

3 CINV のリスクと制吐薬の予防投与について

- 抗がん薬の催吐作用のリスク分類(表 9): 各種ガイドライン^{1,2)}を参考に頭頸部がんで使用頻度の高い抗がん薬を抜粋した。
- 患者側の CINV のリスク因子: 若年者(50 歳未満), 女性, アルコール常用なし, 乗り物酔い, 妊娠悪阻, 前治療における嘔気・嘔吐, 副作用への不安。
- 催吐リスク別の制吐薬の予防投与例: 表 10 を参照。

4 制吐薬の追加投与の工夫(表 11)

- ドパミン拮抗薬: メトクロプラミド(プリンペラン[®]), ハロペリドール(セレネース[®])など。錐体外路症状には注意が必要。
- 抗不安薬: ロラゼパム(ワイパックス[®]), アルプラゾラム(ソラナックス[®])などのベンゾジアゼピン系の薬剤。精神的な要因(副作用への不安)で CINV が出現・増強しているような場合に適している。

表 9 抗がん薬の催吐作用のリスク分類

| 催吐リスク | 抗がん薬とその組み合わせ |
|----------------|--|
| 高度催吐性(>90%) | シスプラチン ダカルバジン アントラサイクリン+シクロホスファミド |
| 中等度催吐性(30~90%) | カルボプラチン シクロホスファミド<1500mg/m ² ドキシソルピシン |
| 軽度催吐性(10~30%) | フルオロウラシル ドセタキセル メトトレキサート パクリタキセル |
| 最小度催吐性(<10%) | セツキシマブ |

表 10 催吐リスク別の制吐薬の予防投与例(★★★)

| 催吐リスク | 使用薬剤の種類 | 薬品名 | Day1 | Day2 | Day3 | Day4 |
|------------|---|----------------|--------|-------|-------|-------|
| 高度 催吐性 | NK ₁ 受容体拮抗薬 5-HT ₃ 拮抗薬 ステロイド薬 | アプレピタント | 125mg | 80mg | 80mg | |
| | | グラニセトロン | 1mg | | | |
| | | デキサメタゾン | 9.9mg | 6.6mg | 6.6mg | 6.6mg |
| | NK ₁ 受容体拮抗薬 5-HT ₃ 拮抗薬 ステロイド薬 | フォスアプレピ タント | 150mg | | | |
| | | グラニセトロン | 1mg | | | |
| | | デキサメタゾン | 9.9mg | 6.6mg | 6.6mg | 6.6mg |
| 中等度 催吐性 | 5-HT ₃ 拮抗薬 ステロイド薬 | パロノセトロン | 0.75mg | | | |
| | | デキサメタゾン | 8mg | | | |
| 軽度 催吐性 | ステロイド薬 | デキサメタゾン | 8mg | | | |
| 最小度 催吐性 | 予防投与は必須ではない | | | | | |

表 11 制吐薬の追加投与の工夫

| 使用薬剤の種類 | 薬品名(商品名) | 用量・使用方法 |
|-----------------------|-----------------------|--|
| D ₂ 受容体拮抗薬 | メトクロプラミド (プリンペラン®) | 1回 10mg, 内服/静注 |
| | ハロペリドール (セレネース®) | 1回 1~2mg 内服 生理食塩水 100mL +セレネース®(5mg) 0.5A div. |
| | オランザピン (ジブレキサ®) | 1回 2.5~5mg 内服 |
| ベンゾジアゼピン系 抗不安薬 | ロラゼパム (ワイパックス®) | 0.5mg 内服屯用, 治療前夜より 0.5mg, 1日3回 |
| | アルプラゾラム (ソラナックス®) | 0.4mg 内服屯用, 治療前夜より 0.4mg, 1日3回 |
| ステロイド薬 | デキサメタゾン (デカドロン®) | 4~8mg 分2(朝・昼) 3~4日間 |
| | デキサメタゾン (デキサート注®) | 生理食塩水 100mL +デキサート注® 3.3~6.6mg div. |

- **ステロイド薬**: 高度催吐性抗がん薬以外でも, 遅発性 CINV が遷延する場合にはデキサメタゾンを内服もしくは点滴静注で Day2~5 の間で適宜追加する.

