデオ，スライドなど），セミナー修了者が開催する各地方や所属期間におけるセ

■表 1 EPEC-O の内容

Plenary 1	: Gaps in Oncology
Plenary 2	: Models of Comprehensive Care
Plenary 3	: Charting the Future
Teach 1	: Teaching Skills 1
Teach 2	: Teaching Skills 2
Module 1	: Comprehensive Assessment
Module 2	: Cancer Pain
Module 3	: Symptoms (16 個の小モジュールに分割されている)
Module 4	: Loss, Grief, and Bereavement
Module 5	: Survivorship
Module 6	: Last Hours of Living
Module 7	: Communicating Effectively
Module 8	: Clarifying Diagnosis and Prognosis
Module 9	: Negotiating Goals of Care
Module 10	: Clinical Trials
Module 11	: Withdrawing Nutrition, Hydration
Module 12	: Conflict Resolution
Module 13	: Advanced Care Planning
Module 14	: Physician-Assisted Suicide
Module 15	: Cancer Doctors and Burnout

■表2 セミナーの内容

■ 12月10日(土)		
時間	内容	形式
8:30	受付開始	
9:00	プレテスト	全体
9:20	Plenary 1: 緩和医療概論	全体
10:00	Module 1: 患者家族の包括的評	全体
10:50	休憩	
11:00	Module 2: 疼痛コントロール	全体
12:00	昼食	
13:00	Module 7: 効果的コミュニケーション, M8: 診断と予後 を伝える, M9: 治療のゴールを話し合う	
13:00~13:10	トリガービデオ: M8.9 (SGD)	全体
13:10~13:45	小グループ討論 (SGD)	
13:50~14:05	発表 (1G 3分 全体)	SGD
14:05~14:35	レクチャー (M7. 8. 9)	
14:40~15:55	ロールプレイ, フィードバック, SGでのまとめ (SGD)	SGD
16:00	休憩	
16:20	「消化器症状(嘔吐, 便秘, 腹水, 腸閉塞): M3」	全体
17:20	「呼吸器症状(呼吸困難・胸水): M3」	全体
18:20	まとめ・ポストテスト	全体
19:00	終了	
■ 12月11日(日)		
時間	内容	形式
8:20	プレテスト	
8:40	「精神症状(不安, 抑うつ, せん妄) M」	全体
9:40	休憩	
10:00	「M12: 葛藤の解決」 「M11: 輸液と栄養の中止」	SGD
10:00~10:10	トリガービデオ (SGD)	全体
10:10~10:30	グループディスカッション (SGD)	
10:30~11:20	ロールプレイ, フィードバック	SGD
11:20~11:40	レクチャー	全体
11:40~12:00	レクチャー	全体
12:00	まとめ, ポストテスト	全体

SGD: Small group discussion

セミナー開催の支援などを行っていきたいと考えている。

今後の展望

日本における緩和ケアの組織的教育は、今ようやく始まろうとしている段階である。医学部や看護学部における卒前教育、生涯教育、専門医制

度、卒後臨床研修制度など解決していかなければならない課題や問題は山積しているが、このEPEC-Oプロジェクトの実施およびEPEC-O日本語版の作成を通して、関連団体（大学病院の緩和ケアを考える会、死の臨床研究会、日本ホスピス緩和ケア協会、日本緩和医療学会、厚生労働省、文部科学省など）と連絡を取りながら、一步一步、歩みを進めて行きたいと考えている。

現在の状況を船旅にたとえれば、旅の目的地ははっきりしており、とりあえず西に向かえば目的地に到達することは分かっているが、海図がないためその具体的な航行計画が立てられず、行き当りばったりになっているというところであろうか。世の中の緩和医療に対するニーズから考えても、特殊な、勇気のある航海者しか到達できない

現在の状況を打開し、現在すでに航行している医師が安心でき、かつ緩和医療を実践したいと考える医学生や医師が気軽に航海できるような仕組みをつくることが要求されていることを感じている。

