

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

がん薬物療法における
薬学的介入の指標構築に関する研究

木村 美智男

2014 年

目次

	頁
序論	1
第1章 胃がん化学療法における安全性と治療継続性	
(1) 術後補助化学療法における S-1 療法	
第1節 緒言	3
第2節 対象および方法	
1. 対象と方法	3
2. S-1 の投与方法	4
3. 統計解析	4
第3節 結果	
1. 患者背景	5
2. S-1 の減量または中止事由	6
3. S-1 の減量または中止に影響を及ぼす因子	7
第4節 考察	9
(2) 進行・再発療法 (first-line) における S-1+cisplatin 療法	
第1節 緒言	12
第2節 対象および方法	
1. 対象と方法	12
2. S-1 と cisplatin の投与方法	13
3. 統計解析	14
第3節 結果	
1. 患者背景	15
2. 副作用の発現頻度	16
3. 副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子	16
4. クレアチンクリアランス値と血清アルブミン値からみた血液・非血液毒性の発生率	17
5. Performance status からみた血液・非血液毒性の発生率	18
6. クレアチンクリアランス値からみた S-1+cisplatin 療法の減量状況	18
7. クレアチンクリアランス値の推移	18
第4節 考察	19
(3) 進行・再発療法 (second-line および third-line) における paclitaxel と irinotecan 療法	
第1節 緒言	21
第2節 対象および方法	
1. 対象と方法	21
2. Paclitaxel と irinotecan の投与方法	22

3. 統計解析	22
第3節 結果	
1. 患者背景	23
2. Second-line にて paclitaxel を施行した患者における second-line (paclitaxel) と third-line (irinotecan) での中止事由と副作用	23
3. Second-line にて irinotecan を施行した患者における second-line (irinotecan) と third-line (paclitaxel) での中止事由と副作用	25
4. Third-line に移行した患者における second-line および third-line での好中球減少の発現状況	27
第4節 考察	28
第2章 腎細胞がん化学療法における安全性と治療継続性	
第1節 諸言	30
第2節 対象および方法	
1. 対象と方法	30
2. Sunitinib と sorafenib の投与方法	31
第3節 結果	
1. 患者背景	32
2. 副作用	33
3. 中止、休薬・減量事由	33
4. Body surface area と副作用	34
5. 副作用発現時期	36
6. 減量状況	36
第4節 考察	37
第3章 在宅用高カロリー輸液の処方設計	
(1) インスリン添加時の残存率の長期試験と患者の血糖コントロール	
第1節 諸言	40
第2節 実験材料および方法	
1. インスリン残存率の測定に用いた材料および方法	40
2. インスリン定量法	42
3. 患者の血糖値の解析方法	42
4. 統計解析	43
第3節 結果	
1. 試験管内における検討（空試験）結果	44
2. 輸液バッグ内液および滴下液における検討結果	44
3. 患者の血糖値の解析	45
第4節 考察	48

(2) インスリンの残存率に及ぼす亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響	
第1節 緒言	50
第2節 材料および方法	
1. 材料	50
2. 方法	51
3. インスリン定量法	53
4. 統計解析	53
第3節 結果	
1. コントロールにおけるインスリン残存率	54
2. 各検体 (YL, YN 系, A1 系, A2) におけるインスリン残存率	54
3. コントロールと各検体 (YL, YN 系, A1 系, A2) におけるインスリン残存率の比較	57
4. 亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) とインスリンの残存率の相関関係	58
第4節 考察	59
第4章 がん終末期患者の倦怠感に対するステロイドの有用性	
第1節 緒言	61
第2節 対象および方法	
1. 対象と方法 (状態スコア)	62
2. 倦怠感およびステロイドの評価	62
3. 状態スコアの有用性評価	62
4. 統計解析	62
第3節 結果	
1. 倦怠感の発現とステロイド使用時期	64
2. 状態スコアとステロイドの効果	65
3. Palliative Prognostic Index とステロイドの効果	65
第4節 考察	67
総括	69
謝辞	72
文献	73
略語	82

