

3. 副作用

3.7 低マグネシウム血症 3.7.1 特徴

電解質異常は、あらゆる抗悪性腫瘍剤に発現しうる有害事象であるが、抗EGFR抗体薬では、特徴的副作用として低マグネシウム血症が発現する事が明らかになっている。

セツキシマブでは国内第II相試験(n=39 イリノテカンとの併用)において、51.3%に発現し、Grade3以上においても7.7%の症例で発現した。

また、同様にパニツムマブの国内第II相試験(n=52 単剤)においても、33%に発現している。

抗EGFR抗体薬における低マグネシウム血症の発現機序は明確になっていないが、尿細管の障害によるとしている文献がある。

通常、マグネシウムは腎の糸球体濾過、尿細管分泌と尿細管からの再吸収といった過程を経て尿中に排泄されるが、尿細管の障害によりこの機構がうまく働いていないことが考えられるが、それを証明したものは報告されていない。

一般的な低マグネシウム血症の臨床症状は極めて多様であると考えられている。症候としては、神経・筋肉障害、精神・行動の異常、循環器系異常、消化器系障害などが代表であるが、これらの症候の発生は必ずしも血漿マグネシウム濃度と相関はしないといわれる。

精神・行動の異常として、抑うつ、感情鈍麻、不安、興奮、妄想、錯乱などがあり、著しくなると幻覚、記憶障害、昏睡などが生じるとされる。

神経・筋肉障害としては、病初期には易疲労感、脱力感などの不定の症状をみる。進行するとテタニー、筋痙攣、振戦、筋線維束攣縮、腱反射の亢進、アテトーゼ、運動失調、眼振、筋電図上の筋原性の変化などが認められる。

循環器系の異常として、不整脈—心室性期外収縮、心室性頻脈、発作性上室性頻脈、心室細動などがある。心電図上、QT延長、T波拡大、T波平低化、ST部の短縮などがみられる。不整脈では、一般的に抗不整脈薬に抵抗性を示し、マグネシウムの補給が必要とされる。またマグネシウム欠乏時には、心筋内にジギタリスが取り込まれやすくなり、ジギタリス作用が増強するといわれ、少量の薬用量でジギタリス中毒を生じやすい。

消化器系の障害としては、食欲不振、消化不良、下痢、便秘、腹痛、嚥下困難などの症候がある。

以上、多彩な症状を呈する可能性のある低マグネシウム血症であるが、抗EGFR抗体薬投与に伴う低マグネシウム血症では、無症候であることが多く、上記症状を認めることは実際にはほとんど無い。

「有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版」

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	定義
低マグネシウム血症	<LLN-1.2 mg/dL; < LLN-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mg/dL; < 0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mg/dL; < 0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; < 0.3 mmol/L; 生命を脅かす	臨床検査にて血中マグネシウム濃度が低下

JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>)より引用」

抗EGFR抗体薬による低マグネシウム血症のポイント

- 投与期間が長くなるほど発現が認められる(蓄積性)
- 経口の酸化マグネシウムでは効果は認められない
- 硫酸マグネシウム液6-10gを週3回～連日の投与で悪化を阻止、回復の可能性

注意すべき抗癌剤

セツキシマブ
パニツムマブ

引用文献

Marwan G. et al
Clin Colorectal Cancer 2006 ;
6 ; 152-156.

3. 副作用

3.7 低マグネシウム血症 3.7.2 対処法

対処法としては、血清マグネシウム値が低下していても、臨床症状が認められない場合は、抗EGFR抗体薬の休止を考慮しつつ、十分注意しながら経過観察を行う事も選択肢となる。以下、臨床症状を伴わない場合であるが、Grade2以上の低マグネシウム血症出現時には何らかの対処を行うことを推奨している報告もある。Grade3以上の低マグネシウム血症が発現した場合は、まずは抗EGFR抗体薬の休止を考慮する。休止せずに点滴製剤によるマグネシウム補充も対処の一つであるが、休薬しなければなかなか改善は得られない。

マグネシウム製剤の添付文書での用法・用量には「電解質補液の電解質の補正用として、体内の水分、電解質の不足に応じて電解質補液に添加して用いる。」と記載されており、抗EGFR抗体薬の副作用としての低マグネシウム血症の際も、血清マグネシウム値を慎重にモニタリングを行いながら、適切な補充を行う事が求められる。

しかしながら、実際には、マグネシウムをどのような形でどれだけの補充を行うことが適切であるかの報告は示されていない。

また、抗EGFR抗体薬では、マグネシウムの低下と同様にカルシウム値、リン値等、他の電解質異常が認められる事が多く、併せてモニタリングを行う事が必要である。しかし、本薬剤で惹起された電解質異常に伴う臨床症状はいずれも明らかではない。

Management Algorithm

抗EGFR抗体薬による副作用「低マグネシウム血症」に対する薬物療法の流れ

CTCAE v4でのGrading

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
低Mg血症 hypomagnesemia	<LLN-1.2 mg/dL ; <LLN-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mg/dL ; <0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mg/dL ; <0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL ; <0.3 mmol/L

■ mmol/L → mEq/L 換算

低Mg血症 hypomagnesemia	<LLN-1.0 mEq/L	<1.0-0.8 mEq/L	<0.8-0.6 mEq/L	<0.6 mEq/L
-------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------

低Mgの症状が無ければGrade2までは抗EGFR抗体薬の投与を継続する

Grade3では抗EGFR抗体薬の投与の休止を考慮する

重症例では入院のうえマグネシウムの補正

3. 副作用

3.8 骨髄抑制 3.8.1 特徴

骨髄抑制は特に殺細胞的な抗悪性腫瘍剤の併用療法(FOLFOX、FOLFIRIなど)では高頻度に発現する副作用である。また、ベバシズマブ、セツキシマブといった分子標的薬を加える事による骨髄抑制の増強は少ないと考えられる。

骨髄機能を評価する際には、白血球数(好中球数)、血小板数、ヘモグロビンを評価する必要がある。また、薬剤毎に白血球数(好中球数)を特徴的に減少させる薬剤、血小板を特徴的に減少させる薬剤等の特徴があり、過去の臨床試験の結果等も踏まえ、それらの特徴を十分に認識する必要がある。さらに、骨髄機能が低下する時期、期間も薬剤毎に特徴がある為、その特徴に対する理解も求められる。

好中球減少は重篤化すると感染の頻度、重症度が高くなる事は言うまでもなく、慎重な対応が必要とされる。また、血小板の減少が重篤化する事は出血のリスクの増加を伴い、ときに脳内出血等の致命的な出血が発現する事もある。ヘモグロビン値の減少は貧血症状の重篤化をまねき、重篤化すると心不全、昏睡等の重篤な症状を招く恐れがある。

骨髄機能に関しては、まず、薬剤の投与可否を決定する際に測定し、当日の投与可否と、その際の投与量等を考慮する。

一般的にはCTCAEのGradingを用いて評価を行う。

レジメン毎の骨髄抑制発現率

Grade3/4	好中球減少	貧血	血小板減少
FOLFOX	44% V308試験	3% V308試験	5% V308試験
FOLFIRI	24% V308試験	3% V308試験	0% V308試験
XELOX	7% J.Clin.Oncol 25:4224;2007	3% J.Clin.Oncol 25:4224;2007	4% J.Clin.Oncol 25:4224;2007
IRIS	36.2% FIRIS試験	-	-

有害事象共通用語基準 v4.0 日本語 JCOG版

JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>)より引用

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	定義
白血球減少	<LLN-3,000 /mm ³ ; <LLN-3.0×10 ⁹ /L	<3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0-2.0×10 ⁹ /L	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0-1.0×10 ⁹ /L	<1,000 /mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L	臨床検査で血中白血球が減少
好中球減少	<LLN-1,500 /mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000 /mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500 /mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500 /mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	臨床検査にて血中好中球数が減少
血小板減少	<LLN-75,000 /mm ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000 /mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000 /mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000 /mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L	臨床検査にて血中血小板数が減少
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	“生命を脅かす; 緊急処置を要する”	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む

注意すべき抗癌剤

5FU

オキサリプラチン

イリノテカン

3. 副作用

3.8 骨髄抑制 3.8.2 白血球減少

白血球減少

骨髄抑制が確認された場合の対処法としては、白血球数(好中球数)の減少を認めた場合は、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の投与、発熱を伴う場合は適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行う必要がある。

G-CSFの投与規準(各薬剤添付文書)

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数1,000/mm³未満で(原則として38度以上)が見られた時点 ・好中球数500/mm³未満が観察された時点 ・前コースで好中球数1,000/mm³未満で発熱(原則として38度以上)が見られた場合や、好中球数500/mm³未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数1,000/mm³未満で観察された時点
使用量 使用法	(ノイトロジン®) 2 μg/kg、1日1回 皮下注または5 μg/kg、1日1回静脈内投与 (グラン®) 50 μg/m ² 、1日1回 皮下注または100 μg/m ² 、1日1回静脈内投与 (ノイアツプ®) 1 μg/kg、1日1回 皮下注または2 μg/kg、1日1回静脈内投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

