

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
細川豊史	がん疼痛対策	臨床研修プラクティス	4(6)	43	2007
石黒 洋、他	がん患者を受け持った ら	臨床研修プラクティス	4(6)	5-27	2007

## 研究成果の刊行物・別刷

# 7 がん治療に必要な支持療法

本章では、がんの日常診療で常時遭遇する有害事象でありながら、適切に対処を行わないと患者にとって非常な不利益を与えるものに焦点を当てた。ほかにも高カルシウム血症、下痢や便秘、掻痒症、認知障害、せん妄、不安障害、睡眠障害、喪失感、霊性などががん治療の有害事象、がんの合併症の管理および心理社会的問題としてあるが、それぞれの支持療法が各種ガイドライン (p.99) などにも記載されているので参照されたい。

## 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

#### ■ 感染症の因子

がんの支持療法が進歩した現在においても、感染症は重要な問題であり、発症には以下のような多くの因子が関与している<sup>1)</sup>。

#### ① 局所的問題

主要気管支の閉塞による閉塞性肺炎は、閉塞の改善が認められなければ抗菌薬治療に対する効果が期待しにくい。胆道の閉塞も上行性胆管炎の発症につながる。膀胱がんや前立腺がんなどの泌尿器系腫瘍では尿管や膀胱頭部の閉塞に伴い、水腎症や腎盂腎炎が起こる。これらの感染症は、閉塞部位に定着 (colonize) している複数の微生物が原因となることが多い。

消化管、鼻気道、尿路粘膜は病原に対する初期防衛として重要である。抗がん剤や放射線治療によって起こる粘膜障害 (特に消化管) および腫瘍そのものの粘膜浸潤が細菌やカンジダなど真菌の侵入経路となり全身感染の原因となる場合もある。

#### ② 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。炎症性浸出物もリンパ球やマクロファージが少数含まれているのみで、肺炎であっても胸部X線にて異常陰影を認めない場合や、髄膜炎であっても髄膜刺激症状に乏しいことがあるので注意を要する。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 (総7表-1)。

総7表-1. 防御機能の異常と原因になりやすい主な感染症<sup>1)</sup>

主な感染症の原因	
好中球減少	グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, カンジダ, アスペルギルス
細胞性免疫低下	ニューモシステリス, クリプトコッカス, マイコバクテリア, トキソプラズマ, リステリア, クリプトスポリジウム, カンジダ, サイトメガロウイルス
液性免疫低下	encapsulated organism (肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, 髄膜炎菌)

#### ③ 細胞性免疫の低下

細胞性免疫は細胞内病原菌に対する防御に重要な役割を担っているだけでなく、液性免疫の維持にも関与している (総7表-1)。細胞性免疫の低下はHodkin病や白血病の一部に認められ、fludarabineなどのプリン代謝拮抗薬、コルチコステロイドや放射線治療などによってもその機能低下が認められる。

#### ④ 液性免疫の低下

液性免疫とは免疫グロブリンを介する抗原抗体反応による免疫反応を指し、Bリンパ球が重要な役割を

担っている。多発性骨髄腫、Waldenström マクログロブリン血症やH鎖病では、腫瘍細胞の増殖により正常のリンパ球が抑制され、正常な免疫グロブリンが減少する。これらの患者では特異的な opsonizing 抗体の低下により、特に肺炎球菌やインフルエンザ桿菌など encapsulated organism に対する防御能が低下している。

### ⑤ 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。またシャント、ステント、そのほかの人工物 (prosthetic device) の感染も少なくない (静脈カテーテル・ポートの管理の項も参照)。

## ■ 治療

以下に好中球減少時に認められることが多い感染症 (発熱性好中球減少症) の対策について解説する。

### ① 発熱性好中球減少症の定義

好中球数が  $500/\mu\text{l}$  未満、もしくは  $500\sim 1,000/\mu\text{l}$  で今後  $500/\mu\text{l}$  未満に減少することが予想される場合、かつ単発の  $38.3^{\circ}\text{C}$  以上の発熱もしくは1時間以上続く  $38^{\circ}\text{C}$  以上の発熱と定義される<sup>23)</sup>。

### ② 発熱性好中球減少症患者の評価

好中球減少時の感染症は、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<sup>1)</sup>。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に特に注意を払って詳細にかつ効率よく問診と診察を行い、感染源の評価と病原菌の予測を行う<sup>1-3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>14)</sup>。微生物学的検索として、最低2セットの血液培養を行うことがガイドラインなどで推奨されている<sup>12,4)</sup>。血液培養を行う部位の消毒としてグルコン酸クロルヘキシジンの0.5%エタノール溶液 (ヒビテン<sup>®</sup>) を用いると10%のポビドンヨード溶液 (イソジン<sup>®</sup>) を用いたときと比較して、皮膚常在菌の混入を60%減少できると Mimozらは報告している<sup>9)</sup>。喀痰および尿のグラム染色と培養も有用である<sup>4)</sup>との意見もあるが、臨床症状の有無にかかわらずルーチンで血液培養以外の複数部位の培養を行うことの意義は少ない<sup>23)</sup>。そのほか、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ことが、米国感染症学会などより推奨されている<sup>13)</sup>。

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 (総7表-2)、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<sup>6)</sup>。

総7表-2. 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<sup>6)</sup>

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

### ③ 初期に用いるべき抗菌薬の選択

#### 1) 原則

感染の起原菌としては歴史的にグラム陰性桿菌が代表的であるが、近年では半数以上がグラム陽性球菌

となってきた<sup>13)</sup>。好中球減少を認める患者では、特に黄色ブドウ球菌、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、感染症の進行が速く適切な治療の遅延は致命的となりうる。よって、経験的にこれらを十分にカバーすると考えられる抗菌薬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ことが必要である<sup>13)</sup>。

## 2) 低リスク患者

一方、低リスクの成人患者に限った場合、経口抗菌薬による治療は容認される。この場合には ciprofloxacin と amoxicillin・potassium clavulanate の併用が推奨される<sup>7)</sup>が、日本では欧米に比し NSAID の使用が多いため、キノロン使用によるけいれんリスク上昇の可能性に注意が必要である。

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<sup>8)</sup>。推奨される抗菌薬は ceftazidime, cefepime dihydrochloride, imipenem・cilastatin sodium, meropenem trihydrate もしくは tazobactam・piperacillin hydrate である<sup>9)</sup>。以下の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菌薬（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菌薬（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曝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<sup>9)</sup>。

### 【処方例】

- ・ ciprofloxacin (シプロキササン<sup>®</sup>) 200mg 4錠/分 2+potassium clavulanate・amoxicillin (オーグメンチン<sup>®</sup>) 250 mg 4錠/分 4
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、ciprofloxacin 500 mg と potassium clavulanate・amoxicillin 500 mg をそれぞれ 8 時間毎の内服<sup>2)</sup>〕
- ・ ceftazidime (モダシン<sup>®</sup>) 1g 8 時間毎
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、2g を 8 時間毎<sup>2)</sup>〕
- ・ cefepime dihydrochloride (マキシビーム<sup>®</sup>) 2g 12 時間毎
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、2g を 8 時間毎<sup>2)</sup>〕
- ・ imipenem・cilastatin sodium (チエナム<sup>®</sup>) 0.5g 8 時間毎
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、0.5g を 6 時間毎<sup>2)</sup>〕
- ・ meropenem trihydrate (メロペン<sup>®</sup>) 0.5g 8 時間毎
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、1g を 8 時間毎<sup>2)</sup> (髄膜炎の場合、2g を 8 時間毎<sup>2)</sup>)〕
- ・ tazobactam・piperacillin hydrate (タゾシン<sup>®</sup>) 2.5g 12 時間毎
- 〔NCCN ガイドラインの推奨量は、4.5g を 6 時間毎<sup>2)</sup>〕

## 3) 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<sup>2)</sup>、ループ利尿薬との併用時には特にこれら有害事象の発現に注意を要する。

## 4) アミノグリコシド

アミノグリコシド投与量の決定は、次の3段階からなる<sup>9)</sup>。

①肥満体でない（理想体重 = ideal body weight の 130% 以内）ことを確認する。

$$\text{理想体重 (kg)} = \text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)} \times 22$$

