

がん化学療法副作用対策： 特に血球減少時の生活指導・ 医学的対応について

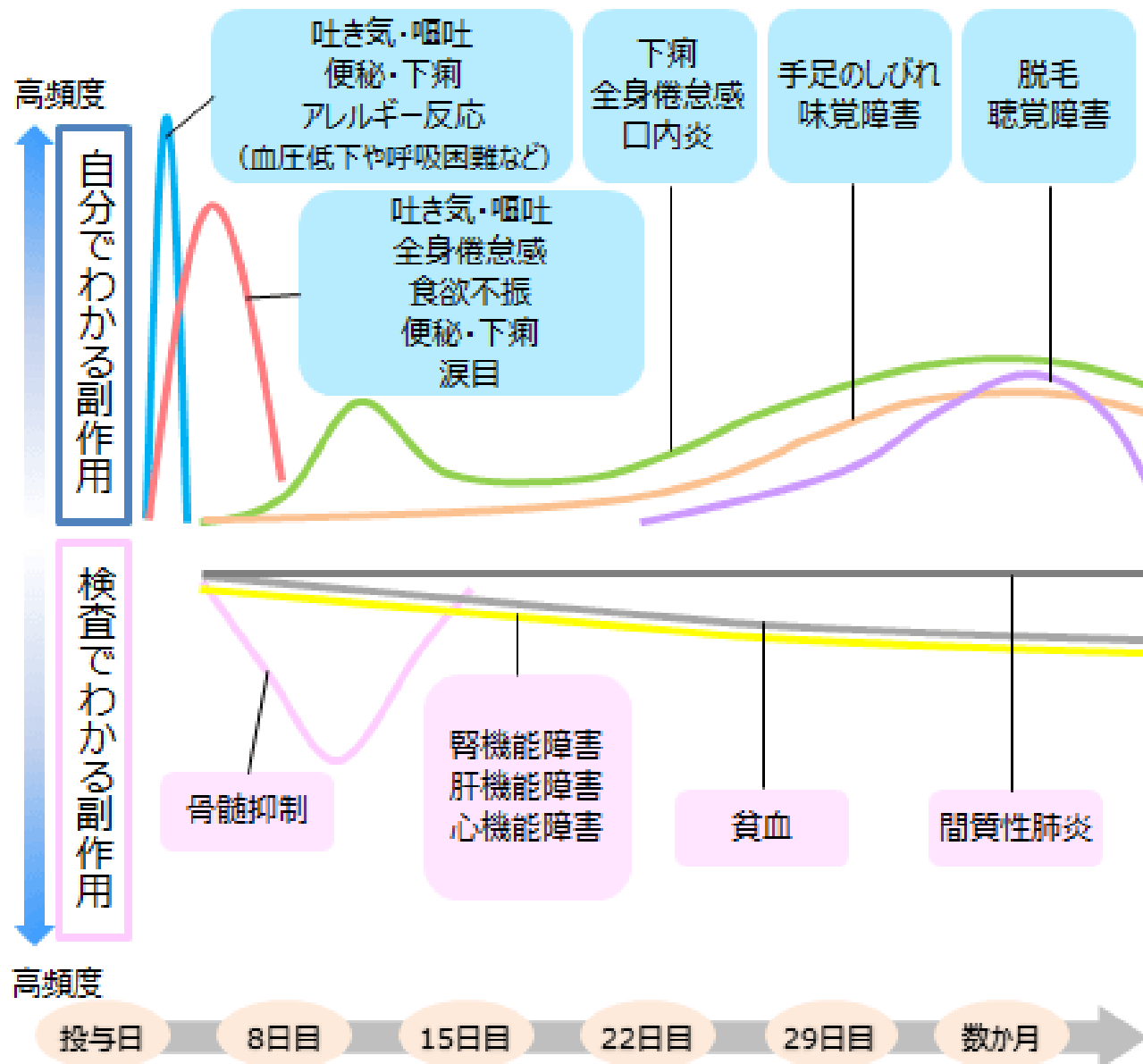
董仙会 恵寿総合病院
山崎雅英



抗がん剤治療と副作用

- 抗がん剤治療では多かれ少なかれ、必ずといっていいほど副作用が発生する。
- 抗がん剤によってもたらされる主な副作用としては、嘔気、嘔吐、食欲不振、脱毛、骨髄抑制、下痢、便秘、口内炎、味覚の変化、貧血、感染症、皮膚の異常、血圧上昇、肝機能障害、腎障害など様々なものがある。
- これらの副作用は、その持続期間によって大きく2つに分けることができる。一つめは、抗がん剤治療が終了すればまもなくおさまる一時的な副作用であり、二つめは、抗がん剤治療が終わっても続く長期的な副作用である。

抗がん剤による副作用の現れ方



骨髄抑制とは

- 骨髄抑制とは：白血球・好中球減少による感染（発熱）、血小板減少による出血傾向、赤血球減少による貧血症状が出現した状態をいう。
- 骨髄＝造血組織（赤血球、白血球、血小板の造血）。とくに、頭蓋骨、胸骨、肋骨、背骨、骨盤に多くある。
- 化学療法は、骨髄にある分裂増殖の速い細胞に作用する（**単球＞好中球＞赤血球＞血小板＞リンパ球**）。
- 化学療法が始まると、赤血球、白血球、血小板などの生産機能が阻害される。骨髄抑制は、どの血液細胞の数が減少しているかによって、白血球減少症、血小板減少症、貧血として現れる。

Nadir(ナディア)

- 化学療法の期間中に、最下点(ナディア、ネイダー:nadir)という言葉が使われる。
- 体の中の血球数が一番少ない数になった状態を意味する。
- Nadirは化学療法に使われる薬の種類(レジメン)によってわかっており、いつごろ少なくなるか予想がつく。
- たとえばある薬では7日から14日間後に、最下点がくる。つまり、化学療法が始まって7日から14日までは、白血球、赤血球、血小板が最低数にあるということになる。
- この期間が過ぎれば、血球数はまた正常値に近づいていく(ことが多い)。
- nadirは治療の内容、スケジュールによって異なるため、知っておくことが重要。

