

表 4-7 合併症リスクの低い発熱性好中球減少症患者鑑別のためのスコア指標

特 徴	スコア
症状の重症度 (1つだけ選ぶ) 無症状もしくは軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである, もしくは真菌感染症なし	4
脱水なし	3
発熱時外来患者	3
年齢が60歳未満	2

## 2) 初期に用いるべき抗生物質の選択

### a) 原則

とくに黄色ブドウ球菌, 緑色連鎖球菌や肺炎球菌などのグラム陽性球菌ならびに緑膿菌, 大腸菌やクレブシエラ種などのグラム陰性桿菌の場合, 感染症の進行が早く適切な治療の遅延は致命的となりうる。これらを十分にカバーする抗生物質を初期治療として速やかにかつ最大有効量で経静脈的に投与する。

### b) 低リスク患者

一方, 低リスクの成人患者に限った場合, 経口抗生物質による治療は容認される。この場合にはシプロフロキサシンとアモキシシリン・クラブラン酸カリウムの併用が推奨されるが, わが国では欧米に比しNSAIDの使用が多いため, キノロン使用による痙攣リスク上昇の可能性に注意が必要である。

### ※ 処方例 (国内保険用量と異なるので注意)

シプロフロキサシン (シプロキサン<sup>®</sup>) 200mg 4錠/分2 + アモキシシリン・クラブラン酸カリウム (オーグメンチン<sup>®</sup>) 250mg 4錠/分4

点滴静注を選択する場合, 単剤治療は併用治療と比べて毒性が少なく, 効果もほぼ同等である。推奨される抗生物質はセフト

ジジム, 塩酸セフェピム, イミペネム・シラスタチンナトリウム, メロペネムもしくはピペラシリン・タゾバクタムである。以下の処方例には国内の最大保険用量を記すが, 薬効が持続する濃度依存性の抗生物質 (アミノグリコシド系やキノロン系など) では, できるだけ高い血中濃度を得るように, 一方で薬効が持続せず時間依存性の抗生物質 (ペニシリン系, セファロスポリン系やカルバペネム系など) ではできるだけ長時間の薬剤暴露が可能になるように, 薬剤の投与量と回数を設定すべきである。

### ○ 処方例 (国内保険用量と異なるので注意)

- ・セフトジジム (モダシン<sup>®</sup>) 2g 8時間ごと
- ・塩酸セフェピム (マキシピーム<sup>®</sup>) 2g 8時間ごと
- ・イミペナム・シラスタチンナトリウム (チエナム<sup>®</sup>) 0.5g 6時間ごと
- ・メロペネム (メロベン<sup>®</sup>) 1g 8時間ごと
- ・ピペラシリン・タゾバクタム (タゾシン<sup>®</sup>) 4.5g 6時間ごと

### c) 高リスク患者

高リスクの場合, 単剤療法の薬剤にアミノグリコシドを組み合わせると, グラム陰性桿菌に対する相乗効果と薬剤耐性のリスクが減少する。アミノグリコシドは腎毒性, 聴神経毒性があり, ループ利尿薬との併用時にはとくにこれら有害事象の発現に注意を要する。アミノグリコシドの投与方法については感染症のテキストを参照されたい。

### d) バンコマイシンの適応

メチシリン耐性グラム陽性球菌の多くは進行が比較的ゆるやかであり, 2~3日経過をみてからもしくは培養結果が出るまでバンコマイシン投与が遅れても予後に大きく影響しない。耐性菌の問題もあり以下の例を除いてバンコマイシンは日常的に用いるべきではない。

- ① カテーテル感染が明らかな例
- ② 血液培養にてグラム染色陽性細菌検出例
- ③ ペニシリン・セファロスポリン耐性肺炎球菌または MRSA の保菌者
- ④ 原因不明の低血圧または敗血症性ショック例
- ⑤ 軟部組織の感染例
- ⑥ 重篤な粘膜炎の併存やシプロフロキサシンまたは ST 合剤の予防投与がなされていた患者

72 時間経過しても耐性グラム陽性球菌が検出されず、かつ臨床症状が安定したならばバンコマイシンを中止する。バンコマイシンは 15 mg/kg を 1 時間以上かけて点滴する。投与間隔はクレアチニンクリアランスを目安に設定し、ピーク値とトラフ値を参考に投与量と間隔の調整を行う。詳細は感染症のテキストを参照されたい。

#### e) カテーテル感染

カテーテル感染の場合、ポートから血液培養検査を行った後に前述の発熱性好中球減少症に対する抗生物質投与を行い、48 時間経っても改善しない場合は、バンコマイシンを加える。トンネル感染や重度の感染であれば、カテーテルを除去し培養検査に出し、初期からバンコマイシンを加える。

#### f) 治療の評価

初期の抗生物質投与開始後、3～5 日で評価を行う。明らかな感染源がなく、24 時間以上発熱がない場合で、好中球数が 500/ $\mu$ L を超えれば抗生物質治療を終了することが可能である。また好中球数が 500/ $\mu$ L を超えるまで経口の抗生物質（シプロフロキサシンとアモキシシリン・クラブラン酸カリウム）に変更して継続してもよい。感染源が明らかであれば、それぞれの感染症治療に必要な期間でかつ好中球数が 500/ $\mu$ L を超えるまで、もしくは感染の兆候が消失してから 4 日間（最低 1 週間の治療）は現在の抗生物質を継続する。

#### g) 顆粒球コロニー刺激因子（治療的投与）

発熱性好中球減少症患者において、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF）は、好中球減少や入院の期間を短縮させるが、死亡リスクの減少は 13 のランダム化比較試験からのメタアナリシスによっても証明できなかった。したがって、G-CSF の使用は、患者の状態を考慮し医師や施設の裁量にゆだねられているのが現状である。

一方、発熱のない好中球減少の場合、G-CSF の使用により好中球数の回復は 2 日間短縮するが、臨床的に重要な評価項目（入院や血液培養陽性感染症のリスク）は改善できないことが臨床試験で示されている。

#### b) 好中球減少患者における感染症の予防

悪性疾患一般、アルキル化剤、代謝拮抗薬、放射線療法による治療を受けている患者は、免疫が低下している。これら免疫抑制状態の患者においても、不活化ワクチンは安全に投与される。インフルエンザウイルス感染は癌患者で罹患率、死亡率が共に高く、年 1 回インフルエンザワクチンを接種すべきである。同居している人、医療従事者もまた、インフルエンザワクチンを使用すべきである。

肺炎球菌ワクチンも、癌患者など免疫低下状態にある患者において推奨される。

#### 1) 免疫低下に対する各種薬剤の予防投与

癌患者における免疫低下は重篤感染症につながるリスクが高い。しかしながら、抗生物質などの予防投与は有害事象、耐性菌の問題を抱えているため、高リスクの患者を対象にエビデンスに基づいて用いられるべきである。

#### a) キノロン（細菌感染の予防）

ニューキノロン系の予防投与（レボフロキサシンが望ましい）は重度の好中球減少（1,000/ $\mu$ L 以下）が 7 日以上続くと予想さ

れるときに行う。キノロンは濃度依存性の抗生物質である。以下の例には国内の保険用量を記すが、国内では予防投与を認められていない。

#### ●処方例

レボフロキサシン(クラビット®)(100)

4～6錠 分2～3

#### b) 顆粒球コロニー刺激因子(予防的投与)

①一次予防投与:一次予防投与とは、初回化学療法から好中球減少の確認なしにG-CSFを予防的に使用することである。いわゆる“Dose Dense”レジメン(通常治療間隔が3週のレジメンを2週の治療間隔で投与する方法)では、G-CSFは必須である。また、根治または延命が期待できる場合で、発熱性好中球減少リスクが20%以上の抗癌薬治療を行う場合もG-CSFの一次予防投与が高い科学的根拠に基づいて強く推奨されている。

これらには、乳癌補助化学療法のFEC100やTACレジメン、高齢者におけるCHOPレジメンが含まれる。これらのガイドラインによるとG-CSFは、殺細胞性化学療法投与24～72時間後に開始し、好中球数が2,000～3,000まで回復するまで継続すべきであると記載されているが、国内において乳癌などでの予防投与は認められていない。

