

化学療法のケアレクチャー 基礎講座②

副作用のアセスメントとケア, 投与の実際 編

安藤雄一*
あんどう・ゆういち

* 名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部助教授
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

副作用のアセスメント

1 ●客観的な副作用のアセスメントとは？

副作用の評価や記録には有害事象共通用語規
準を用います。これは米国国立がん研究所が作
成した原著 Common Terminology Criteria for
Adverse Events (CTCAE) を日本語に訳したも
ので、現在は version 3.0 が入手できます。一
部を引用しました(表1)。カテゴリーごとに
重症度が低いもの(グレード1)から高いもの
(グレード5;死亡)までに、定められた原則
に従って分類されています(表2)。ここで言
う有害事象というのは、「治療や処置に際して
観察される、あらゆる好ましくない意図しない
徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患」
と定義され、因果関係ありと判断されないもの
もすべて含みますが、日常臨床においては、抗
がん剤治療の副作用と思われる徴候や症状の程
度をグレード分類すると見なしてもよいでしょ
う。もし、ある副作用に複数のグレードが当て
はまりそうなときは、もっとも近いグレードに

分類します(nearest matchの原則)。また、
「~を要する」という表現の有害事象は、医学
的判断によって「何がなされるべきか」によ
ってグレードを分類するので、「何が行われたか」
に基づくものではありません。たとえば、食欲
不振のグレード分類で、「(必要なかったけれ
ど)点滴してしまったからグレード3とする」
というのは誤りです。

共通の規準を用いるメリットは何でしょ
うか。今までの看護記録では、嘔気や倦怠感のよ
うに数値化できない症状は「かなり気分が悪そ
う」「少し体がだるそう」など主観的な表現で
記載されることや、担当者が交代すると観察す
る項目も変わってしまうことがありました。共
通の規準を用いることで、看護師間だけでなく
医師や薬剤師などチームの他の職種も同じ「物
差し」で患者さんの状態を知ることができるよ
うになります。観察する項目をあらかじめ決め
ておけば、必要な項目の見落としを防げます。
もっとも、いくら共通の規準を用いても観察者
の主観がある程度入ることは避けられず、特に

グレード 有害事象	1	2	3	4
白血球	基準値下限～3,000/mm ³	3,000～2,000/mm ³	2,000～1,000/mm ³	<1,000/mm ³
好中球	基準値下限～1,500/mm ³	1,500～1,000/mm ³	1,000～500/mm ³	<500/mm ³
血小板	基準値下限～75,000/mm ³	75,000～50,000/mm ³	50,000～25,000/mm ³	<25,000/mm ³
食欲不振	食習慣の変化を伴わない 食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化；経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少や栄養失調を伴う（例：カロリーや水分の経口摂取が不十分）；静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2～5エピソードの嘔吐；24時間未満の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐；24時間以上の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
下痢	ベースラインと比べて<4回/dの排便回数の増加	ベースラインと比べて4～6回/dの排便回数の増加；24時間未満の静脈内輸液を要する	ベースラインと比べて≥7回/dの排便回数の増加；便失禁；24時間以上の静脈内輸液を要する；入院を要する	生命を脅かす（例：循環動態の虚脱）
神経障害： 感覚性	症状がない；深部腱反射消失または知覚異常（うずきを含む）があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常（うずきを含む）による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能
脱毛	薄くなる、あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	—	—
注射部位の反応/ 血管外漏出	疼痛；掻痒；紅斑	炎症反応または静脈炎を伴う疼痛や腫脹	高度の潰瘍化あるいは壊死；外科的処置を要する	—

表1 有害事象共通用語規準ver. 3.0抜粋(日本語訳JCOG/JSCO版)

グレード1：軽度のAE
 グレード2：中等度のAE
 グレード3：重度のAE
 グレード4：生命を脅かす、または活動不能とするAE
 グレード5：AEによる死亡

表2 有害事象(adverse event；AE)の重症度の原則

導入初期には各々のグレードの解釈について、カンファレンスや勉強会などで話し合うことが大切です。

2 ● おもな副作用

抗がん剤の副作用は種類やその発現時期もさまざまです(表3)。薬剤ごとの特徴もあります。CDDPによる腎障害、5-FU系抗がん剤による手足症候群、塩酸イリノテカンによる下痢、オキサリプラチンによる低温で誘発される異常感覚などが挙げられます。

1 ● 悪心・嘔吐

ほぼ全患者さんに認められ、患者さんにとって最も重大な副作用です。悪心・嘔吐の強さは、患者さんごとに異なりますが、抗がん剤の種類、投与量、組み合わせによっても異なります。消化器領域のがんに使用される抗がん剤のなかで、吐き気が強いと分類される薬剤は、CDDP (50mg/m²以上)が挙げられます。通常は、5-HT₃受容体拮抗薬やステロイド(デキサメタゾン20mgなど)を必要とします。中等度に強いとされるものには、オキサリプラチンや塩酸イリノテカンがあります。これらも、5-HT₃受容体拮抗薬やステロイド(デキサメタゾン10mgなど)が標準治療とされています。これらと比べれば、パクリタキセルやドセタキセル、5-FU、塩酸ゲムシタピンの悪心・嘔吐は軽く、必ずしも5-HT₃受容体拮抗薬が必要とはされません。もっとも、パクリタキセルやドセタキセルに対してはアナフィラキシー症状の予防として、実際にはステロイドが投与されます。

5-HT₃受容体拮抗薬は急性の悪心・嘔吐には極めて有効ですが、遅発性の悪心・嘔吐への効果は不十分です。そのため、2日目以降にはス

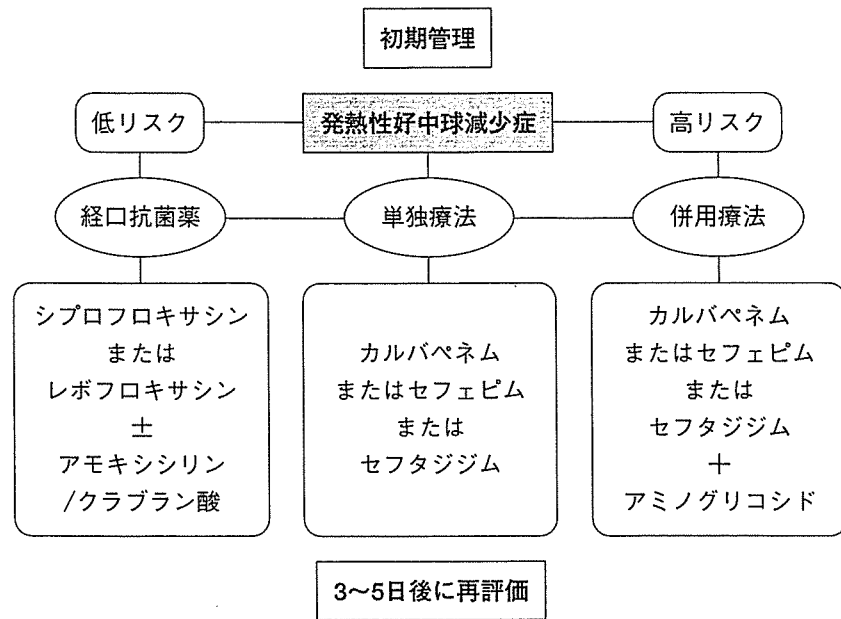
当日	悪心・嘔吐(急性)、血管痛、アレルギー反応、発熱、倦怠感、不整脈
数日	悪心・嘔吐(遅発性)、倦怠感、筋肉痛、神経障害
1~2週	血液毒性(白血球・血小板数減少など)、食欲不振、口内炎、下痢、脱毛
1~2カ月	臓器障害(腎臓、肺など)、膀胱炎、脱毛、色素沈着、神経障害、間質性肺炎
2~6カ月	間質性肺炎、心筋障害、神経障害
数年	二次発がん、発育障害

