

① 薬理的疼痛管理の原則

① 痛みの強さに基づいた3段階の鎮痛薬に鎮痛補助薬を併用し、突発痛には追加投与（1日総量の10～20%に相当する静注あるいは経口モルヒネ）で対応する。

第1段階は acetaminophen や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）単独

第2段階は codein などの弱オピオイドと NSAIDs の併用

第3段階は morphine を中心とした強オピオイド（オピオイドは炎症性の疼痛には効果が弱いため、NSAIDs は併用して効果があるなら使用すべきである<sup>1-3)</sup>）。

鎮痛補助薬には抗けいれん薬、抗うつ薬、筋弛緩薬、局所麻酔薬、副腎皮質ステロイドなどがあり、オピオイドの効果を増強して必要量を減らしたり、特定の痛みに対しては独立した鎮痛をもたらしたりする（例えば、神経障害性疼痛における異常錯感覚に対する抗うつ薬の効果）。

② 患者が嚥下可能である限り経口投与が望ましい。

③ 呼吸抑制時のレスキューには注意が必要である。可能ならば神経ブロック、鎮痛補助薬などのほかの手段を検討するべきであるが、ほかに手段がなく患者自身も寝ていたほうが楽な場合は酸素飽和度をモニタリングして、必要があれば酸素投与しながらオピオイドを追加する。

② acetaminophen と非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（総7表-13）

acetaminophen は NSAIDs と異なり、末梢抗炎症活性および抗血小板活性を持たず、消化管への有害事象も軽度であるが、肝機能障害には注意が必要である。

NSAIDs の特に腎および消化管への有害事象には常に注意が必要であり、長期にわたり多量に投与することは避けるべきである。

ある1つの NSAIDs を最大量投与しても痛みが緩和されない場合でも別の NSAIDs は十分な鎮痛作用を示すことがある<sup>2,3)</sup>。

③ オピオイド

長期にわたるオピオイド投与により形成される耐性、身体依存性と薬物依存（精神依存）とは異なるものである。身体依存とはオピオイドを突然中止したときに退薬症状が出現することを指し、精神依存とは薬物への欲求のために薬物を得ることに執着することを指す。これらを混同して鎮痛薬を過少投与してはならない。

耐性はオピオイドによる呼吸抑制や嘔気に対しても形成される。

1) オピオイドの種類

● 完全モルヒネ様アゴニスト

- ・ morphine（アンベック<sup>®</sup>など）、morphine sulfate（MS コンチン<sup>®</sup>など）
- ・ codein phosphate（リン酸コデイン<sup>®</sup>）
- ・ oxycodone（パピナール<sup>®</sup>、オキシコンチン<sup>®</sup>など）
- ・ fentanyl（フェンタニル<sup>®</sup>、デュロテップ<sup>®</sup>）

増量による鎮痛作用の増強に天井がない。完全アゴニストは同時に投与されるほかの完全アゴニストの作用を無効にすることも拮抗することもない。

総7表-13. acetaminophen と非ステロイド性抗炎症薬

薬 剤	米国における成人での使用例 <sup>1)</sup>	日本国内での承認用量
acetaminophen (ロキソニン <sup>®</sup> )	650 mg × 6/日 または 975 mg × 4/日	1,500 mg/日
aspirin (アスピリン <sup>®</sup> )	650 mg × 6/日 または 975 mg × 4/日	4,500 mg/日
ibuprofen (イブプロフェン <sup>®</sup> )	400 ~ 600 mg × 4/日	600 mg/日
naproxen (ナプロキセン <sup>®</sup> )	250 ~ 275 mg × 3 ~ 4/日	600 mg/日
ketorolac (ケトローラック <sup>®</sup> )	200 ~ 400 mg × 3 ~ 4/日	400 mg/日
ketoprofen (ケトプロフェン <sup>®</sup> )	25 ~ 60 mg × 3 ~ 4/日	150 mg/日
metenamic acid (メテナミク <sup>®</sup> )	250 mg × 4/日	1,500 mg/日

すべて経口投与。

オピオイドの鎮痛作用と有害事象は個人差が大きく、ある特定のオピオイドに対し耐えられない有害事象を発現する患者もいる。一種類の経口オピオイドで用量制限性の有害事象（幻覚、悪夢、神経不安、嘔気、意識混濁）が出現した場合には、経口投与をあきらめてほかの投与経路を選ぶ前にまず別の経口オピオイドを試すべきである<sup>1-3)</sup>。

#### ●部分アゴニスト

・ buprenorphine hydrochloride（レバタン<sup>®</sup>）

完全アゴニストに比べ鎮痛薬としての効果が弱く天井効果に従うため、がん性疼痛の管理には推奨されない。

#### ●混合アゴニスト-アンタゴニスト

・ pentazocine（ソセゴン<sup>®</sup>）

・ butorphanol tartrate（スタドール<sup>®</sup>）

1つの種類のオピオイドレセプターでは効果を遮断し何の作用も及ぼさない一方で、ほかの種類のオピオイドレセプターを活性化させる。離脱症候群を引き起こし、痛みを増大させる可能性があるため、オピオイドアゴニストの投与を受けている患者への使用は禁忌である。これらの鎮痛効果は天井効果で制限される。

#### ●アンタゴニスト

・ naloxone hydrochloride（塩酸ナロキソン<sup>®</sup>）

致死的な呼吸抑制の治療に限定して使用する。

### 2) 投与間隔

短時間作用型経口オピオイドの鎮痛作用は投与後30分で始まり約4時間持続するため、投与間隔は通常4時間である。オピオイドの導入期や痛みの強さが変動しやすい時期に使用し、いったん安定すれば徐放性製剤や放出制御製剤に切り替える。morphineやoxycodoneの徐放性製剤（MSコンチン<sup>®</sup>、オキシコンチン<sup>®</sup>）では痛みの緩和が1時間後に始まり、2~3時間でピークに達し12時間持続する。経皮的fentanyl（デュロテップ<sup>®</sup>）の鎮痛作用はパッチ貼付後12時間後に始まり、24~48時間がピークで約72時間持続する。

### 3) 投与量

痛みのコントロールは患者を診たときだけでなく、1日を通しての満足度で評価することが好ましい。完全モルヒネ様アゴニストには最大投与量もなければ鎮痛作用の天井効果もない。このため投与量を漸増していった際に、呼吸抑制や過度の鎮静など重大な有害事象を発現せずに痛みをコントロールできる量が適切な投与量であり、患者主導で鎮痛と有害事象のバランスで決定するとよい。

