

1 抗癌剤を用いる化学療法を施行するにあたって

I 一般的な注意点

1 患者情報の確認

化学療法を施行するにあたり、まず患者情報を正確に把握する。①正確な診断、②診断時の disease status と予定する治療を施行した場合の予後推定、③performance status、④心肺肝腎機能を中心とした comorbidity の有無、⑤社会的・経済的要因、を確認し、実際に投与を考えている薬剤の期待される効果・副作用を熟知した上で治療を行う。

2 インフォームドコンセント (informed consent: IC)

(1) 病名告知

施設によって、あらかじめ初診の患者とその家族に、病名告知に関するアンケート(図 1-1)を行っているところもあるが、実際告知を拒む患者はほとんど存在しないのが現状と思われる。ただし、主治医の判断に委ねるとした場合も稀にあり、悪性疾患に抗癌剤治療を考慮する際、病名告知は避けて通れない問題である。主治医・患者間の信頼を構築した上で、病気について患者とその家族に丁寧に説明し、前向きに治療を行っていく雰囲気作りをする必要がある。説明の際は、用紙に記載しながら説明し、患者にサインをもらってカルテ内に保存することを忘れてはならない。

患者さんへ	ご家族の方へ
<p>『ご自身の病気に対するお考えについて』の質問</p> <p>順天堂医院血液内科では、患者さんご自身の病気に対する診察の際に、患者さんご自身の病気に対する考え方を尊重し、患者様と医療スタッフとの意思の疎通を十分にすることが重要だと考えています。患者さんにはご自身の病気に関する十分な説明を受けられた上で治療法を選択する権利があり、医療スタッフにはそれをしっかりと患者さんに伝える義務があります。われわれはこのようなスタンスで患者様の意思と責任のもとに診療を進めさせていただくことが、よりよい治療結果をもたらすと考えています。</p> <p>そこで、今回受診いただいた機会に、あなたご自身の病気に対する考えをお聞かせください。それをもとにあなたの診療に役立てていきたいと思っております。下に示す質問にご回答いただければ幸いです。また後日お考えに変化があった際には、ご遠慮なく医療スタッフにお知らせください。</p>	<p>『患者さんご自身の病気に対するご家族の方のお考え』についての質問</p> <p>順天堂医院血液内科では、患者さんご自身の病気に対する診療の際に、患者さんご自身の病気に対する考え方を尊重し、患者さんと医療スタッフとの意思の疎通を十分にすることが重要だと考えています。患者さんにはご自身の病気に関する十分な説明を受けられた上で治療法を選択する権利があり、医療スタッフにはそれをしっかりと患者様に伝える義務があります。われわれはこのようなスタンスで患者さんの意思と責任のもとに診療を進めさせていただくことが、よりよい治療結果をもたらすと考えています。</p> <p>そこで、患者さんのお考えとともにご家族の医療に対する考えをお聞かせください。それをもとに今後の診療に役立てていきたいと思っております。下に示す質問にご回答いただければ幸いです。また後日、お考えに変化があった際には、ご遠慮なく医療スタッフにお知らせください。</p>
<p>お名前 _____</p>	<p>患者さんのお名前 _____</p>
<p>1. あなたご自身の病気に関する検査結果、診断、治療方針、病状の経過について、どの程度まで、担当医師から説明を受けたいと思われますか？</p> <p>①包み隠さず詳しく知りたい ②簡単に知りたい ③担当医師の判断に任せる</p>	<p>1. あなたは患者さんご自身の病気が悪性の場合、本当の病名を告知したほうがよいとお考えですか？</p> <p>①はい ②いいえ ③その他 (ご意見: _____)</p>
<p>2. もしあなたご自身の病気が悪性の場合、正しい病名をお知りになりたいですか？</p> <p>①はい ②いいえ ③その他 (ご意見: _____)</p>	<p>2. もしあなたと患者さんご自身との治療に対する考えが異なる場合はどうしたらよいとお考えですか？</p> <p>①患者さんの考えを尊重する ②あなたの考えが優先されるべき ③担当医師の考えを尊重すべき ④その他 (ご意見: _____)</p>
<p>3. 一般的に、患者様の病気が悪性でご家族が病名告知に反対なされている場合、あなただったら、どうされますか？</p> <p>①自分の事だから、それでも自分自身で知っておきたい ②ご家族の方の希望に従う ③その他 (ご意見: _____)</p>	<p>3. かりにあなたご自身が悪性腫瘍であるとした場合、あなたは本当の病名をお知りになりたいですか？</p> <p>①はい ②いいえ ③その他 (ご意見: _____)</p>
<p>4. あなたの病気の検査結果、診断、治療について、あなた以外に、特に説明させていただくべき方はいらっしゃいますか？ いらっしゃったらお名前を教えてください。</p> <p>①お名前 _____ ②あなたとの関係 _____</p>	<p>4. その他、医療について、あなたご自身のご希望、お考えなどがございましたら、お書きください。</p>
<p>5. その他、あなたに關係する医療について、あなたのご希望、お考えなどがございましたら、お書きください。</p>	
<p>記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日</p>	<p>記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日</p>