表3 発現時期でみたおもな副作用

テロイドや抗ドパミン薬など他の制吐薬も必要となります。外来化学療法の場合では、経口薬として処方しておきます。予測性の悪心・嘔吐は、過去の治療で経験した悪心・嘔吐に対する不安や恐怖が嘔吐中枢を刺激して生じるとされ、抗不安薬の投与も考えます。悪心・嘔吐が出現しやすい要因としては、女性、同室者の嘔吐、睡眠不足、乗り物酔いなどが知られています。

2 ● 白血球・好中球減少と発熱

抗がん剤の投与後1週間から10日程度で最低値となります。重症感染症のリスクを考えた場合、白血球数よりも好中球数が重視されます。好中球数が500/ μ L以下(グレード4)になった場合は特に注意が必要です。国内外のガイドラインでは、好中球の数にかかわらず発熱がなければ顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の使用を推奨していません。発熱がある場合も、感染症が悪化する可能性が高い場合に抗菌薬と併用して用いるとされています。しかし、G-CSFの保険適用の基準では、消化器領域のがんに対



Tamura, K. Initial empirical antimicrobial therapy ; duration and subsequent modifications. Clin. Infect. Dis. 39 Suppl1, 2004, S59-64. より引用.

図1 好中球減少時の発熱に対する治療

して好中球 $500/\mu\text{L}$ 以下または、 $1,000/\mu\text{L}$ 以下で発熱を認める場合とされており、実際にはこれらを考慮した上で、患者さんごとの状況に応じて使用を検討します。

発熱を伴う好中球減少時での抗菌薬の使用は、日本で作成されたガイドラインによれば、重症化するリスクが低い場合は経口薬としてシプロフロキサシンまたはレボフロキサシン、あるいはこれらのいずれかにアモキシシリン/クラバン酸の追加が適切とされています。リスクが低くないと判断されれば、静注でカルバペネムまたはセフェピムなどの抗生物質を投与します(図1)。固形がんに対する抗がん剤治療では、臨床上問題となるような白血球または好中球減少は4~5人に1人程度、それに発熱を伴う頻度は20人に1人程度が一般的でしょう。

3 ● 血小板数減少

消化器領域のがんに使用される抗がん剤のな

かでは、時に塩酸ゲムシタビンの副作用として認められます。最近改定された厚生労働省の指針「血液製剤の使用にあたって」には、固形腫瘍の化学療法では「血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 未満に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 以上を維持するように血小板輸血を行う」とあります。実際には血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 以下となれば血小板輸血を考慮します。しかし、通常は血小板輸血が必要となることはまれです。

4 ● 下痢

5-FU や CDDP でも下痢をきたしますが、FOLFIRI などで塩酸イリノテカンの投与を受けた後の重篤な下痢は特に注意が必要です。これは通常みられる腸管運動の異常から起こる下痢とは異なり、薬剤による腸管障害が原因の下痢であり、薬剤の投与後1~2週間前後に10人に1人程度の割合で起こります。好中球減少

を合併することがあり、その場合は致命的になる可能性があります。

治療はロペラミド内服と水分補給を含めた十分な支持療法ですが、ロペラミド内服時は逆にイレウスにも注意が必要です。塩酸イリノテカン投与後の下痢への初期対応例を紹介し（図2）、投与に際して下痢予防のために大量のアルカリ水を飲用させて腸管内アルカリ化を行う施設がありますが、体内の活性型の薬剤の量が半分近くまで減少するという報告があり、がんに対する効果も減少している可能性があります。ちなみに、塩酸イリノテカンの投与直後から数日内に起こる下痢は、副交感神経刺激による腸管運動の亢進症状であり、程度も一般に軽いものです。

5 ● 腎障害

腎障害はCDDPの投与で最も問題となる副作用です。腎障害の予防のため、CDDPの投与は入院した上で大量の点滴とともに行います。腎障害は完全には予防できませんが、投与後に血清クレアチニンの上昇が認められれば通常はCDDPの治療を中断あるいは中止するため、それ以上に腎障害が悪化することはまれです。大量の点滴に一定の方法はなく、各施設によって多少異なる部分があります。一般的にはCDDPの投与前に1～2Lの点滴を4時間以上掛けて投与し、その後必要に応じてCDDPを0.5～1Lに希釈して2時間以上掛けて投与します。CDDP投与後にも1～2Lの点滴を4時間以上掛けて投与します。

点滴中は時間あたり100 mL以上の尿量を目安にして、必要があればフロセミドやD-マンニトールなどの利尿剤を投与します。尿量は、

軟水様便 ロペミン® (1mg) 2Cap
以後6時間ごとに1カプセル

- ・3回までは観察可。4回以上出たら必ず内服します
- ・ほんの少しでも出れば1回と数えます
- ・これは原則なので個々のケースで変わる可能性もあります

図2 塩酸イリノテカンによる下痢への対応
(埼玉医科大学臨床腫瘍科の例)

治療当日は一日3L以上、投与後3日間は一日1.5L以上を目安とします。分割投与時などでCDDPの1回量が少ないときには、適度に点滴量を減量します。なお、同じプラチナ系の抗がん剤であるオキサリプラチンでは、副作用として、腎障害はほとんど問題になりません。

6 ● アナフィラキシー症状

すべての抗がん剤で起こり得る副作用です。特にパクリタキセルの投与初回では、十分な前投薬を行っても完全に予防はできず、重篤なものは1,000人に数人の割合で起こるとされます。パクリタキセルほど多くはありませんが、ドセタキセルでも起こります。オキサリプラチンの場合は100人のうち数人の頻度で、投与1～2回目だけでなく投与6～8回目にも起こることがあります。

アナフィラキシー症状は、投与開始後すぐに起こることが多く、初期症状を見逃さないためにも、投与開始後15分程度はベッドサイドで患者さんを観察することが大切です。オキサリプラチンでは投与開始後30分～1時間後に発生する場合があります。症状が出現すれば直ちに投与を中止し、点滴ルートを交換、以後その時の症状に応じて対応します。いずれにしても

緊急対応ができる状況で治療を行います。

アナフィラキシー症状とは別に、パクリタキセルやドセタキセル調剤時に含まれるアルコールのために酔ったり顔面が赤くなったりすることがあり、飲酒習慣についてよく問診しておくことが必要です。ドセタキセルの場合は、アルコールを用いずに調剤をすることができます。また、外来化学療法の場合は、治療後に車の運転をしないようにあらかじめ伝えておきます。

7●脱毛

消化器領域のがんに使用される抗がん剤のなかで高度に脱毛をきたす薬剤には、塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセルが挙げられます。一方、ティーエスワン®や塩酸ゲムシタピンでは軽度です。脱毛が始まる時期は数日から数カ月で、個人差はありますがまとめて大量に抜けることが多いようです。いずれにしても可逆的であり数カ月～1年を経て再び生えてきます。脱毛は生命にかかわることがないため副作用として軽視されがちですが、特に女性の場合には生活上の大きなストレスとなるため、治療前からかつらの利用などについて看護師の支援が必要です。脱毛時の心理的な影響を小さくするためにも、あらかじめ髪を短く切っておくことが勧められます。

8●末梢神経障害

CDDP、パクリタキセル、オキサリプラチンなどでみられます。治療サイクルを重ねるに従って症状が増強します。おもな症状は手足の末端を中心としたしびれであり、運動障害は軽いことが多いようです。神経症状によって日常生活に支障が出る段階(グレード3)になれば抗がん剤治療は中断しますが、症状の回復までに