文 献

- 1) 日本ホスピス緩和ケア協会ホームページ <http://www.angel.ne.jp/~jahpcu/>
- 2) Ida E, Miyachi M, Uemura M, Osakama M, Tajitsu T: Current status of hospice cancer deaths both in-unit and at home (1995-2000), and prospects of home care services in Japan. *Palliat Med* 16 179-184, 2002
- 3) EPEC ホームページ <http://www.epec.net>
- 4) http://www.jspm.ne.jp/ed/EPEC-O_051210.html

6 白金製剤

1. 白金製剤の開発

約 30 年間、固形がんの薬物療法において白金製剤は重要な役割を担ってきた。一方、cisplatin による治療には、腎機能障害や悪心・嘔吐をはじめとする様々な強い副作用が発現する。そこで、優れた抗腫瘍活性を保ちながらも、より副作用の少ない類似化合物 (analogue) の開発も同時に進められてきた。現在までに日本では、cisplatin に加えて carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin が承認されている。

1965 年、電磁場による大腸菌への影響を調べていた Rosenberg らは、培養槽に取り付けられた白金電極の付近では、大腸菌の増殖が抑制されることに気付いた。しかし、実はこの現象は電流の作用ではなく、電極から流れ出した白金イオンが培地の成分と反応して生成された化合物による作用であった¹⁾。後に彼らは動物実験によって、cisplatin を含めた白金化合物にはがん細胞の増殖を抑制する薬理作用があることを証明した。このようにして、白金製剤の抗腫瘍活性は偶然に見出された。その後、cisplatin の臨床開発は米国 National Cancer Institute の指導のもとで進められ、1978 年に米国で、1984 年に日本で cisplatin の販売が開始された。

2. 薬理作用と耐性機序

白金 (platinum : Pt) は化学的に不活性であるが、おもに二価および四価の酸化状態をとり、多くの場合は金属錯体 (complex) として存在する。第一世代の白金製剤である cisplatin は、中心金属として白金を持ち、周囲の配位子 (ligand) としてそれぞれ 2 つのアンモニア分子 (ammine) と塩素イオン (Cl⁻) が結合した平面四角形構造をとって

おり、2 つのアンモニア分子が白金に対して同じ側に結合しているシス型 (cis-form) 化合物 (cis-diamminedichloroplatinum II) である (図 1)。2 つのアンモニア分子は担体配位子 (carrier ligand) と呼ばれ、白金と強固に結合している。残り 2 つの塩素イオンは脱離基 (leaving group) と呼ばれ、白金との結合は弱いため、周囲の環境に依存して解離し、他の化合物に置換される。一般に、担体配位子と脱離基の種類は、それぞれ化合物の薬理活性と薬物動態に影響を与える。

白金製剤の標的分子は DNA である。体内に投与された cisplatin は、塩素イオン濃度の高い血液の中では安定であり、無電荷型のまま細胞膜を透過して細胞内に入る。細胞内では塩素イオン濃度が低いいため、塩素イオンは水分子に置換され、cisplatin は陽性に荷電したアコ錯体 cis-(NH₃)₂Pt(H₂O)₂²⁺ となる。このアコ錯体は置換活性であり、塩素イオンが外れた部位で DNA 鎖のプリン塩基 (グアニンおよびアデニン) と共有結合する。特にグアニンの 7 位の窒素と結合して架橋を形成するため、同じ一本鎖の中の隣接するグアニンとグアニン、

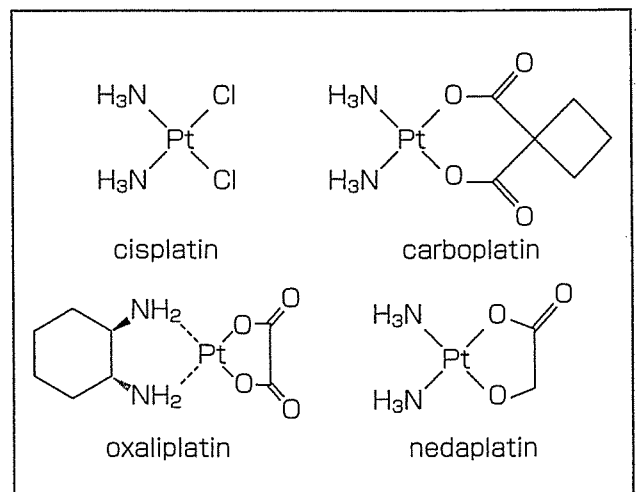


図 1 臨床で使用されている白金製剤
白金 (Pt) に対して、左側は担体配位子 (carrier ligand)、右側は脱離基 (leaving group) である。