②二次予防投与:二次予防投与とは、先行する抗癌薬治療によって好中球減少関連事象が起こった場合に、抗癌薬の減量を行わず、かつ好中球減少関連事象の再発も起こさないよう予防的にG-CSFを使用することである。根治または延命が期待できる場合で抗癌薬の減量が治療成績(無再発生存や生存)に影響を及ぼすと考えられる状況において推奨される。その他の多くの場合では、抗癌薬の減量や好中球数回復までの治療延期が考慮されるべきである。

## B. 悪心・嘔吐

### 1. 原因

#### a) 抗癌薬による悪心・嘔吐

悪心・嘔吐が出現する程度や頻度は、用いられた抗癌薬の種類とその用量(表4-8)、投与方法、過去の治療歴や年齢、性別など患者側の因子に影響を受ける。抗癌薬投与による悪心・嘔吐はいくつかのタイプに分類される。急性悪心・嘔吐は抗癌薬投与後24時間以内に発現し、通常は抗癌薬投与5～6時間後がもっとも強い。遅発性悪心・嘔吐は抗癌薬投与後24時間以上経ってから発現する。予測性悪心・嘔吐は抗癌薬投与前に発現し、以前の抗癌薬治療に対するマイナスのイメージが残っている場合に条件反射的に起こる。

#### b) その他の悪心・嘔吐

悪性腫瘍治療中に起こる悪心・嘔吐のなかには抗癌薬以外の原因で起こるものも含まれている。オピオイドの投与開始初期の嘔気、嘔吐は患者の1/3から2/3にみられ通常1週間以内に消退する。

オピオイド導入初期に嘔気、嘔吐が起こる機序としては3つの可能性が考えられる。ドパミンが主な神経伝達物質である化学レセプタートリガーゾーンの刺激がもっとも重要で、他に胃腸の蠕動運動低下、前庭の感受性亢進などがあげられる。脳転移や消化管閉塞など腫瘍に直接関連するものや電解質異常、感染性胃腸炎、消化管出血や他の薬剤の影響なども考えられるので鑑別が重要である。

## 2. 対 策

### a 悪心・嘔吐の予防や治療に用いられる主な薬剤

#### 1) コルチコステロイド

コルチコステロイドは、抗癌薬投与による急性悪心・嘔吐の予防に効果を示す。また遅発性悪心・嘔吐の予防に対しても、コ

ルチコステロイドがもっとも安価で適した薬剤である。副作用については、とくに副腎機能不全が懸念されるが、2～4日間程度の短期間の使用では臨床にはあまり問題とはならない。耐糖能に問題がある患者では高血糖（とくに食後）に注意する必要がある。とくにデキサメタゾンが実地臨床ならびに臨床試験で使用されることが多い

表 4-8 適切な予防を行わない場合の悪心・嘔吐の頻度

リスクレベル	悪心・嘔吐頻度	薬剤名	商品名
高リスク	>90%	AC* <sup>1</sup> シスプラチン 50 mg/m <sup>2</sup> 以上 シクロホスファミド 1,500 mg/m <sup>2</sup> 以上 ダカルバジン プロカルバジン (経口)	ランダ, プリプラチン エンドキサン ダカルバジン ナツラン
中リスク	30~90%	カルボプラチン シスプラチン 50 mg/m <sup>2</sup> 未満 シクロホスファミド 1,500 mg/m <sup>2</sup> 以下 シクロホスファミド (経口) ダクチノマシン, アクチノマイシンD ドキシソルビシン エピルビシン エトポシド (経口) イホスファミド イマチニブ (経口) イリノテカン メトトレキサート 250~1,000 mg/m <sup>2</sup> 以上 オキサリプラチン	パラプラチン ランダ, プリプラチン エンドキサン エンドキサン コスメゲン アドリアシン ファルモルビシン ベプシド, ラステット イホマイド グリベック トポテシン, カンプト メソトレキサート エルプラット
低リスク	10~30%	カペシタビン ドセタキセル ドキシソルビシン (リポゾーム) エトポシド フルオロウラシル 1,000 mg/m <sup>2</sup> 以下 ゲムシタビン メトトレキサート 50~250 mg/m <sup>2</sup> マイトマイシン ミトキサントロン パクリタキセル ペメトレキセド トポテカン	ゼローダ タキソテール ドキシル ベプシド 5-FU ジェムザール メソトレキサート マイトマイシンS ノバントロン タキソール アリムタ ハイカムチン
最小リスク	<10%	インターフェロン $\alpha$ ベバシズマブ ブレオマイシン エルロチニブ ゲフィチニブ メトトレキサート 50 mg/m <sup>2</sup> 以下 ソラフェニブ スニチニブ トラスツズマブ ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン	多数 アバスチン ブレオ タルセバ イレッサ メソトレキサート ネクサバル スーテント ハーセプチン エクザール オンコピン ナベルピン

\*1 ドキシソルビシンまたはエピルビシンとシクロホスファミドの併用投与

他のコルチコステロイドおよび投与経路で比較したデータは乏しい。

2) 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (オンダンセトロン, グラニセトロン, トロピセトロンなど)

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は, 化学療法に関連した急性悪心・嘔吐の予防に効果を示す。これらの薬剤は, その効果や安全性において差がない。また投与方法 (経口もしくは静注) でも効果や安全性に差は認められず, 経口摂取が可能な患者では経口, むずかしい患者では静注など, より簡便な方法で使うことができる。

3) その他の制吐薬

ドパミン拮抗作用をもつ薬剤 (メトクロプラミド, ドンペリドン, ブチロフェノン/フェノチアジン系抗精神病薬) は, 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬やステロイドに比較するとその効果は劣り, ジスキネジーなどの副作用がみられる場合がある。ベンゾジアゼピン系抗不安薬も補助的に用いられる。

## b 悪心・嘔吐リスクに応じた予防法

抗癌薬治療によって出現する悪心・嘔吐は用いられる抗癌薬の種類と量によって異なる。表 4-8 では効果的な予防的治療を行わなかった場合での悪心・嘔吐のリスクを4つのリスクレベルに分けて記載した。また, 各リスクレベルに基づき, 推奨される制吐薬レジメンを表 4-9 に記載した。また患者側の悪心・嘔吐リスク因子として, 過去の化学療法による嘔吐歴, 女性, 若年, 乗り物酔いの既往, 非飲酒歴などがあげられる。

### 1) 高リスク群 (悪心・嘔吐の頻度 > 90%) の予防法

急性悪心・嘔吐の予防には 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と高用量デキサメタゾンの併用が推奨される。遅発性悪心・嘔吐の予防として, コルチコステロイドが使用される。5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の遅発性悪心・嘔吐に対する効果, とくにデキサメタゾンに追加した場合については, 最近のメタアナリシスにおいて有効とはいえないことが示されている。メトクロプラミドは, デキサメタゾンとの併用で遅発性悪心・嘔吐の予防効果があると報告されている。

### 2) 中リスク群 (悪心・嘔吐の頻度 30~90%) の予防法

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬, デキサメタゾンの2剤併用が推奨される。

### 3) 低リスク群 (悪心・嘔吐の頻度 10~30%) の予防法

化学療法前にデキサメタゾン 8 mg (その他, 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬以外のプロクロロールペラジン, メトクロプラミドなどの単独投与) が考慮される。化学療法後の制吐薬の投与は必要な場合に限るべきである。

### 4) 最小リスク群 (悪心・嘔吐の頻度 < 10%) の予防法

日常的に予防薬は行わない。しかし, 個々の症例により悪心・嘔吐が出現した場合には, 低リスク群に対する予防薬を用いる。

### 5) 予防にも関わらず起きた悪心・嘔吐の治療

悪心・嘔吐がいったん出現すると対処は非常に困難であるため, しっかりとした予防を行うことに努める。適切な予防にも関

表 4-9 リスクに基づいた悪心嘔吐に対する予防制吐薬レジメン

悪心・嘔吐リスク	薬剤	化学療法前	翌日~2日間
高リスク	デキサメタゾン	16~20 mg 静注	4~8 mg 経口・静注
	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	経口・静注	なし
中リスク	デキサメタゾン	8 mg 経口・静注	(4~8 mg 経口・静注)
	5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	経口・静注	なし
低リスク	デキサメタゾン	(8 mg 経口・静注)	日常的に予防投与は行わない
最小リスク	日常的に予防投与は行わない		

