

第15回日本緩和医療学会学術大会

化学療法を成功させる最大の武器は 副作用対策



支持療法の上手な使い方

高知医療センター 腫瘍内科科長
辻 晃仁氏

分子標的薬をはじめとする新薬の登場で、癌領域に対する効果の高い治療が行えるようになってきた。しかし副作用によって投与を中断あるいは中止せざるを得ないこともあり、化学療法による治療効果を最大限に生かすには、上手に支持療法を行って、副作用をコントロールする必要がある。

「化学療法の中で最も重要なのは治療効果のように思われるかもしれないが、治療効果は副作用対策ができてはじめて得られる。化学療法のスタートは副作用対策だと私は考えている——」。高知医療センター腫瘍内科の辻晃仁氏は、第15回日本緩和医療学会学術大会のランチョンセミナー「これだけは知ってほしい分子標的治療薬の有害事象マネージメント—治療効果を高めるために—」(共催、ファイザー)で講演し、こう語った。

高知医療センター腫瘍内科では支持療法マニュアルや有害事象対策の冊子などを独自に作成し、院内のみならず地域においても統一した治療ができるような工夫を進めている。セミナーでは、副作用対策のポイントやその実際を解説した。

変わってきた化学療法と緩和医療の関係

緩和医療はすべての治療に関わりを持っているが、「今までの緩和医療と化学療法、手術、IVRなどの関係が今は少し変わってきたのではないかと辻氏は言う(図1)。以前は手術や放射線療法が終われば、それで治療は終わりと考えられたが、今は緩和医療を基盤として、IVR治療や内視鏡治療がうまくいけば、化学療法など別の治療を受けるチャンスが得られる。そのために「通常は条件が悪い患者さんが多いので、支持療法を上手に行うことが必要になってくる」と話した。

図1 ■



その例として、化学療法が著効した1人の患者を紹介した。腎癌の75歳男性。ある施設で手術を行った後、インターフェロン治療を3カ月行ったが、副作用のため中止。その後、対側の腎臓に再発し、腎腫瘍核出術をして、インターフェロンを投与した。しかし再々発を認め、今度は部分切除とラジオ波焼灼療法を行った。

数年後、多発リンパ節転移、膵臓への転移、肺への転移などが見つかり、IL-2治療をしたが、増悪が認められたため、ワクチン療法を別の施設で受けた。ワクチン療法中に腸閉塞と胆管閉塞を起こし、胆管ステント挿入後にホスピスに紹介された。ホスピスでは腸閉塞に対して保存的に治療されていた。

患者さんの状態は安定し、腸閉塞も改善、本人が化学療法を希望したため、辻氏の施設に紹介された。スニチニブによる治療を行ったところ、膵臓転移、リンパ節転移は1コース目の治療で縮小を認め、左腎の腫瘍も明らかに縮小した。2つあった肺転移も1つは消失、もう一つも縮小傾向となった。紹介されたときはPS 2～3程度で車椅子の状態だったが、スニチニブ治療を始めて、現在では片道2時間半を自分で車を運転し、通院できるほどだという。

支持療法マニュアルにそった治療マネージメント

癌の治療ガイドラインはこれまで数多く作成されている。しかし支持療法に関しては、今年5月に日本癌治療学会の「制吐剤適正使用ガイドライン」が発行されるまで、ASCOなど海外のガイドラインはあったものの、詳しい記載のある国内ガイドラインはすくなかった。辻氏らは、3年ほど前から海外のガイドラインなどを参考に支持療法のマニュアルを独自に作成し、スタッフや地域の連携医療機関に配って、治療マネージメントの均一化を図ってきた。

