

was to review the patterns of pretreatment diagnostic assessment of cervical cancer in Japan.

## MATERIALS AND METHODS

Between July 2002 and June 2004, the Japanese Patterns of Care Study group (JPCS) conducted a national survey of patients with cervical cancer treated with radiotherapy. Sixty-eight out of 640 institutions were selected for the survey with a stratified 2-staged cluster sampling method (10). Prior to random sampling, all institutions were classified into one of four groups. The criteria for stratification have been detailed elsewhere (10). In brief, the JPCS stratified Japanese institutions as follows: A1, academic institutions treating  $\geq 430$  patients annually; A2,  $< 430$  patients; B1, non-academic institutions treating  $\geq 130$  patients annually; B2,  $< 130$  patients. Academic institutions included cancer center hospitals and university hospitals. Non-academic institutions consisted of other facilities, such as national, prefectural, municipal, and private hospitals.

The JPCS surveyors performed on-site chart reviews at each participating facility using an originally developed format for cervical cancer. Data collection included patient characteristics (e.g. patient history, age, performance status, laboratory data, pathology, and stage), details of pretreatment work-up, therapeutic information (e.g. radiotherapy, chemotherapy, and surgery), and treatment outcome. Patient eligibility criteria of the survey were as follows: (i) carcinoma, (ii) treatment between January 1999 and December 2001, (iii) no distant metastases, (iv) no prior or concurrent malignancy, (v) no gross para-aortic lymph node metastases, and (vi) no previous pelvic radiotherapy. The JPCS collected clinical data on 631 patients with uterine cervical cancer who were treated with radiotherapy from 68 institutions. In this study, 324 patients treated by radiotherapy without planned surgery (definitive radiotherapy) were analysed. These included 115 patients from A1 institutions, 70 patients from A2 institutions, 104 patients from B1 institutions, and 35 patients from B2 institutions.

Statistical significance was tested using the chi-square test. Cases with 'unknown' and 'missing' values were combined in the tables because their meanings were the same in most cases: no valid data were found in the given resources (11).

## RESULTS

Table 1 describes the patient characteristics in the JPCS 1999–2001 survey of cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy. Table 2 shows the performance rates of the diagnostic procedures. Of the diagnostic procedures prescribed by FIGO, three quarters of the patients underwent a chest X-ray. Other examinations, such as intravenous urography, cystoscopy, and proctoscopy, were performed in approximately 30–50% of the patients. Table 3 shows the performance of the examinations according to stage. A

substantial number of early stage (I, II) patients underwent these diagnostic tests prescribed by the FIGO system. Majority of the patients underwent both pelvic and abdominal CT. Pelvic MRI was also frequently performed. CT and MRI were performed mostly irrespective of stage. Lymphangiography (LAG) and surgical staging were rarely performed. Only one patient underwent PET examination in the survey period.

Tumor diameter was recorded in 75% (242/324). The tumor diameter evaluation rates by FIGO stage were 67% (29/43) for stage I, 83% (85/102) for stage II, 77% (94/122) for stage III, and 80% (28/35) for stage IVA ( $P = 0.01$ ). MRI was the most common modality for evaluating tumor size (47%) followed by CT (16%). Only a small percentage of patients had a tumor size evaluation consisting of only a pelvic examination (6%). Tumor size increased significantly with increasing stage. Median tumor size was 26 mm (range: 0–45 mm) for stage I, 40 mm (range: 15–90 mm) for stage II, 46 mm (range: 15–100 mm) for stage III, and 55 mm (range: 30–100 mm) for stage IVA ( $P < 0.0001$ ). Pelvic nodal status was recorded in 82% (266/324) of the patients surveyed. The pelvic nodal assessment rate by stage was 88% (38/43) for stage I, 86% (88/102) for stage II, 83%

**Table 1.** Patient and tumor characteristics of 324 patients with uterine cervical cancer treated with radiotherapy

Characteristics	No. of patients	(%)
Total no.	324	
Age (years)		
Range	26–100	
Median	71	
KPS		
$\leq 70$	64	20
80	103	32
90	114	35
100	21	6
Unknown/missing	22	7
Histology		
Squamous cell carcinoma	300	93
Adenocarcinoma	14	4
Adenosquamous cell carcinoma	4	1
Other	2	1
Unknown/missing	4	1
FIGO stage		
I	43	13
II	102	31
III	122	38
IVA	35	11
Unknown/missing	22	7

KPS, Karnofsky performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Table 2. Pretreatment diagnostic procedures performed

Procedure	No. of patients	(%)
Chest X-ray		
Yes	241	74
No	7	2
Unknown/missing	76	24
Intravenous urography		
Yes	176	54
No	68	21
Unknown/missing	80	25
Cystoscopy		
Yes	171	53
No	60	19
Unknown/missing	93	28
Proctoscopy		
Yes	108	33
No	114	35
Unknown/missing	102	32
Pelvic CT		
Yes	286	88
No	8	3
Unknown/missing	30	9
Abdominal CT		
Yes	258	80
No	14	4
Unknown/missing	52	16
Pelvic MRI		
Yes	246	76
No	39	12
Unknown/missing	39	12
Lymphangiography		
Yes	3	1
No	241	74
Unknown/missing	80	25
PET		
Yes	1	-
No	254	79
Unknown/missing	69	21
Surgical staging		
Yes	3	1
No	257	79
Unknown/missing	64	20

PET, positron emission tomography.

(101/122) for stage III, and 94% (33/35) for stage IVA ( $P = 0.12$ ). CT was most frequently used for the assessment of nodal status (72%). PET and surgical examination were

never utilized for this purpose. Positive nodal status significantly correlated with FIGO stage: 2% for stage I, 6% for stage II, 16% for stage III, and 49% for stage IVA ( $P = 0.0001$ ).

## DISCUSSION

This study demonstrated the patterns of pretreatment diagnostic assessment for cervical cancer patients who underwent definitive radiation therapy between 1999 and 2001 in Japan. Several of the cases reviewed in this survey had unknown or missing data; and this was a theoretical weakness of our audit. Inclusion of cases with incomplete information in the ratio calculations, however, reduced the potential for overestimation of performance rates of the tests.

