

Although the success rate of open surgical biopsy for establishing the diagnosis of a thymic epithelial tumour is approximately 90%, it requires general anaesthesia and is associated with a higher morbidity and cost than CT-guided PCNB. No cases of seeding of the percutaneous needle tract or PCNB site have ever been reported. Moreover, there may be no overall survival benefit of incomplete resection over biopsy, when complete resection cannot be achieved.^{25,27}

The results of the present study suggested that CT-guided PCNB is not only a reliable and safe procedure for the diagnosis of thymic tumours, but obviates the need for open surgical biopsy in patients with non-resectable thymic epithelial tumours.

References

- Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M, et al. Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. *Lung Cancer* 1999;25:169.
- Gorlatnik CH, O'Connell DM, El Yousef SJ, et al. CT-guided cutting-needle biopsies of selected chest lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:903.
- Noppen MMP, Mey JD, Meysman M, et al. Percutaneous needle biopsy of localized pulmonary, mediastinal, and pleural diseased tissue with an automatic disposable guillotine soft-tissue needle. *Chest* 1995;107:1615.
- Li H, Boisselle PM, Shepard JO, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1997;167:105.
- Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 1996;198:715.
- Heilo A. Tumors in the mediastinum: US-guided histopathologic core-needle biopsy. *Radiology* 1993;189:143.
- Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, et al. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax* 1993;48:632.
- Mueller PR, van Sonnenberg E. Interventional radiology in the chest and abdomen. *N Engl J Med* 1990;322:1364.
- Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic hilar and mediastinal biopsy. *J Thorac Imaging* 1997;12:250.
- Moulton JS, Moore PT. Coaxial percutaneous biopsy technique with automated biopsy devices: value in improving accuracy and negative predictive value. *Radiology* 1993;186:515.
- Herman SJ, Holub RV, Weisbrod GL, et al. Anterior mediastinal masses: utility of transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1991;180:167.
- Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996;199:489.
- Weisbrod GL. Percutaneous fine-needle aspiration of the mediastinum. *Clin Chest Med* 1987;8:27.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al., editors. *Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC; 2004.
- Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1134.
- Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1183.
- Gobrien RP, Skucas J, Paris BS. CT-assisted fluoroscopically guided aspiration biopsy of central hilar and mediastinal masses. *Radiology* 1981;141:443.
- Adler OB, Rosenberger A, Peleg H. Fine needle aspiration biopsy of mediastinal masses: evaluation of 136 experiences. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:893.
- Wernecke K, Vassallo P, Peters PE, et al. Mediastinal tumors: biopsy under US guidance. *Radiology* 1989;172:473.
- Suster S. Primary large-cell lymphomas of the mediastinum. *Semin Diag Pathol* 1999;16:56.
- Dorfman DM, Shahsafaei A, Chan JK. Thymic carcinomas, but not thymomas and carcinomas of other sites, show CD5 immunoreactivity. *Am J Surg Pathol* 1997;21:936.
- Pan CC, Chen PC, Chiang H. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. *J Pathol* 2004;202:375.
- Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh K, et al. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest* 2005;128:140.
- Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:103.
- Detterbeck FC, Parsons A. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860.
- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624.
- Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908.

1 化学療法薬物有害反応の対策

1. 血管外漏出

多くの抗がん剤は、血管外漏出を起こすと周囲組織に障害を引き起こすため、予防と対策が必要である。抗がん剤と血管外漏出に伴う皮膚軟部組織の反応性の分類を示す。vesicant drug は、DNA と結合するしなやかに関わらず周囲組織の壊死、潰瘍を形成する薬剤であり、irritant drug は局所炎症にとどまる薬剤である。血管外漏出時の対処方法は、①抗がん剤投与を中止し、漏出残存している薬液を吸引除去、②薬剤の種類に応じて局所冷却（アントラサイクリン、タキサン系）または保温（ビンカルカロイド）を開始、③解毒剤（DMSO, hyaluronidase など）の投与、④経過観察し形成外科処置が必要かの判断、である。本邦ではこれら解毒剤使用が困難であり、一般的に、ステロイドと局所麻酔薬を漏出部周囲に皮下注射する方法がとられているが、確立した方法ではない。抗がん剤希釈濃度によっても周囲軟部組織の障害程度は異なり、漏出予防が大切であり、①適切な静脈の選択（脆弱、硬化、細い血管を避ける）、②適切な位置の選択（放射線治療部、上大静脈症候群、リンパ浮腫、血管炎部位を避ける。位置は固定しやすい前腕が最適である）、③点滴技術と管理の向上（点滴針が血管内に留置されたかの確認、抗がん剤投与中の定期的観察、患者教育）、を徹底すべきである。