序 論

がんは、日本で昭和 56 年より死因の第 1 位であり、依然として国民の生命と健康にとって重大な問題である。したがって、がん対策のより一層の推進を図るため、がん対策基本法が平成 18 年 6 月に成立し、平成 24 年 6 月には、前基本計画の見直しを行い、がん対策の推進に関する基本的な計画が明らかにされた。それは、がん患者を含めた国民が、様々ながんの病態に応じて、安心かつ納得のできるがん医療や支援を受けられるようにするものである。重点的に取り組むべき課題のひとつは、がん医療を専門的に行う医療従事者を養成するとともに、チーム医療を推進し、放射線療法、化学療法、手術療法やこれらを組み合わせた集学的治療の質の向上を図ることである。その中で、薬物療法においては、新たな抗がん剤が多く登場し、化学療法の知見が蓄積されてきたことから専門的に行う医療従事者の下、実施されていくことが求められている。

このような中、がん専門薬剤師は、安心かつ安全で質の高いがん医療を提供できるよう、専門性を活かし、医療従事者間の連携と補完を重視した多職種でのチーム医療を推進する必要がある。その役割のひとつは、患者が安心して有効かつ安全な治療を長く継続できるようにサポートすることである。そのために、がん専門薬剤師に求められることの 1 つが、抗がん剤治療における副作用の管理である。副作用管理を適切に行うことは、治療の中止や抗がん剤の安易な減量を行うことなく、治療を完遂することに繋がる。

実臨床においては、副作用の出現により治療が中断されることが少なくなく問題である。数ある抗がん剤の副作用のなかでも頻度が高く、患者が最も苦痛に感じるのは悪心・嘔吐、便秘や下痢、口内炎などの消化器症状と倦怠感である。重篤な副作用は患者の **quality of life (QOL)** を低下させるだけでなく治療意欲をも低下させることになる。臨床において、抗がん剤の減量や休薬は、副作用 **grade** に応じて行われている。したがって、患者の **QOL** を低下させることなく治療を継続できるように、重篤な副作用が発現する前に減量・休薬、もしくは治療の変更を行うための共通な指標が望まれる。また、分子標的薬などの新しい作用機序を有する薬剤が次々と上市され、新たな副作用によるリスクの増加、**QOL** 低下という問題が生じている。特に、マルチチロシンキナーゼ阻害剤は、血小板減少や肝機能異常、手足症候群 (**HFS**)、高血圧など、これまでにはあまりなかった副作用が高頻度に認められ、そのマネジメントが治療継続のポイントである。終末期ケアにおいては、疼痛に関しては **WHO** 方式の疼痛治療

法という世界的なスタンダードが確立されているが、倦怠感の緩和ケアはまだ確立していない。終末期患者への安易な薬物療法の継続は、逆に副作用の発現を促すことになる。したがって、薬学的介入のためのエビデンスが望まれる。

近年、化学療法を受ける患者の治療環境は、外来化学療法が急速に普及してきた。その背景には、制吐剤である 5-HT₃ 受容体拮抗剤、好中球減少に対する G-CSF 製剤などの支持療法が確立されている点が挙げられる。また、多くの施設で行われている薬（副作用）の説明書の利用は、情報提供を行うにあたり簡便で有効な方法の 1 つであり¹⁻¹²⁾、患者指導に役立てられている。我々は、副作用セルフチェックシートを用いた副作用モニタリングを通して、5-HT₃ 受容体拮抗剤（制吐剤）が投薬された患者はがん化学療法後に便秘の訴えが多いことを把握した。そして、がん化学療法施行時の 5-HT₃ 受容体拮抗剤併用と便秘の関係を証し、抗がん剤投与初日からの便秘対策が重要であることを明らかにした¹³⁾。このことは、現在、病院薬剤師が患者を指導する上で便秘対策におけるひとつの指標となり、患者の QOL 向上へと繋がっている。