②肥満者では補正を行う。

実際の体重が理想体重の 130% を超える場合、補正した体重を用いる。

$$\text{補正した体重} = \text{理想体重} + 0.4 \times (\text{実測体重} - \text{理想体重})$$

③総7表-3を参考に、初回投与量と目標とする血中濃度のピーク値とトラフ値を設定する。さらに以下の式から推定クレアチンクリアランス (CrCl) を計算し、腎障害のある患者では総7表-4, 5を参照して、投与量と間隔の調整を行う。

$$\text{男性 CrCl} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{理想体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン}}$$

女性 CrCl の換算係数は ×0.85

総7表-3. アミノグリコシドの投与方法別投与量<sup>9)</sup>

薬 剤	MDD 静注投与方法	OD 静注投与方法
gentamicin (ゲンタミシン) tobramycin (トブラマイシン)	MDD: 2 mg/kg を初期投与、 次いで 8 時間毎に 1.7 mg/kg P: 4~10 μg/ml T: 1~2 μg/ml	OD: 5.1 mg/kg (重症なら 7 mg/kg) を 24 時間毎 P: 16~24 μg/ml T: < 1 μg/ml
amikamycin (アミカシン)	MDD: 7.5 mg/kg を 12 時間毎 P: 15~30 μg/ml T: 5~10 μg/ml	OD: 15 mg/kg を 24 時間毎 P: 58~64 μg/ml T: < 1 μg/ml

MDD: 多数回/日, OD: 1 回/日, P: ピーク値, T: トラフ値  
(国内保険用量)

gentamicin : 1 日 120 mg まで, 2~3 回に分割

tobramycin : 1 日 180 mg まで, 2~3 回に分割

amikamycin : 1 日 400 mg まで, 1~2 回に分割

総7表-4. MDD 静注投与方法におけるクレアチニンクリアランスによる調整<sup>9)</sup>

薬 剤	推定されるクレアチニンクリアランス (CrCl)		
	>50 ~ 90	10 ~ 50	<10
gentamicin (ゲンタミシン) tobramycin (トブラマイシン)	8~12 時間毎に 60~90%	12 時間毎に 30~70%	24~48 時間毎に 20~30%
amikamycin (アミカシン)	12 時間毎に 60~90%	12 時間毎に 30~70%	24~48 時間毎に 20~30%

総7表-5. OD 静注投与方法におけるクレアチニンクリアランスによる調整<sup>9)</sup>

薬 剤	推定されるクレアチニンクリアランス (CrCl)						
	>80	60 ~ 80	40 ~ 60	30 ~ 40	20 ~ 30	10 ~ 20	<10
	24時間毎の投与量 (mg/kg)				48時間毎の投与量 (mg/kg)		
gentamicin (ゲンタミシン) tobramycin (トブラマイシン)	5.1	4	3.5	2.5	4	3	2
amikamycin (アミカシン)	15	12	7.5	4	7.5	4	3

### 5) vancomycin (VCM)

グラム陽性球菌の中には vancomycin (VCM) などでの治療が必要なメチシリン耐性のものもあるが、これら感染症の多くは進行が比較的緩やかであり、2~3 日経過を見てから、もしくは培養結果が出るまで VCM の投与を遅らせることが予後に大きく影響する可能性は少ない<sup>1,3)</sup>。耐性菌の問題もあり、VCM は日常的に用いるべきではない。VCM の併用を考慮する場合として、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sporin 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軟部組織の感染などがあげられる<sup>2)</sup>。また、重篤な粘膜炎の併存や ciprofloxacin または ST 合剤の予防投与がなされていた患者では、緑色連鎖球菌感染のリスクが高く重症化することがあるため、VCM の投与を考慮する<sup>3,3)</sup>。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、VCM を中止する。VCM は 15 mg/kg を、レッドマン症候群のリスクを減少させるために 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 (アミノグリコシドの項を参照) 目安に設定し (総7表-6)、ピーク値を 20~40 μg/ml、およびトラフ値を 5~10 μg/ml となるように投与量と間隔の調整を行う<sup>9)</sup>。VCM 投与が困難な患者では linezolid (ザイボックス<sup>®</sup>) で代用が可能であるが、耐性菌の問題だけでなく骨髄抑制を起こすことが知られており、安易に使用されるべきではない<sup>2,3,4,10)</sup>。

### 6) カテーテル感染

カテーテル感染の場合、入口または出口の感染ではカテーテル除去は不要で、抗菌療法で対応可能である。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菌薬投与を行い、48 時間経っても改善しない場合は、VCM を加える (処方例は上記参照)。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 VCM を加える<sup>3)</sup>。

### 7) 治療の評価

初期の抗菌薬投与開始後、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、

総7表-6. クレアチニンクリアランス (CrCl) に基づいた vancomycin 投与間隔<sup>1)</sup>

CrCl (ml/分)	投与間隔 (時間)
> 100	12
80~99	18
60~79	24
40~59	36
25~39	48
< 25	*

\* : 血中濃度を測定して投与間隔を設定する。

好中球数が  $500/\mu\text{l}$  を超えれば抗菌薬治療を終了することが可能である<sup>2)</sup>。また好中球数が  $500/\mu\text{l}$  を超えるまで経口の抗菌薬 (ciprofloxacin と potassium clavulanate・amoxicillin) に変更して継続してもよい<sup>2)</sup>。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  $500/\mu\text{l}$  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) は現在の抗菌薬を継続する<sup>12)</sup>。

### 8) 真菌感染

一方で4日以上の上記抗菌薬治療でも発熱が治まらない好中球減少患者では、真菌感染症のリスクを考慮すべきである。遷延した発熱性好中球減少後に死亡した患者の70%近くで剖検時に全身性の真菌感染が見つかる<sup>4)</sup>。検査および培養において真菌感染症を早期に発見できる感度は十分でないため、たとえ真菌が検出されなくとも、アスペルギルスなどの糸状菌に対しても効果のある抗真菌薬を追加する<sup>2)</sup>。amphotericin B (ファンギゾン<sup>®</sup>) が標準的に用いられてきたが、同等の有効性を示しながら、発熱や腎障害などの有害事象が少ない amphotericin B リポゾーム製剤 (アムビゾーム<sup>®</sup>) が、近年使われるようになってきた<sup>23,4)</sup>。caspofungin は amphotericin B リポゾーム製剤と比較してもさらに有害事象が少なく、同等以上の効果が示されているため第一選択の抗真菌薬として推奨されるという意見もある<sup>24)</sup>。一方、voriconazole (ブイフェンド<sup>®</sup>) は、腎毒性が軽度であり長期使用により適しているが、特にムーコル感染に対しては、amphotericin B リポゾーム製剤と同等といえるだけの根拠に乏しい<sup>4)</sup> ため、症例を選択して使用する必要がある。fluconazole はアスペルギルスなどの糸状菌に対する効果が限定的であるため、副鼻腔や肺の感染症が疑われる場合 (アスペルギルスなどの糸状菌感染が多い) や、近年増加しつつある薬剤耐性のカンジダ感染のリスクがある場合においては推奨されない<sup>23)</sup>。抗真菌薬の国内保険用量例を以下に記す。

#### 【処方例】

- ・ amphotericin B (ファンギゾン<sup>®</sup>) : 1日 1 mg/kg または隔日 1.5 mg/kg (NCCN のガイドラインの推奨量は 1日 0.5~1.5 mg/kg を 1日 1回<sup>2)</sup>)
- ・ amphotericin B リポゾーム製剤 (アムビゾーム<sup>®</sup>) : 1日 2.5 mg/kg (NCCN のガイドラインの推奨量は 1日 3 mg/kg を 1日 1回<sup>2)</sup>)

### 9) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)

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 (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の無作為化比較試験からのメタ解析によっても証明できなかった<sup>13)</sup>。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委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である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<sup>13)</sup>。

## ■ 好中球減少患者における感染症の予防

白血病、リンパ腫や悪性疾患一般、およびアルキル化剤、代謝拮抗剤や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患者とみなされる<sup>2)</sup>。

これらの患者においては、治療前2週間、および治療終了後3カ月は生ワクチンを接種すべきではない<sup>2)</sup>。不活化ワクチンは免疫抑制状態でも安全に投与されるが、インフルエンザワクチンを除き抗がん剤治療の2週間前以降に接種された場合は非接種と同等とみなされ、抗がん剤治療終了3カ月以降に再接種がすすめら

