

・細胞障害性薬剤の主な有害事象をまとめると、骨髄抑制、消化器症状、アレルギー反応、呼吸器障害、皮膚障害などがある。



分子標的治療薬の有害事象の特徴

- ・分子標的治療薬は、がん細胞だけをピンポイントでねらい撃ちし、大きな副作用を出さずにがんを抑える効果が期待されていたが、実際には抗がん薬とは違う様々な副作用が出現する
- ・個人差も大きいのが特徴
- ・特徴的な副作用は、インフュージョンリアクション、手足の皮膚障害、血圧上昇、間質性肺炎など



【分子標的治療薬の有害事象の特徴】

- ・分子標的治療薬は、がん細胞だけをピンポイントでねらい撃ちし、大きな副作用を出さずにがんを抑える効果が期待されていたが、抗がん薬とは違う様々な副作用が出現する。
- ・しかし、個人差も大きいのが特徴。
- ・特徴的な副作用は、インフュージョンリアクション、手足の皮膚障害、血圧上昇、間質性肺炎など。

免疫チェックポイント阻害薬

副読本再掲

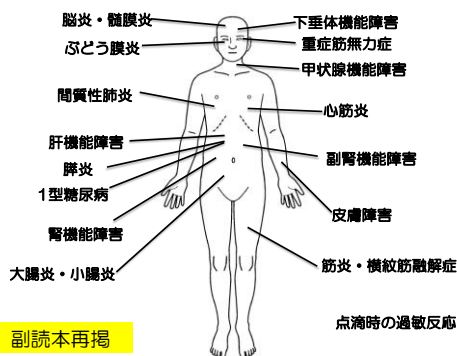
作用機序	一般名	適応疾患
抗PD-1抗体	ニボルマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、Hodgkinリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん、MSI-High大腸がん
	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、Hodgkinリンパ腫、頭頸部がん、尿路上皮がん、食道扁平上皮がん、MSI-High固形がん、トリプルネガティブ乳がん
抗PD-L1抗体	アベルマブ	メルケル細胞がん（皮膚がん）、腎細胞がん、尿路上皮がん
	アテゾリズマブ	非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳がん、肝細胞がん
	デュルバルマブ	非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌
抗CTLA-4抗体	イビリムマブ（ニボルマブ併用）	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、悪性胸膜中皮腫、MSI-High大腸がん



【免疫チェックポイント阻害薬】

- ・免疫チェックポイント阻害薬の種類と適応疾患一覧。

免疫チェックポイント阻害剤の有害事象



副読本再掲



【免疫チェックポイント阻害剤の有害事象】

- ・免疫チェックポイント阻害剤の有害事象をまとめた。
- ・図に示すように他の抗がん剤に比べ、特異的で多彩な副作用が出現するのが特徴。

主なホルモン療法薬の有害事象

副読本再掲

ホルモン剤	副作用
タモキシフェンクエン酸塩	無月経・月経異常、血栓症、子宮内膜がん
ゴセリリン酢酸塩	ほてり、血栓症
リュープロレリン酢酸塩	ほてり、血栓症
アナストロゾール エキセメスタン	関節痛・骨粗鬆症、脂質代謝異常、高血圧、骨粗鬆症
メドロキシプロゲステロン 酢酸エステル	血栓症、子宮出血、満月様顔貌、月経異常、肝障害、浮腫
クロルマジノン酢酸エステル	血栓症、肝障害、糖尿病、女性化乳房、インポテンス、浮腫
フルタミド	肝障害、女性化乳房
エンザルタミド	ほてり、痙攣発作、疲労、皮膚乾燥、関節痛



【ホルモン療法薬の有害事象】

- ・主なホルモン療法薬の有害事象をまとめた。
- ・特徴的な有害事象はほてりや血栓症が多くみられる。

有害事象（骨髄抑制）



有害事象（骨髄抑制）

骨髄抑制の程度と発生時期

薬剤	骨髄抑制の程度	最低の時期	回復の時期
アントラサイクリン系	高	7-14	21-24
ビンカルカロイド系	軽-中	4-9	7-21
MTX	高	7-14	14-21
5-FU系	低〜高	7-14	22-24
6-MP	中	7-14	14-21
トポイソメラーゼ阻害剤	中	5-15	22-28
アルキル化剤	中	10-21	18-40
ニトロソウレア系	高	26-60	35-85
その他			
シスプラチン	中	14	21
カルボプラチン	高	16	21-25
ブスルファン	高	11-30	24-25
マイトマイシン	中	5-10	10-18

副読本再掲



【骨髄抑制の程度と発生時期】

・これは抗がん剤による骨髄抑制の程度とその発現時期を示したもののだが、どの抗がん剤にどの程度あるかはいつごろ出現しやすいのかあらかじめ知っておくことも必要。

＜補足＞

・殺細胞系抗がん剤の骨髄抑制は、その抗がん剤の作用機序にともない、血球系幹細胞またはリンパ球系幹細胞あるいはそれら全体の末梢血幹細胞に直接的影響が及ぶ程度により左右される。

・またこれらの影響は、骨髄移行性、体内残留期間により左右されることから、一回の治療にともなう治療量の影響を受ける。特にDOSE DENSEで治療が1週間毎に行われるようなケースでは、表に示した骨髄機能が回復するよりも前に治療が追加されることにより、副作用が遷延することもある。

・骨髄機能の抑制は、易感染、易出血、貧血の発現などが単独または併発することになるため、表にあるような時期をふまえた十分な治療勘案が必要。

骨髄抑制の対処法

・治療の原則：好中球減少症に対しては感染症対策およびG-CSF投与の検討、血小板減少と貧血に対しては輸血が必要になる。

■G-CSF (granulocyte colony stimulating factor, 顆粒球コロニー刺激因子)

・好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 未満で、発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満が観察された時、G-CSF投与が保険診療で可能。