好中球減少症

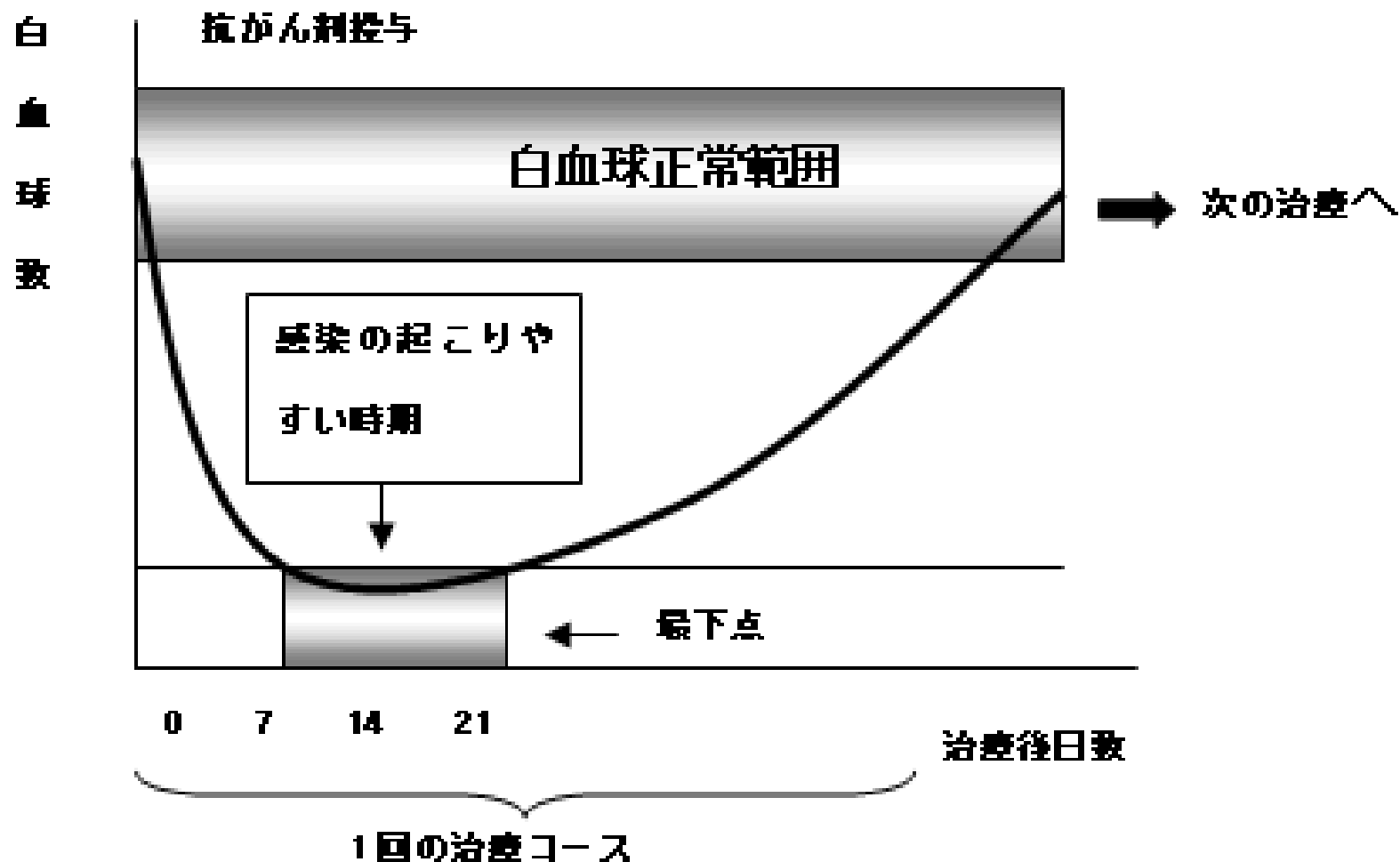


図1：好中球減少症 (安藤正志ら2002一部改変)

好中球減少の予想

- 化学療法は、骨髓にある分裂増殖の速い細胞に作用する(単球＞好中球＞赤血球＞血小板＞リンパ球)
- したがって、**単球の推移で血球減少・回復が予想できることが多い**(単球の%が低下→血球減少が生じる、単球の%が上昇→血球回復期)
- 多くの場合、化学療法開始3日目前後より血球減少が出現、7～14日目が最も低値となる

発熱性好中球減少(FN)

- 好中球 $< 500 / \mu\text{L}$ になると重症感染症のリスクが高くなる
- 好中球 $< 500 / \mu\text{L}$ または $1000 / \mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500 / \mu\text{L}$ 未満に減少すると予想される状態で、かつ腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38°C 以上) の発熱 = 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia; FN) という

化学療法に伴う副作用評価:

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) Grade

- Grade はAE の重症度を意味する。CTCAE ではGrade 1－5 を以下の原則に従って定義しており、各AE の重症度の説明を個別に記載している:
- **Grade 1** 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; **治療を要さない**
- **Grade 2** 中等症; 最小限/局所的/**非侵襲的治療**を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
- **Grade 3** 重症または医学的に**重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない**; **入院または入院期間の延長**を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限**
- **Grade 4** 生命を脅かす; **緊急処置を要する**
- **Grade 5** AE による**死亡**

白血球・好中球減少

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
WBC (/ μ l)	3300～ 3000	3000～ 2000	2000～ 1000	<1000	死亡
好中球 (/ μ l)	2000～ 1500	1500～ 1000	1000～ 500	<500	死亡

白血球数<1000/ μ l、好中球数<500/ μ lが重症の目安

FNの重症化リスク (MASCCスコア)

項目	スコア
* 臨床症状	
無症状	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
* 血圧低下無し	5
* 慢性閉塞性肺疾患なし	4
* 固形がんまたは造血器腫瘍で真菌感染症の既往なし	4
* 脱水症状なし	3
* 外来管理中の発熱	3
* 16歳以上60歳未満	2

*** 最大26点、21点以上：低リスク症例、20点以下：高リスク症例**

FN高リスク因子(IDSA)

- ① 7日以上持続する**高度好中球減少**($<100/\mu\text{L}$)
- ② 嚥下障害や高度の下痢を伴う**消化管粘膜障害**
- ③ **消化器症状**(腹痛・悪心・嘔吐・下痢)
- ④ 新たに出現・変化した**神経学的異常または精神症状**
- ⑤ **血管内カテーテル感染症**
- ⑥ 肺浸潤の出現または慢性肺疾患の存在

⇒このような症状を伴う発熱時には血培が必要

⇒CVカテ挿入時にはカテ逆血培養も必須

* 呼吸器症状を伴う場合には胸部Xp施行

* 感染徴候を示す身体部位での培養検査施行

血液培養を行うタイミング

- 広域抗菌薬を使用する前には必ず実施
- 38℃以上の発熱時に限らず、**悪寒・戦慄時が最もよいタイミング**
- 敗血症（菌血症）を疑うべき臨床症状
 - 悪寒・戦慄時
 - 嘔吐・下痢などの消化器症状
 - 血圧低下
 - 意識障害
 - 36℃以下の低体温