以上のように、病院薬剤師は、医師と協働して、薬学的介入、すなわち、患者に最適な薬物療法を提供し、QOL 向上に努める必要がある。特に、がん化学療法においては first-line から second-line および third-line に進むにつれ有効で安全な治療を継続し、終末期ケアでは QOL の維持・向上を目的とした処方設計が、臨床上の大きな課題である。そこで、がん薬物療法時に、病院薬剤師による薬学的介入のための指標を構築することを目的に大垣市民病院（以後、当院とする）の入院・外来患者を対象に研究を行った。

第 1 章では、胃がん術後補助化学療法と進行・再発胃がん化学療法（first-line、second-line および third-line）施行時の安全性と治療継続性について後ろ向き調査を行った。第 2 章では、腎細胞がん化学療法施行時の安全性と治療継続性について後ろ向き調査を行った。第 3 章では、在宅用高カロリー輸液の処方設計として、輸液に添加されたインスリンの残存率と患者の血糖コントロール、およびインスリンの力価低下の原因を追究した。第 4 章では、がん終末期患者の倦怠感に対するステロイドの有用性を評価した。

以上の結果について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第 1 章 胃がん化学療法における安全性と治療継続性

(1) 術後補助化学療法における S-1 療法

第 1 節 緒 言

Tegafur・gimeracil・oteracil potassium (S-1) 療法は、adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) の結果¹⁴⁾から、Stage II・III 胃がんにおける術後補助化学療法の標準治療とされている。しかし、白血球減少、好中球減少などの骨髄抑制、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎などの副作用により、コンプライアンスの低下がもたらされ S-1 の継続が困難になることがある。

S-1 の投与量と投与期間は患者の予後に影響すると考えられ、服薬コンプライアンスを上げ投与継続性を高めることがポイントとされている¹⁵⁾。したがって、服薬完遂率向上のために休薬期間の延長、減量そして投与方法の変更¹⁶⁻¹⁸⁾が行われている。しかし、全身倦怠感、食欲不振などの自覚的副作用の経験は、患者の quality of life (QOL) を低下させるばかりでなく、S-1 の服薬コンプライアンスを低下させ、今後の服薬拒否につながることを考えられる。

したがって、S-1 による副作用の発現を未然に防ぐことができれば、患者の QOL を低下させることなく服薬コンプライアンスを上げることができると考える。そこで、S-1 の投与継続に影響を及ぼす因子について検討し安全性を評価した。

第 2 節 対象および方法

1. 対象と方法

2006 年 7 月から 2008 年 7 月までに当院外科で胃がん術後補助化学療法として S-1 が投与された患者 67 例を対象とした。S-1 の服薬期間が 8 コース以上の患者を継続群 (n=30)、副作用により中止または減量した患者を中止・減量群 (n=29) として、body mass index (BMI)、血清アルブミン値 (Alb)、クレアチニークリアランス値 (CrCl)、副作用の発現状況などについて比較検討した。なお、S-1 服用中に再発などを認めた 8 例は評価から除外した。CrCl は、血清クレアチニン値 (SCr) から Cockcroft-Gault 計算式を用いて推定した。

S-1 療法の副作用、中止事由などは電子カルテより後ろ向き調査を行い、副作用カテゴリー・重症度分類は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いた。

2. S-1 の投与方法

初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積		初回基準量
	1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上	～ 1.5m ² 未満	50mg/回
	1.5m ² 以上	60mg/回

3. 統計解析

2 群間の比較には F 検定を行い、患者背景因子の比較には Student's t-test または Welch's t-test を用いて、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。また、副作用により S-1 の減量または中止になる要因を多変量ロジスティック回帰分析により検討した。なお、結果は平均値±標準偏差（Mean±S.D.）で示した。