【G-CSF製剤】：フィルグラスチム、レノグラスチム
ナルトグラスチム、ペグフィルグラスチム



【骨髄抑制の対処法】

・骨髄抑制に対する治療の原則は好中球減少症に対しては感染症対策とG-CSFの投与を考慮し、血小板減少と貧血に対しては血小板輸血や赤血球輸血を行う。

発熱性好中球減少症（febrile neutropenia）

- ・腋窩体温 37.5°C
- ・好中球絶対数 $500/\mu\text{L}$ 未満または $1,000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満を予測できる
- ・化学療法に起因して生ずる好中球減少時の発熱はその大半が感染症であり、しばしば重篤で致死的な合併症であり、広域スペクトラムの抗菌薬投与が必要



【発熱性好中球減少症】

最も注意をしなければならないのは発熱性好中球減少症で、体温 37.5°C 以上で好中球絶対数が $500/\mu\text{L}$ 未満、または $1,000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満を予測できる場合は抗生剤投与とG-CSF製剤の投与を考慮する必要がある。

有害事象（消化器症状）



有害事象（消化器症状）

消化器症状（悪心・嘔吐）

悪心・嘔吐の分類

- ・急性悪心嘔吐：
抗がん剤投与後24時間以内に出現
セロトニン受容体拮抗薬に感受性高い
- ・遅発性悪心嘔吐：
抗がん剤投与後24時間以降に出現
- ・予測性悪心嘔吐：
抗がん剤投与前から出現し、過去の化学療法時に経験した悪心・嘔吐に対する心因性反応



【消化器症状の対処法（悪心・嘔吐）】

・消化器症状としての悪心・嘔吐には抗がん剤投与後24時間以内に起こる急性のものと、24時間以降に起こる遅発性のものがある。さらに抗がん剤投与前から出現する予測性のものがある。

消化器症状（悪心・嘔吐）を起こしやすい薬剤

急性嘔吐リスク中等度以上の薬剤

高度（>90%以上）：

シスプラチン、タカルバジン、
シクロホスファミド（ $\geq 1, 500\text{mg}/\text{m}^2$ ）
アクチノマイシンD、ストレプトゾシン

副読本再掲

中等度（90～30%）：

カルボプラチン、
シクロホスファミド（ $< 1, 500\text{mg}/\text{m}^2$ ）
シタラビン（ $> 1\text{mg}/\text{m}^2$ ）
ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、
イホスファミド、イダルビシン、
イリノテカン、オキサリプラチン



・急性嘔吐を起こしやすい薬剤をまとめた。

消化器症状の対処法（悪心・嘔吐）

制吐療法

急性悪心・嘔吐：

アプレピタント+抗5-HT₃（セロトニン受容体拮抗薬）+デキサメタゾン±H₂ブロッカー

遅発性悪心嘔吐：

アプレピタント+デキサメタゾン±H₂ブロッカー

予測性悪心嘔吐：

抗不安薬（ロラゼパム、アルプラゾラム）



【消化器症状の対処法】

・対処法としてアプレピタントやステロイドを中心とした薬剤が予防的に投与される。予測性悪心・嘔吐にはロラゼパムなどの抗不安薬が用いられる。

消化器症状の対処法（口内炎）

・抗がん剤投与後2～10日目に出現するフリーラジカルやサイトカイン放出による粘膜上皮基底細胞の直接障害および投与後10～14日目に出現する好中球低下による口腔内感染の間接作用が関連する。

- ・薬剤：フルオロウラシル、メトトレキサート、エベロリムス
- ・治療：予防が原則。含嗽薬、口腔内軟膏の使用、口腔内、歯科領域の感染源の除去、食事の工夫



【消化器症状の対処法（口内炎）】

・その他の消化器症状として、口内炎では予防が原則で、含嗽薬を予防的に使用し、口内炎出現時には口腔内軟膏で治療する。

消化器症状の対処法（下痢）

・抗がん剤投与後による消化管の副交感神経刺激により、投与中から直後に発現する**コリン作動性の下痢**と、抗がん剤やその代謝物による**粘膜障害により遅発性に発症する下痢**に分けられる

薬剤：イリノテカン、フッ化ピリミジン、シスプラチン、メルファラン、エトポシド、アフアチニブなど

治療：Grade 1，2で感染症や脱水を伴わない場合にはロペラミドが多用される。イリノテカンでは半夏瀉心湯なども利用されている。



【消化器症状の対処法（下痢）】

・下痢には、投与中から直後に発現するコリン作動性の下痢と、抗がん剤やその代謝物による粘膜障害により遅発性に発症する下痢がある。

消化器症状の対処法（便秘）

- ・抗がん剤投与中の患者では、経口の水分接種の減少や運動量低下により便秘傾向になる
 - ・オピオイド鎮痛薬や制吐剤の5-HT₃拮抗薬には便秘の副作用があるため留意する
- 治療：スインプロイク（オピオイドの場合の末梢μ受容体拮抗剤）の他、酸化マグネシウム、大建中湯、センノシド、ピコスルファート、モサプリドなどが利用される



【消化器症状の対処法（便秘）】

- ・抗がん剤投与中の患者では、経口の水分摂取の減少や運動量低下により便秘傾向になる。
- ・また、オピオイド鎮痛薬や制吐剤の5-HT₃拮抗薬には便秘の副作用があるため留意。

有害事象（呼吸器障害）



有害事象（呼吸器障害）

呼吸器障害

早発性呼吸器障害：

抗がん剤投与後2か月以内に出現
間質性肺炎、肺浮腫、気管れん縮、胸水貯留

遅発性呼吸器障害：

抗がん剤投与後2か月以降に出現
肺線維症が主たる病態

【薬剤】

フレオマイシン、マイトマイシンC、
メトトレキサート、ブスルファン、アベマシクリブ、
シクロホスファミド、ゲムシタビン、ゲフィチニブ、
トラスツズマブデルクスステカン