文 献

- 1) Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2011; 29: 4189-98.
- 2) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 5: v232-43.

〈清田尚臣〉

3 腎障害(シスプラチンの減量規準を含む)

1 腎障害の原因

- **腎前性**: 経口摂取不良や低栄養(顕著な腹水や浮腫などを伴う)に伴う血管内脱水などに起因する。
- **腎性**: 薬剤性(白金製剤, NSAIDs, アミノグリコシド系抗菌薬, 利尿薬, 造影剤など), 腎疾患(腎硬化症, 慢性腎炎, 糖尿病性腎症など)などに起因する。
- **腎後性**: 尿管閉塞などに起因する。

可逆性の腎障害に対しては病態に応じた適切な対応が必要である。

2 シスプラチンによる腎障害の予防

白金製剤の中でも、特にシスプラチンの腎毒性が臨床的に最も問題となる。シスプラチンの腎毒性は近位尿細管障害が主因とされており、1回投与量と総投与量に依存する。大量の輸液により尿中排泄を促し、尿中濃度を希釈することによって、腎障害を軽減できるとされており¹⁾、投与当日は1日3000mL以上の尿量を確保することが望ましい。また、シスプラチン投与患者を対象としたマグネシウム投与群とマグネシウム非投与群を比較するランダム化試験の結果、マグネシウム投与群で有意に腎障害が軽減したと報告されている²⁾。マンニトールやフロセミドなどの利尿薬による腎障害の予防効果は証明されていないが、尿量を確保するために用いられることが多い。

● 添付文書に記載されている補液:

1. 投与前, 1000~2000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
2. 投与時, 投与量に応じて500~1000mLの生理食塩液に混和し, 2時間以上かけて点滴静注する。

3. 投与終了後、1000～2000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
4. 投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与する。

3 腎障害時の抗がん薬の用量調整

腎排泄型の抗がん薬は腎障害時に排泄が遅延し、副反応が増強するため、腎障害の程度に応じた用量調整が必要となる³⁾。頭頸部がん領域で使用される抗がん薬の中で用量調整が必要となる薬剤としては、白金製剤(シスプラチン、ネダプラチン、カルボプラチン)、TS-1などがある。カルボプラチンはほとんどが糸球体濾過によって尿中に排泄され、尿細管での分泌や再吸収は行われない。また、DLTである血小板減少とAUCが相関するため、糸球体濾過率(glomerular filtration rate: GFR)に応じた用量調整が可能である。クリアランス $=\text{GFR}+25$ (mL/min)であり、目標とするAUCを得るための投与量 $=\text{AUC} \times (\text{GFR}+25)$ と計算できる(Calvertの式)。一般的にはGFRは24時間蓄尿もしくはCockcroft & Gault式で算出されるクレアチニンクリアランスで代用される。また、このクレアチニンクリアランスは、体表面積補正を行わないで用いる。クレアチニンは尿細管分泌もされるため、実際にはクレアチニンクリアランスはGFRよりも大きな値となることがある。したがって、クレアチニンクリアランスで代用する場合、過剰投与を避けるために最大GFRを125mL/minでcappingすることを推奨する場合もある。一方、シスプラチンやネダプラチンはいずれも尿排泄型の薬剤であるが、尿細管による分泌や再吸収があり、クリアランスは糸球体濾過率と相関しない。したがって、腎障害時の用量調整についての明確な規準がなく、報告によっても規準が異なっている。TS-1に関しては、DPD阻害剤として配合されているギメラシルが腎排泄であるため、腎障害による排