3. 副作用

3.8 骨髄抑制 3.8.2 白血球減少

マニュアル作成
名古屋記念病院
日比 聡

愛知科大学病院
江尻 将之
川村 郁人
伊藤 友美
後藤 裕美子
堀田 和男
野田 麻美

参考資料

ASCO: G-CSF適正使用ガイドライン
2006

一次予防

G-CSFの一次予防とは、化学療法による骨髄抑制を最小限に留め、重度の好中球減少を避ける目的で抗癌剤の第1回投与開始後(同時投与は避け)、好中球が減少する前に計画的にG-CSFを投与することである。

G-CSFの一次予防投与が有効と考えられる症例

発熱性好中球減少の発症率が20%超える症例

- ・原疾患によりすでに好中球が減少している場合
- ・以前に行われた化学療法の実施回数が多い場合
- ・骨盤など広範囲の骨髄領域への放射線療法の治療歴を有する場合
- ・過去に同等以下の化学療法で発熱性好中球減少症を発症している場合
- ・感染症が重症化するリスクがある場合

年齢65歳以上	免疫機能の低下	悪い全身状態
開放型創傷	より進行した癌	活動性の感染症

二次予防

先行する化学療法時に発熱性好中球減少症(FN)を発症した場合、次コースで発症リスクを低下させるためにG-CSFを計画的に予防投与することである。先行する化学療法施行時に、FNを発症、または発熱をきたさなくても好中球減少期間が遷延し、次の化学療法がスケジュール通り行えない場合は、不十分な治療効果に終わることが懸念され、二次的予防投与を検討してもよい。ただし、二次的予防投与をすることで生存期間の改善に寄与するという報告はない。ただ、治癒を期待する治療の場合、G-CSFを使用せず、抗癌剤を減量して好中球減少を回避することは本末転倒で、治療成績の向上には貢献しないと思われる。

無熱性好中球減少症

重度の好中球減少症は認められるものの発熱をきたしていない場合に、G-CSF製剤の投与が薦められるかどうかの根拠は乏しい。ただし、好中球が $500/\text{mm}^3$ 以下になるような重度の好中球減少症の場合は発熱をきたす確率は非常に高く、感染症が重篤になるリスクも高いため、G-CSF製剤の投与を考慮する。

発熱性好中球減少症(FN)

FN患者のG-CSF製剤の治療的投与に関してはコンセンサスが得られていない。日本のガイドラインでは、抗菌薬の投与を開始しても発熱が4~5日間続く場合、およびいったん解熱したが、再度、発熱がみられる場合にはG-CSF製剤の使用が推奨されている。しかし、このような推奨に対する根拠は示されていない。ASCOのG-CSFガイドラインおよび米国のFN一般に対するG-CSF製剤の使用は推奨されていない。ただし、以下のような重篤な感染症を合併するリスクが高いFN患者や予後不良因子を有する患者の場合、G-CSF製剤の投与を考慮する。

G-CSF製剤の投与対象

- 1) 10日間を超える発熱かつ $100/\text{mm}^3$ 未満の好中球減少が予測される場合
- 2) 65歳超
- 3) コントロールされていない原疾患
- 4) 肺炎
- 5) 低血圧や多臓器不全(敗血症など)
- 6) 侵襲性真菌感染症
- 7) 発熱時の入院

3. 副作用

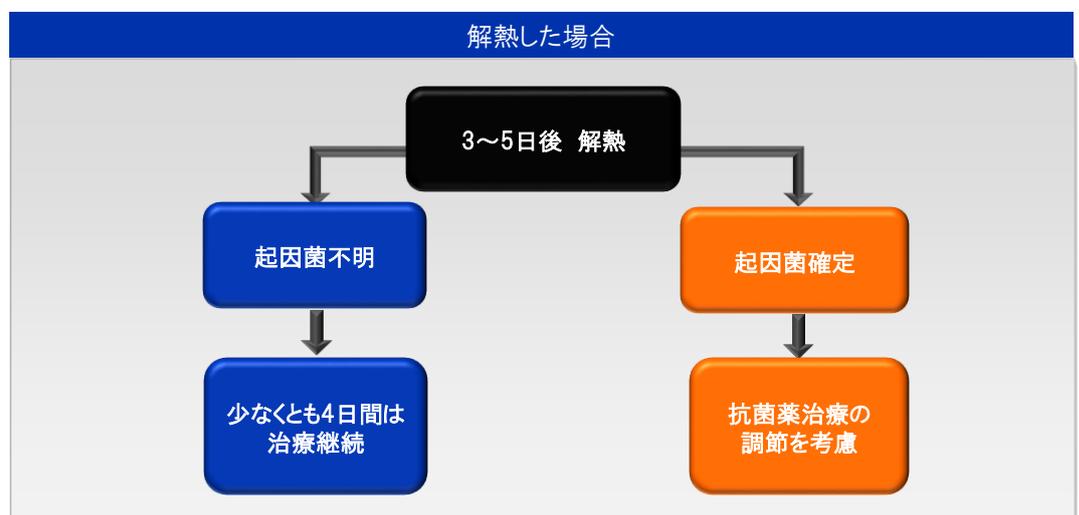
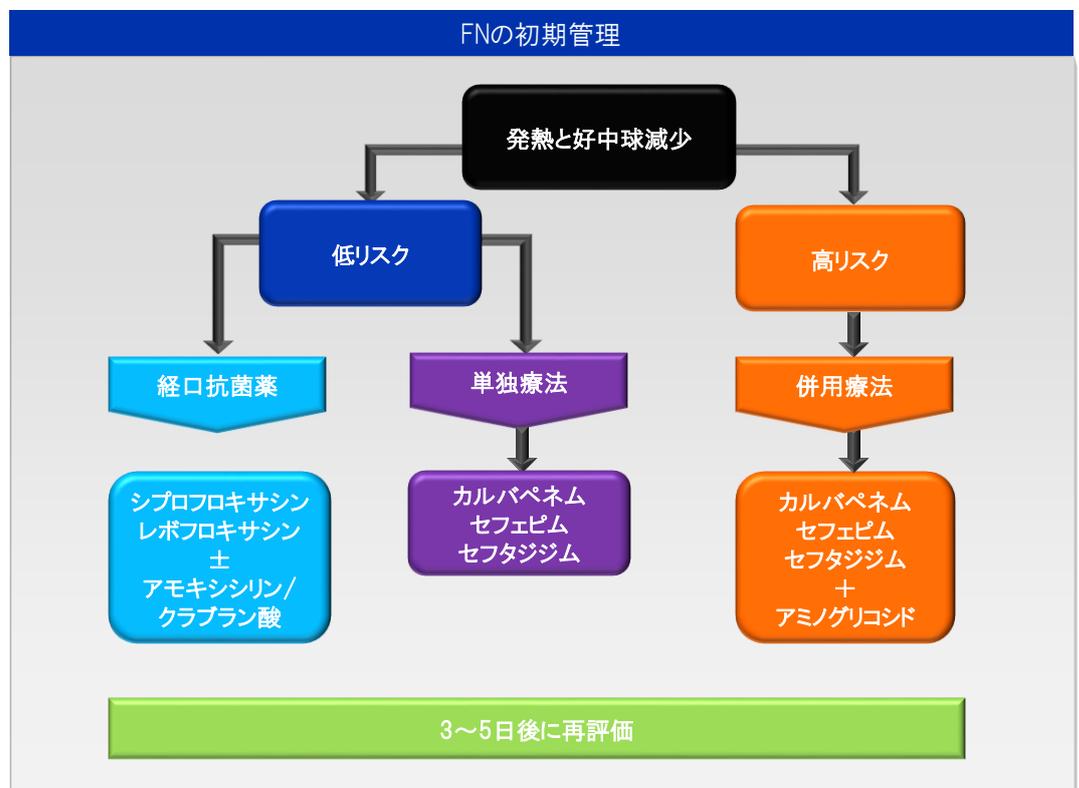
3.8 骨髄抑制 3.8.3 発熱性好中球減少症の対処法

FN出現時の抗菌剤の使用について

IDSAのガイドラインでは、経口薬としてはシプロフロキサシンやレボフロキサシンの経口キノロン薬とアモキシシリン／クラバン酸の合剤を併用するようにされている。わが国では後者の薬剤の併用に関しては、口腔内や皮膚病変がある場合にはグラム陽性菌を考慮して追加するよう記載されており、さらに同等の抗菌スペクトラムをもつセフジニル、セフカペンピボキシル、ファロペネムなども使用可能とされている。しかし、この3つの薬剤はエビデンスに乏しい。