オピオイドの増量が必要な場合としては、定期投与量の不足と突発痛の2つの場合が考えられる。前者では追加投与がfentanyl注射液の静脈投与ならば2時間、塩酸モルヒネの静脈投与ならば4時間ほど経過すると毎回疼痛が増強してくるはずであり、この場合はベースの定期投与量を増やして様子を見る。後者ではレスキュー投与の間隔は不規則であり、この間隔が4~6時間以上ならばそのまま頓用で対処を続けるとよい。漸増にあたってはまず短時間作用型製剤を用いることが好ましい<sup>2)</sup>。ある種類のオピオイドに対して耐性が認められた場合は、増量または別のオピオイドへの切り替えで対処する。オピオイドの必要量を決定するための患者自己調節鎮痛法（patient-controlled analgesia：PCA）は、認知障害のある患者または痛みに対し強い精神的窮迫のある患者では禁忌である。腫瘍に対する治療や神経ブロックなどで痛みのコントロールが良好となった場合は、オピオイドの減量を考慮すべきである。急激な減量は眠気、嘔気、嘔吐、激しい腹痛、下痢、不眠、不安、易刺激性、体温不安定、発汗、唾液分泌過剰などの退薬症状を起こすので気をつける。最初の減量幅は25%以下にしておくのが無難である<sup>3)</sup>。

### 4) オピオイドの切り替え（総7表-14）

オピオイドの増量に伴い幻覚、錯乱、痛覚過敏、ミオクローヌス、鎮静、嘔気などの用量制限性の毒性が出現し、疼痛のコントロールが不十分である場合に、別のオピオイドに切り替えることで疼痛の改善と毒性の軽減をもたらす得る。ただし切り替えの前にこれらの有害事象が薬物で対応可能かどうか、また、

総7表-14. オピオイド切り替えのガイドライン<sup>2)</sup>

薬 剤	経口投与量 (mg)	静脈内、皮下投与量 (mg)
morphine	30	10
codein	200	100
fentanyl	不可	経皮投与 0.1
oxycodone	20 ~ 30	10~15

鎮痛補助薬の使用を検討すべきである。

ガイドラインに記載された用量は経験的なものであり個々の患者に応じた増減が必要である。オピオイドに対する反応には個人差があるため、安全性を担保するために新しい薬は計算値から25~50%の減量が必要である。fentanylはmorphineに比して便秘を起こしにくい<sup>2)</sup>。oxycodoneはmorphineよりも嘔気、幻覚をきたす頻度が低い<sup>2)</sup>。morphineの代謝産物であるmorphine-6-glucuronideは鎮痛を増強する作用を有するが、蓄積するとけいれん発作、認知障害、嘔気、ミオクローヌスの原因となる。腎機能が悪化している場合にmorphineの増量に対する反応が乏しく、かつ増量に伴い毒性を呈する患者においては、このような代謝産物の影響を考慮し、切り替えを検討すべきである<sup>2)</sup>。

### 5) 投与経路

原則的に経口投与する。筋肉内投与は普通行わない。

経直腸投与は患者に嘔気、嘔吐が認められる場合に用いるが、経口に比し吸収が一定でない。下痢、肛門直腸病変、粘膜炎、血小板減少、好中球減少のある患者には不適切である。経口量と同量から始めて調節する。

経皮的投与はfentanylパッチ（デュロテップ<sup>®</sup>）のみであり、急速作用性で親油性である。がん性疼痛の急性増悪中は1:1の比率で静注に転換する。

静脈内、皮下（大腿前部、腹部、上腕、鎖骨下、上背部）投与は、急速な鎮痛作用が得られる。大量投与後の鎮痛効果持続時間はほかの経路に比べ短いため、4時間毎の間欠的注入または持続注入のいずれかで行う。生物学的利用能は一般に経口投与の2~3倍である。

痛みがTh1レベル以下に限られる場合、良好な鎮痛作用とオピオイドの全身投与の減量を期待して、経皮的カテーテル留置による髄腔内、硬膜外投与が有用である。

髄腔内投与は薬剤投与量を硬膜外投与の10分の1程度まで抑えることができ、硬膜外投与は鎮痛効果を数グーマトムに限定できるという特徴がある。治療の開始に伴い、感覚運動障害、尿閉、搔痒感、嘔気、呼吸抑制が認められることがある。

薬物が髄液中を頭側に拡散することで生じる致死的な呼吸抑制、血管拡張による低血圧、脊椎内の血腫形成などが起こりうるため、治療開始後24時間は周到な観察を要する。突発性の痛みに対するボーラス投与は避けるべきである。

遅発性の合併症としては硬膜外膿瘍形成や髄膜炎があげられるが頻度は高くない。全身性の感染症、血小板減少症、凝固障害がある場合、カテーテル留置は見合わせるべきである。使用される薬剤としてはmorphine単独またはmorphineとbupivacaine（クロニジン<sup>®</sup>）の併用が大部分である。両者は脊髄の後角において相乗作用を示し互いの投与量を抑えることができる<sup>4)</sup>。

### 6) オピオイドの有害事象

悪心、傾眠、便秘がよく認められ、特に便秘は必発である。これらの有害事象については出現してから対応するのではなく、投与開始前に患者によく説明し、オピオイドの開始と同時に予防すべきである。傾眠と嘔気は、オピオイド治療の開始時に認められることがきわめて多いが、数日以内に消退する傾向がある。

#### ・便秘

消化管の蠕動低下により必発する。用量依存性で個人差が大きい。慢性的嘔気の原因となり、オピオイドを投与されている患者の50~70%に認められる。オピオイド治療開始時に便秘化剤の定期投与を開始し、十分な反応を示さない場合は浸透圧剤（ラクツロース<sup>®</sup>）、潤滑剤（鉱油浣腸）、膨張性緩下剤（オオ

パコ), 刺激性下剤 (プルゼニド<sup>®</sup>) などを追加する<sup>2)</sup>. 蠕動低下作用に対する耐性は形成されにくくほとんどの患者はオピオイドを投与されている限り便軟化剤, 緩下剤による治療が必要である. 腹部単純撮影が便の負荷の評価に有用である.

#### ・悪心・嘔吐

オピオイドの投与開始初期の悪心・嘔吐は患者の1/3~2/3に認められ, 通常1週間以内に消退する. オピオイド導入初期に悪心, 嘔吐が起こる機序としては3つの可能性が考えられる. dopamineが主な神経伝達物質となっている化学受容体トリガーゾーンの刺激が最も重要で, ほか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<sup>12)</sup>. 治療薬として, prochlorperazine (ノバミン<sup>®</sup>) などの中枢作動薬や haloperidol (セレネース<sup>®</sup>) が使用される<sup>5)</sup>. 抗dopamine作用を持つ metoclopramide (プリンペラン<sup>®</sup> 10 mg×2~3/日 経口または皮下投与), domperidone (ナウゼリン<sup>®</sup> 10 mg×2~3/日 経口) も使用されるが, 錐体外路症状の出現に注意が必要である<sup>2)</sup>. ondansetron (ゾフラン<sup>®</sup>) など5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の効果は明らかでない. また scopolamine butylbromide (ブスコパン<sup>®</sup>) のような抗コリン作用薬の使用は控えるべきである.

悪心・嘔吐は投与開始後1週間くらいで耐性ができることが多く, 1週間で制吐剤の中止, 減量を試みる. 慢性の悪心は便秘以外にオピオイド代謝物の蓄積によることもあり, このような場合はオピオイドの切り替えも考慮すべきである<sup>23)</sup>. また, まず本当にオピオイドが原因かどうかよく検討すべきである. 必要に応じて高カルシウム血症, 腸閉塞, 腫瘍の脳転移などを除外しておくべきである.