2. 悪心、嘔吐

悪心嘔吐は、がん化学療法の有害反応のなかでも患者にとって最も苦痛であり、適切にコントロールすべき症状である。悪心嘔吐は発現時期から3つに分類できる。急性の悪心嘔吐は抗がん剤投与後24時間以内に出現し、セロトニン受容体拮抗薬に感受性が高い時期といわれている。遅延性の悪心嘔吐は抗がん剤投与後24時間以降に出現し、予測性悪心嘔吐は、抗がん剤投与前から出現し、過去の化学療法時に経験した悪心嘔吐に対する心因性反応である。予測性悪心嘔吐を予防するためにも、初回治療から急性、遅延性悪心嘔吐を確実に予防することが大切である。抗がん剤の嘔吐頻度による分類を表1に示した。

嘔吐は延髄の嘔吐中枢が刺激されることで引き起こされる。嘔吐中枢の刺激経路としては、①化学受容体引き金帯（chemoreceptor trigger zone: CTZ）を介するもの、②消化管-自律神経を介するもの、③大脳皮質を介するもの、に分類できる。2006年NCCN（National Comprehensive Cancer Network）の制吐剤使用ガイドラインを示す。海外ではニューロキニン1受容体拮抗薬であるaprepitantが用いられ、嘔吐発現率30%以上の抗がん剤投与時の急性悪心嘔吐予防には、aprepitant、セロトニン受容体拮抗薬、dexamethasoneの併用、遅延性に対してはaprepitantとdexamethasone、その他の制吐剤の単独投与が推奨されている。また、嘔吐発現率10~30%の抗がん剤

表1 催吐性を有する抗悪性腫瘍薬

単位 mg/m²

危険群	高 (high)	中 (moderate)	低 (low)	最小 (minimal)	
嘔吐 発現率	>90%	90 ~ 30%	30 ~ 10%	<10%	
抗悪性腫瘍薬	cisplatin \geq 50 dacarbazine cyclophosphamide >1,500 procarbazine	cisplatin < 50 busulfan > 4mg/b carboplatin cyclophosphamide \leq 1,500, 内服 cytarabine > 1,000 doxorubicin procarbazine (内服) daunorubicin doxorubicin epirubicin etoposide (経口) idarubicin	ifosfamide imatinib (内服) irinotecan methotrexate 250 ~ 1,000 melphalan > 50 oxaliplatin > 75	capecitabine cytarabine 100 ~ 200 docetaxel etoposide 5-FU gemcitabine methotrexate 50 ~ 250 mitomycin mitoxantrone paclitaxel trastuzumab	bleomycin busulfan cladribine fludarabine methotrexate \leq 50 vinblastine vincristine hydroxyurea vinorelbine melphalan imatinib gefitinib rituximab

(www.nccn.org 一部改変)

投与では、急性悪心嘔吐予防として metoclopramide, dexamethasone の単剤投与、遅延性に対しては、予防的投与は施行されない。本邦では aprepitant は認可されていないため、セロトニン受容体拮抗薬と dexamethasone の併用となる。予測性嘔吐に対しては、治療に対する悪いイメージを変えることが必要である。医師患者間の信頼関係を大切に、不安や緊張に由来する身体症状を、抗不安薬や精神療法などで対処する。

3. 好中球減少症、感染症

がん化学療法時、好中球が減少し発熱することは多く経験される。適切な治療が施行されないと細菌性ショックに至ることもあるため、菌の同定を待たずに抗菌薬投与が必要になる。米国感染症学会では、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) に対し 1990 年ガイドラインを発表し、2002 年に改訂している。1998 年わが国でもガイドラインが発表された。本稿では 2003 年改訂された本邦のガイドライン³⁾ の概略を説明する。FN の定義は、好中球数が 1,000 未満で 500 未満になる可能性がある状況下で、1 回の腋窩検温 \geq 37.5℃ (または 1 回の口腔内検温 \geq 38℃) の発熱が生じ、薬剤熱、腫瘍熱、膠原病、アレルギーなど、原因がはっきり分かっているものを除外できる場合とす

