

IV. 化学療法と放射線療法の併用

A. 併用療法と個々の治療法について

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

B. 化学放射線療法

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

1. 化学療法と放射線療法併用の理論的根拠

化学療法と放射線療法を併用することに

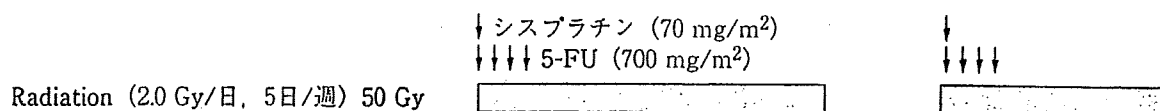
より癌治療効果が増強することが知られているが、その理論的根拠を以下に記す。

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

2. 化学療法と放射線療法の併用時期 (図 4-4)

化学療法と放射線療法の併用の時期は、

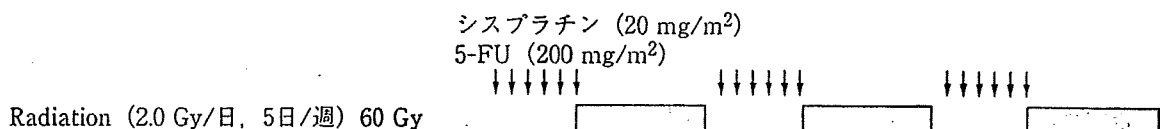
- ① いずれかを先行させ、残りの治療法を続けて行う (sequential)。
 - ② 両療法を同時に行う (concurrent)。
 - ③ 両療法を交互に行う (alternating)。
- に分けられる。近年、全身状態の比較的良



a. 食道癌における同時性・間欠性放射線化学療法 (concurrent intermittent)



b. 膵癌における同時性・持続性放射線化学療法 (concurrent continuous)



c. 頭頸部扁平上皮癌における交互性放射線化学療法 (alternating)

図 4-4 放射線療法と化学療法の併用時期

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

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

3. 効果判定

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

治療成績でもっとも重要な項目は、生存期間であるが、局所進行癌においては明ら

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

4. 副作用対策(supportive therapy)

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



Oncologic Emergency manual

*Kyoto University Hospital
Outpatient Oncology Unit*

京都大学医学部附属病院 外来化学療法部

2007年10月版

巻 頭 言

2003年10月に創設以来、外来化学療法部で診る患者数は増加の一途をたどり、現在当院におけるがん化学療法の約80%を担っている。(2007年8月末現在、延べ患者数42,483人、抗がん剤総投与回数27,457回)。日常診療において脳転移、上大脈症候群などの原疾患の進展による狭義のOncologic Emergencyはもとより、極めて安全域の狭い抗がん剤を使用することによって生じる種々の有害事象に対しても、迅速かつ適確に対応することが望まれている。

このような中で、昨年当部がThe Osler, Medical Handbook 2nd edition (Nilsson Jr. KRら編、Saunders, Elsevier社、PA, U.S.A.)のOncologic Emergenciesの項目の翻訳を担当したことを契機に、これを骨子としてより実践に役立つ当部独自のマニュアルを作成することとなった。同書においてOncologic Emergenciesとして挙げられている9項目に加え、日常遭遇する頻度の高い症候・疾患・副作用について更に23項目を追加し、編集委員で分担してCancer Medicineをはじめとする成書などを参考に草案を作成した。各項目において「診断のポイント」、特に外来化学療法部や救急外来で行うべき手順を示した「初期対応」、重症例に対する専門的治療や長期管理について示した「次のステップ」を基本構造とし、重症度の指標としてNational Cancer InstituteのCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver. 3.0 (日本語訳JCOG/JSCO版, <http://www.jcog.jp/SHIRYOU/ctcae.htm>)の関連項目を付記した。これらを元に2007年1月9日から5月15日まで毎週外来化学療法部全員が参加するカンファレンスにおいて細部の討議を行い、各担当者が改訂版を作成した後、再度全員で承認した。

初版であるから種々の点において不備があることは否めないが、日常のがん診療において本書が多少なりとも有用な情報を提供し、日常診療に携わる医師、看護師、薬剤師の先生方のお役に立てば幸いである。

平成19年10月1日

編集主幹

西村 貴文 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)

編集委員 (50音順に記載)

石黒 洋 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)

金井 雅史 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)

北野 俊行 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)

佐々木陽彦 (外来化学療法部)

西村 貴文 (外来化学療法部・探索医療センター開発部)

三沢あき子 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)

松本 繁巳 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)

安田 浩康 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)

柳原 一広 (外来化学療法部・探索臨床腫瘍学講座)

吉川 清次 (外来化学療法部・知的財産経営学コース)

監修

福島 雅典 (外来化学療法部・探索医療センター検証部)

薬剤部協力

小林 政彦、寺田 智祐、家永 嘉子、祝 千佳子、慈幸 麻理、田上 裕美、
木下 里紗、神山ゆかり

レイアウト・デザイン

米咲 直子

目 次

I 症候編

1. 神経障害	9
2. 意識障害	12
3. せん妄	14
4. 喀血	16
5. 吐血・下血	18
6. 下痢	19
7. 閉塞性黄疸・肝炎	20
8. 癌性疼痛	22

