

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本癌治療学会誌 (2012.10) 47巻2号:373～375.

「支持療法」

鳥本 悦宏

「支持療法」 支持療法

鳥本悦宏

(旭川医科大学病院 腫瘍センター)

I はじめに

がん治療を円滑にするためになされる治療が広い意味で支持療法であり、これには、外科治療や放射線治療、化学療法による合併症・副作用に対するもの、がんの進行に伴って生じる疼痛や貧血、栄養障害、不安・精神症状などに対するものなど多くのものが含まれている。ここでは化学療法に起因する副作用に対する支持療法を中心に述べる。頻度の高い化学療法の副作用を表に示すが、近年の分子標的薬においては、各薬剤に特徴的な副作用が出現し、時には致死的な場合もあり、適切な対応が重要になっている。

表 抗がん剤の副作用

骨髄抑制：白血球減少症、感染症、貧血、血小板減少症

消化器症状：悪心・嘔吐、下痢、便秘

粘膜炎：口内炎、胃腸粘膜炎症、出血性膀胱炎

皮膚障害：手足症候群、血管外漏出

脱毛

神経障害

臓器障害：肝障害、心障害、肺障害、腎障害

過敏症・インフュージョンリアクション

その他：内分泌障害、生殖機能障害、二次発癌

II 副作用と対策

1 骨髄抑制

抗がん剤の多くは細胞分裂を障害することでその抗腫瘍活性を発揮しており、正常細胞でも分裂速度の速い造血細胞は増殖障害をきたしやすく、骨髄抑制は多くの抗がん剤に共通する副作用である。白血球、赤血球、血小板いずれも障害されるが、成熟好中球の寿命は数時間、赤血球は平均120日、血小板は1週間ほどであり、最も寿命の短い好中球減少が化学療法後最も早期に現れる。

①好中球減少

好中球減少時におけるG-CSFの予防投与は、発熱のリスクを減少させるが生存率の改善に寄与しないという報告が多く、一般に推奨されていない。最

近のガイドラインでは後に述べる発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)の発症リスクが20%以上と推定される高度の骨髄抑制を生じる可能性が高い化学療法施行時や高齢者などでは、G-CSFの一次予防(初回化学療法開始後、好中球減少が生じる前の予防投与)を考慮すべきとされている。また、先行する化学療法時にFNを発症したような場合には、次の化学療法時にG-CSFを予防投与する(二次予防)ことは検討されてもよい。また、予防的抗菌薬投与も感染症の発生頻度は低下させるが死亡率の低下にはつながらず、ルーチンでの投与は推奨されない。基本的にはG-CSFの投与や抗菌薬の投与は発熱症例において検討すべきである。

FNは化学療法中に生じる好中球減少に伴う発熱で、好中球数 $<1,000/\mu\text{L}$ 、腋窩温で 37.5°C 以上の発熱である。全てが感染症かどうかは明らかではないが、その10%程は敗血症になり対応が遅れると死亡する場合もある。FNに対する初期治療としてはそのリスクに応じて各種抗生剤が使用される。初期治療に反応しない場合は起因菌に関する再検討を行うことに加えて、抗生剤の追加・変更、G-CSFの投与、 γ -グロブリンの投与が検討される。

最近、化学療法中のB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が重要な合併症として認識されるようになってきている。HBs抗原陽性例はもちろん、HBs抗原陰性でもHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性例においても、リツキシマブを代表とする化学療法による免疫抑制状態で体内に潜在しているHBVが再活性化し、免疫抑制状態の回復期に致死的な肝障害を来すことが知られるようになった。本邦でのガイドラインでは化学療法前にHBs抗原・抗体、HBc抗体によるスクリーニングを施行し、HBs抗原陽性例では原則として核酸アナログの予防投与が勧められている。HBs抗原陰性、HBc抗体あるいはHBs抗体陽性例では、HBV-DNA量を毎月モニタリングし、

検出された時点から核酸アナログの予防投与を開始する。肝障害が生じてからの投与では、予後不良であることが多いため予防投与が重要である。

②貧血

がん患者では、がんの進行や病態そのものに関連した貧血が、単独あるいは組み合わさって存在していることが多い。特にがん細胞が骨髄に浸潤した場合や、病変部位からの出血、担がん患者における鉄代謝異常などにより経過中に貧血を認める症例はまれではない。さらに抗がん剤や放射線治療による骨髄抑制が加わり貧血が増強される。貧血を来している要因によってその対応も異なっている。出血が明らかで止血が可能な場合や腎性貧血に対してエリスロポエチン(EPO)が使用できる場合、不足する栄養素の補給が可能な場合などもあるが、それ以外は現在国内で使用できるものは赤血球輸血のみである。