FIGO permitted procedures were performed more frequently than expected in the patients surveyed. The use of FIGO permitted examinations (e.g. intravenous urography, cystoscopy, and proctoscopy) is gradually decreasing in the USA (7–9). In a 2000–02 US study on the pretreatment evaluation of patients with stage IIB or less disease, the rates for performing intravenous urography, cystoscopy, and proctoscopy were 1, 16, and 17%, respectively (9). In contrast, the present study demonstrated that these exams were performed frequently even for early stage cases in Japan. Schmitz et al. (12) proposed that since the likelihood of upstaging using these examinations was very low in clinical stage IB patients, these exams could be omitted in those with stage IB disease. Now, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline states that cystoscopy and proctoscopy are optional exams for the pretreatment assessment of cervical cancer patients with a disease stage of IB2 or higher ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)).

This study demonstrated that CT and MRI were routinely utilized during the surveyed period in Japan. Tumor size and pelvic nodal status are considered to be extremely important prognostic factors for cervical cancer (2). Several studies showed the accuracy of MRI for measuring tumor diameter for uterine cervical cancer (13,14). In the 1990s, several researchers reported that tumor diameter, as assessed by MRI, significantly affected the outcome of cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy (3–5). The radiological evaluation of lymph node metastases is also valuable in cervical cancer patients, with both CT and MRI having high predictive values (6). MR imaging had an accuracy of 93%, with 62.2% sensitivity and 97.9% specificity when a minimum axial diameter of 1.0 cm was adopted as a size criterion for detection of pelvic nodal metastases (15). The results of our study reflect the penetration of these findings into the clinical practice in Japan. Unfortunately, we were unable to precisely measure the performance rates of the assessments of tumor diameter and lymph node status due to a flaw in the survey format. Namely, we were unable to distinguish whether the assessments were performed by

**Table 3.** Pretreatment diagnostic procedures performed according to the FIGO stage

Procedure	Stage				Missing/unknown
	I	II	III	IVA	
Intravenous urography	17/43 (40%)	53/102 (52%)	74/122 (61%)	26/35 (70%)	6/22
Cystoscopy	18/43 (42%)	58/102 (57%)	64/122 (52%)	25/35 (71%)	6/22
Proctoscopy	12/43 (28%)	32/102 (31%)	43/122 (35%)	17/35 (49%)	4/22
Pelvic CT	40/43 (93%)	89/102 (87%)	112/122 (92%)	34/35 (97%)	11/22
Abdominal CT	35/43 (81%)	83/102 (81%)	103/122 (84%)	29/35 (83%)	8/22
Pelvic MRI	31/43 (72%)	84/102 (82%)	88/122 (72%)	27/35 (77%)	16/22

the treating physicians or were performed anew by the visiting surveyors at the time of the analysis. Despite this limitation, we were able to roughly approximate the tumor diameter and the lymph node status in each stage. In the next JPCS presently being conducted, the format has been revised to clarify the aforementioned points. Our data will aid in comparing outcome between Japan and other countries. Abdominal CT has diagnostic value in detecting extrapelvic metastases (i.e. liver and para-aortic node) and the presence of hydronephrosis or a non-functioning kidney. Despite the potential usefulness of CT and MRI, these cross-sectional imaging studies are listed as optional examinations in the FIGO system (1). FIGO also acknowledges the usefulness of these exams. However, FIGO does not accept them for staging purposes, primarily because these instruments are not generally available in developing countries. The FIGO system clearly states that findings from these exams should not be the basis for staging (1). Improper application of these exams could lead to staging migration (2). However, we believe that these cross-sectional imaging studies should be applied universally not to determine FIGO stage but to assess important prognostic factors, namely tumor diameter and nodal status.

Several randomized clinical trials (RCTs) performed in the USA demonstrated the therapeutic value of concurrent chemoradiotherapy (<http://www.cancer.gov/newscenter/cervicalcancer>). Most of these trials required extensive evaluation of para-aortic lymph nodes by surgical exploration or LAG. This limits the translatability of the recommendations from these trials to the Japanese clinical practice. LAG and surgical staging were rarely performed for patients in our survey. Although Eifel reported that lymph nodal status was assessed by LAG in 13.6%, and surgical evaluation in 12.2% in the US PCS (1996–99), other studies revealed that, the performance of LAG has been decreasing recently (7–9). A similar problem exists in the evaluation of tumor diameter. In the US RCTs, tumor diameter was determined by physical examination. However, tumor size assessment by physical examination is highly subjective. Thus an objective method such as CT or MRI is preferable particularly when patients are being stratified in a clinical trial. This would facilitate the translation of evidence to clinical practice.

PET was rarely performed during the study period in Japan despite being shown to be useful in the late 1990s (16). Its application is expected to increase in the future, because the Japanese health insurance plan has covered it since 2004.

In summary, the JPCS describes the general patterns of pretreatment diagnostic assessment in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy during 1999–2001 in Japan. Patterns of pretreatment work-up should be continuously monitored in order to avoid staging migration, to properly treat individual patients, and to fairly compare treatment methods.

### Funding

This study was supported by the following grants: Ministry of Health, Labor and Welfare (Grant-in-Aid for Cancer Research nos. 14-6 and 18-4 Ministry of Health, Labor and Welfare Grant-in-Aid for Scientific Research: Third Term Comprehensive Control Research for Cancer (H16-039).

### Acknowledgment

The authors thank all radiation oncologists who participated in this study. Their cooperation in providing information made the surveys possible.

### Conflict of interest statement

None declared.

### References

1. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S43–103.
2. Eifel PJ. The Uterine cervix. In: Cox JD, Ang KK editors. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. St. Louis: Mosby 2003, 681–723.
3. Hricak H, Quivey JM, Campos Z, Gildengorin V, Hindmarsh T, Bis KG, et al. Carcinoma of the cervix: predictive value of clinical and magnetic resonance (MR) imaging assessment of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:791–801.