白血球低下時の注意点(指導点)(1)

- 食事前後、排泄後、外出前後の**手洗い、マスク着用**
- **うがい**を起床時・毎食前後・寝る前、外出後に行う
- 入浴時間の短縮(風呂場は寒くないように)、または**清拭・シャワー**とする
- 食後の**歯磨き**励行(口腔内を傷つけないよう、**軟らかい歯ブラシ**で)

白血球低下時の注意点(指導点)(2)

- **加熱食**の意義は確立していない(血液内科では**好中球<300かつ血小板数<2万**、または**粘膜障害が生じやすいレジメン**で加熱食としている。血小板低下により腸管バリアが障害されるため、**口腔内の状態で推測可能**)
- **便秘しないよう注意**:特に血小板低下を伴う場合には、浣腸などの腸管刺激により直腸を侵入門戸とする菌血症(敗血症)を惹起するため、**浣腸は避ける方が望ましい**。

FNの対処

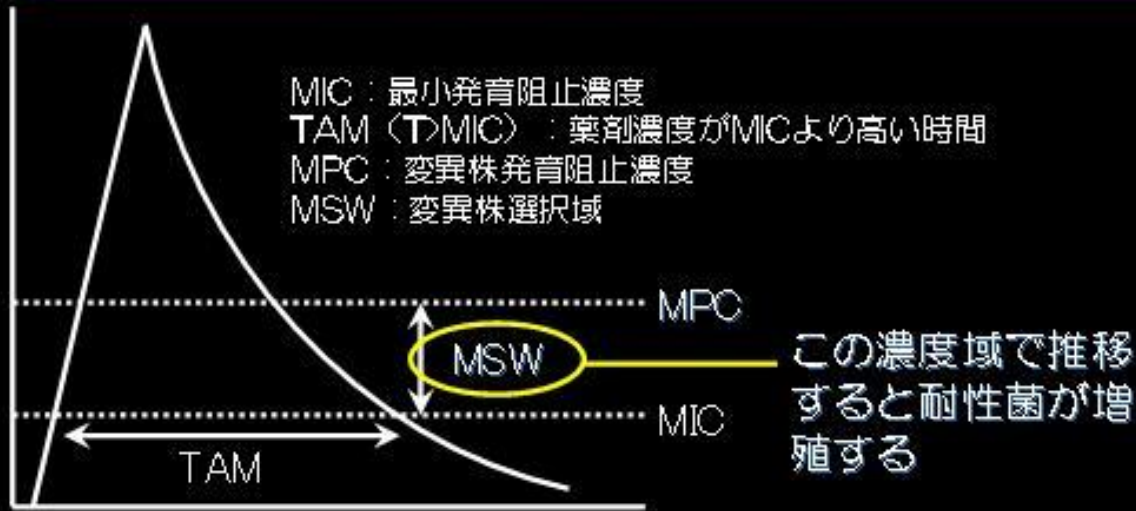
- 抗菌剤開始・変更前には必ず血液培養(2セット以上)を行う
- 抗菌剤は**広域抗菌剤をfull dose**で使用
 - CFPM(セフェピム[®]) 2g X 2回
 - TAZ/PIPC(タゾピペ[®]) 4.5g X (3-)4回
 - MEPM(メロペネム[®]) 1g X 3回

＊もちろん腎機能等に合わせて調整
- ペニシリン系(TAZ/PIPC, SBT/ABPC), カルバペネム(MEPM), セフェム系抗菌剤はPK/PDを考慮し**2時間以上かけて投与**
- 同じ抗菌剤を漫然と長期使用しない

抗菌剤による投与方法: 時間依存性抗菌薬

時間依存性抗菌薬

MIC : 最小発育阻止濃度
TAM (T_{MIC}) : 薬剤濃度がMICより高い時間
MPC : 変異株発育阻止濃度
MSW : 変異株選択域



- * 1日2~3回に分割
- * 1回2時間かけて投与

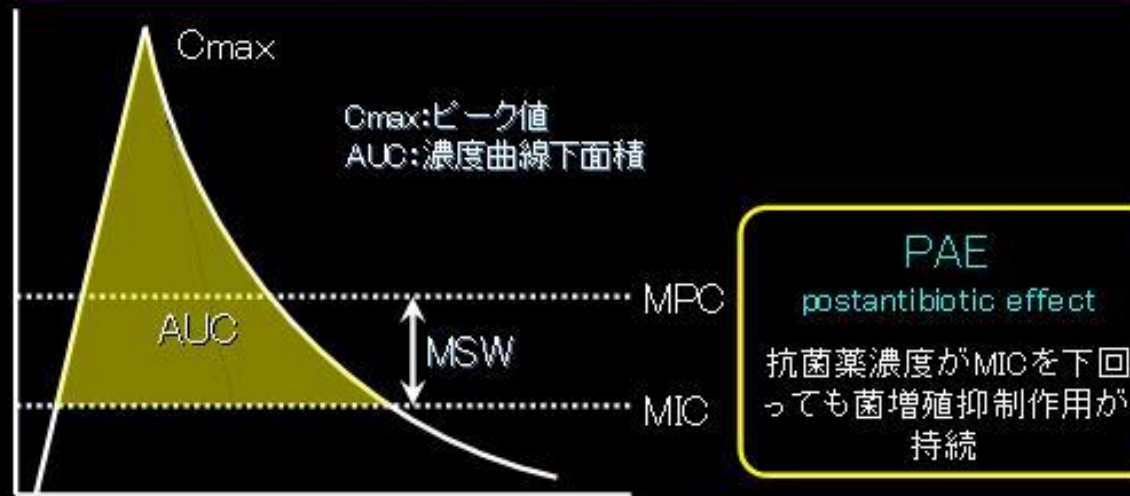
TAMが長いほど抗菌効果 ↑

＝まとめて投与するよりも小分けにする方が抗菌効果 ↑

時間依存性の抗菌薬：ペニシリン系，セファロスポリン系，カルバペネム系，CLDM（ダラシン），EM（エリスロシン），CAM（クラリス），VCM（バンコマイシン），LZD（ザイポックス）

抗菌剤による投与方法: 濃度依存性抗菌薬

濃度依存性抗菌薬



C_{max}/MIC , AUC/MIC が大きいほど抗菌効果↑
＝小分けにするよりもまとめて投与の方が抗菌効果↑

C_{max}/MIC 型: キロノン系, アミノグリコシド系, DPT (キュビシン), MNZ (フラジール), QPR/DPR (シナシッド)