泄遅延によって5-FUの代謝が遅延し毒性が増強するとされている。

4 腎障害に対する用量調整の例

以下の投与規準はあくまでも目安であり、適切にモニタリングするなど症例に応じた慎重な対応が必要である。

| 薬品名 | クレアチニンクレアランス (mL/min) 毎の投与量 (%) | | | |
|---------|---------------------------------|----------|----------|-----|
| | ≥60 | 50~60 | 40~50 | <40 |
| シスプラチン | 100 | 80 | 60 | 中止 |
| ネダプラチン | シスプラチンの基準に準じた投与 | | | |
| カルボプラチン | Calvertの式で調節 | | | |
| パクリタキセル | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ドセタキセル | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 5-FU | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | クレアチニンクリアランス (mL/min) 毎の投与量 (%) | | | |
| | ≥80 | 60 ≤ <80 | 30 ≤ <60 | <30 |
| TS-1 | 100 | 1段階減量 | 1段階以上減量 | |

文献

- 1) Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med.* 1981; 95: 628-32.
- 2) Bodner L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, et al. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer.* 2008; 44: 2608-14.
- 3) Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995; 21: 33-64.

〈門脇重憲〉

4 電解質異常

a) 低 Na 血症^{1,2)}

1 定義

血清 Na 濃度(s[Na]) < 135mEq/L

2 症状

中枢神経症状(頭痛, 悪心, 筋痙攣, 昏睡, 失見当識, 腱反射減弱など).

リスク因子

- 抗がん薬
 - シクロホスファミド
 - ビンクリスチン
 - ビンブラスチン
 - シスプラチン
 - メルファラン
- 免疫賦活剤
 - インターフェロン
 - インターロイキン-2
 - レバミゾール
- 他に, 分子標的薬, 補液, 鎮痛薬, 疼痛, 嘔吐, ストレスなど

3 鑑別(図 3)

① 血漿浸透圧(Posm)の測定: 浸透活性物質の有無.

※低張性⇨「真の低 Na 血症」

$$\text{血漿浸透圧} \left[\text{mOsm/L} \right] \doteq 2 \times \frac{[\text{全 Na 量} + \text{全 K 量}]}{\text{総体液量(TBW)}} \doteq 2 \times \text{s[Na]}$$

(参考: 血糖値 440mg/dL 未満では+100mg/dL 毎に sNa 1.6mEq/L 低下する)

② 尿浸透圧(Uosm)の測定: 尿濃縮・尿 Na 排泄評価.

| | | | | | |
|---|-----------------------------------|---|--|--|--|
| ① | 血漿浸透圧 (Posm) | 低張性 <280mOsm/L | 等 / 高張性 280mOsm/L < | (*) 偽性低 Na 血症 (高 TG 血症 / 高蛋白血症), 浸透圧利尿, マンニトール, 高血糖 など | (**) 水中毒; (心因性 多飲), 溶質不 足など |
| ② | 尿浸透圧 (Uosm) | <100mOsm/L 適切な尿濃縮 | 100mOsm/L < 不適切な尿濃縮 | | |
| ③ | 細胞外液量 (ECF volume) ⁽⁹⁾ | Hypovolemic status 腎外性 / 腎性 | | Euvolemic status (正常) | |
| | | U-Na <10mEq/L 腎外性 Na 欠乏 | U-Na 20mEq/L < 腎性 Na 欠乏 | SIADH, 甲状腺機能低 下症, 糖質コル チコイド欠乏, 下垂体 / 副腎皮 質機能低下症 など | |
| | | 胃液吸引 / 嘔吐, 下 痢, 熱傷, 3rd space への喪失 (血管内脱 水), K 欠乏 など | 浸透圧利 尿, 利尿薬, Addison 病, 塩類喪 失症候群 など | Hypervolemic status 腎外性 / 腎性 | |
| | | U-Na <10mEq/L 腎外性 Na 欠乏 | U-Na 20mEq/L < 腎性 Na 欠乏 | 心不全, 肝硬変, ネフローゼ 症候群 | |
| | (⁽⁹⁾ 参考) 血漿 AVP | 増加 | | 増加 | |
| | 血漿 レニン活性 | 亢進 | | 正常 | |
| | 血漿 アルドステロン | 増加 | | 正常 | |
| | 血漿 ノルアドレナリン | 増加 | | 正常 | |

図3 鑑別診断

③ 細胞外液量の評価: 過多 / 過少を除外し正常な場合へと進み, 各ホルモン値などで原因を特定する(参考: 身体所見, 血液生化学 [BUN, UA, sNa, 尿 Na 濃度(U-Na)], 下大静脈径の測定).