4. Mayr NA, Yuh WT, Zheng J, Ehrhardt JC, Sorosky JI, Magnotta VA, et al. Tumor size evaluated by pelvic examination compared with 3-D quantitative analysis in the prediction of outcome for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:395-404.
5. Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, Ogawa K, Yoshinaga M, Iraha S, et al. Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:777-82.
6. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997;278:1096-101.
7. Montana GS, Hanlon AL, Brickner TJ, Owen JB, Hanks GE, Ling CC, et al. Carcinoma of the cervix: patterns of care studies: review of 1978, 1983, and 1988-1989 surveys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1481-6.
8. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, Fremgen A, Winchester DP, Clive R, et al. Diagnostic assessments in patients with invasive cancer of the cervix: a national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Gynecol Oncol* 1996;63:159-65.
9. Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, Snyder B, Chi DS, Long HJ, III, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. *J Clin Oncol* 2005;23:7454-9.
10. Teshima T; Japanese PCS Working Group. Patterns of care study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:497-506.
11. Mitsumori M, Hiraoka M, Negoro Y, Yamauchi C, Shikama N, Sasaki S, et al. The patterns of care study for breast-conserving therapy in Japan: analysis of process survey from 1995 to 1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1048-54.
12. Schmitz MJ, Nahhas WA, Clark MA, Brown M. Stage IB carcinoma of the cervix: are all staging tests and procedures necessary? *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:199-204.
13. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86:43-50.
14. Hawnaur JM, Johnson RJ, Buckley CH, Tindall V, Isherwood I. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol* 1994;49:443-52.
15. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190: 807-11.
16. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41-5.



***Oncologic Emergency manual***

*Kyoto University Hospital  
Outpatient Oncology Unit*

京都大学医学部附属病院 外来化学療法部

2007年10月版

## 巻 頭 言

2003年10月に創設以来、外来化学療法部で診る患者数は増加の一途をたどり、現在当院におけるがん化学療法の約80%を担っている。(2007年8月末現在、延べ患者数42,483人、抗がん剤総投与回数27,457回)。日常診療において脳転移、上大脈症候群などの原疾患の進展による狭義のOncologic Emergencyはもとより、極めて安全域の狭い抗がん剤を使用することによって生じる種々の有害事象に対しても、迅速かつ適確に対応することが望まれている。

このような中で、昨年当部がThe Osler, Medical Handbook 2nd edition (Nilsson Jr. KRら編、Saunders, Elsevier社、PA, U.S.A.)のOncologic Emergenciesの項目の翻訳を担当したことを契機に、これを骨子としてより実践に役立つ当部独自のマニュアルを作成することとなった。同書においてOncologic Emergenciesとして挙げられている9項目に加え、日常遭遇する頻度の高い症候・疾患・副作用について更に23項目を追加し、編集委員で分担してCancer Medicineをはじめとする成書などを参考に草案を作成した。各項目において「診断のポイント」、特に外来化学療法部や救急外来で行うべき手順を示した「初期対応」、重症例に対する専門的治療や長期管理について示した「次のステップ」を基本構造とし、重症度の指標としてNational Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver. 3.0 (日本語訳JCOG/JSCO版, <http://www.jcog.jp/SHIRYOU/ctcae.htm>)の関連項目を付記した。これらを元に2007年1月9日から5月15日まで毎週外来化学療法部全員が参加するカンファレンスにおいて細部の討議を行い、各担当者が改訂版を作成した後、再度全員で承認した。

初版であるから種々の点において不備があることは否めないが、日常のがん診療において本書が多少なりとも有用な情報を提供し、日常診療に携わる医師、看護師、薬剤師の先生方のお役に立てば幸いである。

平成19年10月1日

## 編集主幹

西村 貴文 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)

## 編集委員 (50 音順に記載)

石黒 洋 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)  
金井 雅史 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)  
北野 俊行 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)  
佐々木陽彦 (外来化学療法部)  
西村 貴文 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)  
三沢あき子 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)  
松本 繁巳 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)  
安田 浩康 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)  
柳原 一広 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)  
吉川 清次 (外来化学療法部・知的財産経営学コース)

## 監修

福島 雅典 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)

## 薬剤部協力

小林 政彦、寺田 智祐、家永 嘉子、祝 千佳子、慈幸 麻理、田上 裕美、  
木下 里紗、神山ゆかり

## レイアウト・デザイン

米咲 直子

## 目 次

### I 症候編

1. 神経障害 .....	9
2. 意識障害 .....	12
3. せん妄 .....	14
4. 喀血 .....	16
5. 吐血・下血 .....	18
6. 下痢 .....	19
7. 閉塞性黄疸・肝炎 .....	20
8. 癌性疼痛 .....	22

### II 疾患編

1. 頭蓋内転移 .....	26
2. がん性髄膜炎 .....	28
3. 硬膜外脊髄圧迫 .....	29
4. 高カルシウム血症 .....	31
5. その他の電解質異常 .....	33
A. 低ナトリウム血症 .....	33
B. 高ナトリウム血症 .....	36
C. 低カリウム血症 .....	37
D. 高カリウム血症 .....	39
E. 低カリウム血症 .....	40
F. 低マグネシウム血症 .....	42
G. 低リン酸血症 .....	43
6. 上大静脈症候群 .....	45
7. 出血性膀胱炎 .....	48
8. 反回神経麻痺 .....	50
9. がん性心膜炎・心タンポナーデ .....	51
10. 心不全 .....	53
11. 間質性肺炎 .....	56
12. イレウス（腸閉塞） .....	58
13. 急性尿路閉塞・水腎症 .....	60
14. 急性腎不全 .....	62
15. 貧血 .....	64
16. 血栓性微小血管症 .....	66
17. 過粘稠症候群 .....	68
18. 腫瘍崩壊症候群 .....	70
19. 類洞閉塞症候群 <b>Veno-occlusive Disease VOD</b> .....	72