#### ・尿閉

頻度は高くないが, オピオイド (特に morphine と fentanyl) の抗コリン作用 (排尿筋収縮と膀胱伸展感覚の低下) による尿閉は, 特に高齢者で認められる. 腫瘍などによる尿路閉塞がないか, まず除外することが必要である. さらに, 尿閉の原因となりうるほかの薬剤 (抗精神病薬, 抗うつ薬, ベンゾジアゼピン系薬剤, NSAIDs や Ca 拮抗薬) を中止または変更できるか考慮する. マッサージなどで改善する場合もあるが, 間欠的導尿やフォーリーカテーテルが必要となる場合もある. オピオイド拮抗薬の naltrexone の誘導体である methylnaltrexone が, オピオイドによる尿閉に有効であることを示唆する報告がみられる<sup>6)</sup>.

#### ・認知障害およびその他の神経毒性

認知障害, 幻覚, せん妄, 全身性ミオクローヌス, 痛覚過敏などの感覚過敏状態が発現する. これらの神経毒性が認められる場合はまず脱水, ほかに中枢作用性薬物, 敗血症および高カルシウム血症などの治療可能な寄与因子をチェックする. 高用量のオピオイドの投与を受けている患者や腎不全のある患者で神経毒性が生じるリスクが高く, オピオイド代謝物の関与が考えられる. このような症例ではオピオイドの切り替えが有効な対処の1つである.

患者に原因不明の全身性の疼痛が認められ, かつ, 最近オピオイド投与量が増量されている場合は痛覚過敏を考慮すべきである<sup>23)</sup>. ミオクローヌスによる睡眠障害は clonazepam (リボトリール<sup>®</sup> 0.5~4 mg/日) などが奏効することが多い<sup>23)</sup>. 認知障害やせん妄の原因がオピオイドであるか否かは, ほかに向精神薬を併用している場合には特に評価が難しい. 過度の鎮静に対してはカフェインが有効なことがあり, 海外では modafinil (モディオダール<sup>®</sup> 200~300 mg 1日1回朝) も使用されている<sup>3)</sup>. 眠気はあってもいいのか, ないほうがいいのか, 患者, 家族の価値観を評価し, 一緒に疼痛管理の目標を設置することが大切である.

#### ・呼吸抑制

オピオイド投与を長期に受けている患者では, 一般に呼吸抑制作用に対する耐性が生じるため起こりにくい. オピオイド導入期や漸増の際に呼吸抑制を起こした場合は naloxone hydrochloride (ナロキソン<sup>®</sup>) を鎮痛作用が損なわれないよう注意しながら漸増あるいは持続静注すればよいが, これらのアンタゴニストは半減期が短く, アゴニストが十分に消失するまで反復投与する必要がある. 呼吸抑制が出現する前の鎮静 (傾眠, 呼吸数低下) に早く気づくことが肝要である. 呼吸抑制が非常に強い場合や鎮静の度合いが強くと, 全く覚醒しない場合は肺塞栓や脳浮腫の可能性も考慮すべきである<sup>3)</sup>.

### ・亜急性過量投与

数時間から数日かけて緩徐に進行する傾眠と呼吸抑制が特徴である。オピオイドの定期投与を1~2回控えて症状が消退するようなら定期投与量を25%減量する<sup>2)</sup>。症状が軽減せずに患者が痛みの増悪を訴える場合は、中枢神経抑制の別の原因を検討する必要がある。

### ・その他のオピオイドの有害事象

性機能障害、口渇、掻痒（ヒスタミン遊離による）、神経不安、多幸感、睡眠障害、抗利尿ホルモン分泌異常などがあるが頻度は高くない。掻痒は硬膜外投与に限ると15~80%と高率に認められる<sup>2)</sup>。

## ④ 鎮痛作用を有する可能性がある補助薬物

### 1) 抗うつ薬

神経障害性疼痛における異常錯覚に有効である。便秘、口渇、霧視、頻脈、尿閉などの有害事象がある。nortriptyline が比較的副作用が少ない。効果発現までに3~7日かかるため、低用量から数週かけて増量する<sup>23)</sup>。

#### 【処方例】

- ・ amitriptyline (トリプタノール<sup>®</sup>) 10~25 mg/日
- ・ nortriptyline (ノリトレン<sup>®</sup>) 10~100 mg/日
- ・ maprotiline (ルジオミール<sup>®</sup>) 25~50 mg/日

### 2) 抗けいれん薬

発作性の神経障害性疼痛に対して用いられる。carbamazepine には白血球減少などの骨髄抑制、眼振、めまい、運動失調、認知障害、気分障害、肝機能障害、低ナトリウム血症、clonazepam には嗜眠、認知障害などに注意が必要である。効果は投与開始後1~2日で評価可能である<sup>9)</sup>。gabapentin は有害事象が少なく、薬物間相互作用もないため使いやすい<sup>3)</sup>。

#### 【処方例】

- ・ carbamazepine (テグレートール<sup>®</sup>) 100~400 mg/日
- ・ valproatesodium (デパケン<sup>®</sup>) 500~1,000 mg/日
- ・ clonazepam (リボトリール<sup>®</sup>) 0.5~4 mg/日
- ・ gabapentin (ガバペン<sup>®</sup>) 300 mg/眠前1回~3,600 mg/日

### 3) 筋弛緩薬

体位を強制されている場合などで生じる有痛性の筋攣縮に有効である<sup>2)</sup>。

#### 【処方例】

- ・ diazepam (セルシン<sup>®</sup>) 5~10 mg/眠前
- ・ baclofene (リオレサル<sup>®</sup>) 10~20 mg/回, 2~3 回/日

### 4) その他

化学療法による口腔粘膜炎に対しては、リドカイン塗布が、口腔ケアや食事の際に有用である<sup>3)</sup>。

[岸田祐介, 石黒 洋, 柳原一広]

## 2 骨転移の治療とその有害事象対策

骨転移は、主に乳がん、肺がん、腎がん、前立腺がん、消化器がん、甲状腺がんなどで認められるが、そのほかの悪性腫瘍でも認められる。痛みや骨折を伴うことも多く、苦痛や、大幅な運動制限、長期臥床を余儀なくされることもあり、QOLを考慮して治療を行う必要がある。骨転移の治療は薬物療法によるアプローチのみでなく、放射線科や整形外科的なアプローチも合わせて、総合的にチームとして行うことが必要である<sup>4)</sup>。治療の目的は、痛みの緩和、機能の改善により、患者を速やかにもとの生活環境に戻すことにある。

