

3. 5-FU (フルオロウラシル) 系

わが国で AC/FEC や D/P のレジメが標準になるまでは、ドキシフルリジン (フルツロン[®]) や UFT (ユーエフティ[®] (テガフル・ウラシル配合剤)) などの 5-FU 系飲み薬が頻用されてきました。一定の効果があることが示されていますが、アントラサイクリン系やタキサン系の点滴抗がん剤に比べると、効果は不十分です。フルツロン[®] やユーエフティ[®] を改良した、カベシタピン (ゼローダ[®]: X) や TS-1 (ティーエスワン[®] (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)) が利用できるようになりました (図 5)。再発乳がんでの治療成績も良好で、今後アントラサイクリン系やタキサン系とならび、乳がん治療において重要な位置づけを担うものと期待されます。カベシタピンはタキサン系との相性もよいことから、治療効果を高める目的で、タキサン系薬剤との併用療法も注目されています。欧州では、DX 療法 (D : 75 mg/m² 3 週間おき + X : 1,650 mg/m² 14 日間) も一般的です。

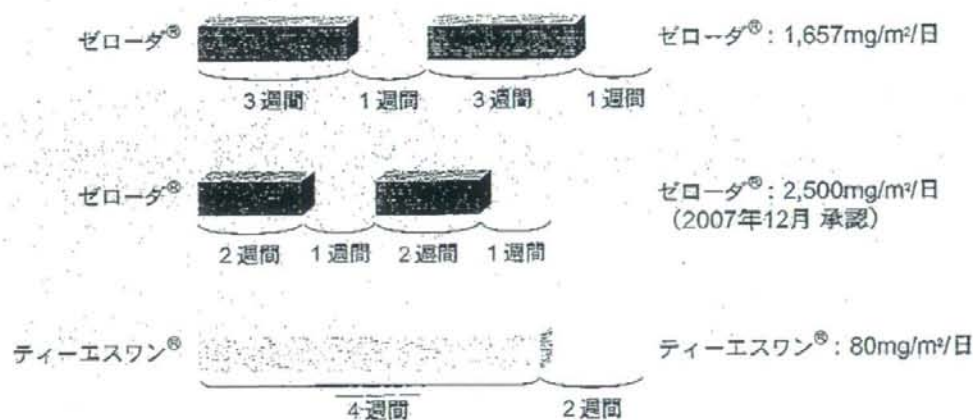


図 5 ゼローダ[®], ティーエスワン[®]の服薬方法

4. その他の抗がん剤

CMF 療法, ピノレルピン (ナベルピン[®]: N), イリノテカン (CPT-11; カンプト[®]) も乳がん保険適用を有し、一定の効果が見られる薬剤です。CMF 療法は、脱毛が少ない点が有用です。経口 UFT 剤との比較試験で、CMF 療法と UFT 療法がほぼ同じ治療成績であることが、わが国の大規模臨床試験から示されています。

ナベルピン®も脱毛の少ない薬で、特に HER2 陽性乳がんにおいて、ハーセプチン®との併用で高い有効性を示します。

カンプト®は単剤での効果よりも、ティーエスワン®やゼローダ®との併用療法による奏効率の向上を目指す工夫が行われています。代謝酵素の UGT1A1 領域の遺伝子多型により、下痢などの副作用の出現頻度が異なることもわかってきましたので、この観点からの個別化治療も期待されます。

5. 開発中の抗がん剤

今後期待できる化学療法剤として、ixabepilone、ゲムシタピン、nab-paclitaxel (abraxane)などが治験中もしくは治験計画中です。もちろん副作用をできる限り抑えながらも少しでも乳がんの治療成績を上げる目的で、今後も有効な抗がん剤が開発されていくでしょう。また、従来標準薬との併用療法という工夫で、相加相乗効果をめざすこともあります。

抗がん剤の副作用とその対策

副作用により治療継続が困難になると、その治療効果の低下は必至です。できる限り副作用を抑える工夫も、最近進んできました。あらかじめ、よく起こる副作用を知っておき、そのときの対応策もわかっていると、安心して治療の継続にのぞめます。また、突然それを経験するよりも、体と心の順応や対応はしやすいと予想されます。抗がん剤の種類により、出現しやすい副作用も異なります(表3)。