あるいはグアニンとアデニンとが架橋を形成する鎖内架橋 (intrastrand crosslink) がほとんどである。2本のDNA鎖間をまたいで架橋 (interstrand crosslink) するものは極めて少ない。抗腫瘍活性は、これら白金と結合したDNA (platinum-DNA adduct) に HMG1 や HMG2 などの核蛋白 (platinum-DNA damage recognition protein) が結合して細胞死 (apoptosis) が誘導されて発揮されるが、その間の細胞内伝達系の詳細は解明されていない。細胞周期依存性は細胞系によって異なるが、platinum-DNA adduct の形成はS期に最も著しい。

培養細胞において cisplatin と同等のレベルの platinum-DNA adduct を形成するには、carboplatin は cisplatin の 20~40 倍高い濃度を必要とする。これは、carboplatin が cisplatin の持つ塩素原子よりも安定な脱離基を持つためであり、この違いが臨床での両薬剤の投与量の差の一因になる。また、oxaliplatin の薬理作用は、主にDNA鎖内架橋を形成する点で本質的には cisplatin と同じである。しかし、diammine を担体配位子とする cisplatin や carboplatin と、diaminocyclohexane (DACH) を持つ oxaliplatin とでは、platinum-DNA adduct の立体構造が異なるために抗がん効果や耐性化の機序も同一ではない。一方、2つのアンモニア分子が白金に対して対角線上に向かい合って結合しているトランス型の化合物は、抗がん作用はほとんど示さない。

白金製剤に対する耐性化機序は、platinum-DNA adduct 形成の減少、platinum-DNA adduct によるDNA損傷をトリガーとする細胞死誘導の

阻害に大別される (表1)。まず platinum-DNA adduct 形成の減少には、細胞内薬物濃度の低下や白金製剤を不活化する機構の亢進が関与する。細胞内薬物濃度の低下は、cisplatin 耐性となった多くの細胞系で認められる。体内に投与された白金製剤は受動拡散により細胞内へ取り込まれるが、その流入速度の低下が細胞内薬物濃度の低下をきたすとされる。銅輸送蛋白は、白金化合物の細胞内取り込みや排出にも関与することが明らかにされ、耐性化への関与が注目されている²⁾。細胞内で、グルタチオンは白金化合物と抱合体を形成し、platinum-DNA adduct 形成を減少させる。しかし、培養細胞を用いた実験では、白金製剤への感受性や耐性化と、細胞内のグルタチオン量、その抱合反応を触媒するグルタチオンS-転移酵素の発現量や酵素活性との間には一定する結果が得られていない。また、白金化合物は metallothionein 蛋白の結合によっても不活化されるため、その蛋白量や発現量の変化も耐性化と関連している可能性がある。いったん platinum-DNA adduct によってDNAが損傷を受けても、細胞には損傷を修復し細胞死誘導を阻害する機能が働く。したがって、この機能を持つヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair : NER) 機構の亢進も耐性化の機序となる。また、DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 機構は、DNA 損傷をトリガーとして細胞死を誘導する機能を持つとされ、MMR 機構が欠損または低下するとDNA損傷が認識されなくなり、細胞死誘導は阻害される。MMR 機構は、platinum-DNA adduct による損傷をバイパス

表1 白金製剤に対する主な耐性化の機序

I	Platinum-DNA adduct 形成の減少
	細胞内薬物濃度の低下
	受動拡散
	銅輸送蛋白による白金製剤の取り込みや排出
	白金製剤を不活化する機構の亢進
	グルタチオン抱合
	metallothionein 蛋白の結合
II	細胞死誘導の阻害
	DNA 損傷の修復
	ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair : NER) 機構の亢進
	DNA 損傷に対する抵抗性の増大
	DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 機構の欠損や低下