は月単位の時間が掛かります。オキサリプラチンの場合はこれ以外に、投与直後から数日間続く急性期の感覚異常が起こります。これは投与初回よりほぼ全患者さんにみられ、冷たいものに触れるなど低温によってしびれのような痛みを感じます。

3●セルフケアの支援

抗がん剤治療に際しては、患者さん自身も治療や副作用対策に取り組めるように支援していきます。特に外来化学療法では、副作用への初期の対応は患者さんあるいは家族が行うことになります。よって、看護師には治療前のオリエンテーションで特に副作用にかかわるセルフケアの支援が求められます。FOLFIRIやFOLFOXでは携帯用ポンプを使用して在宅治療となりますが、点滴連結部の外し方、抜針、抜針後の処置などについて説明を行います。これらは、マニュアルを作成して標準化を図るだけでなく、一人ひとりの患者さんに合わせた方法と内容・言葉で説明します。患者さんが不安や疑問に感じていることを気軽に質問できるまでの信頼関係を築くことも必要です。

4●社会的、心理的影響と支援

職業や日常生活において手指をよく使う患者さんの場合、オキサリプラチンなど末梢神経毒性が予測される薬剤は慎重に使用するべきです。副作用症状だけでなく、職業を持つ患者さんでは長期間の治療による仕事への影響、小さな子供を持つ患者さんではその世話や将来に不安を感じます。特に女性では脱毛に関する不安も強くあります。患者さんの持つ不安は治療に関する誤解や不十分な理解、副作用に関する知識不足が原因となることも多く、傾聴や共感と

	投与方法	薬剤	投与時間 投与速度	Day 1
①	DIV	生理的食塩水注 50mL 5-HT ₃ 受容体拮抗制吐薬：カイトリル [®] 注 3mg/3mL ステロイド：デカドロン [®] 注 16mg	15分 200mL/h	↓
②	DIV	5%ブドウ糖液 500mL レボホリナートカルシウム：アイソボリン [®] 注 200mg/m ²	120分 250mL/h	↓
③ 側	DIV	5%ブドウ糖液 250mL 塩酸イリノテカン：トポテシン [®] 注 150mg/m ²	120分 125mL/h	↓
④	DIV	生理的食塩水注 50mL 5-FU注 400mg/m ²	15分 200mL/h	↓
⑤	DIV	5-FU注 2,400mg/m ² 生理的食塩水注を加えて総量230mLとして2日用ポンプ を使用	46時間 5mL/h	→

インターバル日数 14日

Andre, T. et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. Eur. J. Cancer. 35 (9), 1999, 1343.

図3 大腸がん(転移・再発)
塩酸イリノテカン/5-FU/レボホリナートカルシウム (FOLFIRI) のレジメン

ともに、患者さんが理解しやすい言葉で情報や知識を伝えるように工夫します。

安全かつ確実な投与のために

1 ●レジメン(薬品名, 投与量, 投与方法, 投与速度)はどう見るの?

治療の標準化の一環として抗がん剤レジメン集を用意する施設が増えています。専用の外来化学療法室をもつ病院の約8割が、レジメンの登録制を取っていると報告されています。手順を単純かつ共通化することで、作業の効率を上げ、処方や投与時のミスが減らすことができます。また、レジメンを認証する過程でそれぞれの科学的な根拠を明確にできます。名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部で認証したレジメンの一部を紹介します(図3～5)。

このようなレジメン集には通常1サイクル分が記載されています。まず投与量をみると、前述のように抗がん剤は体表面積当り(p.12)で投与量が決められています。これに、身長と体重から計算した患者さんごとの体表面積を乗じて実際の投与量を決めます。2回目以降の投与では、体重が極端に減っていれば再計算しますが、煩雑な計算を繰り返すことはミスの原因にもなるため、通常は1回目の投与量をそのまま利用します。浮腫や腹水などで体重が増えている場合は、身長から計算した理想体重や過去の体重を用いることもあります。患者さんの状態によっては減量をしますが、増量することはありません。減量も通常は25%(あるいは半量)までとし、それ以上の減量が必要なときには、治療の方針そのものをもう一度検討するべきでし

	投与方法	薬剤	投与時間 投与速度	Day 1
①	DIV	生理的食塩水注 50mL 5-HT ₃ 受容体拮抗制吐薬：カイトリル [®] 注 3mg/3mL ステロイド：デカドロン [®] 注 16mg	15分 200mL/h	↓
②	DIV	5%ブドウ糖液 500mL レボホリナートカルシウム：アイソボリン [®] 注 200mg/m ²	120分 250mL/h	↓
③ 側	DIV	5%ブドウ糖液 250mL オキサリプラチン：エルプラット [®] 85mg/m ²	120分 125mL/h	↓
④	DIV	生理的食塩水注 50mL 5-FU注 400mg/m ²	15分 200mL/h	↓
⑤	DIV	5-FU注 2,400mg/m ² 生理的食塩水注を加えて総量230mLとし て2日用ポンプを使用	46時間 5mL/h	→

インターバル日数 14日

Goldberg, RM. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin. Oncol. 22, 2004, 23-30.

図4 大腸がん(転移・再発)
FOLFOX6変法(オキサリプラチン/5-FU/レボホリナートカルシウム)のレジメン

	投与方法	薬剤	投与時間 投与速度	Day 1	Day 8	Day 15
①	DIV	生理的食塩水注 50mL 5-HT ₃ 受容体拮抗制吐薬：カイトリル [®] 注 3mg/3mL ステロイド：デカドロン [®] 注 8mg	15分	↓	↓	↓
②	DIV	生理的食塩水注 100mL 塩酸ゲムシタビン：ジェムザール [®] 注 1,000mg/m ²	30分	↓	↓	↓

インターバル日数 28日

Burris, HA. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. J. Clin. Oncol. 15, 1997, 2403-13.

図5 膵がん(局所進行・転移・再発)塩酸ゲムシタビン単剤のレジメン

よう。

抗がん剤の溶解液，投与時間（速度）は原則として添付文書の記載に従います。ほとんどは生理的食塩水あるいは5%ブドウ糖液に溶解しますが，薬剤によっては溶解液が決められてい

ます。たとえば，CDDPは溶解液中のクロールイオン(Cl⁻)の濃度が低いと分解してしまうため，必ず生理的食塩水を用います。オキサリプラチンは塩化物含有溶液や塩基性溶液により分解するため，5%ブドウ糖液に溶解します。

溶解液の用量が決められたものは少ないですが、大量の点滴や点滴速度が速いときは心負荷に注意します。CDDP 投与時の水負荷では、大量の塩化ナトリウム（塩）の負荷にも注意が必要です。FOLFIRI や FOLFOX6 変法で用いるレボホリナートカルシウムは 0.75 mg/mL の濃度で投与すると添付文書に記載されています。投与速度が決められたものは少ないですが、塩酸ゲムシタピンは 30 分以上掛けて投与すると副作用が強くなるため、30 分間の投与速度を厳守します。FOLFIRI や FOLFOX6 変法では、中心静脈に留置したポートより携帯用ポンプを用いて 5-FU の持続投与を行います。用いるポンプの種類によって溶解液の量や投与速度を調節します。

前投薬は、5-HT₃ 受容体拮抗薬やステロイドを使用します。糖尿病や高血圧、肝機能の程度によってステロイドを減量あるいは中止にします。5-HT₃ 受容体拮抗薬はどれも効果は同じです。5-HT₃ 受容体拮抗薬には内服薬もありますが、服用の確認作業や薬剤管理の便宜から、名古屋大学医学部附属病院外来化学療法室では制吐薬はすべて経静脈的に投与しています。塩酸ゲムシタピン単剤療法では、制吐薬が不要な場合もあります。パクリタキセルの投与時はアナフィラキシー症状の予防のため、添付文書に沿った方法（デキサメタゾン 16～24mg、ジフェンヒドラミン経口 50mg、ラニチジン 50mg など）での前投薬が必要です。抗がん剤投与前に制吐薬やステロイドなどの点滴がない場合は、ルート確保のための生理的食塩水 50mL を処方します。

