



## 抗がん薬のさじ加減

辻 晃仁

香川大学医学部 臨床腫瘍学 教授

現職に移動し1年と少したち、施設ごとに異なる慣習にも少しずつなれてきました。

臨床業務においては、大学病院では教育面がやはり重要で、特に関連診療科を含めた若手の医師への指導の重要性を日々再認識しております。四半世紀前に私自身が教わった医者の方のさじ加減を研修医に教えている自分に気付き、先輩諸氏に感謝している次第です。

さて今回そのさじ加減、特に臨床腫瘍学の領域で基本となる抗がん薬のさじ加減を、骨髄毒性予測のポイントおよび減量休薬などの毒性マネージメントを中心に研修医への臨床腫瘍学総論としてブラッシュアップし可能な限り明確にしてみました。ご一読いただけましたら幸いです。

### 香川大学医学部 臨床腫瘍学総論 I 研修医のための毒性マネージメント

#### 1) 片対数表示を用いた骨髄毒性予測

骨髄毒性は抗がん薬治療に必発の事象である。しかしながら有熱性好中球減少症や実際の感染症などを来さない限り臨床現場では問題にはならない。さらに多くの癌腫、治療レジメンにおいて Grade 0、1の骨髄毒性群より Grade 2、3の毒性群の方が治療効果も高く延命につながるといった報告も多

い。骨髄毒性を予測し Dose intensity を維持しながら安全に治療を継続することで最良の治療効果がえられると思われる。このためには骨髄毒性を正確に予測するツールとこれを活用した薬剤のさじ加減が必要となる。

#### ①白血球・好中球減少

白血球・好中球数を例にとると化学療法施行時には、X軸を時間軸、Y軸を好中球数とした場合に図1のように直線に近い経過をたどると予想されることがある。

しかしながら臨床的には、毎週1,000/ $\mu$ lずつ一定数減少していくことは少なく、図2のような減少経過をたどることが多い。

これを見ると減少量が継続的に変化しているように見えるが、実際の減少率は一定で片対数表示では図3のように直線的な減少率であることが示される。つまり、週ごとに前値の1/2ずつ、もしくは1/3ずつといった減少の傾向速度であることが多いことが判明する。

実際にこの対数グラフを用いて減少経過を予測してみる。

実数値のグラフ(図4a)では分かりづらいが、片対数グラフ(図4b)白血球数5050、3250と前値の約2/3に減少し、その1週後は2000程度となると

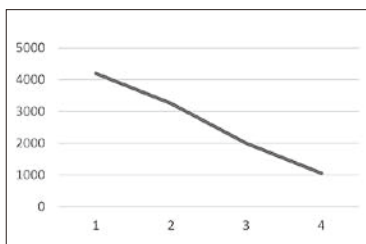


図1 イメージ

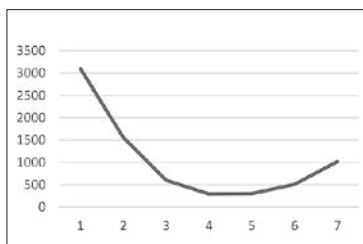


図2 実際の経過；絶対値表示

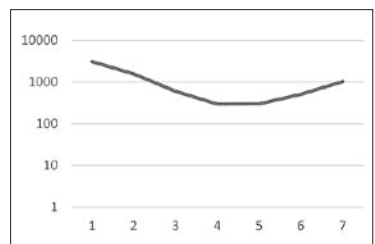


図3 実際の経過；片対数表示

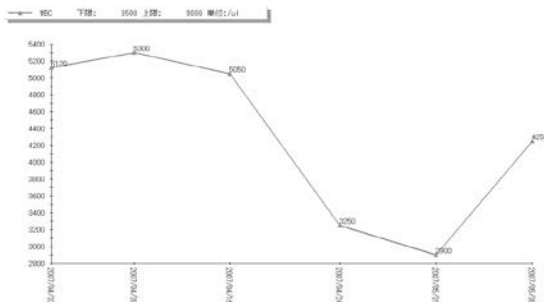


図 4 a 白血球減少

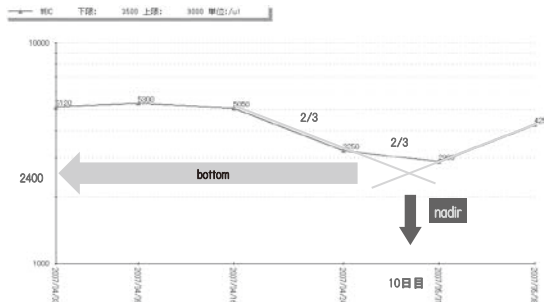


図 4 b 片対数表示と nadir 推定

推定される。この時点で実際の測定値は2900であることが判明した場合、最低値 (nadir) はすでに過ぎており、底を打って上昇傾向に転じたことがグラフより読み取ることができる。さらにその後の経過と合わせ検討すれば本治療コースにおける nadir は10日目で2400程度であったことが推定可能である。これにより当該療法施行時は投与開始時の5050を確認すれば2週目、3週目の来院採血確認も不要となり、患者、医療者双方の負担軽減に有用である。

## ②血小板減少

図 5 a は治療経過と血小板数の変化を示したものである。

2コース目に血小板減少を来したため3コース目は減量投与を行うものの再度の血小板減少出現。さらに減量し4コース目を行うものやはり血小板減少出現するも4コース目は減量なしでの投与を行い、血小板減少は許容範囲である。このグラフからは投与量の判断基準は不明確である。