れる<sup>14)</sup>。

インフルエンザウイルス感染はがん患者で罹患率、死亡率が共に高い。免疫低下状態の患者は、年1回、インフルエンザワクチンを接種するべきである。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<sup>2)</sup>。

肺炎球菌ワクチンは、がん患者など免疫低下状態、移植片対宿主病 (GVHD)、脾臓への放射線照射を受けた患者、脾摘出術の予定患者らの易感染例において、推奨される<sup>3,14)</sup>。日本では脾摘患者や免疫抑制作用を有する治療が予定されている患者における肺炎球菌による感染症の発症予防に保険適応がある。

60歳以上の成人に欧米で推奨されている带状疱疹ワクチン (日本未承認) は、生ワクチンであるため、抗がん剤投与がすでに開始されているなど免疫低下にある患者、または白血病およびリンパ腫など血液腫瘍の患者には禁忌である<sup>15,16)</sup>。

### ① 防御に必要な環境

HSCT レシピエントでは HEPA (high-efficiency particulate air) フィルターが備わっている病室の使用が推奨されているが、移植患者でなくとも好中球減少 (10~14日以上) が遷延し、真菌感染のリスクが高い患者では、HEPA フィルターにより真菌感染を予防することが推奨されている<sup>17)</sup>。

### ② 免疫低下に対する各種薬剤の予防投与

がん患者における免疫低下は重篤感染症に繋がるリスクが高い。しかしながら、抗菌薬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。

#### 1) キノロン (細菌感染の予防)

フルオロキノロンの予防投与 (levofloxacin 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時に行う<sup>2)</sup>。キノロンは濃度依存性の抗菌薬であり NCCN のガイドラインでは levofloxacin 500 mg 1日1回を推奨している<sup>3,18)</sup>。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】

levofloxacin (クラビット<sup>®</sup>) (100) 4~6錠 分2~3)

#### 2) 抗ウイルス薬

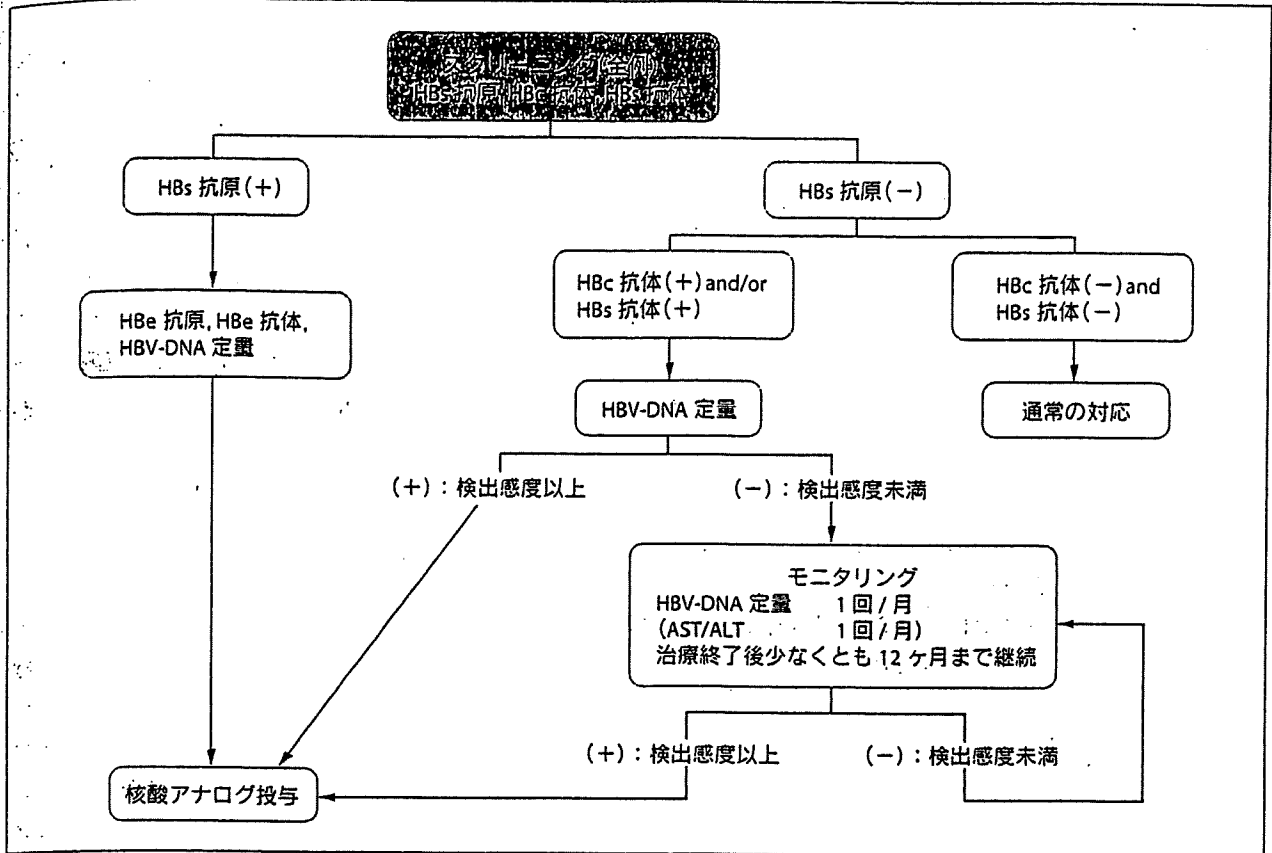
HBs 抗原陽性患者に化学療法を行った場合、約 20~50% にウイルス再活性化を認め、劇症肝炎に至ることがある。lamivudine (ゼフィックス<sup>®</sup>) の予防投与 (100 mg 1日1回、抗がん剤治療の1週間前から開始し、2カ月後まで継続する) を受けた患者は B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化と肝炎の罹患率が有意に少ないことが報告されている<sup>19)</sup>。抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab は、より高率に HBV 再活性化を認めるため、rituximab による治療を受けている患者は特に予防投与が必要である<sup>2,19)</sup>。総7図-1 は、厚生労働省の研究班のワーキンググループが作成したわが国でのエキスパートオピニオンに基づくガイドラインである<sup>20)</sup>。HBs 抗原陽性または HBV-DNA 定量による陽性患者では、投与される抗がん剤や HBV 再活性化のリスクに関わらず一律に終了 12 カ月後までの entecavir (バラクルード<sup>®</sup>) 投与が推奨されている。しかしながら、低リスク患者においても全例で予防投与を行うかについては、臨床試験などでの検討が待たれる。尚、国内では肝機能異常のない状況における lamivudine または entecavir の予防投与は保険承認されていない。

#### 3) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)

##### ● 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。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ある、いわゆる "dose dense" レジメンでは、G-CSF は必須である<sup>20)</sup>。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% 以上の抗がん剤治療を行う場合も 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<sup>21)</sup>。これらには、乳がん補助化学療法としての FEC100 や TAC レジメン、高齢者悪性リンパ腫に対する CHOP レジメンが含まれる<sup>20)</sup>。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





総7図-1. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(文献 20) より)

投与 24 時間から 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、国内において乳がんなどでの予防投与は保険適応とはなっていない。

● 二次予防投与

二次予防投与とは、先行する抗がん剤治療によって好中球減少関連事象が起こった場合に、抗がん剤の減量を行わず、かつ好中球減少関連事象の再発も起こさないように、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がん剤の減量が、無再発生存や全生存などの治療成績に影響を及ぼすと考えられる状況において推奨される<sup>20)</sup>。その他の場合では、抗がん剤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<sup>20)</sup>。

[佐々木陽彦, 石黒 洋, 柳原一広]

2 抗がん剤による悪心・嘔吐の予防と対策

抗がん剤投与による悪心・嘔吐は、がん患者に食欲不振や低栄養などさまざまな悪影響を与え、QOL の著しい低下を招くことが知られている。また、悪心・嘔吐の不十分な管理は、有効であるはずの抗がん剤治療の継続を障害し、生存期間を低下させる可能性もある<sup>1)</sup>。悪心・嘔吐が出現する程度や頻度は、用いられた抗がん剤の種類とその用量、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ことが知られている<sup>1)</sup>。