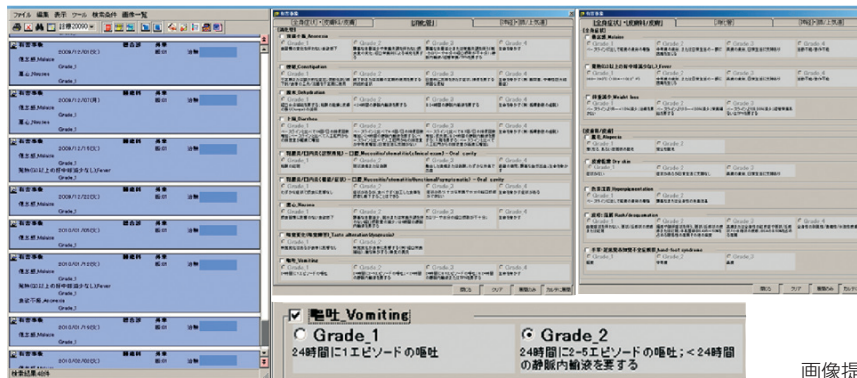
「支持療法がなければ化学療法はできない。どうやって化学療法のためのサポータティブケアをするかということが、これからは非常に大事になってくるのではないか」と辻氏。そのためには、まず

有害事象の記載が必要だ。どのような副作用がどの程度出ているかを、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)に記載する。ところがCTCAE ver. 3は約1500項目、ver. 4でも約1200項目あるため、とても覚えられない。そこで辻氏は、主要な項目についてテンプレートを作成した。

例えば「嘔吐」の項目にチェック印を入れると、グレード2としては「24時間以内に2～5エピソードの嘔吐、24時間以下の静脈内点滴を要する」との記載が現れ、グレード2であることが簡単にわかり、記載することができる(図2)。このテンプレートを使えば、研修医、看護師、薬剤師、CRC(治験コーディネーター)など、誰でも同じ評価が可能だ。

さらにこのテンプレートの良い点は、治験に入っている患者さんの場合、CRCが診察の前に有害事象をチェックするので、医師はそれを見て確認をするだけで済み、しかもダブルチェックをすることで精度の高い観察ができる。また時系列に有害事象のテンプレートのみを抜き出し表示することで、いつどのような有害事象が、どのようなグレードで現れたかを即座に判断することが可能となり、安全な治療のためのガイドとできる。

図2



画像提供：高知医療センター

地域連携においては連携パスを活用している。体温が38度以上のとき、血圧が180mmHg/100mmHg以上の場合、体重が1kg以上減ったとき、など、休薬基準を明確に記載してある。「もちろん主治医の判断で行ってもらっていいのだが、この基準を守っていれば、患者さんを危険な目に遭わすことが少なくなるのでは」と辻氏は考えている。

有害事象対策の手引きで統一した医療を実践

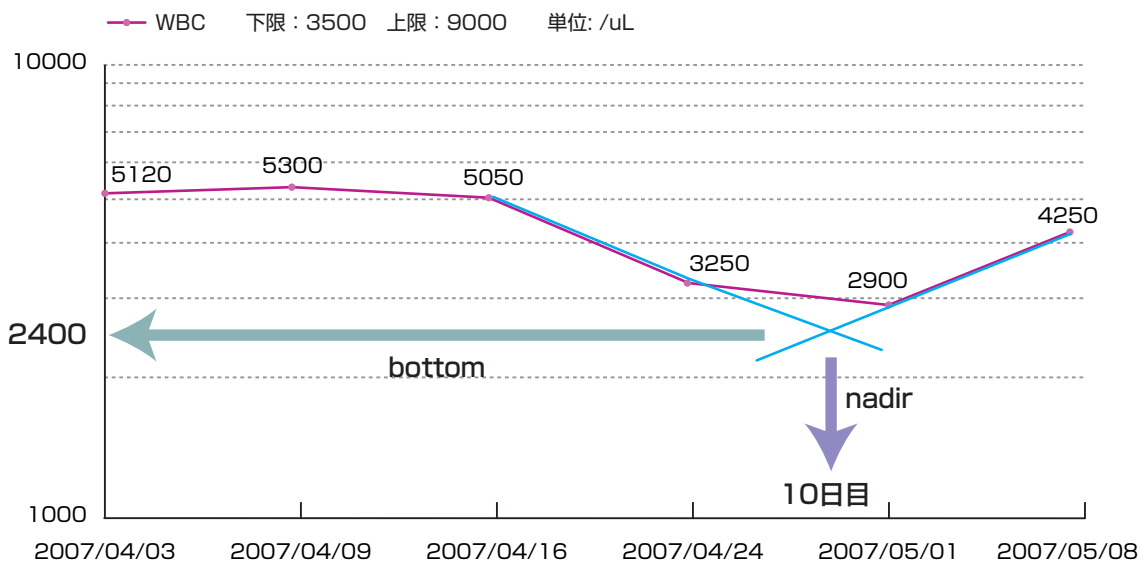
有害事象に対して統一した対策が行われるように、「がん化学療法施行時の検査、有害事象対策の手引き—どこでも同じ支持療法」という冊子も作成した。現在、第3版まで発行されているが、改訂するたびに連携先に配布している。