あらかじめ
よく起こる副作用に
ついて知っておくと
安心して治療に
のぞめます



表3 治療法別の注意すべき副作用

| 副作用 | AC/FEC | タキソール® | タキソテール® | ゼローダ® | ティーエスワン® | ナベルピン® | カンプト® | CMF | 対策など |
|---------------|--------|--------|---------|-------|----------|--------|-------|-----|-----------------------------|
| 脱毛 | ● | ● | ● | | | | △ | | かつら・帽子 |
| 悪心・嘔吐 | ● | | △ | △ | △ | | | ● | 5-HT ₃ 拮抗薬・ステロイド |
| 食欲不振 | ● | △ | △ | △ | △ | | △ | ● | ステロイド |
| 倦怠感 | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | |
| 白血球減少 (FN) | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | 抗生物質・G-CSF |
| 口内炎 | ○ | ○ | ○ | △ | △ | | | ○ | ムコスタ®? |
| 味覚障害 | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | Zn含有胃薬? |
| 下痢 | | | | △ | ○ | | ○ | | 整腸剤・下痢止め |
| 便秘 | ○ | ○ | ○ | | | | | △ | 緩下剤・水分摂取 |
| アレルギー | | ● | △ | | | | | | レスタミンコーワ |
| 皮膚・爪変化 | ○ | △ | ● | △ | △ | | | △ | frozen glove? |
| 手足虚脱症 | | | | ● | | | | | ビタミンB ₆ ・保湿 |
| 血管炎 | ● | | | | | ● | | | |
| 神経障害 | | ● | ○ | | | △ | | | |
| 筋肉・関節痛 | | △ | ○ | | | ○ | | | 鎮痛剤 |
| 浮腫 | | | ○ | | | | | | ステロイド・利尿剤 |
| 抑うつ・不眠 | △ | △ | △ | △ | △ | | | △ | 抗不安薬・睡眠薬 |
| 卵巣機能障害 | ● | ○ | ○ | | | | ? | ? | ● |
| 心毒性 | ● | | | | | | | | 異検投与量上限を守る |

●：必発もしくは注意すべき重要な副作用 ○：比較的にみられる △：ときにみられる

AC：アドリアマイシン＋シクロホスファミド

CMF：シクロホスファミド＋メトトレキサート＋フルオロウラシル

FEC：フルオロウラシル＋エピルピシン＋シクロホスファミド

FN：febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)

G-CSF：granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)

Zn：亜鉛

1. 脱毛

アントラサイクリン系・タキサン系抗がん剤では、必ず脱毛がおこります。残念ながら予防の特策はありません。1回目の投与の後、おおよそ2週目くらいから抜け始めますので、治療開始前にカツラや帽子などの工夫を準備しましょう。あらかじめ短めにカットしておくこともおすすめです。脱毛時の頭皮のケア（清潔）も大切です。

2. 悪心・嘔吐 (図6)

抗がん剤により、化学受容体引金領域（CTZ：chemoreceptor trigger zone）が影響を受け、嘔吐中枢（VC：vomiting center）へ刺激が伝達されることで嘔吐が誘発されます。消化管で分泌されるセロトニンもVCにはたらくことから、その受容体をブロックする5-HT₃拮抗薬（グラニセトロン〔カイトリル®〕やアザセトロン〔セロトーン®〕など）の予防的投与が行われます。同時に、デキサメタゾン（デカドロン®）などのステロイドを十分量、前投薬することで、従来よりも悪心嘔吐で苦しむ方はかなり減りました。

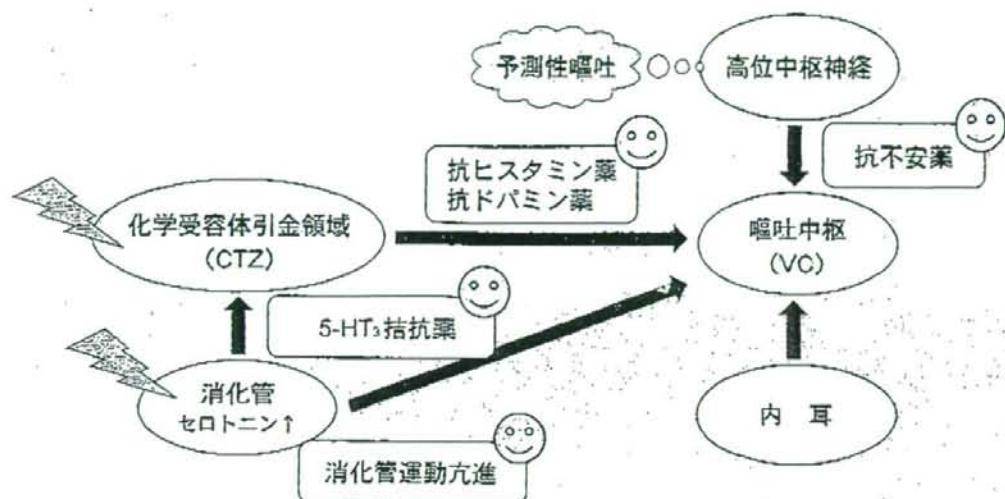


図6 悪心・嘔吐のメカニズム

嘔吐は24時間以内におこる急性期嘔吐，その後平均的に3～5日継続する遷延性嘔吐に分類されます。後者には便秘も関与しますので，抗がん剤投与後，水分摂取と便通コントロールも大切です。なかには、「抗がん剤」と思うだけで症状の出る予測性嘔吐もありますが，ロラゼパム（ワイパックス®）などの抗不安薬で対応します。