【呼吸器障害】

- ・呼吸器障害には抗がん剤投与後2ヶ月以内に出現する早発性呼吸器障害と、2ヶ月以降に起こる遅発性呼吸器障害がある。
- ・障害を引き起こす薬剤としてはスライドのような薬剤がある。

呼吸器障害の対処法

【診断】

- ・早期診断が重要
- ・発熱、咳嗽、呼吸困難などの非特異的臨床症状に注意し、胸部X線撮影施行
 - ①肺毒性の起こる頻度と時期
 - ②危険因子（年齢、総投与量、併用薬、呼吸器疾患の存在、喫煙、放射線治療歴）

【治療】

- ・診断後直ちに薬物投与中止
 - ステロイド投与
 - 酸素投与
 - ステロイド無効例では致死的になる



【呼吸器障害の対処法】

- ・早期診断が重要で、発熱、頑固な咳嗽などの非特異的臨床症状に注意する。
- ・診断できたら、薬物を直ちに中止する。ステロイドパルス療法が有効だが、重症な場合は、致命的となることもある。

薬剤性肺障害

- ・薬剤性肺障害には、肺水腫、好酸球性肺炎、気道性病変、肺血管病変、胸膜病変、呼吸中枢障害などがあるが、抗がん剤による肺障害でもっとも注意しなければならないのは間質性肺炎
- ・間質性肺炎は、慢性間質性肺炎（CIP）、好酸球性肺炎（EP）、基質化肺炎（OP）、びまん性肺胞傷害（DAD）に区分されるが、臨床上是DAD型または非DAD型として区別し、ステロイドなどの治療抵抗性のDAD型を見極めることが重要
- ・免疫チェックポイント阻害剤の肺障害には咳嗽、息切れなど特異的症状はないが、ニボルマブのPMS中間報告では0.7%の死亡リスクが報告されている

主な薬剤：エベロリムス、免疫チェックポイント阻害剤



【薬剤性肺障害】

- ・薬剤性肺障害には、肺水腫、好酸球性肺炎、気道性病変、肺血管病変、胸膜病変、呼吸中枢障害などがある。抗がん剤による肺障害でもっとも注意しなければならないのは間質性肺炎である。
- ・間質性肺炎は、慢性間質性肺炎（CIP）、好酸球性肺炎（EP）、基質化肺炎（OP）、びまん性肺胞傷害（DAD）に区分されるが、臨床上是DAD型または非DAD型として区別し、ステロイドなどの治療抵抗性のDAD型を見極めることが重要。
- ・免疫チェックポイント阻害剤の肺障害には咳嗽、息切れなど特異的症状はないが、ニボルマブの中間報告では0.7%の死亡リスクが報告されている。

薬剤性肺障害の対処法

【治療】

- ・IL-6などの検査のほか、酸素化などの状況把握が肝要
- ・治療はステロイドパルス療法を実施
- ・感染症の鑑別は、MASSC スコアによりニューモシスチス肺炎を見極める必要がある。特に免疫チェックポイント阻害剤使用においては、急性間質性肺炎の報告も肺障害の1割程度に認められており、十分量かつ長期のステロイド治療が必要となる場合が多く、プレドニゾン初回1.0～2.0mg/kgの投与が推奨される

【リスク因子】：喫煙歴、既存の間質性肺炎、PS不良、正常肺細胞低占有率が低いことなどが知られている



【薬剤性肺障害の対処法】

- ・治療を行うためには、IL-6などの検査のほか、酸素化などの状況把握が肝要。
- ・治療はステロイドパルス療法を実施する。
- ・感染症の鑑別は、MASSCスコアによりニューモシスチス肺炎を見極める必要がある。特に免疫チェックポイント阻害剤使用においては、急性間質性肺炎の報告も肺障害の1割程度に認められており、十分量かつ長期のステロイド治療が必要となる場合が多く、初回1.0～2.0mg/kgの投与が推奨される。
- ・リスク因子として、喫煙歴、既存の間質性肺炎、PS不良、正常肺細胞低占有率が低いことなどが知られている。

有害事象（皮膚症状）



有害事象（皮膚症状）

皮膚障害の特徴

- ・一般の薬剤同様、抗がん剤による皮疹は例外ではない
- ・蕁麻疹、丘状斑状疹、紅斑などが多いとされているが、フッ化ピリミジン系抗がん剤では、特異的な色素沈着を認める他、乾皮症、紅斑、掻痒感などを併発する
- ・この他、アレルギー性の発疹が増悪し、全身紅斑、水包、粘膜障害にいたるSJS (Steavens-Johnson Syndrome)やTEN型 (中毒性表皮壊死症) 薬疹を疑う場合には薬剤の中止、直ちに皮膚科受診を必要とする
- ・一般に、手足症候群 (1～2ヶ月)、ざ瘡様皮疹：1～4週間皮膚乾燥：3～5週間爪囲炎：4～8週間、分子標的薬によるものは1週間以降に高発現時期を迎える



【皮膚障害の特徴】

- ・皮疹は、一般の薬剤同様に起こる。
- ・蕁麻疹、丘状斑状疹、紅斑、そしてフッ化ピリミジン系抗がん剤では、特異的な色素沈着、乾皮症、紅斑、掻痒感などを併発する。
- ・アレルギー性の発疹、全身紅斑、水包、粘膜障害にいたるSJS (Steavens-Johnson Syndrome)なども起こる。

皮膚障害

a.手足症候群 (HFS)



b.ざ瘡様皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、爪周囲炎



c.過角化



a は、5-FU、カペシタビンなどのフッ化ピリミジン系抗がん剤、スニチニブ、レゴラフェニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤などで高発現する手足症候群 (Hand-Foot Syndrome)。

b はセツキシマブ、パニツムマブなどで発現するざ瘡様湿疹や脂漏性皮膚炎、ベバシズマブ、ラムシルマブなどで発現しやすい創傷治癒遅延や爪周囲炎の一例。

皮膚障害の治療

【治療】

- ・HFSでは保湿を中心に、疼痛、紅斑出現時はステロイド外用剤の使用が推奨されている
- ・皰瘡様皮疹には顔面ならびに体幹いずれもステロイドの外用使用に加えて保湿の励行、ミノサイクリンの投与なども併用される
- ・疼痛が出現するような場合では化学療法中止延期が望まれるが、これらについて十分説明実施することが必要である

