

抗がん剤の副作用対策

◆医療事故防止や良質の医療を提供するために、医療従事者間に情報を共有した方がよいとの判断で作成しました。この資料はあくまでも参考であって、患者個々の状態に合わせて適切な処置をして頂くようお願い申し上げます。

神戸医療センター がん化学療法委員会

平成 16 年 2 月 27 日 作成

平成 18 年 6 月 20 日 一部改訂

平成 23 年 8 月 16 日 一部改訂 (FN ガイドライン、赤血球減少など)

目次

1. 白血球および好中球減少時における感染予防.....	3
2. 好中球減少時のがん患者に対する抗菌薬の使用に関する.....	4
3. 赤血球および血小板減少.....	10
4. 悪心・嘔吐.....	11
5. 口内炎.....	13
6. 下痢.....	14
7. 腎および膀胱障害.....	15
8. 抗がん剤の投与量調節の目安.....	16
8-1. 腎機能低下患者における投与量調節の目安 ¹⁸⁾	16
9-2. 肝機能低下患者における投与量調節の目安 ¹⁸⁾	17
表3. 血管外漏出時の組織障害性に基づく分類 ^{20, 21)}	18
※表4. 脱毛を起こしやすい抗がん剤.....	18
※表5. 抗がん剤未治療例における投与量の上限（心毒性, 肺毒性）.....	18
9. 参考文献.....	19

1. 白血球および好中球減少時における感染予防

骨髄細胞は活発に分裂しており、抗がん剤によって強く障害を受ける。一般に、好中球数(正常値は $2,250 \sim 4,675 / \text{mm}^3$)が **$1,000 / \text{mm}^3$ 未満に低下したら感染に注意する**必要がある。

白血球

- 顆粒球(60~70%): 好中球, 好酸球, 好塩基球に分類される
- 単球(5%)
- リンパ球(20~30%)

※白血球数の正常値: $5,000 \sim 8,500 / \text{mm}^3$

好中球減少の程度や、好中球数が最低となるまでの日数および回復に要する日数は、抗がん剤によって様々であり²⁾、投与方法や投与量あるいは患者の状態によって異なる。患者に感染しやすい状態であることを伝え、感染を予防するための具体的な方法を説明する。

予防法

① 生野菜や生魚等を食べない(好中球減少時)

好中球減少時の感染経路として最も多いのは口腔および消化管からの感染である。

②うがい

口腔からの感染を予防するために、ポピラールガargルを水で約 30 倍に用時希釈して含嗽する。

② G-CSF 製剤の投与

好中球数が一定の基準より下がれば、G-CSF 製剤の投与が行われる。投与の基準は疾患によって異なるため、詳細は各 G-CSF 製剤の添付文書³⁻⁴⁾を参照。好中球数が $5,000 / \text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

・出血傾向が無ければ皮下投与を行う

G-CSF 製剤では有効血中濃度を長い時間保った方がより高い臨床効果が期待できる(図 2)。原則として皮下投与を行うが、出血傾向等によって皮下投与が困難な場合には静脈内投与を行う。同じ投与量であれば皮下投与の方が静脈内投与に比べ、治療効果は約 2 倍とされている。

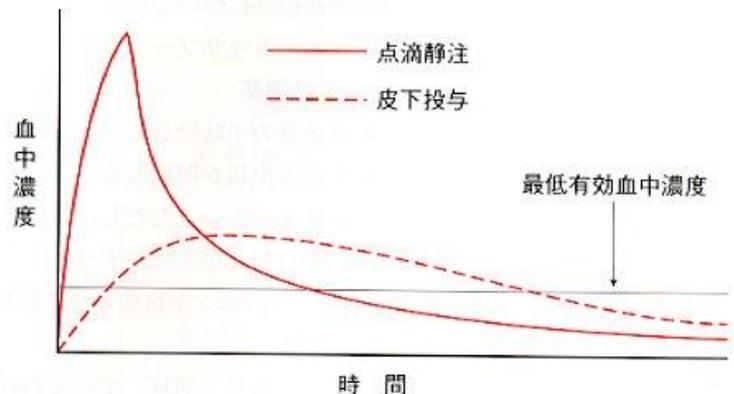


図 2 投与方法による G-CSF 血中濃度の違い

・がん化学療法では G-CSF 製剤の前投与はしない

好中球数が十分に回復していない場合に、G-CSF 製剤を前投与して、抗がん剤を投与してはいけない。G-CSF 製剤の投与によって骨髄細胞が急速に分裂するため、かえって重篤な骨髄抑制を招く危険性がある。各 G-CSF 製剤の添付文書³⁻⁴⁾には「**抗がん薬の投与前 24 時間及び投与終了後 24 時間以内の使用は避けること**」と記載されている。

③ 菌薬および抗真菌薬の予防投与

2004 年に発表された「日本での好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するガイドライン」⁵⁾では、好中球減少時の抗菌薬および抗真菌薬の予防投与について以下のように述べられている。

・トリメブリン・スルファメキサゾール(バクタ顆粒)

好中球減少時において、常に予防投与することはコンセンサスが得られていないが、カリニ肺炎をはじめとする感染症の発症率は低下し、有用である。

・ニューキノロン系抗菌薬および抗真菌薬

これらをルーチンに予防投与することは推奨されない。ただし、とくに細菌あるいは真菌による感染のリスクが高い場合においては、バクタ顆粒に加えて短期間投与することは有用である。

2. 好中球減少時のがん患者に対する抗菌薬の使用に関する

ガイドライン(2011年度版)⁶⁾

ここで紹介する文献中の薬剤については、国内における承認外の内容が含まれています。ご使用の際には、各製品添付文書をご確認ください。

- がん患者の好中球減少時の発熱に対しては、抗菌薬による **empirical therapy** を迅速に行う必要があり、合併症発症のリスクとバンコマイシン投与の必要性によって初期治療を選択する。
- 初期治療における単独療法薬としては、抗菌力が強く抗菌スペクトルが広い**メロペン**などのカルバペネムまたはセフェピム、**ピペラシリン/タゾバクタム(ゾシン[®])**を使用する。高リスクかつ合併症を有する患者では、上記単独療法薬に加えて、必要に応じバンコマイシンやアミノグリコシドを併用する。
- 治療3日後に起炎菌、好中球数、臨床症状などより抗菌薬療法の再評価を行い、使用抗菌薬および治療期間の検討を行う。
- 抗ウイルス薬、抗真菌薬、コロニー刺激因子などの慣用的な使用は行わない。抗菌薬の予防投与は、耐性菌発現の概念から最小限の使用を原則とする。

はじめに

本ガイドラインは、米国感染症学会(the Infectious Diseases Society of America; IDSA)によって1990年に策定され1997年に改定された「好中球減少時の不明熱に対する抗菌剤の使用に関するガイドライン」の最新版で、がん患者および骨髄抑制性疾患患者の好中球減少時の発熱を治療するための指針として策定されたものである。但し、一般的な指針であるため、治療に用いる抗菌薬を選択する際には、患者の個体差や感染症の種類、治療状況、起炎菌の薬剤感受性動向、好中球減少の原因および期間などについて考慮する必要がある。指針は可能な限り科学的な論文や学会発表に基づいて作成されているが、科学的データが不十分な場合には、IDSAの専門家グループによるコンセンサス案が示されている。ここでは、特に、好中球減少時の初期治療における使用抗菌薬に関し、その選択基準と推奨薬、再評価、投与期間などについて概説する。