2 ● 実際の処方、管理・調剤・投与・記録の流れ

ここでは、当院外来化学療法室で使用している手順書から抜粋して紹介します。当院では平成 18 年 5 月より外来化学療法室（図 6，9 床）が稼働を始めています。来年度には院内の別の場所に新しく 20 床の新治療室が設置される予定です。現在はおもに乳がん、消化器がんの治療を中心に、主科の医師の処方を外来化学療法部の医師が確認した上で、専任の医師、看護師、薬剤師から構成される外来化学療法室のチームが治療を実施しています。

病棟での実施も基本的な注意事項は同様です。また、経口抗がん剤では、実際に内服したかどうか（コンプライアンス）の確認と薬剤の管理に特に注意します。

1 ● 抗がん剤の処方

主治医は抗がん剤治療についてのインフォームド・コンセントの内容を電子カルテに記載し、患者サインのある同意文書を保存します。処方できるレジメンは、原則としてあらかじめ院内レジメン委員会で審査・認証されたものとします。

2 ● 薬剤師による処方のチェック

薬剤師は抗がん剤と併用薬との配合禁忌・相互作用、登録されたレジメンとの整合性を確認し、疑義のあるときは主治医に確認します。当日オーダーがあった場合、電子カルテで同一患者さんに複数オーダーがないか確認します。

3 ● 外来での抗がん剤の管理

治療前日、外来化学療法室で看護師または薬剤師は、薬剤部から運搬された抗がん剤の製剤名と数量を処方箋と照合し、所定の場所に処方

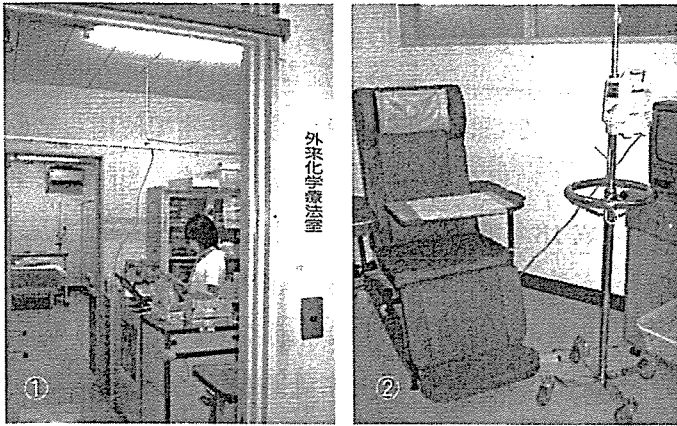


図6 名古屋大学医学部附属病院外来化学療法室

- ① 外来化学療法室の入口
- ② リクライニングチェア



図7 調剤

ディスポガウンと手袋、マスク、保護めがね、帽子を着用して調剤する。

箋とともに保管します。翌日治療予定の患者リストを作成します。

処方変更や中止によって使用されなかった抗がん剤は、原則として同日中に薬剤部へ返却します。

4 ● 調剤 (図7)

抗がん剤は正常細胞に対しても作用するため、一般に強い発がん性を持ちます。世界保健機関(WHO)による「発がん物質に関する基準」では、シクロホスファミド、メルファラン、ブスルファンなどがクラス1にランク付けされ、これらはタバコ、アスベスト、X線と同じ程度にヒトに発がん性があるとされています。また、CDDP、アドリアシン、エトポシドはクラス2Aにランク付けされ、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされています。いずれにしても、すべての抗がん剤の調剤の際には薬剤の曝露を最小限にするために細心の注意を払うべきです。日本病院薬剤師会からは抗悪性腫瘍薬の院内取り扱い指針が公表されています。

① 場所

当院外来化学療法室では、現在はおもに看護師が処置室にて調剤をしていますが、近い将来には外来化学療法室に専用の安全キャビネットを設置し、薬剤師による調剤が行われます。先に紹介した指針では、安全キャビネット(クラスIIの非循環式)内で行うことが原則ですが、施設の事情などにより処置室で行うことは一時回避的な対策とされています。その場合でも、考え得る最善の方法で調剤を実施すべきであり、少なくとも他の業務から隔てられた専用の区域で行います。安全キャビネット内または作業台には、滅菌した作業シートを敷きます。作業シートは表面が吸水性素材で裏面が抗がん剤不透過性素材のものを選択します。

② 作業衣

袖口が縮まり、背開きで、抗がん剤の透過性が少ない飛沫を防御できるディスポガウンと手袋、マスク、保護めがねを着用します。初心者では頭髪を完全に覆う帽子も着用します。

手袋は破損などをチェックして二重に着用します。外側の手袋は安全キャビネット内で外し

て、調剤後はビニール袋などで密封し廃棄します。内側の手袋は調製した無菌製剤のラベル付け、それらを搬送用ボックスに入れるまで外しません。外側の手袋を外した後、帽子、マスク、ガウンを取り、最後に内側の手袋を外し、手洗い、うがいを行います。

③作業

- ①抗がん剤を調製する前に、安全キャビネット内で輸液ラインをバッグやボトルに装着し、ライン内には抗がん剤を含まない注射液を充填します。なお、パクリタキセルの投与時は、ポリ塩化ビニール (PVC) フリーのラインを用意し、 0.22μ 以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通す必要があります。
- ②調剤時は顔より下で作業を行います。
- ③注射器はルアーロックシリンジを使用し、使用薬液量が目盛の75%を超えないように選択します。
- ④注射針を刺して作る穴は可能なかぎり1つにします。
- ⑤バイアルは調製時に内圧を上昇させないように注意します。閉鎖式薬物混合デバイスを用いる方法もあります(日本では未発売)。
- ⑥シリンジからの脱気時に薬液を飛ばさないように注意します。
- ⑦アンプルカットに使用したガーゼ、使用済みのアンプル、バイアルおよび器具、用具は、速やかに密封できるビニール袋に廃棄します。
- ⑧未使用の抗がん剤であっても、バイアル表面が汚染されている場合があるため、安全キャビネット内への医薬品搬入時には手袋を着用

して取り扱います。

- ⑨抗がん剤がこぼれたときは、使い捨てのペーパータオルなどで拭き取ったあとに、アルコールで清拭します。

5 ●投与まで

通常のバイタルサイン、がんによる症状、内服薬、特に前日からの体調の変化について確認します。当日朝(あるいは前日)の採血データを確認しますが、特に白血球数($3,000/\mu\text{L}$ 以上)、好中球($1,500/\mu\text{L}$ 以上)、血小板($100,000/\mu\text{L}$ 以上)が重要です。治療サイクルの途中であれば、副作用の重症度を有害事象共通用語規準(p.18, 表1参照)に基づいて評価します。血液毒性以外では、通常はグレード2以下、特に心臓や肺など重要な臓器についてはグレード1以下であることが必要であり、これらの基準を満たさなければ治療を中断(スキップ)します。特に塩酸イリノテカンでは、腹痛や下痢があれば禁忌です。

6 ●外来化学療法室で行う場合

- ①当院外来化学療法部では、毎朝チーム全員でカンファレンスを行って、病歴やレジメンなどについて確認しています。
- ②各科の主治医は最終的に化学療法を予定どおり実施するか、変更して実施するか、中止するかを電子カルテに明記します。特に重要な変更や連絡事項があれば、直接外来化学療法室に伝えます。
- ③外来化学療法室では、当日の治療内容およびその施行が医学的に適切かどうかを外来化学療法部の医師が再度判断します。
- ④看護師は、バイタル測定を含めて、おもな症状について治療前のアセスメントを行いま

