

当院の婦人科癌化学療法における副作用対策

—Neutropenic fever を中心にして—

林谷 誠治・松林 滋・児玉 美穂・今城 雅彦

要 旨

婦人科癌の化学療法に伴う副作用のうち、特に骨髓抑制である白血球減少による発熱つまり Neutropenic fever は時として敗血症などの重篤な状態に陥る場合があり、その管理は重要である。今回子宮体癌にて手術・化学療法後に再発した症例に、second line による化学療法施行し、著明な白血球減少と共に発熱をきたした典型的な Neutropenic fever を経験したので、その対策として当科で作成したプロトコルに沿った治療管理の検討とまた同時に化学療法で発症する悪心嘔吐対策についても最近の知見を合わせて報告する。

キーワード：婦人科癌、化学療法、Neutropenic fever、嘔吐、副作用

緒 言

従来より、婦人科癌に対して手術療法、放射線療法などが主な治療法として行われてきた。ところで近年 Cisplatin (以下 CDDP と略) の登場により、この抗癌剤を key drug とした化学療法によって婦人科癌は著明な治療効果が認められるようになってきた。しかしこのような強力な化学療法を行った場合、その副作用対策は患者にとって重要な問題となる。今回当科で化学療法中に嘔吐と Neutropenic fever を発症した症例に、まず嘔吐に対する治療について当科での対策を最近の知見をまじえて報告し、更に Neutropenic fever に対しては当科で新たに作成したガイドラインに基づいた治療について、文献的考察も含め検討したので報告する。

症 例

患者：69歳 主婦

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

妊娠分娩歴：2 妊 2 産

現病歴：

平成9年1月28日子宮体癌にて手術施行した。術後進行期はIIIa 期であったため化学療法として CDDP, Epi-Adriamycin, Cyclophosphamide による CAP 療法を3クール施行した。平成11年4月12日左下肢痛が出現し、CT・MRI 検査にて左

骨盤内リンパ節再発を確認した。入院後 Second line chemotherapy として CDDP, Epi-Adriamycin, Etoposide による PAE 療法を開始した。今回の治療中著明な悪心、嘔吐症状が認められたが、当科における制吐対策を行い軽快した。

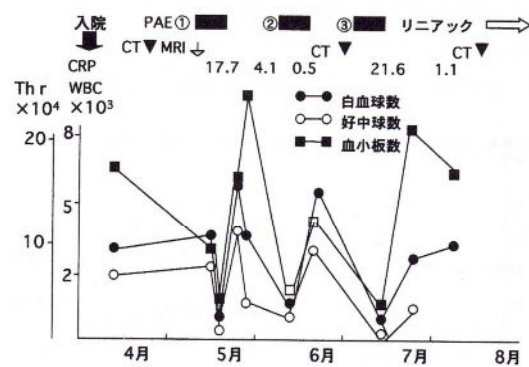


図1 臨床経過

表1 プロトコル

〔検査〕血液培養（静脈血）・検血・CRP・（重症例：DIC検査）
感染源の追及

〔治療〕

1) Empiric therapy (経験的治療)

① 単剤 = 第4世代セフェム（マキシビームなど）

② 2 剤

アミノグリコシド系+β-ラクタム剤（抗緑膿菌作用）

ハベカシン・アミカシン+スルベラゾンなど

③ MRSA感染時：①+バンコマイシン

2) Empiric therapy 開始後72時間で再評価

効果（－）：カルバペネムに抗生剤変更

初期治療から4～7日間後発熱（＋）の場合

抗真菌剤：フルコナゾール、アンフォテリシンB

3) G-CSF 投与

また今回の3クルールの化学療法中すべてに白血球減少と共に発熱をきたす Neutropenic fever を発症した。特に3クルール日には著明な骨髓抑制が認められ、発熱も38.9°Cと典型的 Neutropenic fever を示した。その臨床経過を図1に示した。血液検査所見では好中球30/mm³、血小板7000/mm³であったため、当科で作成したプロトコル(表1)に沿った治療管理を行い、図2にその治療経過を示した。CFPM(マキシピーム)・PAPM/BP(カルベニン)点滴療法及びG-CSF投与を開始し、更に血小板輸血も併用した。その後CRP 21.6mg/dlと上昇したため、抗真菌剤のフルコナゾール(ジフルカン)点滴も追加した。その後治療効果を認め、解熱し、異常血液所見も改善した。

考 察

最近の婦人科癌に対する化学療法は、卵巣癌を始め子宮頸癌、子宮体癌、絨毛癌などに広く応用され、著明な効果が得られるようになってきた。しかしこのような強力な化学療法を施行する場合その副作用には十分な注意が必要である。その主な副作用を表2に示した¹⁾。