AUC/MIC 型: AZM (ジスロマック), キロノン系, テトラサイクリン系, VCM (バンコマイシン), LZD (ザイボックス)

- * 1日1回投与
- * 投与時間は薬剤による(1～2時間)

FNにおける抗菌薬の使い方

好中球減少性発熱（口腔温 38.3℃以上の発熱かつ、好中球数 500/mm³未満）

低リスク

高リスク

経口

静注

バンコマイシンの
適応なし

バンコマイシンの
適応あり

シプロフロキサシン
＋
アモキシシリン/
クラブラネート

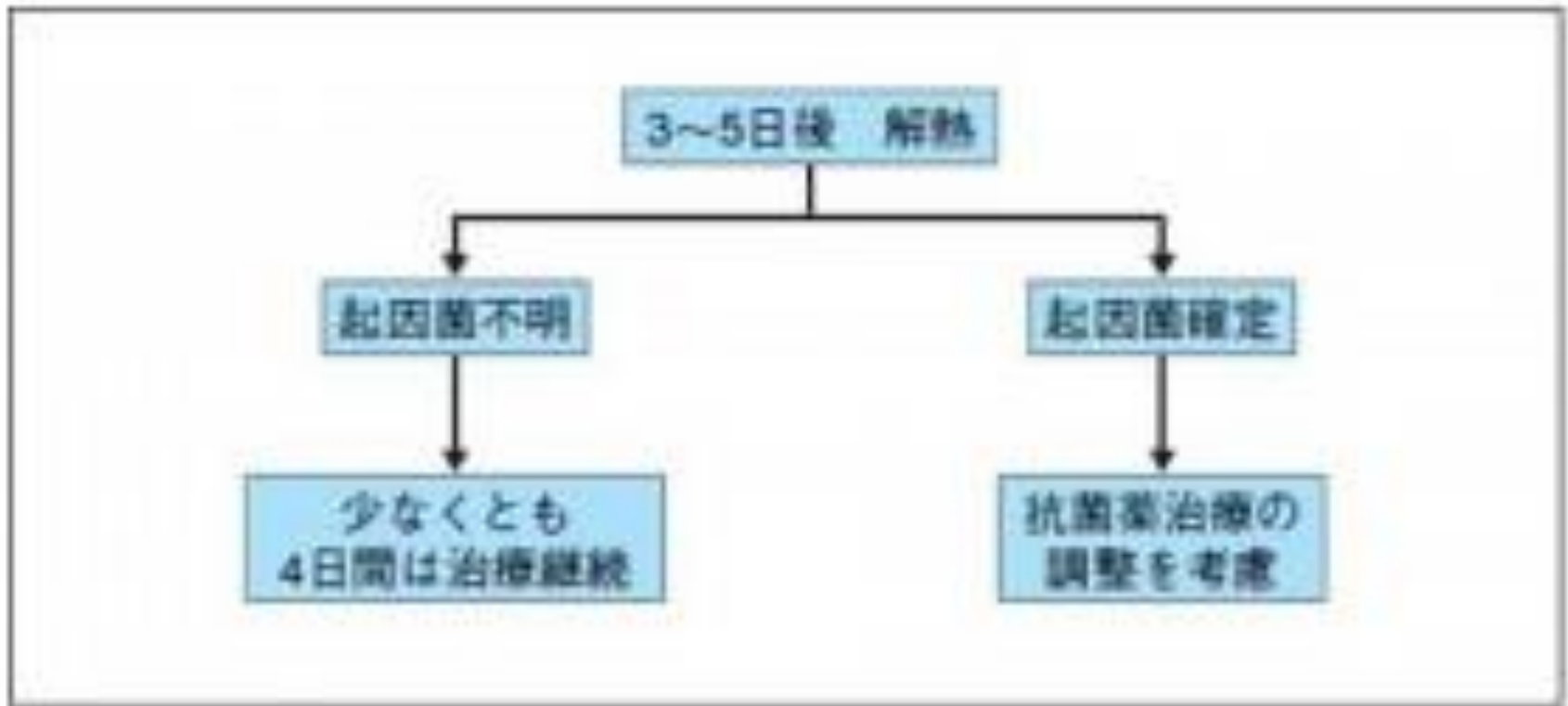
単剤
・セフェピム
・セフトジジム
・カルバペネム

併用
アミノグリコシド
＋
・抗緑膿菌ペニシリン
・セフェピム
・セフトジジム
・カルバペネム

バンコマイシン
＋
・セフェピム
・セフトジジム
・カルバペネム
＋
アミノグリコシド

3～5日後に再評価

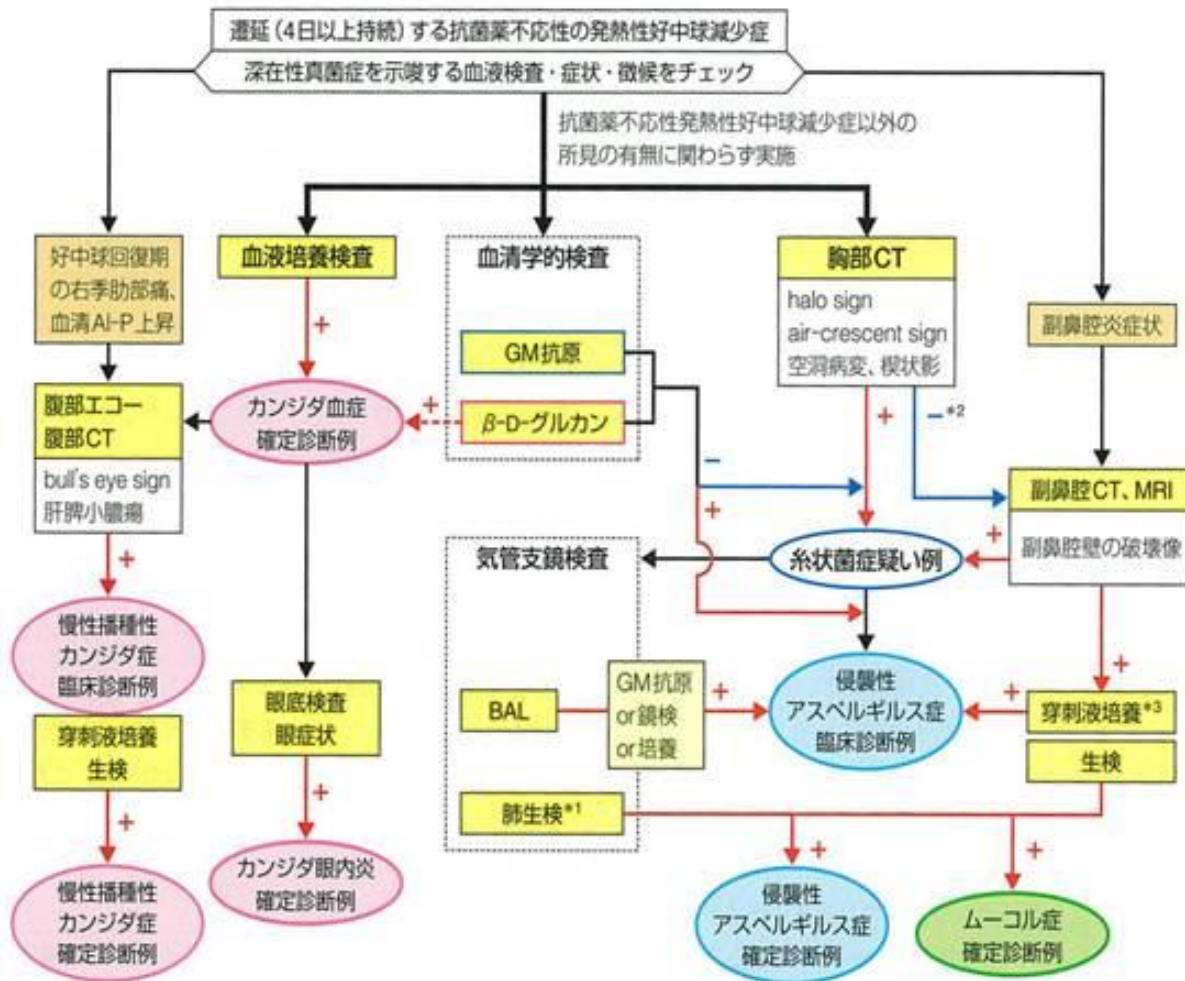
抗菌薬中止のタイミング



〔文献5〕より改変して引用〕