一方図 5 b では2コース投与時に実線で示す減少速度を示したため、3コース時には20%の減量投与を行っている。それにもかかわらず同様の血小板減少速度を示し、減量効果が認められない結果であった。このため4コース目ではさらに20%の2段階減量を行った。その結果減少速度は破線のごとく緩やかとなったため、これが至適用量であるとの判断で5コース目以降は2段階減量のまま投与が継続され、良好なコントロールが行われている。

## 2) 投与・休薬・減量・延期とその患者説明のポイント

投与基準を満たさない場合は投与するべきではない。その理由は、治療の根拠となるエビデンスは投与・休薬・減量・延期基準を遵守して行われた試験により生み出された結果から作られているからである。

しかしながら、患者さんの治療を希望に押し切られる形で、基準を満たさない治療が開始されることもしばしば見られる。抗がん薬治療はつらい場合も多く本来なら治療を休む、延期するといったことは患者さんにはうれしいことであるはずなのであるが、そうならず患者さんが治療を希望してしまうケースの多くは「病状が進行するのではないか」といった患者の不安に起因するものである。担当医の「検査結果がよくないので今日の治療はできません。延期します。」といった説明が「悪いイメージ」を作ってしまう。担当医が「治療効果が落ちることが心配」などの誤った判断が患者さんに伝わってしまうことも多い。患者さんからすれば「先生のいわれるままに頑張ってやっていたのに結果が悪かった」わけで、それは何とかならないのですかといった話になっても仕方がないことである。

基準を満たさず治療延期する場合には「検査結果からは、薬の作用が残っていて、まだ治療効果もそして毒性も続いています。今回のあなたの場合もう少し次の治療開始を延期した方が治療効果も高まりますし、毒性の点でも心配が少なくなりますので、今日の治療はお休みしてもらって大丈夫ですよ。」

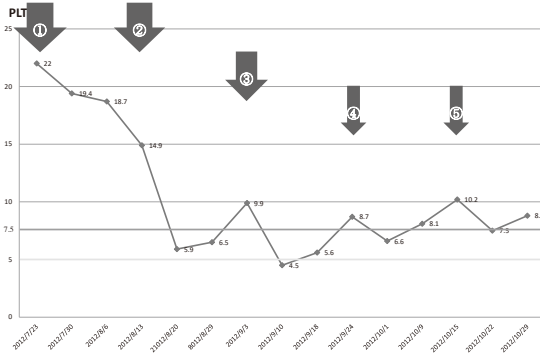


図5a 血小板減少

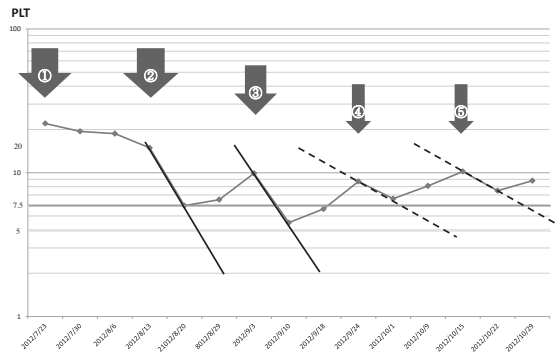


図5b 片対数表示と減少速度変化および減量

といった説明を行うべきである。私はよく患者さんに「プリウスみたいに燃費がいいみたいですよ。まだ追加の給油はいりませんね。」と説明し延期の同意をいただいている。

がんに限らず患者さんには「……はできない」、「……はダメ」といった否定形の説明ではなく、「……できる」、「……で大丈夫」といった肯定形の説明をすることが望ましい。

### 3) 非血液毒性の対応のポイント

非血液毒性のポイントは以下の3つが重要と考えられる。

#### ①毒性評価における患者自身の評価と医師の評価の乖離

非血液毒性において最も重要なことはその正確なGrade評価である。血液毒性と大きく異なり正しく評価がされていないケースも多く見られる。その一つの原因は患者さんが我慢してしまうことである。患者さんには毒性を我慢しても治療効果が高くなること、きちんと担当医に伝えて可能な限り毒性に対する症状緩和を図ることで治療効果を向上する可能性があること、担当医も服をあげて、靴下を脱いでもらって皮膚を診るなど毒性を正確に評価できるように診察時に注意することが大切である。

また患者の訴えには必ず対応が必要である。びりびりするなど患者の自覚症状があっても、視診等で

所見が無い場合に対処せず経過観察してしまい、次回診察時にはGradeの高い毒性となって確認されることも多い。患者の訴えは何よりも確実な所見と考える必要がある。

#### ②毒性の対応

毒性が評価された際にはこれに対し、すみやかに十分な対処を行う必要がある。「もう少し経過を見て……」といった対応をすると、症状増悪後に対応することになることが多くなり、対応が困難となったりすることで治療の継続性を低下させ、ひいては効果を落としてしまう。ここまでは必要ないかもしれないといったものに対しては早期に十分な対応を行い、過剰と判断されるものはその時点ですみやかに中止するといった対応が望ましい。

#### ③毒性回復時の治療再開の目安

非血液毒性の対処で最も注意を払う必要があることは治療再開のポイントである。症状回復傾向になった際にすぐ治療再開しがちであるが、その時点では実はまだ再開基準のGrade 1などに回復していないことが多く見られる。さらに非血液毒性は回復してきたといっても、いろいろな症状を複合して判断するとまだGradeの高い毒性として残っていることも多い(下痢に伴う食思不振、倦怠感、脱水など)。一つ先のタイミング、もう一週待っての再開が、安全な治療再開とよりよい治療の継続性、さらには患者さんの治療に対するモチベーション維持のために重要である。