表 1. 治療終了理由

n = 67	
完遂	
途中で減量なしに完遂 (投与初回からの減量は7例)	30 (44.8%)
途中で減量・投与方法変更し完遂 (投与初回からの減量は3例)	13 (19.4%)
服薬コンプライアンス不良	1 (1.5%)
中止	
副作用により中止 (投与初回からの減量は5例)	16 (23.9%)
再発のため中止	6 (9.0%)
交通事故のため中止	1 (1.5%)

“完遂”の中で服薬コンプライアンス不良の 1 例、“中止”の中で再発のため中止の 6 例と交通事故のため中止の 1 例は、本検討から除外した。

第3節 結果

1. 患者背景

S-1 の服薬状況を表 1 に示す。胃がん術後補助化学療法として S-1 が投与された患者 67 例中、完遂できたのは 44 例 (65.7%)、内訳は途中で減量なしに完遂できたのが 30 例、途中で減量・投与方法変更し完遂できたのが 13 例、服薬コンプライアンス不良が 1 例であった。一方、服薬中止となったのは 23 例 (34.3%)、内訳は副作用により中止となったのが 16 例、再発のため中止となったのが 6 例、交通事故のため中止となったのが 1 例であった。

表 2. 患者背景

	継続群 (n=30)	中止・減量群 (n=29)	p 値
年齢 (歳)	63.2 (45-77)	65.9 (42-77)	0.8886
性別			0.0579
女性	13	7	
男性	17	22	
臨床病期			0.6492
II	11	9	
III A	11	11	
III B	8	9	
術後治療開始日数 (日)	37.9 (25-75)	40.9 (21-136)	0.7284
胃切除部位			0.3357
全摘	7	11	
幽門側切除	23	18	
噴門側切除	0	0	
減量コース日	-	2.6 (1-6)	-
中止コース日	-	3.5 (1-9)	-
S-1開始時からの減量	10	8	0.4226
RDI (%)	91.7 (64-100)	78.6 (25-100)	0.0002

	手術前 (A)	S-1投与開始前 (C)	手術前 (B)	S-1投与開始前 (D)	A vs B	C vs D
BMI	21.6 (17.2-30.5)	19.9 (14.7-28.3)	23.0 (19.1-30.1)	20.2 (17.6-23.9)	0.8702	0.594
CrCl	80 (50-138)	88 (53-138)	74 (27-104)	76 (60-101)	0.1133	0.423
Alb	4.0 (2.8-4.7)	4.0 (2.9-4.4)	3.8 (1.4-4.6)	3.7 (2.5-4.6)	0.1519	0.0267

RDI : relative dose intensity、BMI : body mass index、CrCl : クレアチンクリアランス値

Alb : 血清アルブミン値

CrCl は血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 計算式を用いて算出した。

患者背景を表 2 に示す。継続群、中止・減量群における年齢はそれぞれ 63.2 ± 8.8 歳、 65.9 ± 8.2 歳、術後治療開始日数は 37.9 ± 15.1 日、 40.9 ± 22.1 日であり両群に差はなかった。また、高齢者や患者の状態により主治医の判断で 1 段階減量 (1 日投与量 120 mg→100 mg→80 mg) して投与開始されている場合があり、継続群では 10 例、中止・減量群では 8 例であったが両群間に差はなかった。一方、継続群、中止・減量群

における relative dose intensity (RDI) はそれぞれ $91.7 \pm 10.7\%$ 、 $78.6 \pm 15.7\%$ であり有意差が認められた ($p=0.0002$)。継続群、中止・減量群において、手術前と S-1 開始時の BMI、CrCl、Alb をそれぞれ比較すると、Alb においては S-1 開始時にそれぞれ 4.0 ± 0.3 g/dL、 3.7 ± 0.5 g/dL であり有意差が認められた ($p=0.0267$)。

