

名), 看護師 2 名, 薬剤師 1 名, CLS 1 名で, 対象はすべての生命を脅かす状態の子どもとし, 内容は疼痛などの身体的な苦痛症状に関するコンサルテーションを中心としている⁵⁾。カンファレンスを週に 1 回開催し, 疼痛緩和のための医療用麻薬などの使い方から入院中の子どもさんの兄弟の心のケアなど, 幅広く活発な意見が交わされ, 定期的に緩和ケア勉強会も開催している。

3. 退院後の精神的サポート

当科では退院後の復学支援にも配慮し, 在籍校との連絡を取って訪問学級の担任, 主治医とともに面談を行っている。

2007 年 9 月から長期フォローアップ外来を開設し, 晩期障害に関するテキスト^{6,7)}を参考に, 内分泌科, 循環器科, 腎臓内科, 歯科口腔外科各科の協力を得て小児がん経験者を診察し, 翌月にカンファレンスを行っている。がん化学療法看護認定看護師は入院中の病棟でのかかわりだけでなく, 長期フォローアップ外来で面接を行い, 心理的問題についても支援を行う。成長してからあらためて病名告知を求められる場合など主治医との橋渡し役として対応している。

4. ターミナル期の精神的サポート

当院には緩和ケア病棟が設置されていないので, ターミナル期の患者は内科系病棟で対応している。ターミナル期の患者には個室を用意し, 面会時間の調整, また仮泊室や宿泊施設, ベッドサ

イド付き添いなど家族の状況に合わせ対応している。兄弟姉妹への面会も配慮し, 患者とともに充実した時間を過ごすための工夫をしている。

II. フィラデルフィア小児病院の PTSD 予防の取り組み

小児がん関連の PTSD の特徴として, 小児がん経験者の両親にも PTSD が発症していること, むしろ経験者本人よりもその両親の発症頻度が高いことが明らかになっている⁴⁾。フィラデルフィア小児病院がんセンターでは臨床心理士など多職種が加わり, 心的外傷時にその受けとめ方の程度を 3 群に分け, 専門家の介入が必要なサブポピュレーションの抽出を行う試みをしている(図 1)⁸⁾。最下段は「普遍的」なサブポピュレーション, 2 番目の段階は「注意」を喚起するサブポピュレーションで, 介入を考慮しながら精神的苦痛をモニターする。最上段は「治療介入」を考慮するサブポピュレーションで, 臨床心理士や児童精神科医などの専門家に相談するよう勧める。次に心的外傷からの時間軸に沿って 3 期に分けて, トラウマを起こしうる出来事 (potentially traumatic events : PTE) を客観的主観的に見直しながら, 長期的に外傷後ストレス症状 (post traumatic stress syndromes : PTSS) を予防もしくは減らすことを目的とする(図 2)。心的外傷からの時間軸とその受けとめ方の程度を組み合わせた悪性腫瘍

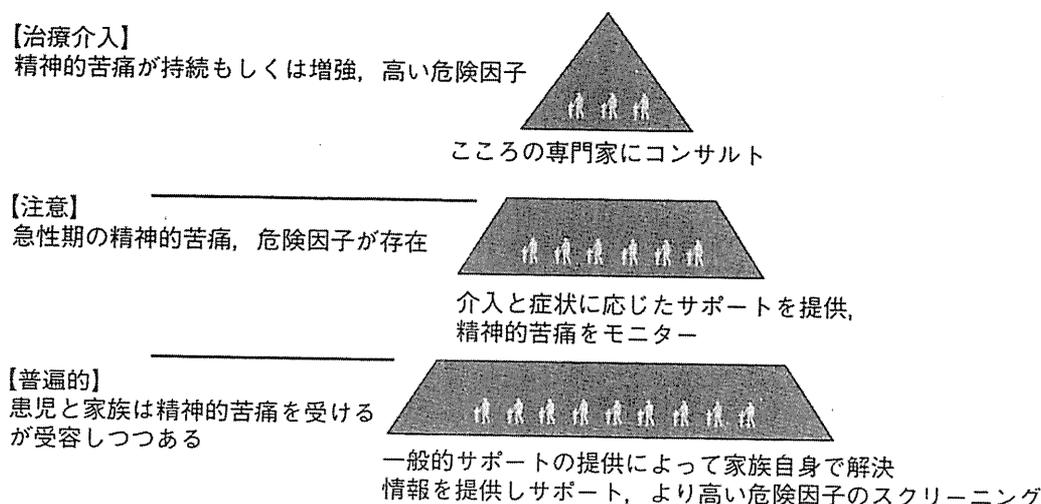


図 1 フィラデルフィア小児病院の心理ケアモデル

(Kazak ら⁸⁾, 2007 より引用一部改変)