る。発熱の時点で病歴、診察、血液検査、画像検査、培養など治療前評価を行うと同時に、患者が重症化する可能性を予測するため、スコアリングインデックスで判定する。臨床症状の経過が良好: 無症状、症状が軽度 (5 点)、症状が中程度 (3 点)、低血圧がないこと (5 点)、慢性閉塞性肺疾患がないこと (4 点)、固形腫瘍や血液疾患で真菌感染既往なし (4 点)、脱水症状なし (3 点)、発熱時外来 (3 点)、年齢 < 60 歳 (2 点)、であり、合計 21 点以上が低危険群、20 点以下は高危険群である。

図 1 に FN の初期治療を示す。高リスク群はカルバペネム系抗菌薬、第 4 世代セフェム系薬か、アミノグリコシドとの併用を行う。低リスク群は経口 ciprofloxacin または levofloxacin を投与する。3~5 日投与しても解熱が得られない場合は再評価し、単剤治療施行例ではアミノグリコシドの追加、アミノグリコシドを併用している例では β ラクタム薬の変更を考慮し、また、他のアミノグリコシドか ciprofloxacin 静注薬への変更を考慮する。48 時間経過しても改善が認められない場合は、抗真菌薬の追加、グラム陽性菌が培養されたときはグリコペプチド系抗菌薬を追加する。グリコペプチド系抗菌薬は、血液あるいは感染の可能性のある部位から MRSA が分離された場合に使用すべきで、初期治療としては行うべきではない。重症感染症時にはガンマグロブリン投与を考慮する。顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony

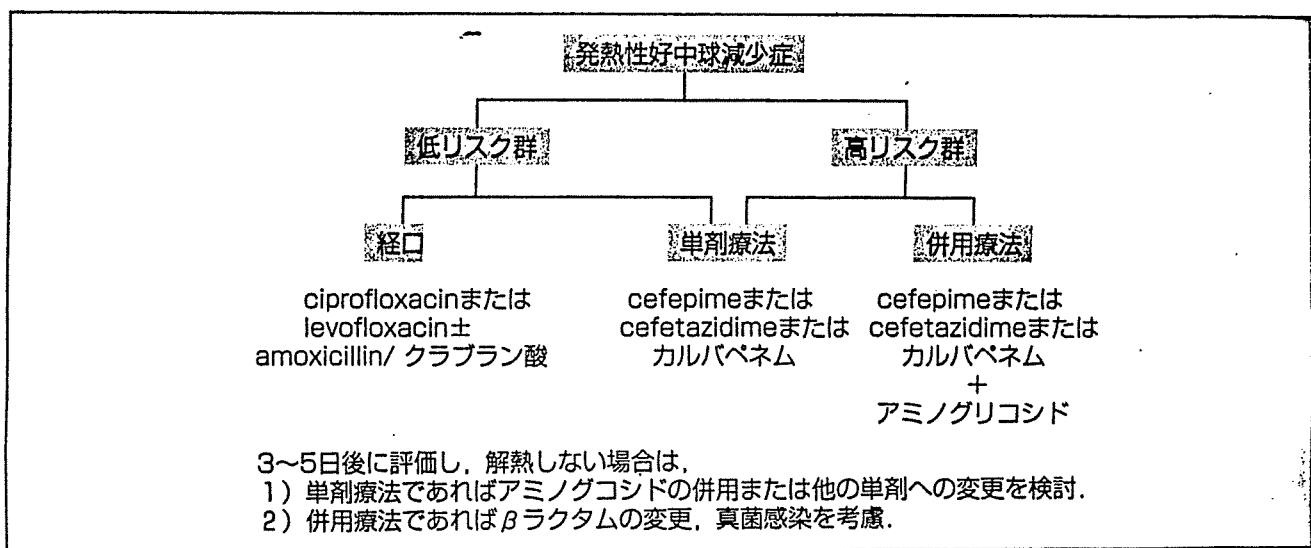


図1 発熱性好中球減少時の抗生剤使用ガイドライン (初期治療)

stimulating factor: G-CSF) 使用については、本邦での G-CSF 適正使用ガイドライン⁴⁾では、発熱があり、好中球減少をきたしている場合には、抗菌薬との併用の有効性が明確に証明されていないが、感染症の悪化の可能性の高い症例について使用が勧められている。ASCO のガイドライン⁵⁾でも、20%以上の FN の可能性のある場合の予防投与、高危険群に相当する危険因子(10日を超える好中球減少の長期化と 100/ μ l 未満の重症化、原疾患のコントロール不能、肺炎、低血圧、多臓器不全、侵襲性の真菌感染症など)が存在する場合は、G-CSF の使用が考慮されている。これらガイドラインをもとに、個々の患者に配慮した治療を施行することが大切である。