参考資料

IDSAガイドライン2002



3. 副作用

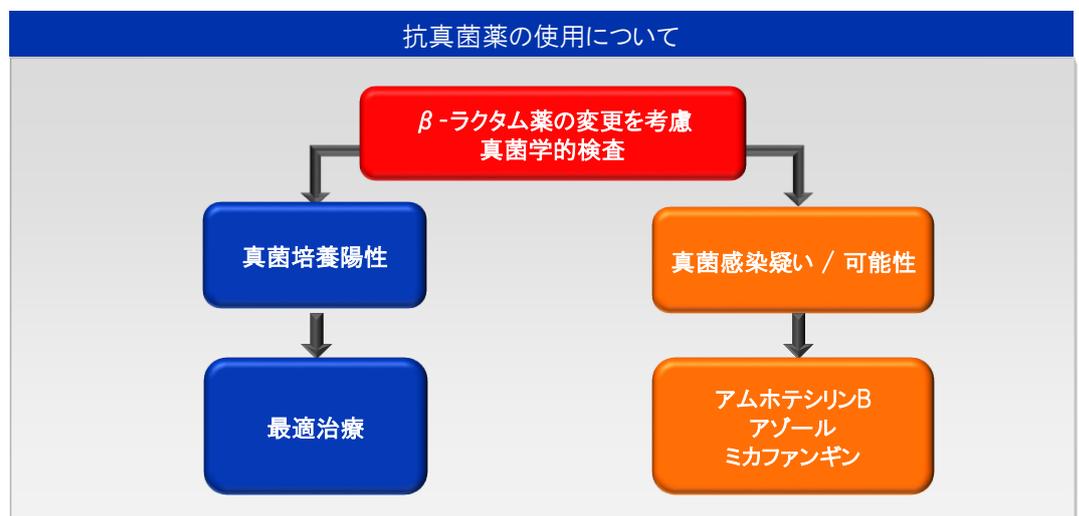
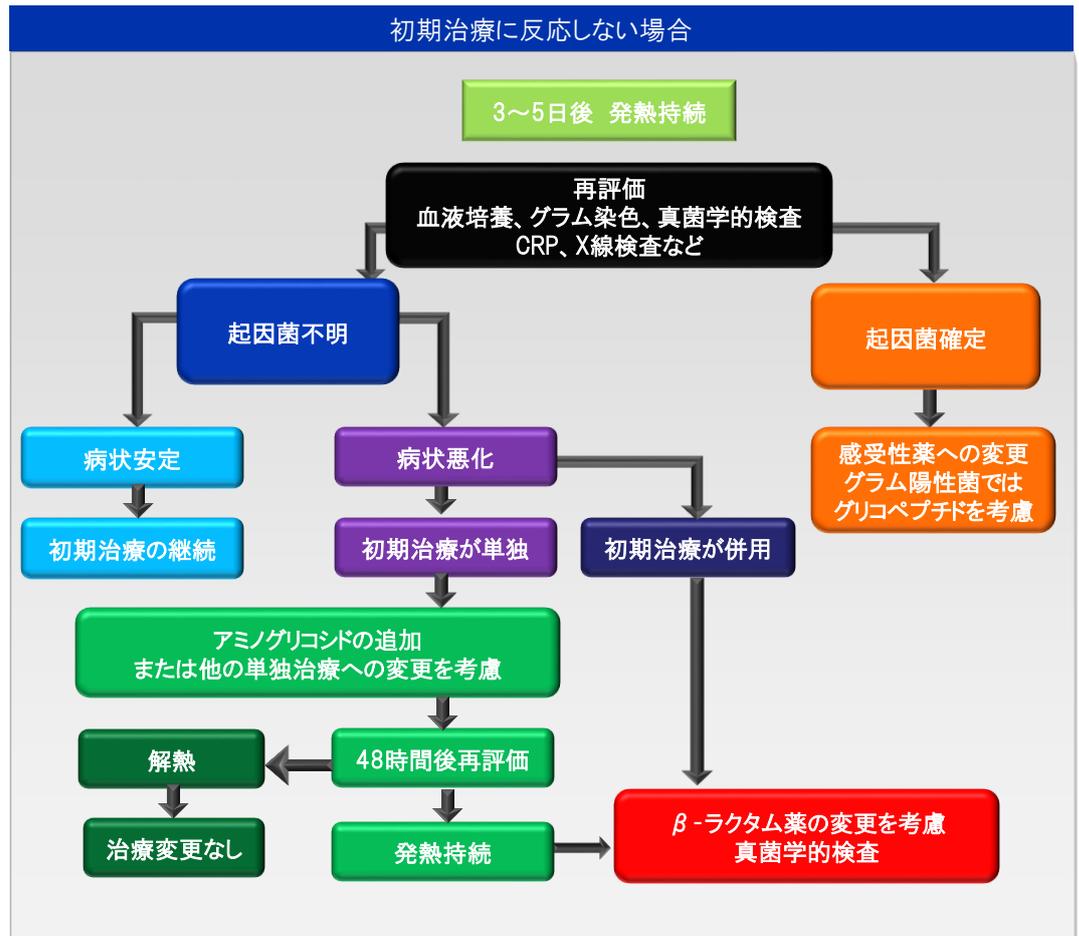
3.8 骨髄抑制 3.8.3 発熱性好中球減少症の対処法

初期治療に反応しない場合の解説

初期治療に反応しない経口投与例は高リスクに準じた単剤または併用の静注用抗菌薬に変更する。注射用抗菌薬単剤で開始した症例ではアミノグリコシドを加え、アミノグリコシドを併用している例ではβ-ラクタム薬の変更を考慮し他のセフェム系かカルバペネム系に変更するか、他のアミノグリコシドもしくはシプロフロキサシン注射薬への変更を考慮する。

抗真菌薬の使用について

抗生物質の追加・変更を行った後、発熱が持続し起因菌が明らかでない場合、Grade 3, 4の重篤な好中球減少症が1週間以上持続している場合は真菌症の合併率が高く、培養結果をもとに抗真菌薬の投与を考慮する。抗真菌薬の予防投与が行われていない症例では、アムホテリシンBやアゾール系薬剤を使用し、アムホテリシンBを投与できない場合やすでにアゾール系薬剤を投与されている症例では、キャンディン系薬剤であるミカファンギンを選択する。



3. 副作用

3.8 骨髄抑制 3.8.4 赤血球減少 血小板減少

赤血球減少症

癌患者では、赤血球減少(貧血)は化学療法のみならず、さまざまな要因(出血、鉄欠乏、放射線療法、骨髄浸潤など)によって発現する。化学療法を受けた患者の約30%でHb濃度が10g/dl以下になると言われている。また、この貧血に伴い、倦怠感、めまい、呼吸困難などの症状が発現することから、QOLを低下させる重要な要因となっている。赤血球の寿命は120日と長いため、白血球減少や血小板減少に比べ緩やかに発現する傾向にあるが、多剤併用や治療の継続に伴い著明な貧血をきたすこともあり、注意が必要である。国内では、貧血に対応できる方法は輸血のみである。一般的な赤血球輸血の適応はヘモグロビン値7~8g/dl以下である。海外ではerythropoietin(EPO)製剤が承認され、NCCNやASCOによるガイドラインで使用が推奨されている。

血小板減少症

大半の抗癌剤は血小板減少も発現する可能性がある。血小板減少症に対する有効な手段は、血小板輸血を行うことしかない。血小板数が $20,000/\text{mm}^3$ 以上あれば、血小板減少による出血のリスクはほとんどない。また、血小板数が $10,000/\text{mm}^3$ 以下の場合には出血傾向をきたす割合が20~40%とされている。一般的な血小板輸血の適応は $20,000/\text{mm}^3$ 以下であるが、維持すべき血小板数の基準は、基礎疾患、年齢、合併症など患者の状態により異なる。血小板輸血は頻回に行うと抗体ができて血小板の上昇がみられなくなるので、必要最小限にとどめるべきである。

ASCOガイドラインは、固形腫瘍における予防的血小板輸血の最低基準は $10,000/\text{mm}^3$ である。

骨髄抑制について

全体的な骨髄抑制について

抗がん剤は、がん細胞だけでなく正常細胞にも作用し、細胞分裂の盛んな骨髄細胞に働くと血液の成分(白血球、赤血球、血小板)が少なくなります。この副作用は、多くの抗がん剤で発現します。白血球が下がると感染症にかかりやすくなり、赤血球が下がると貧血になり、血小板が下がると出血しやすくなります。

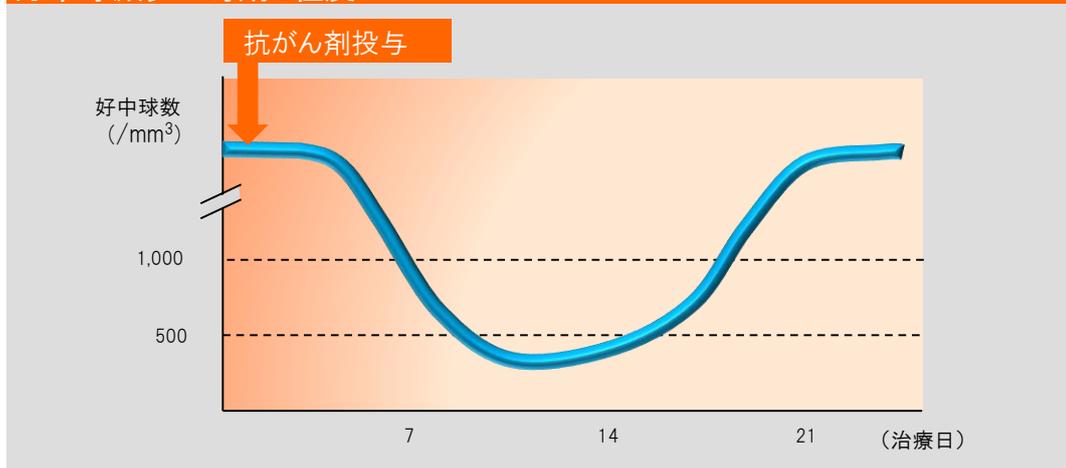
白血球(好中球)減少について

白血球が低下すると感染症を引き起こしやすくなります。特に白血球の中の「好中球」が少なくなると免疫力が落ちて感染症にかかりやすくなります。一般的に抗がん剤を投与してから7~14日目に一番低くなります。