す。治療開始までの準備の間、前回の治療からの自宅での様子や、主治医による診察時の情報など、患者さんから情報をできるかぎり集めるように心掛けます。

- ⑤外来治療が初めての患者さんには、外来化学療法室の説明を専用のパンフレットを用いて行います。また、輸液ポンプの使用（充電やアラームなど）についても説明します。

7●ベッドサイドでの抗がん剤投与の実際

- ①準備したトレーに処方箋、薬剤を揃え、ベッドサイドへ運びます。
- ②患者さんに氏名を名乗ってもらい、患者確認を行います。当院外来化学療法室ではホルダーに入れた診察券を治療終了まで首にかけてもらいます。
- ③医師、看護師は患者さんとともに治療内容を最終確認します。患者さんが確認不可能な場合は、看護師と医師で確認します。
- ④パクリタキセル投与の場合は、アナフィラキシー症状の予防のため、あらかじめジフェンヒドラミンを看護師の目の前で内服してもらい、電子カルテに記載しておきます。投与時にも再度内服を確認します。
- ⑤静脈留置針にて血管確保を行います。必要に応じて上肢をあらかじめ保温しておきます。当日採血があった場合、血管確保は原則採血を行っていない側の上肢で行います。採血側で行うときは、採血部の止血をよく確認します。
- ⑥留置針挿入部は、観察しやすい透明なテープで固定します。
- ⑦抗がん剤を含まない点滴（制吐薬など）で開始し、刺入部の痛み、腫脹、落下不良など血

管外漏出のサインがないか観察します。ポンプを用いず、自然滴下にすると判断がしやすくなります。特にアントラサイクリン系、ピンカルカロイド系、タキサン系抗がん剤を投与する予定であれば、少しでも漏出の危険を疑ったら、別の部位で血管確保をやり直します。

お役立ち

メモ

抗がん剤血管外漏出は、報告によると1%弱に起こるとされます¹⁾。刺入部の疼痛、腫脹、発赤を伴い、水疱や潰瘍を形成する場合があります。抗がん剤の種類によって重症度（危険度）は異なり、アントラサイクリン系、ピンカルカロイド系、タキサン系（パクリタキセルやドセタキセル）の抗がん剤は壊死性抗がん剤と呼ばれ、特に注意が必要です。対策として、適切な点滴部位の選択、確実な固定、刺入後の血液逆流の確認、患者さんへの指導が重要です。抗がん剤投与開始後に血管外漏出を疑ったら、まず点滴を止め、抜針はせずに医師へ報告します。血液の逆流がなければ、可能なかぎり血液を吸引したのちに抜針します。血管外漏出時は、ステロイド塗布や局注を含めてマニュアルに従って対処します。

- ⑧点滴速度と予定総投与量を確認しポンプ設定し、その後ダブルチェックを行います。
- ⑨塩酸ゲムシタビンの投与中に血管痛が起こる場合、点滴速度を変更することなく、痛い部位を温めたり、薬液を希釈する目的で側管より生理的食塩水を点滴したりして、対処します。
- ⑩抗がん剤を側管から静注するときは、手袋を

着用します。使用済みのシリンジや針を速やかに密封できるビニール袋に廃棄します。

①看護師および医師は、点滴中も患者さんの様子をよく観察し、一連の点滴中に最低1回は声を掛けます。パクリタキセル、オキサリプラチン投与時は、アナフィラキシー症状に注意します。オキサリプラチンは再投与時にも出現するため、過去の治療時に症状がなかったことはあてになりません。

②投与、薬剤の追加、抜針など抗がん剤曝露の可能性のある処置には、必ず保護用手袋を使用します。抗がん剤投与中あるいは投与後一定期間の尿や便には、抗がん剤も排泄されていると考えて取り扱いに注意します。

③抜針時はルート内の薬液による血管外漏出に注意します。抜針時の血管外漏出予防のために抗がん剤投与後に生理的食塩水(50mL程度)を流す施設もあります。

8 ● 治療の記録

抗がん剤治療の記録として、看護師はバイタルサインやおもな副作用グレードとともに、看護の点から重要な事項を記載します。医師は治療方針にかかわる事項を、薬剤師は薬剤指導の内容などを記載します。

- ・副作用のアセスメントとケア
- ・副作用に対するセルフケアの支援
- ・治療にかかわる心理的、社会的な支援
- ・患者意思決定の支援
- ・抗がん剤の安全かつ正確な投与
 - 投薬前の準備
 - 投薬中または直後のケア
 - レジメン管理

表4 抗がん剤化学療法において看護師に期待される役割

がん化学療法における 看護師への期待

特集1, 2にわたり、抗がん剤治療の基礎、副作用のアセスメントとケア、実際の治療手順の概略を説明しました。抗がん剤治療では、患者さんの身体的な要素だけでなく、家族や職場とのかかわり、精神的な状態も考えていかなければなりません。本稿では触れませんでした。緩和医療に関する理解も不可欠です。チーム医療のなかで看護師は患者さんと接する機会が最も多く、治療効果や副作用、再発への不安を抱える患者さんに対する意思決定や心理社会的な支援も、看護師に期待される役割です(表4)。

名古屋大学医学部附属病院外来化学療法部
URL : http://www.med.nagoya-u.ac.jp/gairai_chemo261/index.html

文

献

- 引 1) 国立がんセンター内科レジデント編. 抗がん剤の漏出性皮膚障害に対するアプローチ. がん診療レジデントマニュアル. 第3版. 東京, 医学書院, 2003, 322-6.

カンプトテシン系抗がん剤の特徴を教えてください

A カンプトテシンとよばれる物質と似た化学構造をもつ抗がん剤をまとめて「カンプトテシン系抗がん剤」とよびます。カンプトテシンは、喜樹とよばれる中国原産の珍しい樹木の葉の抽出物です。喜樹の学名である「カンプトカ アキューミナーダ」から名づけられました。

カンプトテシンの臨床開発

今から50年ほど前、米国国立がん研究所で行われた抗がん剤探索スクリーニング試験によって、カンプトテシンに抗腫瘍活性があることがわかりました。また、漢方医学大辞典などにも、喜樹の効能として「抗癌」が記載されています。

カンプトテシンは強い抗腫瘍活性をもちますが、消化器がんなどを対象とした臨床試験では有効性が乏しく、骨髄抑制や出血性膀胱炎などの副作用を起こしたため、残念ながら臨床開発は中断されました。

カンプトテシンは水に溶けないため、ナトリウム塩として乾燥させ臨床試験に用いました。すると溶解液はアルカリ性となり、カンプトテシンが「ラクトン体」から「カルボキシレート体」とよばれる構造へ化学的に変化し、水に溶解するようにな

ります。しかし同時に、カルボキシレート体となることで細胞障害作用も減弱します。また、カンプトテシンは酸性条件の膀胱内では再びラクトン体に変化し、細胞障害作用が増強して出血性膀胱炎を起こすと考えられています。

塩酸イリノテカンの開発

このような経緯で、カンプトテシン誘導体の開発は、強い抗腫瘍効果を保ちつつ、ナトリウム塩以外のかたちで水溶性にする方向で続けられました。そして1984年、日本において両方の性質をもつCPT-11（のちに塩酸イリノテカン）という化合物が合成されました（図）。

塩酸イリノテカン（以下、イリノテカン）はその後の臨床開発を経て、1994年に「トポテシン」または「カンプト」の商品名で販売が開始され、現在は小細胞肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、卵巣がん、胃がん、大腸がん、乳がんなど多くの癌種を効

能としています。特に大腸がん（FOLFIRI療法）や肺がんに対する標準治療薬として位置づけられています。カンプトテシン系抗がん剤としてはほかにもノギテカンが「ハイカムチン」の商品名で販売され、小細胞肺がんに効能があります。