2. S-1 の減量または中止事由

治療開始後に S-1 の減量または投与方法の変更となったのは 20 例であり、その後中止となったのは 5 例、完遂できたのが 13 例、再発が 1 例、その他 1 例であった。

S-1 の減量または中止事由を表 3 に示す。減量または中止症例 (29 例) の中で、非血液毒性によるものが 24 例 (82.8%) であり、血液毒性によるものが 5 例 (17.2%) であった。前者においては、倦怠感、食欲不振、下痢によることが多く、後者では白血球減少、好中球減少などの骨髄抑制によるものが認められた。

表 3. S-1 の減量または中止事由

n = 29									
	非血液毒性 24 (82.8%)					血液毒性 5 (17.2%)			
	Grade			All Grades		Grade			All Grades
	1	2	3			1	2	3	
倦怠感	1	6	4	11	好中球減少	0	0	1	1
下痢	3	2	1	6	白血球減少	0	0	2	2
食欲不振	2	3	4	9	発熱性好中球減少	—	—	1	1
嘔気	2	2	0	4					
ふらつき	2	2	0	4					
湿疹、掻痒	0	2	0	3					
腹痛	0	1	0	1					
口内炎	1	2	0	3					
AST/ALT 上昇	1	0	0	1					

AST/ALT : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ

非血液毒性の発現率 (コース別) を図 1 に示す。基準投与量にて S-1 の投与を開始した場合と最初から減量して S-1 の投与を開始した場合の 1 コース目における非血液毒性の発現率は、それぞれ 53.7%、44.4% であり、それ以降はともに減少した (図 1 A)。なお、それぞれの完遂率は前者が 72.2%、後者が 73.2% であった。中止・減量群においては、1 コース目が約 80%、2 コース目が約 50% であり 3 コース目以降は約 25% であった。一方、継続群では、1 - 3 コース目が約 25%、4 コース目以降は約 5% であっ

た (図 1 B)。

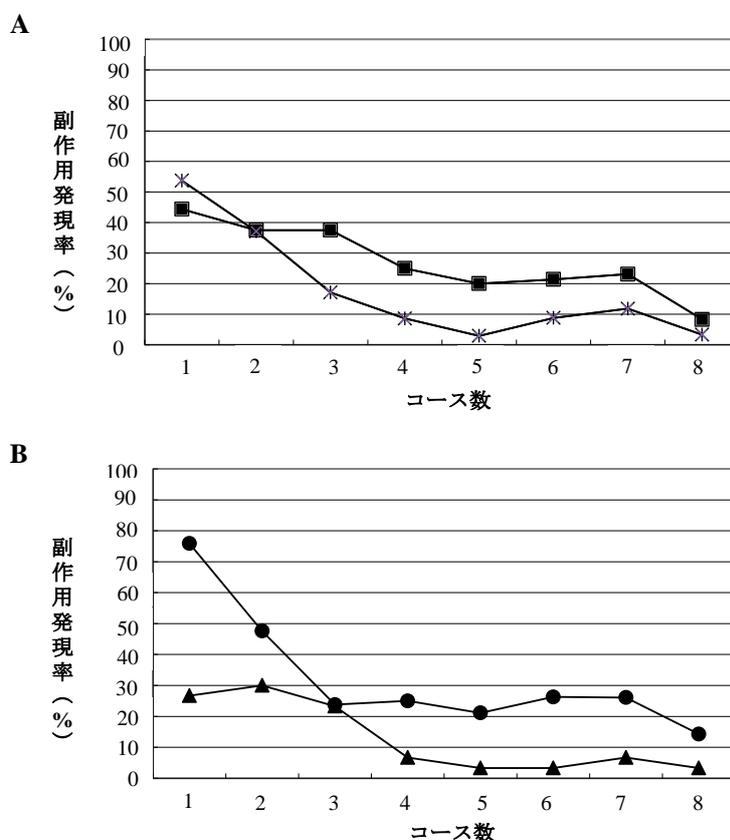


図 1. 非血液毒性の発現率 (コース別)