図2 抗生物質投与開始後に解熱した場合

FNにおける真菌感染症対応



+: 陽性 - : 陰性

*1 出血リスクが少ない場合、BALで診断がつかない場合、治療反応が悪い場合に実施

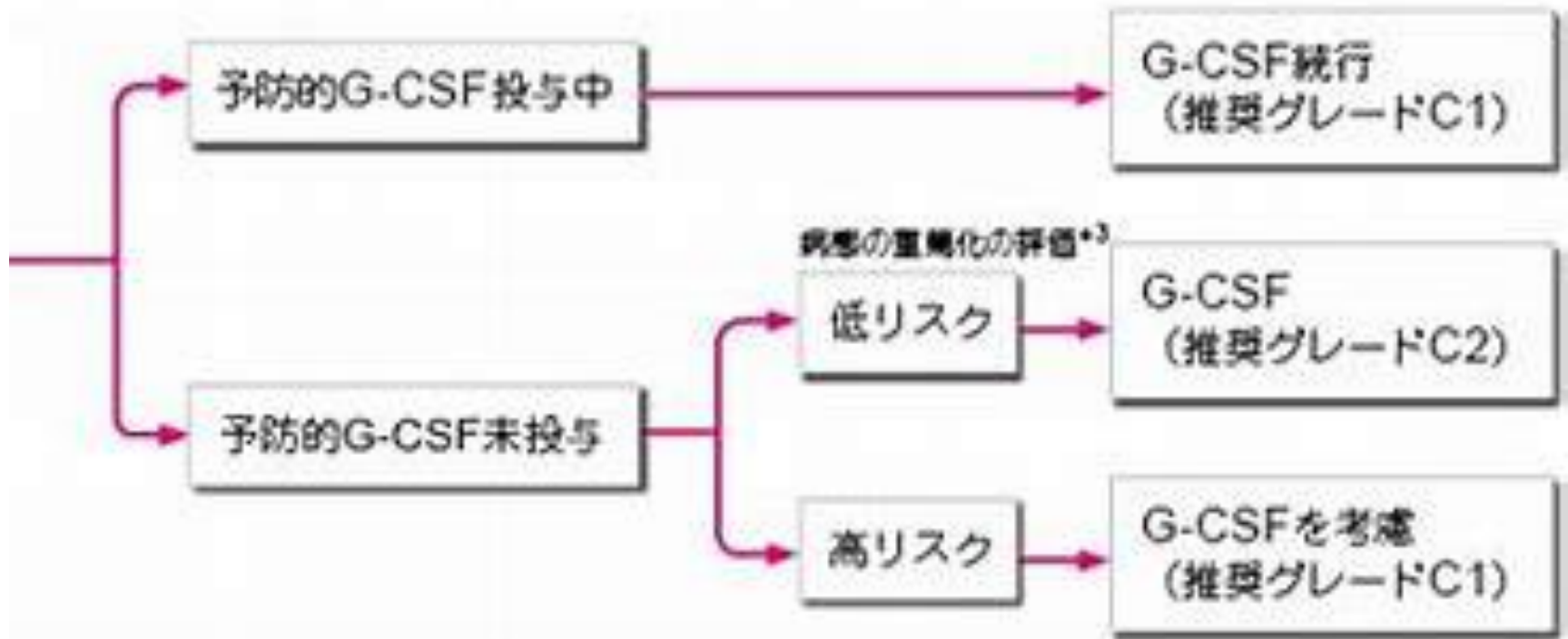
*2 CT所見が陰性でもGM抗原陽性ならば副鼻腔CT撮影を考慮

*3 副鼻腔でムーコルが検出された場合は、臨床診断例となる

G-CSFの投与

- 予防的投与
 - FN発症率>20%のレジメン: G-CSFの予防的投与が推奨
 - 10~20%: FN 発症または重症化のリスクが高いと考えられる因子を持つ患者ではG-CSF の一次予防的投与を考慮
 - <10%: 予防的投与は推奨されない
- 治療的投与
 - 好中球実数<500~1000/ μ lまたはFN発症後に開始

G-CSFの使用



* ジーラスタ(ペグフィルグラスチム): 予防的投与、**化学療法終了48時間以降に使用**することが望ましい(白血球のovershootの危険性、回復遷延の危険性)