II 疾患編

1. 頭蓋内転移	26
2. がん性髄膜炎	28
3. 硬膜外脊髄圧迫	29
4. 高カルシウム血症	31
5. その他の電解質異常	33
A. 低ナトリウム血症	33
B. 高ナトリウム血症	36
C. 低カリウム血症	37
D. 高カリウム血症	39
E. 低カリウム血症	40
F. 低マグネシウム血症	42
G. 低リン酸血症	43
6. 上大静脈症候群	45
7. 出血性膀胱炎	48
8. 反回神経麻痺	50
9. がん性心膜炎・心タンポナーデ	51
10. 心不全	53
11. 間質性肺炎	56
12. イレウス（腸閉塞）	58
13. 急性尿路閉塞・水腎症	60
14. 急性腎不全	62
15. 貧血	64
16. 血栓性微小血管症	66
17. 過粘稠症候群	68
18. 腫瘍崩壊症候群	70
19. 類洞閉塞症候群 Veno-occlusive Disease VOD	72

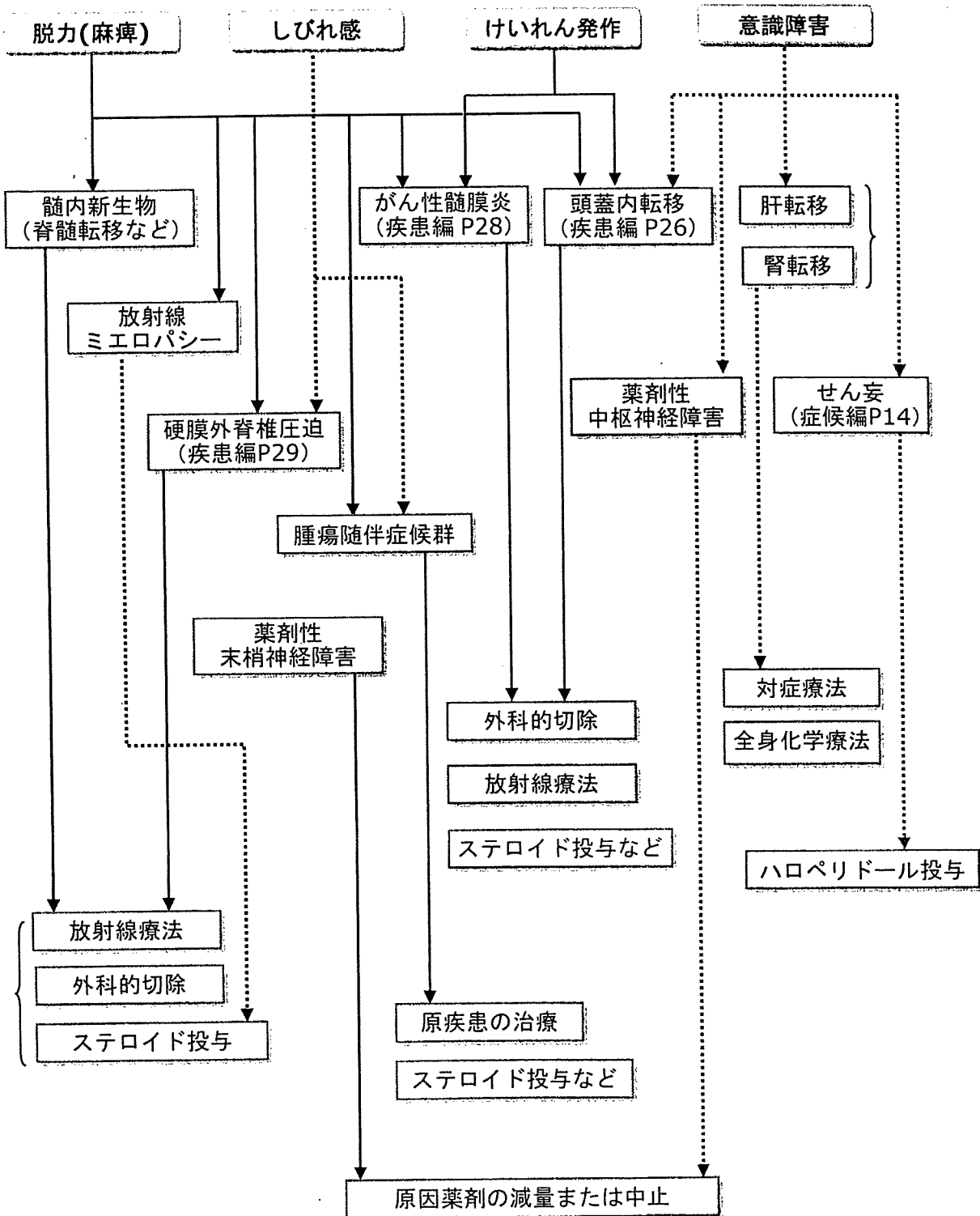
III 副作用編

1. 発熱性好中球減少	74
2. 悪心・嘔吐	77
3. 薬剤に対するアナフィラキシー（様）反応	79
4. 抗がん薬の皮膚漏出	81
5. カテーテルトラブル	83