3. 白血球減少と発熱

抗がん剤のレジメにより，白血球の最も低い時期（nadir：ナディア）は異なりますが，AC/FEC やタキサン系レジメでは，おおよそ8～13日目にあたります。白血球減少はほぼ必発ですので，感染予防対策は大切です。まず口腔内の感染の有無，う歯（虫歯）のチェックをしましょう。抗がん剤治療中の，生活への制限は必要ないですが，手洗いやうがいを励行しましょう！

白血球減少があっても発熱がなければ自然に回復するので，最近抗がん剤のクールの中で採血をしてnadirを確認することはしなくなりました。nadirの時期に一致して，38℃以上の発熱があれば，シプロフロキサシン（シプロキサ®）600～1,200mgを分3で3日間に服用し，自然に解熱すれば，次コース開始まで経過観察をします（図7）。3日間抗生物質を内服しても熱が継続する場合，もしくは39～40℃の高熱が出た場合は，好中球を測定し，G-CSF（granulocyte-colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子）の使用を考慮します。原因菌がはっきりしないことが多いので，このような発熱性好中球減少症（FN：febrile neutropenia）には，セフェピム（マキシピーム®）などの点滴抗生物質が推奨されま



図7 発熱性好中球減少症(FN)対策例

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
WBC : white blood cell (白血球)

4. 口内炎

nadirの時期に一致して、口内炎や粘膜炎症状がみられます。外用剤による症状緩和とともに、口腔内を清潔に保つケアも重要です。ポピドンヨード(イソジン®)含嗽は粘膜障害作用があるために、有症状時は避けます。口腔粘膜は「消化管粘膜の鏡」ともいわれ、粘膜保護作用のある胃薬(レバミピド[ムコスタ®])が、治療および予防に役立つという報告もあります。

5. 倦怠感

抗がん剤治療中に、比較的多くみられる症状です。治療後数日間の倦怠感予防には、悪心・嘔吐予防対策で使用するステロイドも役立ちます。原因はさまざま考えられます。

抗がん剤治療が長期に続くとき、ときに貧血が進むことがあります。貧血によっても倦怠感が起こり、今注目されている副作用です。赤血球を増やすエリスロポエチンなどの開発が進行中です。



倦怠感
抗がん剤治療中に
よくみられる副作用です

6. 下痢・便秘

乳がん抗がん剤治療では、便秘の方が比較的多くみられます。抗がん剤そのものによる影響のこともありますし、制吐剤の5-HT₂拮抗薬の副作用もありえます。多めの水分摂取と緩下剤などの、早めの対策がおすすめです。便秘の遷延は、悪心や倦怠感の長期化にもつながります。

下痢を起こしやすい薬剤もあります。カンプト[®]については、その代謝酵素の遺伝子多型に応じて、下痢症状の起こしやすさが予測できるようになりました。ゼローダ[®]やティーエスワン[®]も、ときに重篤な下痢が起こることがあります。下痢は脱水だけでなく2次感染の原因にもなるため、出現時には抗がん剤の中止と治療が大切です。

7. アレルギー（過敏症）

タキソール[®]投与時には、アナフィラキシー反応が起こりうるので、前投薬として、ジフェンヒドラミン（レスタミンコーフ）錠 50 mg の内服を行い、ステロイドを点滴のうえ、抗がん剤治療を行う工夫が必須です。特に初回点滴時、さらに開始後 10 分以内に起こることが多いので、その期間の観察は非常に重要です。

8. 皮膚変化・手足症候群

手足の皮膚の色素沈着や湿疹様変化、皮膚剥離、爪の変化（変形・色の変化・欠損など）など、特に女性にとって美容上重要な副作用と思われる。タキソール[®]使用時の爪の変化は比較的多くみられますが、点滴中に frozen glove で両手を冷却することで、変化は軽微に抑えることができそうです。

ゼローダ[®]では、手足の皮膚の変化（発赤・硬化・ひび割れ・皮膚剥離・疼痛など）が高頻度でおこり、手足症候群（hand-foot-syndrome：HFS）とよびます。ビタミン B₆ の予防投与が工夫されています。日常で保湿剤などのクリームを励行し、乾燥を避けることもポイントです。HFS の症状程度に応じた薬の服用方法の工夫（休業や減量など）にも一定に基準がありますので、それにしたがって治療します。