カンプトテシン系抗がん剤の薬理作用

1. 分子メカニズム

イリノテカンを含めたカンプトテシン系抗がん剤の薬理作用は、トポイソメラーゼⅠとよばれる酵素の阻害です。

細胞の核内でDNAやRNAが合成される時、鋳型DNA鎖の2重らせんがきつくなるように遺伝子の「ねじれ」がたまっていきます。トポイソメラーゼⅠは鋳型DNAの1

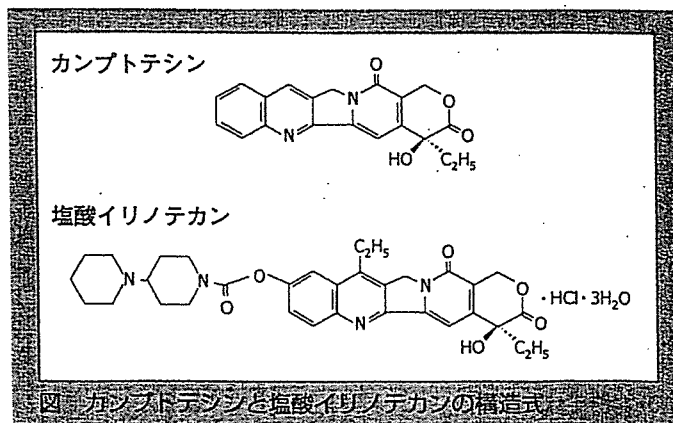


図1 カンプトテシンと塩酸イリノテカンの構造式

本鎖を切断しDNAが回転してねじれが解消すると、再び結合させます。つまりDNA分子の立体構造（トポロジー）を変化させているのです。このトポイソメラーゼIを阻害すると細胞分裂が止まり、抗腫瘍効果が発揮されます。

また、DNA鎖を2本同時に切断し結合させる酵素はトポイソメラーゼIIとよばれ、その阻害薬にはポドフィトキシン誘導体であるエトポシドがあります。

2. 副作用

主な副作用は白血球減少や下痢であり、これらの合併は重篤で致死的となります。イリノテカンとはプロドラッグといい、実はそれ自体には抗腫瘍作用はほぼなく、からだの中で酵素反応を受けて数百倍強い作用をもつ活性代謝物（SN-38）に変化します。SN-38はさらに、肝臓でグルクロン酸転移酵素（UGT）によってグルクロン酸による抱合反応を受けます。このグルクロン酸抱合を受けると、SN-38は薬理活性をなくして胆汁とともに腸管内に排泄されます。排出されたSN-38グルクロン酸抱合体の一部は、腸内細菌のためにグルクロン酸がはずれて再び活性の強いSN-38に戻り、腸管の粘膜障害を引き起こします。これがイリノテカンによる下痢の一因と考えられています。副作用による下痢は投与後1～2週間前後に多く起こり、重篤な下痢は10人に1人の割合で発症します。

治療法は、ロペラミド内服と水分補給を含めた十分な支持療法です。しかしロペラミド内服時は、イレウ

スにも注意が必要です。下痢予防のため、治療時に大量のアルカリ水を内服させて腸管内のアルカリ化を行う施設がありますが、体内のイリノテカンとSN-38の活性型ラクトン体の量が半分近くまで減少するという報告があり、よって抗腫瘍効果も減少している可能性があります。ちなみに、投与直後から数日内に起こる比較的軽い下痢は、イリノテカンそのものがもつコリンエステラーゼ阻害作用による副交感神経刺激症状です。

3. イリノテカンの可能性

イリノテカンは現在、遺伝子情報に基づくテーラーメイド医療の実現に最も近い抗がん剤として注目を集めています。

遺伝子は親から子どもへ受け継がれる遺伝情報を含み、顔かたちやからだつきなど一人ひとりの特徴を決める設計図です。だれもが同じ「遺伝子のまとまり」をもっていますが、「同じ遺伝子の違った型（タイプ）」をもつことがあります。たとえば、だれでも髪の毛の色を決める遺伝子をもっていますが、ある人の遺伝子のタイプは黒髪になる情報を持ち、また別の人は金髪になる情報を持ちます。

遺伝子の本体であるDNAは、A、T、G、Cという4つの印（塩基）が鎖のように連続してつながったもので、その4つの印の並び方によって遺伝情報がつくられています。この遺伝子が決めている特徴には「薬の効き具合」や「薬の副作用の起こりやすさ」といった薬に対する反応の個人差も含まれます。

イリノテカンの場合も、患者一人ひとりの遺伝子を調べることで、イリノテカンによる白血球減少や下痢といった副作用を予測できるのです¹⁾。これは、グルクロン酸抱合反応によってSN-38の薬理活性をなくすグルクロン酸転移酵素（UGT）の遺伝子の型（遺伝子多型）を調べるものです。日本人の場合、100人のうち約30人がグルクロン酸転移酵素の活性が低下する遺伝子のタイプをもっており、特にそのうちの約3人はイリノテカンの副作用が重篤になりやすいことがわかっています。

2005年8月、米国ではイリノテカンの副作用を予測する遺伝子診断が承認され、すでに臨床で使用されています。このグルクロン酸転移酵素は、もともとからだの中でビリルビン代謝にかかわっており、その活性が低下する遺伝子のタイプをもつ人はジルベール（Gilbert）症候群のような体質性黄疸をもつことが多く、日本の添付文書では「使用上の注意」に、「Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること」と記載されています。

いずれにしても、このような患者にイリノテカンを用いて治療する際には十分な注意が必要です。

参考文献

- 1) 安藤雄一：グルクロン酸転移酵素UGT1A1の遺伝子多型に基づく塩酸イリノテカンの個別化治療，最新医学，60(9)：1870-1878，2005。

プラチナ系抗がん剤の特徴を教えてください

「プラチナ系抗がん剤」とは、プラチナ(白金)を含む抗がん剤です。日本では、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンの4剤が使われています。今回は、シスプラチンとカルボプラチンについて説明しますが、そのほかにも、大腸がんで使用されるオキサリプラチンの神経障害が重要です。

プラチナ化合物の抗がん作用の発見

40年ほど前、米国のある研究者が大腸菌の培養液に電流を流しながら実験をしていたとき、プラチナで作られた電極の近くでは大腸菌の増殖が悪いことに気がつきました。実は、これは電流の作用ではなく、電

極から溶け出したプラチナが培養液の成分と化学反応してできた化合物による作用でした。さらに研究を進めたところ、プラチナ化合物にはがん細胞の増殖を抑える作用があることがわかったのです。このようにプラチナ化合物の抗がん作用は偶然に発見され、1978年に米国で、1984年に日本で、第一世代プラチナ系抗がん剤であるシスプラチンの販売が開始されました。

抗がん作用のメカニズム

シスプラチンは、中心のプラチナ(Pt)と、周囲のアンモニア分子(NH₃)と塩素イオン(Cl⁻)がそれぞれ2つ結合した平面四角形をしており、2つのアンモニア分子(あるいは塩素イオン)がプラチナに対して同じ側に結合しているシス型とよばれる化合物です(図)。それぞれが対角線上に向かい合っているトランス型には抗がん作用はありません。

アンモニア分子はプラチナと強く結合していますが、塩素イオンとプラチナとの結合は弱いため、周りの塩素イオンの濃度が低いと、塩素イオンはプラチナから離れてしまいます。血液中では塩素イオン濃度は十分に高いため、シスプラチンは安定

