

の予防と管理に関し、わが国のガイドライン¹³⁾と ACCP³⁾, American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷⁾のガイドラインなどを参照して述べる。

■ 静脈血栓塞栓症の予防

静脈血栓塞栓症の予防を行うためには、対象となる患者群をリスク別に分類し、各群のリスクに応じた予防法を選択する。現行のガイドラインでは、血栓症のリスクは患者の特性と行われる医学的処置ごとに報告されている静脈血栓塞栓症の頻度に応じて低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクに分類されている。

一般外科手術患者を例にとると、ACCP ガイドラインではがんが血栓症の危険因子の1つであるため、がん患者では小手術も中リスクに分類される。大手術を受けるがん患者は、がん以外に危険因子がなければ高リスク、40歳以上または血栓症の既往などほかの危険因子があれば最高リスクとなる。

わが国の予防ガイドラインでは、悪性疾患やがん化学療法は中等度に高い付加的危険因子とされている。一般外科手術患者では、40歳以上のがんの大手術を受ける患者はACCPのものより1レベル低い高リスク患者とされ、間欠的空気圧迫法または低用量未分画 heparin による予防が推奨されている。40歳以上あるいは危険因子のある大手術、60歳以上あるいは危険因子のある非大手術は中リスクとされており、弾性ストッキングまたは間欠的空気圧迫法の使用がすすめられている。静脈血栓塞栓症の既往または血栓性素因のある症例の大手術は最高リスクとされ、低用量未分画 heparin と機械的予防法の併用（あるいは用量調節未分画 heparin または用量調節 warfarin）が推奨されている。また、内科的疾患で入院臥床を要する患者に関しては、進行がんが中等度に強い基本リスクとされている。リスク別の血栓症の発症頻度と、推奨されている予防法を総7表-20に示す。

がん患者の内科的入院の場合、ACCP ガイドラインでは、ベッド上安静を要する入院では予防を行うべきとされている。また、活動性の悪性疾患を持つ成人の入院に当たっては、出血などの禁忌がないかぎり抗凝固療法による静脈血栓症予防を考慮するべきとされている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは禁忌のないすべての入院がん患者は、血栓症予防を受けるべきとされている。

総7表-20. 予防しない場合の静脈血栓塞栓症 (VTE) の発症頻度 (%) とリスクレベル別に推奨される予防法

リスクレベル	ACCPガイドラインのリスク分類	日本のガイドラインのリスク分類	静脈血栓塞栓症の発症頻度 (%)				ACCPガイドラインで推奨される予防法	日本のガイドラインで推奨される予防法
			下腿 DVT	中枢型 DVT	症候性肺塞栓	致死性肺塞栓		
低リスク	40歳未満のほかに危険因子のない症例の小手術	60歳未満の非大手術。40歳未満の大手術	2	0.4	0.2	< 0.01	早期離床および積極的運動	早期離床および積極的運動
中リスク	危険因子のある小手術症例。40～60歳の危険因子のない症例の手術	60歳以上、あるいは危険因子がある非大手術。40歳以上、あるいは危険因子がある大手術	10～20	2～4	1～2	0.1～0.4	低用量未分画 heparin (12時間毎)。低分子量 heparin (1日 3,400単位以下)。弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法	弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	> 60歳の手術。危険因子 (VTEの既往、がん、血栓傾向をきたす分子異常)のある40～60歳の症例	40歳以上のがんの大手術	20～40	4～8	2～4	0.4～1	低用量未分画 heparin (8時間毎)。低分子量 heparin (1日 3,400単位以上)。間欠的空気圧迫法	間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画 heparin
最高リスク	複数の危険因子 (> 40歳、がん、VTEの既往)のある症例の手術	VTEの既往あるいは血栓性素因のある大手術	40～80	10～20	4～10	0.2～5	低分子量 heparin (1日 3,400単位以上)。弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法と未分画 heparin または低分子量 heparin の併用	間欠的空気圧迫法と低用量未分画 heparin の併用 弾性ストッキングと低用量未分画 heparin の併用 用量調節未分画 heparin 用量調節 warfarin

DVT: 深部静脈血栓症

日本ではがん患者の静脈血栓塞栓症に関する研究は少なく、ガイドラインもない。今後、わが国においても血栓症予防の必要性、有効性、安全性が大規模な疫学調査、無作為化比較試験などにより明らかにされなければならない。

ガイドラインなどで推奨される抗凝固薬予防投与量を総7表-21にまとめた。抗凝固療法が禁忌と考えられる患者に対しては、間欠的空気圧迫装置や弾性ストッキングなどの機械的予防法の使用がすすめられている。

脳腫瘍手術は血栓症発症のリスクが特に高いことが知られているが、中枢神経系への出血のリスクのため、術中には機械的予防法を行い、術後18～24時間後から抗凝固薬による予防を開始することがすすめられている¹⁹⁾。

外来化学療法中の患者では予防の有効性は証明されておらず、予防を行うことはすすめられていない。また、中心静脈カテーテル関連血栓症の有効な予防法は確立されておらず、現時点では中心静脈カテーテル長期留置患者においても、予防を行うことは推奨されていない (p.75 参照)。

■ 静脈血栓塞栓症の治療(総7表-22)

深部静脈血栓症、肺塞栓症と診断された急性期症例では、抗凝固療法が禁忌とならない限りただちに抗凝固療法が開始されるべきである。治療量の未分画 heparin または低分子量 heparin を開始する。初期治療に引き続き慢性期治療として warfarin または低分子量 heparin を投与する。heparin にひき続いて warfarin を使用する場合には heparin 投与開始と同時に warfarin 内服を開始し、INR が2日連続して治療域 (2～3) となった時点で heparin を中止する。慢性期治療は深部静脈血栓症では3～6カ月、肺塞栓症では6～12カ月継続する。静脈血栓塞栓症再発患者、複数の危険因子を持つ患者、がん患者では静脈血栓塞栓症の再発リスクが高く、ガイドラインでは抗凝固療法を可能な限り継続することを考慮すべきとされている。また、がん患者で warfarin と低分子量 heparin を比較した慢性期療法の複数の比較試験にて、低分子量 heparin の優位性が証明されており、各ガイドラインは低分子量 heparin の使用を推奨している。低分子量 heparin は体内動態の個体差が少なく、一般的にモニタリングは不要とされている¹⁹⁾。APTT 値を延長させないため、腎機能低下患者での投与時などモニタリングが必要な場合は抗 Xa (活性化第 X 因子) 活性の測定が行われるが、至適レベルは十分確立されていない。また、プロタミンは低分子量 heparin の抗 Xa 活性を完全に中和することができず、ほかの有効な中和法も知られていない。

総7表-21. 静脈血栓塞栓症予防に用いられる抗凝固薬と投与量

抗凝固薬	ASCO ガイドライン	日本のガイドライン
未分画 heparin	8 時間毎に 5,000 単位皮下投与	8～12 時間毎に 5,000 単位皮下投与、または初期量として 3,500 単位を皮下投与し、8 時間毎に投与 4 時間後の APTT 値が目標値となるように投与量を調節
warfarin	推奨なし	INR 1.5～2.5
dalteparin (フラグ)	24 時間毎に 5,000 単位皮下投与	推奨なし

総7表-22. 静脈血栓塞栓症治療に用いられる抗凝固薬と投与量²⁾

抗凝固薬	投与量	備考
未分画 heparin	初期量 80 単位/kg 静脈内投与、以後 18 単位/時間、持続静脈内投与。(APTT をコントロール値の 1.5～2.5 倍となるよう投与量を調節する)	
warfarin	INR 2～3 (慢性期)	
dalteparin (フラグ)	急性期: 12 時間毎に 100 単位/kg、または 24 時間毎に 200 単位/kg 慢性期: 1 カ月間 24 時間毎に 200 単位/kg、その後 150 単位/kg	腎排泄のため腎不全患者では投与量の調節が必要
tenoxaparin (ソレキ)	急性期: 12 時間毎に 1 mg (100 単位) /kg、または 24 時間毎に 1.5 mg (150 単位) /kg	腎排泄のため腎不全患者では投与量の調節が必要

* : わが国で認可されている効能は、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止と、汎発性血管内血液凝固症 (DIC) のみである。また静脈内投与のみが認可されており、皮下注射用の製剤は発売されていない。

: わが国で認可されている効能は、整形外科手術 (股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術) 施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制のみである。