### III 副作用編

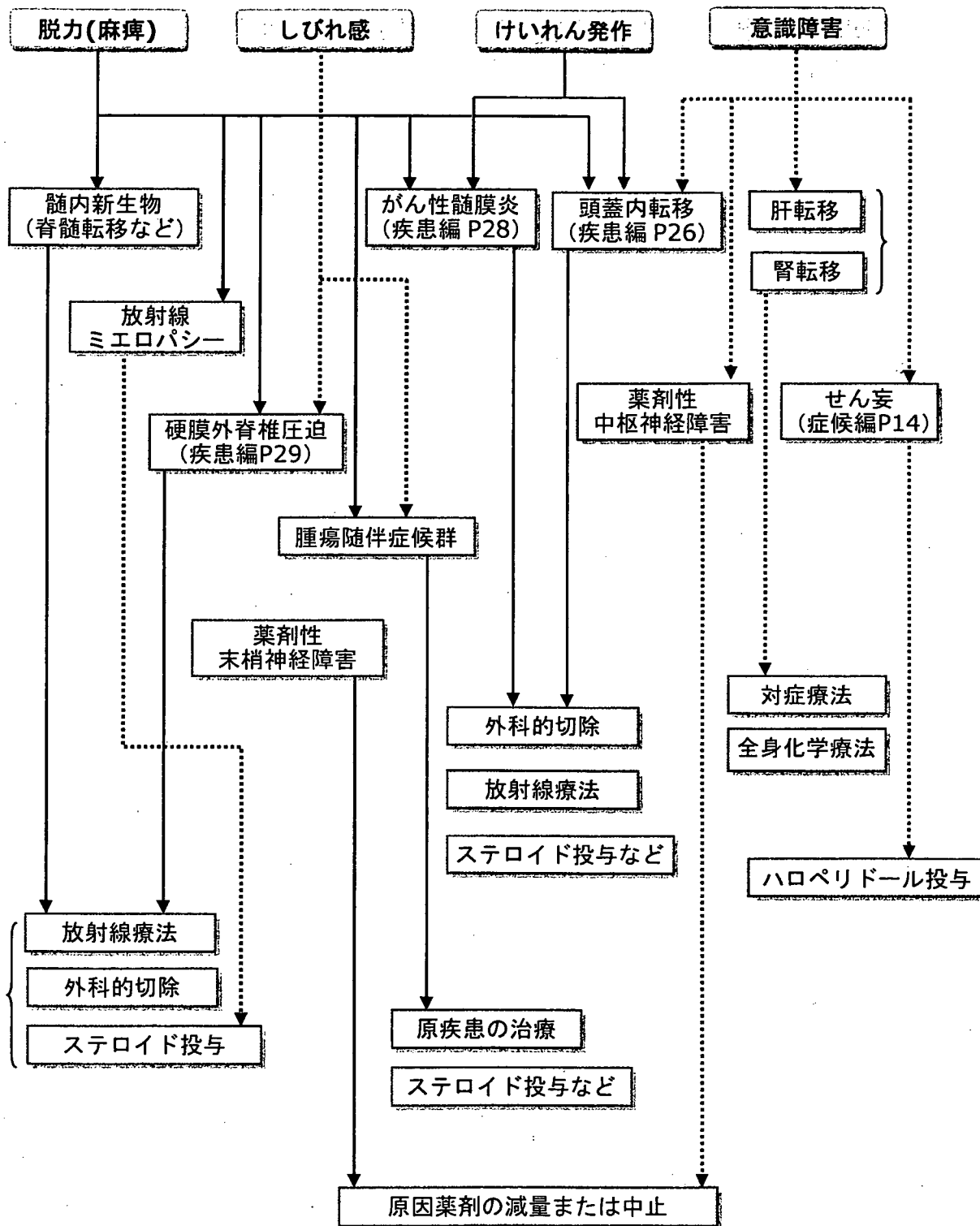
1. 発熱性好中球減少 .....	74
2. 悪心・嘔吐 .....	77
3. 薬剤に対するアナフィラキシー（様）反応 .....	79
4. 抗がん薬の皮膚漏出 .....	81
5. カテーテルトラブル .....	83



I 症 候 編

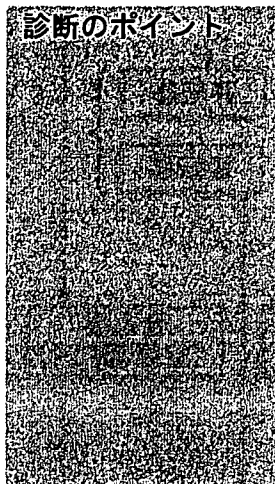
1. 神経障害 ①②

神経障害対策のフローチャート



CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
神経障害：運動性 Neuropathy: Motor	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり；歩行時にバランスの確保または補助を要する（例：杖または歩行器）	生命を脅かす；活動不能/動作不能（例：麻痺）
神経障害：感覚性 Neuropathy: sensory	症状がない：深部腱反射消失または知覚異常（疼きを含む）があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常（疼きを含む）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



- ・進行性麻痺
    - ① 脊椎転移による脊髄圧迫や②脊髄転移による横断麻痺の可能性を考え可及的早急に原因の把握と対応を行う(疾患編 3.硬膜外脊髄圧迫参照)。
  - ・精神症状、痙攣、運動失調、知覚障害などの神経症状
    - ① 抗がん薬による有害事象
    - ② 脳転移（疾患編 1.頭蓋内転移参照）
    - ③ 髄膜転移（疾患編 2.がん性髄膜炎参照）
    - ④ 肝・腎転移に伴う脳症
    - ⑤ 腫瘍随伴症候群
    - ⑥ 精神不安からくる精神症状
- を考える必要がある。



- ・問診と神経学的所見を考慮し、責任病変の所在を検討する。
- ・責任薬剤の投与量減量もしくは中止



- ・CT 検査、MRI 検査、脳波、髄液検査などの施行。
- 脊髄圧迫症状→ステロイド大量投与、椎弓切除などの減圧療法、放射線療法
- ・肝・腎障害など臓器不全によるものが原因であれば、入院の上、補液や透析などの全身管理施行。

I. 運動性神経障害

担癌症例で急激に運動性神経障害を来たした場合、大脳皮質運動野への脳転移、脊髄転移や脊椎転移による脊髄横断症状を疑う必要がある。症状の経時的変化、麻痺の有無、深部腱反射亢進の有無、異常反射の有無、知覚神経障害の有無を神経学的に判断し、速やかに障害が疑われる部位の MRI 検査（造影脳 MRI 検査、脊髄 MRI 検査）を行う必要がある。MRI 検査を直ちに行えない場合は、適切な神経レベルの CT 検査を行い、病変の程度や範囲を明らかにする。急性圧迫症状の場合、麻痺が顕著になる前に治療を行えば多くの患者ではある程度の機能回復を期待できるが、一旦対麻痺や自律神経不全が起きてしまうと機能回復は困難である。転移性脊椎症、脊髄転移に対して、ステロイドパルス療法、放射線療法、脊椎固定術や椎弓切除術による減圧処置（3 ヶ月以