しています。シスプラチンががん細胞の中に入ると、細胞内では塩素イオン濃度が低いいため、塩素イオンがはずれます。シスプラチンは、塩素イオンがはずれた部位でDNAやタンパク質と結合できるようになります(活性化)。がん細胞の核内でシスプラチンとDNAが結合すると、それがきっかけとなって細胞死(アポトーシス)が起こり、抗がん作用が発揮されます。このプラチナ化合物とDNAとの結合は、塩素イオンがあった2つの部位で橋を架けるように結合するため、架橋(crosslink)と呼ばれます。他のプラチナ化合物も架橋を作る点では本質的に同じですが、塩素イオンやアンモニア分子が他の分子に置き換わっているため、薬剤の性質は少しずつ異なります。

シスプラチン

1. 使用法

シスプラチンは、多くの固形がんに対して有効性ですが、他の抗がん剤と併用することで効果がより高められます。精巣腫瘍に対するエトポシドとブレオマイシンの併用、頭頸部がんに対する5-FUとの併用、小細胞肺がんに対するエトポシドま

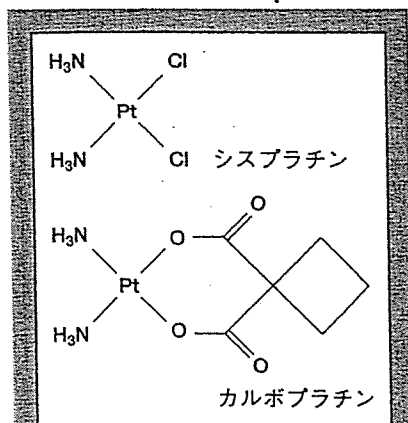


図 シスプラチンとカルボプラチンの構造式

たはイリノテカンとの併用が重要です。局所への投与も有効とされ、肝細胞がんなどに対する経動脈投与や、最近では卵巣がんに対する腹腔内投与も行われます。放射線治療の効果を高める増感作用もあり、頭頸部がん、肺がん、食道がんに対して放射線治療との併用で使われます。

2. 副作用

主な副作用は、強い悪心・嘔吐や腎障害、神経障害ですが、血液毒性は軽度です。悪心・嘔吐に対する予防として、5-HT₃受容体拮抗薬やステロイド薬は例外なく必要です。神経障害は、投与回数が多くなるにつれて現れやすくなり、手足の末端を中心としたしびれや、聴力障害などです。

最も問題となる副作用は腎障害です。その予防のため、通常は入院で、大量の点滴とともにシスプラチンを投与します。大量点滴によって腎障害が軽くなる仕組みは、尿中のプラチナ濃度が低くなるためと、プラチナと腎臓が接触している時間が利尿によって短くなるためとされています。したがって、尿量が最終的に確保されればよいだけでなく、シスプラチンの投与を始めるときにすでに利尿状態である点が重要です。

シスプラチンを希釈する際には必ず生理食塩水を使います。塩素イオンを含まない注射液（5%ブドウ糖液など）で希釈すると塩素イオンの濃度が低くなり、シスプラチンから塩素イオンがはずれ、点滴ボトル内で分解してしまうためです。

一般的には、シスプラチン投与前に1~2Lの点滴を4時間以上かけ

て投与します。必要に応じてシスプラチンを0.5~1Lに希釈して、2時間以上かけて投与します。さらに、シスプラチン投与後にも1~2Lの点滴を4時間以上かけて投与します。点滴中は時間当たり100mL以上の尿量を目安にして、必要に応じてフロセミドやマンニトールを投与します。尿量は、当日は1日3L以上、投与後3日間は1日1.5L以上を目安とします。大量点滴には標準的な方法はなく、施設によって多少異なります。分割投与などでシスプラチンの1回投与量が少ないときは、点滴量は適度に減量されます。

カルボプラチン

1. 使用法

カルボプラチンは、1990年に日本での販売が開始された第二世代のプラチナ系抗がん剤です。シスプラチンと比べると、悪心・嘔吐や腎障害は軽くなったものの、血液毒性、特に血小板減少が強くなっています。抗腫瘍活性はシスプラチンとほぼ同じであり、シスプラチンの代わりに使われることもあります。卵巣がんに対するパクリタキセルとの併用療法は、シスプラチンと同等の効果があり、標準治療となっています。大量点滴が不要であり、外来で好んで使用されます。

2. クレアチニークリアランス (Ccr) から計算する投与量

シスプラチンを含めて通常の抗がん剤では、身長と体重から求めた体表面積をもとに、患者のからだの大きさに合わせて投与量を決めて、患者間で体内の抗がん剤の量ができるだけ一定になるようにします。過不

足なく薬剤が投与でき、思いがけない副作用の危険も減るからです。

一方、カルボプラチンはほとんどが腎臓から排泄され、からだの大きさよりも腎臓の機能によって排泄の早さが変化します。同時に、腎臓の機能がわかれば、カルボプラチンがどれくらいの早さで排泄されるのかわかります。したがって、腎臓の機能に合わせてカルボプラチンを投与すると、体内の薬物量のバラツキを減らせます。このため、カルボプラチンでは、体表面積は使わずに腎臓の機能から投与量を決めます。

実際には、「カルバートの式」とよばれる計算式：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、設定したAUC (薬物濃度時間曲線下面積) が得られるように投与量 (mg) を計算します。AUCとは、体内の薬物量の指標です。他剤との併用療法ではAUC = 5などと設定します。

臨床現場では測定が簡便な24時間Ccrを使います。単位はL/dayではなくmL/minであり、体表面積による補正をしません。

また、蓄尿を行わずに、血清クレアチニン値と患者背景 (年齢、体重、性別など) からCcrを計算する方法もあります。コッククロフトの式が有名です。

Ccrの測定や計算には、蓄尿の状況や測定の誤差など多くの要因が影響します。カルボプラチンの投与量を最終的に決定するときは、これらの限界をよく知ったうえで、慎重に行う必要があります。

別刷

癌と化学療法

VOL.32(2005)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

卵巣癌におけるセカンドライン化学療法の選択とその意義

杉山 徹*

[*Jpn J Cancer Chemother* 32(1):28-32, January, 2005]

Second-Line Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: Toru Sugiyama (Dept. of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine)

Summary

Although TJ therapy is a standard modality for the initial treatment of ovarian cancer, 60% or more of the patients require second-line chemotherapy. It is difficult to obtain a complete cure for recurrent ovarian cancer, and every attending physician is therefore required to be familiar with chemotherapy and palliative medicine. When patients are classified as having sensitive recurrent or resistant recurrent tumors, repeated chemotherapy, mainly with TJ in combination with platinum therapy for sensitive recurrent tumors, is recommended. Because a response rate of 60% or more and survival for 20 months or more can be expected, therapy that actively aims at prolongation of survival is recommended for the sensitive recurrent tumors. On the other hand, some drug that has no cross resistance with TJ therapy should be selected for resistant tumors. However, the response rate is only about 12-32%, and the survival duration is about 8 months, requiring more careful measures as palliative medicine. Key words: Recurrent ovarian cancer, Second-line chemotherapy, Chemosensitivity, Irinotecan, Paclitaxel, Address request for reprints to: Dr. Toru Sugiyama, Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimarui, Morioka 020-8505, Japan

要旨 卵巣癌初回治療は paclitaxel/carboplatin(TJ)療法が標準的であるが、60%以上の症例で second-line chemotherapy が必要になる。再発卵巣癌では治癒を望むことは難しく、担当医は化学療法・放射線療法や緩和医療に精通していることが求められる。対象を感受性再発と抵抗性再発に区分し、感受性再発では TJ 療法を中心としたプラチナ併用療法を繰り返すことが推奨される。60%以上の奏効率、20 か月以上の生存が期待できることより、生存期間の延長を積極的にめざした治療が推奨される。一方、抵抗性腫瘍は TJ 療法に交差耐性を有さない薬剤を選択しなければならないが、奏効率は 12~32%程度、生存期間は 8 か月程度であり、緩和医療としてよりこまめな対応が必要である。