- SIADH: がん患者で最多(頭頸部がんの3%未満).

治療は水制限と低張輸液の回避.

診断

- 細胞外液量正常(補助診断: 低尿酸血症)
- Posm < 280mOsm/L
- Uosm > Posm "ADH 分泌(+)"
- U-Na > 20mEq/L

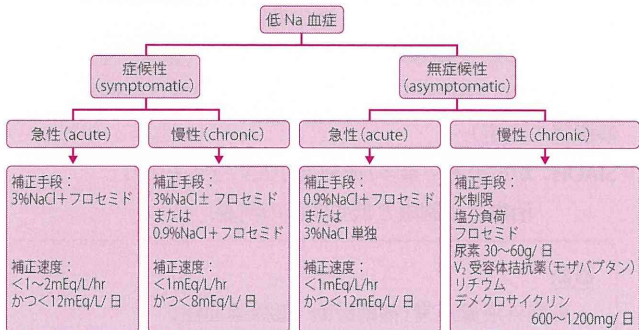
- ・下垂体・副腎機能障害，甲状腺機能低下症，心因性多飲の除外

- 中枢性 / 腎性塩類喪失症候群(cerebral/renal salt wasting syndrome: C/R SWS)：不適切に腎で Na 利尿が起こる病態。RSWS は CDDP 投与例の 10% 未満，投与後 12 時間～1 カ月後に合併する。SIADH 類似の検査値を示すが細胞外液量は減少する。

4 治療(図 4)(★★)

- 基礎疾患に対する治療に加え，薬剤性が疑われる場合は被疑薬を変更・中止。
- 中枢神経系症状を伴う場合，速やかな治療が必要。

i) 症候性(symptomatic) or 無症候性(asymptomatic) ※症候性はすぐ治療！
 ii) 急性(2 日以内)(acute) or 慢性(chronic) ※不明例は慢性として補正を緩徐に
 iii) 改善途中 or 進行中
 尿(Na+K) > 血清 Na(+K) → 自由水排泄障害；進行
 < → 自由水排泄あり；改善 ※自然軽快する可能性あり



※治療の目標は症状の消失

図 4 低 Na 血症治療のポイントとアルゴリズム

(深川雅史, 吉田裕明, 安田 隆. レジデントのための腎疾患診療マニュアル. 東京: 医学書院; 2012, p.97 より改変³⁾)

- ・重症：3.0%高張食塩水の点滴静注や随時フロセミド 10～20mg の静注.
- ・軽症：0.9%生理食塩水の点滴静注や随時フロセミド 10～20mg の静注.

※慢性の経過では脳細胞萎縮による橋中心脱髄症候群 (central pontine myelinolysis: CPM) を招く恐れがあり、補正は緩徐に行う。

- 無症状・慢性の経過：水分摂取制限(15～20mEq/kg/日)および経口または経静脈的な食塩投与($\geq 200\text{mEq/日}$).
- 異所性 ADH 産生腫瘍に伴う場合：例. モザバプタン(V_2 受容体拮抗薬)30mg/日 \times 7日間.

参考

- ・総体液量(TBW)：成人男性 体重[kg] \times 0.6L
成人女性 体重[kg] \times 0.5L
- ・Na：原子価 1, 23mg/mEq
- ・Na 欠乏量[mEq]=体重[kg] \times 0.6 \times (140-測定 s[Na])
- ・補正予測式：ある輸液 1L 投与後の s[Na]変化は
$$\Delta[\text{Na}] = \{\text{輸液中}([\text{Na}] + [\text{K}]) - \text{血漿}[\text{Na}]\} / (\text{TBW} + 1)$$

1日の水制限必要量 = {体重[kg] \times 10[mOsm]} / Uosm
3% NaCl \doteq 0.9% NaCl + 10% NaCl 20mL \times 5A

b) 低 Mg 血症

1 定義

血清 Mg 濃度(s[Mg]) $<$ 1.4mEq/L(1.68mg/dL)

CDDP や抗 EGFR 抗体に特徴的な副作用の 1 つ(抗 EGFR 抗体：腎尿細管での Mg 再吸収障害が原因といわれ、合併率は全体 30～50%，Grade 3/4 3～5%⁴⁾).