【スキンケアの充実】

皮膚障害治療は薬物療法のみならず、普段からの皮膚ケアが重要となる。皮膚の保湿、直射日光の回避、刺激の強い化粧品等の回避などの留意点を説明することも重要である。また物理的な刺激回避については、電気シェーバーの使用、余裕のある衣服、サイズの合った締め付けのない下足の使用などの日常生活への留意も副作用悪化の抑制につながる。



【皮膚障害の治療】

- ・治療はステロイドの外用の他に保湿、特に日常的なスキンケアを指導することが重要である。

有害事象（末梢神経障害）



有害事象（末梢神経障害）

末梢神経障害の特徴

手足の痺れ感、疼痛などの異常感覚が発現

- ・末梢神経症状が起こるメカニズムは、主に神経細胞の軸索変性、神経細胞体障害、髄鞘障害によると考えられている

- ・発生頻度は抗がん剤により異なるが、化学療法終了3ヶ月後でも60%の患者に症状残存を認め、6ヶ月以降でも約30%が未回復であることが報告されている

・主な症状

感覚異常、四肢の痺れ、痛みの他、錯感覚、手袋型、靴下型の異常感覚、運動障害、四肢の異常感覚に加え、筋萎縮、筋力低下、懸反射消失、自律神経障害

・障害を起こしやすい薬剤

パクリタキセル、ビンクリスチン、シスプラチン
オキサリプラチン、ボルテゾミブ、ドセタキセル
エリブリン



【末梢神経障害の特徴】

- ・末梢神経症状は、主に神経細胞の軸索変性、神経細胞体障害、髄鞘障害により発生すると考えられている。
- ・発生頻度は抗がん剤により異なるが、化学療法終了3ヶ月後でも60%の患者に症状残存を認め、6ヶ月以降でも約30%が未回復であることが報告されている。
- ・主な症状は、感覚異常 四肢の痺れ、痛みの他、自律神経障害 排尿障害、発汗障害、徐脈性不整脈、規律性低血圧など様々である。
- ・障害を起こしやすい薬剤として パクリタキセル ビンクリスチン シスプラチン オキサリプラチン ボルテゾミブ、ドセタキセル
エリブリンなどがある。

末梢神経障害への対応

末梢神経障害の疼痛や障害を軽減する目的で利用されている

【薬物療法】確立した薬物療法はない

デュロキセチン、プレガバリン、ミロガバリン
ビタミンB6、ビタミンB12などのビタミン製剤
漢方薬（牛車腎気丸、八味地黄丸など）

【非薬物療法】

手足に冷感、しびれ感がある場合、温かい手袋や靴下を身に着けて保温し、末梢循環の改善を図る

手を握ったり開いたりする運動を行い症状の改善を図る

オキサリプラチンの場合には、寒冷刺激が症状悪化の契機となるので、冷却したもの、水仕事、冷房冷気の回避などの指導を行う必要がある



【末梢神経障害への対応】

- ・これに対する薬物療法としての確立した薬物はまだないが、いくつかの薬が使われている。
- ・非薬物療法として表記の生活指導を行う。

有害事象（循環器障害）



有害事象（循環器障害）

循環器障害（心機能障害）

＜急性心毒性＞

- ・自覚症状は不整脈、胸部症状、心電図異常で投与当日に発生する可能性もある
- ・VEGF阻害剤の場合には急性心筋虚血に関しては投与日に関係なく発現する可能性があるため留意する必要がある

＜慢性心毒性＞

- ・自覚症状は労作時の息切れ、浮腫、頻脈、仰臥位での呼吸困難感
- ・左駆出率 (LVEF) の低下、心肥大、心電図異常、トロポニンT上昇、BNP上昇等みられる



【循環器障害（心機能障害）】

- ・心機能障害として、急性心毒性和慢性心毒性がある。
- ・急性心毒性では、自覚症状は不整脈、胸部症状、心電図異常で投与当日に発生する可能性もある。
- ・VEGF阻害剤では急性心筋虚血が投与日に関係なく発現する可能性があるため留意する必要がある。
- ・慢性心毒性では、自覚症状は労作時の息切れ、浮腫、頻脈、仰臥位での呼吸困難感などで、左駆出率 (LVEF) の低下、心肥大、心電図異常、トロポニンT上昇、BNP上昇などがみられる。

心機能障害の発生機序

副読本再掲

心機能障害発生機序	
1. 心筋障害	心筋細胞のミトコンドリア機能の障害（Ca ²⁺ の代謝等）、ミクロソームを介したフリーラジカルの産出、それに続く脂質の過酸化、細胞膜透過性の変化によりCa ²⁺ の過剰流入、細胞膜Na ⁺ /K ⁺ -ATPase活性障害、DNA、RNA合成障害、ミトコンドリアアポトーシス、Ca ²⁺ カチオンチャネル発現増加による活性酸素の影響などその機序は明確にはされていない。
2. 刺激伝導系障害	パクリタキセルの心毒性のうち76%は無症候性徐脈であったことが報告されている他、他の機序では活動電位の延長、細胞内Ca ²⁺ 過負荷の発現が心室性頻拍、QT延長の機序であるとも言われている。ニロチニブなどのBCL-ABL TKIではhERG電流の用量依存的阻害により活動電位の持続時間延長によるQT延長がわかっているが、詳細は不明である。
3. 冠血管障害	冠血管の攣縮、凝固形亢進による冠血管血栓等の発現によるものと考えられている。
4. 前負荷増大	CDDPのように腎機能保護目的で大量輸液をするが、一時的な500 mL/hを越える負荷は心不全の原因となりうる。
5. 後負荷増大	VEGFをターゲットにした薬剤では一酸化窒素の減少に伴い、末梢血管抵抗が上昇し後負荷が増大する。