静脈血栓塞栓症急性期における血栓溶解療法の有効性、安全性は確立されておらず、適応は症例毎に慎重に評価する必要がある。血行動態の不安定な症例など高リスク肺塞栓症患者では血栓溶解療法も考慮されるべきとされている。

高リスク深部静脈血栓症患者を対象とした研究によれば、下大静脈フィルター留置により、day 12までの肺塞栓症発症は減少するが、1年後の深部静脈血栓症再発リスクはかえって高く、また留置することによる生存期間の改善はみられなかったと報告されている³⁰⁾。ガイドラインでは、抗凝固療法が禁忌である場合や有害事象のため使用できない場合、十分な抗凝固療法によっても肺塞栓症が再発する場合には下大静脈フィルター留置を考慮するとされており、初期治療としてはすすめられていない。

heparin 起因性血小板減少症患者など heparin 投与が禁忌となる症例は、argatroban などのトロンビン直接阻害薬や danaparoid の適応と考えられる。heparin 同様 warfarin の効果が治療域に達するまで warfarin と併用する。argatroban を使用するとプロトロンビン時間 (PT) 値が延長するため warfarin と併用する際は注意が必要である (後述の「heparin 起因性血小板減少症」の項を参照)。

中心静脈カテーテルに関連した血栓症患者では、カテーテルが必要ない場合と抗凝固療法が禁忌の場合はカテーテルを抜去することがすすめられている。カテーテルが必要な場合は抗凝固療法を開始する。抗凝固療法を開始したにもかかわらず、血栓症が改善しない場合にはカテーテルを抜去することがすすめられている。抗凝固療法中にカテーテルが不要となった場合は、カテーテルを抜去し、抜去後も1~3カ月間抗凝固療法を継続する (静脈血栓塞栓症予防、治療の詳細については、各ガイドラインを参照)。

■ warfarin の薬物相互作用

warfarin は血栓症の予防、治療に広く使用されているが、cytochrome P450 2C9 の遺伝子多型などによる体内動態の個体差が大きく、頻繁にモニタリングが必要である³¹⁾。また、効果がビタミンKの摂取量に大きく影響され、多くの薬剤との間に代謝酵素の誘導や阻害、蛋白結合などによる相互作用が知られている。オンコロジー領域でもさまざまな化学療法レジメンとの併用でPTが著明に延長することが報告されている²²⁻²⁴⁾。etoposide, paclitaxel; プラチナ製剤との併用では、warfarin の血漿蛋白への結合が阻害されることによりPTを延長する可能性が報告されている。warfarin と併用する薬剤に関しては、代謝酵素への影響以外に蛋白結合も十分に考慮し、慎重にPTをフォローするべきである。また、5-FU 持続静脈内投与を用いる化学療法では、1mg/日という低用量でも約1/3の患者でINRが1.5以上に延長し、95人中7人でINRが5を超えたと報告されている²²⁾。特にFOLFOX レジメンでは21人中12人にINRの上昇がみられた。5-FU 持続静脈内投与を用いる化学療法は、近年わが国でも頻用されており注意が必要である。

■ heparin 起因性血小板減少症

① 概念

heparin 起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia (/thrombosis) : HIT, HIT/T などと略される) は血小板減少と血栓傾向を主徴とする heparin 投与に伴う有害事象である²⁵⁻²⁹⁾。heparin 投与により heparin/血小板第4因子 (PF4) 複合体に対する IgG 抗体 (HIT 抗体) が産生され、血小板上の FCγIIa レセプターへの結合を介して血小板が活性化される。最終的に全身で凝固系が活性化され動静脈の血栓症を引き起こす。未分画 heparin を1週間以上投与された内科患者の0.5~1%、ある種の外科手術後の患者では2~3%に発症するとされている。わが国での実態は明らかではないが、急性冠動脈症候群症例におけるプロスペクティブ研究では1.6%にHITの発症をみたと報告されており³⁰⁾、わが国でもまれではないと考えられる。今後 heparin の予防投与などが一般化すれば、症例が急速に増加することも予想される。女性に多くみられ、未分画 heparin 投与例は低分子量 heparin 投与例よりリスクが高く、手術患者は内科患者よりリスクが高いとされている³¹⁾。典型的には heparin 投与開始5~10日後に軽度~中等度の血小板減少とともに発症する動静脈の血栓症であるが (通常発症型)、投与24時間以内に発症するもの (急速発症型) や、投与中止後に遅れて発症するもの (遅延発症型)、血小板減少を伴わない血栓症として発症するもの、血小板減少のみで血栓症は未発症の場合などその臨床像は多彩である^{32,33)}。heparin 投与は

さまざまな臨床的適応で行われており、敗血症、肺塞栓症など、その多くが血小板減少を合併しうるため、鑑別が困難な場合も多い。また、heparin 開始後早期に非免疫学的機序により一過性の軽度の血小板減少がみられることがある（I型 HIT と呼ばれることもある。これに対して、HIT 抗体による免疫的機序によるものは II 型 HIT と呼ばれることもある）。

HIT の診断は臨床像と HIT 抗体の証明によるが、HIT 抗体のすべてが病的ではなく、陽性例すべてに HIT を発症するわけではないので注意を要する。HIT 抗体検査前の臨床情報から HIT である可能性の高低を判断する目安としてのスコアリングも提唱されており、高い陰性適中率（negative predictive value）が報告されている³¹⁾（総7表-23）。HIT 抗体の検査法には、血小板活性化検査（血小板セロトニン放出検査、heparin 惹起血小板凝集法など）と免疫法がある。免疫法は感度に優れ、血小板活性化検査は特異度がより高いとされている³²⁾。HIT 抗体の抗体価は heparin 投与中止後約 100 日で低下することが知られており、本症候群が疑われる症例では、早期に検体を採取することが重要とされている。血小板活性化検査は、限られた施設のみで可能であり、今後 HIT 抗体検査法が標準化されることが望まれる。

ACCP のガイドラインでは、heparin 投与中または 2 週間以内に投与を受けた患者で、投与開始後 4~14 日の間に、50% 以上の血小板減少がみられた場合や血栓症を発症した場合は、HIT を鑑別診断の 1 つとして検索を進めることがすすめられている。

総7表-23. 臨床的に HIT の可能性を予測するためのスコア³¹⁾

	2点	1点	0点
血小板減少	50%以上減少するが、20,000/ μ l 未満にはならない	30~50%の減少または最低値が 10,000~19,000/ μ l	30%未満の減少または最低値が 10,000/ μ l 未満
血小板減少のタイミング	heparin 開始後 5~10 日後に明らかに発症、または 30 日以内に heparin 投与歴がある場合の投与開始 1 日以内の血小板減少	heparin 開始後 5~10 日後に発症したと思われるが明らかではない、または投与開始 10 日以後の発症、または 30~100 日以内に heparin 投与歴がある場合の投与開始 1 日以内の血小板減少	近い過去に heparin 投与歴がないにもかかわらず投与開始 4 日以内に血小板低下
血栓症その他の病発症	証明された新たな血栓症、または heparin 投与部位の皮膚壊死、または未分画 heparin 静脈内投与時の急性全身性反応	進行性または再発性血栓症、または非壊死性の皮膚反応、または血栓症の疑い	なし
血小板減少のほがの原因	明らかなものはない	可能性あり	確実にあり

スコア合計：HIT の可能性

0~3 点：低、4、5 点：中、6~8 点：高

② 治療

本症候群の診断が遅れると重篤な血栓症を高頻度で合併するため、本症候群と診断された場合や強く疑われる場合には、heparin を直ちに中止し、トロンビン直接阻害薬や danaparoid などによる抗凝固療法に切り替えねばならない^{35,36)}。わが国では HIT に対する適応を有する薬剤はない（欧米で治療に使われている薬剤、投与量については総7表-24 を参照）。これまでにトロンビン直接阻害薬や danaparoid を比較した大規模無作為化試験はなく、標準治療は確立されていない。HIT 抗体に対して未分画 heparin と低分子量 heparin は体内で高率に交差反応することが知られており、未分画 heparin 使用中に HIT を発症した症例に低分子量 heparin を使用することはできない。danaparoid も試験管内では 10~50% 前後の交差反応が報告されており^{37,38)}、わが国の添付文書では HIT 抗体と交差反応のある患者での使用は禁忌とされている。しかし体内での交差反応はごくまれとされており、欧州などを中心に本症候群の治療に danaparoid は広く使用されている³⁹⁾。heparin 投与中に血栓症を伴わない血小板減少として本症候群を発症した場合、heparin 中止のみで経過をみると、約 50% の症例に血栓症の発症をみるとされており、抗凝固療法を行うことがすすめられている。また、発症後 6 週間以上血栓症のリスクが持続するとされており、抗凝固療法を 2~3 カ月以上継続することがすすめられている。ただし、早期に warfarin を開始すると、かえって凝固亢進状態を助長し静脈性の四肢壊疽などのリスクを増す可能性が指摘されており、血小板数が十分に回復するまで warfarin は開始してはならないとされている。warfarin による慢性期治療に移行する際には、argatroban などのトロンビン直接阻害薬は、PT 値を延長させることに留意する必要がある。米国では 2 μ g/kg/分以