「好中球」の働き

好中球は体外から侵入してくる病原菌などを取り込み、外敵からの攻撃に対して防御する働きがあります。一般的に好中球が $2000/\mu\text{L}$ 未満に減少した状態を好中球減少といい感染から身を守るための注意が必要です。

好中球減少の時期と程度



好中球の貪食作用



骨髄抑制の症状・治療

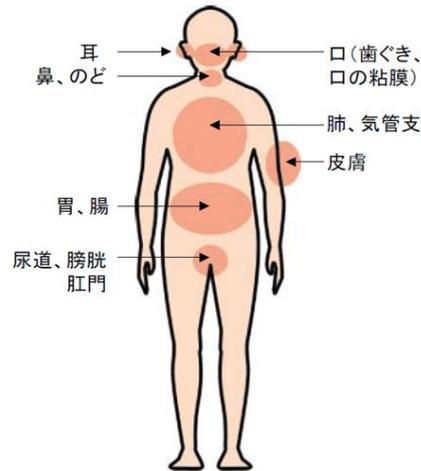
症状

以下の症状があれば感染症の可能性があるので注意してください。

典型的な症状



感染しやすい部位

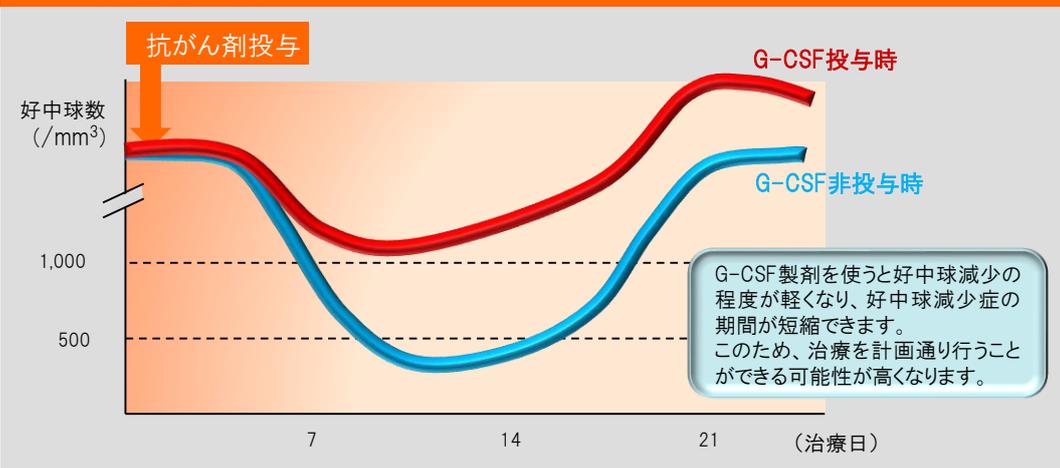


治療

細菌検査をしてから抗生物質を投与しますが、多くの場合、原因菌が判明する前から、広い抗菌作用を持つ抗生物質で治療を開始します。

好中球を増やすお薬として顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤があります。G-CSF製剤の働きには、好中球のもとになる細胞の増殖をさかんにする作用と好中球の働きを強める作用があり、感染に対する抵抗力が強くなります。G-CSF製剤の副作用としては胸、腰、背中などの骨の痛みや発熱があります。

G-CSF製剤投与の効果



骨髄抑制の日常生活の留意点

バランスよく多くの食品を食べましょう

食欲がないときや食べられないときは好きなものを中心に食べてもかまいませんが、野菜、肉、魚、豆類など、できるだけ偏りがなく色々なものを食べるようにしましょう。

新鮮な食材を食べましょう

生鮮食品はもちろん、加工食品も賞味期限内であってもできるだけ製造年月日に近いものを食べましょう。

冷蔵庫の過信は禁物です

冷蔵庫に入れておいても時間が経てば確実に悪くなります。

野菜や果物はよく水洗いしましょう

皮をむく野菜や果物、火を通す野菜でもよく水洗いしましょう。

調理器具や食器の清潔を心掛けましょう。

好中球が $500/\text{mm}^3$ 未満に減った時の食事の注意

- さしみ、生肉など生ものは避ける
- 納豆、チーズ、ヨーグルトなどの発酵食品も避ける
- 粕漬、ぬかみそ漬、キムチなどの漬物も避ける
- 皮を厚く剥けない果物は避け、皮の薄い果物はよく洗って皮を厚く剥く
- 皮の厚い果物(メロンなど)は食べても大丈夫です



皮の厚い果物
は大丈夫

3. 副作用

3.9 ベバシズマブによる副作用 3.9.1 高血圧

マニュアル作成

愛知医科大学病院

堀田 和男

後藤 裕美子

伊藤 友美

江尻 将之

野田 麻美

築山 郁人

注意すべき抗癌剤

ベバシズマブ

参考資料

癌研有明病院チームアバステン
研修テキスト

参考資料

高血圧治療ガイドライン 2009
(JSH2009)

ベバシズマブによる副作用:高血圧

抗VEGF抗体であるベバシズマブにより高血圧が報告されている。
高血圧が発現した際の対処法を下記に示す。

高血圧の治療フローチャート

【Step1. 治療開始の目安】

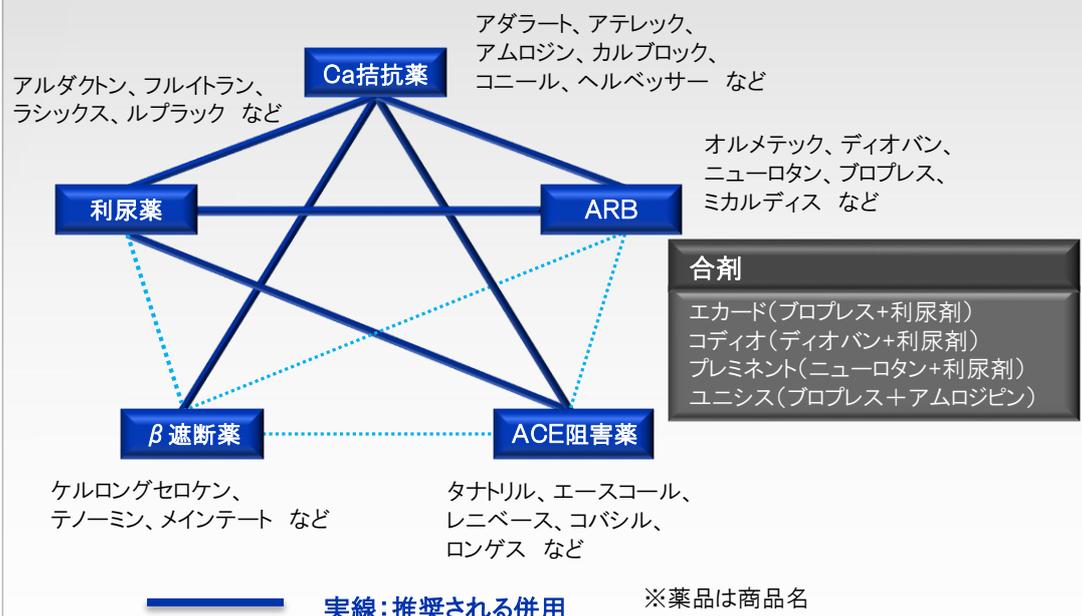
CTCAE.v4.020のGrade2 →単剤での治療を検討
140-159/90-99 mmHgを超えたら
拡張期血圧が20 mmHgの上昇(持続性、再発性、症候性)
正常値から140/90 mmHgへの上昇

【Step2. 降圧剤処方の検討】

高血圧の機序にNOの関与が示唆されていることから、ARB、ACE阻害薬、Caブロッカーの選択が考えられる。

※ARB、ACE阻害薬の腎保護作用もベバシズマブの蛋白尿などの副作用軽減に繋がる。
肺癌の場合は、間質性肺炎の咳がマスクされることを避けて、ARBの選択がbetterとなる。