I 症 候 編

1. 神経障害 ①②

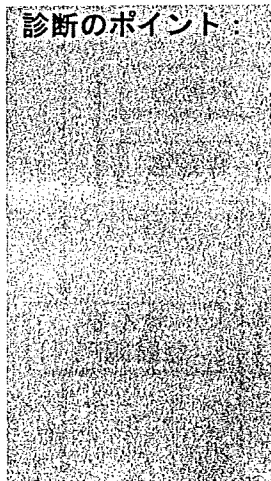
神経障害対策のフローチャート



CTCAE v3.0 関連項目:

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
神経障害：運動性 Neuropathy: Motor	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり；歩行時にバランスの確保または補助を要する（例：杖または歩行器）	生命を脅かす；活動不能/動作不能（例：麻痺）
神経障害：感覚性 Neuropathy: sensory	症状がない；深部腱反射消失または知覚異常（疼きを含む）があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常（疼きを含む）による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能

診断のポイント:



・進行性麻痺

→① 脊椎転移による脊髄圧迫や②脊髄転移による横断麻痺の可能性を考え可及的早急に原因の把握と対応を行う(疾患編 3.硬膜外脊髄圧迫参照)。

・精神症状、痙攣、運動失調、知覚障害などの神経症状

→① 抗がん薬による有害事象

② 脳転移（疾患編 1.頭蓋内転移参照）

③ 髄膜転移（疾患編 2.がん性髄膜炎参照）

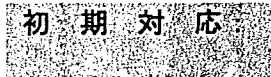
④ 肝・腎転移に伴う脳症

⑤ 腫瘍随伴症候群

⑥ 精神不安からくる精神症状

を考える必要がある。

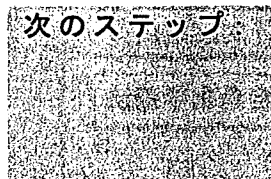
初期対応



・問診と神経学的所見を考慮し、責任病変の所在を検討する。

・責任薬剤の投与量減量もしくは中止

次のステップ



・CT 検査、MRI 検査、脳波、髄液検査などの施行。

脊髄圧迫症状→ステロイド大量投与、椎弓切除などの減圧療法、放射線療法

・肝・腎障害など臓器不全によるものが原因であれば、入院の上、補液や透析などの全身管理施行。

I. 運動性神経障害

担癌症例で急激に運動性神経障害を来した場合、大脳皮質運動野への脳転移、脊髄転移や脊椎転移による脊髄横断症状を疑う必要がある。症状の経時的変化、麻痺の有無、深部腱反射亢進の有無、異常反射の有無、知覚神経障害の有無を神経学的に判断し、速やかに障害が疑われる部位の MRI 検査（造影脳 MRI 検査、脊髄 MRI 検査）を行う必要がある。MRI 検査を直ちに行えない場合は、適切な神経レベルの CT 検査を行い、病変の程度や範囲を明らかにする。急性圧迫症状の場合、麻痺が顕著になる前に治療を行えば多くの患者ではある程度の機能回復を期待できるが、一旦対麻痺や自律神経不全が起きてしまうと機能回復は困難である。転移性脊椎症、脊髄転移に対して、ステロイドパルス療法、放射線療法、脊椎固定術や椎弓切除術による減圧処置（3ヶ月以

上の予後が期待される場合のみ）が必要になることがある。放射線治療の既往があり、照射野に脊髄がある場合、放射線ミエロパシーの可能性もある。初期の遅発性ミエロパシーは放射線照射から2-4ヶ月後に起こるが、レルミット徴候（頸部屈曲時に電気ショック陽の感覚が背部から下肢に放散する）を特徴とするが、自然軽快することが多い。晩期の遅発性放射線ミエロパシーは放射線照射後数ヶ月から数年後に発症するが、進行性筋力低下と感覚低下を特徴とする。しばしば、ブラウン・セカール型（一側の筋力低下と固有覚低下、対側の痛覚と温覚の低下）である。

II. 感覚性神経障害

パクリタキセル(TXL: タキソール[®])は、毒性の機序は不明であるが、1回投与量および投与総量に依存しており、投与開始後3~5日後に、四肢末梢のしびれに始まる感覚性神経症状のことが多く、知覚性運動障害にいたることもある。

硫酸ビンクリスチン(VCR: オンコビン[®])の末梢神経障害・自律神経障害は用量規制因子であるが、単回投与でも2~3週後に振動覚の低下にはじまり、指先のしびれを自覚し、アキレス腱反射の消失となることもある。

オキサリプラチン(I-OHP: エルプラット[®])使用症例では、手、足、口唇周囲の感覚異常または知覚不全(末梢神経症状)が、投与直後からほぼ全例で認められる。また、咽頭喉頭の異常感覚の発現が認められることがある。これらの末梢神経症状は、特に低温や冷たいものへの暴露により誘発もしくは悪化することが多い。外国からの報告によると、累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に感覚性機能障害が出現する。

シスプラチン(CDDP: ランダ[®]・シスプラチン「マルコ」[®]・動注用アイエーコール[®])は、投与量依存性にニューロパチーを生じる。手足のしびれ、麻痺等の末梢神経障害の他に耳鳴(1.7%)や聴力低下(1.4%)を起こしうる。

III. 腫瘍随伴症候群

癌による遠隔神経作用によるもので、直接的な腫瘍浸潤、感染症、神経組織の血管合併症は無く、神経系機能不全が発現する。腫瘍随伴症候群はがん患者の1%以下に発生し、その多くは肺癌、乳癌、卵巣癌である。神経系組織に対する自己抗体が一部の患者から発見されていることから、自己免疫機構が関与している可能性が示唆されている。