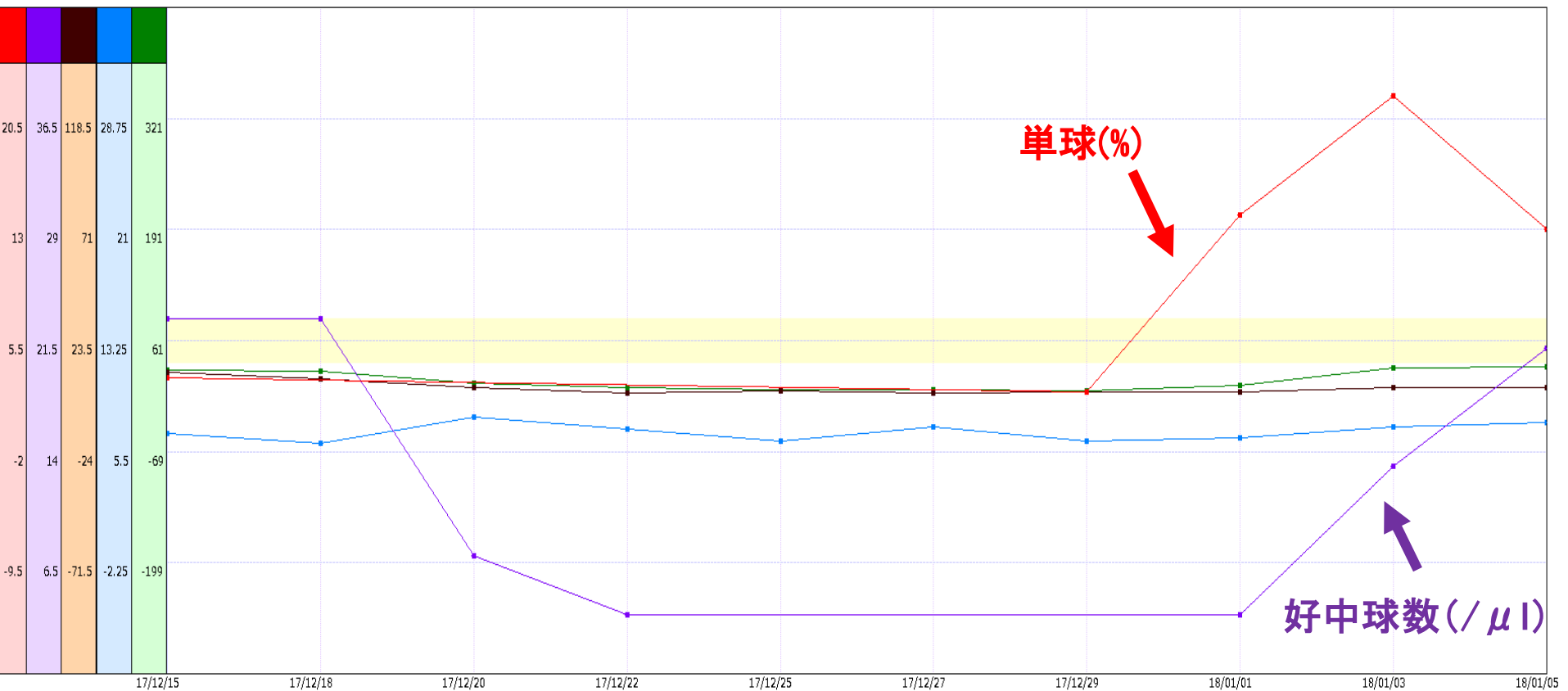
* フィルグラスチム、レノグラスチム: 予防的投与、治療的投与

G-CSF中止のタイミング

- 血液像で単球 (Monocyte)の%が上昇(>10%)になれば白血球回復期の目安となる
- 通常、白血球数>5000/ μ l(好中球数>2500/ μ l)となった段階でG-CSFの中止を考慮する
- ジーラスタ使用時もFNを発症した場合にはフィルグラスチム・レノグラスチムの追加投与(=FNの治療として)は保険上は可能