【心機能障害の発生機序】

- ・心機能障害の発生機序を示す。
- ・薬剤による心筋障害、刺激伝導系の障害、冠血管の攣縮や血栓発現による機序、大量輸液に係る機序などがある。

循環器障害の対処法

- ・アントラサイクリン系抗がん剤の生涯累積投与量に上限があるため、薬剤情報の収集などにより現時点で用量限界に対する累積量を把握する必要がある
- ・心機能モニタリングの内、LVEFで50～55%前後では発症しやすいとも言われており、抗がん剤投与前、中、後のLVEF評価、トラスツズマブでは12週ごとの評価が勧められているが、LVEF 50～55%前後の場合には6週から8週に短縮評価することを検討する



【循環器障害の対処法】

- ・対応法としては、薬剤の累積使用量のチェックや、心機能の定期的モニタリングなどが重要。

有害事象（心 毒 性）

ドキソルビンに代表されるアンスラサイクリン 系抗がん抗生物質にみられる副作用である
重篤な心筋障害が出現する可能性があるため、総投与量に留意する必要がある
心筋障害が起きないように、薬剤総投与量を考慮して治療を行うことが重要である

薬剤名（商品名）	重篤な心筋障害が出現する 総投与量
ドキソルビン(アドリアシン)	500mg/m ²
ピラルビン（テラルビン）	950mg/m ²
エビルビン （ファルモルビン）	900mg/m ² を超えると うっ血性心不全
ダウノルビン(ダウノマイシン)	25mg/kg
イダルビン(イダマイシン)	120mg/m ² を超えないこと

・これは総投与量を考慮すべき薬剤を示した。

ドキソルビンに代表されるアンスラサイクリン系抗がん抗生物質にみられる副作用で、重篤な心筋障害が出現する可能性があるため、生涯にわたる総投与量を把握する必要がある。

・表中に記載した換算により、心筋障害が起きないように、薬剤総投与量を逸脱しないよう考慮して治療を行うことが重要であるが、もし症状が発生している場合にはこれらの情報を、治療病院や本人持参のくすり手帳、かかりつけ薬局などから情報を入手することも並行して、極力正確な総投与量を把握することが重要。

循環器障害（静脈血栓塞栓症）

・がん細胞や単球などから血液中に放出される凝固促進物質や血小板凝集物質による血液の凝固能と血小板凝集能の亢進、がん細胞と血管内皮細胞との相互作用が関係があるといわれている

・がん薬物療法では静脈血栓塞栓症（VTE：venous thromboembolism）の独立した危険因子として位置づけられ、組織への直接障害、腫瘍および内皮細胞のアポトーシス、サイトカイン放出による組織因子の発現・活性増加や血小板凝集能の増加などが考えられている

【循環器障害（静脈血栓塞栓症）】

・がん薬物療法ではVTEの独立した危険因子として位置づけられ、静脈血栓や塞栓も起こりやすいとされており、がん細胞や単球などから血液中に放出される凝固促進物質や血小板凝集物質による血液の凝固能と血小板凝集能の亢進、がん細胞と血管内皮細胞との相互作用に関係があるといわれており、留意する必要がある。

循環器障害（静脈血栓塞栓症）の原因薬剤

・がん患者のVTE発症率は現在も不明瞭ではあるものの、2013年の報告では12.6%程度とされている

・非がん患者の1.4%に比較してはるかに高い

・比較的高いと評価された抗がん剤：

シスプラチン、ペバシズマブ、タモキシフェン、
サリドマイド、レナリドマイド

（デキサメタゾン、他の化学療法などの併用事例）

【循環器障害（静脈血栓塞栓症）の原因薬剤】

・静脈血栓や塞栓をおこしやすい薬剤の一覧。

循環器障害（静脈血栓塞栓症）への対応

・深部静脈血栓症（DVT：deep vein thrombosis）では肺血栓塞栓症（PTE：pulmonary thromboembolism）を念頭に置いた診断・検査・治療を実施

D-ダイマー測定および評価

・DVT治療の目標

①血栓進展予防

②PTE予防

③血栓後遺症予防

・治療

薬物療法（ワルファリン、ヘパリンなどの抗凝固療法）

カテーテル治療

下大静脈フィルター留置

外科療法など

【循環器障害（静脈血栓塞栓症）への対応】

・対応としては、Dダイマーの定期的測定や、深部静脈血栓症の予防、抗凝固剤の使用、カテーテル治療などがある。

有害事象（腎障害）



有害事象（腎障害）

薬剤性腎障害

【がん薬物療法に伴う腎障害】

- ①腎前性腎障害：治療の副作用となる悪心・嘔吐、下痢、食欲不振などによる循環血液量を減少し、腎血流量が低下して起こる
- ②腎性腎障害：抗がん剤による腎臓への直接的な障害による
- ③腎後性腎障害：腫瘍自体による尿路障害による
 - ・最近では免疫チェックポイント阻害剤によるアレルギー・免疫学的機序により糸球体障害を主な原因とする腎障害も報告されているので、注意を要する

【症状】

- 尿量変化、浮腫、倦怠感など
- ・早期では自覚症状を伴わないことも多いが、抗がん剤の副作用が合併している場合もあるため、鑑別を十分行う必要がある



【薬剤性腎障害】

- ・がん薬物療法に伴う腎障害は、治療の副作用となる悪心・嘔吐、下痢、食欲不振などによる循環血液量を減少し、腎血流量が低下して起こる腎前性腎障害、抗がん剤による腎臓への直接的な障害による腎性腎障害、腫瘍自体による尿路障害による腎後性腎障害に大別される。
- ・症状として一般的腎障害と同様に、尿量変化、浮腫、倦怠感などがある。
- ・早期では自覚症状を伴わないことも多いが、抗がん剤の副作用が合併している場合もあるため、鑑別を十分行う必要がある。最近では免疫チェックポイント阻害剤によるアレルギー・免疫学的機序により糸球体障害を主な原因とする腎障害も報告されているので、注意を要する。