( ) は省略可能

わらず悪心・嘔吐が出現した場合には、予防で使用した薬剤と異なる種類の制吐薬を用いる。通常は経口投与がむずかしい状況なので坐薬もしくは静注の薬剤を用い、投与も悪心・嘔吐が発現するごとにではなく、悪心・嘔吐の出現が予想される期間は時間を決めて予防的に投与することが強くすすめられる。ドパミン拮抗作用をもつ薬剤（メトクロプラミド、ドンペリドン、ブチロフェノン/フェノチアジン系抗精神病薬）やベンゾジアゼピン系抗不安薬を用いることが

多い。

#### 6) 予測性悪心・嘔吐の対策

もっとも効果的な予測性悪心・嘔吐の対策は、急性ならびに遅発性悪心・嘔吐の適切な予防を初回の化学療法時から一貫して行うことであり、悪心・嘔吐が出現するか観察してから予防法を考慮してはいけない。実際に予測性悪心・嘔吐が出現した場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が有効な場合があるとされており、通常の制吐薬は無効なことが多い。

## IV. 化学療法と放射線療法の併用

### A. 併用療法と個々の治療法について

化学療法と放射線療法を適宜組み合わせた治療法を化学放射線療法という。化学療法と放射線療法との併用には、照射法、線量、照射時期、抗癌薬の種類、生体応答調節物質 (biological response modifier: BRM) などを考慮しなければならない。以下に、個々の治療法の一般的事項について記す。

### B. 化学放射線療法

化学放射線療法の治療効果を高めるための1つの方策として、化学療法の強化がある。消化器癌に対してよく使用される抗癌薬にフルオロウラシル (5-FU) があるが、5-FU の効果を強化する目的で5-FU の持続投与が試みられている。持続投与ではワンショット投与に比して、化学療法としての高い効果が期待できるとともに、血液毒性が軽度なため、副作用による放射線化学療法の中絶が少ない。その他、5-FU とロイコボリンなどによる biochemical modulation 法や、多剤併用化学療法を放射線と同時に、あるいは放射線治療前に用いる方法、組織内高濃度を得るための動脈内投与方法などがある。消化器癌などの固形癌では、化学療法単独の治療効果に限界があり、とくに局所進行癌で放射線療法との併用が一般的に行われている。化学放射線療法の方法と成績についてはまだ検討すべき点も多い。

### 1. 化学療法と放射線療法併用の理論的根拠

化学療法と放射線療法を併用することに

より癌治療効果が増強することが知られているが、その理論的根拠を以下に記す。

- ① 本質的に放射線療法は局所制御で、化学療法は全身に対する治療法なので、両者の併用により長所と短所を相互補完する。
- ② ある種の抗癌薬は全身治療効果だけではなく、局所での放射線治療の効果を増強する (radio-sensitization)。抗癌薬が放射線による抗腫瘍効果を増強する作用機序は、放射線による DNA 傷害の修復機構を阻害することであるが、シスプラチンや5-FU は相加的ではなく相乗的な併用効果を発揮するので、放射線増感薬として併用されることが多い。
- ③ 化学療法単独で癌を治療すると、薬剤耐性のクローンが残り、治療効果が不良になったり、転移巣での腫瘍細胞の大半が耐性となって全身転移をきたすことがある。放射線を併用して局所制御が良好となると薬剤耐性の出現の可能性を低下することができる。
- ④ 抗癌薬に感受性の高い癌細胞も、腫瘍という塊の中では抗癌薬の効果がない場合があり、放射線療法による局所制御により抗腫瘍効果が増強する (debulking)。

### 2. 化学療法と放射線療法の併用時期 (図4-4)

化学療法と放射線療法の併用の時期は、

- ① いずれかを先行させ、残りの治療法を続けて行う (sequential)。
  - ② 両療法を同時に行う (concurrent)。
  - ③ 両療法を交互に行う (alternating)。
- に分けられる。近年、全身状態の比較的良

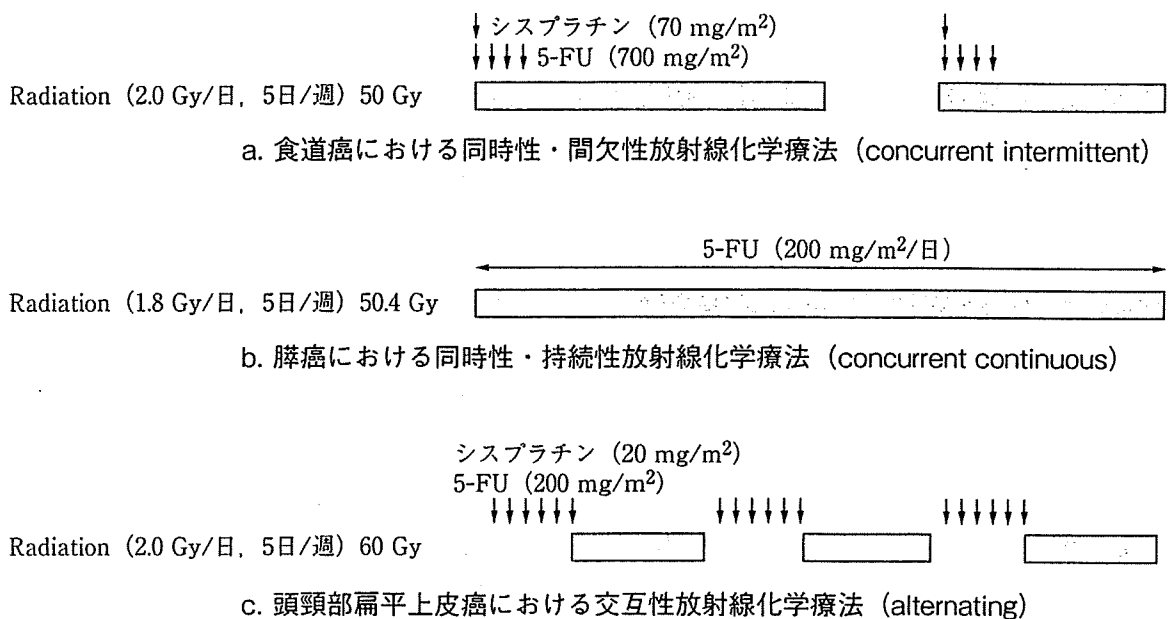


図 4-4 放射線療法と化学療法の併用時期

好な症例に対しては、早期に局所制御の向上と遠隔成績の向上を図る同時性化学放射線療法 (concurrent または concomitant) が主流となりつつある。

同時性化学放射線療法では、通常、放射線照射は週 5 日間 (1 日線量 1.5 ~ 3 Gy, 土日中止) で総計 40 ~ 60 Gy 行うが、抗癌薬の投与方法によって 2 通りの方法がある。照射各週の初日か数日間、抗癌薬を投与する間欠法と、照射期間中に持続的に投与する持続法である。一般に間欠法では化学療法単独と同量の抗癌薬を使用し、持続法では化学療法単独に比べ少量の抗癌薬を使用する。

### 3. 効果判定

化学放射線療法の効果判定項目には、生存期間、腫瘍縮小効果 (抗腫瘍効果)、症状緩和効果など、種々のものがある。効果判定は、治療を受けている患者においてその治療法が有効であるか否かを明らかにすることであり、治療中あるいは治療終了後に必ず行う。また安全性評価も怠ってはならない。

治療成績でもっとも重要な項目は、生存期間であるが、局所進行癌においては明ら

かな病状悪化までの期間、切除例では無再発生存期間も重要な評価項目となる。また、放射線療法の直接効果判定は「固形癌放射線療法直接効果判定基準」に従い、腫瘍の縮小率をもって判定する。腫瘍マーカーも治療効果のよい判定基準になる場合があるので、消化管透視や CT などの適切な画像診断や腫瘍マーカー測定を定期的に行い、客観的な評価判定を心がける。一方、症状緩和効果の判定法として確立したものはないが、癌性疼痛、パフォーマンス・ステータス (PS)、症状の変化などを詳細に観察する。

### 4. 副作用対策 (supportive therapy)

化学療法や放射線療法などを実施する場合には、治療中も患者 QOL の向上を図ることが大切で、その意味からも副作用対策が重要視されている。患者に治療の有効性と副作用 (薬物有害反応) の双方を鋭明したうえで、インフォームド・コンセントに基づいて治療を開始する。化学療法と放射線治療を併用する場合には、効果のみならず副作用も増強される。したがって、治療の副作用とその対策を熟知する必要がある。外科医は、手術だけでなく術後管理も必須