総表-24. heparin 起因性血小板減少症の治療薬と投与量

薬剤	投与量		
argatroban (アガトロバン)	初期量	2μg/kg/分, 持続静脈内投与	
	維持量	APTT をコントロール値の 1.5~3.5 倍に保つように増減する	
lepirudin (レピルジン)	初期量	0.4 mg/kg 静脈内投与し, 0.15 mg/kg/時間, 持続静脈内投与	
	維持量	APTT をコントロール値の 1.5~2.5 倍に保つように増減する	
bivalirudin (ビヴァリルジン)	初期量 (ボラス)	< 60 kg	1,500 単位静脈内投与
		60~75 kg	2,250 単位静脈内投与
		75~90 kg	3,000 単位静脈内投与
		> 90kg	3,750 単位静脈内投与
	(ボラス後 持続投与)	はじめの 4 時間は 400 単位/時間, 次の 4 時間は 300 単位/時間, その後は 150~200 単位/時間で持続静脈内投与	
維持量	抗 Xa 活性を 0.5~0.8 U/ml に保つように増減する		

* : 米国の添付文書より, # : 文献 24) より

下の投与量で argatroban を使用している場合, warfarin 開始後 INR が 4 を超えた時点で argatroban を中止し, 中止 4~6 時間後に INR を再検し治療域にあることを確認するようすすめられている。lepirudin 投与時の同様の指針はない。

HIT 診療の 6 原則が提唱されており, 参考までに以下に示す³⁹⁾。

- ①すぐに行うべきこと (2つ) : 1) heparin 中止, 2) heparin 以外の抗凝固療法。
- ②行ってはならないこと (2つ) : 1) warfarin 投与 (血小板数の回復まで warfarin の使用を避ける), 2) 血小板輸血。
- ③検査 (2つ) : 1) HIT 抗体検査, 2) 血栓症の検索。

[北野俊行, 柳原一広]

[参考文献]

- ・ PDQ Cancer Information Summaries : Supportive Care (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare>) : 米国国立がん研究所 (NCI) が配信する世界最大かつ最新の包括的ながん情報。
- ・ 日本語版 PDQ (<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/supportivecare.jsp>) : 文部科学省からの委託により (財) 先端医療振興財団から配信。
- ・ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp)
- ・ Cancer Medicine7 (<http://cm7.bcdecker.com/index.php>)
- ・ Up-to-Date (<http://www.uptodate.com>)

1. がん治療における有害事象対策
 - 1 がん患者に発症しやすい感染症の予防と対策
 - 1) Kufe DW, et al : Cancer Medicine 7th Ed., BC Decker Inc. (<http://cm7.bcdecker.com/index.php>, Part IV, Cancer Management, Section39 Infection in The Cancer Patients)
 - 2) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™-v.2. 2007.
 - 3) Hughes WT, et al : 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis, 34 : 730-751, 2002.
 - 4) UpToDate, Fever in the Neutropenic adult patient with cancer. Accessed 27 Dec 2007.
 - 5) Mimoz O, et al : Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 131 : 834-837, 1999.
 - 6) Klastersky J, et al : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index : A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. J Clin Oncol, 18 : 3038-3051, 2000.
 - 7) Alison F, et al : A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients with Neutropenia during Cancer Chemotherapy. N Engl J Med, 341 : 305-311, 1999.
 - 8) Sanders JW, et al : Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients : a meta-analysis. J Infect Dis, 164 : 907-916, 1991.

- 9) 戸塚恭一監修：サンフォード感染症治療ガイド 2005. 第 35 版. ライフサイエンス出版, 2005.
- 10) Jaksic B, et al : Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 42 : 597-606, 2006.
- 11) Matzke GR, et al : Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degree of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 25 : 433-437, 1984.
- 12) Clark, et al : Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 23 : 4198-4214, 2005.
- 13) Hartmann LC, et al : Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Eng J Med*, 336 : 1776-1780, 1997.
- 14) General Recommendations on Immunization : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Vol.55, No.RR-15*, 2006.
- 15) Oxman NN, et al : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic Neuralgia in older adults. *N Engl J Med*, 352 : 2271-2284, 2005.
- 16) MERCK 社 ZOSTAVAX[®] Package Insert.
- 17) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理, *JSHCT monograph Vol.3*, 2000.
- 18) Bucaneve G, et al : Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*, 353 : 977-987, 2005.
- 19) Lamivudine for the Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Hepatitis B s-Antigen Seropositive Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22 : 927-934, 2004.
- 20) 坪内博仁 他：免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－, *肝臓* 50 巻 1 号, 38-42, 2009.
- 21) Smith TJ, et al : 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 24 : 3187-3205, 2006.
- 22) Myeloid Growth Factors, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[™]-v.1*. 2007.
- 2 抗がん剤による悪心・嘔吐の予防と対策
- 1) NCCN Antiemetics Panel Members : *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology -Antiemetics v1.2007*.
- 2) Kris MG, et al : American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology : Update 2006. *Journal of Clinical Oncology*, 24 : 2932-2947, 2006.
- 3) Physicain Data Query. National Cancer Institute. (Accessed October 19, 2007, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nausea/healthprofessional>)
- 4) The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) : Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis : result of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference, *Annals of Oncology*, 17 : 20-28, 2006.
- 5) Antiemetic therapy. In : Holland JF, et al. eds. *Cancer Medicine 7th ed.* : BC Decker, (Online at <http://cm7.bcdecker.com/index.php>)
- 6) 国立がんセンター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル 第 3 版, 313-321. 医学書院, 2003.
- 3 血管外漏出の予防と対策
- 1) Kunishige JH, et al : Dermatologic complications of cancer chemotherapy. In : *Cancer Medicine 7*. BC Decker Inc. Ontario, Canada, 2077-2084, 2006.
- 2) Clamon GH : Extravasation. In : *The chemotherapy source book*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 607-611, 1996.
- 3) 谷岡未樹：抗がん剤による血管外漏出の予防と対策. 石黒洋編, *臨床研修プラクティス*, 4 : 29, 2007.
- 4) Rudolph R : Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries : a review. *J Clin Oncol*, 5 : 1116-1126, 1987.
- 5) Scuderi N, et al : Antitumor agents : extravasation, management, and surgical treatment. *Ann Plast Surg*, 32 : 39-43, 1994.
- 6) Immediate complications of cytotoxic therapy. In : *Chemotherapy and Biotherapy : Guidelines and Recommendations for Practice*, Oncology Nursing Society, 2001 : Oncology Nursing Society, Pittsburgh, PA. p.59.
- 7) Guidelines on management of chemotherapy extravasation. American Society of Health-System Pharmacists. www.ashp.org/search/searchaction.cfm?cfid=23615076&CFToken=18448705 (Accessed March 10, 2005) .
- 8) Dorr RT, et al : Vinca alkaloid skin toxicity : antidote and drug disposition studies in the mouse. *J Natl Cancer Inst*, 74 : 113, 1985.
- 9) Kretzschmar A, et al : Extravasations of oxaliplatin. *J Clin Oncol*, 21 : 4068, 2003.

- 10) Albanell J, et al : Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol*, 27 : 347-361, 2000.
- 11) Langer SW et al : Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res*, 6 : 3680-3686, 2000.
- 12) Bertelli G, et al : Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids : clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol*, 120 : 505-506, 1994.
- 13) Lexicomp, Management of drug extravasations. In : *Lexicomp Drug Information Handbook for Oncology 2003*, 3rd ed, Inc, Arlington, VA. p.819.