好中球減少時の発熱時における感染症の起炎菌

好中球減少時に発熱している患者の半数以上は感染症またはその疑いと診断され、好中球数 $100/\text{mm}^3$ 未満の患者では1/5以上が菌血症と診断される。**表1**に、好中球減少時の発熱時に分離される起炎菌を示す。分離菌の60~70%はグラム陽性菌で、この中にはMRSAやバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などが含まれ、数日の治療の遅れによって、重篤な合併症が発症したり、死亡に至ることもある。施設によってはグラム陰性菌の割合が増加しており、緑膿菌、大腸菌、*Klebsiella*属などが高頻度に分離される。真菌は、広域スペクトルの抗菌薬を長期使用した場合に2次感染の起炎菌として分離されることが多いが、初期感染の起炎菌としても同定される。主な感染部位は、栄養経管や血管カテーテルの関連部位であるが、がん化学療法によって粘膜や皮膚の損傷が起こっている場合には、その部位での日和見感染が起こり易くなる。

表 1. 好中球減少時の発熱時における感染症の起炎菌

1. グラム陽性球菌・桿菌
<i>Staphylococcus</i> 属 ^a
コアグラーゼ陽性 (<i>S.aureus</i>), コアグラーゼ陰性 (<i>S.epidermidis</i> など)
<i>Streptococcus</i> 属 ^a
<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>Viridans</i> グループ
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i> ^a , <i>Corynebacterium</i> 属 ^a , <i>Bacillus</i> 属,
<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Stomatococcus mucilaginosus</i> , <i>Lactobacillus rhammesus</i> ,
<i>Leuconostoc</i> 属
2. グラム陰性球菌・桿菌
<i>Escherichia coli</i> ^a , <i>Klebsiella</i> 属 ^a , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a , <i>Enterobacter</i> 属, <i>Proteus</i> 属,
<i>Salmonella</i> 属, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Acinetobacter</i> 属, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ,
<i>Citrobacter</i> 属, <i>Flavobacterium</i> 属, <i>Chromobacterium</i> 属, <i>Pseudomonas</i> 属 (<i>P.aeruginosa</i> 以
外), <i>Legionella</i> 属, <i>Neisseria</i> 属, <i>Moraxella</i> 属, <i>Eikenella</i> 属, <i>Kingella</i> 属, <i>Gardnerella</i> 属,
<i>Shigella</i> 属, <i>Erwinia</i> 属, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Hafnia</i> 属, <i>Flavimonas oryzihibitan</i> ,
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Edwardsiella</i> 属, <i>Providencia</i> 属, <i>Morganella</i> 属,
<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Capnocytophaga</i> 属, <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> ,
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> ,
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Leptotrichia buccalis</i> , <i>Methylobacterium</i> 属
3. 嫌気性球菌・桿菌
<i>Bacteroides</i> 属, <i>Clostridium</i> 属, <i>Fusobacterium</i> 属, <i>Propionibacterium</i> 属, <i>Peptococcus</i> 属,
<i>Veillonella</i> 属, <i>Peptostreptococcus</i> 属

^a 分離頻度の高い起炎菌

初期診断

初期診断は、綿密な身体所見の評価、血液生化学検査ならびに血液培養(末梢静脈およびカテーテルから採取)により行う。血液培養は最低2セット採取する。好中球減少時には感染の進行が速く、また初診時に初期感染を鑑別することは困難であるため、好中球減少時に発熱が認められた場合は、抗菌薬による **empirical therapy** を迅速に行わなければならない。発熱がみられない場合でも、感染が疑われるような兆候があれば、発熱時と同様の empirical therapy を開始する必要がある。抗菌薬の選択にあたっては、合併症の発症や予後に対するリスク、またバンコマイシン投与の必要性について患者ごとに評価を行う。好中球減少患者の低リスクを予測する因子を表 2 に、また低リスク患者を選定するための基準を表 3 に示す。低リスク患者は、各因子のスコアを合計して 21 以上である場合とする。また、バンコマイシンの適応基準は表 4 に示す通りで、基準を満たす場合は初期治療から併用投与を行う。

表 2. 好中球減少患者において重症感染症に関して低リスクとされる因子

<ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球が 100/mm³ 以上 ・ 単球数が 100/mm³ 以上 ・ 胸部 X 線所見が正常 ・ 肝機能および腎機能がほぼ正常 ・ 好中球減少の期間が 7 日未満 ・ 好中球減少が 10 日以内に回復する見込み ・ 中心静脈カテーテル部位に感染を認めない ・ 骨髄の早期回復の見込み ・ 悪性腫瘍が寛解状態 ・ 最高体温が 39°C 未満 ・ 神経学的または意識状態の変化なし ・ 視診において異常なし ・ 腹痛を訴えない ・ 合併症（ショック、低酸素症、肺炎などの深部臓器感染、嘔吐または下痢など）なし
--

表 3. 好中球減少時の発熱時におけるリスク判定基準

因子	スコア
重症度 ^a	
症状なし	5
軽度	5
中等度	3
重症度	3
重症度なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形癌である、または、真菌感染なし	4
脱水症状なし	3
外来患者	3
60 歳未満 ^b	2

理論的には、26 が最高スコアである。スコアが 21 以上であれば、合併症および死亡率に関して低リスクである可能性は高い。本表は、Klastersky らの報告 (J Clin Oncol 2000;28:3038-51) による。

^a 1項目を選択

^b 16 歳以下には適用しない。小児では、初回測定時の単球数が 100/mm³ 以上、合併症なし、胸部 X 線所見が正常であれば、重症細菌感染症に関して低リスクであるとする。

表 4. バンコマイシンの適応基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 血管カテーテル関連の重症感染症が疑われる。 2. ペニシリン/セファロスポリン耐性肺炎球菌または MRSA のコロナイゼーションが認められる。 3. 血液培養の結果、グラム陽性菌が陽性。 4. 低血圧あるいは心血管障害が認められる。
--

抗菌薬による初期治療

図 1 に、好中球減少時の発熱患者に対する初期治療のアルゴリズムを示す。表 2・3 に示した基準に従って患者のリスク評価を行い、高リスクであれば注射薬による治療を行い、低リスクであれば注射薬または経口薬による治療を行う。

高リスク患者で、バンコマイシンの適応基準を満たさない場合、合併症のない患者に対しては、(I)メロペンなどのカルバペネムまたはセフェピムもしくはゾシンによる単独療法を行う。合併症を有する患者あるいは耐性菌が懸念される場合には、(II)アミノグリコシド(ルイネシン注、トブラシン注またはアミカマイシン注)に、メロペンなどのカルバペネムあるいは抗緑膿菌活性を有するペニシリン、セフェピムを用いた 2 剤併用療法を行う。バンコマイシンの適応基準を満たす場合は、バンコマイシンに加え、(III)メロペンなどのカルバペネムまたはセフェピムによる 2 剤併用療法を行い、必要に応じてアミノグリコシドを加えた 3 剤併用療法を行う。低リスク患者の場合、成人では経口薬による治療が可能であるが、小児には経口薬のみによる初期治療は推奨しない。