時系列グラフ

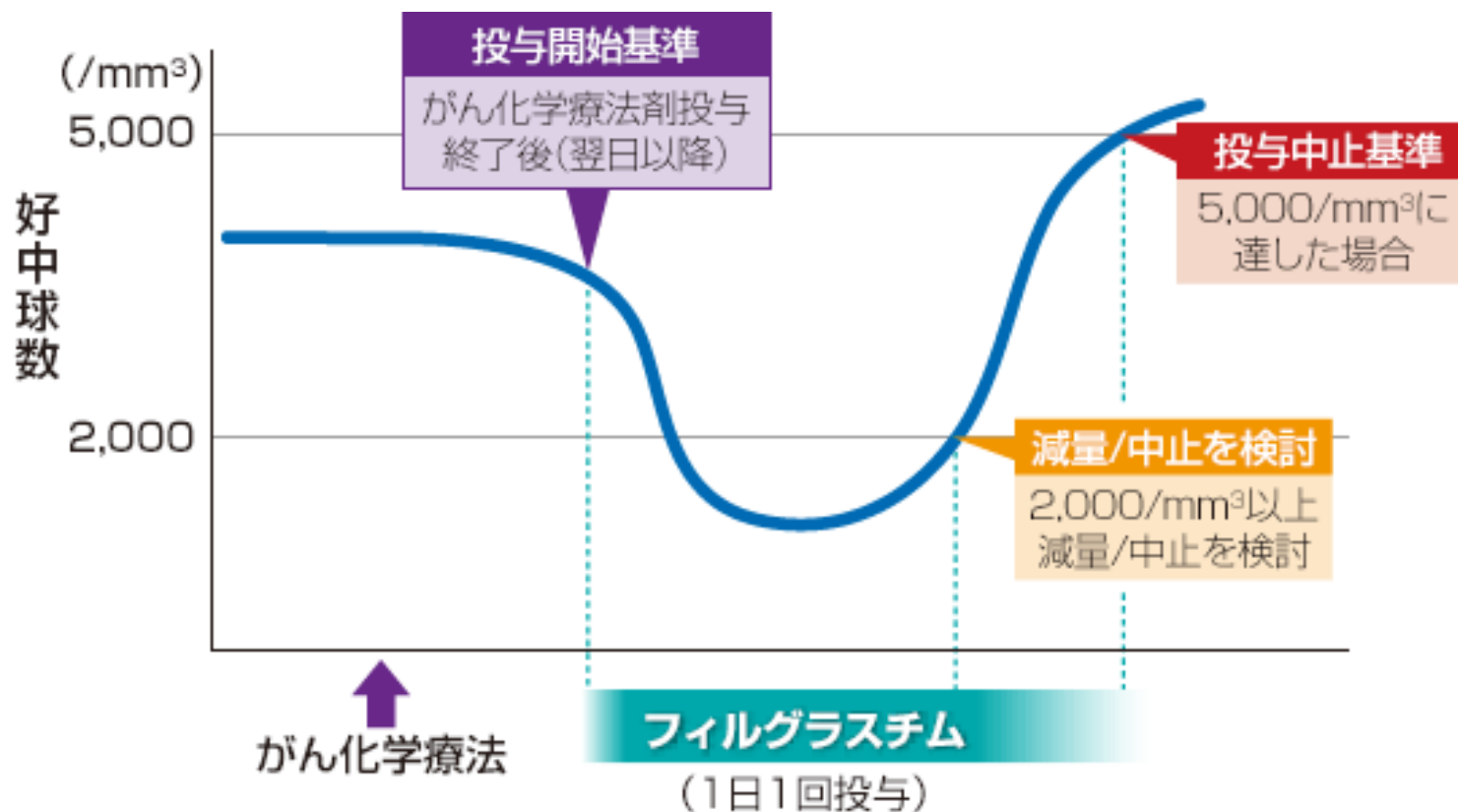
● 単球 ● 好中球数 ● 血小板数 ● ヘモグロビン ● 白血球数



表示単位 10回 倍率 200 % ● 実数グラフ ○ 対数グラフ

	17/12/15	17/12/18	17/12/20	17/12/22	17/12/25	17/12/27	17/12/29	18/01/01	18/01/03	18/01/05
血球数	26.3 L	24.7 L	11.1 L	6.5 L	3.3 L	3.5 L	1.7 L	8.0 L	28.5 L	29.7 L
モグロビン	6.8 L	6.1 L	7.9 L	7.1 L	6.2 L	7.2 L	6.2 L	6.5 L	7.2 L	7.5 L
小板数	10.0 L	7.0 L	3.6 L	1.3 L	2.0 L	1.0 L	1.7 L	1.6 L	3.6 L	3.2 L
中球数	23	23	7	3	0	0	0	3	13	21
球	3.0 L						2.0 L	14.0 H	22.0 H	13.0 H

G-CSF中止のタイミング



本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

貧血

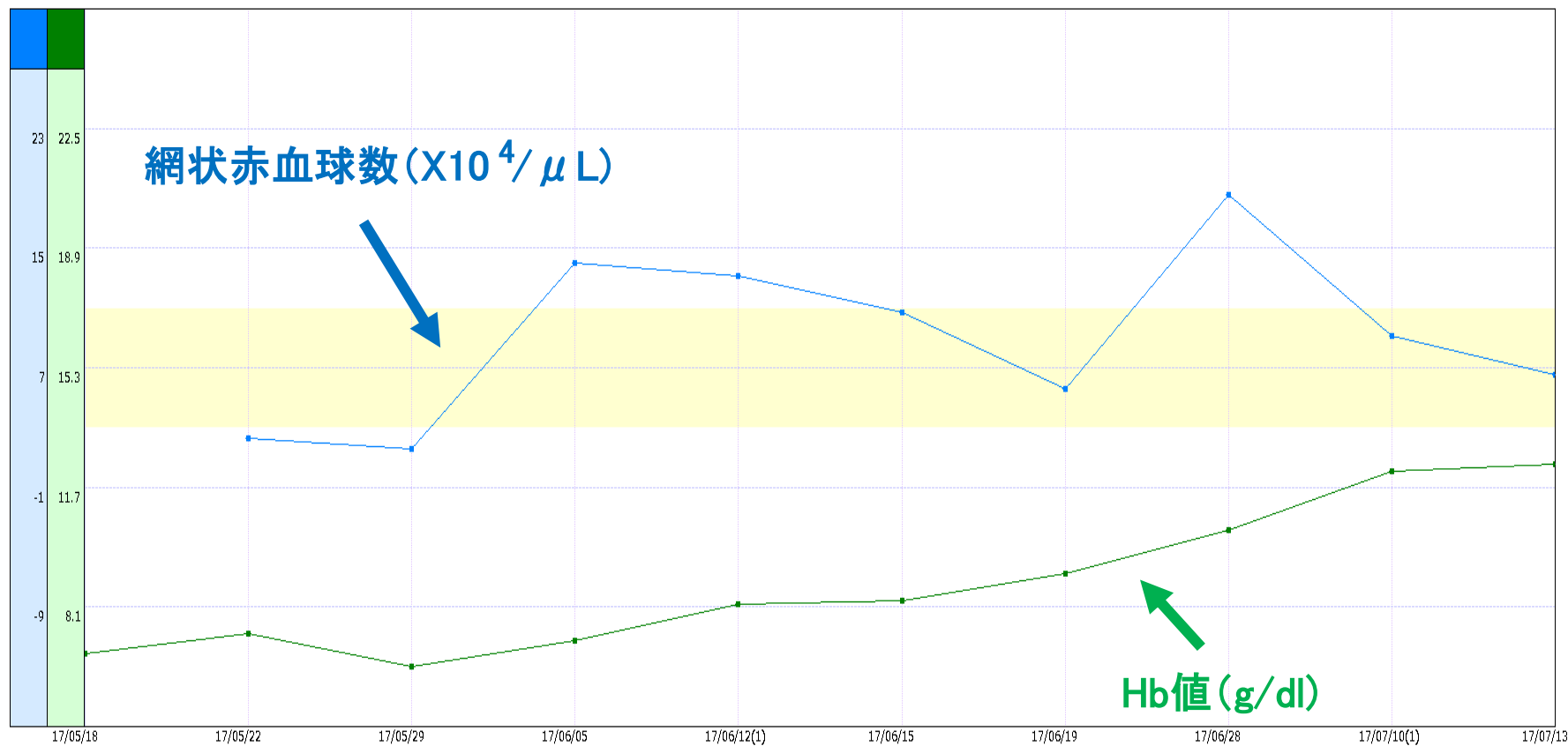
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
Hb (g/dl)	正常～10	8～10	6.5～8	<6.5	死亡
男性	13.7～10	8～10	6.5～8	<6.5	死亡
女性	11.6～10	8～10	6.5～8	<6.5	死亡

＊厚生労働省の輸血ガイドラインではHb< 7g/dlが
輸血の基準となっている。

貧血

- 3系統(好中球、血小板、赤血球)のうちHbの低下で最も遅く、回復も遅い
- Ret(網状赤血球数)が血球回復の目安
- $\text{Ret} > 3.0 \text{万} / \mu\text{l}$ となれば確実に赤血球回復が期待できる
- $\text{Ret} > 3.0 \text{万} / \mu\text{l}$ で貧血が進行する場合には、出血や溶血を疑って精査する必要あり

■ 網状赤血球数 ■ ヘモグロビン



表示単位 10回 倍率 500 % 実数グラフ 対数グラフ

	17/05/18	17/05/22	17/05/29	17/06/05	17/06/12(1)	17/06/15	17/06/19	17/06/28	17/07/10(1)	17/07/13
ヘモグロ	6.7	7.3	6.3	7.1	8.2	8.3	9.1	10.4	12.2	12.4
網状赤血		2.3	1.6	14.0	13.1	10.7	5.6	18.6	9.1	6.5