上の予後が期待される場合のみ）が必要になることがある。放射線治療の既往があり、照射野に脊髄がある場合、放射線ミエロパシーの可能性はある。初期の遅発性ミエロパシーは放射線照射から 2-4 ヶ月後に起こるが、レルミット徴候（頸部屈曲時に電気ショック陽の感覚が背部から下肢に放散する）を特徴とするが、自然軽快することが多い。晩期の遅発性放射線ミエロパシーは放射線照射後数ヶ月から数年後に発症するが、進行性筋力低下と感覚低下を特徴とする。しばしば、ブラウン・セカール型（一側の筋力低下と固有覚低下、対側の痛覚と温覚の低下）である。

## II. 感覚性神経障害

パクリタキセル(TXL: タキソール<sup>®</sup>)は、毒性の機序は不明であるが、1回投与量および投与総量に依存しており、投与開始後3~5日後に、四肢末梢のしびれに始まる感覚性神経症状のことが多く、知覚性運動障害にいたることもある。

硫酸ビンクリスチン(VCR: オンコピン<sup>®</sup>)の末梢神経障害・自律神経障害は用量規制因子であるが、単回投与でも2~3週後に振動覚の低下にはじまり、指先のしびれを自覚し、アキレス腱反射の消失となることもある。

オキサリプラチン(I-OHP: エルプラット<sup>®</sup>)使用症例では、手、足、口唇周囲の感覚異常または知覚不全(末梢神経症状)が、投与直後からほぼ全例で認められる。また、咽頭喉頭の異常感覚の発現が認められることがある。これらの末梢神経症状は、特に低温や冷たいものへの暴露により誘発もしくは悪化することが多い。外国からの報告によると、累積投与量850mg/m<sup>2</sup>で10%、1,020mg/m<sup>2</sup>で20%に感覚性機能障害が出現する。

シスプラチン(CDDP: ランダ<sup>®</sup>・シスプラチン「マルコ」<sup>®</sup>・動注用アイエーコール<sup>®</sup>)は、投与量依存性にニューロパチーを生じる。手足のしびれ、麻痺等の末梢神経障害の他に耳鳴(1.7%)や聴力低下(1.4%)を起こしうる。

## III. 腫瘍随伴症候群

癌による遠隔神経作用によるもので、直接的な腫瘍浸潤、感染症、神経組織の血管合併症は無く、神経系機能不全が発現する。腫瘍随伴症候群はがん患者の1%以下に発生し、その多くは肺癌、乳癌、卵巣癌である。神経系組織に対する自己抗体が一部の患者から発見されていることから、自己免疫機構が関与している可能性が示唆されている。

亜急性小脳変性

腫瘍随伴性感覚ニューロン障害

眼球クローヌス

亜急性運動性ニューロン障害

亜急性壊死性ミエロパチー  
イートンランバート症候群  
等がある

## IV. 薬剤性中枢神経障害

### 1. 薬剤性精神神経障害

中枢性神経症状としては、睡眠障害、気分変調、見当識障害、痴呆、せん妄などの意識レベル変化といった精神症状と、痙攣、麻痺、運動失調、知覚障害といった神経症状が挙げられる。

不定愁訴として、めまい、頭痛、倦怠感も多い。

イホスファミド(IFM: イホマイド<sup>®</sup>)は、代謝性脳症を来し、霧視、痙攣、無言症、意識障害を呈することがある。

投与中止2~3日で回復することが多い。制吐剤の過剰投与、飲酒、バルビツレート<sup>®</sup>の過剰投与を避けることが予防となる。<sup>③④</sup>

シタラビン(Ara-C: キロサイド<sup>®</sup>・キロサイドN<sup>®</sup>)は、髄注直後の毒性または希釈液的作用により、ミエロパチーや頭部照射併用の際に白質脳症を起こすことがある。大量投与(4.5g/m<sup>2</sup>を1時間かけて静脈内投与した後に、12時間おきに12回投与)により、不可逆的な中枢神経障害の出現の報告あり。

### 2. 聴覚・平衡感覚の有害事象

CDDPは、投与量の増加により聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量が80mg/m<sup>2</sup>以上で、総投与量では300mg/m<sup>2</sup>を超えるとその傾向は顕著となる。カルボプラチン(CBDCA: パラプラチン<sup>®</sup>・カルボメルク<sup>®</sup>)による聴器毒性は比較的軽いとされているが、年齢、総投与量、投与頻度に依存する。特に、アミノ配糖体系抗生剤等の聴器毒性を有する薬剤と併用する時には聴器毒性が増強されることがあるので注意が必要。

### 3. 味覚・嗅覚の有害事象

予想外に多くの薬剤が、味覚・嗅覚の有害事象を引き起こす。

(安田浩康)

## 【参考文献】

- ①真野和夫. 神経障害とその対策. 吉田清一. がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版. 先端医学社, 東京: 233-243, 2003年
- ②神経疾患. 福島雅典総監修. メルクマニュアル第17版日本語版. 万有製薬, 東京.(Accessed March 4, 2007, at <http://merckmanual.banyu.co.jp/cgi-bin/disptml.cgi?url=14/s177.html>)
- ③Prall CB, Green AA, Horowitz ME, et al. J Clin Oncol 1986;4:1253-1261.
- ④DiMaggio JR, Brown R, Baile WF, et al. Cancer 1994;73:1509-1514.