して DNA を複製する機序 (replicative bypass) とも関わっている可能性があり, MMR 機構が欠損した cisplatin 耐性細胞系で replicative bypass の増加が観察されている。なお, oxaliplatin に対する耐性化には MMR 機構の関与はないとされる。

白金製剤は血漿蛋白と非可逆的に共有結合するため, 主な抗腫瘍活性は蛋白非結合型 (遊離型) である。また, 白金化合物の濃度測定は, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) などの測定系をそれぞれ構築するよりも, 白金濃度と分子量比から換算する方法が簡便である。したがって, 薬物動態の解析は蛋白非結合型の白金濃度を測定して行われることが多い。蛋白非結合型は, 限外濾過により蛋白と結合した白金部分を取り除いた後に, 得られた濾液中の白金を原子吸光法などによって定量して求める。ただし, これら薬物動態パラメータは採血ポイントや測定方法などの違いに影響される。たとえば, 定量技術の向上に伴い, 微量な濃度まで血漿中の薬物が測定できるようになると, 見かけ上半減期は長くなる。さらに, 測定された白金が, 目的とする化合物だけではなく, 白金を含む代謝物や分解物由来である可能性を考慮しなければならない。薬物動態解析に関する報告が多い carboplatin の場合, 限外濾過された白金濃度は少なくとも投与後 4 時間までは蛋白非結合型の carboplatin 濃度と同等とみなすことができる³⁾。

3. cisplatin

固形がんに対して幅広く高い奏効率を示す。副作用は, 強い悪心・嘔吐や腎障害, 末梢神経障害である。血液毒性は軽度である。

a) 薬理

投与後 4 時間で, 投与された cisplatin の 90% 以上が血漿蛋白と非可逆的に共有結合し, 全身に広く分布する。脳内や脳脊髄液への移行は不良である。白金は蛋白やペプチドと結合したまま糸球体濾過と尿細管分泌により尿中に排泄されるが, 肝, 小腸, 腎などに数ヶ月にわたって残留する。したがって, 投与後数日間で尿中から回収される

白金は投与量の 20~40% のみである。白金の一部は尿細管から再吸収を受けるが, 再吸収は白金の尿中濃度が高くなると飽和するため, cisplatin のクリアランスは投与量や投与時間に依存して変化する。胆汁や腸管への排泄はわずかである。半減期は, 総白金の α 相 (分布相) が 25~49 分, β 相 (除去相) 58~73 時間であり, 蛋白非結合型の α 相が 10~30 分, β 相 40~48 分である。

b) 臨床

通常の使用量における抗腫瘍活性は用量依存性であり, 他剤との併用で相加あるいは相乗効果を示す。精巣腫瘍に対する etoposide と bleomycin との併用, 頭頸部がんに対する 5-fluorouracil (5-FU) との併用, 膀胱がんに対する gemcitabine との併用, 小細胞肺がんに対する etoposide または irinotecan との併用療法が特に重要である。局所刺激が少ない利点があり, 特に卵巣がんに対しては局所の薬剤曝露量を高める目的で腹腔内投与も行われる。術後の残存腫瘍が 1~2 cm 以下の卵巣がんを対象とした複数の比較試験において, 通常 of 経静脈全身投与群と比較して, 腹腔内投与群は有意に予後良好であった⁴⁾。局所投与は肝細胞がんなどに対して経動脈的にも行われる。放射線増感作用があり, 放射線治療との併用で頭頸部がん, 肺がん, 食道がんに対して局所コントロールを改善する。

腎障害は尿細管障害が主体であり, 大量輸液によって軽減されるものの完全には回避できない。大量輸液によって尿中の白金濃度が低下するとともに, 白金と尿細管との接触時間が短縮するために腎障害が軽減すると考えられる。したがって, 大量の輸液と尿量確保だけでなく, cisplatin 投与時には利尿状態である点も重要である。3% 高張食塩水の使用も腎障害の軽減に有効とされる。尿細管障害の結果, 低マグネシウム血症などの電解質異常がみられることがある。