4. 貧血

がん患者における貧血の原因は、がん化学療法や放射線治療による骨髄抑制のほかに、がん進行による骨髄浸潤、出血、播種性血管内凝固症候群による溶血など、あるいは鉄利用障害、赤芽球系前駆細胞の抑制、エリスロポエチンの産生低下、エリスロポエチンの骨髄反応性の低下など、様々な原因が考えられる。近年、がん化学療法は投与量増加、併用療法が進み、より骨髄抑制の強い治療法へと変遷している。また、がん化学療法の臨

床試験では貧血を伴いやすい高齢者、PS の悪い患者は対象にならないことが多く、軽度の貧血が QOL に及ぼす影響が評価されにくい背景があった。functional assessment of cancer therapy-anemia score を使用したがん患者の貧血調査では、Hb < 12g/dl 群は Hb > 12g/dl と比較し QOL が低下することが報告された。欧米では、がん化学療法による貧血に対してエリスロポエチン投与し QOL の改善をみる大規模試験が施行され、Hb 11~12 で QOL の改善が認められた。海外では、ガイドライン⁶⁾に基づき、がん化学療法による貧血 Hb \leq 10g/dl の患者を対象にエリスロポエチンが使用されている。一般的に本邦では、重篤な貧血 Hb 7g/dl 以下に対して赤血球輸血が施行されている。輸血はウイルス感染、容量負荷、輸注反応などの副作用があるため、本邦でもそれにかわるエリスロポエチン治療が期待され、臨床試験が進んでいる。一方、エリスロポエチン適応拡大に伴う医療経済的な問題もあり、本邦におけるガイドライン作成が望まれる。

5. 血小板減少症

貧血と同様、がん患者における血小板減少症の原因も、がん化学療法のみに限局することが困難な場合がある。治療による重篤な血小板減少症は、

通常は、血液疾患のがん化学療法やあるいは造血幹細胞移植時に出現する。血小板減少が用量規制因子となっているがん化学療法薬としては、carboplatin, nedaplatin, gemcitabine, mitomycin Cなどがあげられるが、実際には臨床では多剤併用化学療法が用いられており、有害反応としての血小板減少症の発現頻度は高いと思われる。血小板減少症時に気を付けることは、出血の予防であり、薬剤の皮下注射や筋肉内注射、抗凝固薬投与、観血的検査、手技をできるだけ避けることが大切である。米国のガイドライン⁷⁾では、血小板数1万/ μ l以下が予防的血小板輸血の基準とされているが、本邦では、血小板濃厚液適正使用の指針として血小板数1~2万/ μ lで時に重篤な出血をみることがあり、血小板輸血が必要になることがある、と記載されている。実際は、がん種や出血傾向、発熱、感染、凝固異常などの状態で維持すべき血小板数を検討すべきであろう。血小板造血因子であるトロンボポエチンの開発は進んでいるものの、まだ一般臨床では用いられていない。

赤血球、血小板輸血に関しては次項輸血を参照されたい。

6. 粘膜炎

がん薬物療法時、粘膜炎は口腔内から肛門、気管に認められることがあり、患者のQOLを低下させ、がん治療継続が困難となるとともに、重症感染の要因にもなりうる。したがって、その予防対策が重要になる。ここでは、口内炎と下痢について説明する。

口内炎の発症は、抗がん剤の直接作用として、投与後2~10日目に出現するフリーラジカルやサイトカイン放出による粘膜上皮基底細胞障害と、間接作用として、投与後10~14日目に出現する好中球低下による口腔内感染、が影響していると考えられる⁸⁾。

口内炎を起こしやすい抗がん剤は、fluorouracil, methotrexate, cytarabine, doxorubicin, cisplatin, cyclophosphamide, etoposide, タキサン系があげられる。特に fluorouracil や methotrex-

ate は口内炎が用量規制因子となっている。口内炎の予防としては、①口腔内、歯科領域の感染源の除去(歯周病、う歯、義歯の調整)、②口腔内衛生管理指導(口腔内のブラッシング、プラークコントロール)が大切であり、口内炎発症時は、①食事の工夫、②含嗽薬の使用、③鎮痛薬の使用が必要になる。

含嗽薬としては、ヨウ素の酸化力によって殺菌効果を持つポビドンヨード、抗炎症作用・創傷治癒促進作用を持つアズレン酸、線維素融解酵素剤のエレース、抗真菌薬が用いられている。鎮痛薬としては局所麻酔薬入り含嗽水、acetaminophen 内服、非麻薬、麻薬鎮痛薬が投与される。予防法としては、fluorouracil 静脈注射時のクライオセラピー、methotrexate 投与時のロイコボリンレスキューがあげられる⁹⁾。