■ 悪心・嘔吐のメカニズムと原因

嘔吐刺激は迷走神経を介して咽頭や消化管から求心性刺激、または大脳皮質や化学受容体トリガーゾーン (chemoreceptor trigger zone : CTZ) から延髄の嘔吐中枢への求心性刺激によって引き起こされる<sup>1)</sup>。CTZ や消化管には神経伝達物質の受容体があり、抗がん剤やその代謝物がこれらを活性化することで嘔吐が起きるとされている。制吐剤はこれらのさまざまな神経伝達を阻害することでその効果を発揮し、併用することで

相乗効果も期待できる<sup>1)</sup>。

抗がん剤投与による悪心・嘔吐はいくつかのタイプに分類される。急性悪心・嘔吐は抗がん剤投与後24時間以内に発現するものを指し、通常は抗がん剤投与5～6時間後が最も強いといわれている<sup>1)</sup>。遅発性悪心・嘔吐は抗がん剤投与後24時間以上経ってから発現するものを指す<sup>1)</sup>。予測性悪心・嘔吐は抗がん剤投与前に発現するもので、以前の抗がん剤治療に対するマイナスのイメージが残っている場合に起こる条件反射的なものを指す。実際には悪心のみで嘔吐を伴わないことが多く、比較的高用量の抗がん剤治療を受ける若年者に発現しやすい<sup>1)</sup>。その他、放射線照射(特に腹部)によって悪心・嘔吐が出現することも知られている。これは消化管粘膜に対する放射線照射の影響がその原因と考えられている<sup>1)</sup>。

悪性腫瘍治療中に起こる悪心・嘔吐の中には抗がん剤以外の原因で起こるものも含まれている。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、消化管出血やオピオイドなど、ほかの薬剤の影響なども考えられるので鑑別が重要である<sup>2)</sup>。

## ■ 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、抗がん剤投与による急性悪心・嘔吐の予防に効果を示す<sup>2)</sup>。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最も安価で適した薬剤である<sup>2)</sup>。有害事象については、特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。しかしながら、耐糖能に問題がある患者では高血糖(特に食後)に注意する必要がある<sup>2)</sup>。特にdexamethasone(コルソン<sup>®</sup>、オルガドロン<sup>®</sup>、デカドロン<sup>®</sup>)が実地臨床ならびに臨床試験で使用されることが多いが、ほか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。コルチコステロイドは可能であれば、漸減を考慮する。

### ② 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (ondansetron, granisetron, tropisetron 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とされている<sup>2)</sup>。また投与方法(経口もしくは経静脈投与)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、難しい患者では経静脈投与など、より簡便な方法で使うことができる。palonosetronは、2003年末に米国で承認された5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬で、ほかの薬剤と比較し半減期が40時間と長いのが特徴である。米国での臨床試験によると、急性悪心・嘔吐に対しては従来の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と同等の効果が認められ、有害事象にも差はなかった。一方、遅発性悪心・嘔吐に対しては、従来の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬に比べて優れた予防効果が示されている<sup>1)</sup>。現在、国内にて治験中でありその承認が待たれるが、国内での治験用量と米国での承認用量が異なるので注意が必要である。

### ③ NK-1 受容体拮抗薬

2003年初めに米国で中枢神経系のNK-1受容体でのsubstance Pの結合を選択的に阻害する薬剤としてaprepitantが承認された。急性および遅発性悪心・嘔吐の予防において、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬とステロイドの効果を増強することが示されている<sup>1)</sup>。一方、aprepitantはCYP3A4阻害作用を持つため、CYP3A4で代謝されるdexamethasoneは減量して使用される。同様にCYP3A4で代謝される抗がん剤(docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, vinorelbine, vinblastine, vincristine など)の薬物動態にaprepitantがどのような影響を及ぼすかについては明らかではないため、注意が必要である<sup>1)</sup>。

### ④ その他の制吐剤

5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が登場する前はドパミン拮抗作用をもつ薬剤(metoclopramide, domperidone, ブチロフェノン・フェノチアジン系抗精神病薬)が主に使われてきたが、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬やステロイドと比較するとその効果は劣り、パーキンソニズム、ジスキネジー、まれには悪性症候群やQT延長などの有害事象を認める場合がある。これらの薬剤は、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤やステロイドの投与が難しい場合や、効果が不十分な場合以外に用いることが多い<sup>12)</sup>。ベンゾジアゼピン系抗不安薬は単剤で使用されるより、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬などと併用して用いられるが、服用後の運転は禁忌である。olanzapine(ジ

プレキサ<sup>®</sup>)は複数の神経伝達物質を阻害する非定型抗精神病薬だが、急性および遅発性悪心・嘔吐に効果があることが、最近の臨床試験で示唆されている<sup>1,3,4)</sup>。

## ■ 悪心・嘔吐のリスクと予防法

抗がん剤治療によって出現する悪心・嘔吐は用いられる抗がん剤の種類と量によって異なる。総7表-7では効果的な予防的治療を行わなかった場合の悪心・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剤レジメンを総7表-8に記載した。患者側の悪心・嘔吐リスク因子としては、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<sup>5)</sup>。

### 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 dexamethasone の併用 (欧米では aprepitant を加えた3剤併用) が推奨される (総7表-8)。

遅発性悪心・嘔吐の予防として、コルチコステロイドが推奨されている<sup>2)</sup>。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、特に dexamethasone に追加した場合については、最近のメタ解析において有効とはいえないことが示されている<sup>1)</sup>。metoclopramide (プリンペラン<sup>®</sup>) は、dexamethasone 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<sup>2)</sup>。

### 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、dexamethasone の2剤併用が推奨される<sup>1~4)</sup>。

### 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 dexamethasone 8 mg (その他、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬以外の prochlorperazine, metoclopramide などの単独投与) が考慮される。化学療法後の制吐剤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) 放射線治療による悪心・嘔吐

放射線治療による悪心・嘔吐のリスクで一番大きな要因として照射部位がある。総7表-9では照射部位に基づいた米国臨床腫瘍学会のリスク分類を示した<sup>2)</sup>。全身照射のような高リスク群では、各照射前に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 (必要に応じ dexamethasone 2 mg 1日3回を併用) の予防投与が推奨される。上腹部照射などの中リスク群では、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の予防投与が推奨される。低リスク群では、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の予防投与あるいは必要時の投与が推奨される。最小リスク群では、日常的に予防薬を投与せず、必要に応じて5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬もしくは metoclopramide などのドパミン拮抗作用をもつ薬剤を用いる。化学放射線療法の場合は、化学療法の種類に応じて予防法を決定する。なお国内では5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、造血幹細胞移植前処置時の放射線全身照射の場合の granisetron のみが承認されている。

### 6) 予防にもかかわらず起きた悪心・嘔吐の治療

適切な予防法が取られたにもかかわらず、悪心・嘔吐が出現することがあるが、対処は非常に困難であるため、できるだけしっかりとした予防を行うことに努める<sup>1)</sup>。もし悪心・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剤を用いる<sup>1)</sup>。通常は経口投与が難しい状況なので経直腸もしくは経静脈投与の薬剤を用い、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<sup>1)</sup>。ドパミン拮抗作用をもつ薬剤 (metoclopramide, domperidone, 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。

### 7) 予測性悪心・嘔吐の対策

最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る<sup>1,2)</sup>。悪心・嘔吐が出現するのか観察してから予防法を考慮してはいけない<sup>3)</sup>。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第一選択薬であり<sup>1)</sup>、通常の制吐剤は無効なことが多い<sup>6)</sup>。