抗癌剤による副作用で最も経験されるのが悪心

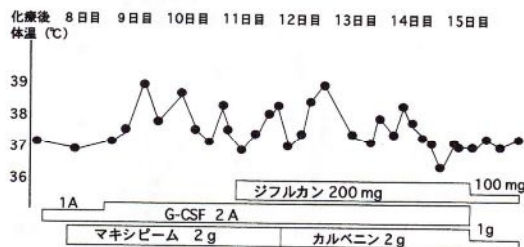


図2 治療経過

表2 副作用

- 1) 血液毒性
 - ① 白血球減少 -- 感染に注意
 - ② 血小板減少症
 - ③ 貧血
- 2) 臨床毒性
 - ① 胃腸毒性 -- 嘔吐(急性・遅延性)
 - ② 肝毒性 -- 肝酵素の上昇、胆汁鬱滞(抗癌剤は肝臓で代謝)
 - ③ 肺毒性 -- 肺機能低下、肺線維症
 - ④ 心毒性 -- 心電図異常
 - ⑤ 腎毒性 -- 腎機能低下、尿量確保
 - ⑥ 神経毒性 -- 中枢性・末梢性(聴力障害など)
 - ⑦ 皮膚毒性 -- 脱毛など
 - ⑧ その他 -- 血管外漏出壊死など

表3 当院産婦人科での化学療法時の制吐剤の使用法

1) 抗癌剤の使用日:

(1) カクテル療法(早発性嘔吐に)

- ① 5-HT₃RA
(カイトリル、ゾフラン、ナゼア、セロトーン)
- ② ステロイド (デカドロン、ソルメドロール)
- ③ ドロペリドール(ドロレプタン)

(2) ベンザミド系ドーパミン拮抗剤(プリンペラン)

2) 化学療法の日以降(遅延性嘔吐に)

- ① 5-HT₃RA (セロトニン受容体拮抗剤)
- ② ベンザミド系ドーパミン拮抗剤(プリンペラン)
- ③ ブチロフェノン系ドーパミン拮抗剤(ナウゼリン)

3) 十分な補液

嘔吐である。今回の症例は子宮体癌再発であり、first line のCAPによる化学療法では効果はないと判断し、second line として新たにPAE療法を行い、その副作用として著明な嘔吐が認められた。最近の婦人科領域での化学療法時で認められる嘔吐はその頻度が比較的高いため、その対策について従来より各種の制吐剤が使用されていたが、近年塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸アゼセトロンなどセロトニン受容体拮抗剤(5-HT₃RA)が開発され、かなり効果を上げていと報告²⁾されている。現在当科で行っている化学療法時嘔吐対策を表3に示した。化学療法当日セロトニン受容体拮抗剤とソルメドロール、デカドロンなどのプレドニン及びドロレプタンの3者併用によるカクテル療法を中心に行っている。化学療法後での嘔吐対策はセロトニン受容体拮抗剤やドーパミン拮抗剤による治療^{3),4)}で対処し、良好な効果を得ている。今回の症例に発症した著明な悪心嘔吐に対してもこの対応で十分管理が可能であった。

次に最も重篤な副作用である骨髓抑制時に今回経験した症例のように白血球減少による発熱つまり Neutropenic fever を発症することがある。この Neutropenic fever について、その起原因が同定される症例は25~30%に過ぎず、約30%が不明熱として発症すると考えられている⁵⁾。Neutropenic fever は、1997年に米国感染症学会(以下 IDSA-G と略)で、ガイドラインが提唱されている。その定義では、発熱は口腔内で測定した1回の検温が38.3°C以上、1時間以上の間隔をおいて測定した検温が共に38.0°C以上とされている。白血球減少症については好中球500/mm³未満