下痢の発症機序は、抗がん剤投与直後に出現する早期性下痢と、抗がん剤投与後24時間以上経過し出現する遅発性下痢に分類される。前者は抗がん剤によるコリン作動性により、消化管の副交感神経が刺激され腸管の蠕動運動が亢進するためであり、持続時間は比較的短期間である。一方、後者は抗がん剤や代謝物が腸粘膜上皮の絨毛を萎縮・脱落させる腸管の粘膜障害であり、腸内細菌叢の変化、偽膜性腸炎なども関与している。下痢を起こしやすい抗がん剤は、irinotecan, fluorouracil, methotrexate, cytarabine, doxorubicin, cisplatin, etoposide, actinomycin D, gefitinibなどがあげられる。便の性状とともに、脱水、腹痛、食欲不振、悪心・嘔吐などの随伴症状の観察が大切である。安静や食事療法、止痢薬、整腸薬などの薬物療法、水分や電解質補正のための輸液療法、皮膚障害、感染予防のため肛門周囲の清潔化が必要になる。止痢薬として、腸管運動抑制薬としてアヘンアルカロイド関連薬剤¹⁰⁾(loperamide, codeine phosphate)、副交感神経遮断薬(抗コリン薬)として scopolamine butylbromide, mepenzolate bromide、収斂薬として albumin tannate、ビスマス製剤、吸着薬として natural aluminum silicate、乳酸菌製剤が投与される。下痢が持続する場合は偽膜性大腸炎など感染症を鑑別する必要がある。

表2 肺毒性を引き起こす薬剤

抗腫瘍性抗生物質 bleomycin* mitomycin* actinomycin	アルキル化剤 busulfan* cyclophosphamide* ifosfamide chlorambucil melphalan carmustine* procarbazine	分子標的治療薬 imatinib gefitinib* erlotinib bevacizumab cetuximab
代謝拮抗薬 methotrexate* cytarabine fludarabine gemcitabine* hydroxyurea	トポイソメラーゼ阻害薬 irinotecan	その他 インターロイキン-2 bortezomib L-asparaginase
微小管阻害薬 paclitaxel docetaxel ピンカアルカロイド		

*は特に注意すべき薬剤

7. 肺毒性

がん化学療法による肺毒性の症状は、進行する呼吸困難、肺浸潤影、発熱などであり、感染、悪性腫瘍の浸潤、肺出血、心血管障害と区別することが困難である。肺毒性は発症時期により早発性 (early-onset) と遅発性 (late-onset) に分類できる¹¹⁾。早発性は、抗がん剤投与後2ヵ月以内に出現する病態で炎症性間質性肺炎、肺浮腫、気管攣縮、胸水が認められ、遅発性は投与後2ヵ月以降に認められ肺線維症が主たる病態である。ステロイド投与が常に有効であるとは限らず、致死的な場合もある。多くの抗がん剤が肺毒性を合併する可能性があるため(表2)、肺毒性の起こる頻度と時期、臨床症状、危険因子、対処方法を常に念頭において抗がん剤を投与すべきである。特に注意すべき薬剤は bleomycin, mitomycin C, busulfan, gemcitabine などであるが、分子標的治療薬である imatinib や gefitinib においても重篤な肺毒性が問題になっている。

8. 心毒性

がん化学療法における心毒性は、軽度不整脈から心筋障害、致死的な心筋出血など様々な病態を

呈する(表3)。また、心筋は再生しないため、抗がん剤の蓄積毒性も重要な問題である。特に様々ながん治療で重要な役割を担っているアントラサイクリン系を投与する場合は、左室駆出機能をエコー、シンチで定期的に測定し、アントラサイクリン総投与量 300mg/m² 以上の場合は、欧米では心筋保護剤である dexrazoxane の投与が推奨されている。残念ながら本邦では認可されておらず定期的な心機能検査を行い、駆出率が低下した場合薬剤を中止することが大切である。アントラサイクリン総投与量 550mg/m² 以上の場合は、10%で心不全が出現し¹²⁾、アントラサイクリン系と分子標的治療薬である trastuzumab を併用すると16%に class III から IV 度の心不全が出現するとの報告¹³⁾がある。がん化学療法の成績の向上に伴い、多剤併用療法が必要な小児がんや、術後補助療法として長期に抗がん剤治療を受ける乳がん患者にとっては、常に気を配らなくてはならない有害反応である。