9. 血管炎

末梢血管から抗がん剤を点滴する際、血管外漏出がなくとも、点滴部位から中枢側に向かって、血管の炎症が起きることがあります。血管が硬くなり、ときには肘関節の動きが制限されたり、タオルをしぼることがむずかしいなど、日常生活に支障がでます。FEC 療法のエピルピシんで、pH の低いエピルピシン（ファルモルピシン[®] RTU）を使用時、少量のデカドロン[®]を混和することで、pH を中性側に調整し、血管炎の予防に工夫をしています。点滴時は温電法で血流をよくし、点滴速度も速めに実施することがポイントです。発症時は、早めに中心静脈ルート（鎖骨下静脈へのポート留置）を考慮しましょう。

ナベルピン[®]も血管炎を起こしやすい薬剤です。点滴ルートの確保部位として、手関節部や膝関節部は、血管外漏出のリスクの面からも避けたい部位です。

10. 神経障害

しびれや痛みなどの感覚性神経障害、脱力や筋力低下などの運動性神経障害がありますが、タキソール[®]、タキソテール[®]に多くみられます。振動覚低下や腱反射の低下も起こりえます。現在のところ、よい特効薬や予防薬がなさそうです。

11. 関節痛・筋肉痛

タキサン系抗がん剤で、特に初回中心に起こります。ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン[®])などの鎮痛剤で対応します。

12. むくみ(浮腫)

タキソテール[®]の投与累積量が増えるに従い、発現頻度も増えます。下肢、顔面、手術を受けた側の上肢に出やすい傾向があります。ステロイドを抗がん剤投与前および投与後に使用することで、予防と症状軽減を目指します。適度な運動、マッサージも有効な予防策で、必要に応じて利尿剤で対応します。

13. 抑うつなどの精神症状・不眠

抗がん剤治療中には、その副作用のつらさと病気に対する不安、抗がん剤の直接作用などさまざまな要因で、抑うつ状態や不安、イライラなどの精神症状を起こします。早めの対策がポイントですので、積極的に心療内科などの専門医のアドバイスを求めることも大切です。

14. 肝機能障害・腎機能障害

抗がん剤治療中は定期的に採血を行い、肝機能や腎機能のチェックを行います。頻度は多くありませんが、肝障害により、休薬やレジメの変更を余儀なくされることがあります。倦怠感、浮腫などの症状がみられることもあります。

15. 卵巣機能障害

エンドキサン[®]を中心としたレジメ、特に CMF、AC、FEC などで卵巣機能障害が起こります。化学療法により誘発される無月経を CIA (chemotherapy induced amenorrhea) といいます。ホルモン感受性乳がんでは、無月経は治療効果(再発抑制効果)の面からは望ましい環境ですが、ご自身の体の面からみると、妊娠出産は無理ですし、早期の閉経は骨や心血管系の健康に大きな影響を及ぼす可能性があります。年齢により月経回復の頻度は異なります。臨床試験のレベルですが、化学療法中の卵巣機能保護の工夫(LH-RH アナログの併用)が試されています。

16. 晩期毒性

アントラサイクリン系による心筋障害は、年齢や心疾患の有無により、安全なアントラサイクリン投与量の上限が設定されています。安全なエピルピシンの累積投与量は、40歳代で約800 mg/m²、60歳代で約670 mg/m²ともいわれます。心不全などの症状には注意を要します。

晩期毒性として他には、肺繊維症、2次発がん(白血病など)などの合併症があげられます。頻度はまれなので、これらの晩期毒性を理由に、再発予防の抗がん剤治療を避けるべきではないのですが、その可能性を知っておくことは必要と思われま

安心して抗がん剤治療を受けましょう

抗がん剤は全身病といわれる乳がんの再発を抑え、また再発後でもその勢いをとめるうえで非常に有効な治療手段の一つです。可能性のある副作用をたくさん列挙しましたが、これらすべてが、みなさんにでるとは限りません。万が一、副作用がでて、その対応策は近年進歩してきました。また程度に応じて、抗がん剤の投与量の減量や治療期間の工夫なども行います。まずは、こわがらずに有効な抗がん剤治療に挑戦してみましょう。



抗がん剤治療中は、主治医だけでなく、がん化学療法に精通した専任看護師や薬剤師も一緒に、チーム医療の体制でみなさんを応援します。外来化学療法室もリクライニングベッドなど快適に治療を受けることができるように、さまざまなアメニティを工夫するようになってきました。そこでは患者さん同士でも、さまざまな工夫など情報交換が行われます。主役はあなたです。安心して抗がん剤治療の扉を開いてみてください。

(増田 慎三)