【Step3. 降圧剤の増量(1剤→2剤)】



3. 副作用

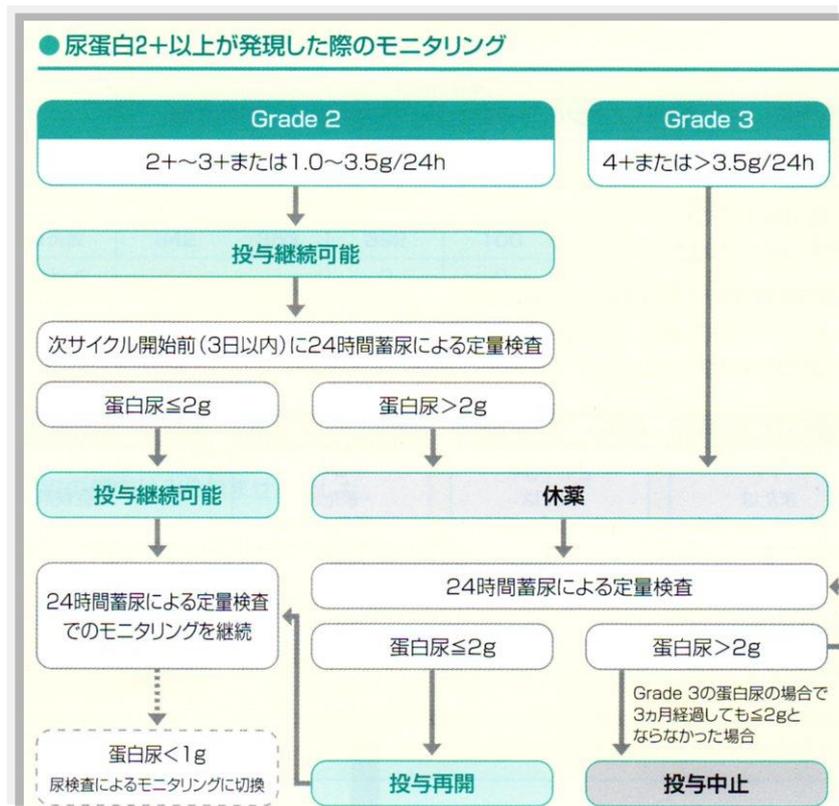
3.9 ベバシズマブによる副作用 3.9.2 蛋白尿

ベバシズマブによる副作用:蛋白尿

ベバシズマブによる蛋白尿の発現のメカニズムとしては、ベバシズマブがVEGFを阻害することにより、糸球体毛細血管の修復が滞り糸球体のフィルター機能が低下し、尿中に蛋白が移行すると考えられています。また、最近では、ベバシズマブ治療により、糸球体の足細胞から産生される局所VEGFが低下することで糸球体障害を生ずるとの報告もあります

治療開始時に蛋白尿の合併がない患者においても、治療開始後に蛋白尿の発現が認められることがあるため、治療期間中は定期的に尿蛋白の検査が必要である。

蛋白尿への対応例



J019380試験より引用

蛋白尿および尿中蛋白陽性を発現した患者のうち多くは投与の継続が可能であったが、投与中止、休薬または投与延期となった者においてもほとんどが無処置で回復した(J01997試験)。

蛋白尿が進行し血液中の蛋白質が減少すると、浮腫や脂質の上昇があらわれる。浮腫はネフローゼ症候群の主な臨床症状であり発現がみられるということは蛋白尿がかなり進んでいることが考えられます。アルブミン低下を伴う浮腫がみられる場合はネフローゼ症候群を視野に入れた、診断や治療が必要となる。

参考資料

知っておきたいアバスチン副作用
対策Q&A集:2010;11
アバスチン治療こんな時どうす
る?PartⅢ:2009;12

3. 副作用

3.9 ベバシズマブによる副作用 3.9.3 血栓塞栓症

ベバシズマブによる副作用: 血栓塞栓症

ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子(VEGF)抗体であり、化学療法との併用が標準治療となっている。ベバシズマブの併用によって静脈血栓塞栓症(VTE)の頻度は上昇しないが、動脈血栓症はベバシズマブに特徴的で重篤な有害事象である。VEGFは、VEGF受容体2を介して、NO合成酵素と、プロスタサイクリン産生に関するCOX-2を活性化する。NOとプロスタサイクリンは、局所で作用し血小板凝集や血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。ベバシズマブはVEGFおよびCOX-2の動脈血管壁の保護経路を阻害し、血栓形成を惹起する可能性が指摘されている。

大腸癌の化学療法で頻用される中心静脈ポートは静脈血栓塞栓症のリスク因子であるため、注意が必要である。その他、VTEのリスク因子としては下表に示すものがある。

患者が痛みを訴えた場合には、血栓生じている可能性もあるので、注意が必要である。

血栓塞栓症のリスク因子

危険因子	詳細
患者関連の要因	高齢
	人種(アフリカ系アメリカ人で高く、アジア太平洋諸島では低い)
	合併疾患(肥満、感染、腎障害、肺障害、動脈血栓塞栓症)
	静脈血栓塞栓症の既往
	化学療法前の血小板増多
癌関連の要因	遺伝的な血栓性素因
	原発巣(消化管、脳、肺、婦人科系、腎、血液)
	診断後の3~6カ月
治療関連の要因	転移病変
	最近の大手術
	現在入院中
	化学療法施行中
	ホルモン療法施行中
	現在または最近の血管新生阻害薬治療(サリドマイド、ベバシズマブ)
	現在のエリスロポエチン製剤使用中
中心静脈カテーテルの存在	

参考資料

コンセンサス癌治療;2009;8(4)、
アバシチンパンフレット

3. 副作用

3.9 ベバシズマブによる副作用 3.9.3 血栓塞栓症

有害事象共通用語基準 v4.0 日本語 JCOG版

有害事象名	Grade 1	Grade2	Grade3	Grade4	定義 (注釈)
胸痛 (心臓性)	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の 日常生活動作の 制限	安静時の疼痛; 身の回りの日常 生活動作の制 限	—	心筋の酸素化 不全による胸 骨下部の不快 感
心筋梗塞	—	症状がなく、心筋 酸素のわずかな 異常があるが、 心電図上の虚血 性変化はない	高度の症状が ある;心筋酸素 の異常がある; 循環動態は安 定;心電図変化 は梗塞を示す	生命を脅かす;緊 急の処置を要す る(例:持続的静 注療法や機械的 な循環動態の補 助)	心筋の著しい 壊死。灌流領 域への血液の 遮断による
血栓塞栓症	静脈血栓症 (例:表在性 血栓症)	静脈血栓症(例: 合併症のない深 部静脈血栓症); 内科的治療を要 する	静脈血栓症 (例:合併症の ない肺塞栓症 (静脈)、心内 塞栓(動脈)の ない血栓症); 内科的治療を 要する	生命を脅かす (例:肺塞栓症、 脳血管イベント、 動脈系循環不 全);循環動態が 不安定または神 経学的に不安定; 緊急処置を要す る	血流によって 末梢から移動 してくる血栓に よる血管の閉 塞

JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>)より引用

3. 副作用

3.9 ベバシズマブによる副作用 3.9.4 消化管穿孔・創傷治癒遅延

参考資料

アバステン添付文書(第7版)、
アバステン適正使用ガイド

ベバシズマブによる副作用:消化管穿孔

ベバシズマブの使用により、消化管穿孔が生じることがある。国内特定使用成績調査によれば、2週未満～24週を過ぎての発現(観察期間中央値6.9カ月)もあり、一定の傾向は見られていない。

2596例中25例(0.93%)と頻度は少ないが、全例重篤と死亡例も報告されていることから、注意が必要となる。

☆腹痛があった場合、

触診をし、腹膜刺激症状があれば穿孔の可能性が高い。

確定診断には、胸腹部単純X線、腹部CTを実施する。

☆未切除の原発巣がある場合、発現率が高くなる。

(海外市販後観察研究BRITE試験、First-BEAT試験において示唆されている)

ベバシズマブによる副作用:創傷治癒遅延

ベバシズマブの投与により、創傷治癒遅延が起こる可能性がある。創し開及び術後出血等の合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまでベバシズマブの投与を中止し、適切な処置を行う。

臨床試験においては、大きな手術※後は28日間、ポート装着後は1週間はベバシズマブを投与せず、異常がないことを確認した後に投与可能と規定していた。

また、ベバシズマブの投与終了後に手術を行う場合は、十分な期間をおくことが必要である。最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、半減期を考慮することとされている(5mg/kgの単回投与の場合、 $t_{1/2}=13.4\text{day}$)。

※開腹手術、開胸手術、全身麻酔下での手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術。

ポート挿入など皮下での手術は含まれない。

ベバシズマブ使用中の日常生活の留意点

高血圧

ベバシズマブによる治療を行うことで、高血圧になることがあります。高血圧に対しては一般的な経口降圧薬による治療が行われ、程度によってはベバシズマブによる治療を中止することもあります。

主な注意点

- ☆自宅でも家庭用血圧計を用いて血圧を頻繁に測定してください。
- ☆できるだけ毎日、同じ時間に測定しましょう。
- ☆安静にしてから、椅子に座り、リラックスして測りましょう。
- ☆喫煙、運動、食事、入浴の前後は測定を避けてください

以下のような症状が現れた場合は、すぐに病院に連絡しましょう

- 血圧が高くなった
 - ・安静時のくり返しの測定によっても、最大血圧180mmHg
 - ・または最小血圧が120mmHgを超えている。
- がまんできない頭痛
- 気分が悪い、吐き気がする、
- けいれんがある。