9. 脱毛

抗がん剤治療を受ける患者にとって、脱毛はセルフイメージと QOL の点から重大な問題となり多くの薬剤が脱毛の原因となり(表4)、患者にとっては、がん告知あるいは乳房切除より抗がん

表3 心毒性を引き起こす薬剤と主な症状

抗悪性腫瘍抗生剤	アルキル化剤	モノクローナル
アントラサイクリン(CM,MP,SVT,VE) (doxorubicin>400mg/m ²)	cyclophosphamide (AT,CHF,HM>120~170mg/kg)	trastuzumab (CM,Cardiac failure)
mitoxantrone (CHF,AT>160mg/m ²)	ifosfamide (AE,AT,CHF>6.25~10g/m ²)	rituximab (AT)
mitomycin (CHF>30mg/m ²)	cisplatin (AT,CHF,MI)	bevacizumab (MI,CVA)
bleomycin (MP,MI)	busulfan (Endocardial fibrosis)	その他
トポイソメラーゼ阻害薬	微小管阻害薬	砒素(Prolonged QT, Trosades de pointes)
etoposide (Vasospasm,MI)	ピンカアルカロイド(MI)	インターロイキン-2(CHF,AT,MI)
	タキサン(MI,AT,CHF)	インターフェロン(AT,CHF,MI)
代謝拮抗薬		
fluorouracil (CF,Atrial+VE,MI)		
methotrexate (AT,MI)		
fludarabine (Hypotension,Angina)		
cytarabine (PE,Angina)		

AE: atrial ectopy, AT: arrhythmia, CF: cardiac failure, CHF: congestive heart failure, CM: cardiomyopathy, CVA: cerebrovascular accident, HM: hemorrhagic myopericarditis, MI: myocardial ischemia/infarction, MP: myopericarditis, PE: pericardial effusion, SVT: superficial venous thrombosis, VE: ventricular ectopy.

() 内数字は心毒性が高頻度となる薬剤総投与量

表4 脱毛発現率が高い薬剤

抗悪性腫瘍抗生剤	アルキル化剤
doxorubicin (61.6)	cyclophosphamide (24.3)
epirubicin (24.6)	ifosfamide (5%以上)
idarubicin (54.8)	
amrubicin (70.4)	微小管阻害薬
actinomycin D (33.7)	タキサン系
トポイソメラーゼ阻害薬	paclitaxel (27.8)
etoposide	docetaxel (77.5)
(44.4%:注射, 59.1%:21日間内服)	ピンカアルカロイド
irinotecan (50)	vincristine (21.9)
nogitecan (28.5)	vinorelbine (24.9)
	vindesine (25.6)

() 内は添付文書記載の脱毛の頻度 (%)

剤の脱毛のほうを受け入れにくいという報告もある。古くから行われていた脱毛予防法としての頭部冷却法は、頭部の血管を収縮させ、毛根部への抗がん剤の分布を減少させる方法であるが、頭部転移の危険性があるといわれている。現在、抗がん剤による脱毛に対する予防薬が開発中であるが、臨床段階にはいたっていない¹⁴⁾。命が助かるのだから脱毛ぐらいがまんしなさいとの安易な発言は慎み、患者の気持ちを受け入れ、脱毛は治療終了後、6ヵ月ほどで回復すること、かつら、スカーフ、帽子など患者のセルフイメージとQOLを保つための情報提供が必要になる。

10. 神経障害

がん化学療法の神経毒性は、①中枢神経障害、②末梢神経障害、③自律神経障害、④聴覚などの感覚器障害に分類される。各薬剤の1回投与量、総投与量、投与間隔に注意する。cisplatinは総投与量300mg/m²以上で高率に神経障害が出現し、神経毒性が投与量規制因子である vincristineは1回投与量は2mgに制限されている。タキサン系、白金製剤、ピンカアルカロイド系は末梢神経障害を起こしやすいが、エビデンスのある予防、治療

は現時点ではなく、患者の訴えを丁寧に聞き、症状を把握し、原因薬剤の減量、中止を検討することが大切である。oxaliplatin は寒冷刺激によって末梢神経障害（感覚異常）が誘発されるため、手袋など防寒とともに、冷たい飲み物を避ける工夫が必要である。