2 Mg の生理

- 神経筋機能の維持に重要.
- Mg 分布: 骨 67%, 筋肉 20%, 細胞外液 1% [注: 血清 Mg 濃度($s[Mg]$)は必ずしも体内の総 Mg プールを反映しない].
- 経口摂取量の 30~40%が消化管で吸収.
- 1日に 100~150 (10~500) mg が腎臓から排泄, 消化管へも 1%程度分泌.
- 糸球体で血漿 Mg 中の 80%濾過(近位尿細管 40%, ヘンレループ上行脚 50%).
- 遠位尿細管で 5%再吸収.

3 症 状

- 神経症状: 運動失調, テタニー, 振戦, 痙攣.
- 消化器症状: 悪心・嘔吐, 便秘.
- 循環器症状: 頻脈, 不整脈 致死的不整脈(Torsades des Pointes など).

4 鑑 別

原因は, ① 腸管吸収の減少, ② 摂取量の減少, ③ 腎性尿排泄の増加, ④ ホルモンによる尿細管性喪失, ⑤ 経細胞再分布, ⑥ 電解質による尿細管性喪失に分けられる.

- 尿中 Mg 排泄量 $2mEq/日 \leq$ の場合: 腎からの過剰喪失 (Batter 症候群・Gitelmann 症候群, 薬剤 [利尿薬, CDDP, アミノ配糖体抗菌薬])もしくは電解質異常(低 K 血症, 高 Ca 血症).
 - 尿中 Mg 排泄量 $<2mEq/日$ の場合: 摂取不足(低栄養, 慢性アルコール中毒), 吸収不良症候群(脂肪便, 長期の下痢).
- ※検査では, 血液生化学で Mg 以外の電解質異常や心電図で不整脈の有無をみるのが大切.

5 治療

- $s[\text{Mg}] \leq 0.8 \text{mEq/L}$ (1mg/dL) で低 Ca 血症が治療抵抗性の場合: 硫酸 Mg (4mEq/L) 1~2g を 30~60 分で静注.
- 軽度または慢性: 経口 Mg 製剤投与.

文献

〈低 Na 血症〉

- 1) Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and Management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012; 17: 756-65.
- 2) Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1581-9.

〈低 Mg 血症〉

- 3) 深川雅史, 吉田裕明, 安田 隆. レジデントのための腎疾患診療マニュアル 第2版. 東京: 医学書院; 2012. p.97.
- 4) Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11: S9-S19.

〈山田遥子, 田原 信〉

5 末梢神経障害, 聴力障害

a) 抗がん薬による末梢神経障害

(chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN)

1 CIPN をきたす抗がん薬と症状

| 薬剤名 | 感覚神経障害 | 運動神経障害 | 回復 |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| シスプラチン | 上下肢の末梢, 対称性. 知覚低下, 疼痛, 異常知覚 | 正常 | 中止後も数カ月遷延 |
| カルボプラチン | シスプラチンと同様だが軽度のことが多い | 正常 | シスプラチンと同様 |
| オキサリプラチン(急性) | 冷感刺激で誘発される口腔, 咽頭, 上肢の感覚異常 | 咽頭筋の痙攣や筋攣縮 | 1週間以内に回復 |
| オキサリプラチン(慢性) | シスプラチンと同様 | 正常 | 通常3カ月以内に回復 |
| パクリタキセルドセタキセル | 上肢より下肢優位の知覚低下や疼痛を伴う異常知覚. パクリタキセルで頻度高い | 下肢の軽度筋力低下 | 通常3カ月以内に回復. 遷延することもあり |
| ビンクリスチン ビンデシン ビンブラスチン ビノレルビン | 下肢の知覚低下(上肢はまれ). ビンクリスチンで高頻度 | 下肢の対称性の筋力低下 | 通常3カ月以内に回復. ビンクリスチンでは遷延することがある |
| サリドマイド | 末梢対称性の軽度～中等度の感覚低下 | 筋力低下や振戦. 痙攣や筋攣縮も多い | 可逆的な症状もあるが, 1年以上持続する症状もある |
| ボルテゾミブ | 軽度～中等度の末梢対称性の下肢の知覚低下, 疼痛, 異常知覚 | ときに軽度の下肢筋力低下. 痙攣や筋攣縮はまれ | 通常3カ月以内に回復. 遷延することもあり |