## ■ 骨転移の症状・合併症

骨転移の症状で最も多いのが痛みであり、痛みの緩和は最も重要な治療目的の1つになる。

骨転移患者の40～75%で病的骨折が認められる<sup>2)</sup>。骨折は痛みのほか、機能障害を伴うことが多いため、その治療のみでなく予防も重要である。

骨転移患者の数%で、脊髄圧迫が認められ、時には不可逆的な神経障害をもたらすことがある。よって、早期の診断と治療が重要である。

## ■ 高Ca血症

高Ca血症は骨転移患者の10～20%で認められ、多尿、悪心、便秘、鎮静、集中困難およびせん妄などの症状で始まり、高度になると筋力低下や意識障害、徐脈などの不整脈、腎不全を引き起こす重篤な合併症である。

診断には補正Ca値を使用するが、症状の程度はむしろCa上昇速度に依存している。初期治療としては、高Ca血症の利尿作用による脱水の改善をはかる。フロセミドの使用は体液量の補正ができるまでは控える。parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)が原因となる多くの症例では、後述するビスホスホネート製剤の投与が必要となることが多いが、腎機能障害に注意して使用すべきである<sup>2)</sup>。

補正Ca値 (mg/dl) = Ca実測値 (mg/dl) - 0.8 [血清アルブミン値 (g/dl) - 4]

## ■ 骨転移の診断

骨転移の診断においては、原発腫瘍の種類、骨転移の部位（孤立性か多発性か）、神経学的所見のすべてを可能な限り正確に診断することが重要である。また、溶骨性骨転移か造骨性骨転移かの診断も治療に影響する。

診断には、臨床症状、テクネシウム骨シンチグラフィ、単純X線、CTスキャン、MRI、血液検査（血清ALP、Ca値）が用いられ、近年はFDG-PETも用いられるようになった。これらの臨床所見、画像、血液検査を適切に組み合わせることにより、正確な病態の把握を行うことが重要である。

## ■ 治療

骨転移の治療は、原発腫瘍に基づいたがん治療としての全身療法である化学療法、ホルモン療法、分子標的療法、ならびにビスホスホネート製剤や鎮痛薬などの全身療法と、痛みの緩和などを目的とした局所療法としての手術、放射線療法を組み合わせで行われる。痛みは放射線のみでコントロール可能な場合があり、手術の前に必ず放射線療法を検討すべきである。

### ① 手術療法

手術は、痛みや機能障害などのQOLの改善が期待できるかどうかのほか、生存期間との関係で適応が決められる。つまり、患者が手術によるメリットを享受できる程度の生存期間が見込まなければ、手術は考慮されるべきでない。手術の目的は、痛みの緩和、機能の回復と介護を容易にすることにある。放射線照射は治療した骨の末梢に充血を起こし、一時的に軟化させ、骨折のリスクを上げることがある。骨折の危険性が高い場合、髄内固定を放射線照射とともに行うことにより、疼痛の軽減と局所管理が可能となる<sup>2)</sup>。溶骨部が大きい場合や、骨の欠損が大きい場合には、髄内固定とメタクリル酸メチルによる充填を行う。股関節や膝関節など、関節に影響するような骨破壊がある場合には、人工骨への置換が必要である。大きな寛骨臼への転移では、病変間の搔爬術と骨セメント注入を行い、その後に放射線照射を行う。

### ② 放射線治療

放射線照射は、主に疼痛を伴う骨転移に対して適応となり、80～90%で疼痛の緩和が認められる<sup>3)</sup>。単回照射（8 Gy）は分割照射（20～30 Gy）に比べ、再治療の必要性は高いが、疼痛緩和の効果は同じであり、患者の利便性やコストの観点から単回照射のほうが優れている<sup>3)</sup>。疼痛を伴う骨転移で、骨折の危険性がある長管骨や加重骨の場合、放射線照射前に外科的固定が必要である。前立腺がんなどの造骨性病変の場合、骨を標的としたラジオアイソトープの投与が疼痛管理に有効である。日本では、塩化ストロンチウム

(<sup>89</sup>Sr) (メタストロン<sup>®</sup>) は承認されているが、サマリウム<sup>153</sup> (<sup>153</sup>Sm) は未承認である。アイソトープは全身投与のため、多発性の疼痛管理に適している。

### ●破骨細胞阻害薬 (ビスホスホネート製剤)

ビスホスホネートや硝酸ガリウム、カルシトニンは、すべて破骨細胞の機能を抑制する作用を有する。がんの骨転移、特に溶骨性骨転移に対しては、ビスホスホネートが使用されている。ビスホスホネートは、ピロリン酸の類似体であり、骨 (ヒドロキシアパタイト) に対し高い親和性を有する。日本においては今日、静注用として pamidronate (アレディア<sup>®</sup>) あるいは zoledronic acid (ゾメタ<sup>®</sup>) が主に使用されている。

#### 1) 効果

##### ●乳がん

##### ・骨関連事象の減少

pamidronate (アレディア<sup>®</sup> 90 mg, 4時間以上かけて4週毎の静脈内投与) の使用により、溶骨性の骨転移では骨関連事象が減少することが示されている。しかし生存率に関しては、改善を認めていない<sup>4)</sup>。zoledronic acid (ゾメタ<sup>®</sup> 4 mg, 15分以上かけて3~4週毎の静脈内投与) についても、骨関連事象の減少が報告されている<sup>4)</sup>。zoledronic acid は溶骨性骨転移のみでなく、造骨性骨転移に対しても有効であるとの報告があるが、まだ確立したものとはいえない。経口ビスホスホネートについての有効性に関するデータは十分ではなく、今後の検討が必要である。

##### ・疼痛の緩和

疼痛の緩和に対するビスホスホネートの有効性を示す予備的データがあるが、症例数やデザインが有効性を示すのに十分でなく、確立したものとはいえない。

##### ・ビスホスホネートの予防的投与

骨転移予防に対するビスホスホネートの有効性については、相反するデータがあり一定の結論はこれまで得られてこなかったが、近年、zoledronic acid (ゾメタ<sup>®</sup> 4 mg, 6カ月毎) が骨転移を含む再発予防に効果があることを示唆するデータが発表され注目されている。

##### ・治療関連の骨量減少

閉経前女性では、化学療法による閉経により骨量減少が起こる。また、閉経前では、tamoxifen でも骨量減少が起こる。閉経後女性では、アロマターゼ阻害薬が骨量減少のリスクとなる。これらの治療関連の骨量減少に対して、ビスホスホネートの予防的投与が有効であることが報告されている。閉経前女性で化学療法を受けている症例に対して、pamidronate (60 mg, 3カ月毎, 1年間) の有効性が示唆されている<sup>4)</sup>。また閉経前女性のホルモン療法に対して、zoledronic acid (4 mg, 6カ月毎) の有効性が示されている<sup>4)</sup>。閉経後女性でアロマターゼ阻害薬による治療を受けている症例に対して、zoledronic acid (4 mg, 6カ月毎) の投与により、骨密度減少が抑制されると報告されている<sup>4)</sup>。しかし、最適な投与時期や期間については明確でないだけでなく、現在日本でこれらのビスホスホネートは、治療関連骨量減少に対して承認されていない。