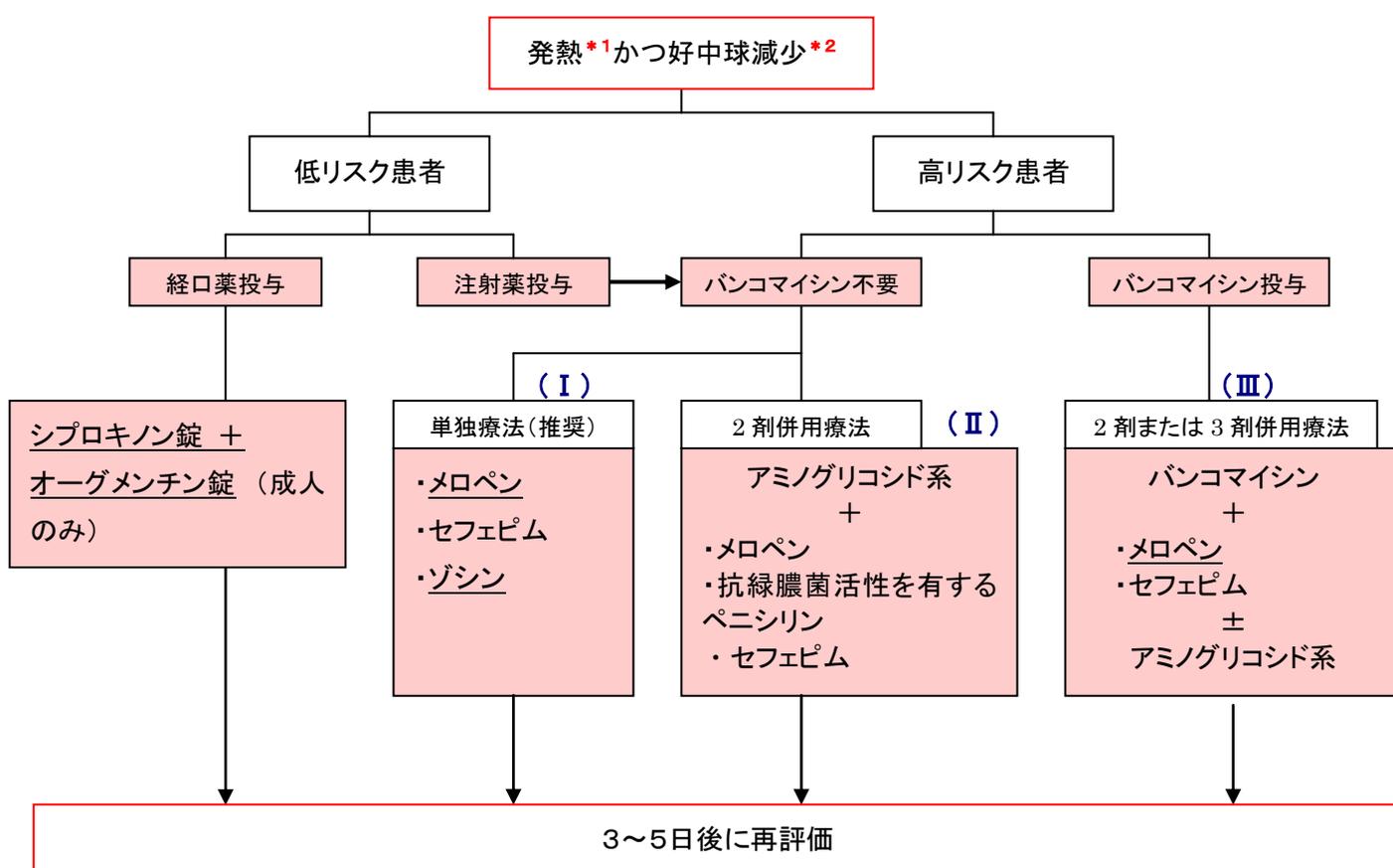


図 1. 好中球減少時の発熱患者に対する初期治療についてのアルゴリズム

*1発熱: 単回測定時の口腔内体温が **38.3°C以上**、または **38.0°C以上の熱が1時間以上続く状態**。

*2好中球減少: 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満、または $1,000/\text{mm}^3$ 未満であっても $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予測される場合。(好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に減少すると感染が懸念され、 $100/\text{mm}^3$ 以下に減少すると、リスクはより高くなり重篤な状態となる。)

初期治療後一週間における抗菌薬療法の再評価

図2に、治療開始から3-5日で解熱した患者に対する治療指針を示す。起炎菌が同定された場合は最適な抗菌薬に変更し、培養結果が陰性かつ臨床症状が回復するまで7日以上継続投与する。起炎菌が同定されない場合は、低リスクで注射薬投与患者では、臨床症状が良好であれば経口薬に変更可能(成人のみ)である。しかし、高リスク患者では初期治療と同じ注射薬を継続投与する。

図3に、発熱が4日以上持続する患者に対する治療指針を示す。治療4日後に抗菌薬療法の再評価を行う。治療5日後も発熱が持続している場合は、次の3つの場合を考慮する。(I)患者の状態が安定していれば、初期治療と同じ抗菌薬の投与を続ける。培養結果が陰性であれば、バンコマイシンの投与を中止する。(II)病態が進行性である場合または薬剤の副作用が認められる場合は抗菌薬を変更する。(III)患者の好中球減少がさらに4-7日以上続くことが予測される場合には抗真菌薬を追加する。