悪心・嘔吐の予防のために, 5-HT₃ 受容体拮抗剤やステロイド剤の積極的な予防投与は例外なく必要であり, 標準的制吐療法とされている。悪心・嘔吐は急性と遅発性に分類される。5-HT₃ 受容体拮抗剤とステロイド剤による治療は, 急性の

悪心・嘔吐には有効であるが、遅発性の悪心・嘔吐に対する効果は乏しい。

末梢神経障害は用量依存性に発現する。主な症状は四肢遠位優位に発現する痺れであり、運動障害は軽度である。神経学的所見では、総投与量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ 以上になると下肢腱反射や振動覚の低下をきたす。聴力障害や耳鳴も用量依存性であり、初期にはオーディオグラムにて高音域における聴力低下をきたす。1回投与量が $80\text{mg}/\text{m}^2$ 以上で総投与量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると、聴力障害の傾向は顕著になる。

塩素イオン濃度が低い輸液と cisplatin を配合すると、輸液内で cisplatin は塩素イオンが外れ、薬剤としての活性は低下して副作用が増強する可能性がある。したがって、cisplatin の希釈には必ず生理食塩水（あるいは5%ブドウ糖液と生理食塩水の混合液）を用いる。また、乳酸を含有する輸液（リタなど）やアミノ酸輸液との配合によっても cisplatin は分解するため、これらとの配合も避ける。直射日光や白色蛍光灯下にて cisplatin は不安定であり、調製後から投与終了時まで長時間に及ぶ場合は遮光が必要である。腎障害や聴力障害の発現が促進されるため、アミノグリコシド系抗生物質の併用は避ける。通常は、cisplatin 投与前に $1,000\sim 2,000\text{ml}$ の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。必要に応じて cisplatin を $500\sim 1,000\text{ml}$ に希釈し、投与には2時間以上かける。さらに、cisplatin 投与後にも $1,000\sim 2,000\text{ml}$ の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。点滴中は時間当たり 100ml 以上の尿量を目安にして、必要に応じて furosemide や mannitol を投与する。これら mannitol や furosemide の腎障害に対する予防効果は証明されていないが、臨床現場では汎用される。治療当日は1日 $3,000\text{ml}$ 以上の尿量を、投与後3日間は1日 $1,500\text{ml}$ 以上の尿量を確保することが望ましい。分割投与時など1回投与量が少ない場合には、輸液量は適宜減量されることもある。本剤投与時には大量の輸液が行われるため、腎機能低下例や心機能低下例での投与に際しては十分な注意が必要である。

4. carboplatin

第二世代の白金製剤とされる。主な副作用は血液毒性、特に血小板減少である。1990年に日本での販売が開始された。

a) 薬理

白金二価錯体であり、cisplatin の配位子のうち塩素イオンを cyclobutanedicarboxylate に置き換えた cis-diamminocyclobutanedicarboxylatoplatinum II である。腎毒性は cisplatin と比較して軽減しており、これは脱離基である cyclobutanedicarboxylate が、cisplatin の塩素イオンよりも安定しているためである。さらに、この脱離基の特性の違いは薬物動態にも影響している。投与直後の蛋白結合率はほぼゼロであるが、投与後は徐々に血漿蛋白と結合し、投与後24時間の時点では90%近くが結合する³⁾。主に腎から排泄され、投与後24時間後までに65%は尿中から回収される。尿細管からはほとんど分泌されず、再吸収は受けない。半減期は約2時間であるが、蛋白結合型も含めた総白金では5日以上になる。クリアランスは投与時間や投与量が異なっても一定であり、薬物動態は線形性を示す。したがって、腎機能に基づいた体内薬物動態の予測が可能であり、一般に carboplatin の投与量は、体内の薬物曝露量[血中濃度-時間曲線下面積(AUC)]を設定したうえで、腎機能に基づいて決定する。