このうち、本邦で頭頸部がん治療に用いられるのは白金系抗がん薬(シスプラチン、カルボプラチン)およびタキサン系抗がん薬(パクリタキセル、ドセタキセル)である。

2 頭頸部がん治療における CIPN のメカニズム

- **白金系抗がん薬による末梢神経障害:** 脊髄後根神経節(DRG)細胞の DNA を損傷し、アポトーシスを引き起こす。神経細胞障害による二次性の軸索障害。
- **タキサンによる末梢神経障害:** 神経細胞内の微小管を安定化させ、細胞内物質輸送を阻害する。軸索障害による四肢末梢の伝導障害の症状。

3 抗がん薬による CIPN のリスクと予防

- **リスク:**
 - ・ 既往歴(神経疾患, 糖尿病)
 - ・ 1 回投与量, 累積投与量
 - ・ 投与方法, 投与間隔

白金製剤, タキサンの CIPN は用量依存性である。また, パクリタキセルは 3 週毎投与の方が毎週投与よりも CIPN の頻度が少ない。

- **予防:**
 - ・ シスプラチンによる末梢神経障害に対する予防法および予防薬は確立していない¹⁾。ADL が低下するような末梢神経障害が懸念される場合, シスプラチンの減量および中止, もしくは神経毒性の少ないカルボプラチンへの変更を考慮する。
 - ・ タキサン系抗がん薬による末梢神経障害に対する有効な予防薬はない²⁾。

表 12 CIPN に対する治療薬投与例(★)

| 使用薬剤の種類 | 薬品名(商品名) | 用量・用法 |
|---------|---|---|
| 抗痙攣薬 | プレガバリン (リリカ®) | 1回 75mg, 1日 2回より開始. 症状により適宜増減し1日最大 600mg まで |
| | ガバペンチン (ガバペン®) | 初日 600mg/日, 2日目 1200mg/日, 3日目以降 1200~1800mg/日を1日3回に分割投与 |
| 抗うつ薬 | デュロキセチン ³⁾ (サインバルタ®) ★★★ | 1日1回 20mg より開始, 症状により1日 60mg まで増量可 |

注)本邦での適応に注意(ガバペンチンはてんかん, デュロキセチンは糖尿病性神経障害に適応)

4 CIPN の治療

白金製剤による CIPN は発症した場合有効とされる治療薬はない. 神経障害性疼痛の治療に準じた治療が経験的に行われる(表 12). そのため治療中に症状がみられた場合は, 治療のメリットと CIPN による ADL 低下のリスクを考慮し, 必要に応じてシスプラチンの減量・中止, もしくはカルボプラチン, あるいは神経毒性の少ない抗がん薬への変更を検討する.

b) 抗がん薬による聴力障害

1 聴力障害をきたす抗がん薬

- 白金製剤(シスプラチン, カルボプラチン)

2 聴力障害の症状

- シスプラチン投与後に起こる高音域優位の感音性難聴.
- しばしば耳鳴を伴い, 症状は用量依存性に進行する.
- 症状は不可逆的であることが多い.