蛋白尿

蛋白尿が進行すると浮腫や脂質の上昇が現れてきます。

治療期間中は定期的に蛋白尿などの検査を受け、浮腫がみられないか体重をチェックしましょう。

血栓塞栓症

がんの患者さんでは、血管の中に血のかたまり(血栓)ができやすいことが分かっています。また、さまざまな危険因子が重なり静脈血栓塞栓症が発症します。

大腸がんの化学療法で頻用される中心静脈ポートは静脈血栓塞栓症のリスク因子の一つであるため、注意が必要です。その他、過去に血栓塞栓症になったことがあったり、高血圧の方、高齢の方は注意が必要です。

主な注意点

- ☆長時間にわたって同じ姿勢をとらない
- ☆脱水症状を起こさないよう、適量の水分をとる
- ☆禁煙する
- ☆中性脂肪、コレステロールを減らし、バランスの良い食事をとる
- ☆規則正しい生活を心がける

ベバシズマブ使用中の日常生活の留意点

以下のような症状が現れた場合は、すぐに病院に連絡しましょう

- 意識を失いそうになる
- 全身にまひが出る
- ろれつが回らなくなる
- 激しいめまいがする
- 胸が痛む、締めつけられる
- 足がむくむ、痛む
- 息切れがする

消化管穿孔

ベバシズマブを使用することにより、胃や腸に穴があくこと(消化管穿孔)があります。あらわれる時期や、穴があく部位は患者さんによって異なります。消化管穿孔が起きた場合、ほとんどの場合、緊急手術が必要になります。

以下のような症状が現れた場合は、すぐに病院に連絡しましょう

- 今までにないような、ひどい腹痛
※痛み止めなどを服用せずに、まず連絡をしてください

創傷治癒遅延

ベバシズマブによる治療により、傷口が治りにくくなることがあります。ベバシズマブによる治療前に、大きな手術を受けて間もない方は注意が必要です。

以下のような症状が現れた場合は、すぐに病院に連絡しましょう

- 傷口がひらく
- 傷口から出血する

3. 副作用

3.10 悪心・嘔吐 3.10.1 特徴

1. 悪心・嘔吐の種類と発生機序

種類	発生機序
急性悪心・嘔吐 (acute nausea/vomiting)	急性悪心・嘔吐は、抗癌剤投与後、数時間以内に起こり24時間以内に消失する。主に腸クロム親和性細胞より遊離されたセロトニンが神経末端にある5-HT ₃ 受容体を刺激し、それによって迷走神経や交感神経求心路を経て第4脳室に存在するchemoreceptor trigger zone (CTZ)を介して嘔吐中枢が刺激されることによって誘発される。
遅発性悪心・嘔吐 (delayed nausea/vomiting)	抗癌剤投与後24時間以降に認め、数日間持続する場合もある。発現機序は不明。
予期性悪心・嘔吐 (anticipatory nausea/vomiting)	抗癌剤投与を受けたときに悪心・嘔吐を経験した患者では、次回の抗癌剤投与を受ける前から、悪心や嘔吐が生じることがあり、これを予期性悪心・嘔吐という。 大脳皮質を介し、視覚、嗅覚、情動刺激により誘発されるため抗癌剤投与前に出現することが多い。

2. 悪心・嘔吐の危険因子

悪心・嘔吐において、いくつかの危険因子が検討されている。たとえば、大量のアルコール常用品では悪心・嘔吐は軽度であり、逆に睡眠不足の状態では高度になるといわれている。

因子	悪心・嘔吐の発症程度	コントロール状況
前治療にて著名な悪心・嘔吐の経験あり	強い	不良
アルコールの常用あり	弱い	良好
年齢(高齢)	弱い	良好
性別(女性)	強い	不良
化学療法や副作用出現の不安あり	強い	不良
同室患者の悪心・嘔吐あり	強い	不良
治療に対する前向きな姿勢あり	弱い	良好
PSが良好	弱い	良好
治療前の食事摂取状態が少なめ	弱い	良好
治療前の睡眠状態が良好	弱い	良好
妊娠中の悪阻が強い	強い	不良
病気に対する思い込みが強い	強い	不良

マニュアル作成

宮市立市民病院

大島 有美子

桜田 宏明

川瀬 洋次

浅野 寿規

東海病院

秦 毅司

川合 甲祐

江南厚生病院

富田 敦和

参考資料

がん化学療法の副作用と対策
中外医学社

3. 副作用

3.10 悪心・嘔吐 3.10.1 特徴

参考資料

制吐薬適正使用ガイドライン2010年5月『第1版』(一般社団法人日本癌治療学会/編)より改変

引用文献

Lancet oncol 11:853-860
2010

3. 抗癌剤の催吐性リスク

大腸癌の治療で主に使われる薬剤とレジメンの催吐性リスク分類

日本癌治療学会分類	海外のガイドラインにおける分類	薬剤・レジメン	
高度(催吐性)リスク	High emetic risk (催吐頻度 >90%)	該当なし	
中等度(催吐性)リスク	Moderate emetic risk (催吐頻度 30 ~90%)	・イリテカン ・オキサリプラチン	・FOLFOX ・FOLFIRI ・CapeOX ・IRIS
軽度(催吐性)リスク	Low emetic risk (催吐頻度 10 ~30%)	・5-FU ・カペシタビン ・UFT ・S-1	・5FU/I-LV
最小度(催吐性)リスク	Minimal emetic risk (催吐頻度 <10%)	・ベバシズマブ ・セツキシマブ ・パニツムマブ	

4. 「有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版」

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に3-5エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に6エピソード以上の嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	胃内容が口から逆流性に排出されること

「JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) より引用」

3. 副作用

3.10 悪心・嘔吐 3.10.2 対処法

参考資料

制吐薬適正使用ガイドライン
2010年5月『第1版』
(一般社団法人 日本癌治療学会/
編)より改変

参考資料

MASCC2011
(中等度催吐リスクの5-HT₃受容体拮抗薬については、パロノセロン+デキサメタゾンの併用を推奨している。)

NCCN Guidelines Antiemesis
Version 1.2012

5. 悪心・嘔吐の対策

カテゴリー	制吐剤	投与方法
高度催吐性リスク	5-HT ₃ 受容体拮抗薬	day1
	デキサメタゾン	day1 9.9mg iv, day2-4(5) 8mg po (ホスアプレピタント併用時は day3以降を16mg poに増量)
	アプレピタント (ホスアプレピタント)	Day1 125mg po, day2-3 80mg po (Day1 150mg iv)
中等度催吐性リスク	5-HT ₃ 受容体拮抗薬	day1
	デキサメタゾン	day1 9.9(6.6)mg iv, day2-3(4) 8mg po
(オプション1) 中等度催吐性リスク イリノテカン使用時	5-HT ₃ 受容体拮抗薬	day1
	デキサメタゾン	day1 4.95(3.3)mg iv, (day2-4 8mg po)
	アプレピタント	day1 125mg po, day2-3 80mg po
(オプション2) 中等度催吐性リスク イリノテカン, オキサリプラチン使用時	パロノセロン	day1
	デキサメタゾン	day1 9.9(6.6)mg iv, day2-3 8mg po
軽度催吐性リスク	デキサメタゾン	day1 6.6(3.3)mg iv
最小度催吐性リスク	通常、予防的な制吐療法は推奨されない	

* 各催吐リスクにおける予防投与をしたにもかかわらず、悪心・嘔吐が生じた場合には、次回からの対策として制吐剤を1段階高いリスクにて行うことを考慮する。中等度催吐性リスクにおいては、患者リスクに応じてオプション1あるいは2の選択肢も考慮する。

6. 予期性悪心・嘔吐の対策

予期性悪心・嘔吐に対する最善の対策は、癌薬物療法施行時の急性および遅発性嘔吐の完全制御であり、悪心・嘔吐を経験させないことである。

カテゴリー	薬剤	投与方法
予期性悪心・嘔吐	ロラゼパム	0.5~1mg/回 化学療法前夜と当日朝服用
	アルプラゾラム	0.2~0.4mg/回 化学療法前夜から服用開始(1日2~3回)

7. 突出性悪心・嘔吐の対策

異なる薬剤クラスの制吐薬を複数、定時投与を行う。5HT₃受容体拮抗薬を予防に使用した場合、予防に用いたものと異なる5HT₃受容体拮抗薬に変更する。

薬効分類	薬剤名	本邦承認用量
ドパミン受容体拮抗薬	ドンペリドン	(経口)1日30mg, 3回食前
	メクロプラミド	(注射)1日10~20mg, 1~2回筋注, 静注 (経口)1日10~30mg, 2~3回分服
抗精神病薬	ハロペリドール※	(注射)1日2.5~7.5mg, 持続静注, 筋注 (経口)1日0.75~1.5mg, 1回寝前
コルチコステロイド	デキサメタゾン	(注射)1日4~20mg, 1~2回静注, 点滴静注 (経口)1日4~20mg, 1日1~2回分服
ベンゾジアゼピン系 抗不安薬	ロラゼパム※	(経口)1回0.5~1.0mg, 治療前夜, 当日朝