亜急性小脳変性

腫瘍随伴性感覚ニューロン障害

眼球クローヌス

亜急性運動性ニューロン障害

亜急性壊死性ミエロパチー
イートンランバート症候群
等がある

IV. 薬剤性中枢神経障害

1. 薬剤性精神神経障害

中枢性神経症状としては、睡眠障害、気分変動、見当識障害、痴呆、せん妄などの意識レベル変化といった精神症状と、痙攣、麻痺、運動失調、知覚障害といった神経症状が挙げられる。

不定愁訴として、めまい、頭痛、倦怠感も多い。

イホスファミド(IFM: イホマイド[®])は、代謝性脳症を来とし、霧視、痙攣、無言症、意識障害を呈することがある。

投与中止2~3日で回復することが多い。制吐剤の過剰投与、飲酒、バルビツレート[®]の過剰投与を避けることが予防となる。^{③④}

シタラビン(Ara-C: キロサイド[®]・キロサイドN[®])は、髄注直後の毒性または希釈液の作用により、ミエロパチーや頭部照射併用の際に白質脳症を起こすことがある。大量投与(4.5g/m²を1時間かけて静脈内投与した後に、12時間おきに12回投与)により、不可逆的な中枢神経障害の出現の報告あり。

2. 聴覚・平衡感覚の有害事象

CDDPは、投与量の増加により聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量が80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となる。カルボプラチン(CBDCA: パラプラチン[®]・カルボメルク[®])による聴器毒性は比較的軽いとされているが、年齢、総投与量、投与頻度に依存する。特に、アミノ配糖体系[®]抗生剤等の聴器毒性を有する薬剤と併用する時には聴器毒性が増強されることがあるので注意が必要。

3. 味覚・嗅覚の有害事象

予想外に多くの薬剤が、味覚・嗅覚の有害事象を引き起こす。

(安田浩康)

【参考文献】

- ①真野和夫. 神経障害とその対策. 吉田清一. がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版. 先端医学社, 東京: 233-243, 2003年
- ②神経疾患. 福島雅典総監修. メルクマニュアル第17版日本語版. 万有製薬, 東京.(Accessed March 4, 2007, at <http://merckmanual.banyu.co.jp/cgi-bin/dishtml.cgi?url=14/s177.html>)
- ③Prall CB, Green AA, Horowitz ME, et al. J Clin Oncol 1986;4:1253-1261.
- ④DiMaggio JR, Brown R, Baile WF, et al. Cancer 1994;73:1509-1514.

2. 意識障害 ①

CTCAE v3.0 関連項目：

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
傾眠/意識レベルの低下 Somnolence/depressed level of consciousness	-	傾眠または鎮静により機能低下をきたすが、日常生活には支障がない	感覚鈍麻または混迷、覚醒困難、日常生活に支障あり	昏睡

混迷・昏睡などの意識障害は、両側大脳半球、または脳幹のいずれかを侵す病変によって生じる。一側性の大脳病変（血管障害・腫瘍など）では、圧排効果によって対側大脳半球（midline shift、大脳鎌下ヘルニア）あるいは脳幹（テント切痕ヘルニア）に圧迫を及ぼすことがなければ、意識障害をきたすことはまれである。後頭蓋窩の占拠性病変は、脳幹圧迫によって意識障害を生じる。代謝性疾患は、両側大脳半球に広範な影響を及ぼすことによって意識障害を起こす。

表 2：Japan Coma Scale (JCS)：

I. 覚醒している

- ・ 0 意識清明
- ・ 1 見当識は保たれているが意識清明ではない
- ・ 2 見当識障害がある
- ・ 3 自分の名前・生年月日が言えない

II. 刺激に応じて一時的に覚醒する

- ・ 10 普通の呼びかけで開眼する
- ・ 20 大声で呼び掛けたり、強く揺するなど開眼する
- ・ 30 痛み刺激を加えつつ、呼びかけを続けると辛うじて開眼する

III. 刺激しても覚醒しない

- ・ 100 痛みに対して払いのけるなどの動作をする
- ・ 200 痛み刺激で手足を動かしたり、顔をしかめたりする
- ・ 300 痛み刺激に対し全く反応しない

表 1：意識障害の鑑別診断：

A. がんと化学療法に関連の深い疾患

- 脳転移
- がん性髄膜炎
- 高カルシウム血症
- 薬物（代謝性脳障害、オピオイド）

B. 一般的な疾患

- 薬物や毒物
- 頭部外傷
- 全脳虚血
- 中枢神経感染症もしくは炎症
- 敗血症
- 低血糖
- 糖尿病性ケトアシドーシス
- 低酸素血症および高炭酸ガス血症
- 低ナトリウム血症
- 高ナトリウム血症
- 肝不全
- 腎不全
- ビタミン B1 欠乏
- 高血圧性脳症
- てんかん発作後状態
- 急性間歇性ポルフィリン症
- SLE
- 錯乱性片頭痛
- 出血または動脈瘤
- 脳梗塞
- 静脈洞閉塞
- 膿瘍
- 水頭症

表 3 : 肝性脳症 :