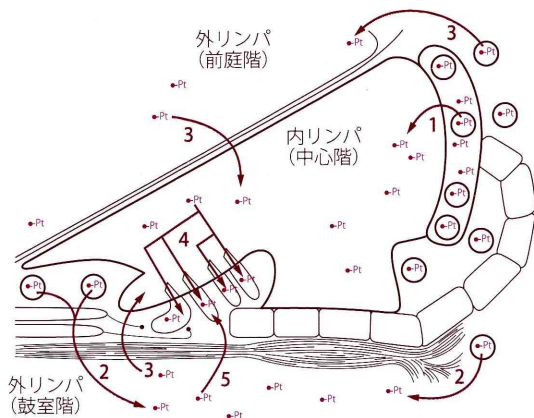


図5 白金製剤が内耳へ与える影響

白金製剤は1-5のような経路で有毛細胞へ至り、有毛細胞障害をきたすと考えられている。

(Brock PR, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 2408-17⁴⁾を改変)

3 聴力障害のメカニズム

- 白金製剤による有毛細胞の障害およびコルチ器血管条の変性 (図5)。

4 聴力障害のリスクと予防

リスク因子:

- シスプラチンまたはカルボプラチンの累積投与量。
- 蝸牛および第Ⅷ脳神経への放射線照射。

予防法:

- 頭頸部がん治療中、治療後には放射線や術後変化による影響で耳管機能低下をきたし、耳管狭窄症や滲出性中耳炎による伝音難聴を呈することがしばしばある。これは耳鼻科医の処置により改善が可能であるため、白金製剤による感音難聴との鑑別が重要となる。

- 聴力障害に対する有効な予防法や治療薬はなく^{2,5)}、早期発見が重要である。通常高音域から聴力が低下するため、高音域の日常生活音(体温計や輸液ポンプのアラームなど)が聞き取りづらい、という症状から難聴を疑う。
- 聴力障害が Grade 2 以上になった場合には被疑薬(シスプラチン or カルボプラチン)を適宜減量・中止することを考慮する。目安は、Grade 2 以上で 20%減量、遷延する Grade 2 や Grade 3 の場合は中止を考慮する。

文献

- 1) Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (2): CD005228.
- 2) Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol. 2009; 27: 127-45.
- 3) Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309: 1359-67.
- 4) Brock PR, Knight KR, Freyer DR, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. J Clin Oncol. 2012; 30: 2408-17.
- 5) van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane database Syst Rev. 2012; 5: CD009219.

〈石木寛人〉

6 EGFR 阻害薬による皮膚反応・マネージメント

1 はじめに

頭頸部がんにおいて本邦でも EGFR 阻害薬であるセツキシマブ(アービタックス®)が 2012 年に認可された。セツキシマブは頭頸部がん領域で初、かつ唯一の分子標的薬である。

セツキシマブの添付文書には重大な副作用としてインフルエンザ様症状、皮膚症状、間質性肺炎が記載されており、具体的な皮膚症状としては、痒疹様皮疹、乾皮症・皮膚亀裂、爪周囲炎、痂皮などがあげられる^{1,2)}(図 6)。投与中止例を分析しても、皮膚症状に適切に対処することで、投与中止の直接原因にならないことが示唆されている。

また大腸がんをはじめとして頭頸部がんにおいても皮疹の出現が治療効果に比例し³⁾、また生存期間が延長するという報告がある⁴⁾。ゆえに適切なマネージメントにて治療を継続させることが重要である。

2 頭頸部がんとセツキシマブ

Bonner らは、Stage III/IV の局所進行頭頸部がん患者を対象に、セツキシマブ+放射線療法(以下セツキシマブ群)と放射線単独群との第 III 相試験を行った⁴⁾。セツキシマブ群にて局所制御期間、3 年局所制御率、無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)も有意に延長した。また放射線性皮膚炎は両群で差はなかった。

2013 年 ASCO にて導入化学療法(TPF)に化学放射線療法(以下 CRT 群)もしくはセツキシマブ併用放射線療法(以下セツキシマブ群)を組み合わせた 2×2 デザインの試験結果が発表された。CRT 群とセツキシマブ群の OS と PFS は有意差なく、照射野内の粘膜炎、皮膚炎は両群で差がなかった⁵⁾。