2. 意識障害 ①

CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
傾眠/意識レベルの低下 Somnolence/depressed level of consciousness	-	傾眠または鎮静により機能低下をきたすが、日常生活には支障がない	感覚鈍麻または混迷; 覚醒困難; 日常生活に支障あり	昏睡

混迷・昏睡などの意識障害は、両側大脳半球、または脳幹のいずれかを侵す病変によって生じる。一側性の大脳病変（血管障害・腫瘍など）では、圧排効果によって対側大脳半球（midline shift、大脳鎌下ヘルニア）あるいは脳幹（テント切痕ヘルニア）に圧迫を及ぼすことがなければ、意識障害をきたすことはまれである。後頭蓋窩の占拠性病変は、脳幹圧迫によって意識障害を生じる。代謝性疾患は、両側大脳半球に広範な影響を及ぼすことによって意識障害を起こす。

表 2 : Japan Coma Scale (JCS) :

<b>I. 覚醒している</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>0 意識清明</li> <li>1 見当識は保たれているが意識清明ではない</li> <li>2 見当識障害がある</li> <li>3 自分の名前・生年月日が言えない</li> </ul>
<b>II. 刺激に応じて一時的に覚醒する</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>10 普通の呼びかけで開眼する</li> <li>20 大声で呼び掛けたり、強く揺るなどで開眼する</li> <li>30 痛み刺激を加えつつ、呼びかけを続けると辛うじて開眼する</li> </ul>
<b>III. 刺激しても覚醒しない</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>100 痛みに対して払いのけるなどの動作をする</li> <li>200 痛み刺激で手足を動かしたり、顔をしかめたりする</li> <li>300 痛み刺激に対し全く反応しない</li> </ul>

表 1 : 意識障害の鑑別診断 :

**A. がんと化学療法に関連の深い疾患**

脳転移  
 がん性髄膜炎  
 高カルシウム血症  
 薬物（代謝性脳障害、オピオイド）

**B. 一般的な疾患**

薬物や毒物  
 頭部外傷  
 全脳虚血  
 中枢神経感染症もしくは炎症  
 敗血症  
 低血糖  
 糖尿病性ケトアシドーシス  
 低酸素血症および高炭酸ガス血症  
 低ナトリウム血症  
 高ナトリウム血症  
 肝不全  
 腎不全  
 ビタミン B1 欠乏  
 高血圧性脳症  
 てんかん発作後状態  
 急性間歇性ポルフィリン症  
 SLE  
 錯乱性片頭痛  
 出血または動脈瘤  
 脳梗塞  
 静脈洞閉塞  
 膿瘍  
 水頭症

表 3 : 肝性脳症 :

Stage	精神状態	反射	脳波
I 度	軽度の混乱 見当識低下	正常 羽ばたき振戦なし	正常
II 度	中等度の混乱 嗜眠傾向	反射亢進 羽ばたき振戦	異常
III 度	著明な混乱 (混迷) 支離滅裂 刺激で開眼	反射亢進、クローヌス 羽ばたき振戦	異常
IV 度	昏睡 (初期には刺激に反応 するが、後には無反応)	反射消失 羽ばたき振戦なし	異常



- ・ バイタルサインのチェックおよびモニタリング
- ・ 静脈ライン確保とともに採血  
血糖 (簡易測定)、血算、生化学一般、アンモニア、凝固系  
(必要に応じ、動脈血ガス分析、血液細菌培養、血液型)
- ・ 頭部 CT (単純+造影) を緊急で依頼  
上記と並行して診療科に連絡

低血糖であれば、

直ちに 50%ブドウ糖 40ml (25-50ml) を静注し、  
ついで 5-10%ブドウ糖を点滴して血糖値を  
100mg/dl 以上に維持する。  
Wernicke 脳症の治療及び予防のため、ビタミン  
B1 (アリナミン F<sup>®</sup>) 100mg 静注を併用する。

脳浮腫が疑われる場合には、

- (1) 直ちにデキサメタゾン (デカドロン<sup>®</sup>) 10mg/  
生食 50ml 点滴、以後 6 時間毎に 4mg 静注。
- (2) d-マンニトール (マンニゲン<sup>®</sup>) 1-2g/kg を  
10-20 分かけて静注する。
- (3) 過換気 (PCO<sub>2</sub> 25-30mmHg) も有効とされる。

肝性脳症においては、

アミノレバン<sup>®</sup> 500ml を点滴する。  
肝性脳症の誘因として消化管出血に留意する。



- ・ 入院
- ・ 必要に応じ、腰椎穿刺、脳波検査
- ・ 疾患特異的治療

腰椎穿刺は、CT で占拠性病変や midline shift が  
認められる場合には行ってはならない。髄液検査で  
は、細胞数、蛋白、糖の測定、細胞診、グラム染色、  
抗酸菌染色、墨汁法、真菌および細菌培養、クリブ  
トコッカス抗原、単純ヘルペス PCR を検索する。

頭蓋内転移、がん性髄膜炎、高カルシウム血症につ  
いては各項参照。

がん性髄膜炎の診断に頭部 MRI が有用な場合があ  
る。

(西村貴文)

【参考文献】

- ① Yamada KA, et al. Neurologic Disorders. In: Green GB, et al., eds. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 31<sup>st</sup> ed.: Lippincott Williams & Wilkins, PA, U.S.A.: 531-7, 2004

### 3. せん妄 ①②

#### CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
錯乱 Confusion	一過性の錯乱、見当識障害、集中力の欠如	錯乱、見当識障害、短時間の集中力の欠如 機能障害はあるが、日常生活に支障なし	錯乱またはせん妄；日常生活に支障あり	自傷他害の危険あり；入院を要する

#### I. せん妄の定義

せん妄とは、意識混濁に錯覚・幻覚、精神運動興奮・不安などが加わった、意識障害の特殊な形。意識の清明度が著しく変化・動揺するのが特徴。

数時間から数日のうちに発症し、変動する。見当識障害、注意障害、覚醒度の障害、幻覚（主として幻視・幻聴）、妄想（被害妄想、追跡妄想など）、焦燥・興奮など。

#### II. せん妄の程度の評価

意識の清明度が著しく変化・動揺し、活発な感情の動きや運動不安があるのが特徴なので、一時点での程度の評価は難しい。むしろ、こうした病態をまとめて「せん妄」と把握できることが重要。

評価尺度の例：

Mini Mental State Examination (MMSE):  
一般的な認知機能スクリーニング

Memoraiy Delirium Assessment Scale (MDAS):