4 静脈カテーテル・ポートの管理

- 1) Brincker H, et al : Fifty-five patient years' experience with a totally implanted system for intravenous chemotherapy. *Cancer*, 57 : 1124-1129, 1986.
- 2) Lokich JJ, et al : Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol*, 3 : 710-717, 1985.
- 3) Shetty PC, et al : Outcome of 350 implanted chest ports placed by interventional radiologists. *J Vasc Interv Radiol*, 8 : 991-995, 1997.
- 4) Simpson KR, et al : Interventional radiologic placement of chest wall ports : results and complications in 161 consecutive placements. *J Vasc Interv Radiol*, 8 : 189-195, 1997.
- 5) Schwalz RE, et al : Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients : a prospective analysis. *Cancer*, 79 : 1635-1640, 1997.
- 6) Hills JR, et al : Experience with 100 consecutive central venous access arm ports placed by interventional radiologists. *J Vasc Interv Radiol*, 8 : 983-989, 1997.
- 7) Lyon RD, et al : Long-term follow-up of upper extremity implanted venous access devices in oncology patients. *J Vasc Interv Radiol*, 10 : 463-471, 1999.
- 8) Bodner LJ, et al : Peripheral venous access ports : outcomes analysis in 109 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 23 : 187-193, 2000.
- 9) Biffi R, et al : Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation : results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol*, 15 : 296-300, 2004.
- 10) Marcy PY, et al : Is radiologic placement of an arm port mandatory in oncology patients? Analysis of a large bi-institutional experience. *Cancer*, 110 : 2331-2338, 2007.
- 11) Haire WD : Catheter-induced upper extremity thrombosis. In : *UpToDate* version 15.3, ([http : // www.utdol.com / utd / index.do](http://www.utdol.com/utd/index.do))
- 12) Venous thromboembolic disease V1.2007. NCCN clinical practice guidelines in oncology™. Available online at [http : // www.nccn.org /](http://www.nccn.org/), accessed on December 13, 2007.
- 13) Lyman GH, et al : American Society of Clinical Oncology guideline : recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 25 : 5490-5505, 2007.
- 14) Geerts WH, et al : Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126 : 338S-400S, 2004.
- 15) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : The seventh ACCP conference on antithrombotic therapy. *Chest*, 126 : 401S-428S, 2004.
- 16) Mandala M, et al : Venous thromboembolism and cancer : Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*, 59 : 194-204, 2006.
- 17) Spence LD, et al : Acute upper extremity deep venous thrombosis : Safety and effectiveness of superior vena cava filters. *Radiology*, 210 : 53-58, 1999.
- 18) Frascini G, et al : Local infusion of urokinase for thelysis of thrombosis associated with permanent central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*, 5 : 672-678, 1987.
- 19) バードスリムポート添付文書 : 医薬品医療機器総合機構ホームページより ([http : // www.info.pmda.go.jp / ysearch / html / menu_tenpu_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/ysearch/html/menu_tenpu_base.html))
- 20) Mermel LA, et al : Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*, 32 : 1249-1272, 2001.

2. がんの合併症の管理

1 がん疼痛の管理

- 1) Kufe DW, et al : *Cancer Medicine 7th Ed.*, BC Decker Inc. Chapter 67 Management of Cancer Pain
- 2) PDQ 日本語版
[http : // mext-cancerinfo.tri-kobe.org / database / pdq / summary / supportivecare.jsp](http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/supportivecare.jsp)
PDQ 英語版

<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/english.jsp>
Assessed 20 Oct 2007

- 3) UpToDate, Pharmacologic therapy of cancer pain, Assessed 12 Nov 2007.
- 4) UpToDate, Interventional approaches to the management of cancer pain, Assessed 12 Nov 2007.
- 5) Geoff Hanks, et al : 8.2.3. Opioid analgesic therapy. Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd ed., Oxford University Press, Inc., 2003.
- 6) Rosow CE, et al : Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 82 (1) : 48-53, 2007.

2 骨転移の治療とその有害事象対策

- 1) Theriault R : Medical treatment of bone metastases. 1st ed. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven : 1996.
- 2) Kenan S, Mechanick JI : Cancer Medicine 7th Ed., BC Decker Inc.
<http://cm7.bcdecker.com/index.php>, Part IV, Cancer Management, Section38 Skeletal Complications
- 3) Kachnic LA, Dibiase SJ : Radiation therapy for the management of painful bone metastasis. Uptodate, Assessed 12 Nov 2007.
- 4) Savarese D, Berenson J : Bisphosphonates in breast, prostate, and other cancers. Uptodate, Assessed 12 Nov 2007.
- 5) Kyle RA, Berenson JR : The use of bisphosphonate in patients with multiple myeloma. Uptodate, Assessed 12 Nov 2007.
- 6) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al : A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 94 (19) : 1458-1468, 2002.
- 7) Smith MR, D CE : Managing the side effect of androgen deprivation therapy. Uptodate, Assessed 12 Nov 2007.
- 8) Berenson JR, Kyle RA : Risks of bisphosphonate therapy in patients with malignancy. Uptodate, Assessed 12 Nov 2007.
- 9) ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死. 社団法人日本口腔外科学会 監修
(http://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone_bisphos.pdf, Assessed 1Aug 2008)

3 食欲不振と悪液質の管理

- 1) McMahan K, et al : Integrating proactive nutritional assessment in clinical practices to prevent complications and cost. Semin Oncol, 25 (2 Suppl 6) : 20-27; 1998.
- 2) Mirhosseini N, et al : Parenteral nutrition in advanced cancer : indications and clinical practice guidelines. J Palliat Med, 8 (5) : 914-918. Review, 2005.
- 3) Casarett D, et al : Appropriate use of artificial nutrition and hydration--fundamental principles and recommendations. N Engl J Med, 15 : 353 (24) : 2607-2612, 2005.
- 4) Nutrition in Cancer Care (PDQ[®]). www.cancer.gov, Accessed Sep 22, 2007.
- 5) Kufe DW, et al : Cancer Medicine 7th Ed., BC Decker Inc.
- 6) C DeVita VT, et al : Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th Ed., Lippincott Williams and Wilkins.
- 7) American College of Physicians : Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. Ann Intern Med, 1 : 110 (9) : 734-736, Review, 1989.
- 8) Bruera E, et al : Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients : a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep, 69 (7-8) : 751-754, 1985.
- 9) Loprinzi CL, et al : Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol, 17 (10) : 3299-3306, 1999.
- 10) Ferrando AA, et al : Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol. J Clin Endocrinol Metab 84 (10) : 3515-3521, 1999.
- 11) Maltoni M, et al : High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome : a systematic review of randomized clinical trials. Ann Oncol 12 : 289-300, 2001.
- 12) Chlebowski RT, et al : Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. Cancer, 1 : 58 (1) : 183-186, 1986.

4 疲労の管理

- 1) Mock V, et al : NCCN Practice Guidelines in Oncology : Cancer-related fatigue V4. 2007. Available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf.
- 2) International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). Available at www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/icd10des.htm (Accessed on March 10, 2005).
- 3) UpToDate (<http://www.uptodate.com>) : Cancer-related fatigue : Assessment and treatment. assessed Dec. 05, 2007
- 4) PDQ 日本語版, Assessed Dec. 05, 2007.
- 5) Bruera E, et al : Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J

Clin Oncol, 24 (13) : 2073-2078, 2006.

- 6) Fernandez F, et al : Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. An alternative to standard antidepressants. *Psychosomatics*, 28 (9) : 455-461, 1987.
- 7) Kaleita TA, et al : Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol*, 24 (18S), 1503, 2006.
- 8) Feighner JP, et al : Perspectives in Psychiatry. Volume 1. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors : The Clinical Use of Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline. New York, NY : John Wiley & Sons Ltd, 1991.
- 9) Dimeo FC, et al : Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer*, 85 (10) : 2273-2277, 1999.
- 10) Mock V, et al : Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract*, 9 (3) : 119-127, 2001 May-Jun.
- 11) Yoshioka H : Rehabilitation for the terminal cancer patient. *Am J Phys Med Rehabil*, 73 (3) : 199-206, 1994.
- 12) Gielissen MF, et al : Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy : a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 24 (30) : 4882-4887, 2006.