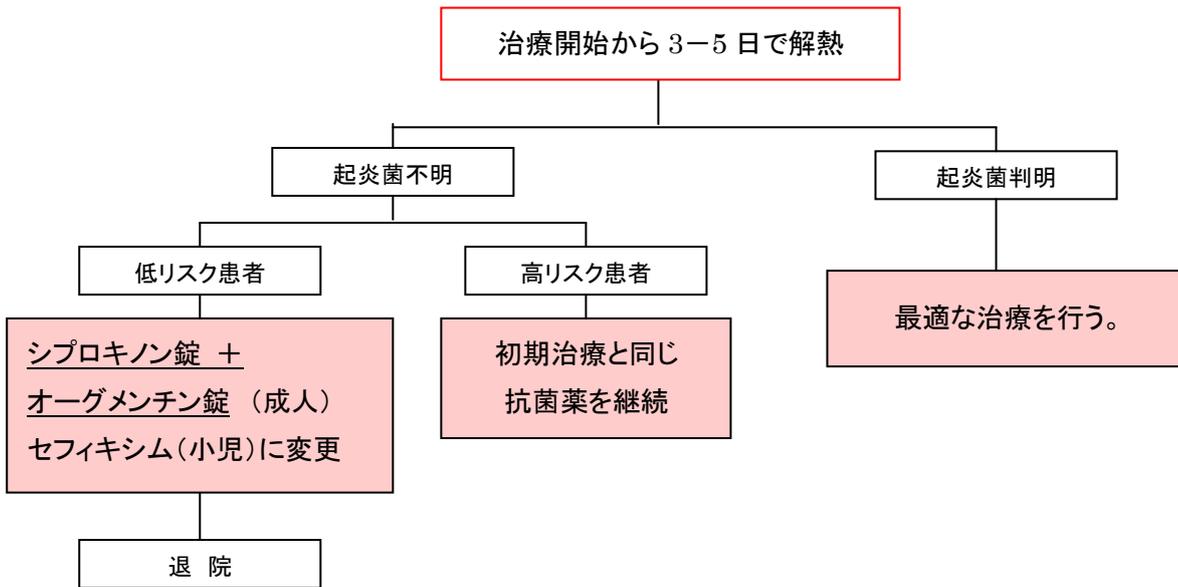


図2. 治療開始から3-5日で解熱した患者に対する治療指針

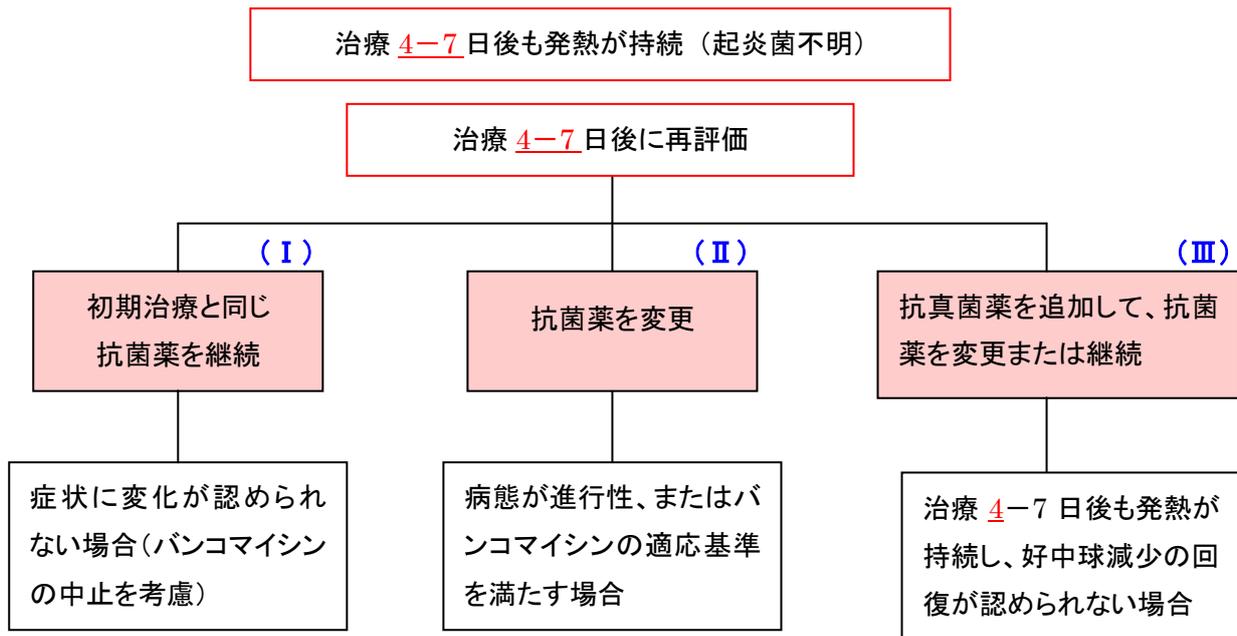


図3. 治療4-7日後も発熱が持続し、起炎菌不明の患者に対する治療指針

抗菌薬療法の治療期間

図 4 に、抗菌薬の投与期間を評価するための指針を示す。抗菌薬の投与中止を成功裏に行うには、好中球数による評価が最も重要である。

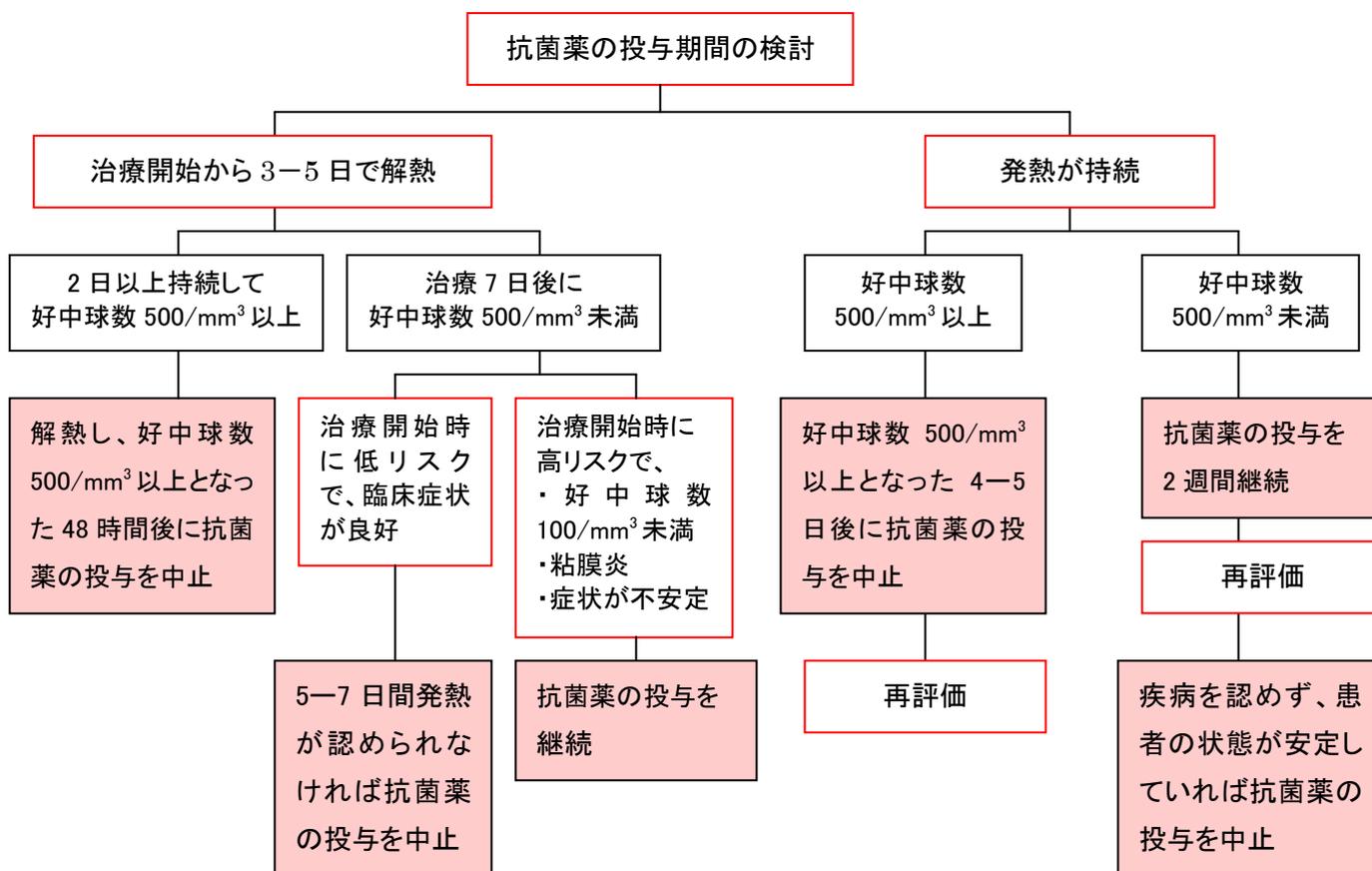


図 4. 抗菌薬の投与期間を評価するための指針

抗ウイルス薬、コロニー刺激因子などの使用

抗ウイルス薬は、身体所見や血液生化学検査によりウイルス感染が明らかな場合にのみ使用する。コロニー刺激因子は、症状の悪化が予測される場合に投与を考慮する。抗ウイルス薬、抗真菌薬、コロニー刺激因子などの慣用的な投与、あるいは好中球の慣用的な輸血は行わない。