総7表-7. 適切な予防を行わない場合の抗がん剤治療による悪心・嘔吐の頻度

リスクレベル	悪心・嘔吐頻度	薬剤	商品名
高リスク	> 90%	AC療法* altretamine carmustine 250 mg/m <sup>2</sup> 以上 cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> 以上 cyclophosphamide 1,500 mg/m <sup>2</sup> 以上 dacarbazine mechlorethamine procarbazine (経口) streptozotocin	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%	aldesleukin 12~15 × 10 <sup>6</sup> units/m <sup>2</sup> 以上 amifostine 300 mg/m <sup>2</sup> 以上 亜ヒ酸 azacitidine busulfan 4 mg/day 以上 carboplatin carmustine 250 mg/m <sup>2</sup> 以下 cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> 未満 cyclophosphamide 1,500 mg/m <sup>2</sup> 以下 cyclophosphamide (経口) cytarabine 1 g/m <sup>2</sup> 以上 actinomycin D daunorubicin doxorubicin epirubicin etoposide (経口) idarubicin ifosfamide imatinib (経口) irinotecan lomustine melphalan 50 mg/m <sup>2</sup> 以上 methotrexate 250~1,000 mg/m <sup>2</sup> 以上 oxaliplatin temozolomide (経口) vinorelbine	トリセノックス  ブスルフェクス 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 キロサイド, サイトサル コスメゲン ダウノマイシン アドリアシン ファルモルピシン ベブシド, ラステット イダマイシン イホマイド グリベック トボテシン, カンプト  アルケラン メソトレキセート エルプラット テモダール
低リスク	10 ~ 30%	amifostine 300 mg 以下 bexarotene capecitabine cetuximab cytarabine (少量) 100~200 mg/m <sup>2</sup> docetaxel doxorubicin (リポゾーム) etoposide fludarabine (経口) 5-fluorouracil 1,000 mg/m <sup>2</sup> 以下 gemcitabine methotrexate 50~250 mg/m <sup>2</sup> mitomycin mitoxantrone paclitaxel paclitaxel-albumin pemetrexed nogitecan	ゼローダ アービタックス キロサイド, サイトサル タキソテール ドキシル ベブシド フルダラ 5-FU ジェムザール メソトレキセート 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
最低リスク	< 10%	alemtuzumab interferon α asparaginase bevacizumab bleomycin bortezomib busulfan chlorambucil (経口) cladribine decitabine denileukin diftitox dasatinib dexrazoxane erlotinib fludarabine gefitinib	多数 ロイナーゼ アバスチン プレオ ベルケイド ブスルフェクス  ロイスタチン        タルセバ フルダラ イレツサ

高リスク	< 10%	gemtuzumab ozogamicin hydroxycarbamide (経口) lenalidomide melphalan (経口, 少量) methotrexate 50 mg/m <sup>2</sup> 以下 nelarabine pentostatin rituximab sorafenib sunitinib thalidomide thioguanine (経口) trastuzumab valrubicin vinblastine vincristine vinorelbine	ハイドレア  アルケラン メソトレキセート  コホリン リツキサン          ハーセプチン  エクザール オンコピン ナベルピン

\* : doxorubicin または etoposide と cyclophosphamide の併用投与

総7表-8. リスクに基づいた制吐剤レジメン<sup>1)</sup>

悪心・嘔吐リスク	薬 剤	化学療法前			
		欧 米	日 本	欧 米	日 本
高リスク	dexamethasone	12 mg 経口・静注	16~20 mg 静注	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	経口・静注	—	—
	aprepitant	125 mg 経口	—	80 mg 経口	—
	metoclopramide	—	—	—	(30 mg/分3 毎食前)
中リスク	dexamethasone	12 mg 経口・静注	8 mg 経口・静注	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	経口・静注	—	—
低リスク	(dexamethasone)	8 mg 経口・静注	8 mg 経口・静注	日常的に予防投与は行わない	
最も低リスク	日常的に予防投与は行わない				

総7表-9. 放射線治療による悪心・嘔吐のリスク分類

リスク分類	照射部位
高リスク	全身
中リスク	上腹部
低リスク	胸部
	骨盤
	頭蓋 (ラジオサージェリー)
	頭蓋脊椎
最も低リスク	頭頸部
	四肢
	頭蓋
	乳房

[宮本哲也, 石黒 洋, 柳原一広]

### 3 血管外漏出の予防と対策

がん患者は以下の3つの理由から血管外漏出を起こしやすい。

- ①頻回の静脈穿刺が必要になることが多く、血管が細く脆弱になりやすい。
- ②栄養不良となりやすい。
- ③至適な穿刺部位がそれまでの化学療法や放射線療法、外科手術後のリンパ浮腫などにより減少していることが多い<sup>1)</sup>。

抗がん剤の血管外漏出の頻度は0.1~6%と報告されているが<sup>2)</sup>、血管外漏出への注意と点滴技術の改善により頻度は低くなってきていると思われる。

抗がん剤が血管外に漏出すると、周囲の組織に障害を与える。血管外漏出による皮膚症状は、不快感および軽度の紅斑から、重度の疼痛を伴う皮膚壊死、潰瘍形成および深部組織の障害をきたすものまで、さまざま

までである。神経および腱の障害は、神経障害や関節拘縮をきたす。血管外漏出における組織障害の程度は、漏出抗がん剤の濃度、量、そしてその薬剤が起壊死性であるかどうかによる。抗がん剤はその血管外漏出時の組織障害により分類されており、起壊死性抗がん剤、炎症性抗がん剤、非壊死性抗がん剤に分かれる（総7表-10）<sup>3)</sup>。なかでも、起壊死性抗がん剤が漏出したときには、少量でも難治性皮膚潰瘍を形成する可能性がある。たとえ点滴抜去時のわずかな漏出でも皮膚症状を生じ得るし、点滴抜去時に何ら症状がなかった場合でも翌日以降に遅発性の皮膚障害を起こしてくることもある。抗がん剤を使用する際には、それが起壊死性抗がん剤であるかどうか十分に把握しておく必要がある。

### ① 炎症性抗がん剤

炎症性抗がん剤は、穿刺部位または血管に沿って静脈炎を伴う炎症反応を引き起こす。臨床的な症状は、血管外漏出領域の熱感、紅斑および圧痛であり、組織壊死は伴わない<sup>4)</sup>。症状は通常、短期間で治まる。大量に漏出すると強い炎症をきたすことがある。

### ② 起壊死性抗がん剤

起壊死性抗がん剤は、より重症の組織壊死を引き起こす可能性がある。初期の症状はしばしば軽微である。血管外漏出後すぐに症状が出現することが多いが、数日から数週間たって出現する場合もある。初期症状は、点滴部位の灼熱感やヒリヒリ感、軽度の紅斑、掻痒感および腫脹である。2、3日以内に紅斑、疼痛が増強したり、硬結、落屑、水疱が出現したりすることがある。少量の血管外漏出であれば、症状は数週間で消えることが多い。漏出の量が多いと、数週間して壊死や潰瘍形成が認められることがある。

### ③ 血管外漏出の予防

化学療法における血管外漏出においては、以下の予防対策が重要である。

- ① 患者が点滴部位の異変を感じたらすぐに伝えるように患者の協力を得ておく。
- ② 点滴部位は屈曲部や破れやすい血管を避ける。還流のよい、太くあまり使用されていない静脈を選択する。
- ③ 針の固定はしっかりと行い、刺入部が観察できるようにテガダーム<sup>®</sup>などの透明なテープで固定する。
- ④ 抗がん剤を点滴する前に血管内にきちんと針が留置できているか十分に確認する。

総7表-10. 血管外漏出時の組織障害による抗がん剤の分類<sup>1,13)</sup>

起壊死性抗がん剤	炎症性抗がん剤	非壊死性抗がん剤
抗腫瘍性抗生物質	抗腫瘍性抗生物質	抗腫瘍性抗生物質
actinomycin D	bleomycin	peplomycin
amrubicin	aclarubicin	アルキル化剤
idarubicin	有糸分裂阻害薬	nimustine
etoposide	irinotecan	enocitabine
daunorubicin	etoposide	cytarabine
adriamycin	nogitecan	methotrexate
pirarubicin	docetaxel	酵素製剤
mitomycin C	paclitaxel	L-asparaginase
有糸分裂阻害薬	アルキル化剤	interferon
docetaxel (まれ)	ifosfamide	interleukin
vinorelbine	carboquone	
vincristine	cyclophosphamide	
vindesine	dacarbazine	
vinblastine	thiotepa	
アルキル化剤	白金製剤	
ranimustine	carboplatin	
白金製剤	cisplatin	
oxaliplatin (まれ)	nedaplatin	
	oxaliplatin	
	代謝拮抗薬	
	gemcitabine	
	5-fluorouracil	
	その他	
	mitoxantrone	