5 血栓症の予防と対策

- 1) Heit, JA, MD Silverstein, DN Mohr, TM Petterson, WM O'Fallon and LJ : Melton, 3rd, Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 160 (6) : 809-815, 2000.
- 2) Blom JW, CJ Doggen, S Osanto, and FR : Rosendaal, Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*, 293 (6) : 715-722, 2005.
- 3) Geerts WH, GF Pineo, JA Heit, D Bergqvist, MR Lassen, CW Colwell, and JG Ray : Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (3 Suppl) : 338S-400S, 2004.
- 4) Buller HR, G Agnelli, RD Hull, TM Hyers, MH Prins and GE Raskob : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (3 Suppl) : 401S-428S, 2004.
- 5) Mandala M, A Falanga, A Piccioli, P Prandoni EM Pogliani, R Labianca and S Barni : Venous thromboembolism and cancer : guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*, 59 (3) : 194-204, 2006.
- 6) Wagman LD, MF Baird, CL Bennett, PL Bockenstedt, SR Cataland, J Fanikos, PF Fogarty, SZ Goldhaber, TS Grover, W Haire, H Hassoun, M Jahanzeb, LL Leung, ML Linenberger, MM Millenson, TL Ortel, R Salem, JL Smith and MB Streiff : Venous thromboembolic disease, Clinical practice guidelines in oncology (Version 1. 2007), 2007.
- 7) Lyman GH, AA Khorana, A Falanga, D Clarke-Pearson, C Flowers, M Jahanzeb, A Kakkar, NM Kuderer, MN Levine, H Liebman, D Mendelson, G Raskob, MR : Somerfield, P. Thodiyil, D. Trent, and C.W. Francis, American Society of Clinical Oncology guideline : recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 25 (34) : 5490-5505, 2007.
- 8) Snow V, A Qaseem, P Barry, ER Hornbake, JE Rodnick, T Tobolic, B Ireland : J.B. Segal, E.B. Bass, K.B. Weiss, L. Green, and D.K. Owens, Management of venous thromboembolism : a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 146 (3) : 204-210, 2007.
- 9) Segal JB, MB Streiff, LV Hofmann, K Thornton and EB Bass : Management of venous thromboembolism : a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*, 146 (3) : 211-222, 2007.
- 10) Kyrle PA and S Eichinger : Deep vein thrombosis. *Lancet*, 365 (9465) : 1163-1174, 2005.
- 11) Francis CW : Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*, 356 (14) : 1438-1444, 2007.
- 12) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. 2004.
- 13) Sakuma M, Y Konno and K Shirato : Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. *Circ J*, 66 (12) : 1144-1149, 2002.
- 14) Sakon M, Y Maehara, H Yoshikawa and H Akaza : Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery : a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost*, 4 (3) : 581-586, 2006.
- 15) Sakon M, AK Kakkar, M Ikeda, M Sekimoto, S Nakamori, M Yano and M Monden : Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. *Surg Today*, 34 (10) : 805-810, 2004.
- 16) Sugimura K, M Sakuma and K Shirato : Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan : results from an overview of mailed questionnaires and matched case-control study. *Circ J*, 70 (5) : 542-547, 2006.
- 17) Nakamura M, M Sakuma, N Yamada, N Tanabe, N Nakanishi, Y Miyahara, T Kuriyama, T Kunieda, K Shirato, T Sugimoto and T Nakano : Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness : results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis*, 21 (2) : 131-135, 2006.
- 18) Gerber DE, SA Grossman and MB Streiff : Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic

-
- brain tumors. *J Clin Oncol*, 24 (8) : 1310-1318, 2006.
- 19) Hirsh J and R Raschke : Heparin and low-molecular-weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (3 Suppl) : 188S-203S, 2004.
 - 20) Decousus H, A Leizorovicz, F Parent, Y Page, B Tardy, P Girard, S Laporte, R Faivre, B Charbonnier, FG Barral, Y Huet and G Simonneau : A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*, 338 (7) : 409-415, 1998.
 - 21) Ansell J, J Hirsh, L Poller, H Bussey, A Jacobson and E Hylek : The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (3 Suppl) : 204S-233S, 2004.
 - 22) Masci G, M Magagnoli, PA Zucali, L Castagna, C Carnaghi, B Sarina, V Pedicini, M Fallini and A Santoro : Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients : can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol*, 21 (4) : 736-739, 2003.
 - 23) Thompson ME and MS Highley : Interaction between paclitaxel and warfarin. *Ann Oncol*, 14 (3) : 500, 2003.
 - 24) Le AT, NK Hasson and BL Lum : Enhancement of warfarin response in a patient receiving etoposide and carboplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother*, 31 (9) : 1006-1008, 1997.
 - 25) Warkentin TE : Heparin-induced thrombocytopenia : pathogenesis and management. *Br J Haematol*, 121 (4) : 535-555, 2003.
 - 26) Warkentin TE and A Greinacher : Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126 (3 Suppl) : 311S-337S, 2004.
 - 27) Keeling D, S Davidson and H Watson : The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 133 (3) : 259-269, 2006.
 - 28) HIT 情報センター, HIT 診療の手引き. 2004.
 - 29) HIT 情報センター, 目で見る HIT. 2005.
 - 30) Matsuo T, T Tomaru, K Kario and T Hirokawa : Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res*, 115 (6) : 475-481, 2005.
 - 31) Warkentin TE, JA Sheppard, CS Sigouin, T Kohlmann, P Eichler and A Greinacher : Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 108 (9) : 2937-2941, 2006.
 - 32) Rice L : Cases of heparin-induced thrombocytopenia elucidate the syndrome. *Chest*, 127 (2 Suppl) : 21S-26S, 2005.
 - 33) Warkentin TE : New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia *Chest*, 127 (2 Suppl) : 35S-45S, 2005.
 - 34) Lo GK, D Juhl, TE Warkentin, CS Sigouin, P Eichler and A Greinacher : Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*, 4 (4) : 759-765, 2006.
 - 35) Lewis BE, DE Wallis, SD Berkowitz, WH Matthai, J Fareed, JM Walenga, J Bartholomew, R Sham, RG Lerner, ZR Zeigler, PK Rustagi, IK Jang, SD Rifkin, J Moran, MJ Hursting and JG Kelton : Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*, 103 (14) : 1838-1843, 2001.
 - 36) Magnani HN and A Gallus : Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost*, 95 (6) : 967-981, 2006.
 - 37) Newman PM, RL Swanson and BH Chong : Heparin-induced thrombocytopenia : IgG binding to PF4-heparin complexes in the fluid phase and cross-reactivity with low molecular weight heparin and heparinoid. *Thromb Haemost*, 80 (2) : 292-297, 1998.
 - 38) Keng TB and BH Chong : Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : in-vivo cross-reactivity with danaparoid and successful treatment with r-Hirudin. *Br J Haematol*, 114 (2) : 394-396, 2001.
 - 39) Warkentin TE : Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* : 408-414, 2006.
-

監 石黒 洋, 佐々木陽彦, 宮本哲也, 三沢あき子, 西村貴文, 岸田祐介,
上野貴之, 金井雅史, 吉川清次, 北野俊行, 柳原一広

4

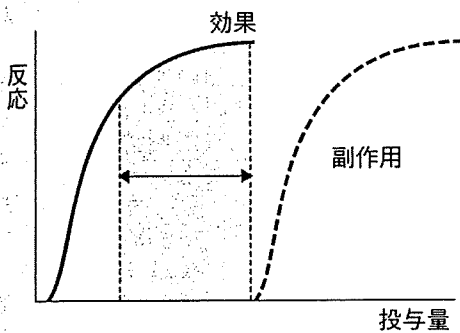
抗腫瘍化学療法

I. 抗癌薬の種類と投与法

A. 癌薬物療法の基本

副作用のない薬剤は存在せず、すべての薬物療法にはリスクが伴うことを理解すべきである。とくに抗癌薬は、効果が期待できる投与量と安全な投与量の差（治療域）がきわめて小さい薬剤である（図4-1）。さらに抗癌薬の投与量は、通常体表面積や体重で補正した量で投与されるにも関わらず、その血中濃度は大きくばらつく（図4-2）。

a: 治療域の広い薬剤（一般薬）



b: 治療域の狭い薬剤（抗癌薬）

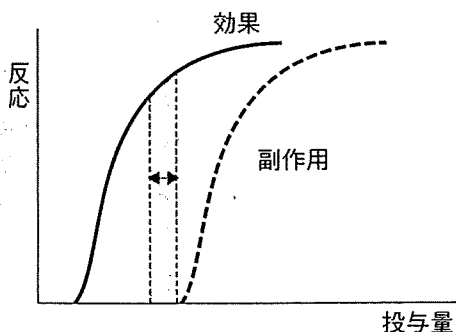


図4-1 一般薬と抗癌薬における治療域の違い

個々の患者における代謝酵素などの遺伝子多型、服薬の遵守や併存疾患および食事やサプリメントを含めた併用薬剤などあらゆる因子が、薬物療法に対する反応（効果と副作用）に影響を及ぼすためである。