日本臨牀 67 卷 増刊号 1 (2009 年 1 月 28 日発行) 別刷

# がん薬物療法学

—基礎・臨床研究のアップデート—

X. 臨床腫瘍学の教育

NPO 法人日本臨床腫瘍学会による教育

大江裕一郎

## X. 臨床腫瘍学の教育

# NPO 法人日本臨床腫瘍学会による教育

Education of Medical Oncology by Japan Society of Medical Oncology

大江裕一郎

**Key words** : がん薬物療法専門医, がん治療認定医, 日本臨床腫瘍学会

### はじめに

1993年に発足した日本臨床腫瘍研究会を前身に日本臨床腫瘍学会(Japan Society of Medical Oncology: JSMO)は、第15回日本臨床腫瘍研究会総会で学会として再出発することが承認され、2002年3月に学会(任意団体)として発足した<sup>1)</sup>。

1993年より開催された15回の研究会では、欧米に比較して遅れていた我が国の臨床試験の方法論および基盤整備、臨床腫瘍医の育成および教育研修、トランスレーショナルリサーチなどが取り上げられ、時には行政の担当者も交え激しくかつ建設的な討論が行われてきた。このような活動を通じて、日本臨床腫瘍研究会は少なからず我が国の臨床腫瘍学の進歩に貢献してきた。その間、新GCPが施行されたこともあり、我が国の臨床研究、特に治験の質は大きく向上し、当初の目的はある程度達成された。また、日本臨床腫瘍研究会発足当時は皆無であった治験コーディネータも現在では臨床現場で活躍しており、臨床試験の質の向上に貢献している。このように、いまだ不十分ではあるものの治験を実施する環境は急速に整備されてきている。一方、医師主導治験が開始されているが、医師の実施する臨床試験は一部の多施設共同試験グループを除いて体制も不十分で満足はいく

状態ではなく、これらの基盤整備の推進が望まれる。

一般臨床においても、がんの薬物療法を専門とする医師は極めて少なく、我が国で抗がん剤治療が適切に行われているとは言い難い状況である。このような状況を解決するためには、臨床腫瘍医(medical oncologist)の育成および底辺の拡大が極めて重要であり、これは社会の要望であるとともに日本臨床腫瘍学会が取り組むべき最も大きな課題である。臨床腫瘍医とは、がんの基礎研究を理解し、創出された薬物の臨床研究を科学的、倫理的に実施する臨床研究医であるとともに、がんの薬物療法を安全に行うのみならず、緩和ケアを含め、がん患者を総合的に診療できる臨床医である必要がある。このような医師を育成することが、我が国の臨床腫瘍学発展のためには不可欠である。

### 1. ‘臨床腫瘍専門医’から‘がん薬物療法専門医’へ

日本臨床腫瘍学会設立目的の一つである臨床腫瘍医の教育、育成のために、2002年より臨床腫瘍専門医制度規則・細則の制定、研修カリキュラムの策定、教育セミナー開催、暫定指導医・認定研修施設の認定、学会の法人化など専門医認定の準備が順次進められてきた(表1)。これらの作業は、粛々と進められてきたが、決し

Yuichiro Ohe: Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 肺内科

表1 がん薬物療法専門医育成のための日本臨床腫瘍学会の活動

1993年	8月26日	第1回日本臨床腫瘍研究会開催(名古屋・有吉 寛会長)
2002年	3月2日	日本臨床腫瘍学会(任意団体)設立, 臨床腫瘍専門医制度の制定
2003年	2月28日-3月1日	第1回日本臨床腫瘍学会総会開催(福岡・桑野信彦会長)
	8月23日-24日	第1回教育セミナー Aセッション開催(東京)
	11月28日	臨床腫瘍学第3版出版
2004年	4月1日	暫定指導医認定(441人)
	8月2日	特定非営利活動(NPO)法人日本臨床腫瘍学会設立申請(東京都)
	11月24日	東京都よりNPO法人設立の認証
	12月15日	NPO法人の登記
2005年	3月31日	日本臨床腫瘍学会(任意団体)解散
	4月1日	特定非営利活動(NPO)法人日本臨床腫瘍学会への移行
	4月1日	暫定指導医(674人)・認定研修施設(110施設)認定
	6月11日-12日	第1回 Best of ASCO in Japan 開催(東京)
	6月29日	日本医学会の提言
	11月19日-20日	がん薬物療法専門医認定試験(東京)
2006年	3月18日	がん薬物療法専門医のための研修カリキュラム制定
	4月1日	がん薬物療法専門医(47人)・暫定指導医(382人)・認定研修施設(132施設)認定
	10月20日	日本専門医認定機構入社
	10月20日	新臨床腫瘍学出版
2007年	4月1日	がん薬物療法専門医(79人)・暫定指導医(234人)・認定研修施設(32施設)認定
	8月3日	がん専門医育成のための卒前教育カリキュラム制定
2008年	2月19日	がん薬物療法専門医の広告認可
	4月1日	がん薬物療法専門医(79人)・暫定指導医(220人)・認定研修施設(34施設)認定

て順風満帆ではなかった。

日本臨床腫瘍研究会が、学会に移行し専門医制度を発足させることになった理由の一つとして、日本癌治療学会の動向があげられる。1990年代の後半に日本癌治療学会でも専門医制度制定の動きがあり、1995年に臨床腫瘍医制度検討委員会が設置された。しかし、1997年に理事会・評議員会で臨床腫瘍医制度が否決されたために、これに代わるものとして2001年より臨床試験登録医制度を発足させた。すなわち、がん治療に関する日本最大の臨床系学会である日本癌治療学会が専門医制度を制定しない旨、決議したことにより、当時の臨床腫瘍研究会内に専門医制度制定の機運が高まったといえる。しかし、その後の社会情勢の急激な変化もあり、2003年12月開催の日本癌治療学会理事会で臨床試験登録医制度から、‘がん治療専門医’制度への移行が承認された。2004年の第42回日本癌治療学会総会での、がん治療専門医制度規則、

施行細則の承認を経て、2005年に日本癌治療学会の‘がん治療専門医’制度が発足した<sup>2)</sup>。

日本臨床腫瘍学会の‘臨床腫瘍専門医’制度は、世界的レベルの medical oncologist 育成を目指す制度であり、日本癌治療学会の‘がん治療専門医’制度は、現在がん治療に携わっている医師の診療レベルを底上することを目的とした制度であった。したがって、全くコンセプトの異なる制度ではあるが、国民からすると2種類の‘がん専門医’が誕生することになり、極めてわかりにくいことも事実であった<sup>3)</sup>。そのために、マスコミ、患者団体などより制度の一本化が強く求められたが、コンセプトの全く異なる制度を一つにまとめることは極めて困難であった。

この事態を解決するために、日本医学会、全国がん(成人病)センター協議会の仲裁により、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会の代表による数回の話し合いがもたれた。この話し合いの結果に基づき、日本医学会が2005年6月29日

表 3 日本臨床腫瘍学会の教育・啓発活動

がん薬物療法専門医のための研修カリキュラムの制定
がん薬物療法専門医・暫定指導医・認定研修施設の認定
教育セミナー A・B セッションの開催および Web 上の公開
Best of ASCO in Japan の開催
新臨床腫瘍学の出版
がん専門医育成のための卒前教育カリキュラムの制定
コメディカルのための教育セミナー開催
市民公開講座の開催

を、分野ごとに国内外のトップレベルの研究者が研究の背景・位置づけ・解釈などを解説し討論するものである。ASCOに参加しても、全領域にわたり重要な演題を把握することは極めて難しく、ASCO参加者の出席も多い。

#### d. コメディカルに対する教育セミナーと市民公開講座

その他の教育・啓発活動としてコメディカルを対象とした教育セミナー、市民公開講座なども実施している。日本臨床腫瘍学会会員の約90%が医師であるが、残りの10%は、薬剤師、看護師、治験コーディネータ、企業関係者などで占められている。がん薬物療法専門医のための教育セミナーへの医師以外の参加も少なくなく、コメディカルに対する教育も非常に重要である。学術総会に合わせて会長の判断で、コメディカルに対する教育セミナーも開催されている。