抗菌薬の予防投与

カリニ肺炎のリスクを有する患者には、バクタ(ST 合剤)の予防投与を行う。尚、耐性菌の出現が懸念されるため、好中球減少時でも発熱がみられない患者には抗菌薬の慣用的な投与は行わない。フルコナゾール、イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬も慣用的な使用は推奨されていないが、*Candida albicans*による全身感染の頻度が高く、他の *Candida* 属や *Aspergillus* 属の真菌による全身感染の頻度が低い場合には、これらの予防投与を選択することは可能である。しかし、抗菌薬の予防投与は、抗菌薬の頻用による耐性菌の発現が懸念されることや予防投与による死亡率減少のデータが示されていないことなどから、可能な限り、患者を限定し、最短期間で行うことを原則とする。

3. 赤血球および血小板減少

赤血球あるいは血小板の輸血を行う基準はあくまでも目安であって、すべての患者に当てはまるものではない。赤血球および血小板輸血の適応については、症状とともに検査値を考慮し、患者ごとに対応することが必要である。

赤血球減少 ……ヘモグロビン(Hb)値の正常値は男性で 14.0~18.0g/dL, 女性で 12.0~16.0g/dL

① 赤血球輸血の適応

赤血球輸血の内科的な適応は、Hb 値 7g/dL が目安となる⁷⁾。ただし、7g/dL 未満であっても輸血を必要としない場合もあり、患者毎の QOL を考慮すべきである。

② 必要な赤血球濃厚液の量

赤血球輸血には、照射赤血球濃厚液-LR が用いられる。全血由来(1 単位)の約 140mL と、400mL 全血由来(2 単位)の約 280mL の 2 種類がある。2 単位中には、約 58g の Hb を含有する。赤血球輸血によって改善される Hb 値は式 1 によって算出される。なお、循環血液量は 70mL/kg (=0.7dL/kg) を用いる。

$$\text{予測上昇 Hb 値 (g/dL)} = \text{投与 Hb 量 (g)} / \text{循環血液量 (dL)} \cdots \cdots \text{式 1}$$

血小板減少 ……血小板数の正常値は 14 万~34 万/ μ L

① 血小板輸血の適応

血小板数 2 万/ μ L が血小板輸血を行う目安となる⁷⁾。ただし、重篤な活動性出血(とくに網膜・中枢神経系、肺、消化管などの出血)を認める場合には、血小板数 5 万/ μ L 以下を適応対象とする。

② 要な血小板製剤の量

200mL の全血から約 20mL の血小板製剤が調製され、この中に通常 0.2×10^{11} 個(20 億)以上の血小板を含む。これを 1 単位製剤と呼ぶ。その他、2 単位(約 40mL)、5 単位(約 100mL)、10 単位(約 200mL)、15 単位(約 250mL)および 20 単位(約 250mL)の各製剤がある。血小板輸血後の予測血小板増加数は式 2 によって算出される。なお、循環血液量は 70mL/kg を用いる。

$$\text{予測血小板増加数 (/}\mu\text{L)} = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量 (mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3} \cdots \cdots \text{式 2}$$

③ 血小板輸血時の注意点

血小板不応状態においては、HLA 適合血小板製剤を輸血すると血小板数が増加することが多い。

血小板凝集を抑制する薬剤の投与は注意が必要

アスピリンは非可逆的に、NSAIDs は可逆的に血小板凝集を抑制するため、血小板減少時には注意が必要である。一般的に、アセトアミノフェンや塩基性製剤などは血小板阻害作用が少ないとされている⁸⁾。

④ 血小板減少時の G-CSF 製剤の投与方法

血小板数が減少した状態で G-CSF 製剤を皮下注射すると、注射部位に血液が貯留し吸収率が低下することがある。このため、出血傾向がある場合は、G-CSF 製剤は静脈内に投与する。

4. 悪心・嘔吐

抗がん剤の種類によって、悪心・嘔吐の頻度が高いものから、それほど高くないものまでさまざまである。悪心・嘔吐の発現頻度が30%以上とされる抗がん剤として、アドリアシン(≥20mg/m²)、イホマイド、パラプラチン、シスプラチン、エンドキサン、キロサイド(≥1g/m²)、ダカルバジン、メソトレキセート(≥250mg/m²)などが挙げられる。これらが処方されている場合には、制吐剤による十分な予防が重要である。

抗がん剤による悪心・嘔吐のメカニズム⁹⁾

抗がん剤によって腸クロム親和性細胞から5-HTが大量に分泌され、これが神経終末にある5-HT₃受容体を刺激し、化学受容器引金帯(CTZ)および孤束核を介して延髄の外側網様体に存在する嘔吐中枢に刺激が伝達される。また、CTZが存在する延髄第4脳室の最後野では血液-脳関門が未発達であるため、循環血液中に放出された5-HTやその他の嘔吐物質がCTZに直接作用することも悪心・嘔吐の原因になっている。それ以外にも、大脳皮質を介した精神的因子による経路も存在する。とくに、過去に抗がん剤で不快な経験をした場合や、同室の患者が激しい悪心・嘔吐を発現した場合に問題となることが多い。

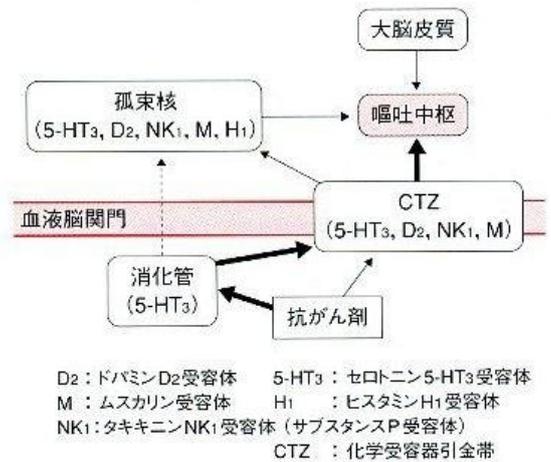


図5 悪心・嘔吐の発現機序

発現時期による悪心・嘔吐の分類

① 予測性悪心・嘔吐 (anticipatory emesis)

精神的な要因が大きく、抗がん剤の投与前から発現する。薬物療法としては、ワイパックス錠等の抗不安薬が有効であるが、急性および遅発性悪心・嘔吐をコントロールすることが重要である。