- A * 標準投与量開始：標準投与量にて S-1 の投与を開始した症例 (n=41)
- 減量投与量開始：最初から減量して S-1 の投与を開始した症例 (n=18)
- B ▲ 継続群：S-1 の服薬期間が 8 コース以上の症例 (n=30)
- 中止・減量群：副作用により中止または減量した症例 (n=29)

3. S-1 の減量または中止に影響を及ぼす因子

S-1 の減量または中止に影響を及ぼす因子についてロジスティック回帰分析により解析を行い、その結果をフォレストプロットとして図 2 に示す。男性、70 歳以上、術後治療開始日数 30 日未満、Alb 3.5 g/dL 未満、CrCl 80mL/min 未満、BMI 18.5 未満、胃切除部位 (全摘)、臨床病期 III の 8 因子のうち、S-1 の減量または中止に影響を及ぼす有意なリスク因子として、1) Alb 3.5 g/dL 未満 (オッズ比 9.227 ; 95%信頼区間 1.056 – 80.603)、2) CrCl 80mL/min 未満 (オッズ比 5.850 ; 95%信頼区間 1.222 – 27.995) が見出された。また、術後治療開始日数が 30 日未満の患者は S-1 の服薬を継続できる傾向がみられた (オッズ比 0.351 ; 95%信頼区間 0.122 – 1.011)。

手術前から S-1 服薬開始時までの BMI 減少量を図 3 に示す。継続群の BMI 減少量

(1.68 ± 0.84)は、中止・減量群(2.78 ± 1.89)に比べて有意差が認められた($p = 0.0359$)。

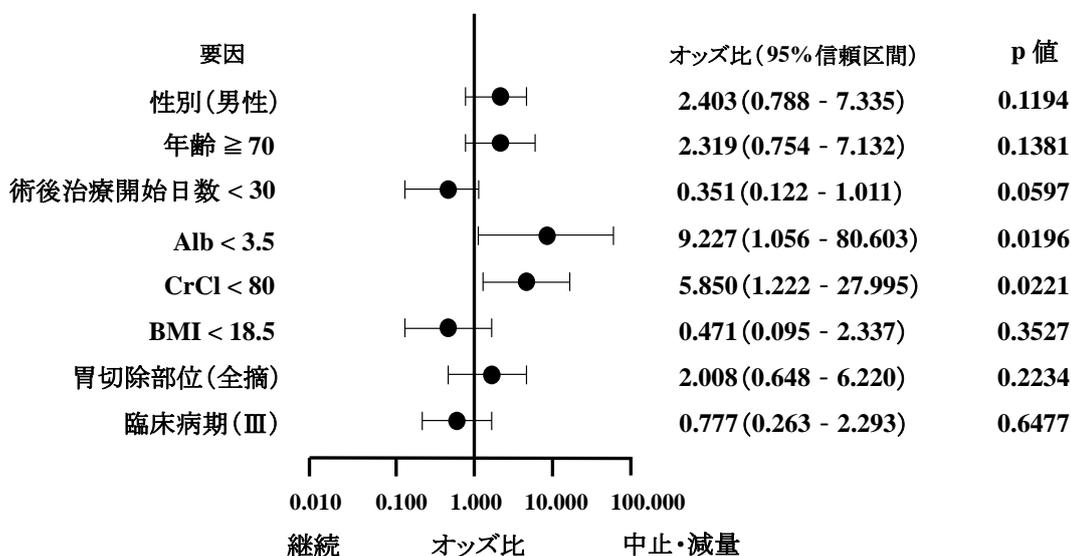


図 2. ロジスティック回帰分析による S-1 の減量または中止に影響を及ぼす要因解析

S-1 の減量または中止に影響を及ぼす因子として、1) Alb 3.5 g/dL 未満 (オッズ比 9.227 ; 95% 信頼区間 1.056 - 80.603、 $p=0.0196$)、2) CrCl 80mL/min 未満 (オッズ比 5.850 ; 95% 信頼区間 1.222 - 27.995、 $p=0.0221$) が見出された。