血小板減少

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血小板数 ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	15.8～ 7.5	7.5～5.0	5.0～2.5	<2.5	死亡

* 厚生労働省の輸血ガイドラインでは **Plts < 2万 / μl** が**輸血の基準**となっている。

* 出血時、DIC併発時には <3万～5万 / μl が目安
(傷病詳記が必須)

血小板減少

- 原因として、
 - 骨髄抑制のほか
 - DIC
 - TMA(thrombotic microangiopathy)
 - 網内系活性化(脾機能亢進、血球貪食症候群など)
 - 出血
- など、**血小板減少の鑑別**が重要となる
- **IPF%**(網状血小板比率、幼若血小板比率)が**血小板造血障害(骨髄抑制)と消費の鑑別に有用**
- 当院のIPF正常値:1.1～6.1%

02374882 ナシマ タケシ



中島 毅 様

昭和16年08月29日生(76歳) 170.0cm / 57.1kg / 1.66 nt / BMI 19.8



異常値のみ

選択検査のみ

1日全表示

5回

10回

グラフ

< >		検査日		2018/02/01(4)		2018/01/29		2018/01/25		2018/01/23(2)			
				到着時間		05:53		05:29		05:40		21:31	
				受付番号		001060		001095		001054		000300	
☒	検査項目		基準値	単位									
☒	白血球数		35.0～87.0	x10 ² /μ	64.1		65.7		69.1		77.0		
☒	ヘモグロビン		13.5～17.1	g/dl	10.2	L	9.9	L	9.5	L	9.8	①	
☒	血小板数		14～33	x10 ⁴ /μ	0.4	L	25.5		26.2		27.5		
☒	網状赤血球数		3.00～11.00	10 ⁴ /μ	7.7								
☒	網血小板比率		1.1～6.1	%	20.8	H							
☒	好中球数		20～	x10 ² /μ	42		44		51		67		

1/29→2/1で突然の血小板減少の出現



網状血小板比率(IPF)の高値より産生(造血)障害ではなく、何らかの消費性低下と推察可能



INR 1.13 , APTT 27.0 秒 , フィブリノーゲン 352 mg/dl , D-ダイマー 8.9 μ g/ml
→DICは否定的

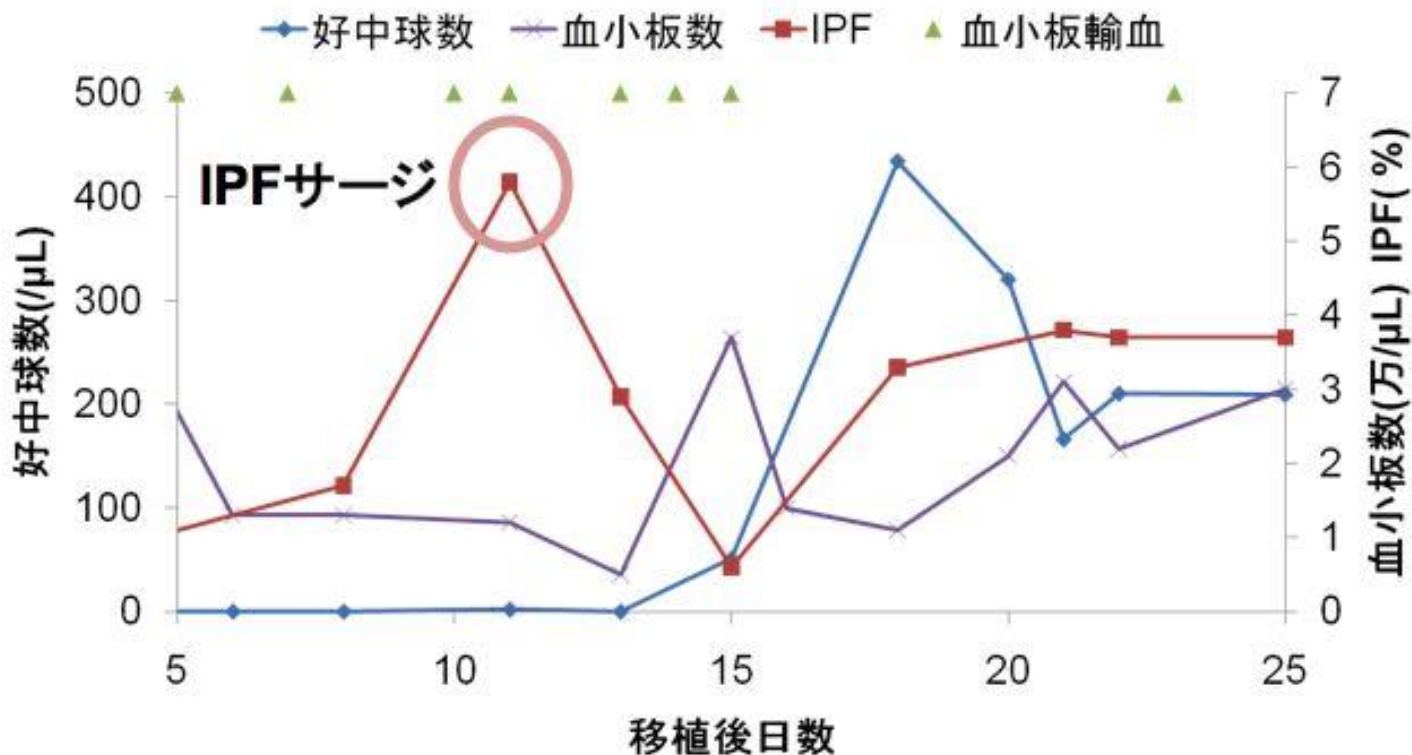
HIT抗体(ヘパリン $\leq$ 0.6 U/ml(陰性)→HIT(ヘパリン惹起血小板減少症)も否定的

PA-IgG 679.0 ng/10M個(正常<25)、抗血小板抗体(-)

→特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と診断、PSL投与により血小板数は改善

IPFの有用性

同種造血幹細胞移植後IPFサージ



IPFの有用性と注意点

- IPFが一過性に上昇後に好中球が回復する(Monと同様の推移を取る)
- 極端に血小板数が低い場合には、骨髓抑制状態でもIPFが5～10%前後になることがあり注意が必要

まとめ

- 化学療法では血球減少が必須である。
- 血球減少時期を確実に把握し、適切な支持療法を行うことでレジメン通りの治療が遂行可能となる。