図1-1 病名告知に関するアンケートの一例

(2) IC の実際

治療を開始する前の説明は、患者のキーパーソンを含む少人数で、プライバシーが保たれる空間で行う。予想される効果とその副作用、後遺症のリスク、過去の海外・国内・当該施設での治療成績など、判断に必要な情報を開示する。代替になり得る治療についてもあげた上で、患者・家族の疑問点を拾い上げ、質問にそれぞれ丁寧に答えて、理解を求める。疾患と治療について、明らかな点と明らかでない点についてはつきりさせ、その情報を主治医・患者間で共有する。

(3) 未成年の患者への抗癌剤投与について

不妊や発育障害、二次性発がんなどの後期の合併症も含めて、本人だけでなく保護者への IC も得る。急性リンパ性白血病など、小児と成人で治療レジメンが異なる疾患では、年齢や全身状態を考慮し、最適な治療レジメンについて十分吟味する。

(4) 精神的支持療法

難治性疾患を持っている患者は、常に不安な気持ちに苛まれる瞬間が続きまとう。特に、キーパーソンが存在しない場合は、患者が常に落ち着いた精神状態を維持するということはまず困難と考えるべきである。患者のサイドに立ってアドバイスをしてもらえよう、緩和ケアの一環として、臨床心理士など第三者に治療環境に介入してもらうことも考慮する。

3 妊孕性の維持について

抗癌剤投与による性腺障害によって、若年の患者であっても妊孕性を失う可能性が高い。特に長期予後のよい、根治が期待できる疾患に対する抗癌剤治療を行う場合には、妊孕性維持のため、精子や卵巣保存が行われる。特にパートナーが決まっていて、挙児希望がある場合、配偶子保存を考慮する場合もある。ただしこの方法は、原因疾患がコントロールされていて保存される配偶子や組織に微小残存病変が混入していないことが前提となって進められなければならない。さらに実際の効果としても 100%妊孕性が保証されるわけではないことを理解した上で臨むべきものである。本邦における卵子・卵巣組織保存は、現在臨床研究の段階である。患者と家族の希望を確認し、婦人科の不妊外来を受診して相談する。

4 セカンドオピニオン

確定診断を得、患者に対し治療法の提案をした際、患者自身の納得が得られない場合、積極的にセカンドオピニオンを活用する。それぞれの疾患の専門家の意見を伺うことは、主治医にとってもメリットは大きい。(磯部泰司, 佐々木 純)

II 造血管腫瘍におけるがん救急 (oncologic emergency)

