

A療法と watchful waiting のランダム化比較試験を計画中である。

また、AZT/IFN- $\alpha$ 療法を受けてCRが得られた場合は、全病型で70%以上の患者が10年以上生存し、急性型患者ではその75%以上が生存した。そのため aggressive ATL (予後良好群) の国際的合意では、化学療法 [mLSG15 (VCAP-AMP-VECP) 療法] の次に AZT/IFN- $\alpha$ 療法を考慮するとされた。ただし、Bazarbachi らの報告では、急性型に対する化学療法での MST は8カ月であり、日本からの mLSG15 療法による13カ月と比べて不良であったため、aggressive ATL に対する AZT/IFN- $\alpha$ 療法と化学療法の有用性の比較は現時点では困難である。

AZT/IFN- $\alpha$ 療法では有効性が認められるまでに1~2カ月を要することも多く、病勢が激しく、進行が早い急性型などでは治療が間に合わないこともある。有害事象は mLSG15 療法よりは少ないが、その適応は慎重であることが望ましい。

## 2) 化学療法

JCOG-LSG により、継続的に臨床試験が行われてきた。1994~1996年まで aggressive ATL (予後不良因子をもつ慢性型、急性型、そしてリンパ腫型) を対象に JCOG9303 (LSG15) が行われた<sup>9)</sup>。LSG15 は VCAP (VCR + CPA + ADM + PSL) と AMP (ADM + MCNU + PSL) と VECP (VDS + ETP + CBDCA + PSL) の交替療法である。非ホジキンリンパ腫の標準治療である CHOP 療法の4剤に VDS と ETP を加え、さらに薬剤耐性遺伝子が関与しない MCNU と CBDCA を加えた。G-CSF を併用することにより休薬期間を短縮し、治療強度を上げた。さらに、抗腫瘍薬 (MTX + PSL) の予防的髄腔内投与 (以下髄注) を組み込み、ATL に多い中枢神経系での再発を予防した。解析可能であった93例では完全寛解 (CR) が33例 (35.5%)、部分寛解 (PR) が42例 (45.2%) (奏効率 80.7%) であった。生存期間の中央値 (MST) は13カ月、予測2年生存率 31.3%、予測3年生存率 22% であり、これは以前のどの ATL の治療成績の報告よりも改善された報告であった。

その後 JCOG-LSG では、LSG15 が治療を重ねるごとに骨髄抑制が遷延することから治療コースを7コースから6コースに減じ、再発時の中枢神経系の浸潤が高率だったことから髄注にシタラビン (Ara-C) を加えた mLSG15 (表 G-45)

JCOPY 498-02237

表 G-45 mLSG15 プロトコール

			Day	1	2 ~ 6	8	9 ~ 13	15	16	17	18 ~ 27
a) VCAP											
VCR	1mg/m <sup>2</sup>	生理食塩水 20 mL に溶解して静注		○							
CPA	350mg/m <sup>2</sup>	5%ブドウ糖液 250 ~ 500 mL に溶解して点滴静注		○							
ADM	40mg/m <sup>2</sup>	生理食塩水に溶解して点滴静注		○							
PSL	40mg/m <sup>2</sup>	内服		○							
b) AMP											
ADM	30mg/m <sup>2</sup>	生理食塩水に溶解して点滴静注				○					
MCNU	60mg/m <sup>2</sup>	生理食塩水に溶解して点滴静注				○					
PSL	40mg/m <sup>2</sup>	内服				○					
c) VECF											
VDS	2.4mg/m <sup>2</sup>	生理食塩水 20mL に溶解して静注						○	○		
ETP	100 mg/m <sup>2</sup>	5%ブドウ糖液 250 ~ 500 mL に溶解して点滴静注						○	○	○	
CBDCA	250 mg/m <sup>2</sup>	5%ブドウ糖液 250 ~ 500 mL に溶解して点滴静注						○	○		
PSL	40 mg/m <sup>2</sup>	内服						○	○	○	
G-CSF		原則は皮下注射, 血小板減少時には点滴静注			↔		↔				↔