したがって、抗癌薬の安全性確保および有効性発揮には適正使用が条件となる。つまり、薬物に対する必要最低限の知識として添付文書の内容を理解しておかなければならない。

表4-1に主な抗癌薬を示す。

メモ：添付文書（抗癌薬の）とは？

適正使用に必要な品質・有効性・安全性に関する科学的根拠に基づいた最新で正確な情

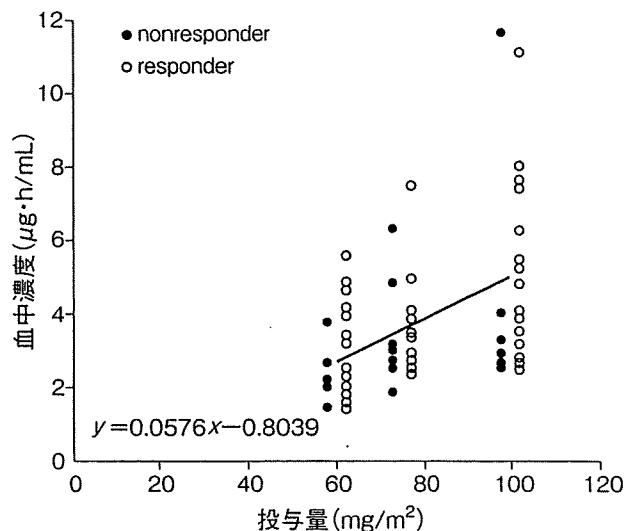


図4-2 血中濃度のばらつき（体表面積による補正後）

表 4-1 外科系領域で使用される主な抗腫瘍化学療法薬の略号とその一般名・商品名

	略号	一般名	商品名
アルキル化剤	CPA,CPM	シクロホスファミド	エンドキサン
	IFM	イホスファミド	イホマイド
	ACNU	ニムスチン	ニドラン
	MCNU	ラニムスチン	サイメリン
	DTIC	ダカルバジン	ダカルバジン
	PCZ	プロカルバジン	塩酸プロカルバジン
			テモゾロミド
代謝拮抗薬	MTX	メトトレキサート	メソトレキセート
		ペメトレキセド	アリムタ
	5-FU	フルオロウラシル	5-FU, その他
		カペシタビン	ゼローダ
	UFT	テガフル・ウラシル配合	ユーエフティー
	TS-1	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合	ティーエスワン
	GEM	ゲムシタビン	ジェムザール
	I-LV	レボホリナート	アイソボリン
	LV	ホリナート	ロイコボリン
抗腫瘍性抗生物質	DXR,ADM	ドキシソルビシン	アドリアシン
		リボゾームドキシソルビシン	ドキシル
	EPI	エピルビシン	ファルモルビシン
		アムルビシン	カルセド
	MIT	ミトキサントロン	ノバントロン
	MMC	マイトマイシン C	マイトマイシン
	BLM	ブレオマイシン	ブレオ
ACT-D,ACD	アクチノマイシン D	コスメゲン	
微小管阻害薬	VCR	ビンクリスチン	オンコピン
	VLB	ビンブラスチン	エクザール
	VDS	ビンデシン	フィルデシン
	VNR	ビノレルビン	ナベルピン
	PTX	パクリタキセル	タキソール
	DOC,TXT	ドセタキセル	タキソテール
トポイソメラーゼ阻害薬	CPT-11	イリノテカン	トポテシン, その他
	VP-16	エトポシド	ラストテット, その他
白金製剤	CDDP	シスプラチン	ブリプランチン, その他
	CBDCA	カルボプラチン	パラプラチン
		ネダプラチン	アクプラ
	オキサリプラチン	エルプラット	
分子標的治療薬(抗体)		トラスツズマブ	ハーセプチン
		ベバシズマブ	アバスチン
分子標的治療薬(小分子)		ゲフィチニブ	イレッサ
		エルロチニブ	タルセバ
		イマチニブ	グリベック
		スニチニブ	スーテント
		ソラフェニブトシル	ネクサバル
ホルモン療法薬	TAM	タモキシフェン	ノルバデックス, その他
		トレミフェン	フェアストン
		アナストロゾール	アリミデックス
		エキセメスタン	アロマシン
		レトロゾール	フェマーラ
		メドロキシプロゲステロン	ヒスロンH
	MPA	フルタミド	オダイン
		ビカルタミド	カソデックス
		エストラムスチン	エストラサイト
		ゴセレリン	ゾラデックス
		リュープロレリン	リュープリン

報が添付文書であり、その記載事項や義務については薬事法で定められている。添付文書の記載内容は、品質・非臨床・臨床の各項目における開発時データ（国内、国外）や諸外国（アメリカやヨーロッパなど）の情報、類似医薬品の安全性情報等に基づいて作成されている。添付文書は薬事法で定められている公的文書であるため、過去の薬害訴訟の判決においても、その記載内容を重視すべきことが指摘されている。

B. 抗癌薬治療における注意事項

癌薬物療法は、①緊急時に十分対応できる医療施設において、癌薬物療法に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本療法が適切であると判断される症例についてのみ実施し、②適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意し、③治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与することが必須である。

る。

また、患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤などからみて投与すべきでない患者についても理解しておく必要がある。これらの事項は、添付文書中に【警告】【禁忌】として記載されているので、必ず目を通しておく。

C. 抗癌薬の用法・用量

抗癌薬は、効果が期待できる投与量と安全な投与量の差（治療域）がきわめて小さい薬剤である（図4-1）。つまり用法と用量の双方が適切でなければ、効果または安全性が損なわれてしまう可能性があることを認識すべきである。投与量と投与スケジュールに関しては当然であるが、静脈内投与の薬剤では投与時間・スピード、さらには投与順番、経口投与の抗癌薬では食事の影響なども大きな影響を与えることを知っておく必要がある（表4-2）。

抗癌薬の推奨用量は、第I相臨床試験な

表4-2 添付文書にて注意するよう記載されている用法の例

1. 投与時間に関する注意

- a. ゲムシタピン（ジェムザール[®]）の点滴は30分かけて行うよう記載されている。60分以上かけて行うと副作用が増強することが報告されている。
- b. ビノレルピン（ナベルピン[®]）の投与は開始から10分以内に終了するよう記載されている。延長した場合、血管痛や静脈炎を起こしやすくなることが報告されている。

2. 投与順番に関する注意

- a. パクリタキセル・シスプラチン併用療法を行う場合、先にパクリタキセルを投与するよう記載されている。逆の順番で投与すると、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇することが報告されている。
- b. パクリタキセル・ドキシソルビン併用療法を行う場合、先にドキシソルビンを投与するよう記載されている。逆の順番で投与すると、ドキシソルビンのクリアランスが低下し、ドキシソルビンの血中濃度が上昇することが報告されている。
- c. パクリタキセル・ファルモルビン[®]併用療法を行う場合、先にファルモルビン[®]を投与するよう記載されている。逆の順番で投与すると、ファルモルビン[®]のクリアランスが低下し、ファルモルビン[®]の血中濃度が上昇することが報告されている。

3. 食事との関係についての注意

- a. ゲフィチニブは、食後の投与が望ましいと記載されている。胃内のpHが上昇するとゲフィチニブの吸収が低下し作用が減弱する恐れがあり、一方食後に投与するとAUCが37%上昇することが報告されている。
- b. エルロチニブは、食事の1時間以上前または食後2時間以降に内服するよう記載されている。胃内のpHが上昇するとエルロチニブの吸収が低下し作用が減弱する恐れがあり、一方食後（とくに高脂肪、高カロリー食）に投与するとAUCが30～100%上昇することが報告されている。

どのデータを参考に決定されることが多い。第 I 相臨床試験の主要目的は、推奨用量を推定することであるが、通常は安全と考えられる開始投与量から漸増していく。この増量法には、伝統的に Fibonacci 変法などが用いられてきた。おのおののレベルで 3～6 例登録し、1/3 以上の症例で用量制限毒性 (dose limiting toxicity : DLT) を認めた用