11. 生殖機能障害（生殖細胞の凍結保存を含む）

がん化学療法の治療成績向上により、若年患者の長期生存に伴う妊孕能の問題が重要視されるようになった。放射線治療を含めたがん治療は、一過性、あるいは永久的妊孕能の低下を起すすが、その程度はがん種、治療時年齢、性腺機能、抗がん剤の種類、治療プロトコールに左右される。抗がん剤の種類ではアルキル化剤による胚細胞障害が最も強い。自然妊娠率はがん化学療法治療開始年齢が20歳未満では28%、20歳以上では5%との報告¹⁴⁾もあるが、正確に予測することは困難である。

妊孕能温存療法として、男性の精子凍結法、女性の配偶者との体外受精で得られた受精卵凍結法が可能である。小児期、未婚女性が対象の未受精卵凍結法、卵巣組織凍結法では妊娠成功例は少なく臨床レベルにいたっていない。生殖医療技術は年々進歩を遂げており、現在、日本では認められていない第3者からの卵子や受精卵の提供も将来的に認められる可能性もある。不妊治療専門医と連携し最新の情報を患者に提供できることが望ましい。日本生殖医学会では、悪性腫瘍の治療などによって造精機能の低下をきたす可能性のある場合の精子凍結保存は可能であるとし、説明同意文書がホームページに記載されている (<http://www.jsfs.or.jp>)。

12. 二次がん

がん化学療法、放射線治療成績の向上により、治癒を含めた長期生存患者が増加するにつれ、治療関連二次発がんの問題が検討されるようになった。

患者自身のがんになりやすい素因、環境要因もあり、がん化学療法後の二次発がんの危険性を正確に評価することは難しい。欧米での Hodgkin リンパ腫の長期追跡例では、二次発がんが死因の1位であり、特に重要視されている。Hodgkin リンパ腫の二次発がん¹⁶⁾としては、非 Hodgkin リンパ腫、喫煙歴のある患者の肺がん、35歳以前にマントル照射を受けた患者の乳がん、腹部、骨盤照射を受けた患者の消化器がん、化学療法に関連した白血病（急性骨髄性白血病）があり、若年者の限局型 Hodgkin 病治療ではできるだけ放射線治療を避ける傾向となっている。乳がん患者においては、tamoxifen による子宮内膜がん、胸部放射線治療による軟部肉腫、乳房切除と放射線併用による肺がん、高用量の抗がん剤と放射線治療併用に関連した白血病の危険性が指摘されている。自家造血幹細胞移植後の治療関連白血病では、アルキル化薬使用と etoposide の総投与量、全身放射線治療に関連するといわれ、標準的治療に抵抗性を示す。新規抗がん剤の登場、治療法の変更でこれら二次発がんの頻度は変化する可能性があり、初回治療時に二次発がんの可能性を説明し、原病が治癒した後も、禁煙の指導、定期的ながん検診が重要である。

13. その他（腎毒性、肝障害、過敏反応、血管毒性）

抗がん剤は上記に述べた以外にも、多くの有害反応を有する。主要臓器障害としては、腎、肝毒性があり、抗がん剤の種類によって肝障害¹⁷⁾、腎障害¹⁸⁾時には抗がん剤投与量の減量が必要になる。B型肝炎、C型肝炎あるいはこれら肝炎ウイルスキャリアという患者の因子にも気を配る必要がある。B型肝炎の場合には lamivudine 投与を検討し、ステロイド投与時は劇症肝炎の問題があり、注意が必要である。cisplatin 投与時には腎障害を予防するためクロールを含む十分量の補液を行う。アナフィラキシーショックは、どの抗がん剤でも出現するという意識が大切であり、タキサン系などはアレルギーに対する前投与薬が必要である。

dacarbazine 投与時は血管痛を軽減するため投与直前の溶解と遮光が大切である。紙面の都合で全ての薬物有害反応に言及できないが、抗がん剤投与前には必ず薬剤添付文書を読み、知識の再確認を行うことが重要である。また、抗がん剤の投与方法、気を付けるべき点を整理し、医療チーム間でのレベルアップを図るとともに、患者教育にも力をいれるべきである。このような、地道な努力が薬物有害反応の予防、早期発見、治療につながるものとする。