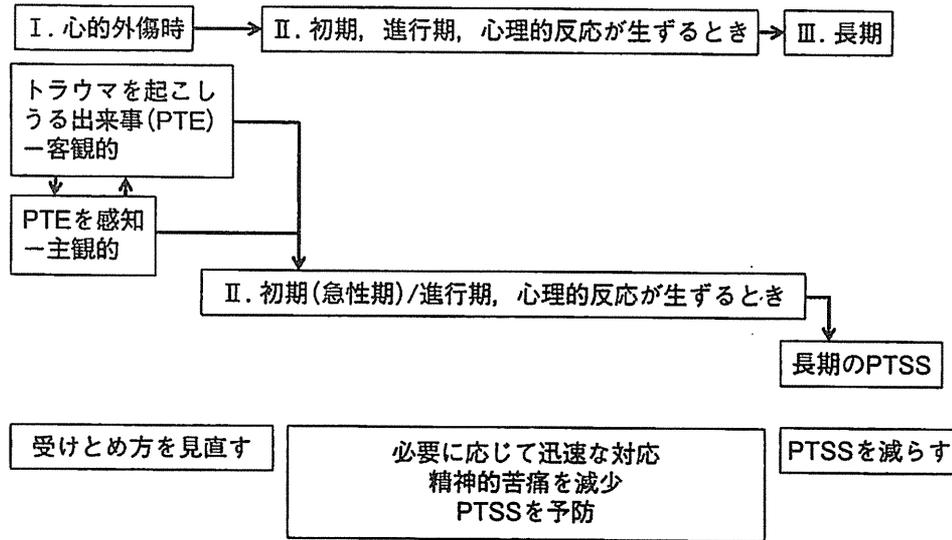


図 2 心的外傷ストレスモデル

(Kazak ら⁸⁾, 2007 より引用一部改変)

の患者と両親に対する精神的サポートの構造化診断が図 3 である。家族を中心としたケアが主体の「普遍的」レベルから、治療に焦点を絞った問題解決が症状緩和と精神的苦痛の増強を予防する「注意」を要するレベル、さらには「治療介入」が必要なレベルと 3 段階に分け、時間軸に沿って評価する。

Kazak ら⁹⁾は実際に図 1 に基づいたアセスメントツールを用いて新規に診断された小児悪性腫瘍患者 52 例のストレス度のスコア化を試みている。心的外傷時のアセスメントは診断後 48 時間以内に行われたのが 88% で、中央値 30 時間で終了した。アセスメントはスコア化され、次の 48 時間以内に 98% の個々の患者情報が医療チームで共有された。その結果、「普遍的」レベルに分類されたのは 36 例 (72%) で、「注意」を要するレベルに分類されたのは 12 例 (24%)、「治療介入」レベルに分類されたのは 2 例 (4%) であった。抽出されたリスクのトータル数は平均 7.2 で、アセスメントツールを用いなかった対照群 47 例の 2.7 に比較して有意に多く抽出された。kazak ら⁹⁾は「普遍的」レベルと評価された家族にはサポートと教育的アプローチが有用であり、「注意」を要するもしくは「治療介入」レベルと評価された家族には、例えば痛みや治療遵守、児の行動異常、QOL、家族内の問題などが起きてきた場合に適切なエビデンスに基づいた治療を提供するとしてい

	← 【治療介入】 → 臨床治療が必要	
A	D	G
	← 【注意】 → 治療に焦点を絞った問題解決が症状緩和と精神的苦痛の増強を予防	
B	E	H
	← 【普遍的】 → トラウマの情報提供 家族を中心としたケア	
C	F	I
I. 心的外傷時	II. 進行期, 心理的 反応が生ずるとき	III. 長期

図 3 心理ケアモデルと心的外傷ストレスモデルを組み合わせた精神的サポートの構造化診断 (Kazak ら⁸⁾, 2007 より引用一部改変)

る。結論として、診断時からアセスメントすることで PTSS/PTSD 予防につながると述べており、われわれもこのような試みを参考にしていきたい。

III. 今後の取り組み

闘病の末に亡くなった子どもたちの残された家族、とくに兄弟の受けた PTSD についても近年さまざまな報告がある¹⁰⁾が、当科ではほとんど手つかずの状態である。同じ病気の友だちが死亡退院したときに子どもたちに誰がどのように伝えるか