量を最大耐量 (maximum tolerated dose : MTD) とし、その 1 レベル下が推奨用量 (recommended dose : RD) とされることが多い。したがって、多くの抗癌薬治療では、30% 程度の過量投与でも重大な事故が起こる可能性があるので注意が必要である。

II. 抗癌薬の効果と薬物動態

A. 抗癌薬の効果

癌薬物療法の効果に関するもっとも確かな指標は生存期間の延長もしくは生存率の改善である。非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌や乳癌など比較的罹患率の高い癌腫では、延命効果を中心に評価した第Ⅲ相試験の成績が新薬の承認に必須となっている。また新薬は、既承認薬と比較して何らかのすぐれた特徴を示すことが必要である。学会や論文より、治療法に関する最新の情報を常々取得するように務める。このとき、エビデンスレベルなどを参考に、情報の取捨選択ができなければならない。

メモ

臨床試験の評価法には、試験評価手順スケール (trial assessment procedure scale: TAPS) というツールがあるので参考にしてほしい(<http://www.kutrc.org/protocol/taps.html>, 2009年2月現在)。

B. 抗癌薬の薬物動態

抗癌薬の薬物血中濃度-時間曲線下面 (area under the blood concentration time curve: AUC) は、多くの抗癌薬でその薬理作用と相関し、もっとも重要な指標である (図4-3)。用量を AUC で割ったものをクリアランスという ($\text{Dose}/\text{AUC} = \text{Clearance}$)。以下に抗癌薬の薬物動態において重要な項目を記す。

1. コンプライアンス

どんなに優れた治療であっても、患者の

コンプライアンス (抗癌薬点滴のための来院や経口抗癌薬の内服の遵守) が悪ければ期待される結果は得られない。したがって、患者教育と副作用対策が大変重要である。

a 治療目的

患者教育としてまず行うべきは、医師だけでなく看護師なども含めた医療従事者と患者およびその家族が、治療目的についての情報を共有することである。根治を目指してあえて強力な治療をすべき状況なのか、根治が望めず緩和・延命のための、生活の質 (quality of Life: QOL) により重点をおいた治療なのかについての理解が必須である。

根治目的の治療 (血液腫瘍や胚細胞腫瘍および固形癌の術前・術後の補助療法) では、多剤併用で比較的高用量の抗癌薬が使用されることが多い。そして治療成績の維持のため、不用意な減量や休薬は避けることが望ましい。一方、緩和・延命目的の治療であれば、患者と相談しながら、副作用や QOL に応じて用量や投与間隔の調整を行う。

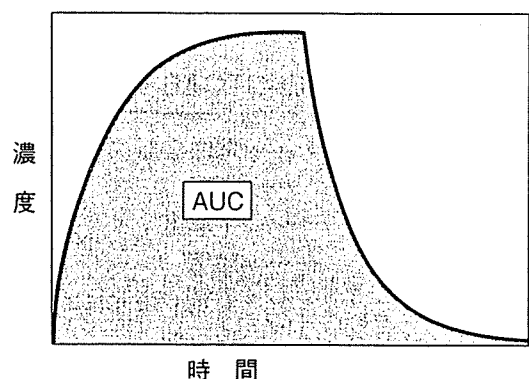


図4-3 薬物血中濃度-時間曲線下面

b 治療効果

治療によって期待できる効果についても、患者およびその家族とその情報を共有すべきである。科学的根拠のある治療法の場合、その治療法を行うと他の治療法（経過観察を含む）と比較して、根治率や生存率がどの程度よくなるのかは臨床試験のデータなどで明らかになる場合が多い。その反対に、「念のために」行う治療は、科学的根拠に乏しいことが多い。すべての状況で科学的根拠のある治療法が存在するわけではないので、これらの治療を否定することはできないが、少なくとも、そのことについては患者および家族が納得して治療を受けることが必要である。

c 副作用

最後に、副作用がコンプライアンスに大きく影響を及ぼす。医療従事者は、予防法が確立している副作用に関する最新の知識を駆使して、副作用の予防に努める必要がある。抗癌薬は、通常重篤な副作用（NCI-CTCAE v3.0, grade3以上, 表4-3）が少ない場合、忍容性が高いと評価されることが多いが、何かしらの治療を必要とするgrade2の有害事象は、患者にとって苦痛である。とくに根治を目指した治療では、ある程度の副作用は必発であると認識し、治療の継続に影響するような副作用を中心に、患者と家族にあらかじめ説明しておき、その対処法について教育しておくことが重要である。

表 4-3 NCI-CTCAE v3.0

grade0	毒性なし
grade1	軽度
grade2	中等度
grade3	重度
grade4	重篤 (life-threatening)
grade5	致命的

(ver.3.0,2003)

2. 吸 収

食事の内容や有無および併用される薬剤などが、薬剤の吸収に影響を及ぼす。ニューキノロン系抗菌薬は、発熱性好中球減少症の治療や予防、その他の抗癌薬治療中患者における感染症治療に使用されることの多い薬剤であるが、同じく癌患者に多く処方されているアルミニウム、マグネシウムや鉄などを含有する薬剤と併用するとキレートを形成し、抗生物質の吸収が低下することが知られている。

ゲフィチニブやエルロチニブは前述のように食後投与に投与した場合、空腹時と比べてAUCが上昇することが報告されている。しかしながら、ゲフィチニブは食後投与が、エルロチニブは食事の1時間以上前または食後2時間以降に内服するように添付文書に記載されている。ゲフィチニブでは食後投与を前提として推奨用量の決定がされ、一方エルロチニブでは空腹時投与が前提で推奨用量が決定されていることがその理由である。

3. 分布・蛋白結合

胸水や腹水がある患者に対して、メトトレキサート投与は添付文書上では禁忌となっている。高用量のメトトレキサート投与を行う場合、胸水や腹水などサードスペースに体液が貯留している患者では、多量のメトトレキサートがこれらの体液に移行し、体内からの排泄が遅延し、副作用の増悪が懸念される。

薬剤の多くは血液中のアルブミンなどと結合しており、標的に到達できる遊離した薬物が生物学的に有効な成分である。アルブミン結合率の高いワルファリン内服中の患者に、同様にアルブミン結合率の高い抗癌薬（パクリタキセルやエトポシド、オキサリプラチン、フルオロウラシルなど）を投与した場合、さまざまな原因が重なり、

一過性にワルファリンの効果が増強することがあるので注意が必要である。

4. 代謝

a 肝機能評価

抗癌薬の多くは、肝臓で代謝される。したがって、肝臓の機能に障害がある患者に肝臓で代謝（不活性化）される抗癌薬を投

与した場合、血中濃度が上昇し副作用が強く現れる恐れがある。一方、肝臓で活性化される薬剤の場合は、効果が減弱することが示唆される。また、すでに障害を受けている肝臓機能をさらに悪化してしまう可能性もある。したがって抗癌薬投与時は肝臓の機能を血液検査でモニターする必要がある。

表 4-4 に肝臓および腎臓の機能が低下している患者における、抗癌薬減量の基準

表 4-4 主な抗癌薬の減量基準の例（国内外の添付文書を参考）

抗癌薬		投与量
CPA	1. T. Bil が 1.5 倍以下かつ、Cre が 3 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 3 倍以下かつ、Cre が 3 倍以下の場合	75%
	3. T. Bil が 3 倍以下かつ、Cre が 3 倍超の場合	50%
	4. T. Bil が 3 倍超の場合	投与しない
5-FU	1. T. Bil が 3 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 3 倍超の場合	投与しない
TS-1	1. Cre が基準値内、かつ T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	100%
	2. Cre が 1.5 倍以下、かつ T. Bil が 3 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	1Level Down
	3. Cre が 1.5 倍超、もしくは T. Bil が 3 倍超、もしくは GOT/GPT が 5 倍超の場合	投与しない
GEM	1. Cre が 1.5 倍以下、かつ T. Bil が 1.5 倍以下の場合	100%
	2. Cre が 3 倍以下、かつ T. Bil が 3 倍以下の場合	60%
	3. Cre が 3 倍超、もしくは T. Bil が 3 倍超の場合	投与しない
EPI	1. T. Bil が基準値内、かつ GOT/GPT が 2.5 倍以下、かつ Cre が 3 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下、もしくは Cre が 3 倍超の場合	50%
	3. T. Bil が 3 倍以下、もしくは GOT/GPT が 5 倍超の場合	25%
	4. T. Bil が 3 倍超の場合	投与しない
VNR	1. T. Bil が 1.5 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 3 倍以下の場合	25%
	3. T. Bil が 3 倍超の場合	投与しない
PTX	1. T. Bil が基準値内、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	80%
	3. T. Bil が 3 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	50%
	4. T. Bil が 3 倍超、もしくは GOT/GPT が 5 倍超の場合	投与しない
DOC	1. T. Bil が基準値内、かつ GOT/GPT が 2.5 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が基準値内、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	80%
	3. T. Bil が基準値超、もしくは GOT/GPT が 5 倍超の場合	投与しない
CPT-11	1. T. Bil が基準値内、かつ GOT/GPT が 2.5 倍以下の場合	100%
	2. T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下の場合	80%
	3. T. Bil が 1.5 倍超、もしくは GOT/GPT が 5 倍超の場合	投与しない
VP-16	1. T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下、かつ Cre が基準値内の場合	100%
	2. T. Bil が 1.5 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下、かつ Cre が 1.5 倍以下の場合	75%
	3. T. Bil が 3 倍以下、かつ GOT/GPT が 5 倍以下、かつ Cre が 3 倍以下の場合	50%
	4. T. Bil が 3 倍超、もしくは GOT/GPT が 5 倍超、もしくは Cre が 3 倍超の場合	投与しない