この手引きには、例えば血液検査に関して、CBC（血球算定）は週に1回、生化学検査は1～2週に1回、腫瘍マーカーは1カ月に1回などが定められており、「検査内容は医師によって決めるのではなくて、癌種とレジメンごとに院内で統一しておく」ことを辻氏は勧めている。

また化学療法によって白血球や好中球が減少することは多いが、「そのこと自体が問題ではなく、減少することによって感染の危険性が増えることが問題である」との認識を持つことが大切で、「血球数が減ったからといって、その日に危ないわけではなく、今後の対応などを考える必要がある」と説明した。

血球数の変化を見る上でも、例えば白血球数が抗癌剤投与によって5000/ μ Lから3000/ μ Lに下がった時などは、昔々、学生時代に習った基本の対数表示に戻って検討を行う（図3）。そうすることで、下がり方が予想できる。「こういうことを心がけることにより、安易な減量や、根拠のない休薬をすることがなくなる」（辻氏）。

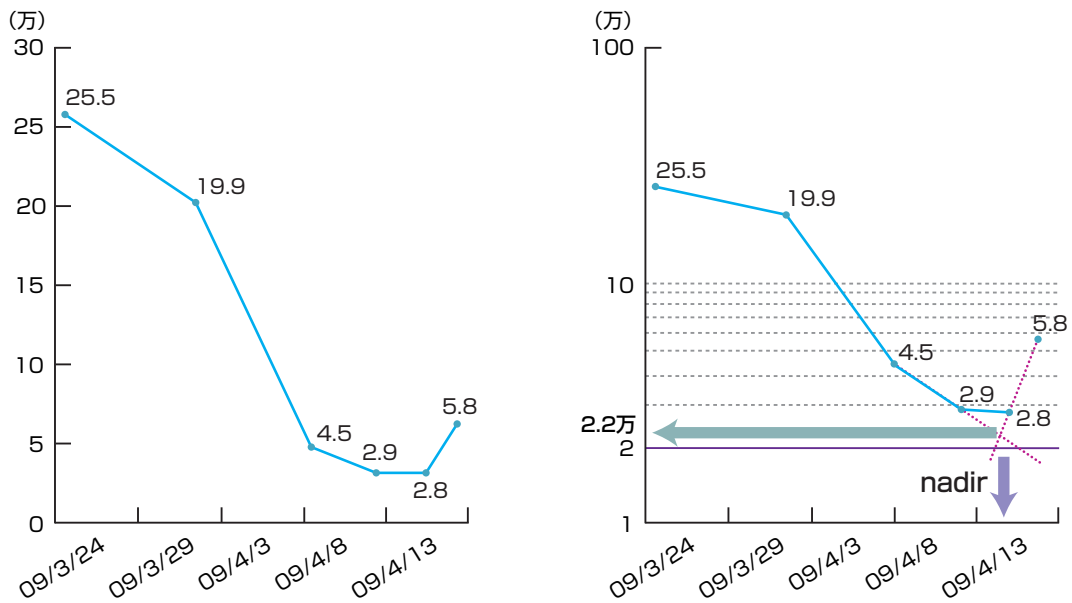
図3 ■ 基本に戻って対数表示で検討



なお、G-CSF製剤の安易な使用には注意を喚起した。ASCOガイドラインなどではG-CSF製剤は「原疾患がコントロール不良」や「肺炎」および「好中球数が100/ μ L未満」などのハイリスク因子を有する発熱性好中球減少の患者には投与を考慮することになっている。しかし安易に、特に経口剤の継続投与中や化学療法の週1回投与の途中などにG-CSF製剤を使うと、次の抗癌剤投与のときに、投与前の血球値がさらに下がる傾向が出てくることも多い。つまり「骨髄の造血細胞の疲弊・枯渇を招き、借金を繰り返しているような状況になり、いつかは破綻することになりかねない。G-CSF製剤の乱用は重篤な骨髄抑制を来すため、適応を慎重に検討すべきである」と述べた。