1 Oncologic emergency とは？

原病の悪性疾患そのものが直接的に患者の生死に影響するというより、その疾患に付随したいわゆる傍腫瘍症候群 (paraneoplastic syndrome) が患者の生命予後に関わる事態を引き起こしている状況を oncologic emergency と呼ぶ。造血管腫瘍で比較的良好に認められるものとして、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、上大静脈症候群 (superior vena cava syndrome: SVC syndrome)、脊髄硬膜外圧迫 (epidural spinal cord compression: ESCC)、高カルシウム血症や乳酸アシドーシスなどの電解質・代謝異常、急性白血病などで認められる発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)、さらには、治療開始とともに急性腎不全をきたす腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) などがある^{1,2)}。基礎疾患の治療より優先して対応しなければならない状況もあるため、病態の把握を確実に行った上で、治療方針を決定しなければならない。

2 播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

造血器腫瘍に合併するDICは、治療開始時の患者の予後を左右する重要な合併症である。一般にDICの病態は基礎疾患によって異なるため、画一的な対応をしないよう、注意が必要である。

(1) 病態

DICの病態は近年まで、凝固亢進によるフィブリンの形成そのものが本体と考えられてきたが、特に敗血症などに合併するDICでは、全身性の炎症反応に伴うサイトカインや生体のプロテアーゼ放出に伴う微小血管障害、特に血管内皮細胞傷害が重要であると認識されている³⁾。したがって、単なる凝固・線溶反応のみに着目した対応のみならず、組織へのフィブリン沈着後に起きる反応やサイトカイン血症、プロテアーゼ反応を考慮した対応も必要となる。DICは、急性前骨髄球性白血病に代表される①線溶亢進型DIC、固形がんなどにみられる②線溶拮抗型DIC、そして敗血症などでみられる③線溶抑制型DICに分類される(表1-1)。造血器腫瘍に合併するDICは、①でみられる脳出血、肺出血、性器出血、そして消化管出血のように、出血症状が主体となり、③でみられる血栓症による臓器障害の頻度は比較的少ない。これは腫瘍細胞表面に annexin II (A2) が強発現し、血中の著しいプラスミン誘導によって線溶系が優位となっている一方、antithrombin (AT) Ⅲなどの抗血栓に働く凝固因子の活性は維持されることが背景にあるためと考えられて

病型	線溶亢進型 DIC	線溶拮抗型 DIC	線溶抑制型 DIC
凝固系 (TAT)	↑	↑↑	↑↑
線溶系 (PIC)	↑↑	↑↑	微増
症状	出血 ← ← ← → → → 血栓 (臓器症状)		
FDP, D-dimer	↑↑	↑	微増
PAI-1	微増	↑	↑↑
代表的疾患	急性白血病	リンパ腫・骨髄腫・固形がん	敗血症

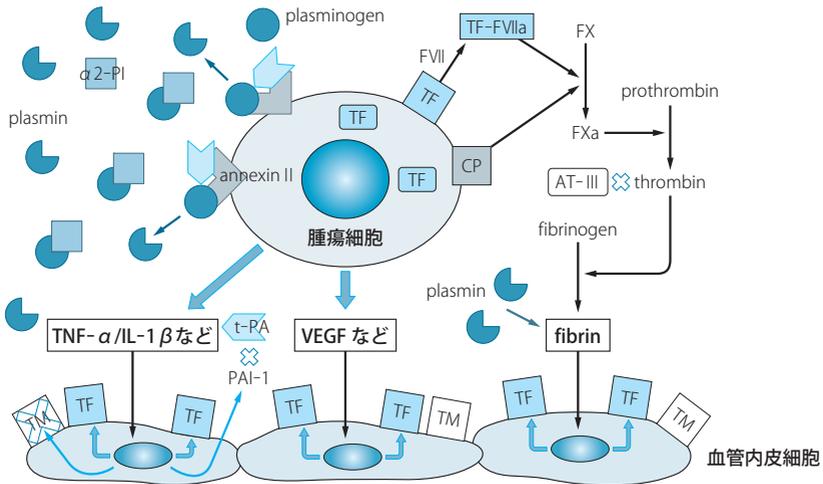


図1-2 ■ 急性白血病に合併するDICの病態

α2-PI: α2-plasmin inhibitor, AT-Ⅲ: antithrombin Ⅲ, CP: cancer procoagulant, FVII: factor VII, FVIIa: activated FVII, FX: factor X, FXa: activated FX, IL-1β: interleukin-1β, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, TF: tissue factor, TM: thrombomodulin, t-PA: tissue plasminogen activator, VEGF: vascular endothelial growth factor

