

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

4 静脈カテーテル・ポートの管理

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

2. がんの合併症の管理

1 がん疼痛の管理

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

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
Assessed 20 Oct 2007

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

2 骨転移の治療とその有害事象対策

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

3 食欲不振と悪液質の管理

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

4 疲労の管理

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

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

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

5 血栓症の予防と対策

- 1) Heit, JA, MD Silverstein, DN Mohr, TM Petterson, WM O'Fallon and LJ : Melton, 3rd, Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. Arch Intern Med, 160 (6) : 809-815, 2000.
- 2) Blom JW, CJ Doggen, S Osanto, and FR : Rosendaal, Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. Jama, 293 (6) : 715-722, 2005.
- 3) Geerts WH, GF Pineo, JA Heit, D Bergqvist, MR Lassen, CW Colwell, and JG Ray : Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 126 (3 Suppl) : 338S-400S, 2004.
- 4) Buller HR, G Agnelli, RD Hull, TM Hyers, MH Prins and GE Raskob : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 126 (3 Suppl) : 401S-428S, 2004.
- 5) Mandala M, A Falanga, A Piccioli, P Prandoni EM Pogliani, R Labianca and S Barni : Venous thromboembolism and cancer : guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Crit Rev Oncol Hematol, 59 (3) : 194-204, 2006.
- 6) Wagman LD, MF Baird, CL Bennett, PL Bockenstedt, SR Cataland, J Fanikos, PF Fogarty, SZ Goldhaber, TS Grover, W Haire, H Hassoun, M Jahanzeb, LL Leung, ML Linenberger, MM Millenson, TL Ortel, R Salem, JL Smith and MB Streiff : Venous thromboembolic disease. Clinical practice guidelines in oncology (Version1. 2007), 2007.
- 7) Lyman GH, AA Khorana, A Falanga, D Clarke-Pearson, C Flowers, M Jahanzeb, A Kakkar, NM Kuderer, MN Levine, H Liebman, D Mendelson, G Raskob, MR : Somerfield, P. Thodiyil, D. Trent, and C.W. Francis, American Society of Clinical Oncology guideline : recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol, 25 (34) : 5490-5505, 2007.
- 8) Snow V, A Qaseem, P Barry, ER Hornbake, JE Rodnick, T Tobolic, B Ireland : J.B. Segal, E.B. Bass, K.B. Weiss, L. Green, and D.K. Owens, Management of venous thromboembolism : a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med, 146 (3) : 204-210, 2007.
- 9) Segal JB, MB Streiff, LV Hofmann, K Thornton and EB Bass : Management of venous thromboembolism : a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med, 146 (3) : 211-222, 2007.
- 10) Kyrle PA and S Eichinger : Deep vein thrombosis. Lancet, 365 (9465) : 1163-1174, 2005.
- 11) Francis CW : Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. N Engl J Med, 356 (14) : 1438-1444, 2007.
- 12) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会 : 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. 2004.
- 13) Sakuma M, Y Konno and K Shirato : Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. Circ J, 66 (12) : 1144-1149, 2002.
- 14) Sakon M, Y Maehara, H Yoshikawa and H Akaza : Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery : a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. J Thromb Haemost, 4 (3) : 581-586, 2006.
- 15) Sakon M, AK Kakkar, M Ikeda, M Sekimoto, S Nakamori, M Yano and M Monden : Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. Surg Today, 34 (10) : 805-810, 2004.
- 16) Sugimura K, M Sakuma and K Shirato : Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan : results from an overview of mailed questionnaires and matched case-control study. Circ J, 70 (5) : 542-547, 2006.
- 17) Nakamura M, M Sakuma, N Yamada, N Tanabe, N Nakanishi, Y Miyahara, T Kuriyama, T Kunieda, K Shirato, T Sugimoto and T Nakano : Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness : results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. J Thromb Thrombolysis, 21 (2) : 131-135, 2006.
- 18) Gerber DE, SA Grossman and MB Streiff : Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic

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

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

4

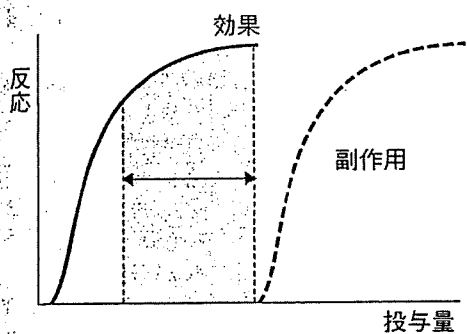
抗腫瘍化学療法

I. 抗癌薬の種類と投与法

A. 癌薬物療法の基本

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

a: 治療域の広い薬剤（一般薬）



b: 治療域の狭い薬剤（抗癌薬）

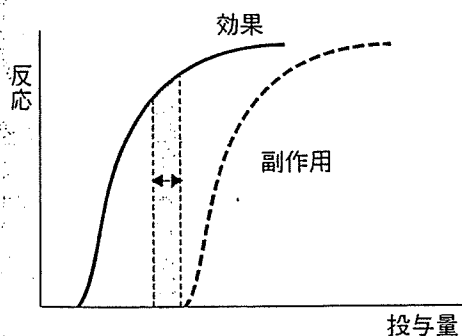


図 4-1 一般薬と抗癌薬における治療域の違い

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

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

表 4-1 に主な抗癌薬を示す。

メモ：添付文書（抗癌薬の）とは？

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

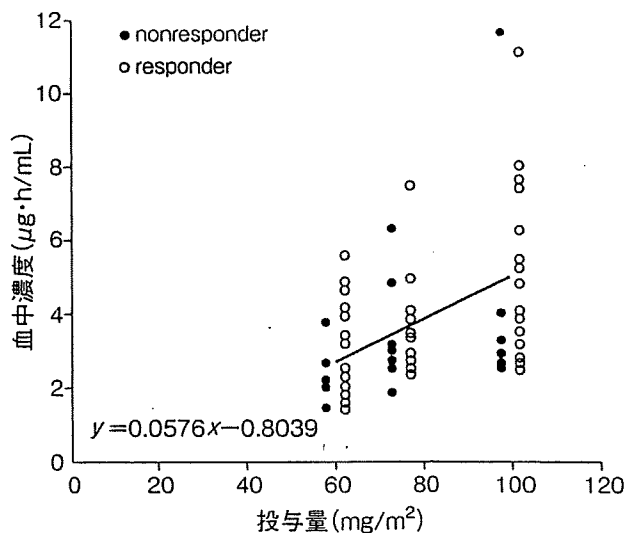


図 4-2 血中濃度のばらつき
(体表面積による補正後)

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

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

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

B. 抗癌薬治療における注意事項

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

る。

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

C. 抗癌薬の用法・用量

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

抗癌薬の推奨用量は、第I相臨床試験な

表4-2 添付文書にて注意するよう記載されている用法の例

1. 投与時間に関する注意

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

2. 投与順番に関する注意

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

3. 食事との関係についての注意

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

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

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

II. 抗癌薬の効果と薬物動態

A. 抗癌薬の効果

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

メモ

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

B. 抗癌薬の薬物動態

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

1. コンプライアンス

どんなに優れた治療であっても、患者の

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

a 治療目的

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

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

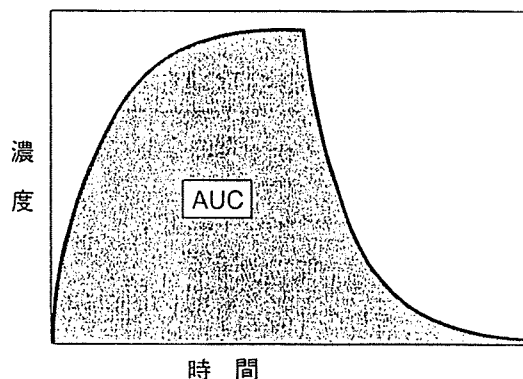


図4-3 薬物血中濃度-時間曲線下面

b 治療効果

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

c 副作用

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

表 4-3 NCI-CTCAE v3.0

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

(ver.3.0,2003)

2. 吸 収

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

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

3. 分布・蛋白結合

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

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

一過性にワルファリンの効果が増強することがあるので注意が必要である。

4. 代謝

a 肝機能評価

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

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

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

表 4-4 主な抗癌薬の減量基準の例（国内外の添付文書を参考）

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

を記載した。

b 代謝酵素と相互作用

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

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

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

5. 排 泄

約 1/3 の抗癌薬では、腎臓が活性、もし

表 4-5 外科系領域で使用される主な抗癌薬の代謝酵素

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

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

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

表 4-6 CYP3A4 阻害作用をもつ薬剤および阻害程度

<高度 CYP3A4 阻害薬>

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

<中等度 CYP3A4 阻害薬>

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

<軽度 CYP3A4 阻害薬>

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

Ⅲ. 抗癌薬の副作用対策

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

A. 好中球減少症と感染症の管理

1. 感染症のリスク因子

好中球減少および以下のような因子が、感染症の発症に関与している。

a 好中球減少

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

b 局所的問題

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

c 細胞性免疫の低下

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

d 異物

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

2. 対策

a 発熱性好中球減少の治療

1) 評価

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

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

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

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®) 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®) 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®) 2g 8時間ごと
- ・塩酸セフェピム (マキシピーム®) 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®) 0.5g 6時間ごと
- ・メロペネム (メロベン®) 1g 8時間ごと
- ・ピペラシリン・タゾバクタム (タゾシン®) 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ L以下）が7日以上続くと予想さ

るときに行う。キノロンは濃度依存性の抗菌物質である。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

① シボプロキサシン(クラビット®)(100)

4～6錠 分2～3

② 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

Ⓐ 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上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*1 シスプラチン 50 mg/m ² 以上 シクロホスファミド 1,500 mg/m ² 以上 ダカルバジン プロカルバジン (経口)	ランダ, ブリプラチン 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 ² 未満 シクロホスファミド 1,500 mg/m ² 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 ² 以上 オキサリプラチン	パラプラチン ランダ, ブリプラチン 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%	カベシタビン ドセタキセル ドキシソルビシン (リボゾーム) エトポシド フルオロウラシル 1,000 mg/m ² 以下 ゲムシタビン メトトレキサート 50~250 mg/m ² マイトマイシン ミトキサントロン パクリタキセル ペメトレキサド 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α 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 ² 以下 ソラフェニブ スニチニブ トラスツズマブ ピンブラスチン 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 受容体拮抗薬以外のプロクロルペラジン, 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 ₃ 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 ₃ 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・嘔吐が発現することではなく、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, プチロフェノン/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。

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。