血小板減少についても、白血球減少などと同様に、急激な血小板減少があったとしても、すぐに血小板輸血をするのではなく、対数表示をしてその減少度を予想すれば、2～3日後に検査をしてから判断すると言った余裕があることがわかる場合もある(図4)。来院回数も増やさず、血小板輸血を減らすことが可能である。

図4 ■ 血小板減少



悪心・嘔吐に対する三種の神器

「悪心や嘔吐に対する制吐剤の“三種の神器”は、デキサメタゾンと5-HT₃受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗剤である」(辻氏)。今年に入って日本でもNK1受容体拮抗剤が使えるようになったため、高知医療センターでは米国臨床腫瘍学会(ASCO)の2006年の制吐療法ガイドラインを改変して院内マニュアルを作成し、制吐対策を行っている(図5)。現在、日本癌治療学会による制吐薬適正使用ガイドラインにあわせ、改訂中である。

図5 ■ ASCO制吐療法ガイドライン高知医療センター版2010

前投薬 急性嘔吐		
● 高度嘔吐リスク (+AC療法)	● 中等度嘔吐リスク (AC療法以外)	● 低度嘔吐リスク
NK1受容体拮抗剤 + デキサメタゾン + 5HT3受容体拮抗剤	デキサメタゾン + 5HT3受容体拮抗剤	デキサメタゾン

具体的には、急性の嘔吐に対して、高リスクにはデキサメタゾンと5-HT₃受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗剤、中等度リスクはデキサメタゾンと5-HT₃受容体拮抗剤、低度リスクはデキサメタゾンとしている。遅延性の嘔吐はNK1受容体拮抗剤が中心になっている(図6)。

図6 ■ ASCO制吐療法ガイドライン高知医療センター版2010

前投薬 遅延性嘔吐		
● 高度嘔吐リスク	● AC療法	● 中等度嘔吐リスク
NK1受容体拮抗剤 + デキサメタゾン	NK1受容体拮抗剤	デキサメタゾンまたは5-HT ₃ 受容体拮抗剤

それでも吐いた場合は、最適な制吐療法ができていたかどうか、つまり薬が適切な時間にきちんとした量を飲めていたかどうか、投与できていたかを確認することを勧めた。

神経毒性のチェックは化粧や服装を観察

このほか、「がん化学療法施行時の検査、有害事象対策の手引き—どこでも同じ支持療法」には、口内炎や下痢、皮膚症状などへの対策も記載されている。また神経毒性は患者さんにとって非常に大きな問題のある副作用であり、ひどくなる前に休薬が必要である。ところが「医師の前では患者さんは『大丈夫です』と言うことが多く、なかなか分かりにくい」と辻氏。

こういったことに対するポイントは、看護師の間診だという。看護師が患者さんの化粧を見て、口紅がはみ出ている、眉の形が左右違う、普段綺麗にお化粧をしてきていた患者さんが、急に化粧をしてこなくなった、あるいはいつもはきれいなブラウスを着ていたのに急にボタンのないTシャツやセーターになったなどは、神経毒性の表れである可能性が高いという。

患者さんへの言い返しには十分な配慮を

血液毒性のために休薬する場合は特に、患者さんへの説明の仕方は重要である。「検査の結果が悪いので、今日の治療はできません」と言うと、患者さんはショックを受けてしまう。また「1週間様子を見てください」と言っても、患者さんは1週間で鬱々としながら、来週はできるだろうかと不安に思ってしまう。

そこで、「検査結果を見ると、薬の作用がまだ続いていて、まだ治療効果や副作用が残っていると考えられます。もう少し治療開始を遅らせて、少しお休みしてもらって大丈夫ですよ。そのほうが多分いい成績が得られます」と言えば、患者さんは納得して帰っていくことが多いと辻氏は話した。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