- 1) 以上の a) VCAP, b) AMP, c) VECF からなる治療を 28 日間 (4 週間) を 1 コースとして計 6 コース実施する。
- 2) 2, 4, 6 コース目の前に, 髄注 (MTX 15mg/body + Ara-C 40 mg/body + PSL 10mg/body) を行う。
- 3) 初診時 10 cm 以上の bulky mass 部位へは化学療法終了後 30 ~ 40Gy の involved field irradiation を行う。
- 4) PSL の内服が困難な場合は同量の静注に変更する。
- 5) 糖尿病, 活動性の消化性潰瘍の患者には PSL を使用しない。
- 6) CBDCA の用量は初回 c) VECF 療法の治療直前の Cr 値で規定する。第 2 回以降の c) VECF 療法の治療直前の血清クレアチニン値が初回 c) VECF 療法の治療直前値よりも悪化すれば Cr 値を再検し, CBDCA の用量を再検討する。
- 7) G-CSF は好中球数が 1,000 / mL 未満の場合は治療日およびその前日以外は連日投与する。投与量は保険適応に準ずる (文献 10より改変)

と、aggressive リンパ腫の治療方法であった bi-weekly CHOP 療法に mLSG15 と同様の髄注を用いた mLSG19 療法の第 III 相試験 (JCOG9801) を 1998 年から行った<sup>10)</sup>。対象患者は JCOG9303 と同様であり、最終的に 118 例で検討された。CR 率と PR 率は、mLSG15 療法で 40% と 32%、mLSG19 療法で 25% と 41% であり、CR 率は前者で有意に高かった。3 年生存率と MST は前者と後者で 23.6% と 12.7%、12.7 カ月と 10.9 カ月であった。副作用は grade 4 の好中球減少、血小板減少、感染症が mLSG 15 療法 vs. mLSG 19 療法で 98% vs. 83%、74% vs. 17%、7% vs. 3% と前者で高率であった。以上より、mLSG15 療法は mLSG19 療法よりも毒性が強いが良好な生存率を示したことから、aggressive ATL に対する標準治療と考えられる。

### 3) 抗 CCR4 抗体 KW-0761

ケモカイン受容体の CCR4 は ATL の 90% 以上で陽性であり、予後不良因子の一つである。フコース除去ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) が日本で開発され、2006 年 7 月から CCR4 陽性の再発 T 細胞系腫瘍を対象に第 I 相試験が行われた<sup>11)</sup>。ATL 13 例、T 細胞リンパ腫 3 例を対象に増量が検討され、毒性は Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 の発熱性好中球減少症と皮疹で認容性があり、1.0 mg/kg が最大耐用量となった。参考値ではあるが奏効率は 31% であった。

2009 年 6 月から KW-0761 の 1.0 mg/kg による再発・難治の高悪性度 ATL に対する第 II 相試験が開始された。その結果が、2011 年 6 月の第 11 回国際悪性リンパ腫会議 (ICML2011) で報告された。再発 CCR 4 陽性 ATL 患者を対象に KW-0761 を 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回投与された。評価可能な 26 人の解析では奏効率は 50% (CR 8 人 + PR 5 人) だった。奏効した 13 人の病変部位別の奏効率は末梢血 100% (CR 13 人)、皮膚 63% (CR 5 人 + PR 3 人)、リンパ節およびリンパ節外 25% (CR 3 人) だった。無増悪生存期間中央値は 5.2 カ月、全生存期間中央値は 13.7 カ月だった。副作用で重篤なものは皮膚で、Grade 3 の Stevens-Johnson 症候群が 1 人、Grade 3 の皮疹が 5 人だったが、全員ステロイドで管理可能だった。他の副作用はいずれも Grade 2 以下だった。この結果をもとに、2011 年 4 月に協和発酵キリンが「化学療法奏効後に再発または再燃した CCR4 陽性 ATL」を対象に承認申請している。