##### ●多発性骨髄腫

##### ・骨関連事象の減少

pamidronate (アレディア<sup>®</sup> 90 mg, 4時間以上かけて4週毎の静脈内投与) の使用により、溶骨性の骨転移では骨関連事象が減少することが示されている<sup>5)</sup>。全生存率に関しては、改善を認めていない。zoledronic acid (ゾメタ<sup>®</sup> 4 mg, 15分以上かけて3~4週毎の静脈内投与) についても、pamidronate と同様の効果が認められると報告されている。経口ビスホスホネートに関しては、有効性を支持する十分なデータはない。

##### ・疼痛の緩和

多発性骨髄腫の骨転移では、pamidronate が疼痛の緩和に有効であると報告がある<sup>5)</sup>。

##### ●前立腺がん

##### ・骨関連事象の減少

前立腺がんの骨転移は、造骨性の骨転移が特徴である。ホルモン療法耐性の前立腺がんの骨転移につい

て、zoledronic acid (ゾメタ®4 mg, 15分以上かけて3~4週毎の静脈内投与)により骨関連事象の発生頻度が減少したことが報告されている<sup>9)</sup>が反対する見解もあり、まだ確立したものとはいえない。一方 pamidronate については、骨関連事象に関して改善を認めなかったことが報告されている<sup>11)</sup>。

#### ・疼痛の緩和

前立腺がんでは、骨転移による疼痛の緩和に対するビスホスホネートの有効性は証明されていない。

#### ・治療関連の骨量減少

アンドロゲン抑制療法は転移性前立腺がんの主要な治療法であるが、骨のターンオーバーを促進させ骨密度を減少させるため、骨折のリスクを上げる。pamidronate は骨量減少を抑制することが報告されている<sup>7)</sup>。zoledronic acid は、骨密度を増加させると報告されている<sup>7)</sup>。しかし、骨折の予防に関するエビデンスはなく、ビスホスホネートをいつから始めるのがよいかに関してはコンセンサスがない。よって、現時点では骨量減少が認められないうちの投与は推奨されない。

#### ●その他のがん

乳がん、前立腺がん以外のがんの骨転移に対しては、zoledronic acid (4 mg) の投与により骨関連事象の頻度が減少し、症状発現までの期間も延長したとの報告がある<sup>11)</sup>。

#### 2) 有害事象

化学療法、ホルモン療法、分子標的療法についての有害事象は、それぞれの項を参照されたい。ここではビスホスホネートの有害事象について述べる。

#### ・腎機能障害

腎機能障害がビスホスホネートの有害事象として報告されている。主に多発性骨髄腫の患者での報告が多いが、他種のがんでも報告されている。特に pamidronate (90 mg) を2時間以内での投与や、zoledronic acid (4 mg) を15分以内での投与の場合や、pamidronate や zoledronic acid を高用量での投与の場合に高率に腎機能障害の発生が認められる<sup>9)</sup>。よって、pamidronate は90 mg を2時間以上(国内では4時間以上)かけて投与すべきであり、zoledronic acid は4 mg を15分以上かけて投与すべきである。ビスホスホネート投与にあたり、投与前に腎機能を検査すべきであり、血清クレアチニンがもとの値より0.5 mg/dl 以上上昇した場合や、1.4 mg/dl を超えた場合には投与を中止すべきである。また、多発性骨髄腫に関しては、3~6カ月毎に尿中アルブミンを検査すべきであり、アルブミンが24時間で500 mg を超えた場合には、投与を中止すべきである。腎機能が投与前に回復した場合には、再開することが可能である。

#### ・低カルシウム血症

低カルシウム血症もビスホスホネートで認められる有害事象である。よって、ビスホスホネート投与中は、カルシウムをはじめ、マグネシウム、リンの血清濃度をモニターすべきである。治療はその程度により異なり、ビスホスホネートの中止のほか、カルシウム製剤の投与やビタミンDの投与などを適切に組み合わせるべきである。

#### ・顎骨壊死

ビスホスホネート投与患者において、顎骨壊死が報告されている。多発性骨髄腫においては、抜歯、pamidronate・zoledronic acid の使用、長期のフォローアップ期間、診断時に高齢であることがリスクファクターとされている<sup>9)</sup>。高齢者で長期間ビスホスホネートを投与している場合、特に抜歯後は、リスクが高くなる。ビスホスホネート投与開始前に歯科口腔外科的な治療を済ませておくとともに、投与中は歯科処置を避け、定期的に口腔の状態を検査することが重要である。

顎骨壊死が認められた場合、ビスホスホネートの中止が必要か、否かは明確でない。zoledronic acid のほうが pamidronate よりも、顎骨壊死のリスクが高いとされている<sup>9)</sup>。また、thalidomide との併用もリスクを上げるとされる。顎骨壊死の症状の改善に、デブリードマンや抗菌薬投与、口腔内洗浄が有効なことがある。壊死骨の外科的切除はさらに病状を進行させることがあるため、治療抵抗性の場合に、経験豊富な口腔外科医により十分評価した上で行われるべきである。日本口腔外科学会が顎骨壊死とビスホスホネートに関するガイドラインを出しているので参考にされたい<sup>9)</sup>。

[上野貴之, 石黒 洋, 柳原一広]



### 3 食欲不振と悪液質の管理

#### ■ 栄養管理の重要性

栄養管理は、がんの治療において重要な役割を果たす。栄養不良はがん患者においてしばしば認められ、QOLの低下や、その予後に悪影響を及ぼす。栄養不良に伴う体重減少は予後不良因子の1つと考えられている<sup>1)</sup>。

診断時にすでに上部消化管がんの患者の約80%に、また肺がん患者の約60%に著明な体重減少（過去6カ月以内の10%以上の体重減少）が認められるとも報告されている。がん患者にしばしば認められる食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口内炎、嚥下障害、味覚障害、痛みなどは経口摂取を低下させ、栄養不良の原因となる。良好な栄養管理はがん患者における体重減少を防ぎ、QOLの改善をもたらす。

一方、栄養管理が不良であると化学療法による有害事象の重篤化や、感染のリスクを増大させ、患者の予後に悪影響を及ぼすと考えられている。このように栄養状態を早期から評価することは、がん患者の治療を行ううえで重要である。

#### ■ 食欲不振

##### ① 原因

栄養状態の変化は診断時より始まる。がんと診断されたことによる精神的なストレスにより経口摂取が低下することもその一因である。食欲不振は診断時点で15~25%のがん患者に認められる。またがん治療の有害事象としても起こりうる。特に化学療法や放射線療法による悪心、嘔吐、味覚変化は食欲低下を悪化させる。手術により食道や胃切除を受けた患者においても早期に満腹感を生じるために、十分な経口摂取が妨げられる。その他、がんと診断されたことによって引き起こされるうつ病、生きる望みの喪失、心配事なども食欲不振の原因となり、その結果蛋白やカロリー不足を引き起こす。

耐糖能異常やインスリン抵抗性、脂肪分解の亢進、蛋白異化の亢進など、がんの進行に伴い起こりうるさまざまな代謝異常も蛋白やカロリー不足の原因となる。

##### ② 栄養管理

栄養管理の原則としては可能な限り経口・経腸栄養を行い、消化管が利用できない場合にのみ経静脈栄養を用いるようにする。総7表-15に経腸栄養、経静脈栄養の適応と合併症についてまとめた。