も試行錯誤している。患者会などの協力を得て、今後グリーンケアについても取り組んでいきたい。

おわりに—医師の役割

悪性腫瘍の患児と家族の精神的サポートには多職種のかかわりが必須である。そのなかで医師の果たすべき役割は、全体を俯瞰して方向性を見定める先導役と、各職種が十分に機能できるように環境を整える調整役ではないかと考えている。

文 献

- 1) 別所文雄：小児がん治療の進歩と課題～長期生存患者の健康問題を中心に。小児保健研 68：607-613, 2009
- 2) 小澤美和：患者・家族支援。堀部敬三（編）：小児がん診療ハンドブック—実地診療に役立つ診断・治療の理念と実践, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp32-38, 2011
- 3) 小澤美和：小児がん治療後の精神・心理的サポート。小児がん 40：703-707, 2008
- 4) 上別府圭子：小児がんと PTSD。小児看護 29：1637-1641, 2006
- 5) 天野功二：緩和ケアチームの取り組み；薬物療法を中心に。小児看護 33：1486-1492, 2010
- 6) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 長期フォローアップ委員会 (監訳)：小児がん経験者の長期フォローアップ 集学的アプローチ, 日本医学館, 東京, pp274-281, 2008
(Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, et al : Survivors of Childhood and Adolescent Cancer : A Multidisciplinary Approach, 2nd ed, Springer, 2005)
- 7) 石田也寸志, 本田美里, 上別府圭子, 他：小児がん経験者の晩期合併症および QOL の実態に関する横断的調査研究—第 1 報。日小児会誌 114：665-675, 2010
- 8) Kazak AE, Rourke MT, Alderfer MA, et al : Evidence-based assessment, intervention and psychosocial care in pediatric oncology : a blueprint for comprehensive services across treatment. J Pediatr Psychol 32 : 1099-1110, 2007
- 9) Kazak AE, Barakat LP, Ditaranto S, et al : Screening for psychosocial risk at pediatric cancer diagnosis : the psychosocial assessment tool. J Pediatr Hematol Oncol 33 : 289-294, 2011
- 10) Alderfer MA, Long KA, Lown EA, et al : Psychosocial adjustment of siblings of children with cancer : a systematic review. Psychooncology 19 : 789-805, 2010

薬剤—抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐

富澤大輔*

はじめに

本稿では, 抗悪性腫瘍薬 (以下, 抗腫瘍薬) による悪心・嘔吐について概説する。

I 疾患の解説

悪心・嘔吐はがん化学療法中の患者にとって最も苦痛に感じる有害事象のひとつである。また, 脱水や電解質異常, 低栄養をひき起こしうするため, その適切な管理は, がん化学療法を実施するうえできわめて重要である。

II 悪心・嘔吐の病態 (図)

抗腫瘍薬による悪心・嘔吐は, 延髄の「嘔吐中枢 (vomiting center : VC)」の刺激により生じる。最近では, VC の本態は延髄にある複数のニューロン領域が協調して働く「central pattern generator (CPG)」であると考えられている¹⁾。

抗腫瘍薬により CPG が活性化される経路には, 以下の3つの存在が考えられている。

1. 末梢 (消化管) からの経路

がん化学療法による悪心・嘔吐の主要な経路である。5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃, セロトニン), neurokinin-1 (NK-1), cholecystokinin-1 受容体は迷走神経求心路末梢に分布しており, 小

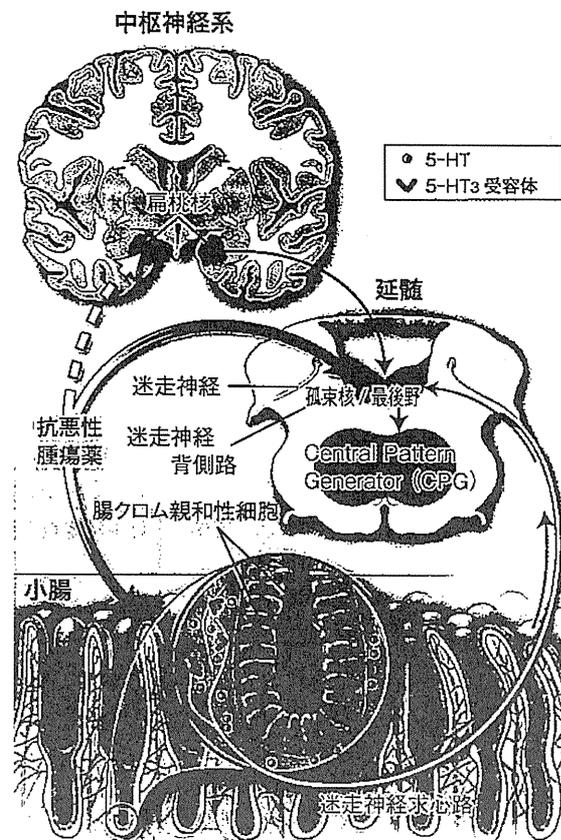


図 抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐発症機序 (Hesketh ら¹⁾, 2008)

