

# 1 副作用

## I 化学療法 ●●●

### 1 化学療法の代表的な副作用とその対策

化学療法による副作用は、用いられる薬剤によって大きく異なる。ここでは代表的な副作用とその対策について述べる。

#### ■ ① 骨髄抑制

抗がん剤の多くは骨髄機能を抑制する副作用を有し、これが投与規制因子 (dose limiting factor ; DLF) となっているものが多い。臨床的には白血球・好中球減少と、これに誘発される感染症、血小板減少、赤血球減少 (貧血) が治療対象となる。

#### 白血球 (好中球) 減少

抗がん剤投与後の白血球 (好中球) 減少に起因する感染症の頻度は、減少の程度と持続期間に関係し、白血球数 1000/ $\mu$ L 以下 (好中球数 500/ $\mu$ L 以下) になると重症感染症の頻度が増加する。抗がん剤の種類によりその発現時期は少し異なるが、投与後 1~2 週間で最低値になることが多い。

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor ; G-CSF) は、骨髄の好中球前駆細胞の増殖分化を促進して骨髄から末梢血中への流出を高め、好中球の機能も高める働きを有している。G-CSF の投与は好中球数の回復を促進し、感染症の予防対策となる。また抗がん剤の投与量を高めた治療を可能にしている。婦人科で行われるがん化学療法の際の、好中球減少症に対する G-CSF 製剤の適応は、好中球数が 500/ $\mu$ L (白

表 2.1.1 G-CSF 製剤の種類、用法

薬品名 (商品名)	用法・用量
フィルグラスチム (グラン <sup>®</sup> )	50 $\mu$ g/ $m^2$ を 1 日 1 回皮下投与 皮下投与困難な場合、100 $\mu$ g/ $m^2$ を 1 日 1 回静脈内投与
ナルトグラスチム (ノイアップ <sup>®</sup> )	1 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回皮下投与 皮下投与困難な場合、2 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回静脈内投与
レノグラスチム (ノイトロジン <sup>®</sup> )	2 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回皮下投与 皮下投与困難な場合、5 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回静脈内投与

血球数 1000/ $\mu$ L) 未満の場合、あるいは好中球数 1000/ $\mu$ L 未満で 38℃ 以上の発熱性好中球減少の場合である。同一の化学療法を行う際に 1 コース目で G-CSF 製剤を使用した場合は、2 コース目からは好中球数 1000/ $\mu$ L (白血球数 2000/ $\mu$ L) 未満で使用できる。また好中球数 5000/ $\mu$ L (白血球数 1 万/ $\mu$ L) 以上で投与中止と規定されている。表 2.1.1 に各種 G-CSF 製剤の用法・用量を示す。

#### 血小板減少

白血球減少をきたす抗がん剤は程度の差はあるものの血小板減少を起こしうるが、血小板減少が DLF となる抗がん剤はカルボプラチンである。白血球減少と同様に抗がん剤投与から 1~2 週間後に最低値となることが多いが、白血球減少が最低値に

表 2.1.2 薬剤性嘔吐の種類

1. 予測性 (予期性) 嘔吐
2. 急性嘔吐
3. 遅延性嘔吐

達する時期よりも若干遅れることが多い。日本では現在のところ、血小板数を増多させる薬剤は一般臨床で応用されていない。一般には血小板数が 2 万/ $\mu$ L 以下となった場合に血小板の成分輸血を考慮する。抗血小板抗体の産生を避けるためにも、血小板輸血は必要最小限にとどめるべきである。

#### 赤血球減少 (貧血)

貧血もほとんどの抗がん剤に関連する。赤血球は生理的に寿命が長く、白血球の数時間~数日間、血小板の約 10 日間に対して、赤血球は約 120 日間といわれている。したがって骨髄抑制に伴う貧血も、短期間で高度なものになることはまれで、化学療法が長期化すると徐々に進行する場合が多い。化学療法終了後の回復もゆっくりである。

対策は、原則として血色素量 (Hb) が 7 g/dL 以下になれば輸血を行うべきであるが、患者の病態、症状やその後の治療の状況に応じて判断する。近年エリスロポエチンの使用による貧血改善効果が研究されている。

#### ■ ② 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐はがん化学療法の副作用のなかでも、最も患者が避けたい症状で、QOL の低下をきたすものの 1 つである。

#### 嘔吐の種類と発生機序

嘔吐の種類はその発症時期より 3 つに分類され (表 2.1.2)、それぞれ異なる機序で発生するとされている。予測性嘔吐とは、抗がん剤投与前からの嘔吐である。これは心因性のものであり、これから始まる抗がん剤治療への嫌悪感から投与前から起こる。とくに、前回の抗がん剤治療による高度の悪心・嘔吐の経験から生じることが多い。急性嘔吐は抗がん剤投与後 24 時間以内に発症する嘔吐、遅延性嘔吐は 24 時間以降に生じる嘔吐とされている。

急性嘔吐の発生については、①抗がん剤が

直接第四脳室の化学物質受容体 (chemoreceptor trigger zone ; CTZ) に作用する経路、および②消化管のクロム親和性細胞から分泌されるセロトニンを介し、神経刺激を通して延髄の嘔吐中枢を刺激する経路が知られていたが、近年これに加えて③セロトニンと同様に消化管のクロム親和性の細胞から分泌されるサブスタンス P (SP) とそのレセプターである NK-1 の神経経路を介する嘔吐中枢刺激が解明されている (図 2.1.1)。

遅延性嘔吐の発生機序は不明な部分が多いが、消化管運動障害や細胞の崩壊産物などが原因とされ、上記のセロトニン、サブスタンス P も関与していると考えられている。

#### 嘔吐の治療

急性嘔吐の治療に関して American Society of Clinical Oncology (ASCO) の 2006 年ガイドラインをもとに解説する。

悪心・嘔吐の発症に最も大きく影響するのは抗がん剤の種類である。ASCO ガイドラインでは、抗がん剤の嘔吐リスクを高度、中等度、軽度、最小の 4 つのグループに分類している。婦人科領域でよく用いられるシスプラチンは、高度嘔吐リスクを呈する代表的な薬剤である。カルボプラチンは中等度リスク群、タキサン剤 (パクリタキセル、ドセタキセル) は軽度リスク群に分類されている。また、急性嘔吐に使用される薬剤も、その治療効果により分類されている (表 2.1.3)。そして、それぞれの嘔吐リスクに対して予防的に投与する制吐剤を推奨している (表 2.1.4)。卵巣がんの標準治療である TC 療法 (パクリタキセル+カルボプラチン) では、パクリタキセルは軽度リスク群だがカルボプラチンが中等度リスク群であるため、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬とデキサメタゾンの併用が推奨される。実際にはこの推奨薬剤を基本として症状の強さや発現時期に応じて薬剤の追加、変更を行うことになる。

#### ■ ③ 口腔粘膜障害

口腔粘膜の障害は抗がん剤投与時にしばしば出現する。口腔粘膜障害は口内炎および舌炎として発症し、強い疼痛を伴うことが多い。その結果、摂食不良、味覚異常なども引き起こし、患者の QOL