栄養状態の改善は、がん患者の化学療法や放射線療法に対する認容性を改善し、感染のリスクを低下させ、延命効果をもたらすことが期待されるが、無作為化比較試験によるエビデンスは乏しい<sup>2-6)</sup>。

特に抗がん剤治療を受けているがん患者に対する経静脈栄養を用いた栄養補給は、カテーテル感染のリスクを上げるのみで生命予後を改善しないことが証明されており、1989年に米国内科学会は、化学療法中のがん患者に対する経静脈栄養を用いた栄養補給はすすめられないとの声明を出している<sup>7)</sup>。

総7表-15. 経腸栄養、経静脈栄養の適応と合併症

	経腸栄養	経静脈栄養
適応	消化管が利用できる場合	消化管が安全に利用できない場合 消化管の狭窄、腸炎など
合併症	栄養チューブによる鼻粘膜、食道粘膜の損傷など	カテーテル留置時の気胸 カテーテル感染 腸管粘膜の萎縮、腸管免疫の低下

#### ■ 悪液質

##### ① 原因

悪液質とはがんによって引き起こされる脂肪や筋肉の喪失を伴う進行性の体重減少である。悪液質はがん患者の死因の20~40%に関与しているとも推測されている。悪液質の状態では栄養補給を十分に行っても体重減少は進行する。特に消化管がんの患者において悪液質をきたすリスクが高い<sup>4-6)</sup>。

悪液質の原因は十分には理解されていないが、蛋白分解因子 (proteolysis inducing factor : PIF), 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor), interleukin-1, 6, interferon などのサイトカインが関与した炎症性疾患と考えられている。これらのサイトカインは食欲低下, 安静時の代謝の亢進, 骨格筋の喪失を引き起こす。悪液質は腫瘍の大きさ, 広がり, 組織型とは関係なく起こりうる。

## ② 栄養管理

悪液質の患者においては経腸栄養や経静脈栄養による栄養補給はほとんどの場合無効である<sup>2-6)</sup>。悪液質と診断された場合は当初の栄養不良に対する高蛋白, 高カロリーの栄養補給から悪液質に対する最小限の水分, カロリー補給へ治療方針を変更することが必要となる。過剰な水分補給は腹水や胸水, 下肢の浮腫の悪化を招きうるので注意が必要である。

## ③ 管理上の問題点

今まで行ってきた栄養補給が悪液質になったからといって急に減らすことに対し難色を示す患者や家族がいるかもしれない。この場合以下のようなケースが考えられる。

- ①患者や家族が死に対する受け入れの準備ができておらず, 治療を続けていれば治癒する可能性があるのではないかという考えを持っている。
- ②栄養補給を減らすことは患者の死期を早めるのではないかという認識がある。
- ③患者が自分で意思表示できない場合, 家族が本人に代わって栄養補給を減らすことに同意することは倫理的にためられる。

これらの点に関しては悪液質の状態ではいくら栄養補給を行っても体内で栄養が有効利用されないため状態の改善が望めないこと, 逆に過剰な水分補給が腹水や胸水, 下肢の浮腫の悪化を招くことなどを十分に説明し納得してもらう必要がある。

## ④ 薬物療法

現時点では悪液質に対する有効な薬物治療は確立されていないが, これまでにさまざまな臨床試験が行われてきた(総7表-16)<sup>8-12)</sup>。

代表的なものとしてステロイド製剤とプロゲステロン製剤を用いた試験がある。ステロイドは食欲不振に対し改善効果を認めたものの, その有害事象のためコンプライアンスが不良であるという難点がある<sup>9)</sup>。また悪液質では体幹の骨格筋の喪失が患者のQOLを著しく損ねる大きな要因の1つであるが, ステロイド投与によりこの骨格筋の喪失を進行させるとの報告もある<sup>10)</sup>。またプロゲステロン製剤である megestrol acetate ががん患者における食欲低下と体重減少を改善したとの報告がある<sup>9)</sup>。しかし megestrol acetate による体重増加は骨格筋とは関係なく, 主に脂肪の増加によるものと考えられている。

現在も悪液質に対して腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬や男性ホルモン製剤の効果を検討する臨床試験が進行中である (www.ClinicalTrials.gov)。

総7表-16. 悪液質の薬物療法

薬 剤	用量・用法	食欲増進	体重増加	その他	文献
<b>コルチコステロイド</b>					
methylprednisolone (メドロール <sup>®</sup> )	32 mg/日 経口投与	あり	N/A	プラセボ群と比して効果あり	8)
dexamethasone (デカドロン <sup>®</sup> )	3 mg/日 経口投与	あり	N/A	有害事象のため服薬中止例多い	9)
<b>プロゲステロン製剤</b>					
megestrol acetate	800 mg/日 経口投与	あり	あり	体重増加は主として脂肪増加によるもの	9)
<b>アンドロゲン製剤</b>					
nandrolone decanoate	200 mg/週 筋注	あり	あり	患者の生命予後は改善せず	12)

N/A: 十分なデータなし

[金井雅史, 石黒 洋, 柳原一広]

## 4 疲労の管理

### ■ 疲労の診断

疲労はがん患者の多くに認められ、痛みより頻度の高い重要な問題である。集学的治療・高用量化学療法などの積極的な治療の普及とともにその頻度は高まってきた。疲労は、がん患者とその家族のQOLに、身体的・心理社会的・経済職業的側面より、多大なる影響を与える。臨床上最初にすべきは原因を特定することであり、その治療を行うことで疲労が改善する可能性がある。がん性疲労とは、「力が入らない、疲れた」などの自覚症状が、運動とは無関係に、がん・がん治療に関連して継続し、日常活動を妨げる状態と定義される<sup>1)</sup>。

米国国立がんセンター有害事象基準 (CTCAE v3.0) には、疲労・無力・倦怠の項目があり (総7表-17)、がん性疲労の診断学的症候群の基準として国際疾病分類第10版修正版-臨床的修正 (ICD-10-CM) (総7表-18)<sup>2,3)</sup> がある。がん患者に対してこの基準を使うと10~26%ががん性疲労との診断となる<sup>3)</sup>。評価することの利点は、疲労の有無を再現性ある形で記録できることであり、欠点はICD-10-CM診断の閾値に達しない疲労が、管理されなくなる可能性があることである。

総7表-17. 米国国立がんセンター有害事象基準 (CTCAE v3.0): 疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感)

Grade 1	ベースラインに比して軽度の疲労の増強
2	中等度の疲労, または日常生活の一部に困難を生じる
3	高度の疲労, 日常生活に支障あり
4	活動不能/動作不能