腸粘膜内の腸内分泌細胞近傍に位置する。腸内分泌細胞は 5-hydroxytryptamine (5-HT), substance P, cholecystokinin などのメディエーターを産生するが, そのなかでも腸クロム親和性細胞が産生する 5-HT が最も重要である。抗腫瘍薬の刺激により腸内分泌細胞が 5-HT を産生し, 5-HT₃受容体を介して迷走神経求心路から延髄の孤束核 (一部は最後野) を経て, 最終的に CPG を刺激する。

Tomizawa Daisuke

* 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)

2. chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激する経路

第四脳室周囲の最後野にある CTZ は、延髄の脳血液関門外に存在し、ドパミン D₂ 受容体と 5-HT₃ 受容体が分布しており、血中の抗腫瘍薬の刺激を直接受ける。その刺激が CPG に伝達されて嘔吐をひき起こす。

3. 大脳皮質からの刺激 (心理的要因)

感覚などの情動刺激にて大脳皮質からの刺激が CPG に伝達されて、嘔吐をひき起こす。

III 悪心・嘔吐の臨床的特徴

がん化学療法に関連した悪心・嘔吐は、発症時期によって、以下の3つに分類できる。

1. 急性悪心・嘔吐 (acute emesis)

抗腫瘍薬投与開始後 24 時間以内に起こる嘔吐。5-HT₃ が関与している。

2. 遅発性悪心・嘔吐 (late emesis)

抗腫瘍薬投与開始後 24 時間以降に起こる嘔吐で、1~7 日間持続する。機序は不明で、5-HT₃ の関与は薄い。

3. 予測性悪心・嘔吐 (anticipatory emesis)

以前の化学療法で悪心・嘔吐のコントロールが不十分だった場合に、次の化学療法開始前に出現する。精神的要因が関与している。

IV 診断・治療の最新の進歩

抗腫瘍薬による悪心・嘔吐のリスクは、薬剤の種類や投与量により異なる (表 1, 2)^{2,3)}。

1. 5-HT₃ 受容体拮抗薬

がん化学療法による悪心・嘔吐では 5-HT₃ が主要な役割を果たしている。1990 年代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の登場は、がん化学療法における悪心・嘔吐の管理に革命的变化をもたらした。ただし、遅発性嘔吐に対する効果は弱い。

表 1 抗悪性腫瘍薬と嘔吐リスク

嘔吐リスク (制吐薬不使用の場合の嘔吐の頻度)	薬剤
高リスク (>90%)	シスプラチン シクロホスファミド (≥1,500 mg/m ²) ダカルバジン ダクチノマイシン
中間リスク (30~90%)	シタラビン (>1 g/m ²) カルボプラチン イホスファミド シクロホスファミド (<1,500 mg/m ²) ドキシソルビシン ダウノルビシン エピルビシン イダルビシン イリノテカン
低リスク (10~30%)	ミトキサントロン トポテカン エトボシド メトトレキサート シタラビン (≤1,000 mg/m ²) ボルテゾミブ
最少リスク (<10%)	ブレオマイシン ブスルファン フルダラビン リツキシマブ ビンブラスチン ビンクリスチン

(Kris ら²⁾ 2006 より一部改変)

現在、国内で使用可能な製剤として、オンダンセトロン塩酸塩水和物 (ゾフラン[®]) やグラニセトロン塩酸塩 (カイトリル[®]) などがあるほか、より半減期が長く (約 40 時間)、5-HT₃ 受容体への親和性が高いパロノセトロン塩酸塩 (アロキシ[®]) がある。

2. neurokinin-1 (NK-1) 受容体拮抗薬

がん化学療法の制吐薬としては最も新しく、アプレピタント (イメンド[®]) がその代表である。複数の第Ⅲ相試験においてその有効性が示されたが、国内では小児に対する適応はなく、カプセル製剤しかない。欧米では、fosaprepitant という静注用プロドラッグ製剤が存在する。アプレピタントは、チトクローム P-450 (CYP) 3A4 の基質であり、CYP3A4 の阻害・誘導作用をもつため、併用薬との相互作用に注意を要する (エトボシ

表 2 制吐薬の使用法
(米国 Children's Oncology Group 支持療法ガイドライン³⁾とわが国の添付文書との比較)