b) 臨床

一般に抗腫瘍活性は cisplatin とほぼ同等であり、交差耐性を示す。卵巣がんに対する治療効果には cisplatin との同等性が示されており、carboplatin と paclitaxel の併用療法は標準的治療となっている。非小細胞肺癌では、メタアナリシスによって cisplatin の効果がやや高いことが示されているが、その差は大きなものではなく、特に carboplatin と paclitaxel の併用療法は cisplatin を含む他の標準的治療と同等の効果が証明されている。一方、胚細胞腫瘍では、carboplatin の治療効果は cisplatin より劣ることが比較試験で示されて

いる。したがって、cisplatin による標準的治療が存在する腫瘍に対しては、治療効果に cisplatin との同等性が証明されない限り、安易に carboplatin を使用すべきではない。たとえば、卵巣がんに対する白金製剤の腹腔内投与の有用性を証明した比較試験は全て cisplatin を使用しているため、carboplatin の腹腔内投与は cisplatin が使用できない場合に限るべきである⁴⁾。

通常の使用量では、cisplatin と比較して腎毒性、悪心・嘔吐、神経毒性は軽減され、大量輸液は不要である。0.1% 未満にアナフィラキシーショックが発現する。250 ml 以上の生理食塩水あるいは 5% ブドウ糖注射液に溶解して、30 分以上かけて点滴静注する。投与時間が短く、投与方法も簡便であるため、外来化学療法で好んで使用される。

血液毒性、特に血小板減少は carboplatin 投与量よりも、薬物曝露量の指標である AUC と関連する。さらに AUC は腎機能と関連する。したがって、腎機能を指標として投与量を決定すれば、薬物曝露量すなわち AUC の個体差 (ばらつき) は最小限となり、その結果として重篤な血液毒性や過少治療のリスクが減少すると期待できる。このような臨床薬理学的な考えから、carboplatin では個々の患者の腎機能を指標として投与量を設定する方法が一般的である。この場合、投与量の設定に体表面積は使用しない。実際には、「Calvert の式」と呼ばれる計算式：投与量 = AUC × (糸球体濾過量 + 25) を用い、腎機能の指標として糸球体濾過量 (ml/min) を代入し、あらかじめ設定した AUC (mg/ml × min) が得られるように投与量 (mg) を計算する⁵⁾。通常の治療における AUC は 5~7 と設定されるが、未治療例に単剤で用いる場合は 7、既治療例や他剤との併用療法では 5 を設定することが多い。また、薬物血中濃度の測定を行わなくても、投与量と腎機能から AUC を逆算することができるため、「Calvert の式」によって carboplatin に関する臨床薬理学的研究が大いに発展した。卵巣がん症例を対象とした後ろ向き研究によると、奏効率は AUC 5 以上で頭打ちとなり、血液毒性は AUC 7 以上で増加していた。「Calvert の式」中の 25 は、腎以外から排泄される carboplatin のクリアランスである。この腎以外のクリ

アランスは、小児や極端に体格の小さい成人では体格 (体表面積) に関連する可能性があるが、一般にはその個体差は無視できるほど小さい。糸球体濾過量の正確な測定は、放射性同位元素標識物質 (⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA など) やイヌリン投与 (ヒトに未認可) を必要とするため困難であり、日本の臨床現場では簡便な 24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) をその代用としている。この場合、単位は l/day ではなく ml/min である点、Ccr は体表面積による補正をしない点に注意する。

慢性腎不全維持透析患者に対しても、「Calvert の式」は応用できる。糸球体濾過量をゼロとして投与量を計算するので、たとえば AUC を 5 と設定すれば投与量は 125 mg となる。透析は投与終了 24 時間後に行い、この方法によってほぼ目標とする AUC が得られる⁶⁾。