総7表-18. がん性疲労における国際疾病分類第10版修正版-臨床的修正 (ICD-10-CM) の診断基準

- 次のような症状が、過去最近1カ月のうち2週間以上ほぼ毎日存在するもの。
- A. 最近の活動の変化に比し不均衡な著明な疲労・エネルギーの減退・休息の必要性の増加があることに加えて、下記の項目の5つ以上があてはまる場合。
- 1) 全身の脱力、四肢重感の愁訴がある。
  - 2) 集中力または注意力の低下がある。
  - 3) 日常の活動に対する意欲または興味が減退している。
  - 4) 不眠または過眠がある。
  - 5) 睡眠による気力および体力の回復が認められない。
  - 6) 活動性の低下の克服にきわめて努力を要することを自覚している。
  - 7) 疲労を感じることに對する著明な感情的反応 (例えば悲嘆, 欲求不満, いら立ち) がある。
  - 8) 疲労感により, 日常の仕事や達成するのが困難である。
  - 9) 短期記憶に問題があることを自覚している。
  - 10) 労作後の疲労が数時間持続する。
- B. 症状が、社会的・職業的・その他重要な活動の場で、著明な苦痛・障害の原因である。
- C. 病歴・理学所見・検査所見から、がんまたはがん治療の結果生じた症候群であるという証拠がある。
- D. 症状が、大うつ病・身体化障害・せん妄などの併存する精神障害の結果一次的に生じたのではない。

### ■ 疲労の原因と評価

#### ① 初期評価

疲労パターンを明らかにして寄与因子を同定すべく、詳細な病歴を入手することが必要である。次にあげる項目を初期の評価に用いる。

## 【疲労の初期評価項目】

- ①疲労のパターン（発症時期・期間・強さ・増悪因子・緩和因子）
- ②病状
- ③治療に関連する症状・有害事象
- ④治療歴
- ⑤現在の投与薬物
- ⑥睡眠休息パターン・慣習儀礼
- ⑦食欲・体重変化
- ⑧日常活動への影響
- ⑨精神的評価
- ⑩身体診察（歩行・姿勢・活動範囲）
- ⑪治療に対するコンプライアンス
- ⑫職務実行能力
- ⑬経済状況
- ⑭その他の寄与因子（貧血・呼吸困難・筋消耗など）

## ② 寄与因子

以下に疲労と関連を認める頻度の高い因子をあげた。中でも改善可能な因子には特に注意を払うべきである。

### 1) がん治療

疲労は、外科手術・化学療法・放射線療法・生物学的療法に伴って起こりうる。病的・環境的・心理的・栄養学的因子ががん治療による疲労と関連している。

がんの診断やがん治療に対する心理的反応も疲労の原因となる。化学療法に伴う吐き気・嘔吐、原疾患による慢性疼痛・悪液質も疲労の原因となる<sup>4)</sup>。化学療法や内分泌療法による早期閉経も疲労を起こす<sup>3)</sup>。アントラサイクリン系薬剤や trastuzumab による心毒性、bleomycin や gefitinib などの薬剤による肺障害、血液脳関門通過性または神経障害性の細胞障害性薬剤（methotrexate・ifosfamide・cisplatin・vincristine・fludarabine・irinotecan・paclitaxel・docetaxel など）も疲労の原因となり得る。

疲労は生物学的薬物を用いた治療による用量規定毒性でもある<sup>3,4)</sup>。interferon- $\alpha$  や interleukin-2 のような生物学的療法は内因性・外因性サイトカインによる感冒類似症候群を起こすことがある。精神的疲労および認知障害もまた、生物学的療法の有害事象である。

### 2) 貧血

貧血は骨髄抑制性の化学療法を受ける患者では頻度が多く、大部分で少なくとも Grade 1・2 の貧血をきたす<sup>3)</sup>。原疾患に起因するものと治療によるものがある。発現の速さ、患者年齢、血漿量の状態、併存疾患の数と重症度によって貧血による影響は異なる<sup>4)</sup>。

### 3) 栄養因子

疲労は身体エネルギーの需要が供給を上回る場合に生じ<sup>4)</sup>、①栄養素の処理能力の変化（糖質・脂質・蛋白質代謝の障害）、②エネルギー要求量の増大（腫瘍の栄養消費・腫瘍増殖による代謝亢進状態・感染症/発熱・呼吸困難）、③エネルギー源摂取量の減少（食欲不振・悪心嘔吐・下痢・腸閉塞）の3つの機序が関与している。

### 4) 心理的因子

がん患者の気分・信念・態度・ストレス反応などの要因が、慢性疲労の発生に寄与する。うつは、がん患者の約 15～25% に併存している<sup>4)</sup>。うつは疲労の身体的な原因を増悪し、身体的な原因がなくなった後も長く残る。身体的・心理社会的・経済的な健康感に関する不安・恐怖は、感情的ストレスの源になる。がんの診断による苦痛だけでも疲労を誘発しうる。疲労は、治療前にも起こり、以後の治療形態によって悪化しうる。がん性疲労は、一般集団に認められるよりも、生存者において増加しうる。

### 5) 認知因子

集中力持続の低下・知覚思考の障害などの認知機能の障害は、一般に疲労を伴う<sup>4)</sup>。がんの治療中のみならず治療後にも多い。この疲労は、休養を促す活動および集中力の回復によって軽快する。睡眠はこの

疲労を緩和し、集中力を回復するために不可欠であるが、高い集中力を要する場合には睡眠だけでは不十分である。

6) 睡眠障害および不活動

睡眠の中断・睡眠環境の不良・夜間の不眠・昼間の過眠・不活動が、がん性疲労の原因であることがある。

7) 薬剤性

オピオイド・三環系抗うつ薬・精神遮断薬・ベータ遮断薬・ベンゾジアゼピン・抗ヒスタミン薬などの薬剤に鎮静作用の有害事象がある。このような薬剤の併用は、疲労を増悪させる。

8) ホルモン欠乏症

早期閉経を含む性腺機能低下症や甲状腺機能低下症などで疲労を伴う。

9) 疼痛

10) 臓器障害

肺・心・肝・腎の機能低下などで起こるが、がん病巣とがん治療に起因する場合がある。

■ 対処法

がん性疲労の機序は解明されていないため、症状管理・心理的サポートなどが主となる。特異的で回復の可能性がある症状が同定された場合はその治療を行う。例えば、疼痛の患者は鎮痛薬の漸増、貧血の患者には、濃厚赤血球の輸血・鉄分の豊富な食品・鉄分/ビタミン補充、抑うつ気分の患者は、抗うつ薬または精神刺激薬で治療される。安全に離脱できる薬物の投与中止がしばしば役立つ。非特異的療法には、教育・カウンセリング・薬物療法（精神刺激薬）・非薬物療法（運動療法）が含まれる。

① 精神刺激薬（総7表-19）

がん患者における疲労の治療のための精神刺激薬の使用について、明確なエビデンスはなく主として臨床経験からのものである。caffeine, methylphenidate（リタリン<sup>®</sup>、日本適応外）<sup>5,6)</sup>, modafinil（モディオダール<sup>®</sup>、日本適応外）<sup>7)</sup>, dextroamphetamineなどの低用量の精神刺激薬は、うつ気分・無気力・体力減退・注意力散漫・脱力の患者に有用である。