② 急性悪心・嘔吐 (acute emesis)

一般的に抗がん剤投与1~2時間後に発現し、24時間以内に消失する。5-HT₃受容体拮抗薬、デカドロンとイメンドカプセルを併用することで高い効果が期待できる。

③ 遅発性悪心・嘔吐 (delayed emesis)

抗がん剤の投与24時間後以降に発現し、数日間持続する。とくにシスプラチンおよびエンドキサンは発現率が高い。デカドロンとイメンドカプセルは有効だが、5-HT₃受容体拮抗薬には急性悪心・嘔吐に対するほどの効果は期待できない。

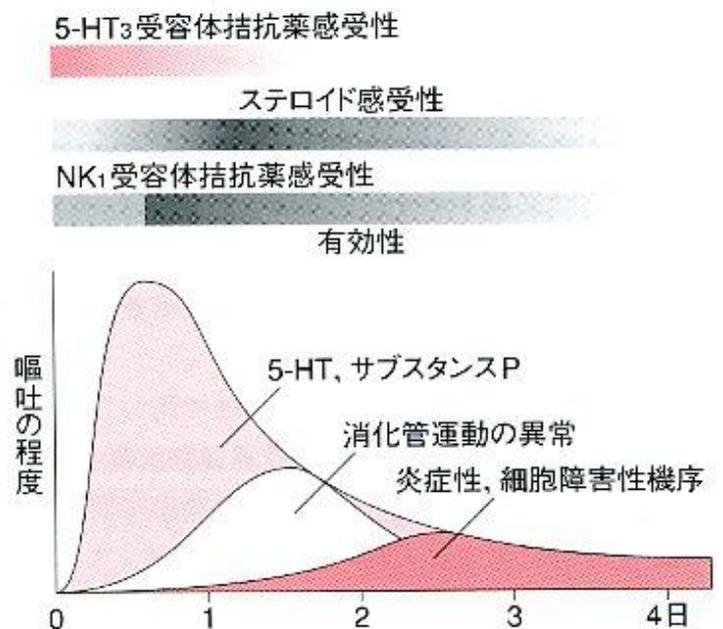


図6 急性および遅発性悪心・嘔吐の機構 (概念図)¹⁰⁾

表1. 抗がん剤の催吐作用の程度に基づく分類¹¹⁾

High (頻度 > 30%)	Intermediate (頻度 10~30%)	Low (頻度 < 10%)
代謝拮抗薬 メソトレキセート ≥ 250mg/m ² キロサイド ≥ 1g/m ²	代謝拮抗薬 メソトレキセート 50~250mg/m ² キロサイド 100~1000mg/m ² ジェムザール	代謝拮抗薬 メソトレキセート < 50mg/m ² キロサイド < 100mg/m ² 5-FU フルダラ
抗腫瘍性抗生物質 アドリアシン ≥ 20mg/m ² ファルモルピシン ダウノマイシン	抗腫瘍性抗生物質 アドリアシン < 20mg/m ² マイトマイシン	アルカロイド系 ナベルビン オンコビン エクザール
アルキル化薬 イホマイド エンドキサン ダカルバジン	トポイソメラーゼ阻害薬 カンプト ベプシド	抗腫瘍性抗生物質 ブレオ
白金錯体化合物 シスプラチン パラプラチン エルプラット	アルカロイド系 タキソテール タキソール	アルキル化薬 アルケラン
	その他 ノバントロン	その他 インターフェロン

推奨されている制吐療法

表2 抗がん薬による悪心・嘔吐に対する治療ガイドライン(要約)¹²⁾

	急性悪心・嘔吐 (抗がん薬の投与 30 分前に投与)	遅発性悪心・嘔吐
High (頻度 > 30%)	5-HT ₃ 受容体拮抗薬 + デカドロン 9.9mg + イメンド 125mg	デカドロン 8mg ^a + イメンドカプセル 80mg ^b
Intermediate (頻度 10~30%)	デカドロン 6.6mg	一般的には不要
Low (頻度 < 10%)	一般的には不要	一般的には不要

a: 2~4 日間内服 b: 2 日間内服

※悪心・嘔吐をコントロールできない場合の対処

ガイドラインに示された制吐薬でコントロールできない場合、メクロプラミド(エリーテン錠、ペラプラン注)を追加する。それでもコントロールできない場合には、第二選択としてノバミン錠・注を考慮する。ただし、内分泌機能異常および錐体外路症状に注意が必要である。なお、コントロールが困難であった場合には、次回の化学療法時に予測性悪心・嘔吐が発現しやすい。このため、次回の化学療法を開始する際にはワイパックス錠等の抗不安薬の予防投与を検討する。

5. 口内炎

通常、口腔粘膜の細胞は7～14日間のサイクルで再生を繰り返しているが、化学療法あるいは放射線療法によって、細胞分裂や粘膜の再生が障害されると、口内炎が生じる。

口内炎を起こしやすい抗がん剤として、メソトレキセート(大量)、5-FU(大量)、キロサイド、アドリアシン、ペプシド等があげられる。5-FUによる口内炎は高齢者あるいは女性で高く¹³⁾、70歳以上ではさらにリスクが高くなる¹⁴⁾。

口内炎の予防

①primaryの口内炎

抗がん剤による口腔粘膜の細胞分裂や再生の障害に加え、口腔粘膜において発生するフリーラジカルが関与すると考えられている。

・氷片を口に含む(cryotherapy)

氷により冷却することで口腔粘膜の血管を収縮させ、抗がん剤の移行を減少させる¹⁵⁾。口腔粘膜を傷つけないよう、角のない氷を用いる。

②secondaryの口内炎

抗がん剤の投与によって好中球が減少し、免疫力が低下した結果、口内炎が生じやすくなる。既に口内炎あるいは傷がある場合、局所感染によって重症化する。

・丁寧なブラッシング

歯垢は感染の温床となるため、ブラッシングによって口腔内を清潔に保つ。なお、口腔粘膜を傷つけないよう、ブラッシングには柔らかい歯ブラシを用い、丁寧に行う。

・ポピラールガーグル等による含嗽

口腔内を消毒し、口腔内における感染のリスクを低下させる。ポピラールガーグルは用時、水で約30倍に希釈する。

・G-CSF製剤の投与

好中球数が低下すると、口腔内局所においても感染のリスクが高まる。

(G-CSF製剤については別紙参照)

口内炎の治療

・口腔粘膜における局所感染の予防および治療

局所感染による口内炎の悪化を予防するため、ポピラールガーグルによる含嗽を継続する。また、Aspergillus および Candida 等の真菌感染には、抗真菌薬(ファンギゾンシロップ、フロリードゲル経口用)が有効である。

・ステロイドを含む口腔内軟膏の塗布

口内炎の治療には、ステロイドを含有する口腔用軟膏の塗布が有効である。軟膏の基剤によって使用感が異なる。

・P-AG液(プロマックD錠+アルロイドG)の服用

口に含み舌でまんべんなくゆき渡らせた後、内服する。プロマックD錠はフリーラジカル除去作用、粘膜保護作用、組織修復作用があり、アルロイドGには粘膜保護作用があり、混合することによりプロマックの主成分が患部へ直接付着することが期待できる。