さらに、初発の高悪性度 ATL に対する化学療法との併用療法の第 II 相試験



(Clinical Trials. Gov Identifier: NCT01173887) が実施されている。

#### 4) その他の新規薬剤

国際的合意では、臨床試験として、垂ヒ酸 + IFN- $\alpha$ , bortezomib, purine nucleoside phosphorilase 阻害薬, ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬, ヒト化モノクローナル抗体, 血管新生阻害療法, survivine  $\cdot$   $\beta$ -catenin  $\cdot$  syk や lyn に対する阻害薬などが列記されている。

日本では purine nucleoside phosphorylase の阻害薬 forodesine, immunomodulatory drug の lenalidomide, 葉酸拮抗薬の pralatrexate, ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の romidepsin などが開発中である。

#### 5) 同種造血幹細胞移植 (allo-SCT)

以前は、ATL に対する造血幹細胞移植は、散発的に行われ、かつ成績も芳しいものではなかった。特に自家移植に関しては非常に成績が悪く、現在ではほとんど行われていない。

しかし、2001 年の Utsunomiya らの 10 例の報告以来、allo-SCT は多くの施設で試みられるようになった。Fukushima らにより 40 例の aggressive ATL に対する骨髄破壊的 allo-SCT の解析結果が報告されている<sup>12)</sup>。移植直前の病状は CR 15 例, PR 13 例, 不変または病勢進行が 12 例であった。移植前に非寛解だった 12 例中 10 例が移植療法後に寛解となったことから、大量化学療法 ± 全身放射線照射による前処置の ATL に対する高い抗腫瘍効果が示されている。代表的な骨髄破壊的 allo-SCT の前処置法を表 G-46 に示す。移植後に再発した 10 例中 3 例は免疫抑制剤の中止または減量後に寛解となったため、移植片対 ATL

表 G-46 Allo-SCT の前処置法

骨髄破壊的前処置法	Day	-5	-4	-3	-2	-1	0
CY 60 mg/kg		↓	↓				
TBI 12 Gy/6Fr				↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	
造血幹細胞移植							↓

\* CY は 3 時間点滴静注。出血性膀胱炎予防のために、大量輸液と mesna を CY の 40% 量で投与時、4 時間後、8 時間後の 3 回投与する。

効果が強く示唆された。死因の主なものは、移植片対宿主病、感染症、ATLの病勢進行と血栓性微小血管障害であり、治療関連死が多かった。高率の治療関連死にも関わらず、推定3年生存率は45%であり、低い再発率および前述の再発後の再寛解によると考えられた。以上より、50歳以下かつ臓器機能が保たれている患者で、ドナーが存在（非血縁も含む）すれば、骨髄破壊的allo-SCTを積極的に試みる。

しかし、多くの患者は50歳以上であり、またATL細胞の臓器浸潤などにより骨髄破壊的な前処置が困難な患者も多い。このような患者には、骨髄非破壊的前処置法を用いたallo-SCTを行う。岡村らが行った臨床試験では、前述の骨髄破壊的allo-SCTと同様の40%台の生存率が報告されている<sup>13)</sup>。ただし、ATLに対する骨髄非破壊的allo-SCTは有望であるが再発率が高い可能性も指摘されており、今後の臨床試験の結果が待たれる。

Hishizawaらは、1996～2005年に日本でallo-SCTを受けた386例の調査結果を報告している<sup>14)</sup>。154例がHLA一致血縁、43例がHLA不一致血縁、99例が非血縁骨髄、90例が臍帯血移植であった。観察期間中央値41カ月（1.5～102カ月）で3年生存率は33%であった。多変量解析で、①50歳以上、②男性、③完全寛解以外の病状、④非血縁骨髄ではなく臍帯血の4つが予後不良因子であった。この結果を受けて、JCOG-LSGでは非高齢者を対象に、up-frontの骨髄破壊的allo-SCTの第II相試験を行い、化学療法単独と比較して有用性を検証する予定である。