⑤点滴を終了する前には生理食塩水などでルートをフラッシュしてから、抗がん剤が逆流しないようにしっかりと止血する。

⑥起壊死性抗がん剤（特にアントラサイクリン・ビンカルカロイド系薬剤）を点滴するときには輸液ポンプを使用せずに、医療従事者の看視の下、全開で速やかに点滴を終了させる。

#### ④ 血管外漏出への対応

起壊死性抗がん剤の漏出が疑われた場合は、血管外漏出の程度を最小限にするため、迅速な初期対応が必要である。

①点滴をすぐに止める。点滴ラインはフラッシュせず、漏出部位に圧をかけない。

②患肢を挙上する<sup>1)</sup>。

③点滴ラインはすぐに抜去せず、残存する薬剤をできるだけ除く目的でルートから薬液および血液を吸引してから抜針する<sup>1)</sup>。

④ビンカルカロイドおよび etoposide の漏出に対しては加温を行い<sup>1)</sup>、それ以外の抗がん剤の血管外漏出に対しては局所の冷却が有効である<sup>1)</sup>。

冷却：局所を 15 分間、冷やす。1 日に 4 回行う。

⑤生理食塩水のみ局注が血管外漏出の症状を改善し、潰瘍形成を抑制することが示されている<sup>5)</sup>。

⑥局所切除や皮膚移植などの外科的治療が必要になることもあるので、早期から皮膚科医へのコンサルトを行っておく。

⑦ステロイドの有効性に関しては、コンセンサスは得られていない。ステロイドは局所の炎症を抑えるが、起壊死性抗がん剤の血管外漏出の組織障害は炎症反応によるものではない。米国がん看護協会および米国健康システム薬剤師協会もステロイドの使用を推奨していない<sup>6,7)</sup>。コルチコステロイドは etoposide やビンカルカロイドの血管外漏出時、皮膚障害を増悪させる可能性があり<sup>8)</sup>、これらの薬剤の漏出時は禁忌とされている。oxaliplatin の血管外漏出に対しては、dexamethasone 内服（8 mg/日、数日間）の有効性が示唆されている<sup>9)</sup>。

#### ⑤ 中和薬

抗がん剤の中には中和薬が存在するものがあり海外で使用されているが、わが国では承認されたものはなく薬物自身も入手困難で、実地臨床では使用できない。以下は海外での推奨である。

①アントラサイクリンや mitomycin などで、潰瘍形成をきたす可能性が高いと予想される場合は、ジメチルスルフォキシド（DMSO）の局所投与（99%溶液を 1 日 4 回塗布<sup>10)</sup>、または dexrazoxane の全身投与（血管外漏出後 6 時間以内と翌日に 1,000 mg/m<sup>2</sup>、その次の日に 500 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注）が推奨される<sup>11)</sup>。

② mechlorethamine, dacarbazine および cisplatin の血管外漏出に対しては、チオ硫酸ナトリウム（4 ml の 10% w/t 溶液と 5~6 ml の滅菌注射用水を混合した 1/6 モル溶液、または 2% 溶液）の局注が推奨される<sup>10)</sup>。

③ビンカルカロイド、paclitaxel, etoposide および ifosfamide の血管外漏出に対しては、hyaluronidase（1 ml = 150 U）の局注が推奨される<sup>12)</sup>。

④重炭酸ナトリウム 8.4% 溶液の局注は、以前は症例報告の結果からアントラサイクリンの血管外漏出に推奨された。しかしながら、最近の報告では有効性は認められず、重炭酸そのものが起壊死性となりうることを示され、用いられなくなった。

[三沢あき子, 石黒 洋, 柳原一広]

## 4 静脈カテーテル・ポートの管理

がん診療において皮下埋め込み式リザーバー付き中心静脈カテーテル（以下静脈ポート）は、末梢血管の乏しい患者に対する抗がん剤投与経路の確保としてのみならず、近年の 5-FU の持続静注療法（FOLFOX/FOLFIRI 療法）の普及などによりそのニーズは高まっている。静脈ポートは鎖骨下静脈または上腕の尺骨皮静脈や橈骨皮静脈からアクセスされることが多いが、これまでに種々の合併症が報告されている<sup>1~10)</sup>（総 7

表-11). 以降にこれらの合併症管理のための要点を述べる.

## ■ 静脈血栓塞栓症<sup>11~16)</sup>

がん患者におけるカテーテルに起因する腋窩鎖骨下静脈血栓症 (axillosubclavian vein thrombosis : ASVT) については多くの報告があり, その頻度は症候性のもので3~4%と推定されている<sup>16)</sup>. リスク因子としてカテーテル先端の位置異常・カテーテル径・内腔数・挿入手技・血小板数などが想定されている.

### ① 症 状

血栓は局所的な炎症反応を惹起し, 頸基部・鎖骨上窩・肩領域の痛みを生じる. 悪性腫瘍の患者においては局所の腫瘍浸潤・リンパ節転移・骨転移による症状と鑑別が必要である. 胸部の静脈閉塞は上肢の浮腫の原因となる. 肺塞栓は症候性静脈血栓症患者の最大20%に合併することが報告されている. 側副血行の発達により前胸部に静脈怒張を認めることがある.

### ② 診 断

カラードップラー超音波検査による上肢血栓症の診断は, 従来の静脈造影と比較して感度100%, 特異度93%と優れている. CTおよびMRIは感度が低い.

### ③ 予 防

カテーテルに起因する血栓症の予防および治療については National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>12)</sup>, American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>13)</sup>, American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>14,15)</sup>, Italian Association of Medical Oncology (AIOM)<sup>16)</sup> のガイドラインに詳述されているので参照されたい. 以下にその要点を記す.

・ warfarin

総7表-11. 静脈ポートにおける合併症の報告

報告者 (報告年)	Brinckerら <sup>1)</sup> (1985)	Lokichら <sup>2)</sup> (1985)	Shettyら <sup>3)</sup> (1997)	Simpsonら <sup>4)</sup> (1997)	Schwartzら <sup>5)</sup> (1997)	Hillsら <sup>6)</sup> (1997)	Lyonら <sup>7)</sup> (1999)	Bodnerら <sup>8)</sup> (2000)	Biffraら <sup>9)</sup> (2004)	Marcyら <sup>10)</sup> (2007)
主として腋窩鎖骨下静脈	胸部	胸部	胸部	胸部	胸部/上腕	上腕	上腕	上腕	胸部	上腕
症例数(大)	75 (78)	92 (92)	346 (350)	157 (161)	680 (707)	98 (100)	194 (195)	109 (111)	376 (377)	1,000 (1,007)
急性肺塞栓	2 (2.7)		7 (2.0)	2 (1.2)					7 (1.8) 1 (0.2)	
深部静脈血栓			1 (0.3)	1 (0.6)					1 (0.2)	
肺動脈血栓	2 (2.7)	15 (16.3)	10 (2.9)	8 (5.0)	0 (0.0) 21 (3.0)	1 (1.1)	9 (4.4)	5 (4.5)	4 (1.1)	12* (1.2)
上肢浮腫	3 (4.0)	2 (2.2) 6 (6.5)	2 (0.6) 2 (0.6)	6 (3.7) 3 (1.9)	31 (4.4) 31 (4.4) 21 (3.0)	4 (4.2) 2 (2.1)	3 (1.5) 7 (3.4)	2 (1.8) 13 (11.7)	3 (0.8) 2 (0.5)	32* (3.2) 9 (0.9) 7 (0.7)
上肢疼痛	2 (2.7)		3 (0.9)	1 (0.6)						
上肢麻痺	1 (1.3)	13 (14.1) 2 (2.2)		1 (0.6)			10 (4.9)	13 (11.7)		
上肢無力			1 (0.3)				1 (0.5)			3 (0.3) 5 (0.5)
上肢腫脹		1 (1.1) 2 (2.2) 5 (5.4)			1 (0.1)					4 (0.4)
上肢紅腫	1 (1.3)		2 (0.6) 2 (0.6)	2 (1.2) 4 (2.5)	11 (1.6)		2 (1.0) 3 (1.5)			2 (0.2)
上肢発熱	1 (1.3)	6 (6.5)					2 (1.0) 1 (0.5)	2 (1.8)	1 (0.3)	7* (0.7)
上肢発赤	1 (1.3)					1 (1.1)	1 (0.5)			11 (1.1)
上肢発冷	3 (4.0)			1 (0.6)			1 (0.5)	1 (0.9)		1 (0.1)