日本には、輸血の開始時期と目標とすべき指標に関する明らかなエビデンスやガイドラインはなく、各施設、医師の裁量に任されている。入院では、Hb値7 g/dLを下回るようなら輸血を施行しているところが多く、輸血によりHb値を6~8 g/dLに維持するというのが一般的ではないかと思われる。しかしながら、外来で化学療法を受けている場合ではHb値を入院より高めに設定する必要があり、Hb<8 g/dLが輸血の一つの目安とする場合もある。欧米では、がん化学療法に伴う貧血にEPOなどの赤血球造血刺激薬剤(erythropoiesis-stimulating agents: ESAs)の使用が勧められてきた。しかし、最近、化学療法を施行していない癌患者やHb値を12 g/dL以上に維持したESAs使用症例の生存期間が、非使用症例よりも短いことや血栓症の発症率が高いことが明らかとなり、化学療法中の貧血以外でのESAsの使用や、治療可能な治療を受けている症例でのESAs使用を制限している。

2 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐(chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV)は、抗がん剤治療において患者が自覚する最もつらい副作用で、薬剤投与後1~2時間後から24時間以内にかけて発現する急性CINVと、24時間以降に発現し数日持続する遅発性CINV、精神的な要因によって生じる予測性CINVに分類される。従来から用いられてきたセロトニン受容体拮抗剤とステロイドホルモンによる制吐療法は急性期CINVには有効であるものの遅発性CINVには不十分であった。遅

延性CINVにはサブスタンスPが重要であることが知られていたが、最近になってサブスタンスPの受容体であるneurokinin 1 (NK₁)受容体に対する拮抗剤が使用できるようになりCINVのコントロールが改善されている。本学会でも「制吐剤適正使用ガイドライン」を作成し、使用される抗がん剤の催吐リスクに応じて適正な制吐剤の使用を推奨している。強い催吐性のある薬剤としてはシスプラチンやシクロホスファミド、ダカルバジンなどがあり、これら薬剤を使用する場合にはセロトニン受容体拮抗剤、デカドロン、NK₁受容体拮抗剤のすべてを使用した強力な制吐予防が必要である。強い悪心・嘔吐を経験した患者の中には、抗がん剤が投与される前から悪心・嘔吐を生じる予測性CINVを呈するものがある。精神的な要因が強く通常の制吐剤では効果が得られない。ベンゾジアゼピン系抗不安薬や、ロラゼパムなどが有効な場合がある。

3 粘膜障害

5-FUやMTXといった抗がん剤では口内炎を中心とした粘膜障害や味覚異常を生じやすい。粘膜は生体における感染防止のバリアーとして機能しており粘膜障害は口腔内細菌やカンジダなどによる感染の原因となる。その発症には抗がん剤による粘膜への直接作用や、好中球減少、唾液分泌低下などによる口腔内常在菌による二次感染の作用が推測されている。治療開始前に歯や歯周病などを処置しておくことと、適切なブラッシングと含嗽による口腔内ケアが重要である。高度の口内炎で疼痛が激しい場合にはモルヒネ投与による疼痛管理が必要になる場合もある。

4 末梢神経障害

運動神経、感覚神経、自律神経のいずれの末梢神経も障害されうる。感覚の鈍麻や異常感覚が混在した形で訴えることが多く、四肢の末梢が障害されやすい(glove and stocking type)。障害が強くなるとボタンのかけかえといった細かな作業に支障が生じ、高度になると筋力低下を招き歩行障害等を生じる。自律神経障害としては、消化器障害(便秘、下痢)、排尿障害、唾液分泌・流涙障害、起立性低血圧などがみられる。特にプラチナ系、ビンカアルカロイド系、タキサン系抗がん剤でよくみられ、神経細胞の微小管障害や軸索障害が関与しているとされている。最近の分子標的薬ではサリドマイドやボルテゾミブで問題となる。いずれの神経障害も患者のQOLを障害し、特に高齢者では症状が強く出現し治療継続を断念する原因となる。

有効な薬剤は少なく、確立した治療法はないが、しびれの緩和としてVitB₆やB₁₂といったビタミン剤、プ

レガバリン、抗うつ剤、抗てんかん剤などが用いられている。

5 皮膚障害

抗がん剤による皮膚障害としては、薬剤に対するアレルギー的機序によるものと、薬剤の血管外漏出や血管炎によるものがよく知られてきた。しかしながら、分子標的薬の普及によって薬剤のもつ薬理作用に

よって皮膚症状を呈するようになってきている。特に上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とする薬剤では高頻度にご瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、爪囲炎といった皮膚障害が、PDGFR, VEGFR, KIT, Rafなどへのmultikinase阻害剤では、手足症候群と呼ばれる特徴的な皮膚障害を生じる。早い段階からのステロイド外用剤や保湿剤の使用といったスキンケアが大切で、皮膚科医師や看護師と連携したチームでの対応が重要である。