Ccr の計算には血清クレアチニン値が必要であるが、その測定法には Jaffé 法 (rate assay 法) と酵素法があるので注意する。酵素法は、最近 10 年間に日本で急速に普及した。Jaffé 法による測定値は、血清中の非特異的発色物質の存在により、酵素法よりも系統誤差として平均 0.2 mg/dl 高値になる⁷⁾。したがって、クレアチニン測定法を Jaffé 法から酵素法に変更すると、血清クレアチニンの基準値範囲が低下する。そもそもクレアチニンは真の糸球体濾過物質ではなく、尿細管からも排泄されるため、正確な Ccr は糸球体濾過量よりも大きいはずである。Jaffé 法を用いた場合、血清クレアチニンが真の値よりも高値になることから、計算される Ccr は真の値よりも小さくなるため、この Ccr と糸球体濾過量の差は相殺される。したがって、Ccr を糸球体濾過量の代用としても、臨床的には差し支えない。一方、酵素法を用いる場合、この差は相殺されず、計算される Ccr は正確な値となる⁸⁾。すなわち、計算される Ccr は糸球体濾過量よりも大きく、これを carboplatin の投与量の計算に用いると、AUC は目標値よりも大きくなる危険がある。

蓄尿を行わずに血清クレアチニンと患者背景 (年齢、体重、性別など) から Ccr を推定する方法は、外来患者や高齢者などの蓄尿が困難な場合に汎用されている。「Cockcroft-Gault の式」や「Chate-

の式」などの計算式を用いる⁸⁾。しかし、その利用に際しては、前述のクレアチニン測定法をはじめ、人種や病態など患者背景の違いに注意する。さらに、個体内変動、最近の cisplatin 投与歴、fmetidine など併用薬による尿中クレアチニン排泄の低下、蓄尿の状況など Ccr には多くの要因が影響する。最終的な投与量の決定に当たっては、これらの限界を熟知したうえで、臨床医が慎重に判断する。

5. oxaliplatin

第三世代の白金製剤と位置付けられている。名古屋市立大学のグループによって合成と構造決定がなされた。当初日本で臨床開発が進められたが失敗し、その後フランスにおいて臨床開発に成功した経緯がある。2005年、日本では大腸がんに対する併用療法において承認された。

a) 薬理⁹⁾

担体配位子として DACH, 脱離基として oxalate を持つ白金二価錯体 (*trans*-1-diamminocyclohexaneoxalatoplatinum II) である (図 1)。担体配位子として DACH を持つため、diammine を持つ cisplatin や carboplatin とは異なる抗がんスペクトルを示し、cisplatin 耐性の細胞系を用いた実験においても、cisplatin と非交差耐性を示す。他の白金製剤とは異なり、MMR 機構が oxaliplatin の耐性化の機序に関与しないことも非交差耐性の理由にあげられる。体内投与後、速やかに oxalate 基を遊離し、投与後 2~5 時間のうちに約 5% が血漿蛋白と非可逆的に結合する。赤血球とも結合して長期間蓄積するが、その臨床的な意義は不明である。蛋白非結合型の白金濃度は三相性に減衰し、半減期は α 相 0.28 時間、 β 相 16.3 時間である。 γ 相 (最終期半減期) は 273 時間と長い。ほとんどが白金を含む分解産物であり不活性である。白金として約 54% が尿中から回収されるが、腎機能は oxaliplatin の不活化の律速段階ではないため、Ccr が 20 ml/min 以下でない限り減量の必要はない¹⁰⁾。

b) 臨床

他の白金製剤と異なり、大腸がんに対して有効性を示すが、特に 5-FU との相乗効果により高い有効性を示す。これは、oxaliplatin によってチミジル酸合成酵素 (thymidilate synthase) がダウンレギュレーションされるためと考えられている。5-FU 持続静注と levofolinate calcium (L-LV) との併用療法 (FOLFOX 療法) は、大腸がんに対する標準的治療となっている¹¹⁾。通常、FOLFOX 療法では 85 mg/m² を 2 時間で点滴投与する。塩化物含有溶液や塩基性溶液により分解するため、生理食塩水を避け、5% ブドウ糖注射液に溶解する。