腎障害の対処法

【原因となりうる薬剤】

薬剤別にその頻度は異なるものの、細胞障害性抗がん剤から免疫チェックポイント阻害剤までさまざまな報告あり（副読本参照）

【対処法】

- ・急性症状発症の際は中止することが先決ではあるが、同時に治療頓挫につながることから、事前の十分な機能評価と、減量の必要な薬剤を規定どおりに減量するなど、予防的対応がもっとも重要である
- ・投与量調整は添付文書などが指標となるが、患者毎の背景（治療目的、予後、年齢、PS、VSなど）を明確に把握した上で、GFR推算式＝eGFR（日本腎臓学会）を評価することが重要である
- ・シスプラチンの場合には、投与前中後あわせると総800mL超の補液が推奨されているほか、メトトレキサートで尿中排泄率が高いため、1g/m²以上の投与を行うときは、尿pH 6.0-7.0の範囲にコントロールして尿管に置ける結晶析出を回避しなければならない



【腎障害の対処法】

- ・原因となりうる薬剤としては、薬剤別にその頻度は異なるものの、細胞障害性抗がん剤から免疫チェックポイント阻害剤まで様々な報告がある。
- ・腎臓は多くの薬物・代謝物の主要な排泄経路となるため、急性症状発症の際は中止することが先決だが、同時に治療頓挫につながることから、事前の十分な機能評価と、減量の必要な薬剤を規定どおりに減量するなど、予防的対応がもっとも重要。
- ・投与量調整は添付文書などが指標となるが、患者毎の背景（治療目的、予後、年齢、PS、VSなど）を明確に把握した上で、GFR推算式＝eGFR（日本腎臓学会）を評価することが重要。

有害事象（アレルギー反応など）



有害事象（アレルギー反応など）

アレルギー反応（過敏反応）

- ・過敏反応は薬剤投与により免疫異常が起きた状況であるが、IgE抗体が介在する即時型（I型）アレルギー反応と、IgE抗体が介在しない反応に区分される
- ・いずれの状態においてもマスト細胞、好塩基球から放出されたヒスタミンや血小板活性化因子などが反応して、血液透過性亢進と気管支の攣縮が発生する
- ・過敏反応における発熱は薬剤と免疫系細胞の反応によって炎症性サイトカインが増加することが原因と考えられている

【抗がん剤】

IgE抗体介在： シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン
IgE抗体非介在： タキサン系薬剤、エトポシド、リボソーム化ドキソルビシン、テムシロリムス（→多くの場合配合されているポリソルベート80、ポリオキシエチレンヒマシ油などが原因とされている）



【アレルギー反応】

- ・過敏反応は薬剤投与により免疫異常が起きた状況ですが、IgE抗体が介在する即時型（I型）アレルギー反応と、IgE抗体が介在しない反応に区分される。
- ・いずれの状態においてもマスト細胞、好塩基球から放出されたヒスタミンや血小板活性化因子などが反応して、血液透過性亢進と気管支の攣縮が発生する。
- ・過敏反応における発熱は薬剤と免疫系細胞の反応によって炎症性サイトカインが増加することが原因と考えられる。
- ・IgE抗体介在型と非介在型の抗がん剤を示す。

アレルギー反応（過敏反応）の症状

- ・主な症状は発熱、掻痒感、くしゃみ、咽頭不快感、鼻閉、気管支狭窄
- ・急激な悪化を起こすと、悪寒、発熱とともに、喘鳴を伴う呼吸困難、苦悶様体動、SpO2低下、血圧低下、意識障害の兆候が発現、心肺機能が不安定となり、ショック状態に移行することがある
- ・概ね、点滴開始30分以内に発症することが多いが、薬剤によって異なり、初回ではなく数回の後に発症することもある
- ・また、遅延性に発現する薬剤（ゲムシタビン、ベンダムスチン）なども存在する



【アレルギー反応（過敏反応）の症状】

- ・主な症状は発熱、掻痒感、くしゃみ、咽頭不快感、鼻閉、気管支狭窄で、急激な悪化を起こすと、悪寒、発熱とともに、喘鳴を伴う呼吸困難、苦悶様体動、SpO2低下、血圧低下、意識障害の兆候が発現、心肺機能が不安定となり、ショック状態に移行することもある。
- ・概ね、点滴開始30分以内に発症することが多く、薬剤によって異なり、初回ではなく数回の後に発症することもある。
- ・また、遅延性に発現する薬剤（ゲムシタビン、ベンダムスチン）などもある。

アレルギー反応（過敏反応）への対応

- ・薬剤毎に予防薬（抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬など）の設定をしておく
 - ・過敏反応やインフュージョンリアクションの発現時は迅速対応が求められる
 - ・あらかじめ患者のリスク因子を検討しておく必要がある
- 【リスク因子】
女性・高齢者・薬剤過量・リンパ球25,000/mm³以上
ヨードまたは魚介アレルギー、薬剤アレルギー既往
前回投与時の即時型過敏反応既往、心機能、肺機能低下、喘息・アトピー診断、自己免疫疾患合併、βブロッカー使用、造血器腫瘍など



【アレルギー反応（過敏反応）への対応】

- ・薬剤毎に予防薬（抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬など）の設定をしておく。
- ・過敏反応やインフュージョンリアクションの発現時は迅速対応が求められる。
- ・そして、あらかじめ、患者のリスク因子を検討しておく必要がある。