国際的合意では、予後不良群においては初回治療に関して化学療法に続いてallo-SCTを考慮するとされ、初回治療の効果不十分群ではallo-SCTを考慮するとしている。しかし、いずれも完成された治療法であるとは言い難いため、なるべく臨床試験としてのallo-SCTに参加することが推奨される。

#### ●まとめ

残念ながらaggressive ATLにおいては、初期治療においても満足できる治療成績が得られていないのが実情である。他の疾患領域であれば欧米の報告によりエビデンスが補完されるが、ATLでは事実上わが国からの報告しか期待できない。まずは、臨床試験または治験に積極的に参加を考慮することが重要である。

70歳以下の患者の治療にあたっては、なるべく臨床試験や治験の行える施設で行うことが望ましい。また、70歳以上の高齢者では、患者とよく相談して、

治療方針を決定することが肝要である。

#### ■文献

- 1) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 453-9.
- 2) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991; 79: 428-37.
- 3) 北村 聖. 高齢者悪性リンパ腫の治療方針. *日内会誌.* 2001; 90: 66-74.
- 4) 増田昌人. 悪性リンパ腫における緩和的化学療法. *がん看護.* 2002; 7: 195-9.
- 5) 城野昌義. 皮膚型 ATL/L-皮膚リンパ腫の1型として-. *血液・腫瘍科.* 2000; 40: 421-8.
- 6) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon  $\alpha$  and zidovudine. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1744-8.
- 7) Hermine O, Blouscary D, Gessain A, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon  $\alpha$ . *N Engl J Med.* 1995; 332: 1749-51.
- 8) Bazarbachi A, Panelatti G, Ramos JC, et al. A worldwide meta-analysis on the use of zidovudine and interferon- $\alpha$  for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma [abstract]. *Blood.* 2007; 110: 610-1. Abstract 2049.
- 9) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001; 113: 375-82.
- 10) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMPVECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5458-564.
- 11) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I Study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1591-8.
- 12) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 2005; 19: 829-34.
- 13) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 702-8.
- 14) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2010; 116: 1369-76.

〈増田昌人〉



専門家をめざす人のための

# 緩和医療学

オンライン  
アクセス権  
付き

編集

日本緩和医療学会 *JSPM*

緩和医療を専門的に学びたい  
すべてのメディカルスタッフへ

臨床実践の「指針」となる一冊

南江堂



## 第Ⅱ章 主要な症状のアセスメントとマネジメント

1. 包括的アセスメント	鄭 陽, 二見典子, 山本 亮, 木澤義之	50
A 評価方法		50
B アセスメントツール		58
2. がん疼痛 Cancer Pain	富安志郎, 荒尾晴恵, 堀 夏樹, 恒藤 暁	61
A 概念		61
B 疫学		63
C 症候		64
D 病態生理		66
E アセスメント		68
F マネジメント		70
G ケア		84
3. 倦怠感 Fatigue	松尾直樹, 二見典子, 阿部泰之, 森田達也	87
A 概念		87
B 疫学		88
C 症候		88
D 病態生理		88
E アセスメント		91
F マネジメント		92
G ケア		94
4. 食欲不振・悪液質症候群 Anorexia-Cachexia Syndrome	濱 卓至, 中村喜美子, 今井堅吾, 有賀悦子	97
A 概念		97
B 疫学		98
C 症候		98
D 病態生理		99
E アセスメント		101
F マネジメント		101
G ケア		103
5. 悪心・嘔吐 Nausea/Vomiting	新城拓也, 根岸 恵, 久永貴之, 奈良林 至	106
A 概念		106



# がん疼痛

## Cancer Pain

### A 概念

国際疼痛学会(International Association for the Study of Pain)は、痛みを、実際の組織損傷、あるいは組織損傷の可能性、またはそのような傷害の際に表裏される不快な感覚および情動体験と定義している。つまり痛みは主観的なものであり、第三者が客観的に評価できないことを十分に認識することが疼痛治療の出発点である。不適切な痛みの診断は効果的な痛みのコントロールの障害となる<sup>1,2)</sup>ので、評価に基づいて痛みの原因と種類を診断し、速やかに痛みの原因と痛みへのアプローチを開始することが重要である。