腎障害や聴力障害は cisplatin と比較して軽度であり、血液毒性も carboplatin と比較して軽度である。一方、神経障害が臨床上問題となる。投与直後より出現して数日間持続する急性期の感覚異常と、繰り返し投与により用量依存性に発現してくる末梢神経障害である。感覚異常は初回投与時よりほぼ全例に発現し、低温によって惹起され、四肢や口周囲などに痺れに似た疼痛が生じる。末梢神経障害は、cisplatin による神経障害と似ており、持続する四肢の痺れと運動障害である。海外の臨床試験からは、末梢神経障害が半数の患者に発現する時期は、グレード 2 は 10 サイクル後、グレード 3 は 14 サイクル後とされる¹¹⁾。国内で行われた臨床試験では、痛みを伴わない感覚異常や違和感は 61%、痛みを伴うものは 33% で発現している。投与中止によっても回復までには月単位の時間を要する。重篤なアナフィラキシーやアレルギー反応は、市販後調査の対象となった約 5,000 例のうち約 70 例で報告されている。治療サイクル回数に関わらずに発現し、投与中とくに 30 分以内に発現する場合が多い。

6. nedaplatin

脱離基として glycolate を持つ白金二価錯体 (*cis*-diammineglycolatoplatinum II) である (図 1)。日本で開発され、cisplatin と比較して悪心・嘔吐、腎障害は軽減しているが、血小板減少を中心とす

る血液毒性は強い。1995年に販売が開始された。

a) 薬理

投与後の血漿中の総白金濃度と蛋白非結合型の白金濃度はほぼ一致しており、ほとんどが蛋白非結合型として存在する。AUCは投与量に比例する。白金濃度は二相性に減衰し、半減期は α 相で0.1~1時間、 β 相は2~13時間である。このうち、蛋白非結合型の β 相の半減期はやや短い。投与24時間後までの白金の尿中回収率は平均50%である。クリアランスは糸球体濾過量とは相関せず、これはcisplatinと同様、腎尿細管からの再吸収が関わるためとされる。

b) 臨床

いずれのがん種に対しても標準的治療に組み込まれておらず、その臨床的な位置付けは十分確立していない。非小細胞肺癌を対象として、試験当時の標準的治療であったcisplatinとvindesineの併用療法と、nedaplatinとvindesineの併用療法との比較試験が行われている。悪心・嘔吐、腎障害はnedaplatin使用群で軽度であったが、血小板減少は増強し、奏効率は両群間で有意差はないが同等性は立証されていない。一方、婦人科がんを対象とした単剤での第Ⅱ相試験では、白金製剤による前治療がある卵巣がんに対する奏効率は34.3% (12/35)であり、卵巣がんに対する二次治療としての有効性は示唆されている¹²⁾。

通常、成人には80~100mg/m²を、300ml以上の生理食塩水あるいは5%キシリトール注射液に溶解して、60分以上かけて点滴静注する。腎障害は軽減したものの、投与に引き続き1,000ml以上の輸液は必要とされている。

■文献

- 1) Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T : Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205 : 698-699, 1965

- 2) Safaei R, Howell SB : Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 53 : 13-23, 2005
- 3) Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH et al : Pharmacokinetics of *cis*-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum (Ⅱ) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res* 44 : 1693-1697, 1984
- 4) Markman M, Walker JL : Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer : a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 24 : 988-994, 2006
- 5) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al : Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7 : 1748-1756, 1989
- 6) Chatelut E, Rostaing L, Gualano V et al : Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron* 66 : 157-161, 1994
- 7) 日本腎臓学会特別報告 : 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書. *日腎会誌* 43 : 1-19, 2001
- 8) Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 : 31-41, 1976
- 9) Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D et al : Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin : a critical review. *Clin Cancer Res* 6 : 1205-1218, 2000
- 10) Takimoto CH, Remick SC, Sharma S et al : Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function : a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 21 : 2664-2572, 2003
- 11) de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000
- 12) Itoh K, Yamashita T, Wakita H et al : Successful treatment with nedaplatin in patients with ovarian cancer that recurred after platinum-containing chemotherapy : report of two cases. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 343-346, 1998