※わが国では悪心・嘔吐に対しては保険診療適応外。用量は制吐薬として一般的に使用される量を記載した。

3. 副作用

3.10 悪心・嘔吐 3.10.3 制吐薬一覧

一般名	代表的な薬剤 (商品名)	特徴	副作用
コルチコステロイド			
デキサメタゾン	デカドロン注 3.3mg 6.6mg デカドロン錠 0.5mg デカドロンエリキシル0.01%		血糖値上昇 不眠
5HT₃受容体拮抗薬			
アザセトロン	セロトロン注 10mg セロトロン錠 10mg	唯一の水溶性。腎排泄のため、腎機能低下患者に注意	便秘 下痢 頭痛 肝障害 等
インジセトロン	シンセロン錠 8mg		
オndanセトロン	ゾフラン注 2mg 4mg ゾフラン錠 2mg 4mg ゾフランシロップ0.05% ゾフランザイデイス 4mg	海外では8~32mg/bodyが推奨 本邦での承認用量は4mg/body 小児用としてシロップ剤あり ゾフランザイデイスは口腔内崩壊錠	
グラニセトロン	カイトリル注 1mg 3mg カイトリル錠 1mg 2mg カイトリル細粒2mg/包	欧米のガイドラインでは、0.01mg/kg あるいは1mg/kgを推奨 国内でも1mg/bodyの3mg/bodyに対する非劣性が報告されている	
トロピセトロン	ナボバンカプセル 5mg		
パロノセトロン	アロキシ注 0.75mg	半減期が41.6時間と長い。 遅発性悪心・嘔吐にも有効	
ラモセトロン	ナゼア注 0.3mg ナゼアOD錠 0.1mg	ナゼアOD 錠は口腔内崩壊錠	

3. 副作用

3.10 悪心・嘔吐 3.10.3 制吐薬一覧

一般名	代表的な薬剤 (商品名)	特徴	副作用
NK1受容体拮抗薬			
アプレピタント	イメンド カプセル80mg 125mg	初日は125mgを抗悪性腫瘍剤の投与 1時間～1時間30分前に服用。 2日目以降は80mgを午前中に服用 CYP3A4阻害作用、CYP2C9誘導作用 があるため、相互作用注意。	
ホスアプレピタント	プロイメンド 点滴静注用150mg	初日に150mgを抗悪性腫瘍剤の投与 1時間前に30分かけて点滴静注す る。 CYP3A4阻害作用、CYP2C9誘導 作用があるため、相互作用注意。	注射部疼痛
ドパミン受容体拮抗薬			
ドンペリドン	ナウゼリン錠 5mg 10mg ナウゼリン細粒1% ナウゼリンドライシロップ ¹ 1% ナウゼリン坐薬 10mg 30mg 60mg	脳へ移行しにくいいため錐体外路障害が 少ない	錐体外路症 状 遅発性ジス キネジア 意識障害、 痙攣 肝機能障害 、黄疸 女性化乳房 高プロラクチ ン血症 下痢 等
メクロプラミド	プリンペラン注 10mg プリンペラン錠 5mg プリンペラン細粒2% プリンペランシロップ0.1%	脂溶性で脳へ移行するため錐体外路 障害に注意	
ベンゾジアゼピン系抗不安薬			
アルプラゾラム	コンスタン錠 0.4mg 0.8mg	CYP3A4,CYP3A5により代謝されるた め、薬物相互作用に注意。 アプレピタントにより血中濃度が上昇す る可能性あり。	
ロラゼパム	ワイバックス錠 0.5mg 1.0mg	肝薬物代謝酵素が関与せずグルクロン 酸抱合されるため、CYP1による薬物相 互作用を受けない。そのため、肝疾患 、高齢者などに使いやすい。	

吐き気・おう吐について

予想される吐き気・おう吐の種類と時期

抗がん剤治療による吐き気やおう吐は薬剤にもよりますが、比較的起こりやすい副作用であります。脳にある「おう吐中枢」と呼ばれる部分を、抗がん剤が直接または間接的に刺激することにより起こることが知られています。また、放射線治療を同時に行ったときに、食道や胃の粘膜に炎症が起こり、吐き気やおう吐を起こすこともあります。

抗がん剤治療による吐き気やおう吐は、発現時期によって以下に示す3つに分類されています。

急性の吐き気・おう吐	抗がん剤投与直後から24時間以内に起こる吐き気・おう吐
遅発性の吐き気・おう吐	抗がん剤投与24時間以降に起こる吐き気・おう吐 2～3日目のが最も強く、5～7日間程度続く場合もあります。
予測性の吐き気・おう吐	副作用への不安や恐怖から起こる吐き気・おう吐 過去の抗がん剤治療でおう吐を経験した患者さまに多いです。

吐き気やおう吐が起こる頻度は、抗がん剤の種類によって異なります(下表)。

また、2種類以上の抗がん剤を投与した場合や1回に投与する量の違いなどによってもその頻度や程度が変わることがあります。

しかし、個人差があり、あまり吐き気を感じない方もみえます。

おう吐の頻度			
90%以上	30～90%	10～30%	10%未満
該当なし	イリノテカン (トポテシ® カンプト®) オキサリプラチン (エルプラット®) FOLFOX FOLFIRI CapeOX IRIS	フルオロウラシル (5FU®) カペシタビン (ゼローダ®) ユーエフティー® ティーエスワン® 5FU/I-LV	ベバシズマブ (アバスチン®) セツキシマブ (アービタックス®) パニツムマブ (ベクティビックス®)

吐き気・おう吐の予防

吐き気・おう吐を予防するお薬について

吐き気止めのお薬は、医師の指示通りにきちんと服用してください

がん化学療法直後の「急性の吐き気・おう吐」から、予防対策をしっかり行い、吐き気・おう吐をコントロールすることが大切です。

最近では、がん化学療法の副作用を予防したり、起こってしまった副作用を軽減するための「支持療法(副作用を予防したり、軽減するための治療)」が発達しています。

○**急性の吐き気・おう吐の予防**には、化学療法前に、吐き気止めのお薬(5HT₃受容体拮抗薬*)を点滴したり、内服したりします。(＊ 5HT₃受容体拮抗薬により、まれに便秘を生じることがあります。)また、吐き気・おう吐の起こりやすさに応じてステロイド薬を併用することもあります。

○**遅発性の吐き気・おう吐の予防**には、吐き気・おう吐の起こりやすさに応じて、化学療法日の夕または翌日からステロイド薬を服用します。

(入院して治療する場合には注射で行うこともあります。)

また、最近では新薬(NK1受容体拮抗薬)が登場し、この薬を急性および遅発性の吐き気・おう吐の予防として各種予防薬と一緒に使用すると、より効果があると言われています。

○**予期性の吐き気・おう吐**は、急性の吐き気・おう吐を経験した方で起こりやすいと言われているので、急性の吐き気・おう吐のコントロールが最も重要です。また、予期性の吐き気・おう吐の予防には抗不安薬(ベンゾジアゼピン系薬)が使用されることがあります。

*それぞれのおう吐が上記予防薬でコントロールが難しい時に、追加薬としてドパミン受容体拮抗薬が処方されることもあります。

薬の分類	一般名(商品名)
5HT ₃ 受容体拮抗薬	グラニセロン(例:カイトリル その他にも多種あり) パロノセロン(アロキシ)、 アザセロン、オンダンセロン、ラモセロンなど
コルチコステロイド薬	デキサメタゾン(例、デカドロン その他にも多種あり)
NK1受容体拮抗薬	アプレピタント(例:イメンド) ホスアプレピタント(例:プロイメンド)
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	ロラゼパム(例:ワイパックス その他にも多種あり)、 アルプラゾラム(例:コンスタン その他にも多種あり)
ドパミン受容体拮抗薬	メクロプラミド(例:プリンペラン その他にも多種あり) ドンペリドン(例:ナウゼリン その他にも多種あり)

吐き気・おう吐の日常生活の留意点

抗がん剤の副作用と言え、吐き気やおう吐をイメージされる方も多いと思います。確かに、吐き気やおう吐は、実際に症状が現われればつらい副作用の一つですが、他の副作用と同様にその頻度や程度には個人差がありますし、最近では症状を抑える薬が多く開発されてきています。

しかし、「それでも不安！」という方のために、ここでは、お薬以外の方法で自分でも簡単にできる吐き気やおう吐を予防するための方法や実際に起こった際に症状を楽にするための方法について紹介します。ぜひ参考にしてみてください。

吐き気を予防するための注意事項

抗がん剤治療の前日は、十分に睡眠をとりましょう。不安や緊張が強く眠れないという方は、お近くの医療スタッフに是非相談して下さい。

抗がん剤の点滴を受ける際は、体をしめつけるような衣服は避け、ゆったりした服装を心がけましょう。

抗がん剤の治療中は、食事に気をつけましょう。

排便状態に注意しましょう。特に便秘がひどい方はお近くの医療スタッフに是非相談して下さい。

において吐き気が誘発されることも多いため、香水や食事でもにおいの強いものは避けましょう。

味覚の変化に注意しましょう。特に苦みを強く感じる、味が感じにくいなどの変化がある方はお近くの医療スタッフに是非相談して下さい。



抗がん剤治療中の食事について

偏った食事や水分摂取の低下は、体力の低下、脱水などにつながります。抗がん剤治療中もバランスのよい食事を心がけ、特に脱水予防のために水分の補給は充分に行ってください。