精神刺激薬は健康感を助長し、疲労を減少させ、食欲を促進することが症例報告されている。精神刺激薬は morphine の鎮静作用に拮抗し、ほかの抗うつ薬よりも作用が迅速で有用であるが、不眠・多幸感・情緒不安定などの有害事象がある。高用量で長期間投与した場合、食欲不振・悪夢・不眠・多幸感・パノイア・心合併症が発症することがある。鎮痛補助薬としての作用のほか、オピオイドによる鎮静拮抗作用もある。

modafinil は、睡眠発作の治療に、最近、米国 FDA から認可された中枢作用性非アンフェタミン中枢神経系刺激薬で、正確な機序は不明であるが、がん性疲労またはオピオイドによる鎮静に関して有用であることが症例報告されている。

コルチコステロイドの有効性を報告した症例報告はあるが、有害事象のため長期の投与は困難である。ステロイドは終末期のがん患者に有効である。このほか、megestrol, セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)<sup>8)</sup> などの報告があるが、エビデンスレベルは低い。

総7表-19. 成人がん患者に対する精神刺激薬

薬物（商品名）	日本での適応	用量（開始量・最大用量）
methylphenidate (リタリン)	適応外	2.5 mg/日・5~30 mg/日
modafinil (モディオダール)	適応外	50~100 mg/朝・100~200 mg/毎朝
dextroamphetamine	未承認	2.5 mg/日・5~30 mg/日

② 運動

運動による身体的エネルギーの増大・食欲増進・QOLの改善、身体能力の向上・心理状態の改善などの有益性が報告されているが、その多くには方法上の問題があるものも多い<sup>9)</sup>。末梢血幹細胞移植を受け

ている患者を対象にした最近の研究では、インターバル・トレーニングプログラムに参加した患者が、対照群よりも症状の緩和と気分の改善が認められている<sup>9,10)</sup>。ホスピスでケアを受け、日常の活動のなかで理学療法を受けている進行がん患者の運動能力が向上したことも報告されている。特に家族が参加するプログラムが多い場合に、理学療法レジメンの満足度の改善が報告されている<sup>11)</sup>。運動療法は個々の患者に応じて行うべきである。

### ③ 認知行動療法

予想される疲労症状と期間に関する情報を、化学療法・放射線療法・生物学的療法前に患者に提供する必要がある。エネルギーの温存方法、行動の優先順位づけについて患者に指導を行う。認知行動療法(CBT)は、さまざまな心理学的問題に対処できるよう、認知療法・行動療法とともに、長らく使用されている。

複数の無作為化臨床試験では、積極的に認知行動療法を受けた患者で疲労が少なかったことが示されている<sup>12)</sup>。がん治療後の疲労を遷延させる6つの要因(①がん経験がうまく認識できない、②再発の恐怖、③疲労に関する認識力の低下、④睡眠の調節不全、⑤活動の調節不全、⑥社会的支援が少ない/ネガティブな社会的相互作用)の中から、個々の患者固有のパターンを見究め、見合った最適なCBTを見つけることが今後の課題である。

### ④ 活動と休憩

患者個人のエネルギーを最適に使用するために、患者の疲労パターンの評価に基づく活動/休息プログラムを作成する。患者には、優先順位を設定させて、スケジュールを合理的に維持できるようにさせる。また日常活動などを援助する支援サービスに関する情報を提供するようにする。

### ⑤ 患者教育

がん患者の81%が疲労を報告しており<sup>4)</sup>、外来通院患者には特に自宅での活動の仕方や休息の取り方などをうまくコントロールして無理をしないようにさせることが肝要である。つまり疲労の対処方法として患者が自己管理をできるように、患者教育を行うことは重要である。

### ⑥ 治療後の考慮事項

疲労はがん生存者のQOLに明らかな影響を及ぼしている。治療が終了し無病であると考えられる患者であっても、治療により二次的に臓器特異的合併症を起こす可能性があり、疲労は治療終了後も継続して考慮すべき問題である。

[吉川清次, 石黒 洋, 柳原一広]

## 5 血栓症の予防と対策

### ■ がんと血栓症のリスク

がん患者が血栓傾向を呈することは、19世紀のTrousseauの指摘以来広く認識されてきた。がん患者の血栓症リスクは非がん患者の6倍にも上るという報告があり<sup>13)</sup>、American College of Chest Physicians (ACCP) 静脈血栓塞栓症予防ガイドライン<sup>3)</sup>においても活動性のがんとがん治療(ホルモン療法、化学療法、放射線療法)は静脈血栓塞栓症の重要な危険因子とされている。最近がん薬物療法に導入された抗血管新生剤(thalidomide, lenalidomide, bevacizumab)や、わが国でもがん領域で治験中のエリスロポエチン製剤なども有害事象として血栓症が生ずることが知られている。また、近年化学療法などに際して使用が一般化している埋め込み式中心静脈カテーテルも血栓症のリスクを増す一要因である。すでに血栓症のガイドラインや総説は多くあるが、がん患者に特化したものも出版されている<sup>3~12)</sup>。

従来東洋人は血栓症の発症リスクが低いと考えられていた。しかし、近年わが国においても術後の深部静脈血栓症、肺塞栓症の報告が急速に増加しており、手術後の静脈血栓塞栓症の発症頻度は欧米の報告と比較してこれまで考えられてきたほどの差はないとする報告もある<sup>13~17)</sup>。日本においては、がん患者に合併する血栓症の発症頻度に関する詳細なデータが少なく、がん患者の血栓症予防および治療ガイドライン作成の障害となっている<sup>12)</sup>。

日本人がん患者の血栓症の実態、特性の把握は今後の重要な課題であるが、ここでは、がん患者の血栓症

の予防と管理に関し、わが国のガイドライン<sup>13)</sup>と ACCP<sup>3)</sup>, American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>7)</sup>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<sup>18)</sup>。

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を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<sup>19)</sup>。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 (クラクミン)	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<sup>7)</sup>

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 (クラクミン)	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
enoxaparin (エnoxaparin)	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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>。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<sup>32-34)</sup>。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<sup>35)</sup>。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<sup>35-39)</sup>。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<sup>40)</sup>、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<sup>31)</sup>。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<sup>32,33)</sup>。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<sup>31</sup>（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<sup>31</sup>。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<sup>31</sup>

	2点	1点	0点
血小板減少	50%以上減少するが、20,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ l	30%未満の減少または最低値が 10,000/ $\mu$ 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
血栓症その他の続発症	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
血小板減少のほかの原因	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<sup>35,36</sup>。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<sup>37,38</sup>、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<sup>39</sup>。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 $\mu$ g/kg/分以

総7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 (アトローバン)	初期量	2 $\mu$ g/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	
danaparoid (ダナパロイド)	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<sup>39)</sup>。

- 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](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) Klasterky 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 Eng J Med*, 352 : 2271-2284, 2005.
- 16) MERCK 社 ZOSTAVAX<sup>®</sup> 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 Eng 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<sup>TM</sup>-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](http://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.