#### おわりに

日本臨床腫瘍学会は2003年2月に開催された第1回日本臨床腫瘍学会総会の際には、会員数わずか750人の小規模な学会であったが、現在では7,000人を超える会員数にまで成長している。学会設立の目的の一つが、臨床腫瘍医(Medical Oncologist)の育成であり、学会としては教育活動に重きを置いており、表3に示すように多岐にわたる教育・啓発活動を学会として実施している。ただし、学術集会でのオリジナルデータの発表が少ないとの批判が一部にあることも事実であり、今後の検討課題である<sup>7)</sup>。2002年3月より準備を始めた日本臨床腫瘍学会の専門医制度も、2005年度よりがん薬物療法専門医の認定を開始し、社会的に認知され、軌道に乗りつつある。しかし、専門医の絶対数は大幅に不足しており、これからも学会としての教育育成活動を推進していくことが重要である。

#### ■ 文 献

- 1) 大江裕一郎：第1回日本臨床腫瘍学会総会。がん分子標的治療 1: 244-245, 2003.
- 2) 大江裕一郎, 西條長宏：がん薬物療法専門医とがん治療認定医。Cancer Frontier 8: 176-181, 2006.
- 3) 西條長宏ほか：臨床腫瘍専門医制度。Cancer Frontier 6: 6-12, 2004.
- 4) Hansen HH, et al; ESMO/ASCO Task Force on Global Curriculum in Medical Oncology: Recommendations for a global core curriculum in medical oncology. J Clin Oncol 22: 4616-4625, 2004.
- 5) Hansen HH, et al; ESMO/ASCO Task Force on Global Curriculum in Medical Oncology: Recommendations for a Global Core Curriculum in Medical Oncology. Ann Oncol 15: 1603-1612, 2004.
- 6) 大江裕一郎ほか：がん薬物療法専門医制度の展望。The Medical Oncologists 特別号: 2-11, 2006.
- 7) 大江裕一郎：JSMO(第4回日本臨床腫瘍学会)。Cancer Frontier 8: 185-187, 2006.

## 教育セミナー

## SM-6

## 「がん治療認定医機構のセミナーで、もう少し時間をかけて欲しかった領域を学ぶ」

## — がん治療における患者への対応 集学的治療と終末期ケア —

## 有賀悦子

(帝京大学医学部 内科学講座 緩和医療科)

## I 集学的治療と終末期の特徴

## 1. 集学的治療におけるチーム機能を知る

## (1) 集学的治療とは

集学的治療とは、がんに関わるいくつかの治療を組み合わせることをさす。三大治療といわれる手術、化学療法、放射線治療とはじめ、免疫療法、温熱療法などの組み合わせや緩和ケアをはじめ複数診療科間における相互診療支援を含めたものからなる。

## (2) がん治療の経時的(縦断的)流れ

図1は、がん診断から経時的な治療の流れを横軸に示したものである。

上段のがん治療とは、抗がん治療である。緩和的な化学療法や放射線治療も含まれる。

下段の緩和ケアは、がん治療中においては支持療法として、抗がん治療が難しくなると終末期ケアとして役割をもつ。終末期は明確に定義されていないが、概ね予後6ヶ月以内と捉えられる傾向を認める一方、社会的には衰弱感を認め介護を要する予後1ヶ月位を指すことが少なくない。

## (3) 各がん治療期における緩和ケアの横断的関わり

次に幾つかの時期を横断的に考えてみたい。

がん治療が主体的な時期(横断面1)、治療はそれぞれの専門分野が集まり多角的に施行される。支持療法として支援する者は、緩和ケアチームのみならず、受け持ち看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士、ソーシャルワーカー、臨床心理士、栄養士らの関わりは大きく、治療専門分野間を埋める役割も持つ。身体症状緩和以上に、治療の経済的問題、がん治療の選択における混乱、再発などに対する不安などがあり、心理社会的支援の充実が相談業務などで求められる時期でもある。

治癒を目指した治療が困難になってくる時期(横断面2)は、延命的な化学療法や緩和的放射線治療などを行いつつ、症状緩和をはかり、できるだけ在宅で過ごせる調整を行っていく時期でもある。身体的な症状が出始め、栄養摂取などの支援

も必要になる。心理的には死を言葉にすることもあり、若いスタッフは関わり方に悩むこともある。医師では、がん治療以外の専門診療科や救急部など、また、施設を超えたケアマネージャー、訪問診療に関わる医療職や福祉・行政職の関わりも大きくなり始める時期である。また、社会資源の導入を必要とすることが増える。

症状緩和が主体となったとき(横断面3)、患者・家族が希望した場を整え、家族ケアも念頭に置きながら支援していく。複数の身体的症状が出現し、次第に変化(増悪)が速くなっていく。身体症状緩和は治療でコントロールが可能であるが、衰弱は症状緩和薬によっても改善を望むことは困難であり、介護を必要とする。家族による支援体制には個人差が大きく、できる限り在宅で過ごしたいという希望の一方で、家族に負担をかけたくないという理由で入院を希望されることも多い。時に、財産分与などの法的制度知識を求められることがある。一方、患者の心身の苦しさで苦悩した家族は、グリーフワークが病的なものとなる場合があるため、死別時に、家族が相談できる窓口等の紹介をすることも念頭に置いておくべきであろう。

## (4) 多職種チームの中で機能するために

がん治療の各時期において、医療者は、自分の置かれた立場はどこにあり、チームの一員として果たすべき役割は何であるかを意識しながら動くことは、チームのコンプライアンスを維持するためにも大切な事である。また、進行性疾患の症状は、特に、終末期前は加速度的に変化していくため、患者・家族は起こりえることを予想できず、不安になったり、在宅や緩和ケア病棟に移行するタイミングを逃してしまうことも少なくない。従って、2~3週間先に必要となることを想定しながら支援にあたることは、患者の自己決定を支える上でも重要な事となる。

## 2. 「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」

2007年5月医政局より通達され、本ガイドラインとその解説編は次のURLより入手できる。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/s0521-11.html>

終末期医療における治療の決定は、倫理的な配慮を必要とする場合があるため、単独での方針決定はさけ、複数の医療スタッフとともに検討するべきであろう。診療録に決定プロセスを記録することも忘れないでおきたい。

### II. 終末期ケア

レクチャーでは、がん治療(化学療法と放射線治療)と緩和ケアを行った症例を提示し、経時的なケアについて解説を行う予定である。以下に、提示症例で施行された症状緩和の一般論についてまとめた。

#### 1. 疼痛緩和

疼痛は、身体的なものだけではなく、精神的、社会的、スピリチュアルな因子が関係しており、鎮痛薬だけで解決するものではないが、ここでは、薬剤の投与についてふれたい。

##### (1)疼痛の評価

###### 1)質の評価

オピオイドが効き辛い疼痛である神経障害性疼痛などを意識して聴く。神経支配に沿った痛みで「ビリビリするような」「電気が走るような」「刺されるような」といった表現をする疼痛の混在の有無を尋ねる。

###### 2)量の評価

疼痛を数値化する方法を用いる。鎮痛薬を変更する前後で数値化できると薬剤の効果を判定することに役に立つ。一例を挙げる。

Neumeric rating scale (NRS)

「これ以上無いような痛みを10点、まったく痛みがないのを0点として、今、何点くらい感じますか」と尋ねる方法である。

##### (2)治療

WHO三段階除痛ラダーを基本とする。(図2)

- 1)除痛目標の設定 第1目標：痛みがなく安眠できる。  
第2目標：安静時に痛みがない。  
第3目標：体動時に痛みがない。

2)第1ステップ：NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)を投与する。

一種類のNSAIDを開始する。プロドラック、COX-2選択的な阻害剤が副作用が少なく用いやすい。

胃障害対策として、エビデンスがあるのはプロトンポンプ阻害剤である。

3)オピオイドを開始する。副作用対策を同時に開始する。

第2、3ステップで用いるオピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルのいずれかである。第2ステップ薬としてリン酸コデインを用いることがあるが、モルヒネへの変換酵素欠損が約1%に認めるとの報告もあるため注意を要する。モルヒネの少量投与やオキシコンチンの初期量は第2ステップと考えてよいが、増量に伴い第3ステップ(モルヒネ30mg/日、オキシコンチン20mg/日以上)へと移行することとなる。この時、理由がない限り、NSAIDsまたはアセトアミノフェンは中止しないで併用とする。副作用対策は、オピオイドと同時に始める。便秘のコントロールは、経口摂取の鍵となり、がん性疼痛緩和においてもっとも重要なものであり、オピオイド投与期間中は継続する必要がある。その他、約30%に認められる嘔気・嘔吐は1~2週で耐性を生じ消失する。(表1、図3)