を記載した。

b 代謝酵素と相互作用

抗癌薬の肝臓における代謝を担っている酵素には、CYP3A, CYP2D6, CYP2C や UGT などがある (表 4-5)。同一の代謝酵素が関与する薬剤同士では、薬物相互作用が起こりやすい。薬剤によっては、代謝酵素を阻害して他の薬剤 (抗癌薬) のクリアランスを低下させ血中濃度を上昇させてしまうものや、逆に多くの抗てんかん薬のように代謝酵素を誘導して他の薬剤 (抗癌薬) のクリアランスを上昇させ、血中濃度を低下させてしまうものがあり、注意が必要である。とくに CYP3A4 は肝臓の総 CYP の 30% を占めるだけでなく、多くの薬剤が CYP3A4 によって代謝されるので注意すべきである。

これらの情報は、添付文書上に併用注意薬剤として記載されていることが多いので、止むを得ない状況以外は、このような薬剤の併用は避けるべきである。CYP3A4 は消化管にも存在しており、経口薬剤では腸管壁に存在する CYP3A4 も大きな要素を占める。表 4-6 に CYP3A を阻害する薬剤を阻害程度別に記載した。抗癌薬とこれらの薬剤との併用により死亡例を含む副作用の増悪が認められているので注意されたい。

イマチニブやフッ化ピリミジン系薬剤がワルファリンの血中濃度を著明に上昇させることがあるので、INR を注意深くモニターすべきである。

5. 排 泄

約 1/3 の抗癌薬では、腎臓が活性、もし

表 4-5 外科系領域で使用される主な抗癌薬の代謝酵素

	薬剤名	活性化酵素	不活性化酵素	その他
アルキル化剤	シクロホスファミド イホスファミド	2B6 3A4	3A4	
代謝拮抗薬	フルオロウラシル カベシタビン メトトレキサート ゲムシタビン	カルボキシエステラーゼ シチジンデアミナーゼ	DPD DPD シチジンデアミナーゼ	Renal
抗腫瘍性抗生物質	ドキソルビシン エピルビシン ブレオマイシン		2D6, 3A4 知られていない	Renal
微小管阻害薬	ビンクリスチン ビノレルビン イリノテカン パクリタキセル ドセタキセル	カルボキシエステラーゼ	3A4 3A4 UGTA1A, 3A4 2C8, 3A4 3A4	
トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド		3A4	
白金製剤	カルボプラチン シスプラチン			Renal Renal
分子標的治療薬	イマチニブ ゲフィチニブ		3A4 3A4	
ホルモン療法薬	タモキシフェン トレミフェン アナストロゾール レトロゾール エキセメスタン メドロキシプロゲステロン フルタミド	2D6, 3A4	3A4 3A4 2A6, 3A4 3A4 3A4 3A4	

くは有害代謝産物の重要な排泄経路となっている。このため、腎臓機能に障害がある場合、これらの薬剤では、血中濃度が上昇し、副作用が強く現れる恐れがある。また、腎臓障害をさらに悪化させてしまう恐れもある。シスプラチンは累積投与量が300 mg/m²を超えると腎機能の障害が現れやすくなる。ブレオマイシンやメトトレキ

サートなど腎排泄の薬剤との併用では、腎臓機能の詳細なモニタリングが必須である。カルボプラチンは、そのクリアランスが腎臓のGFRとよく相関することがわかっており、個々の患者のGFRに基づいて投与量が計算される [投与量 = AUC × (GFR + 25)]。

表 4-6 CYP3A4 阻害作用をもつ薬剤および阻害程度

<高度 CYP3A4 阻害薬>

薬剤名	投与量	血中濃度 (内服薬)
イトラコナゾール	200 mg × 4 日間	8 ~ 11 倍
	100 mg × 4 日間	6 倍
クラリスロマイシン	1000 mg × 7 日間	7 倍

<中等度 CYP3A4 阻害薬>

薬剤名	投与量	血中濃度
フルコナゾール	400 mg	3 倍
クラリスロマイシン	500 mg × 5 日間	3.6 倍
エリスロマイシン	1500 mg × 5 日間	3.8 倍
ジルチアゼム	180 mg × 2 日間	3.7 倍
ベラパミル	240 mg × 2 日間	2.9 倍
グレープフルーツジュース	~ 250 mL × 4 日間	2.4 倍

<軽度 CYP3A4 阻害薬>

薬剤名	投与量	血中濃度
グレープフルーツジュース	200 mL × 1 投与	1.5 倍
アジスロマイシン	400 mg × 3 日間	1.3 倍
シメチジン	800mg × 1 投与	1.3 倍

Ⅲ. 抗癌薬の副作用対策

抗癌薬による副作用のなかで、対処法に対する医療従事者の知識レベルが患者ケアのレベルの差（不必要な抗癌薬減量や治療遅延）として現れやすいのが、感染症と消化器毒性の管理であり、以下に解説する。その他の副作用については他の成書を参考にされたい。

A. 好中球減少症と感染症の管理

1. 感染症のリスク因子

好中球減少および以下のような因子が、感染症の発症に関与している。

a 好中球減少

好中球減少の程度と期間の双方が感染症のリスクと関連し、1週間未満の比較的短期間であれば感染症のリスクは低い。好中球が減少している患者では、十分な炎症反応を誘導できないので感染症の兆候や症状に乏しいことがある。主な感染部位は肺、口腔内、咽頭、血液、尿路と肛門周囲などの皮膚と軟部組織であり、もともと定着している微生物が原因となることが多い。

b 局所的問題

主要気管支、胆道や尿路の閉塞は、感染症の発症リスクを上昇させるだけでなく、閉塞の改善が認められなければ抗生物質治療に対する効果が期待しにくい。

c 細胞性免疫の低下

コルチコステロイドや放射線治療などによって、細胞性免疫の機能低下が認められる。

d 異物

尿路および静脈カテーテルなどは長期間にわたり留置されている場合、細菌侵入の経路となることが多い。

2. 対策

a 発熱性好中球減少の治療

1) 評価

適切な治療が施されなければ、たとえ数時間の遅れであっても死亡に至るケースもあるため患者教育を含め初期対応がきわめて重要である。感染の頻度が高い口腔内、咽頭、外耳、副鼻腔、肺、下部食道、膈および肛門周囲、皮膚、爪そしてカテーテル挿入があればその刺入部の詳細かつ効率よい問診と診察を行い、感染源の評価と病原菌の予測を行う。しかしながら好中球減少時には炎症所見が乏しいこともあるので注意が必要である。

臨床検査としては、分画を含めた血算と一般生化学検査および胸部X線検査をルーチンに行う。微生物学的検索として、最低2セットの血液培養を行う。その他の臨床症状や理学所見に応じて検査を追加する。静脈カテーテル留置患者では、血液培養の1セットは末梢静脈から採取し、残り1セットをカテーテルから採取する。

次に感染による合併症のリスクを評価する。Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) の発熱性好中球減少症スコアで合併症のリスク分類を行い（表4-7）、当てはまる項目のスコアを加算する。26点満点で、21点以上で低リスク（感染合併リスクが5%未満）となる。