Stage	精神状態	反射	脳波
I 度	軽度の混乱 見当識低下	正常 羽ばたき振戦なし	正常
II 度	中等度の混乱 嗜眠傾向	反射亢進 羽ばたき振戦	異常
III 度	著明な混乱 (混迷) 支離滅裂 刺激で開眼	反射亢進、クローヌス 羽ばたき振戦	異常
IV 度	昏睡 (初期には刺激に反応 するが、後には無反応)	反射消失 羽ばたき振戦なし	異常

初期対応

- ・ バイタルサインのチェックおよびモニタリング
- ・ 静脈ライン確保とともに採血
血糖 (簡易測定)、血算、生化学一般、アンモニア、凝固系
(必要に応じ、動脈血ガス分析、血液細菌培養、血液型)
- ・ 頭部 CT(単純+造影)を緊急で依頼
上記と並行して診療科に連絡

低血糖であれば、

直ちに 50%ブドウ糖 40ml (25-50ml)を静注し、
ついで 5-10%ブドウ糖を点滴して血糖値を
100mg/dl 以上に維持する。
Wernicke 脳症の治療及び予防のため、ビタミン
B1(アリナミン F®) 100mg 静注を併用する。

脳浮腫が疑われる場合には、

- (1)直ちにデキサメタゾン(デカドロン®)10mg/
生食 50ml 点滴、以後 6 時間毎に 4mg 静注。
- (2) d-マンニトール(マンニゲン®) 1-2g/kg を
10-20 分かけて静注する。
- (3)過換気 (PCO₂ 25-30mmHg)も有効とされる。

肝性脳症においては、

アミノレバン® 500ml を点滴する。
肝性脳症の誘因として消化管出血に留意する。

次のステップ

- ・ 入院
- ・ 必要に応じ、腰椎穿刺、脳波検査
- ・ 疾患特異的治療

腰椎穿刺は、CT で占拠性病変や midline shift が
認められる場合には行ってはならない。髄液検査で
は、細胞数、蛋白、糖の測定、細胞診、グラム染色、
抗酸菌染色、墨汁法、真菌および細菌培養、クリブ
トコッカス抗原、単純ヘルペス PCR を検索する。

頭蓋内転移、がん性髄膜炎、高カルシウム血症につ
いては各項参照。

がん性髄膜炎の診断に頭部 MRI が有用な場合があ
る。

(西村貴文)

【参考文献】

- ①Yamada KA, et al. Neurologic Disorders. In: Green GB, et al., eds. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 31st ed.: Lippincott Williams & Wilkins, PA, U.S.A.: 531-7, 2004

3. せん妄 ①②

CTCAE v3.0 関連項目：

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
錯乱 Confusion	一過性の錯乱、見当識障害、集中力の欠如	錯乱、見当識障害、短時間の集中力の欠如 機能障害はあるが、日常生活に支障なし	錯乱またはせん妄；日常生活に支障あり	自傷他害の危険あり；入院を要する

I. せん妄の定義

せん妄とは、意識混濁に錯覚・幻覚、精神運動興奮・不安などが加わった、意識障害の特殊な形。意識の清明度が著しく変化・動揺するのが特徴。

数時間から数日のうちに発症し、変動する。
見当識障害、注意障害、覚醒度の障害、幻覚（主として幻視・幻聴）、妄想（被害妄想、追跡妄想など）、焦燥・興奮など。

II. せん妄の程度の評価

意識の清明度が著しく変化・動揺し、活発な感情の動きや運動不安があるのが特徴なので、一時点での程度の評価は難しい。むしろ、こうした病態をまとめて「せん妄」と把握できることが重要。

評価尺度の例：

Mini Mental State Examination (MMSE):
一般的な認知機能スクリーニング
Memoriar Delirium Assessment Scale (MDAS):

- 1 意識障害：周囲の状況が把握できているか
- 2 見当識障害：
年月日や場所などが理解できているか
- 3 短期記憶障害：
例示した3つの単語を5分後に覚えているか
- 4 順唱・逆唱の障害：数字の順唱・逆唱ができるか
- 5 注意の集中と転換の障害：
注意力が傷害されていないか
- 6 思考障害：話しの筋がまとまっているか
- 7 妄想：妄想はないか
- 8 精神運動抑制・興奮：興奮や抑制はないか
- 9 睡眠覚醒リズムの障害：昼夜逆転はないか

III. せん妄の原因

薬剤やアルコールなど物質によるもの、感染症、脳外傷、脳血管障害、認知症など、様々の身体疾患・器質的脳疾患
が原因となって出現する。心因性精神障害で出現することもある。

準備要因（脳機能低下をおこしやすい状態）
高齢、脳血管障害の既往、認知症、前認知症状態

誘発要因

（せん妄の発症を促進・重篤化・遷延化させるもの）
環境の変化、感覚遮断、身体拘束、睡眠・覚醒リズムの障害、不快（疼痛、呼吸困難感、便秘、尿閉）、心理的ストレス

直接原因

- ・薬物（オピオイド、ステロイド、抗コリン薬、向精神薬など）
- ・脱水、低酸素、感染症、血液学的異常（貧血、DICなど）、代謝性（肝心不全、高Ca血症、血糖異常など）
- ・手術侵襲、頭蓋内病変（脳腫瘍、脳血管障害、脳炎など）