1 意識障害：周囲の状況が把握できているか

2 見当識障害：  
年月日や場所などが理解できているか

3 短期記憶障害：  
例示した3つの単語を5分後に覚えているか

4 順唱・逆唱の障害：数字の順唱・逆唱ができるか

5 注意の集中と転換の障害：  
注意力が傷害されていないか

6 思考障害：話しの筋がまとまっているか

7 妄想：妄想はないか

8 精神運動抑制・興奮：興奮や抑制はないか

9 睡眠覚醒リズムの障害：昼夜逆転はないか

#### III. せん妄の原因

薬剤やアルコールなど物質によるもの、感染症、脳外傷、脳血管障害、認知症など、様々の身体疾患・器質的脳疾患が原因となって出現する。心因性精神障害で出現することもある。

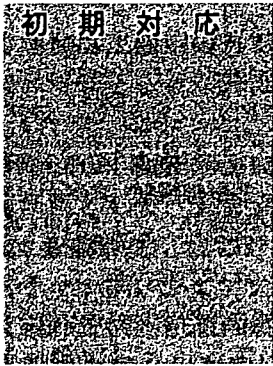
準備要因（脳機能低下をおこしやすい状態）  
高齢、脳血管障害の既往、認知症、前認知症状態

誘発要因

（せん妄の発症を促進・重篤化・遷延化させるもの）  
環境の変化、感覚遮断、身体拘束、睡眠・覚醒リズムの障害、不快（疼痛、呼吸困難感、便秘、尿閉）、心理的ストレス

直接原因

- ・薬物（オピオイド、ステロイド、抗コリン薬、向精神薬など）
- ・脱水、低酸素、感染症、血液学的異常（貧血、DICなど）、代謝性（肝心不全、高Ca血症、血糖異常など）
- ・手術侵襲、頭蓋内病変（脳腫瘍、脳血管障害、脳炎など）



- ・ 病歴の聴取
- ・ 静脈ライン確保とともに採血  
血糖（簡易測定）、血算、生化学一般、アンモニア、凝固系  
（必要に応じ、動脈血ガス分析、血液細菌培養、血液型）
- ・ 頭部 CT(単純+造影)を緊急で依頼
- ・ 不穏が強く鎮静が必要な場合は、  
ハロペリドール(セレネース®)1~2mg i.v. 必要に応じ 2~4 時  
間毎追加
- ・ 上記と並行して診療科および精神科に連絡

#### IV. さしあたり行っておくべき検査・治療

原因の特定が最も重要。その為に必要な検査を行う。  
せん妄に至る病歴の聴取。

血液学的検査、血液生化学、血中酸素飽和度、心電  
図、頭部 CT

原因が特定できれば、その治療を行うのが第一。

原因を特定できない場合や原因治療のみで不十分  
な場合には、対症療法として、抗精神病薬を投与(ハ  
ロペリドール(セレネース®)、リスペリドン(リスパ  
ダール®)など)。

(ハロペリドール(セレネース®)は筋注、静注も可  
能。リスペリドン(リスパダール®)は、経口服液投  
与も可能)

(せん妄の薬物療法では、抗精神病薬が第一選択。

アルコール離脱せん妄のみ例外で、ベンゾジアゼピ  
ン系薬剤を投与。)

治療初日には、抗精神病薬を少量頻回投与し、効果  
と必要量を判定する。

例：ハロペリドール(セレネース®)1~2mg を必要  
に応じて2~4時間ごとに経静脈投与。

計 2A.~3A.(10~15mg)投与しても症状改善がみ  
られなければ、鎮静力の強いクロルプロマジン(コ  
ントミン®)に変更。(リスペリドン(リスパダール  
®)、オランザピン(ジプレキサ®)、クエチアピン(セ  
ロクエル®)も有用)

抗精神病薬投与による副作用(アカシジア(静座不  
能症)など)に注意。

睡眠剤は、原則的に緊急避難的な使用に限ること。  
安易に投与しない。



- ・ 原則的に入院
- ・ 疾患特異的治療

#### V. 専門医レベルでの治療

原因治療。

上記と同様の、抗精神病薬を中心とする薬物投与と環境調整。

(和田 信)

#### 【参考文献】

- ①大熊輝雄 現代臨床精神医学 第9版増補
- ②日本サイコオンコロジー学会(JPOS)講習会テキスト



## 4. 咯血 ①

### CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
肺/上気道出血-選択: Hemorrhage, pulmonary/upper respiratory-Select: -肺/気管支-細分類不能 Bronchopulmonary NOS -気管支 Bronchus -肺 Lung (他)	軽度、治療を要さない	症状があり、内科的治療を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する;放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす;大がかりな(major)緊急処置を要する



- ・気道由来の出血のことを言う。咳嗽に伴うことが多い。
- ・鼻出血や消化管出血との鑑別のため問診が重要  
発症契機（咳嗽に伴うのか、嘔吐に伴うのか）  
性状（泡沫状か、線状か ・ 鮮血か、暗赤色か、血栓状か）  
量（鮮血が持続性に出るときは要注意）  
全身の出血傾向は？

がん患者での咯血は気道内の腫瘍病変による場合と出血傾向による場合がある。



- ・胸部レントゲン写真を依頼する。
- ・血液検査上、出血傾向の有無を確認する。
- ・抗凝固剤使用の有無を確認する
- ・多量の場合は18Gまたは20G留置針でルートを確保し専門医に委ねる。
- ・少量であれば止血剤の内服でコントロール可能である。

診断目的で選択すべき検査は、胸部レントゲン写真と血液検査である。

胸部異常陰影を認め、中枢気道に腫瘍性病変を認める場合は以前のものと同様に比較する。出血が肺野に広がっている場合は呼吸器科や呼吸器外科に診察を依頼する。

抗凝固剤等が使用されていないか、確認し、可能であれば減量または中止する。

(ワルファリンカリウム(ワーファリン®)に関してはリバースも考慮する)

ワルファリンカリウム(ワーファリン®)、アスピリン(バファリン81mg®)、イコサペント酸エチル(エパーデル S600®)、塩酸サルポグレラート(アンブラーグ®)、ジピリダモール(ペルサンチン-L®・ペルサンチン®・アンギナル®)、シロスタゾール(プレタール®)、塩酸チクロピジン(パナルジン®)、ベラプロストナトリウム(ドルナー®)など