数字は症例数, ( ) 内は頻度 (%) を表す.

a: 1例肺塞栓にて死亡 b: 1例敗血症性ショックにて死亡 c: 2例ショックにて死亡



低用量 warfarin によるカテーテル血栓予防は、ACCP や AIOM のガイドラインでは、むしろ行わないように推奨されている<sup>15,16)</sup>。

- ・低分子 heparin

低分子 heparin による予防は有効性が不明であり、ガイドラインでは推奨されていない。

- ・heparin 結合カテーテル

heparin 結合カテーテルは血栓形成のリスクを軽減することが示唆されているが、ガイドラインでは推奨されていない。

#### ④ 治療

静脈閉塞それ自体による長期的な合併症は少ないため、治療の主目的は肺塞栓症の予防となる。

カテーテルに起因する血栓症に特定した抗凝固療法についてのエビデンスは乏しいため、現時点で推奨される治療は下肢深部静脈血栓症におけるそれと同様である（血栓症の予防と管理の項参照）。すなわち、低分子 heparin または未分画 heparin を用いて治療を開始し、warfarin による維持療法（目標 INR 2.0~3.0）を最低 3~6 カ月、坦がん患者においては永久的に行うことが各種ガイドラインで推奨されている<sup>12,13,15,16)</sup>。しかしながらカテーテルに起因する血栓症に特異的な問題点として、①血栓症の拡大がカテーテル閉塞の原因となりうる、②カテーテル抜去が治療のオプションとなる、ということも考慮が必要である。抗凝固療法が非適応の症例では上大静脈にフィルターを留置することが試みられているが<sup>17)</sup>、効果と安全性に関する十分なエビデンスはまだない。カテーテルからの血栓溶解療法も試みられているが<sup>18)</sup>、やはりエビデンスは今のところ確立されていない。

### ■ カテーテル閉塞<sup>11)</sup>

カテーテル閉塞は 0.6~16.3% に報告されている（総 7 表-11）。逆流はできないが注入のみできる、いわゆる withdrawal occlusion の約 60% はカテーテルの周囲に形成された血栓（“fibrin-sheath”）がカテーテル先端に及んだことが原因であり、残りの 40% および逆流・注入ともに不能となった完全閉塞の原因はねじれや位置異常などの機械的な問題である。血栓形成およびカテーテル閉塞を防止するため heparin ロックをどのくらいの間隔で行うべきかについては、2 カ月に 1 回でも十分であることを示唆する報告もあるが、少なくとも 4 週間に 1 回 heparin ロックを実施することが添付文書で推奨されている<sup>19)</sup>。なお薬剤を注入した場合や血液を引き込んだ場合は、それぞれ 10 ml, 20 ml の生理食塩水でフラッシュした後に heparin 加生理食塩水（100 単位）での heparin ロックを行う。

#### ・治療<sup>11)</sup>

血栓により閉塞したカテーテルの再開存のためにウロキナーゼや t-PA が有効であることが報告されているが、安全性については十分確立されているとはいえ、その適用には十分注意する必要がある。またわが国では、カテーテル再開存のためのウロキナーゼの使用は保険承認されていない。

### ■ カテーテル感染<sup>20)</sup>

カテーテルに起因する血流感染（bloodstream infection）は 0.6~4.4%、局所感染は 0.5~11.7% に報告されている（総 7 表-11）。カテーテル感染の診断および治療に関しては米国感染症学会（the Infectious Diseases Society of America : IDSA）のガイドライン<sup>20)</sup> に詳述されているので参照されたい。以下にその要点を記す。

#### ① 血流感染

##### 1) 血流感染の診断

起因菌として頻度の高いものはコアグラエ陰性ブドウ球菌・黄色ブドウ球菌・グラム陰性桿菌・カンジダ属である。発熱や悪寒・上述の病原体の検出・カテーテル血および末梢血の培養陽性・ほかに明らかな感染巣がないことは、カテーテルに起因する血流感染を疑う所見である。外部からの混入（contamination）やカテーテル内に限局した繁殖（colonization）を鑑別するためには、カテーテル血および末梢血の細菌定量培養（カテーテル血：末梢血 > 5 : 1）や培養陽性となるまでの時間差（カテーテル血での培養陽性時

間が末梢血より2時間以上早い)が有用である。

## 2) 血流感染の治療

### ・合併症を有する血流感染の治療

感染性血栓・感染性心内膜炎・骨髄炎を併発している場合にはカテーテルを抜去し、適切な抗菌薬を4~6週(骨髄炎の場合は6~8週)投与する(総7図-2)。

### ・合併症のない血流感染の場合の治療方針

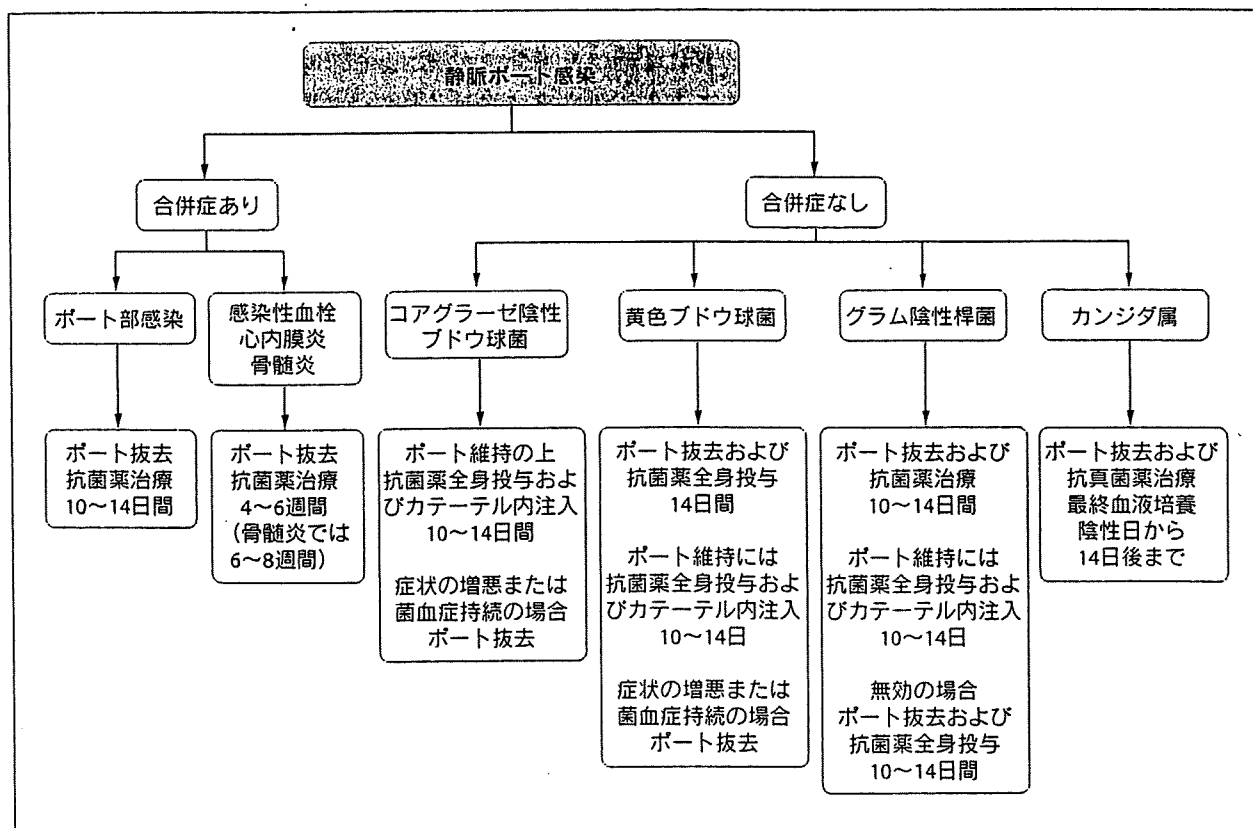
起因菌によって若干異なる(総7図-2)。抗菌薬のカテーテル内注入は抗菌薬1~5 mg/mlを50~100 Uのheparinと混合し、カテーテル内腔の容量に応じ2~5 mlを例えば毎晩12時間注入しておき、次の薬物ないし抗菌薬投与時に除去する。効果がなければカテーテルを抜去する。