初期対応

- ・ 病歴の聴取
- ・ 静脈ライン確保とともに採血
血糖（簡易測定）、血算、生化学一般、アンモニア、凝固系
（必要に応じ、動脈血ガス分析、血液細菌培養、血液型）
- ・ 頭部 CT(単純+造影)を緊急で依頼
- ・ 不穏が強く鎮静が必要な場合は、
ハロペリドール(セレネース®)1~2mg i.v. 必要に応じ 2~4 時間毎追加
- ・ 上記と並行して診療科および精神科に連絡

IV. さしあたり行っておくべき検査・治療

原因の特定が最も重要。その為に必要な検査を行う。
せん妄に至る病歴の聴取。

血液学的検査、血液生化学、血中酸素飽和度、心電図、頭部 CT

原因が特定できれば、その治療を行うのが第一。

原因を特定できない場合や原因治療のみで不十分な場合には、対症療法として、抗精神病薬を投与（ハロペリドール(セレネース®)、リスペリドン(リスパダール®)など）。

（ハロペリドール(セレネース®)は筋注、静注も可能。リスペリドン(リスパダール®)は、経口液剤投与も可能）

（せん妄の薬物療法では、抗精神病薬が第一選択。

アルコール離脱せん妄のみ例外で、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与。）

治療初日には、抗精神病薬を少量頻回投与し、効果と必要量を判定する。

例：ハロペリドール(セレネース®)1~2mg を必要に応じて 2~4 時間ごとに経静脈投与。

計 2A.~3A.(10~15mg)投与しても症状改善がみられなければ、鎮静力の強いクロルプロマジン(コントミン®)に変更。（リスペリドン(リスパダール®)、オランザピン(ジプレキサ®)、クエチアピン(セロクエル®)も有用）

抗精神病薬投与による副作用（アカシジア（静座不能症）など）に注意。

睡眠剤は、原則的に緊急避難的な使用に限ること。安易に投与しない。

次のステップ

- ・ 原則的に入院
- ・ 疾患特異的治療

V. 専門医レベルでの治療

原因治療。

上記と同様の、抗精神病薬を中心とする薬物投与と環境調整。

(和田 信)

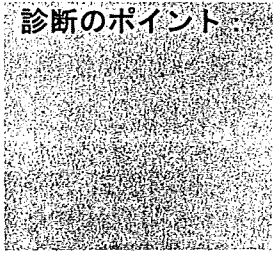
【参考文献】

- ①大熊輝雄 現代臨床精神医学 第9版増補
- ②日本サイコオンコロジー学会(JPOS)講習会テキスト

4. 咯血 ①

CTCAE v3.0 関連項目:

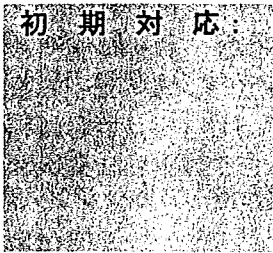
有害事象	Grade			
	1	2	3	4
肺/上気道出血-選択: Hemorrhage, pulmonary/upper respiratory-Select: -肺/気管支-細分類不能 Bronchopulmonary NOS -気管支 Bronchus -肺 Lung (他)	軽度、治療を要さない	症状があり、内科的治療を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する;放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす;大がかりな(major)緊急処置を要する



診断のポイント

- ・気道由来の出血のことを言う。咳嗽に伴うことが多い。
- ・鼻出血や消化管出血との鑑別のため問診が重要
発症契機（咳嗽に伴うのか、嘔吐に伴うのか）
性状（泡沫状か、線状か ・ 鮮血か、暗赤色か、血栓状か）
量（鮮血が持続性に出るときは要注意）
全身の出血傾向は？

がん患者での咯血は気道内の腫瘍病変による場合と出血傾向による場合がある。



初期対応

- ・胸部レントゲン写真を依頼する。
- ・血液検査上、出血傾向の有無を確認する。
- ・抗凝固剤使用の有無を確認する
- ・多量の場合は18Gまたは20G留置針でルートを確認し専門医に委ねる。
- ・少量であれば止血剤の内服でコントロール可能である。

診断目的で選択すべき検査は、胸部レントゲン写真と血液検査である。

胸部異常陰影を認め、中枢気道に腫瘍性病変を認める場合は以前のもとの出来れば比較する。出血が肺野に拡がっている場合は呼吸器科や呼吸器外科に診察を依頼する。

抗凝固剤等が使用されていないか、確認し、可能であれば減量または中止する。
(ワルファリンカリウム(ワーファリン®)に関してはリバーシも考慮する)

ワルファリンカリウム(ワーファリン®)、アスピリン(バファリン81mg®)、イコサペント酸エチル(エパーデル S600®)、塩酸サルボグレラート(アンプラーグ®)、ジピリダモール(ペルサンチン-L®・ペルサンチン®・アンギナル®)、シロスタゾール(プレタール®)、塩酸チクロピジン(パナルジン®)、ベラプロストナトリウム(ドルナー®)など

止血剤はトラネキサム酸(トランサミン®)、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ®)等を使用する。



次のステップ

- ・多くは止血剤処方のみで経過観察可能
 - ・気管支鏡検査を考慮する
 - ・大量咯血の際は緊急入院し、気管内挿管して片肺換気を行なう必要もある。
- 肺動静脈や中枢性腫瘍からの出血の場合は一瞬で致命的になりうる。