4)レスキュードースを設定する。

定時薬に対し、臨時に服用する追加薬をさす。速放剤の塩酸モルヒネ、オプソ®、オキノーム®を用いる。経口困難時は、徐放剤であるがアンベック®坐薬を用いる。経口または坐薬に換算し、1日定時量の1/4~1/8量(1/6)を1回量とする。1時間開ければ3回/日までを目安とする。(3回で前日の50%増)

##### 5)増量方法

###### ①定時薬を増量する方法

モルヒネ経口投与量で、

- ・120mgまでは前日の50%増量まで可能
- ・120mgを超えたときは前日の20~30%増量にとどめる

###### ②レスキュードースで増やしていく方法

前日のレスキュードース量を翌日の定時薬に割り振っていく。

##### 6)減量方法

急な減量は退薬症候(イライラ、不眠、腹痛等)を引き起こすため、10~20%ずつ減量していくこと。

##### 7)オピオイドローテーション(OR)

副作用などで十分な増量が行えず除痛困難となった時、一つのオピオイドから他のオピオイドに切り替えることをいう。

###### ①ORを行う前にチェックすること

十分な増量、併用薬の見直し(NSAIDs、鎮痛補助薬)、副作用の鑑別診断

②ORの方法

現オピオイドの一日総量を計算し、次オピオイドの等力価量に換算する。この量から20%程度減量した量を目標量として設定する。これは、眠気など獲得していた耐性が、切り替えた後、再度出現する可能性があり、少量からの量調節が安全と考えられているからである。レスキュードーズの薬剤を選び、量を設定。現オピオイドから次のものに、1/2~1/3量ずつ2~3日かけ交差させ、切り替える。  
フェンタニル貼付剤は立ち上がり時間も代謝消失時間も半日程度かかるため、貼付剤への

切り替えは、12時間は前薬を併用する。貼付剤からの切り替えは、フェンタニルをはがした後、12時間は次の薬剤を1/2量とする。

③タイトレーション

切り替えたオピオイドの量の調整は、眠気強い時は減量を、疼痛が残っている場合はレスキュードーズの追加または定時薬を増量を念頭に量調整をおこなう。

【重要】ORの効果の出方は、疼痛の質によるオピオイドの反応の違いや患者個人差があるため、換算比はあくまでも目安に過ぎず、一旦切り替えた後のタイトレーションが大切である。

③ 等力価比換算表

	経口			坐薬		皮下注	
リン酸コデイン	300mg		6~10				
モルヒネ	30mg	2	1	20mg	30	15mg	100~50
オキシコドン	15~20mg*	3					
ブプレノルフィン				0.7mg	1		
フェンタニル注						0.15~0.3mg	1

斜字は、縦に比率を表示

フェンタニル貼付剤	経口モルヒネ	オキシコドン	オプソ <sup>®</sup> ***	オキノーム <sup>®</sup> ***
2.1mg(-)***	30mg	20mg	5	2.5
4.2(2.5mg)***	60mgx1 ± 30	40mgx1 ± 20	10	5~10
8.4(5)***	60mgx2 ± 30	40mgx2 ± 20	20	15
12.6(7.5)***	60mgx3 ± 30	40mgx3 ± 20	30	20
16.8(10)***	60mgx4 ± 30	40mgx4 ± 20	40	25

\*\*レスキュードーズとして投与するときの一回量

\*\*\*括弧内：リザーバタイプ、実数：MTタイプ

モルヒネ坐薬は経口量に 2/3 をかける

モルヒネ皮下注は経口量に 1/2 をかける

モルヒネ静注は経口量に 1/3 をかける

8)鎮痛補助薬の投与を検討する(表2)

神経障害性疼痛にはオピオイドが効果的ではない場合があり、鎮痛補助薬の併用を検討する。ただし、鎮痛補助薬はいずれの薬剤もがん性疼痛に保険適応がない。患者に投与するメリット(疼痛の緩和)、デメリット(副作用、効果が得られるまで時間がかかる、必ずしも効果が得られず薬剤の変更を要することがあることなど)を説明し、同意を得ることを心がける。効果は即効的ではなく、判定に通常5日ほど必要とする。

①抗うつ薬

下行抑制系機構の賦活化作用、Naチャンネルブロック作用。持続的、電撃的疼痛ともに効果があるとの報告が多数ある。

②抗けいれん薬

Naチャンネルブロックなどによる異常発火抑制作用が鎮痛機序と考えられている。電激痛に効果があるが、ガバペンチンは、前述に加えて、GABAトランスポーターの抑制など抑制系不活化作用があるため、電撃痛、持続痛ともに鎮痛効果が得られやすいとされている。

③抗不整脈薬

Naチャンネルブロックが機序で、持続痛に効果がある場合がある。

④ケタミン

非疼痛時はマグネシウムでブロックされているN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体が、一次ニューロンから疼痛信号が入ってくると、ブロックがはずれ、カルシウムの流入が始ま

り、二次ニューロンに疼痛があったことが伝達される。ケタミンはここを再度ブロックする。平成19年より、麻薬となった。管理には十分注意が必要であるが、電撃痛、持続痛ともに効果があると報告されている。

## 2. 嘔気・嘔吐

### (1) 病態

大脳皮質(高次脳中枢)、化学物質受容体活性化領域(CTZ)、末梢(胃・管等)、中耳からの信号が延髄嘔吐中枢に入り、嘔気・嘔吐として症状を感じる。

### (2) 病因

- ①末梢性(消化管：便秘、腸管通過障害、イレウス、消化管出血、感染性胃腸炎等、心疾患、泌尿器系疾患)②薬剤性、③代謝性(電解質異常、腎、肝障害)、④中枢性(脳転移等)、⑤不安・心理的因子、⑥放射線性

### (3) 治療(病因の①～⑥に以下の番号は対応)

#### ①末梢性

- ・原因治療
- ・便秘へのアプローチは疼痛緩和の項目参照
- ・腸管通過障害(メトクロプラミド、ドンペリドン、ステロイドの検討)、腸閉塞(オクトレオチド)、消化管出血(PPI、トロンビン内服、内視鏡の検討)

#### ②薬剤性

- ・原因薬剤の中止、変更の検討。
- ・抗ヒスタミン剤、フェノチアジン系、ブチロフェノン系、5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>拮抗薬(リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン(高血糖には投与不可)等)

#### ③代謝性

- ・抗ヒスタミン剤、ブチロフェノン系、5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>拮抗薬(リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン等)

#### ④中枢性(脳腫瘍など)

- ・ステロイド、浸透圧利尿剤(グリセオール®)

#### ⑤高次機能からの入力(不安など)

- ・抗不安薬(ベンゾジアゼピン等)

#### ⑥内耳・中耳、前庭系からの刺激

- ・抗ヒスタミン剤

#### ⑦放射線性

- ・抗ヒスタミン剤、ステロイド

## 3. 予後日単位におけるせん妄

### (1) 有病率 最期の数週間は40～85%

### (2) 病因

複数の病因からなる

直接的病因：中枢性(腫瘍など)

間接的病因：電解質異常、感染、代謝性(腎、

肝)、低酸素血症、脱水、薬剤、衰弱

### (3) 特徴

- ・注意(覚醒)の障害と認知障害を主軸とする。
- ・予後日単位でのせん妄は死がせまっていることを示す状態であり、不可逆的なことが多い。
- ・家族や医療スタッフの苦悩を増加させることがある。(在宅の看取りの障壁となることがある)
- ・鎮静を必要とすることがある。  
(鎮静のガイドライン：<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/sedation01.pdf>)