### 1. 痛みの分類

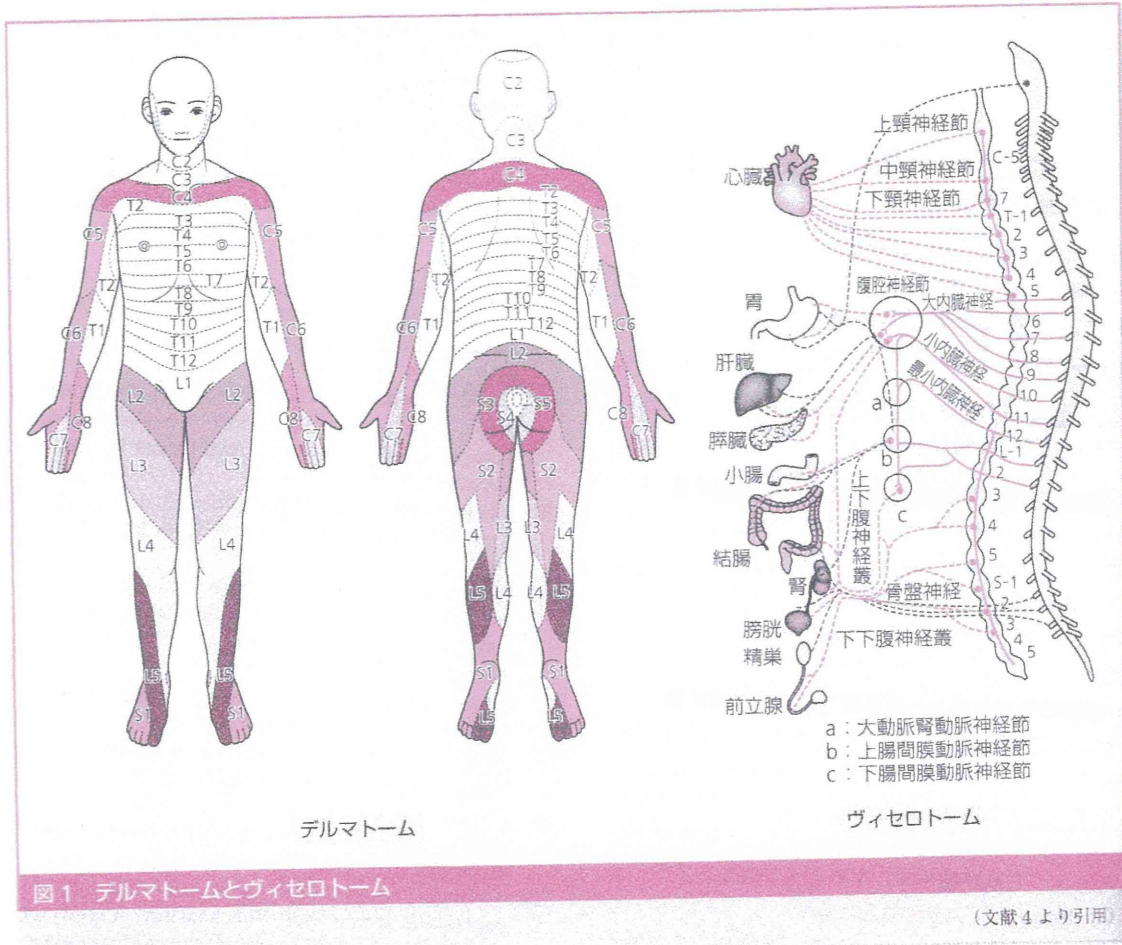
#### a 痛みの病態による分類

侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分けられるが、がんによる痛みにおいてはこれらの病態が混在していることが多い<sup>3)</sup>(表1)。なお、関連痛とは、痛みの原因部位に隣接する、あるいは離れた部位に発生する痛みである。内臓が侵害刺激を入力する脊髄レベルに侵害刺激を入力する皮膚の感覚異常や痛み、筋肉の収縮や痛みが起こることが原因である。関連痛の理解にはデルマトーム(dermatome:皮膚が侵害刺激を入力する脊髄レベル)やヴィセロトーム(viscerotome:内