はじめに

卵巣癌初回化学療法として carboplatin (CBDCA)/paclitaxel (TXL) 併用療法 (TJ 療法: TXL 175 mg/m²+CBDCA AUC 5~6) が導入され、高い一次寛解 (奏効率>80%) が得られるようになったが、進行癌ではその大半は再発 (>75%), セカンドライン化学療法での第3, 第4の有効な薬剤が求められる。長期の無病期間を経た再発卵巣癌では、長期生存への期待はあるが全体として治癒可能な範疇にはない。また、消化器癌のように肝転移は高頻度ではなく、臨床経過は長期に及ぶため緩和医療を含めた慢性疾患的な管理が重要となる。上記の観点を踏まえ、再発卵巣癌の治療法の決定に際し、薬剤感

受性から薬剤感受性腫瘍 (chemosensitive disease) と薬剤抵抗性腫瘍 (chemoresistant disease) に区分することが非常に重要である。また、実際の治療の遂行上、常に問題となる点は治療薬剤・レジメンの選択、投与サイクルである。さらに根本的に再発の診断 (What is relapse?) と治療開始時期が常に問題となるが、これらも上記の患者区分のなかで異なる対応が必要である。

I. 薬剤感受性からみた再発腫瘍の区分と治療

セカンドライン化学療法での奏効は、前治療での奏効と治療後の無治療期間 (treatment free interval: TFI) に相関することより (図1)^{1,2)}, 対象を TFI に基づき区分する。通常、TFI が 6 か月あるいは 12 か月以上の場合を

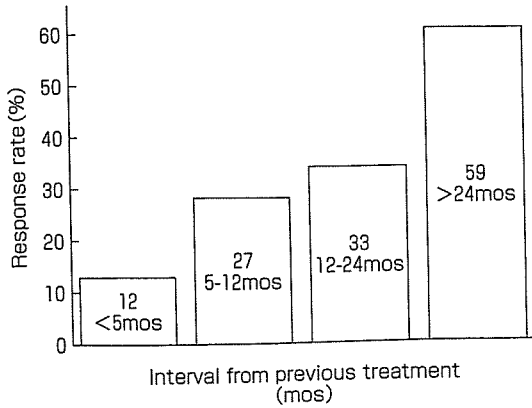


図1 First-relapse therapy effect of platinum-free interval (Markman, et al. J clin Oncol 9 : 389, 1991.)

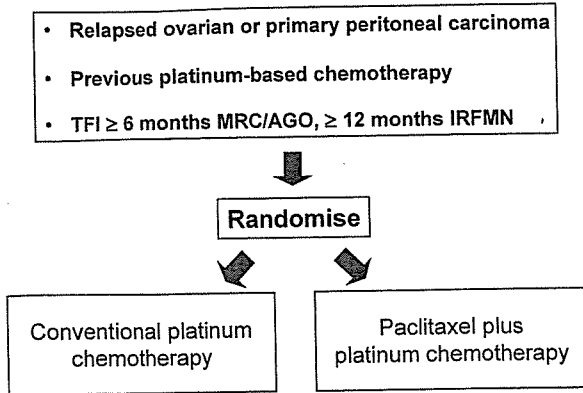


図3 ICON 4: Trial design

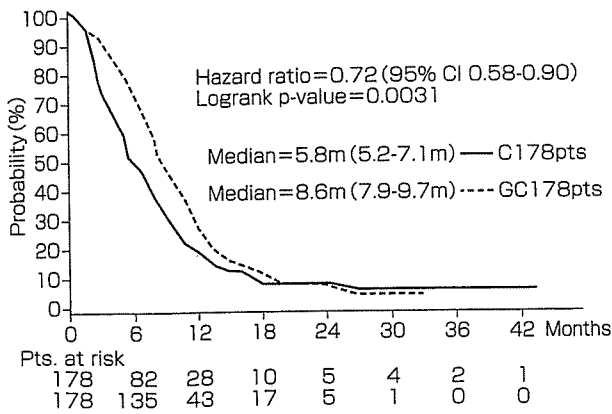


図5 Progression free survival

感受性再発, 初回治療に非奏効 (refractory) あるいは6か月未満に再発したものを抵抗性再発として治療レジメンを選択する (図2)。

1. 薬剤感受性再発例の取り扱い

通常, 6か月以上の TFI を有する症例が対象となる。ランダム化比較試験 (RCT) 結果から推奨される標準的の管理の推移を示す。

1) CAP (CDDP/ADM/CPA) vs TXL 単剤

感受性再発症例 (TFI>12か月) を対象とした RCT にて, CAP 療法が TXL 単剤に比して生存率が勝り, プラ

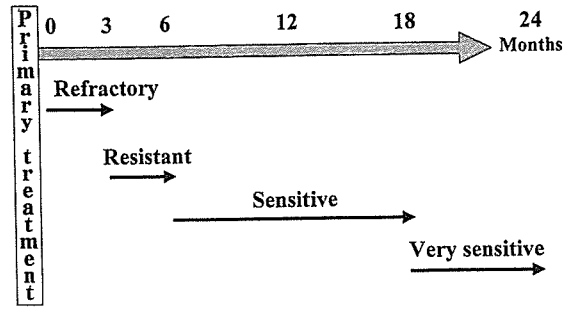


図2 Salvage chemotherapy definition of sensitivity

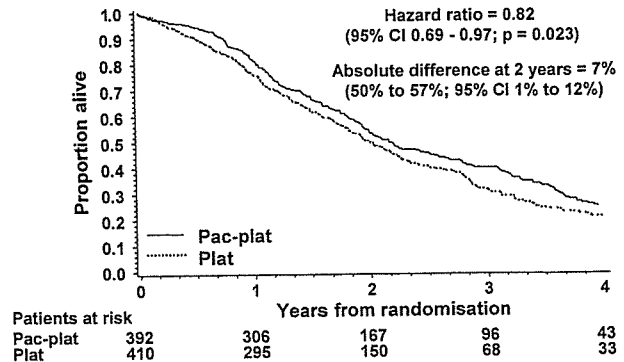


図4 ICON 4: Overall survival

チナ感受性腫瘍に対してはプラチナ製剤を含む治療の有用性が示された³⁾。

2) Conventional platinum-based chemotherapy vs TXL/platinum (ICON 4: ASCO 2003)

感受性再発癌を対象に TXL/プラチナ製剤併用療法と従来のプラチナ製剤を含んだ治療法 (CAP, CBDCA 単剤など) との RCT の結果が示された (図3)⁴⁾。MRC (イギリス) と IRFMN (イタリア), AGO (ドイツ) での 802 例を対象にした婦人科癌国際グループ (GCIG) 試験である。MRC と AGO は 6 か月以上, IRFMN では 12 か月以上の TFI を有する例を感受性再発例として登録した。また, MRC では 1 コース以上の前治療を容認し, AGO では初回化学療法レジメンを TXL/プラチナ製剤併用療法に限定している点がグループ間の患者背景で異なる。対象患者の前治療をみるとタキサン/プラチナ併用療法 43%, CBDCA 単剤 31%, CAP 療法が 17% に行われていた。そのような患者背景のなかで奏効率 (66% vs 54%), 2 年生存で 7% の改善が示され, TJ 療法での再治療が推奨された。トライアルグループ間, TFI (6 か月 vs 12 か月), 前治療でのタキサンの有無別にみても TXL/プラチナ製剤併用療法が良好であった (図4)。

3) Gemcitabine (GEM)/CBDCA (GC) vs CBDCA (ASCO 2004)

プラチナ感受性再発癌 (TFI>6か月) をランダム化し (356 例), GC 療法: CBDCA AUC 4 (day 1) + GEM