### おわりに

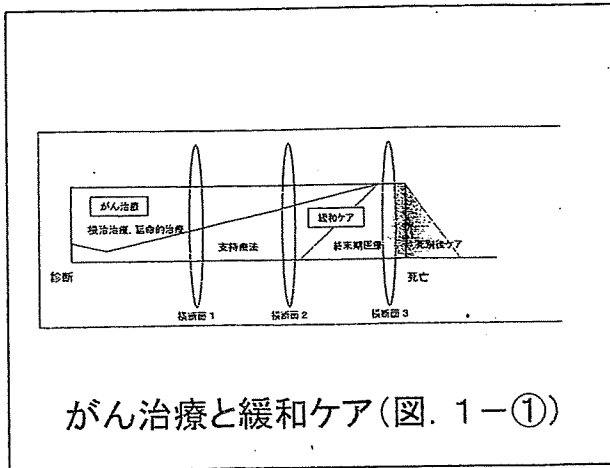
終末期は、疼痛以外の症状が多彩に認められるようになる。そのような時は、一つの症状にとらわれることなく、患者全体を観察しながら、もっともQOLを維持できる対処は何であるか、チーム内で検討することが重要である。例えば、輸液では、脱水の改善を目指しても、サードスペースの水の貯留となり、呼吸困難感や腹部膨満感が増してしまうこともある。

患者を包括的に見ていく視点が終末期にこそ求められているのである。



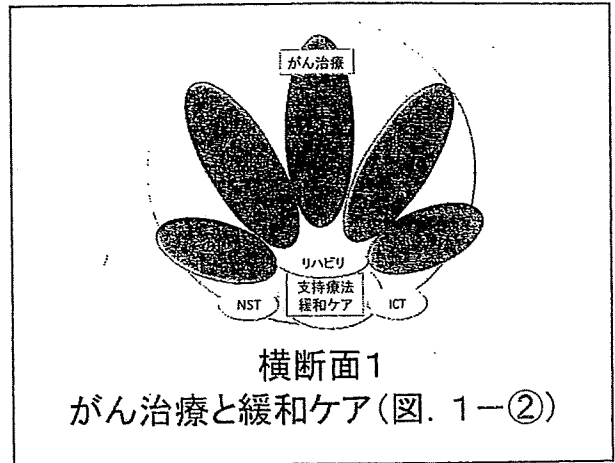
「がん治療認定医機構のセミナーで、もう少し時間をかけて欲しかった領域を学ぶ」  
 — がん治療における患者への対応 集学的治療と終末期ケア —

有賀悦子



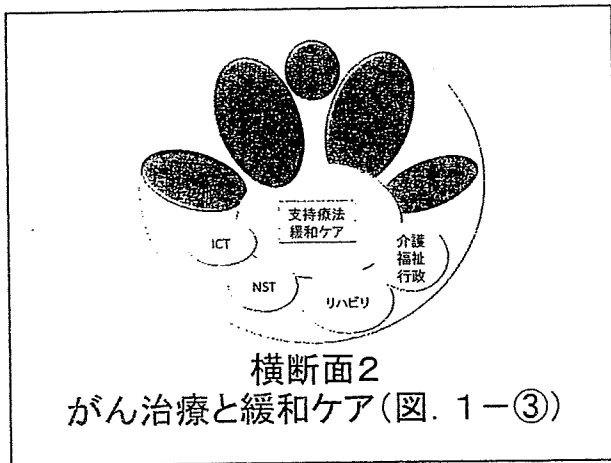
がん治療と緩和ケア(図. 1-①)

1



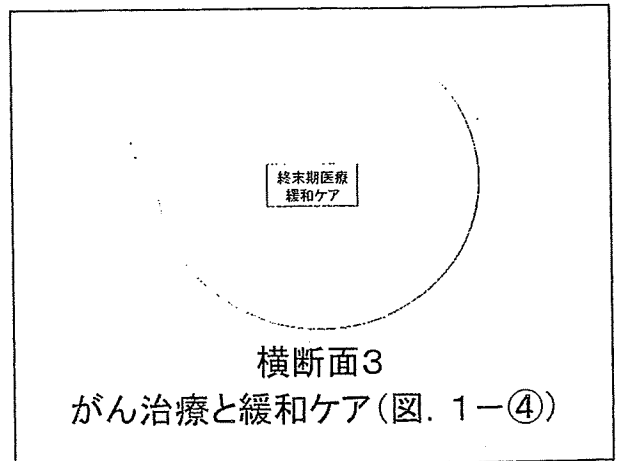
横断面1  
 がん治療と緩和ケア(図. 1-②)

2



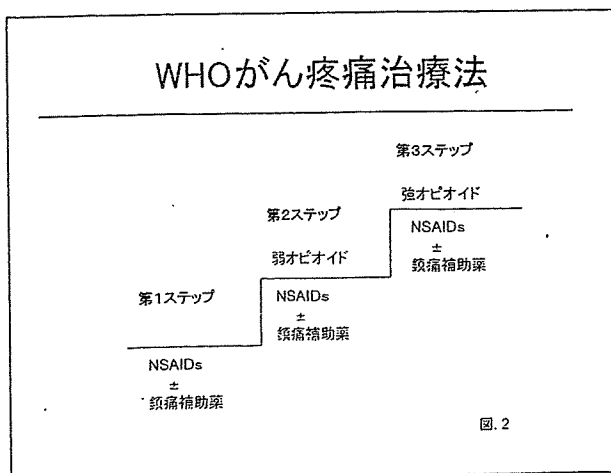
横断面2  
 がん治療と緩和ケア(図. 1-③)

3



横断面3  
 がん治療と緩和ケア(図. 1-④)

4



WHOがん疼痛治療法

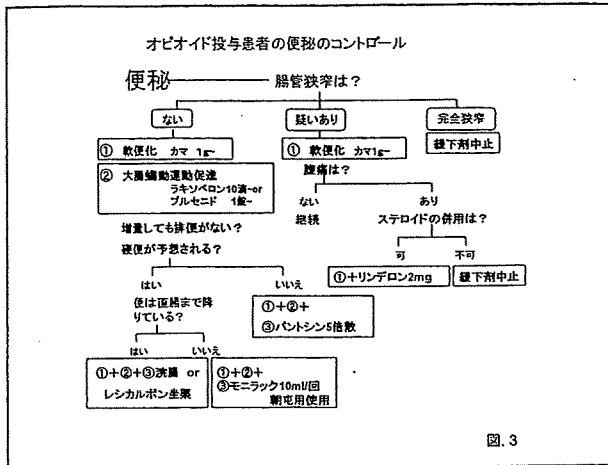
図. 2

5

副作用	副作用の発生率	原因	副作用の予防	副作用の処置
便秘	約50%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	オピオイド受容体拮抗薬(ナルキソン)の投与
嘔吐	約20%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	5-HT <sub>3</sub> 拮抗薬(オンダン)の投与
呼吸抑制	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	呼吸器のモニタリング
低血圧	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	血圧のモニタリング
瞳孔収縮	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	瞳孔のモニタリング
尿意抑制	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	尿量のモニタリング
過剰鎮痛	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	鎮痛効果の評価
アレルギー反応	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	アレルギー反応のモニタリング
皮膚掻痒	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	抗ヒスタミン薬の投与
発汗	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	発汗のモニタリング
瞳孔散大	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	瞳孔のモニタリング
呼吸抑制	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	呼吸器のモニタリング
低血圧	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	血圧のモニタリング
瞳孔収縮	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	瞳孔のモニタリング
尿意抑制	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	尿量のモニタリング
過剰鎮痛	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	鎮痛効果の評価
アレルギー反応	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	アレルギー反応のモニタリング
皮膚掻痒	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	抗ヒスタミン薬の投与
発汗	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	発汗のモニタリング
瞳孔散大	約1%	オピオイドの作用	オピオイドの用量を減らす	瞳孔のモニタリング

オピオイドの副作用対処方法(表. 1)