特に吐き気の強いときには無理に食べる必要はありません。口当たりのよいものなど自分の食べやすいものをゆっくり時間をかけて少量ずつ食べて下さい。

脂っこいもの、香辛料の強いもの、においの強いものなどは、吐き気を起こしやすいので、刺激が少なく、消化がよく少量でも栄養科の高いものを選ぶようにしましょう。
(果物、プリン、ヨーグルト、ゼリー、市販の栄養補助食品、お粥、うどんなど)

冷やしたり、さまして食べるなど工夫をしてもよいでしょう。

1日0.5gから1gのしょうがが吐き気の予防によいという報告があります。

食欲があるときは、食べたいものを食べても構いません。



日常生活の注意点

吐き気・おう吐がおきたら

体の右側を下にして横向きに寝て体を内側に曲げて安静にしてください。

背中をさすってもらいましょう。

脱水にならないように十分に水分補給をして下さい。

※水分もとれないような場合は、病院に連絡して点滴を受けるなど適切なアドバイス
をもらいましょう。

化学療法による吐き気、おう吐は時期がくれば必ず軽減し、食欲も戻ってくるので食べやすいものを、食べられる時に食べられる分だけ摂取すれば大丈夫です。

※どうしても、吐き気やおう吐が強い、長く続くなどがあるときは次回の化学療法実施までに主治医とよく相談して下さい。

冷たい水でうがいをしたり、氷、キャンディーを口に含んでみるのもよいでしょう。ただし、オキサリプラチン(エルプラット®)を使用している時は体を冷やすとしびれを誘発するため冷たいものの摂取は避けましょう。

室内をよく喚起してにおいがこもらないようにしましょう。

ゆっくり腹式呼吸を行い、リラックスしましょう。

景色を見る、テレビをみたり音楽を聴くなど気分転換を心がけましょう。

内関のツボを押すと吐き気に対して効果があるという報告がありますので試してみるのも良いでしょう。

※内関のツボは、手首の下3寸(指の横幅3本分)の位置(こぶしを握ったときに2本の筋が出ますが、その間にあるツボです)。直接だと少し痛いので、シャツやタオルを巻いた上から親指の先で左右のツボを押してください。



吐き気・おう吐：セルフチェックシート

あなたのお薬、吐き気やおう吐、食事の状況を記載してください

吐き気止めの注射(点滴)をした場合は、
○を書いて下さい。
お薬の名前がわからない場合は、医師、
看護師、薬剤師に記載をお願いして下さい。

吐き気止めの内服薬の名前と使用回数を
書いて下さい。
お薬の名前がわからない場合は、医師、
看護師、薬剤師に記載をお願いして下さい。

化学療法名 【mFOLFOX6】 コース目
実施日 年 月 日～ 年 月 日

記入例

日付		4/1	/	/	/
抗がん剤治療日		○			
吐き気止めの お薬の名前 (注射薬)	△△△(お薬の名前)	○			
吐き気止めの お薬の名前 (内服薬)	□□□(お薬の名前)	2 回	回	回	回
		回	回	回	回
		回	回	回	回
		回	回	回	回
吐き気の 程度	なし				
	我慢できる程度				
	我慢できずにおう吐してしまう	○			
おう吐	1日におう吐した回数	1 回	回	回	回
食事	通常量食べられた				
	半分程度食べられた				
	少し食べられた	○			
	食べられなかった				
気づいたこと 困ったこと 伝えたいこと		吐き気は あるが、 横になると楽にな った			

3. 副作用

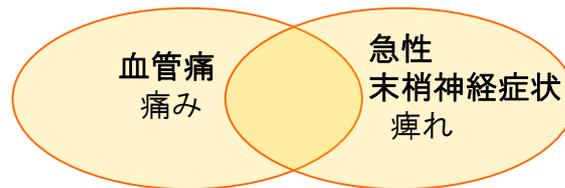
3.11 オキサリプラチンによる血管痛様症状 3.11.1 特徴

1. オキサリプラチンによる血管痛様症状

オキサリプラチンとカペシタビンの併用療法であるXELOX療法は、FOLFOX療法とは異なり、5-FUの持続静注を伴わないためCVポート留置が不要な化学療法として注目されていた。しかし、オキサリプラチンの末梢静脈投与時に、刺入部位周囲の「痺れ」や「痛み」などの血管痛様症状が発現し、末梢静脈投与が困難となる症例も散見され、その対処法の確立が求められている。

血管痛の主な原因として、低pH、高浸透圧、薬剤による刺激などがあげられる。オキサリプラチン溶解液は、低pHではあるが、浸透圧は生理食塩液とほぼ等張であり、動物実験(ウサギ)では血管に対し刺激性を示さなかった。これにより、低pHが血管痛様症状の原因の一つとして考えられる。

また、オキサリプラチンによる血管痛様症状は、痛みを主体とした一般的な血管痛とは異なり、痺れを伴った症状を発現する症例が多く認められる。血管痛様症状の原因は不明であるが、オキサリプラチンの急性末梢神経症状が局所的に発現している可能性も示唆される。



《症状》

主な症状としては、「違和感」や「痺れ」、「痛み」などがあり、痺れ・痛みが共に現れる症例も多く認められている。

《発現部位と範囲》

投与部位から血管に沿って出現し、血管部分だけでなくその周囲にも症状が認められている。その範囲は、多くの場合、投与部位周囲から上肢まで症状が認められ、なかには肩まで症状が発現した症例も認められている。

《発現時期と持続期間》

多くはオキサリプラチン投与中に発現し、数日間症状が継続するが、なかには1ヶ月近く症状が継続する症例も認められている。また、オキサリプラチン投与後に行った生理食塩液投与時に症状が出現した症例も認められている。

2. 「有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版」

有害事象名	Grade 1	Grade2	Grade3	Grade4	定義 (注釈)
注射部位反応	症状を伴う/ 伴わない圧痛(例: 熱感, 紅斑, そう 痒)	疼痛; 脂肪変 性; 浮腫; 静 脈炎	潰瘍または壊 死; 高度の組 織損傷; 外科 的処置を要す る	生命を脅かす; 緊急処置を要 する	注射部位に 生じる(通常 は免疫学的 な)強い有害 反応

JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>)より引用

マニュアル作成

江南厚生病院

富田 敦和

名古屋記念病院

日比 聡

注意すべき抗癌剤

オキサリプラチン

参考資料

エルプラット 治療のヒント
株)ヤクルト

3. 副作用

3.11 オキサリプラチンによる血管痛様症状 3.11.2 対処法

3. 血管痛様症状の対策

オキサリプラチンによる血管痛様症状の発現機序は不明であり、その対処法も確立していない。そのため、各施設にてさまざまな取り組みが行われている。

【温罨法】

一般的な血管痛対策として広く行われている方法で、ホットパックや蒸しタオルなどを使用し、投与部位や症状発現部位を暖めることで血管を拡張させ血流を促進させる。温罨法により血管痛様症状の改善が認められたとの報告もある。温罨法は、簡便に導入できる方法ではあるが、オキサリプラチンの投与時間は2時間と長時間に及ぶためホットパック等による低温熱傷には注意が必要である。

【溶解液の増量】

オキサリプラチンの溶解液である5%ブドウ糖液を250mLから500mLへ増量し、薬剤を希釈することで薬剤による刺激の軽減が期待できる。

【溶解液へのデキサメタゾン混注】

オキサリプラチンを5%ブドウ糖液へ溶解した溶解液は、pH5弱と酸性であり、低pHに起因する血管痛が発現する可能性がある。オキサリプラチン溶解液へのデキサメタゾン混注により、pHが上昇するため、一般的な血管痛と同様に疼痛を伴う症例で効果が期待できると考えられる。しかし、デキサメタゾンの量によっては中性のpH7を超える場合もあるため、オキサリプラチンの安定性を考慮し、デキサメタゾンの混注量を決定する必要がある。

※エルプラット®添付文書の使用上の注意には「本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。」と記載されている。

オキサリプラチン/5%ブドウ糖注射液に、デキサメタゾンを加えた場合のpH

オキサリプラチン	5%ブドウ糖注射液	デキサメタゾン	pH
—	250mL	—	5.34
—	500mL	—	5.20
208mg	250mL	—	4.81
208mg	500mL	—	4.82
208mg	250mL	1.65mg	6.50
208mg	250mL	3.3mg	7.18
208mg	500mL	3.3mg	6.84
208mg	250mL	6.6mg	7.60
208mg	500mL	6.6mg	7.42

「がんサポート 2010年11月号」より抜粋

【輸液の加温】

血管痛様症状の多くは痺れを伴う場合が多く、オキサリプラチンによる急性末梢神経症状が輸液による寒冷刺激により発現しているとも考えられる。輸液による寒冷刺激を予防する方法として、輸液の加温が試みられている。しかし、輸液バック自体の加温のみでは投与速度が遅く点滴ルート内で温度が低下するため、点滴ルートを温める輸液の加温法などの取り組みも報告されている。

参考資料

がんサポート 2010年11月号
エビデンス社