多くの場合は止血剤のみで経過観察し、血圧を上げないようにすることが肝要である。

他の疾患による気道内出血を鑑別する必要がある。

鑑別疾患として、気管支拡張症、慢性気管支炎、肺塞栓、左室不全、僧帽弁狭窄、動静脈奇形、グッドパスチャー病、ウェゲナー肉芽腫症、医原性（経気管支鏡肺生検・抗凝固療法など）がある。

気管支動脈系からの出血に関しては気管支動脈塞栓術や肋間動脈塞栓術が有効なことがある。

肺動静脈系からの出血は化学療法あるいは放射線療法、化学放射線療法により腫瘍縮小が認められた場合や、気管支鏡検査のあとで起きることがあり、一瞬のうちに大量喀血し致命的となることがある。

結核菌などの感染を疑い、喀痰の細菌検査も行なっておくべきである。

(柳原一広)

【参考文献】

- ①Respiratory Oncologic Emergencies. Massive Hemoptysis. In: Holland JF, et al. eds. Cancer Medicine 7th ed.: BC Decker, (Online at <http://cm7.bcdecker.com/view/bcd/1/6/40/151/1218>)
- ②メルクマニュアル 第18版 日本語版 p380-382

5. 吐血・下血 ①

CTCAE v3.0 関連項目：

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
消化管出血-選択： Hemorrhage, GI -Select:	軽度、(鉄補充以外の)治療を要さない	症状があり、内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する；放射線照射(出血部位に対する止血目的)	生命を脅かす；大がかりな(major)緊急処置を要する
-上部消化管-細分類不能 Upper GI NOS -静脈瘤(食道) Varices (esophageal) -食道 Esophagus -胃 Stomach -十二指腸 Duodenum	-下部消化管-細分類不能 Lower GI NOS -肛門 Anus -人工肛門 Stoma -直腸 Rectum -結腸 Colon (他)			

診断のポイント：

- ・ 消化器系のがん(食道、胃、大腸)で手術が行われていなければ原発巣からの出血を疑う。膵癌でも腫瘍が十二指腸に露出して吐下血の原因となることがある
- ・ 肝癌の患者では胃食道静脈瘤からの出血を疑う
- ・ 肝動注を行っている患者では抗がん剤が胃や十二指腸に漏れて潰瘍を形成することがある

一般臨床において吐血・下血の原因として最も多いのは消化性潰瘍である。

化学療法中の患者においては消化性潰瘍以外にも上記のような病態を考えなければならない
鎮痛剤として NSAIDs の服用歴も確認 (NSAIDs 潰瘍)

初期対応：

- ・ ソルデム1号® 500mlにてルート確保
- ・ 血液検査、バイタルサインのチェック
- ・ 診療科に連絡

血液検査にてHbの値を確認。吐下血直後であればHbの値がそれほど下がっていないこともあるので注意

消化管出血の場合 BUN/Cre 比が上昇する

誤嚥のリスクがある時は左側臥位にする

次のステップ：

- ・ 入院
- ・ 必要に応じて輸血
- ・ 消化器内科にコンサルト。緊急内視鏡にて出血源の確認。食道静脈瘤、胃十二指腸潰瘍からの出血であればほとんどの場合内視鏡的に止血可能であるが、腫瘍からの出血の場合内視鏡的止血は困難な場合が多い。

(金井雅史)

【参考文献】

- ①Stiegmann GV. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. Am Surg. 2006 72 :111-5.

6. 下痢 ①②

CTCAE v3.0 関連項目：

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
下痢 Diarrhea	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；<24時間の静脈内輸液を要するベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加；日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加；便失禁；≥24時間の静脈内輸液を要する；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；日常生活に支障あり	生命を脅かす（例：循環動態の虚脱）

診断のポイント：

- ・ 化学療法に伴う下痢の頻度は高く、特にフッ化ピリミジン系や塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン[®])を用いた化学療法では下痢が起こりやすい
- ・ 塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン[®])による下痢は投与直後に起こるものと、数日してから起こる遅発性のものがある。
- ・ CTCAE でグレード 2 までの下痢であれば外来経過観察も可能である

下痢を来しやすい抗癌剤としては塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン[®])、フッ化ピリミジン系・フルオロウラシル(5-FU[®])、ティーエスワン[®]、カペシタビン(ゼローダ[®])などが挙げられる。一般に代謝拮抗剤を含んだレジメンで起こりやすい

がん自体も下痢の原因となりうる（特に膀胱癌）

遅発性の下痢では好中球減少の時期と重なり、感染を起こしやすいので注意が必要

初期対応：

- ・ CTCAE でグレード 3 以上の下痢であればソルデム 3 A[®] 500ml でルート確保
- ・ 血液検査、電解質異常がないかチェック

次のステップ：

- ・ CTCAE でグレード 3 以上の下痢の場合、診療科に連絡、入院加療を考慮
- ・ 感染を伴わないときは絶食、輸液と 4～6 時間毎に下痢が治まるまで塩酸ロペラミド(ロペミン[®])投与
- ・ 感染の疑いがあるときは抗生剤（ニューキノロン）を投与

(金井雅史)