止血剤はトラネキサム酸(トランサミン®)、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ®)等を使用する。



- ・多くは止血剤処方のみで経過観察可能
  - ・気管支鏡検査を考慮する
  - ・大量咯血の際は緊急入院し、気管内挿管して片肺換気を行なう必要もある。
- 肺動静脈や中枢性腫瘍からの出血の場合は一瞬で致死的になりうる。

多くの場合は止血剤のみで経過観察し、血圧を上げないようにすることが肝要である。

他の疾患による気道内出血を鑑別する必要がある。

鑑別疾患として、気管支拡張症、慢性気管支炎、肺塞栓、左室不全、僧帽弁狭窄、動静脈奇形、グッドパスチャー病、ウェゲナー肉芽腫症、医原性（経気管支鏡肺生検・抗凝固療法など）がある。気管支動脈系からの出血に関しては気管支動脈塞栓術や肋間動脈塞栓術が有効なことがある。

肺動静脈系からの出血は化学療法あるいは放射線療法、化学放射線療法により腫瘍縮小が認められた場合や、気管支鏡検査のあとで起きることがあり、一瞬のうちに大量喀血し致命的となることがある。

結核菌などの感染を疑い、喀痰の細菌検査も行なっておくべきである。

(柳原一広)

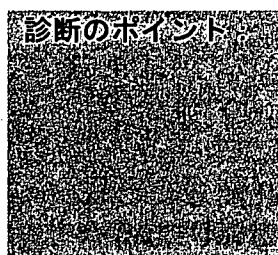
【参考文献】

- ①Respiratory Oncologic Emergencies. Massive Hemoptysis. In: Holland JF, et al. eds. Cancer Medicine 7th ed.: BC Decker, (Online at <http://cm7.bcdecker.com/view/bcd/1/6/40/151/1218>)
- ②メルクマニュアル 第18版 日本語版 p380-382

5. 吐血・下血 ①

CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
消化管出血-選択: Hemorrhage, GI -Select:	軽度、(鉄補充以外の)治療を要さない	症状があり、内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する;放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす;大がかりな(major)緊急処置を要する
-上部消化管-細分類不能 Upper GI NOS -静脈瘤(食道) Varices (esophageal) -食道 Esophagus -胃 Stomach -十二指腸 Duodenum	-下部消化管-細分類不能 Lower GI NOS -肛門 Anus -人工肛門 Stoma -直腸 Rectum -結腸 Colon (他)			



- ・ 消化器系のがん(食道、胃、大腸)で手術が行われていなければ原発巣からの出血を疑う。膵癌でも腫瘍が十二指腸に露出して吐下血の原因となることがある
- ・ 肝癌の患者では胃食道静脈瘤からの出血を疑う
- ・ 肝動注を行っている患者では抗がん剤が胃や十二指腸に漏れて潰瘍を形成することがある

一般臨床において吐血・下血の原因として最も多いのは消化性潰瘍である。

化学療法中の患者においては消化性潰瘍以外にも上記のような病態を考えなければならない  
鎮痛剤として NSAIDs の服用歴も確認 (NSAIDs 潰瘍)



- ・ ソルデム1号® 500mlにてルート確保
- ・ 血液検査、バイタルサインのチェック
- ・ 診療科に連絡

血液検査にて Hb の値を確認。吐下血直後であれば Hb の値がそれほど下がっていないこともあるので注意

消化管出血の場合 BUN/Cre 比が上昇する  
誤嚥のリスクがある時は左側臥位にする



- ・ 入院
- ・ 必要に応じて輸血
- ・ 消化器内科にコンサルト。緊急内視鏡にて出血源の確認。食道静脈瘤、胃十二指腸潰瘍からの出血であればほとんどの場合内視鏡的に止血可能であるが、腫瘍からの出血の場合内視鏡的止血は困難な場合が多い。

(金井雅史)

【参考文献】

①Stiegmann GV. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. Am Surg. 2006 72 :111-5.

6. 下痢 ①②

CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
下痢 Diarrhea	ベースラインと比べて4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；<24時間の静脈内輸液を要するベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加；日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加；便失禁；≥24時間の静脈内輸液を要する；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；日常生活に支障あり	生命を脅かす（例：循環動態の虚脱）



- ・ 化学療法に伴う下痢の頻度は高く、特にフッ化ピリミジン系や塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン<sup>®</sup>)を用いた化学療法では下痢が起こりやすい
- ・ 塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン<sup>®</sup>)による下痢は投与直後に起こるものと、数日してから起こる遅発性のものがある。
- ・ CTCAEでグレード2までの下痢であれば外来経過観察も可能である

下痢を来しやすい抗癌剤としては塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン<sup>®</sup>)、フッ化ピリミジン系・フルオロウラシル(5-FU<sup>®</sup>)、ティーエスワン<sup>®</sup>、カペシタピン(ゼローダ<sup>®</sup>)などが挙げられる。一般に代謝拮抗剤を含んだレジメンで起こりやすい

がん自体も下痢の原因となりうる（特に膀胱癌）

遅発性の下痢では好中球減少の時期と重なり、感染を起こしやすいので注意が必要



- ・ CTCAEでグレード3以上の下痢であればソルデム3A<sup>®</sup> 500mlでルート確保
- ・ 血液検査、電解質異常がないかチェック



- ・ CTCAEでグレード3以上の下痢の場合、診療科に連絡、入院加療を考慮
- ・ 感染を伴わないときは絶食、輸液と4～6時間毎に下痢が治まるまで塩酸ロペラミド(ロペミン<sup>®</sup>)投与
- ・ 感染の疑いがあるときは抗生剤（ニューキノロン）を投与

(金井雅史)

【参考文献】

①金井雅史・石黒洋・松本繁巳. 化学療法中の患者に見られる下痢・便秘. Medicina 43: (2057-59), 2006  
 ②がん症状緩和の実際-便秘, 下痢, 消化管閉塞. ASCO公式カリキュラム. ヘスコインターナショナル. No.5: 1-23, 2003