■文献

- 1) Goolsby TV, Lombardo FA : Extravasation of chemotherapeutic agents : prevention and treatment. *Semin Oncol* 33 : 139-143, 2006
- 2) National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines and Outcomes Data in Oncology. www.nccn.org
- 3) Masaoka T : Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan : executive Summary. *Clin Infect Dis* 39 (Suppl 1) : S49-52, 2004
- 4) 佐々木常雄ほか : 日本癌治療学会 G-CSF 適正使用ガイドライン. *Int J Clin Oncol* 6 (4) : 1-24, 2001
- 5) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al : 2006 Update of recommendations for the Use of white blood cell growth factors : an Evidence-based, Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* Publish Ahead of Print, 2006
- 6) Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al : Use of epoetin in patients with cancer : evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 20 : 4083-4107, 2002
- 7) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al : Platelet transfusion for patients with cancer : Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 19 : 1519-1538, 2001
- 8) Stephan TS, Linda SE et al : Perspectives on Cancer Therapy -Induced Mucosal Injury. *Cancer* 100 : 1995-2015, 2004
- 9) Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al : Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 : 2026-2046, 2004
- 10) Beson AB, Ajani AA, Catalano RB et al : Recommended guideline for treatment of cancer therapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22 : 2918-2926, 2004
- 11) Meadors M, Floyd J, Perry MC : Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33 : 98-105, 2006
- 12) Kremer L, van Dalen E, Offringa M et al : Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children : long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 19 : 191-196, 2001
- 13) Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al : Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20 : 1215-1221, 2002
- 14) Berger AM, Karakunnel J : Hair Loss Adverse Effects Treatment Cancer, 7th Ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, p.2556-2559, 2005
- 15) Lobo RA : Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 353 : 64-73, 2005
- 16) Mauch PM : Controversies in management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 83 : 318-329, 1994
- 17) Floyd J, Mirza I, Sachs B et al : Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33 : 50-67, 2006
- 18) De Jonge MJ, Verweij J : Renal toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33 : 68-73, 2006

ホスピス緩和ケア白書 2006

緩和ケアにおける教育と人材の育成

編集 (財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団
「ホスピス緩和ケア白書2006」編集委員会

志真 泰夫 筑波メディカルセンター病院 緩和医療科
恒藤 暁 大阪大学 大学院人間科学研究科
松島たつ子 ピースハウス病院 ホスピス教育研究所
山崎 章郎 ケアタウン小平クリニック

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¹⁾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を期待される。

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エ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。

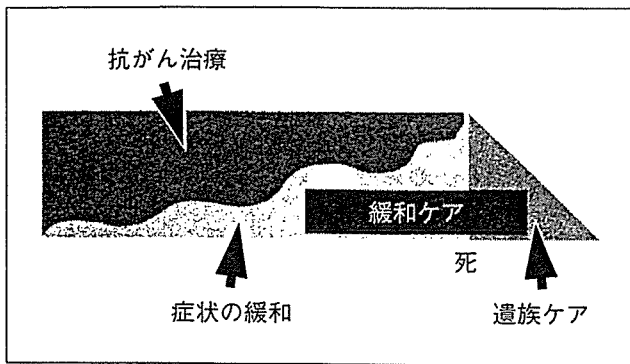
コースの内容は計17個のモジュールに分かれており、各セッションは成人学習理論に基づいて構成され、トリガービデオと呼ばれる臨床場面での会話をもとにワークショップ方式で進められる。このワークショップの修了者は、新規EPECトレーナーとして登録され、トレーナーズガイド、ハンドブック、教育スライド、トリガービデオ、などが与えられる。

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、サポータ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、

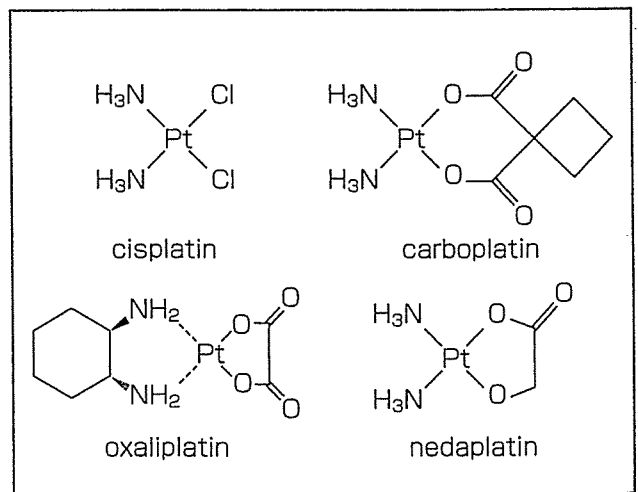


図 1 臨床で使用されている白金製剤
白金 (Pt) に対して、左側は担体配位子 (carrier ligand)、右側は脱離基 (leaving group) である。

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、腎などに数ヵ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、小細胞肺癌に対する 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 1~2cm 以下の卵巣がんを対象とした複数の比較試験において、通常の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、肺癌、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