・リドカイン含有の含嗽

疼痛の訴えが強い場合には、5%のキシロカインビスカス含有の特殊製剤を使用する。

6. 下痢

腸管粘膜の細胞も口腔粘膜と同様、活発に再生を繰り返しており、抗がん剤あるいは放射線によって障害を受けやすい。

抗がん剤による下痢で最も注意すべきことは、脱水症状および腸管粘膜障害による感染症である。好中球が減少している時期は、とくに注意が必要である。下痢を起こしやすい抗がん剤として、カンプト、キロサイド、5-FU(大量)、メソトレキセート(大量)等があげられる。

下痢に対する薬物療法

表6 下痢に使用される薬剤

分類	代表的な薬剤
収斂薬	タンナルビン
吸着薬	アドソルビン
腸管運動抑制薬	ロペミン, コデインリン酸塩, 抗コリン薬
整腸薬	乳酸菌製剤
抗菌薬	ニューキノロン系抗菌薬

好中球減少に伴う発熱と下痢とが同時に発現した場合には、**広い抗菌スペクトルを有する**抗菌薬を投与する。ただし、抗菌薬の投与が偽膜性大腸炎の発症を引き起こすこともありうる。偽膜性大腸炎は、抗菌薬を投与後、腸管内の菌交代現象によって *Clostridium difficile* が増殖することが原因である。このため、重篤な好中球減少と下痢を併発した場合には便培養検査を実施する。*Clostridium difficile* が検出されたら塩酸バンコマイシン散等の感受性を有する薬剤の投与を開始する。

カンプトによる下痢

発生メカニズムの違いから、コリン様作用に基づく早発型の下痢と、腸管粘膜障害に基づく遅発型の下痢の2つに分類されるが、臨床上的区別は明確ではない。カンプトを週1回投与するレジメンでは、両者の区別はより一層困難である。

重度な下痢の持続によって、致死的な経過をたどることがあるため、ロペミン等の止瀉薬を投与する。ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるため、ロペミンの予防投与や漫然とした投与は行わない。

① 早発型の下痢

投与中あるいは投与直後から発現し、多くは一過性である。カンプトは臨床的な濃度で、用量依存的にコリンエステラーゼを阻害する¹⁶⁾。

② 遅発型の下痢

通常、投与後24時間以降に発現し、持続することがある。カンプトの活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜障害が原因。SN-38はグルクロン酸抱合され、胆汁中に排泄される。これが、腸内細菌中のβ-グルクロニダーゼによって脱抱合され、再びSN-38となり腸肝循環する。半夏瀉心湯はβ-グルクロニダーゼを阻害するバイカリンを含み、遅発型の下痢に対する予防効果が報告されている¹⁷⁾。

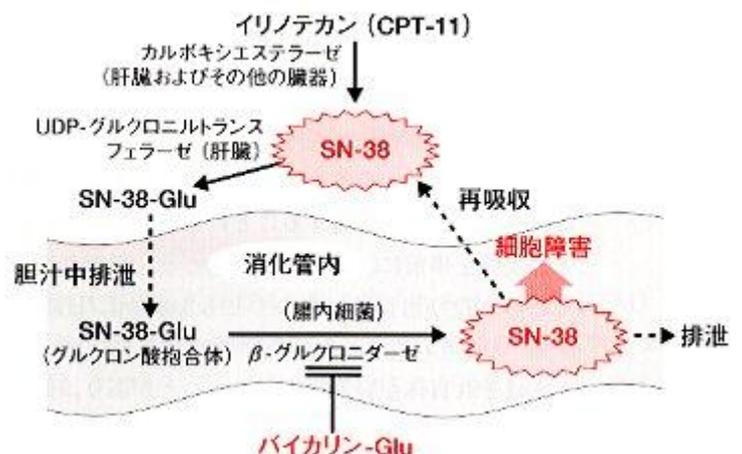


図7

7. 腎および膀胱障害

とくに腎障害を起こしやすい抗がん剤は、メソトレキセート(大量)およびシスプラチンである。これとは別に、大量の腫瘍細胞が崩壊した場合、その成分が血中に放出され、尿細管で尿酸結晶が沈着し尿酸性腎症をきたす。また、イホマイドおよびエンドキサンでは、代謝産物(アクロレイン)が膀胱粘膜を障害するため、出血性膀胱炎が生じやすい。

腎障害の予防

①シスプラチン

尿量の確保(3,000mL/日以上)

投与当日は少なくとも 3,000mL/日以上の尿量を確保できるよう、輸液あるいは水分の摂取を行い、適宜、利尿薬(マンニトールおよびフロセミド等)を併用する。ただし、フロセミドはそれ自体が腎障害を起こすことがあり、併用には注意が必要である。

②メソトレキセート(大量)

尿量の確保

十分な量の輸液(1時間あたり 100~150mL/m²)を投与し、水分の摂取量を増やす。

尿のアルカリ化(pH7.0 以上)

炭酸水素ナトリウム(輸液 500mL に対して 7%メイロンを 20~40mL)およびダイアモックス(250~500mg/日を経口あるいは静脈内投与)をメソトレキセート投与前日からロイコボリン救援投与終了まで継続投与する。ただし、PH7.5 で溶解性は最高に達するため、それ以上アルカリ性にする必要はない。

尿酸性腎症の予防

……とくに抗がん剤が効きやすい疾患(白血球および悪性リンパ腫が代表的)では注意が必要。

尿酸の合成阻害

アロプリノールの予防投与が有効である。

尿酸の析出予防

十分な量の輸液および水分の摂取によって尿量を増やし、尿酸濃度を低下させるとともに、尿をアルカリ化して尿酸の溶解性を高める。

出血性膀胱炎の予防

……エンドキサンおよびイホマイドが引き起こす。多くは投与後 2~3 日に発現する。

メスナの投与

通常、イホマイド投与量の 20%に相当するウロミテキサンを投与開始より 0, 4, 8 時間目の 3 回静脈内投与する。

尿量の確保(3000mL/日以上)

十分な量の輸液および水分の摂取を行う。また、頻繁に排尿して、アクロレインと膀胱粘膜との接触時間を短縮する。

尿のアルカリ化

炭酸水素ナトリウム(輸液 500mL に対して 7%メイロンを 20mL)を投与する。

8. 抗がん剤の投与量調節の目安

腎機能・肝機能低下患者には減量を考慮する。目安として下記を参考とする。

8-1. 腎機能低下患者における投与量調節の目安¹⁸⁾

分類	抗がん剤	腎排泄率(%)	投与量(%)			
			クレアチニンクリアランス(ml/min)			
アルキル化剤		Ccr	60以上	45~60	30~45	30以下
	イホマイド	41	100	80	75	70
	ダカルバジン	40	100	80	75	70
	アルケラン	34	100	85	75	70
		Ccr	50以上	10~50		10以下
	エンドキサン		100	75	50	
トポイシマーゼ阻害剤	ベプシド	30	100	75	50	
代謝拮抗薬		Ccr	80以上	50~80	30~50	30以下
	TS-1 (開始量)		100	80	70	中止
	ゼローダ		100	100	75	中止
		Ccr	60以上	45~60	30~45	30以下
	メソトレキセート	100	100	50	50	中止
	キロサイド (100-200mg/m ² /day)	11(8~14)	100	100	100	100
	キロサイド (1-3g/m ² /12hr)	80	100	60	50	中止
白金錯体化合物	シスプラチン	30	100	50	50	中止
	パラプラチン	66	Calvertの式より算出			
抗がん抗生物質		Ccr	60以上	10~60		10以下
	ブレオ	62	100	75		50
		Ccr	60以上	45~60	30~45	30以下
	ペブレオ	85	100	70	60	中止
	マイトマイシン		100	75	60	50