腫瘍崩壊症候群

副読本再掲

【病態】巨大な腫瘍病変や増殖のスピードの速い腫瘍が抗がん剤や放射線照射により崩壊し、細胞内部に蓄積していた大量のカリウム、リン酸、核酸が血中に放出され、急性腎機能障害、高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症を引き起こし、死に至ることもある。

【頻度】AML（3.4～17%）、ALL（4.4～26.4%、小児では63%）、CLL（0.42%）、悪性リンパ腫（低リスク～高リスクまでさまざま）、多発性骨髄腫（0～3.9%）、固形癌（1～5%、小細胞肺癌や胚細胞腫などが多い）

【原因薬剤】：レナリドミド、イマチニブ、ニロチニブ、フルダラビン、サリドマイド、リツキシマブ、パノピノスタット、カベシタビン、セツキシマブ、スニチニブ、ドセタキセル、ゲムシタビン、ベバシズマブ

<https://www.pmda.go.jp/files/000224763.pdf>より改変・引用



【腫瘍崩壊症候群】

・オンコロジーエマージェンシーとして腫瘍崩壊症候群がある。

・巨大な腫瘍病変や増殖のスピードの速い腫瘍が、抗がん剤や放射線照射により崩壊し、急性腎機能障害、高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症を引き起こし、重篤になると死に至る病態である。

・AMLやALLなどの血液疾患、悪性リンパ腫で起こることが多いが、固形がんでは小細胞肺癌や胚細胞腫などでも起こる。

・原因薬剤としてスライドに示すものがある。

・治療のポイントは、これらの腫瘍において治療を行うに際し、腫瘍崩壊症候群を引き起こさないように予防することが重要。スライドに示す治療を病状に応じて行い、治療に反応がなければ、血液浄化も考慮する。

腫瘍崩壊症候群の対処法

・腫瘍崩壊症候群をきたさないように予防することが重要。

- 1) 腎機能障害⇒輸液（時間100mL/m²以上の尿量をキープ）
- 2) 高尿酸血症⇒フェブキソスタット・ラスブリカーゼ投与
- 3) 高カリウム血症⇒グルコース＋インスリン、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムメイロン、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム
- 4) 高リン血症⇒水酸化アルミニウムゲル
- 5) 低カルシウム血症⇒グルコン酸カルシウム

*治療に反応がなければ血液浄化療法も考慮する



・治療のポイントは、これらの腫瘍において治療を行うに際して、腫瘍崩壊症候群を引き起こさないように予防することが重要。スライドに示す治療を病状に応じて行う。治療に反応がなければ、血液浄化も考慮する。

抗がん剤治療中止基準

抗がん剤治療中止基準



抗がん剤治療の限界

1. 治療による効果が全く期待できない
2. 治療により全身状態が著しく低下する危険性が高い
3. 治療を行ってもECOGのPS2以上を改善できない
4. 治療により著しく日常生活が障害される



【抗がん剤治療の限界】

・抗がん剤治療の限界として、治療による効果が全く期待できない、治療により全身状態が著しく低下する危険性が高い、治療を行ってもECOGのPS2以上を改善できない、治療により著しく日常生活が障害される場合などがある。

治療断念を検討すべき状況

がんの悪化で余命が3ヵ月以内と考えられるようになった場合

標準治療を行っても、がんの病状の悪化を調整できなくなった場合



・また、がんの悪化で余命が3ヶ月以内と考えられるようになった場合、標準治療を行っても、がんの病状の悪化を調整できなくなった場合には治療を中止することを検討すべきと考える。

抗がん剤治療中の治療医の思い・葛藤

- ・最近の抗がん剤治療は高い確率で一定の効果が期待できる
- ・可能性のあるうちは少し無理してでも挑戦したい、効果に期待したい
- ・PSが低下、効果がなくなっても、なかなか中止を受け入れてもらえない、説得できない
- ・代替療法にすがられるくらいならもう少し頑張ってみようか



・しかし、治療医は、「最近の抗がん剤治療は高い確率で一定の効果が期待できる」、「可能性のあるうちは少し無理してでも挑戦したい、効果に期待したい」、「PSが低下、効果がなくなっても、なかなか中止を受け入れてもらえない、説得できない」、「代替療法にすがられるくらいならもう少し頑張ってみようか」などという思いと、中止した方がいいとの思いの間で葛藤を抱く。

抗がん剤治療中のかかりつけ医の思い・葛藤

- ・「なんだこんなになるまで抗がん剤治療を引っ張って」
- ・「こんなに苦しんでいるのにどこまで頑張るんだ、症状緩和治療がため」
- ・抗がん剤治療はもうやめた方がいいと思うが、病院主治医を妄信
- ・積極的治療に憔悴した患者・家族の後始末はつらい
- ・最期のいい時間を大切にしたい

かかりつけ医・在宅医が今できることは何だろう
患者さんが大切にしていることは何だろう
もっと早期から連携を図るために、今から何ができるだろう
治療医を凌駕する信頼感が得られるよう頑張ろう



・その一方でかかりつけ医は、スライドのような思いをしているのではないかな。

・うまく連携がとれ、患者から信頼を得ていることが、患者にとっても、治療医にとってもいい結果となると思う。

がん再発時の対応



がん再発時の対応

- ・再発時の対応について少し触れる。

がんの転移・再発

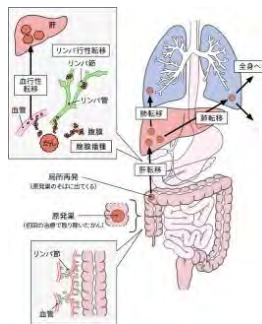
副読本再掲

「再発」とは、手術や薬物療法や放射線治療でいったん縮小したがんが再び大きくなったり、別の場所に同じがんが出現することをいう。

「転移」とは、がん細胞が最初に発生した場所から、血管やリンパ管に入り込み、血液やリンパ液の流れに乗って別の臓器や器官へ移動し、そこで増えることをいう。リンパ行性転移や、血行性転移がある。