いる (図 1-2)⁴⁾。一方、グラム陰性菌などによる敗血症を背景とした DIC では、組織因子/活性化Ⅶ因子を主体とした外因系凝固反応優位の状況下で血管内皮細胞傷害が生じ PAI-1 の誘導により t-PA が抑制されプラスミン活性が亢進せず、AT-Ⅲの活性も低下し、糸球体内の血栓による尿量低下や微小血栓による肝機能障害、中枢神経症状、肺梗塞などを引き起こす可能性がある⁵⁾。したがって FN や肝機能障害を合併している際の DIC では、単なる線溶解優位の病態だけではならないので注意する必要がある。

(2) 診断

DIC の診断基準には、日本の旧厚生省 (JMHW) 基準以外に、敗血症患者を対象とした急性期や産科診療で独自の基準が存在する。DIC 患者の 98% 以上では血小板数が 5 万/ μ L 未満となることから、①血小板数が 5 万/ μ L 未満に低下し、②D-dimer の増加がある、③末梢血中の赤血球奇形の急激な増加が観察されない、場合に DIC の合併を考え、速やかに対応する。JMHW 基準とそれを元に作られた International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) の診断基準を表 1-2 に示す^{3,6)}。英国血液学会では、この ISTH 基準によって DIC 診療ガイドラインが作成されている⁷⁾。

a. 診断に必須な検査

血算 末梢血赤血球形態観察 網赤血球数 網血小板数 PT, APTT Fbg
FDP および D-dimer TAT, PIC α 2-PI PAI-1
AT-Ⅲ活性, protein C 活性 (sTM を投与する場合はタンパク量も測定する), protein S 活性
LDH および分画 AST, ALT, T-Bil, D-Bil BUN, Cr 尿検査 (沈渣も含む)
便潜血検査 胸部 X 線 疼痛部位の出血確認 (CT, 内視鏡検査が有用)

b. 診断基準 (表 1-2)

(3) 治療

DIC 治療の大原則は、基礎疾患そのものに対する治療を同時に進めることである。DIC に対する対症療法として、①赤血球や血小板輸血、②新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 補充療法、③抗凝固療法、④抗線溶療法があるが、これらに関する信頼に足るエビデンスはほとんどない。その中で、敗血症 DIC 管理

表1-2■ DIC の診断基準

	JMHW 基準		ISTH 基準	
基礎疾患	あり:	1 点	必須項目	
出血症状	あり:	1 点	問わず	
臓器症状	あり:	1 点	問わず	
血小板数 ($\times 10^4 / \mu$ L)	8~12: 5~8: <5:	1 点 2 点 3 点	5~10: <5:	1 点 2 点
FDP/D-dimer (DD) (μ g/mL)	FDP 10~20: FDP 20~40: FDP >40:	1 点 2 点 3 点	DD >ULN かつ $\leq 5 \times$ ULN: DD >5 \times ULN:	2 点 3 点
Fbg (mg/dL)	100~150: <100:	1 点 2 点	<100:	1 点
PT	CNT 比 1.25~1.67: CNT 比 >1.67:	1 点 2 点	3~6 秒延長: >6 秒延長:	1 点 2 点
DIC 診断	白血病や化学療法後など正常造血抑制がある場合には、出血症状と血小板数は考慮せず、4 点以上を DIC と診断する。他の疾患では 7 点以上を DIC とする (ただし、慢性肝疾患では全体の点数から 3 を引く)		5 点以上を overt DIC と診断する	