6



7

### 鎮痛補助薬

一般名	商品名	剤量	投与量	投与頻度	投与方法
<b>非ステロイド系</b>					
アミトリプチン	トリプタノール	10 mg/錠	錠1回	10-75 mg	po, cl, iv
イミプラミン	トフラニール	10 mg/錠	錠1回	10-75 mg	po, im
クロミプラミン	アナフラニール	10 mg/錠	錠1回	10-100 mg	po, iv
アモキサピン	アモキサピ	10 mg/錠	錠1回	10-75 mg	po
	トリスドン	15 mg/錠	錠1回	15-60 mg	po
<b>抗うつ薬</b>					
ガバペンチン	ガバロン	200mg/錠	1-3錠	200-1200 mg	po
カルバマゼピン	テグレート	100-200 mg/錠	錠1回	100-500 mg	po
バルプロ酸ナトリウム	デパケン	100-200 mg/錠	錠1回	100-1200 mg	po
フェニトイン	アレビテン	100 mg/錠	錠1回	100-300 mg	po, iv
カロナール	リネトール	0.25-0.5 mg/錠	錠1回	0.25-3 mg	po
<b>抗不安薬</b>					
メキシチン	メキシチール	50-100 mg/錠	3日/日	150-450 mg	po
リドカイン	キシロカイン	300-500 mg		500-1500 mg	2-6錠, cl, iv
<b>抗てんかん薬</b>					
メチルメチオネン	メチルメチオネン	60 mg/錠		60-120 mg	po
クダミン	クダミン	50 mg/錠		50-300 mg	2-4錠, cl, iv, po
デキストロメトルファン	メジコン	45-60 mg/錠			
<small>全量投与しては副作用発現が危ない。</small>					
<b>α2アドレナリン拮抗薬</b>					
クロニジン	カチスレス	0.075 mg/錠	1錠	0.075-0.225 mg	po
塩酸チメジウム	チメジウム	3 mg/錠		3-9 mg	po
<b>中枢性鎮痛薬</b>					
パクロフェン	チマパロン	5-10 mg/錠		5-30 mg	po
塩酸メペリドン	メオナル	50 mg/錠		50-150 mg	po

a) 薬剤師で医師の処方箋を参照し、それに必要な量を調剤量とする。

表. 2

8

## がん緩和医療 がん疼痛対策

有賀 悦子

### 要 旨

がん疼痛対策は、がん患者のquality of life (QOL) の維持には重要なケアである。国内外でもがん患者の緩和ケア (palliative care) のアプローチとして、症状緩和が適切に行われることをうたっており、社会からも医療者の基本的なスキルの一つとして求められている。ここでは、診療報酬にも繋がるWHO三段階除痛ラダーに基づいたがん疼痛への段階的な治療方法を解説する。まず、全経過で必要となる疼痛評価、非ステロイド性消炎鎮痛薬を開始後の残存する疼痛に対し、オピオイドの併用開始と副作用対策の方法を述べる。さらに、除痛するまでのタイトレーション方法、長期間安定した除痛を図るためのオピオイドローテーション、加えてオピオイドが効き辛い疼痛に対する鎮痛補助薬の投与について触れていきたい。

[日内会誌 98:1385~1393, 2009]

**Key words** : palliative care, がん性疼痛緩和, WHO三段階除痛ラダー, オピオイド, 鎮痛補助薬

### 1. 緩和ケアとは

2002年にWHO (World Health Organization) は緩和ケアを次のように定義した。

Palliative care is an approach that improves the quality of life (QOL) of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual. (World Health Organization, 2002)<sup>1,2)</sup>

一方、国内では、2006年法律第98号として制定されたがん対策基本法第16条に、国及び地方公共団体は、がん患者の疼痛等の緩和を目的と

する医療が早期から適切に行われるようにすること、がん患者の療養生活の質の向上に関する医療従事者に対する研修の機会を確保し、施策を講じることなどを規定している。

WHOが定義したように、緩和ケアとはすべての生命を脅かす疾患を対象とし、終末期に限定することなく、身体的にも心理社会的、霊的にも、予防も含めたQOLを維持するための対処が重要であるが、進行性で変化が速い悪性腫瘍患者において、疼痛は不安を招き、QOLを阻害する代表的な症状であることから、がん疼痛対策は、医療者に求められている基本的なスキルの一つである。

### 2. がん性疼痛緩和

#### 1) 診療報酬からみるニードと注意点

2008年4月に診療報酬として認められたがん性疼痛緩和 management 指導料では、がん性疼痛の症状

あるが えつこ：帝京大学内科学講座緩和医療科

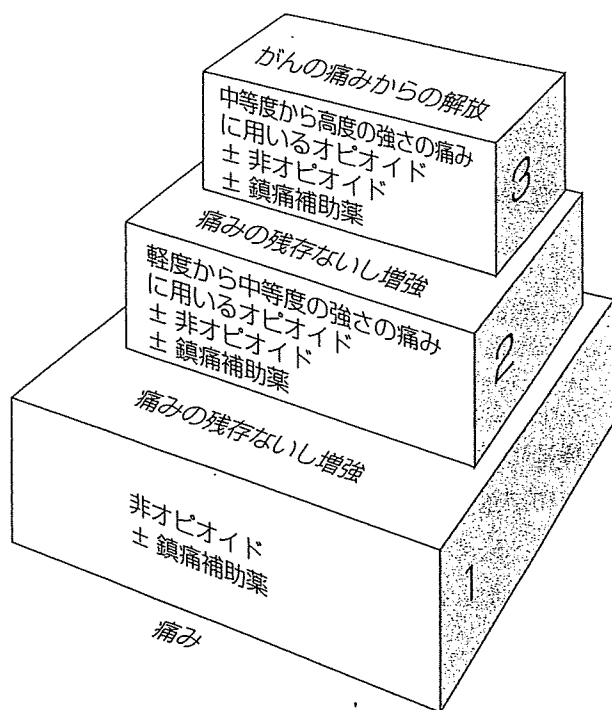


図 1. WHO 三段階除痛ラダー

緩和に麻薬を投与しているがん患者に対して、WHO方式のがん性疼痛の治療法<sup>3)</sup>に基づき、副作用対策や疼痛時の対応を含めた計画的な治療管理や当該薬剤の効果等に関する説明を含めた療養上必要な指導を行い、麻薬を処方する場合に、月1回100点が算定可能となった。がん疼痛対策は、この三段階除痛ラダーと呼ばれるWHO方式にそって進められる(図1)。

このラダーで推奨されている症状緩和に用いられる薬剤は、保険適応外投与となることが多く、これらの処方を取りあつかいは、院内、診療所内や緩和ケアチームで、コンセンサスを得ておく必要がある。対象となるのはNSAIDs(non-steroidal anti-inflammatory disease)、アセトアミノフェンの用量、鎮痛補助薬などである。

## 2) 疼痛評価

がん性疼痛を認めるとまず、非ステロイド性消炎鎮痛薬(以下、NSAIDsと略す)、次のステップとしてNSAIDsとオピオイド(医療用麻薬)の併用となるが、鎮痛効果は個別性が高いため、患者個々に合わせた調整を疼痛治療中、継続的に行っていかなければならない。そのためには、

統一して行えるような評価を開始前から行っていく。

### (1) 質的評価

オピオイドは、疼痛の約80%に効果がある。効きづらい痛みとしては、膜(骨膜、髄膜、腹膜、胸膜)や皮下組織の機械的伸展痛、表皮の疼痛(褥創等)、神経障害性疼痛等が挙げられ、質の評価はこれらを念頭に行う。特に、神経障害性疼痛の痛みの特徴(ビリビリ、しびれるような、電気が走るような、焼けるような、刺すような、締め付けられるような(体幹部))を確認し、緩和に有効な鎮痛補助薬の併用のタイミングを計る。

### (2) 量的評価

進行性の疾患の症状は、経時的に変化する。よって、適切な薬剤の種類や量の調整には、主観的な症状である痛みを数値化し、その効果と副作用の評価を繰り返していく必要がある。

代表的な評価尺度として、Numeric Pain Rating Scale(NRS)があげられる。言葉で聞き取る方法で、「10点を最悪の痛みとし、0点をまったく痛みなしとすると10分の何点の痛みがありますか?」というように質問をする。初回診察時に、疼痛を数値化しておき、その後、薬剤の増量や変更の際に「最も痛かった時は?」「レスキュードースを服用した後は何点になりましたか?」というように量の変化を聞き取ることを心掛ける。

### 3) 緩和を開始する

#### (1) ラダーの要点

WHO三段階除痛ラダー(図1)の5つのポイント<sup>3)</sup>を挙げる。

- ・段階的に(除痛ラダーにそって)
- ・経口で
- ・時間を決めて
- ・個々にあわせて
- ・さらに細かい配慮を

#### (2) 除痛目標の設定

患者と共に段階的な目標を立てる。