「播種（はしゅ）」とは、がんのできた臓器からがん細胞が剥がれ落ち、近接する体内の空間（胸腔や腹腔）に散らばるように広がることをいう。

右の図は大腸がんの転移を示したものである。



国立がん研究センターがん情報サービス

【がんの転移・再発】

・「再発」とは、治療がうまくいったように見えても、手術で取りきれなかった目に見えない小さながんが残っていて再び現れたり、薬物療法（抗がん剤治療）や放射線治療でいったん縮小したがんが再び大きくなったり、別の場所に同じがんが出現することをいう。

・血液やリンパのがん、前立腺がんなどの場合には、「再燃」という言葉が使われる。

・「転移」とは、がん細胞が最初に発生した場所から、血管やリンパ管に入り込み、血液やリンパ液の流れに乗って別の臓器や器官へ移動し、そこで増えることをいう。多いのは、リンパ液の流れが集まるリンパ節への転移（リンパ行性転移）、肺や肝臓、脳、骨など血液の流れが豊富な場所への転移（血行性転移）である。

・「播種（はしゅ）」とは、がんのできた臓器からがん細胞が剥がれ落ち、近接する体内の空間（胸腔や腹腔）に散らばるように広がることをいう。

・スラウドの右の図は大腸がんの転移を示した。

【転移・再発治療】

・がんの転移・再発の治療の原則は、転移や再発の状態を考慮し、外科切除、薬物療法、放射線療法を単独あるいは組み合わせて、治癒を目指した治療または症状の緩和を行うこと。

・これらの中で最も治癒が期待できる治療は外科切除である。

・外科切除の5つの適応基準は、「1）耐術可能 2）原発巣が制御されているか制御可能 3）転移巣を遺残なく切除可能 4）転移巣以外の臓器転移がないか、制御可能 5）切除後も残存臓器の十分な機能維持」。

これらの条件を満たす場合に外科切除が考慮される。

転移・再発治療

転移・再発治療の原則

転移や再発の状態を考慮し、外科切除、薬物療法、放射線療法を単独あるいは組み合わせて、治癒的治疗または症状の緩和を行う

転移・再発に対する外科切除の適応基準

- 1) 手術に耐えられる
 - 2) 原発巣が制御されているか制御可能
 - 3) 転移巣を遺残なく切除可能
 - 4) 転移巣以外の臓器転移がないか、制御可能
 - 5) 切除後も残存臓器の十分な機能維持
- 上記条件を満たす場合に、外科切除を考慮する



がんの転移・再発治療

転移・再発に対する薬物療法の目的

- ・外科切除不能の転移・再発に対して延命や症状緩和を目的として行う
- ・薬物療法の効果により転移・再発が外科切除可能となる場合がある
- ・放射線療法と組み合わせた化学放射線療法により、効果を高めることができる場合がある

転移・再発に対する放射線療法の目的

- ・外科切除不能の転移・再発に対して延命や症状緩和を目的として行う
- ・骨転移に対する高い疼痛緩和率（70～90%）が得られる
- ・脳転移に対する高い症状改善率（60～80%）が得られる



・薬物療法の目的は外科切除不能の転移・再発に対して延命や症状緩和を目的として行います。治癒を目指すものではない。ただし、薬物療法の効果により外科切除が可能になる場合がある。また放射線療法との併用により治療効果を高めることができる場合もある。

・放射線療法は症状緩和が中心になるが、最近の定位放射線照射や粒子線治療により、治癒が目指せるようになってきている。

・また骨転移に対する高い疼痛緩和効果や脳転移に対する高い症状改善率を示すのも、放射線療法の大きな利点である。

【転移・再発に対するその他の対処法】

・転移・再発による病状の悪化により様々な症状が出現する。表にこれらの病状に対する対処法をまとめた。

・これらの症状はQOLを著しく低下させるものである。単に鎮痛剤の投与に終始するのではなく、症状の原因を究明して、適切に対処していくべきである。

転移・再発に対するその他の対処法

腹膜播種やリンパ節転移、皮下転移により疼痛、腸閉塞、黄疸、尿管閉塞、膀胱直腸瘻、消化管皮膚瘻、皮膚潰瘍形成を起こすことがある

症状	対処法
疼痛	責任病巣の姑息的切除、神経ブロック、オピオイド投与
腸閉塞	姑息的切除、バイパス手術、人工肛門造設、ステント留置 腸瘻造設、酢酸オクトレオチド投与
黄疸	PTCD、胆管ステント留置
尿管閉塞	腎瘻造設、尿管ステント留置
膀胱直腸瘻	腎瘻造設、回腸導管造設
消化管皮膚瘻	パウチング（ストーマ用のパウチを装着）
皮膚潰瘍	モーズ軟膏



がん転移・再発治療の限界

1. 治療による効果が全く期待できない
2. 治療により全身状態が著しく低下する危険性が高い
3. 治療を行ってもECOGのPS2以上を改善できない
4. 治療により著しく日常生活が障害される



【がん転移・再発治療の限界】

・転移・再発では特に治療の限界を念頭において治療にあたるのが大事である。

・転移・再発に対して積極的な治療の限界は、

1. 治療による効果が全く期待できない
2. 治療により全身状態が著しく低下する危険性が高い
3. 治療を行ってもECOGのPS2以上を改善できない
4. 治療により著しく日常生活が障害される

これら4つの状況を満たす場合。

治療断念を検討すべき状況

がんの悪化で余命が **3～6ヶ月** 以内と考えられるようになった場合

標準治療を行っても、がんの病状の悪化を調整できなくなった場合



【治療断念を検討すべき状況】

・治療を行っている時に治療を中止すべき状況を示すが、余命3～6ヶ月以内と考えられ、標準治療を継続してもがんの病状の悪化を調整できなくなった場合で、このような場合は早めに治療を中止することを提案する。