【参考文献】

- ①金井雅史・石黒洋・松本繁巳. 化学療法中の患者に見られる下痢・便秘. Medicina 43: (2057-59), 2006
- ②がん症状緩和の実際-便秘, 下痢, 消化管閉塞. ASCO 公式カリキュラム. ヘスコインターナショナル. No.5: 1-23, 2003

7. 閉塞性黄疸・肝炎 ①

CTCAE v3.0 関連項目：

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
胆嚢炎	症状がない 画像所見のみ	症状があり、内科 的治療を要する	IVR による処置/内視鏡的処 置/外科的処置を要する	生命を脅かす (例：敗血症または穿 孔)
肝機能障害/肝不全（臨床 的）	-	黄疸	羽ばたき振戦	脳症または昏睡
Grade3-4 の好中球減少を 伴う感染 -肝胆膵（胆管・胆嚢・肝）	-	限局性、局所的処 置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真 菌剤/抗ウイルス剤による治 療を要する；IVR による処置 /外科的処置を要する	生命を脅かす（例：敗 血症性ショック、血圧 低下、アシドーシス、 壊死）
好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を 伴う感染 -肝胆膵（胆管・胆嚢・肝）	-	限局性、局所的処 置を要する	抗生物質の静脈内投与/抗真 菌剤/抗ウイルス剤による治 療を要する；IVR による処置 /外科的処置を要する	生命を脅かす（例：敗 血症性ショック、血圧 低下、アシドーシス、 壊死）
ビリルビン	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN
AST/GOT, ALT/GPT, ALP, GGTP	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0×ULN-20.0×ULN	>20.0×ULN

診断のポイント：

- ・胆管癌、膵癌では閉塞性黄疸の発症に注意する。閉塞性黄疸では直接型優位のビリルビン上昇を認める。また化膿性胆管炎を併発すると発熱やWBC, CRP の上昇も伴う。
- ・血液検査上、肝炎と閉塞性黄疸との鑑別が困難な場合はCT、エコー、MRCP などの画像検査を行う。閉塞性黄疸では肝内胆管、総胆管の拡張を認めることが多い。
- ・肝炎では HBs 抗原、HCV 抗体の有無の確認。特に B 型肝炎は化学療法中に悪化することがある。
- ・健康食品でも肝障害を来すことがあるので、これらの摂取歴を患者に確認する。

化学療法中における肝酵素上昇の原因として

- ・肝転移
 - ・閉塞性黄疸（ステント閉塞も含む）
 - ・門脈腫瘍塞栓
 - ・抗がん剤投与に関連したもの
 - ・B型肝炎、C型肝炎の悪化
 - ・その他の薬剤性肝炎
- などが挙げられる

血液腫瘍（特に non-Hodgkin リンパ腫）の化学療法時に B 型肝炎の悪化が起こることが多いとされている。これは化学療法で免疫が抑制され、その間ウイルスが増殖し、化学療法終了後、免疫機能が回復したときにウイルスに対する免疫反応が強く起こり、肝炎が悪化すると考えられている。抗がん剤で肝障害を来しやすいものとして

- ・シスプラチン(CDDP：ランダ®・シスプラチン「マルコ」®・動注用アイエーコール®)
 - ・オキサリプラチン(I-OHP：エルプラット®)
 - ・塩酸ゲムシタビン(GEM：ジェムザール®)
 - ・メトトレキサート(MTX：メソトレキサート®)
 - ・塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシン®)
 - ・パクリタキセル(TXL：タキソール®)、
 - ・ドセタキセル(DTX：タキソテール®)
 - ・硫酸ビンクリスチン(VCR：オンコビン®)
 - ・ゲフィチニブ(イレッサ®)
 - ・メシル酸イマチニブ(グリベック®)
- などがある。

いずれも肝酵素の上昇は可逆性で、ほとんどの場合、休薬により改善するがまれに劇症化して死に至ることもあるので肝酵素の改善を確認するまで注意深い観察が必要である

初期対応:

閉塞性黄疸の場合

- ・画像診断（CT、エコー、MRCP など）にて肝内胆管の拡張を確認

肝炎の場合

- ・ウイルスマーカー(HBV,HCV)、内服薬を確認

次のステップ:

閉塞性黄疸の場合

- ・診療科に連絡、入院を考慮
- ・抗生剤投与（スルペラゾンなど胆汁排泄性のものを選ぶ）
- ・内視鏡的、もしくは経皮的胆道ドレナージ術

肝炎の場合

- ・抗がん剤による肝障害が疑われるときは抗がん剤の減量、もしくは中止も考慮する。はっきりと決まった基準はないがAST,ALTが正常上限の5倍を超える場合、もしくは総ビリルビンが正常の3倍を超えるような場合は原因となる薬剤を休薬した方が望ましいと考えられる。特に肝代謝される薬は肝障害時には毒性が強くなるので注意が必要である

抗がん剤による肝機能異常は一過性と考えられていたが、近年、オキサリプラチン(I-OHP：エルプラット®)や塩酸イリノテカン(CPT-11：トポテシ

ン®)が steatohepatitis の原因となり、化学療法後の肝切除術®に影響を及ぼす可能性が報告されている。

(金井雅史)

【参考文献】

①Floyd J, et al. 'Hepatotoxicity of chemotherapy.'Semin Oncol. 2006;33:50-67..

②Fernandez FG, et al 'Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatinpretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. 'J Am Coll Surg;200 : 845-53. 2005