(Grade4) または好中球が $1000/\text{mm}^3$ 未満 (Grade 3) であるか、 $500/\text{mm}^3$ 以下に減少すると予想された場合に発症し易いとしている。診断については血液、傷口、下痢便の培養、胸部 X 線、血算、トランスアミラーゼ測定、Na、K、クレアチニン、BUN などによると報告⁶⁾ されている。またその治療に関しては、Empiric Therapy として単剤のセフトジジム (CAZ) や、第4世代セフェムのカルバペネム (PAPM/BP) などが腎毒性が少なく、低コストのため推奨されている。2 剤投与法ではアミノグリコシド系抗生剤と抗緑膿菌作用のある β -ラクタム系抗生剤の使用を行い、MRSA 合併時には単剤抗生剤にバンコマイシンを併用するしており、Empiric Therapy 開始後72時間で再評価を行い、効果の無い場合は抗生剤の変更を行い、4～7 日間後に発熱が認められる場合は抗真菌剤も併用するように勧告し、極力 G-CSF の使用を避けるガイドラインとなっている。一方日本での Neutropenic fever に対する取扱い指針として、1998年日本血液学会の「日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告」⁷⁾ が行われた。それによると日本では米国と比較し、Empiric Therapy として *Streptococcus viridans*、*Pseudomonas aeruginosa* をカバーする必要があるとし、第4世代セファロスポリンであるセフェピム (CFPM) またはカルバペネム (PAPM/BP) を推奨している。診断に関してはCRP 検査の追加を指定しており、治療開始4～5 日後も発熱を持続している場合や再発熱した症例には G-CSF の使用を奨めているのが特徴となっている。そこで今回の著明な Neutropenic fever 症例に遭遇し、その対応について表3のごとく当科のガイドラインを作成した。初期治療は日本血液学会の勧告に従い、Empiric Therapy としてはセフェピム (CEPM) またはカルバペネム (PAPM/BP) を使用し、特に G-CSF の使用については、米国では好中球減少のみを標的にすれば有効性は確立しているが、その生存率への寄与や患者の QOL に対する寄与には明らかにされていないと報告⁸⁾ されているが、特に婦人科領域での Neutropenic fever を発症する症例は second line chemotherapy でかなり強力な治療を行わざるを得ない場合が多く、当科ではむしろ

積極的に使用する方針としている。実際に本症例の治療において、当科の Neutropenic fever に対するプロトコールに沿った抗生剤、抗真菌剤、G-CSF の適切な使用により、重篤な敗血症も併発することなく、順調に回復することが可能となった。このように婦人科癌で強力な化学療法を行う施設では、偶発的な Neutropenic fever の発症に対して迅速な対応が出来るように、各自でのガイドラインの作成を行っておくことは重要であると考えている。しかし、1998年の日本血液学会が示したガイドラインは、癌化学療法での Neutropenic fever 治療について十分なコンセンサスを得たプロトコールとして今だ確定されておらず、各病院で独自の治療方針で行われているのが現状である。今後この問題を解決するためにも早急に癌治療に関わっている各科による総合的な協議を行ったガイドライン作成の検討が望まれると考えている。

文 献

- 1) 小川一誠，葛谷和夫：がん化学療法の基礎 3，毒性とその対策，婦人科がん治療学，48-51，1997.
- 2) 水谷勝美：婦人科がん化学療法副作用対策(支持療法) HT3ブロッカー，産科と婦人科，66(11)，1645-1651，1999.
- 3) 丹羽憲司，森下重雄，玉舎輝彦：化学療法による遅延性悪心，嘔吐に対するグラニセトロン単独とステロイド併用療法の制吐効果の比較，Oncology & Chemotherapy，12(2)，118-123，1996.
- 4) 渡場孝弥，寒河江悟，福中規功他：CDDP を含む婦人科悪性化学療法における Granisetron 単独療法と Granisetron，Methylpredonisolone，Droperidol 併用カクテル療法との無作為クロスオーバー比較臨床試験，癌と化学療法，24(6)，691-697，1997.
- 5) American Society of Clinical Oncology：American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 12，2471-2508，1994.
- 6) Walter T Hughes，Donald Armstrong，

Gerald P Bodey et al: Guidelines from the infectious disease society of America, 1997 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever Clin Infect Dis (September), 551-573 1997.

7) 正岡徹：日本の好中球減少に伴う発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告. International Journal of Hematology, 68, S4-S5, 1998.

8) 國頭英夫：好中球減少に伴う発熱. JAMA (7), 20-21, 1999.

Abstract

Side effect associated with gynecological chemotherapy:
Management focus on neutropenic fever

Seiji Hayashidani, Shigeru Matsubayashi Miho Kodama, Masahiko Imajo,

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai General Hospital

Key words : Gynecological cancer. Chemotherapy. Neutropenic fever

Chemotherapy is in wide use to combat ovarian, endometrial, cervical, chorionic, and other gynecological cancers, and is recognized to yield remarkable results. However, due attention must be paid to the adverse effects of cartinostatics; in particular, mesures against neutropenic fever are of great importance. We report a case who developed neutropenic fever associated with chemotherapy for recurrent endometrial cancer, and had been managed according to our protocol. The present management of nausea and vomiting for chemotherapy is also reported.