また皮膚障害を説明する際にも、「この薬は皮膚障害がきついで我慢してください」ではなく、「皮膚障害作用のある薬でしたが、癌に対する効果がよかったので続けています。皮膚科の先生にも助けてもらいながら、何とか治療を続けられるように一緒に頑張ってみませんか。これ以上ひどくなれば休んだり、やめたりすることも必要ですが」といった話をする。そうすると、「効いているのか、ラッキーだ」と治療を続けてくれる人が多いという。

言い回しの違いで、患者さんの気持ちは大きく異なる。説明の際は、「～はできない」「だめ」という表現は避け、「～はできる」「大丈夫」といった言い方をしている」と話した。

日常診療における分子標的薬剤への対応

分子標的薬剤の副作用も基本的には従来の抗癌剤と同じだが、強く出る場合もあり、中には分子標的薬独特の有害事象もある。例えばスニチニブでは手足症候群や骨髄抑制、高血圧、心不全、甲状腺機能異常、皮膚の黄染などが報告されている。

特に最初の数日は、アレルギー、吐き気、下痢、皮疹などに注意し、1～2週間目は骨髄抑制と手足症候群、その後は高血圧、心不全、甲状腺機能低下への注意が必要だ。「こういった時期に合わせて副作用をチェックすれば、全期間入院しなくても、外来で十分に治療ができる」と辻氏。

抗VEGF薬に特徴的である高血圧に関しては、かつてはCa拮抗剤が使用されていたが、現在は作用機序と効果の面で、ARBが勧められている。実はこの状況は妊娠中毒の際の高血圧などと類似しているという。妊娠中毒はVEGFが不足した状態と考えられるため、「ベバシズマブやスニチニブの投与では、高血圧、蛋白尿、浮腫などのコントロールを妊娠中毒の管理と同じような注意をして化学療法をおこなえばいいのではないか」と辻氏は提案した。

最後に、分子標的薬剤を使う際の注意点を、血液毒性と非血液毒性に分けてまとめた。血液毒性で注意すべきところは、血球数や血小板数を定期的に対数表示で確認すること(図7)。

図7 ■ 血液毒性

● 貧血

Hb<8.0g/dLで輸血を考慮
外来治療、高齢者はさらに早めに対応 (<9.0g/dL)

● 血小板減少

定期検査を対数表示で確認
ガイドラインに従いG-CSF投与は慎重に
かえって骨髄抑制を増強させることが多い

● 白血球・好中球減少：定期検査を対数表示で確認

好中球が減りやすいこともある
一分類も確認を

● 経口抗生剤の積極的な使用を



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

非血液毒性については、VEGFに対する薬剤では高血圧、セツキシマブやリツキシマブではinfusion reaction、また多くの分子標的薬剤で間質性肺疾患なども認められるため、咳が増えたらレントゲンやCTを撮るなど、何か変化に気づいた際は、早めに検査などをおこない、確認することが肝要だ(図8)。

図8 ■ 非血液毒性 (皮膚以外)

- 高血圧
- Infusion Reaction
- 間質性肺炎 (咳、息切れに注意)
- 腸管穿孔 (腹痛時慎重な対処を)
- 血栓症

皮膚障害については、基本的には痛みが出てきたら機能障害が生じていると考えて、この時点で休薬して回復を待つ。ざ瘡様皮疹がひどくなる薬剤もあり、こういった薬剤使用の際には、基本として日焼け止めと保湿に注意をする。増悪時は必要に応じてステロイドを使い、それでも対応ができない場合は、皮膚科に紹介する必要があるとした(図9)。

図9 ■ 非血液毒性 (皮膚障害)

- 手足症候群：痛くなったら休みましょう
- 出現前より軟膏、ワセリンなどの処方・使用を
- 日焼け止め・保湿が基本
- スーテントの黄染
- 予防が最大の治療
- 出現後はステロイド軟膏などの積極的な使用を
- セツキシマブ、パニツムマブは非細菌性ざ瘡様皮疹

分子標的治療を成功させるには、十分な投与量と投与期間、そして適切な副作用対策が重要だといわれている。辻氏は「成功させるこの3つの鍵の中でも、最大の武器は副作用対策。これを上手に行うことで、より良い治療を提供できるのではないかと考えている」と話し、講演を終えた。