5-HT ₃ 受容体拮抗薬	COG ガイドライン	添付文書
グラニセトロン塩酸塩 (カイトリル®)	≥2 歳 10~20 μg/kg IV/PO (最大 1 mg), 12 時間おき 20~40 μg/kg IV/PO (最大 2 mg), 24 時間おき	IV: 1 回 40 μg/kg 点滴静注, 1 日 2 回 まで PO: 1 日 1 回 3 歳 0.6 mg, 7.5 歳 1 mg, 12 歳 1.3 mg
オンダンセトロン塩酸塩 塩水和物 (ゾフラン®)	IV: 0.15 mg/kg/回 4 時間おき, 計 3 回 0.45 mg/kg, 1 日 1 回 (最大 32 mg) PO: 体表面積 < 0.3 m ² : 1 mg 1 日 3 回 0.3~0.6 m ² : 2 mg 1 日 3 回 > 0.6~1 m ² : 3 mg 1 日 3 回 > 1 m ² : 4~8 mg 1 日 3 回 年齢 < 4 歳: 上記体表面積に基づいて決定 4~11 歳: 4 mg 1 日 3 回 ≥ 12 歳: 8 mg 1 日 3 回, または 24 mg 1 日 1 回	IV: 2.5 mg/m ² , 効果不十分の際には同 用量を追加可 PO: 1 日 1 回 2.5 mg/m ² (最大 4 mg)
パロノセトロン塩酸塩 (アロキン®)	≥ 18 歳 0.25 mg IV 1 日 1 回 (7 日以内の再投与は推奨され ない)	成人 0.75 mg IV 1 日 1 回 (短期間での反復投 与は避けること)
NK-1 受容体拮抗薬	COG ガイドライン	添付文書
アプレピタント (イメンド®)	> 40 kg かつ ≥ 12 歳 125 mg PO 1 日 1 回, 翌日と翌々日 80 mg PO 1 日 1 回	成人 125 mg PO 1 日 1 回, 翌日以降 80 mg PO 1 日 1 回 (計 5 日をこえない)
副腎皮質ステロイド	COG ガイドライン	添付文書
デキサメタゾン	標準用量: 10 mg/m ² IV/PO (最大 20 mg) その後 6~12 時間おきに 5 mg/m ² IV/ PO (最大 10 mg) 低用量: 2.5~3 mg/m ² IV/PO (最大 5 mg), 12 時 間おき	成人 1 日 3.3~16.5 mg を 1 日 1 回または 2 回に分割して投与 (最大 16.5 mg)
メチルプレドニゾロン	0.5~1 mg/kg IV/PO, 4 時間おき, 1 日 2 回	適応なし

ド, イホスファミド, イマチニブ, イリノテカン, パクリタキセル, ビンクリスチン, ビンブラスチンなど)。

3. 副腎皮質ステロイド

制吐作用の機序は不明。急性嘔吐のみならず、遅発性嘔吐にも有効。通常、デキサメタゾンやメチルプレドニゾロンが使用されるが、とくに 5-HT₃ 受容体拮抗薬との併用により高い制吐効果を示す。ただし、白血病やリンパ腫ではステロイドが抗腫瘍薬としての役割があり、さらなる制吐薬としての使用はステロイドの過剰投与を招く。また、ステロイドには脳血液関門を安定化する作用があり、脳腫瘍に対する化学療法の治療効果を減弱させる可能性があるなど、ルチーンの使用は推奨されない。

4. その他

メトクロプラミド, ドンペリドンなどのドパミン受容体拮抗薬, 主として予測性嘔吐の予防に使用されるハロペリドールなどのブチロフェノン系抗精神病薬, クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬, ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系抗不安薬などが用いられることがある。

おわりに

がん化学療法における悪心・嘔吐の管理は、5-HT₃ 受容体拮抗薬の登場以降著しく進歩した。しかし、新規の制吐薬については、小児患者はまだ十分な恩恵を受けているとはいいがたく、この方面でもさらなる改善が期待される。

Key Points

- ① がん化学療法を受ける患者には、悪心・嘔吐の対策が必須である。
- ② 抗腫瘍薬による悪心・嘔吐のリスクは、薬剤の種類や投与量により異なる。
- ③ 悪心・嘔吐対策の中心は、5-HT₃ 受容体拮抗薬である。
- ④ アプレピタントなど、新規の制吐薬も登場しつつあり、さらなる進歩が期待される。

文献

- 1) Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358 : 2482-2494, 2008
- 2) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 24 : 2932-2947, 2006
- 3) Children's Oncology Group: Supportive Care Guidelines. Version 10/07/2009, pp4-7