## ② 局所感染

ポート埋め込み部の膿瘍形成を認めた場合はカテーテルを抜去し、適切な抗菌薬を10~14日間投与する。

## ■ カテーテル断裂

カテーテル断裂は0.3~0.5%に認められている。その原因の1つは閉塞に陥ったカテーテルに対し、強い圧力をかけることである。注入不良となったカテーテルは上述のカテーテル閉塞に従い機械的閉塞の有無を確認し、必要に応じ血栓溶解を試みる。10 mlよりも小さなシリンジを用いるなど過剰な圧力をかけてはならない<sup>19)</sup>。第二の原因は鎖骨下静脈からアプローチされたカテーテルが、鎖骨と第1肋骨に圧迫されることである(ピンチオフ)。完全に断裂すると右心房・右心室・肺動脈に塞栓を生じる。多くの場合は経静脈スネアを用いて経皮的に回収が試みられる。ピンチオフ防止のために胸部X線は定期的にチェックし、内腔の狭窄を認めた場合には抜去する<sup>19)</sup>。



総7図-2. 静脈ポート感染の治療アルゴリズム

(国際感染症学会 (IDSA) カテーテル感染の管理に関するガイドライン, Clin Infect Dis, 32 : 1249, 2001を改変)

## ■ カテーテル先端位置異常(dislocation, migration)

カテーテルの先端位置の異常は0.6～5.4%に認められている(p.76, 総7表-11)。胸腔内圧の変動によって生じうるため、胸部X線の定期的チェックが必要である<sup>19)</sup>。逆血不良・注入不良の徴候を認めた場合には直ちに胸部X線を確認する。急性合併症の徴候がなければ厳重な観察のもとに継続使用が可能であるが、カテーテル機能不全の場合は抜去する。

## ■ ポート部翻転

ポート部の翻転は0.2～2.5%に認められている(総7表-11)。ポート穿刺不能例ではX線透視を行い、整復する<sup>7)</sup>。

## ■ ポート膜損傷

ポート膜は専用のヒューバー針(開口部が穿刺方向に対して平行になるように加工してある)を用いれば通常22ゲージで約1,000回の穿刺に耐えられる<sup>19)</sup>。通常の注射針(開口部が穿刺方向に対して斜めに加工してある)を用いることにより膜の損傷が著しくなり、薬液の漏出の原因となる。

## ■ 薬液漏出

①穿刺針の自然抜去(特に肥満患者において)、または不注意による穿刺針の抜去、②カテーテル閉塞による注入不良、③リザーバーとカテーテルの接続不良により薬液漏出を認めることがある(総7表-11)。抗がん剤の血管外漏出に対する適切な処置を行う(血管外漏出の予防と管理の項参照)。

## ■ その他の皮膚障害

皮膚刺激・穿孔・創部離開が報告されている(総7表-11)。保存的治療で軽快しない場合はカテーテルを抜去する。

## ■ 急性期合併症

カテーテル挿入時の急性期合併症として気胸・出血・動脈穿刺・空気塞栓が報告されている(総7表-11)。静脈ポート留置のインフォームドコンセントを得る際には、これらのリスクについても十分な説明が必要である。

## ■ その他

ポートの接続部(ステム)はチタンなどの金属を用いているため、飛行場での検査時に反応することがある。ペースメーカーに準じ、医師からの説明文書を携帯しておくことが望ましい。

[西村貴文, 柳原一広]

## 2 | がんの合併症の管理

### 1 | がん疼痛の管理

#### ■ 疼痛管理の原則

- ①個々の患者について丁寧に問診と身体所見(特に神経学的所見, 例えば感覚低下, 感覚過敏, 痛覚過敏や異痛症)をとり, がんの経過と痛みの推移について経時的にまとめる。痛みの訴えが複数ある場合は各々の痛みについて急性か慢性か, 間欠的か突発的かなど時間的観点から分類し, 優先順位をつける。痛みの評価は治療開始後定期的に, また新しい痛みが報告されるたびに行う。
- ②薬理的, 非薬理的介入を行った際は必ず効果(痛みの軽減と社会心理的機能の改善)について評価する。薬理的, 非薬理的介入の評価は, 例えば非経口薬物は投与後15～30分, 経口薬物は1時間後など適切な時間帯に行う。また1日を通しての患者の満足度も重要である。

③痛みとその管理について患者および家族とよく話し合う。特に痛みの性状や痛みが強くなったり和らいだりするきっかけに関してはよく話を聞くことが重要である。例えば、体動により疼痛の増強する患者の場合、重大な精神的窮迫を伴う患者や認知障害のある患者は除いて、予防的な鎮痛薬の投与が可能である。

鎮痛薬の使用で病気の進行が早まるわけではないと理解させることも重要である。

- ④患者の心理学的状態を把握しておく。うつ病などが存在する場合、治療により疼痛の訴えも改善することが多い。また、痛みのコントロールがついていないということは、家族の支援がないこととならんでがん関連自殺のリスク因子として重要である<sup>1-3)</sup>。
- ⑤患者にアルコール依存や薬物依存の既往がないか、確認しておく。
- ⑥鎮痛薬の用量および投与期間の変更に関する患者のコンプライアンスを記録しておく。
- ⑦積極的に自分のケアに加わるよう患者を励まし、疼痛日記をつけるようすすめる。患者と家族に権限を与え、可能な限り患者が自分で経過をコントロールできるように努める。

## ■ 痛みの種類

nociceptive（侵害受容型）と neuropathic（神経因性）に大別される。

### ① nociceptive pain

- ・ somatic pain（体性痛）：骨転移に代表される局在のはっきりした焼けつくような痛み。局所でプロスタグランジンなどの産生が亢進し、末梢受容器が過敏となり痛みを生ずる。
- ・ visceral pain（内臓痛）：心血管、呼吸器、消化管、泌尿生殖器の侵害受容器を介する絞られるような痛み、または疝痛と表現される。関連する部位の皮膚にも痛みを生ずる（関連痛）。

### ② neuropathic pain（総7表-12）

末梢受容器、入力線維、中枢神経の損傷で生じる。損傷の結果としてこれらの部位で発火が起こり疼痛を生ずる。化学療法誘発性末梢神経症が代表的で、ほかに神経叢へのがんの浸潤や外科手術などで起こる。痛みは電撃痛と表現され、抗うつ薬や抗けいれん薬、ketamine hydrochloride（ケタラール®）などの鎮痛補助薬が有効である。

## ■ 疼痛管理の手法

薬理学的手法、理学療法的手法、認知行動的手法、放射線療法、局所神経ブロック、手術などがあげられるが、ここでは薬理学的手法に絞って述べる。

総7表-12. よく認められるがん性疼痛症候群<sup>2)</sup>

疼痛症候群	損傷する神経	徴候・症状
末梢神経への腫瘍の浸潤	末梢神経	感覚消失、異常錯感覚を伴う絶え間ない痛み 痛みは神経根性
根治的頭頸部頸清術後	下部脳神経 頸神経叢	感覚消失域の灼熱感、異常錯感覚と電撃痛 垂れ肩症候群による筋骨格系の痛み
乳房切除術後	肋間神経 上腕神経	上腕後部、腋窩、前胸壁に生じるこわばった締め付けられるような、焼けつくような痛み
開胸術後	肋間神経	切開部に沿った感覚消失を伴う疼くような痛み 自律神経系の変化を伴うことがある
胃摘除後	表層の皮神経	側腹部、前腹部、鼠径部のしびれ
四肢切除術後	末梢神経とその中枢の投射部	幻肢痛
化学療法誘発性末梢性神経障害	末梢神経	痛みを伴う錯感覚、反射低下、まれに感覚消失、筋力低下、自律神経機能異常
末梢神経腫瘍	末梢神経	神経線維腫症や放射線照射で多い。痛みを伴い増大する腫瘍
脳神経障害	第V、VII、IX、X、XI、XII脳神経に多い	腫瘍の頭蓋底転移などで認められる。重度の頭痛と脳神経障害
癌性神経痛および神経痛 疹後神経痛	胸部神経および第V脳神経に多い	痛みを伴う錯感覚、絶え間ない焼け付く痛み、発作性の電撃痛、疾患または治療による免疫抑制が危険因子となる