におけるヘパリンを使用した静脈血栓予防と activated protein C (APC) 製剤の使用, そして soluble thrombomodulin (sTM) 製剤の使用のみが推奨されるエビデンスといえる⁷⁻¹¹⁾。未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) に比べ, 低分子ヘパリン (low molecular weight heparin: LMWH) が DIC の管理上優れているというエビデンスも存在しない。APC は白血病を中心とした本邦の患者群における検討において, 未分画ヘパリンに比べて, DIC スコアを有意に改善しなかったものの, 出血症状の増悪なく凝固・線溶系データ自体は改善させ, 28 日以内の死亡率も有意に低い結果を示した¹⁰⁾。また, sTM 製剤は UFH に比べて, 造血管腫瘍・敗血症を主体とした患者群において, 出血症状の増悪なく DIC を改善させた結果を示している¹¹⁾。しかしながら, 病態の異なる DIC に同じ製剤が同様の効果を示すのか, また効果の優位性の部分と経済性を考えると, 日常診療における DIC の治療は担当医師の技量にまかされているのが現状である。血液製剤を投与する際には, 常にウイルス感染などのリスクを伴うことを患者に説明し, IC を行った上で使用する。

a. 輸血療法

貧血, 血小板減少に対して, 輸血を行う。平成 17 年に厚生労働省から血液製剤の使用指針 (平成 21 年一部改訂) が出され, 血液製剤の適正使用のガイドラインが作成されている¹²⁾。血液疾患における赤血球輸血はヘモグロビン濃度 (Hb) 7.0 g/dL が 1 つの目安とされる。原則 Hb 7.0 g/dL またはヘマトクリット値 (Ht) 20% 以上に保つよう赤血球液を輸血する。血小板については, 粘膜あるいは深部出血がある場合は 5 万/ μ L 以上, 皮膚点状出血のみであれば 2 万/ μ L 以上に保つように濃厚血小板 (platelet concentrate: PC) を輸血する。10 単位 PC 製剤約 200 mL 中に含まれる血小板数はおよそ 2×10^{11} 個である。また, PC 10 単位には血漿成分 2.5 単位分 (安定した凝固因子のみ) が含まれている。DIC では血小板寿命が著しく短縮しているため, 予測血小板数に至らない可能性が高いので, 十分注意する。

$$\text{予測血小板増加数 (/}\mu\text{L)} = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{*循環血液量 (mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

$$\text{*循環血液量 (mL)} = 70 \text{ (mL/kg)} \times \text{体重 (kg)}$$

b. FFP 輸注

DIC 治療の FFP 輸注も, 血液製剤の使用指針にしたがって適正に行う。観血的処置が必要な場合は予防的に補充が必要となるが, 凝固因子の補充のみが目的となる場合は, ①PT-INR が 2 以上または活性値 30% 以下, ②APTT は 2 倍以上延長, ③fibrinogen (Fbg) が 100 mg/dL 未満のどれかが当てはまる場合, 適応となる¹²⁾。一方, 血栓症状が疑われ, protein C, protein S 活性が低下している場合, 出血症状があり, α 2-P1 活性が低下している場合も, それぞれ抗凝固療法, 抗線溶療法を併用しつつ FFP 輸注の適応となる。現在日本赤十字社から供給されている FFP は全血由来 (CPD 液が添加されている) の FFP-LR120 (かつての 1 単

表1-3 ■ FFP の組成 (日本赤十字社 製品情報. <http://www.jrc.or.jp/mr/list/index.html>¹³⁾)

	全血由来 (FFP-LR240)		成分献血由来 (FFP-LR480)	
	採血時	6 力月	採血時	6 力月
pH	7.34±0.03	—	7.32±0.05	—
Na (mEq/L)	167.4±2.1	—	148.0±4.7	—
K (mEq/L)	3.3±0.2	—	3.1±0.2	—
PT (sec)	9.2±0.3	9.4±0.3	10.8±0.5	10.9±0.5
APTT (sec)	40.3±4.2	38.9±0.2	28.9±2.9	29.2±2.2
第Ⅱ因子活性 (%)	100	95.0±0.2	100	98.5±2.7
第Ⅴ因子活性 (%)	100	92.8±2.6	100	90.9±5.2
第Ⅷ因子活性 (%)	100	82.3±7.0	100	83.9±6.3