表1 痛みの病態による分類

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
障害部位	● 皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織などの体性組織	● 食道、小腸、大腸などの管腔臓器 ● 肝臓、腎臓などの被膜を持つ固形臓器	● 末梢神経、脊髄神経、視床、大脳(痛みの伝達路)
侵害刺激	● 切る、刺す、叩くなどの機械的刺激 ● 骨転移に伴う骨破壊 ● 術後早期の創部痛	● 管腔臓器の内圧上昇 ● 臓器被膜の急激な伸展 ● がん浸潤による食道、大腸などの通過障害	● 神経の圧迫、断裂
例	● 筋膜や筋骨格の炎症に伴う筋攣縮	● 肝臓の腫瘍破裂など急激な被膜伸展	● がんの腕神経叢、腰仙部神経叢浸潤 ● 脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫 ● 化学療法・放射線治療後の神経障害
痛みの特徴	● 疼くような持続痛と体動時の鋭い痛みが混在する	● 深く絞られるような、押されるような痛み ● 局在が不明瞭	● 障害神経支配領域のしびれ感を伴う痛み ● 電気が走るような痛み
随伴症状	● 骨転移における関連痛	● 悪心・嘔吐、発汗の自律神経症状 ● 関連痛	● 知覚低下、知覚異常、運動障害
鎮痛薬の効果	● 非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効 ● 体動時痛に対するレスキューの使用がポイント	● 非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが有効	● 非オピオイド鎮痛薬、オピオイドが効きにくく、鎮痛補助薬の併用が効果的な場合がある





臓が侵害刺激を入力する脊髄レベル)の理解が必要である(図1)<sup>4)</sup>。

**1) 侵害受容性疼痛**

侵害受容性疼痛とは、侵害受容器を介した痛みであり、組織を損傷するか、その危険性を持つ侵害刺激が加わったために生じる痛みである。痛みを伝える末梢侵害受容線維にはAδ線維とC線維があるが、分布密度が皮膚や深部体性組織(骨、筋膜、結合組織、関節など)と内臓で異なり<sup>5)</sup>、痛みを起こす刺激や痛みの特徴も異なることから体性痛と内臓痛に分けられる。

**2) 神経障害性疼痛**

体性組織に分布する感覚神経に直接影響を及ぼす損傷や疾患が原因で起こる痛み<sup>6)</sup>と定義されている。がんの神経叢、脊髄、脳への浸潤、手術療法、化学療法、放射線治療などに伴って、またはこれらと無関係に発生する。

損傷された神経の支配領域に、刺激に依存しない<sup>7)</sup>

物で刺すような、「焼けるような」、「槍で突き抜かれるような」痛みや、刺激によって誘発されるアロディニア(通常痛みを誘発しない、触るなどの刺激によって生じる痛み)や痛覚過敏(痛みを誘発する刺激に対する反応が亢進した状態)などの痛み、しびれ感などの感覚異常が認められる。図2のようなアルゴリズムを用いて診断する。

**b) 痛みの時間経過による分類**

急性痛と慢性痛に分類される。

**1) 急性痛**

身体の損傷に続いて生じる痛みで、警告信号としての役割がある。検査や治療に伴う痛みの多くが急性痛であり、痛み刺激の解除や損傷の治療に伴い消失する。痛みの持続時間は短い、神経系の感作(痛みを伝える神経の興奮閾値が低下した状態、通常より軽微な刺激で痛みを伝えるようになること)が生じて慢性痛に