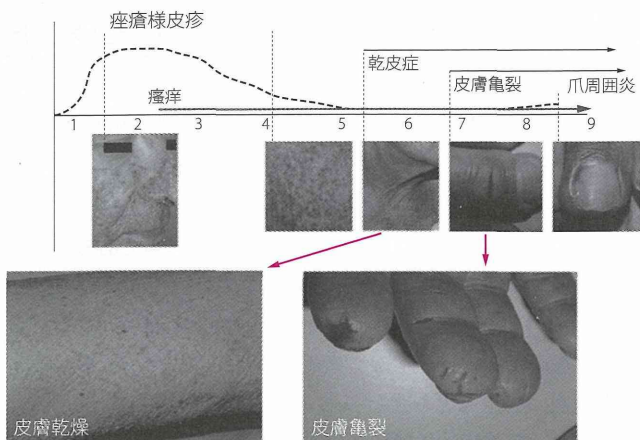


図6 皮膚症状の時間経過

痒疹様皮疹は3週以降に軽快し、その後、皮膚乾燥、爪囲炎、皮膚亀裂などが生じてくる。

(Van Cutsem E. Oncologist. 2006; 11: 1010-7⁶⁾)

3 皮膚症状の発現時期

セツキシマブの皮膚症状は図6のような臨床経過をたどる。

痒疹様皮疹は投与初期、1週間程度の経過で認め、5～6週くらいで軽快する。軽快までの時間は個人差があり、なかには数カ月継続することもある。軽快後、皮膚が乾燥し乾皮症になり、乾燥の結果皮膚に亀裂が生じることもある。さらに爪周囲炎が起こる。治療開始とともに適切な皮膚マネージメントの指導、どのような症状がいつごろ始まる可能性があるかを知っておくことは重要である。

4 各皮膚症状の対策(★★)

国立がん研究センター東病院ではセツキシマブ投与開始時に支持療法セットを処方し(表13)、薬剤師に指導を依頼する。スキンケアの原則は、①清潔、②保湿、③最小限の刺激であり、

表 13 セツキシマブ開始時支持療法セット

| 治療開始時 | |
|-------------------|----------------------------|
| ①ミノマイシン®カプセル(100) | 2C 分2 朝夕食後 |
| ②ヒルドイド®ローション 0.3% | 塗薬 朝晩2回 |
| ③ロコイド®クリーム | 塗薬 皮疹が出たら開始 朝夕2回 顔に塗布 |
| ④マイザー®軟膏 | 塗薬 皮疹が出たら開始 朝夕2回 顔以外に塗布 |
| ⑤アレグラ®錠 | 痒痒が出たとき内服開始 2錠 分2 朝夕食後 |

感染併発を防ぐために皮膚を清潔にし保湿を行い、皮膚のバリア機能を補う。

具体的には、

- ① 毎日入浴やシャワーを行うようにする(熱いお湯や長時間のシャワーや入浴は避ける)。
- ② 洗顔、入浴時は弱酸性または低刺激性の洗浄剤を使用し、よく泡立てて洗う。
- ③ 洗顔、入浴後は乾燥しないうちに保湿剤をたっぷり塗る。
- ④ 日焼けは乾燥や炎症を促進するため避ける。
- ⑤ 爪囲炎を悪化させるのでゆったりした靴や靴下を選択する。足の指がカバーされている靴をはく、などである。

次に具体的な対応方法についてまとめる。

● 瘡瘡様皮疹：

投与初期に生じ、主に鼻周りや前胸部に認めることが多い。セツキシマブにより生じる皮疹は細菌感染を伴わない炎症性皮疹であり、ステロイドの外用指導を行う。ステロイド外用は前腕を1にしたとき顔面の吸収が13倍高いので顔面には1ランク弱いステロイドを使用する⁷⁾。

顔面には medium クラスのステロイド、体幹部には strong クラスのステロイドを処方する。皮疹はおおよそ5~6週間く