Calvertの式¹⁹⁾: mg/body = 目標 AUC × (GFR+25)

9-2. 肝機能低下患者における投与量調節の目安¹⁸⁾

分類	抗がん薬	投与量 (%)			
		T-Bil: <1.5	1.5~3.0	3.0~5.0	5.0<
		AST: <60	60~180	180<	
アルキル化剤	エンドキサン	100	100	75	中止
代謝拮抗薬	5-FU	100	100	100	中止
	メソトレキセート	100	100	75	中止
アルカロイド系	オンコビン	100	50	中止	中止
	エクザール	100	50	中止	中止
トポイソメラーゼ阻害剤	ベプシド	100	50	中止	中止
抗がん抗生物質	アドリアシン	100	50	25	中止
	ダウノマイシン	100	75	50	中止
	テラルビシン	100	50	25	中止
	ファルモルビシン	100	50	25	中止
	マイトマイシン	100	50	25	中止
微小管阻害剤	オンコビン	100	50	中止	中止
	タキソテール(DOC)#1	100	中止	中止	中止
	ナベルピン	T-Bil: <2.0	2.0~3.0	3.1~5.0	5.0<
		100	50	25	中止
	タキソール(PAC)	T-Bil: <1.5	1.5~5.0	5.0<	
		AST: <60	60~180	180<	
100		減量	中止		
分子標的剤	グリベック	T-Bil: 3.0<、AST・ALT: 5×ULN<で中止 T-Bil: <1.5 と AST・ALT: <2.5×ULN に回復すれば減量して再開			

ULN: 施設基準値上限

#1 タキソテール(DOC)は ALP: 2.5×ULN<においても中止

表3. 血管外漏出時の組織障害性に基づく分類^{20, 21)}

起壊死性抗がん剤 vesicant drugs	炎症性抗がん剤 irritant drugs	非炎症性抗がん剤 non-vesicant drugs
抗腫瘍性抗生物質 アドリアシン カルセド ダウノマイシン テラルビシン ファルモルビシン マイトマイシン	トポイソメラーゼ阻害薬 カンプト ベプシド	抗腫瘍性抗生物質 ブレオ ペプレオ
アルカロイド系 エクザール オンコビン タキソテール タキソール ナベルピン	アルキル化薬 イホマイド エンドキサン ダカルバジン ニドラン	代謝拮抗薬 キロサイド メソトレキセート
	白金錯体化合物 アクプラ <u>エルプラット</u> シスプラチン パラプラチン	<u>分子標的薬</u> <u>アバスタチン</u> <u>アービタックス</u> <u>ハーセプチン</u> <u>ベクティビックス</u>
アルキル化剤 サイメリン	代謝拮抗薬 5-FU ジェムザール	酵素製剤 インターフェロン インターロイキン
その他 ノバントロン		

※表4. 脱毛を起こしやすい抗がん剤

分類	抗がん剤
抗腫瘍性抗生物質	アドリアシン
	ファルモルビシン
アルキル化剤	イホマイド
	エンドキサン
トポイソメラーゼ阻害剤	カンプト
	ベプシド
アルカロイド系	オンコビン
	タキソテール
	タキソール
白金錯体化合物	シスプラチン

※表5. 抗がん剤未治療例における投与量の上限（心毒性、肺毒性）

分類	抗がん剤	累積投与量
抗腫瘍性抗生物質	アドリアシン	500mg/m ²
	ファルモルビシン	900mg/m ²
	ダウノマイシン	25mg/kg
	テラルビシン	950mg/m ²
	ブレオ	300mg/body
	ペプレオ	150mg/body
その他	ノバントロン	160mg/m ²

9. 参考文献

- 1) 大石了三, 池末裕明, 伊藤善規, 改訂がん化学療法ワークシート, じほう, 東京, 2005.
- 2) 西條長宏(監), 山本昇: がん化学療法の副作用と対策. pp61, 中外医学社, 東京, 1998.
- 3) 麒麟麦酒株式会社: グラン注添付文書
- 4) 中外製薬株式会社: ノイトロジン注添付文書
- 5) Masaoka T : Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan :Executive Summary. Clin. Infect. Dis. 39(suppl): s49-52,2004
- 6) Clin. Infect. Dis. 2011 Feb;52(4) :e56-93.
- 7) 「血液製剤の使用指針」厚生省医薬食品局長通知. 医薬発第 0220002 号. 平成 21 年 2 月 20 日.
- 8) Roberts LJ II ,Morrow JD :Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed In treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, The Pharmacological Basis of Therapeutics,10th edition, New York, McGraw-Hill, pp687-731,2001.
- 9) Pasricha PJ:Prokinetic agents, antiemetics, and agents for used in irritable bowel syndrome. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, New York, McGraw-Hill, pp1021-1036, 2001.
- 10) 横川弘一, 旭満里子, 古川裕之: 疾患別服薬指導マニュアル第Ⅲ集, 悪心・嘔吐と悪心・嘔吐治療薬, pp81-97, じほう, 東京, 1999.
- 11) American Society of Health-System Pharmacists:ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery.Am.J.Health-Syst.Pharm.56:729-764,1999.
- 12) 一般社団法人日本癌治療学会, 制吐薬適正使用ガイドライン, 金原, 東京, 2010.
- 13) Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al: Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. J Clin Oncol 18: 412-420,2000.
- 14) Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, et al: Age and sex are independent predictors of 5- fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. Cancer 75: 11-17,1995.
- 15) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. :Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J. Clin. Oncol. 9:449-452, 1991.
- 16) Gandia D, Abigeres D, Armand JP, et al. :CPT-11-induced cholinergic effects in cancer patients. J Clin Oncol. 11:196-197, 1993.
- 17) 鎌滝哲也, 横井毅, 永井栄一, 他: 塩酸イリノテカンの副作用としての難治性下痢の半夏瀉心湯による抑制. 臨床消化器内科 12:1159-1162, 1997.
- 18) 勝俣範之, 安藤正志ほか:がん診療レジデントマニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2007.
- 19) Lindley C, Finley RS, LaCivita CL:Adverse effects of chemotherapy. In:Young LY, Koda-Kimble MA. Applied Therapeutics 6th edition, Washington, Applied Therapeutics, 1995.
- 20) 石原和之, 山本明史, 抗がん剤の血管外漏出とその対策一特に皮膚障害について一, 協和発酵株式会社, 東京, 2000.
- 21) 石原和之, 福積総, 鷲見烈: 抗がん剤の血管外漏出による障害と予防, 最新医学, 41:2636-2641, 1986.