Alb : 血清アルブミン値、CrCl : クレアチニンクリアランス値、BMI : body mass index

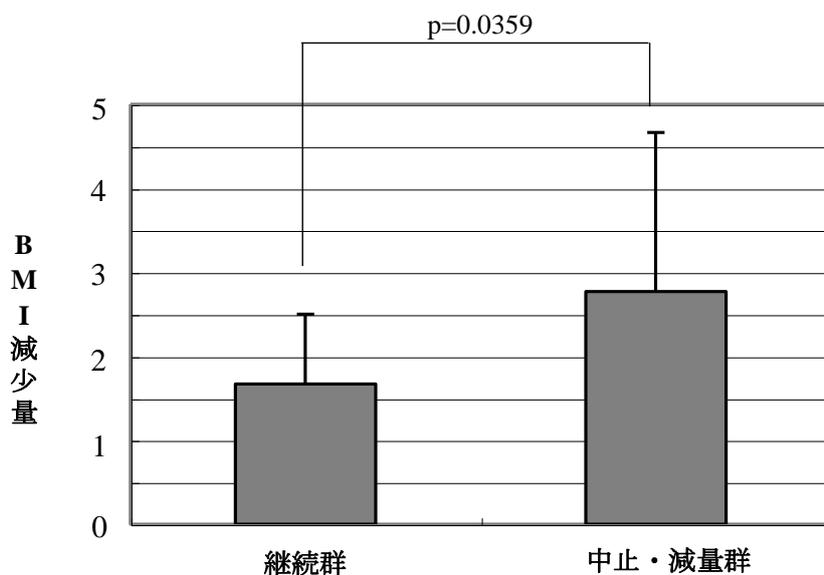


図 3. BMI 減少量

BMI : body mass index、BMI 減少量 = 手術前の BMI - S-1 開始前の BMI
 継続群の BMI 減少量は 1.68 ± 0.84 、中止・減量群の BMI 減少量は 2.78 ± 1.89 であり、両群間に有意差 ($p=0.0359$) が認められた。

第4節 考 察

S-1 による胃がん術後補助化学療法において、ACTS-GC 試験での完遂率は12ヶ月で65.8%であり、その42.4%はS-1の投与量を下げることにより継続でき予後が良好であったとされている¹⁴⁾。本検討においても、完遂率は64.2% (43/67) で同様の結果となった。

S-1 療法における非血液毒性の発現率は、S-1 開始1-3コース目に多く、途中で減量または中止となる症例では1コース目に高い副作用発現を認めた。これらのことは、S-1の適正使用情報においても1コース目にS-1による副作用の発現が高く、原らの1-2コース目に多く認めるという報告¹⁹⁾とも一致している。標準的な4週投与2週休薬では、3週目から出現する全身倦怠感や食欲不振などが原因でS-1の継続が困難になる場合があることが報告されている^{16,20)}。本検討においても、減量または中止症例(29例)における原因の多くは同様であった。

したがって、副作用軽減のため2週投与1週休薬¹⁶⁻¹⁸⁾、3週投与2週休薬²¹⁾、腫瘍細胞の細胞周期と正常細胞の細胞周期の差を利用した隔日投与²⁰⁾などの投与方法が検討され、それらの有用性が報告されている。また、臨床では副作用が発現しても休薬期間を延長したり、減量するなどしてS-1の服用を継続することが行われている。しかし、副作用が生じS-1の投与量を減量しても、血中濃度では十分量が保たれている可能性もあるという報告^{22,23)}があり、減量後も同様な副作用が生じる可能性はある。

副作用の経験は、その後のアドヒアランスに悪影響を与えることが考えられる。なぜなら、術後の補助化学療法を受ける患者は、明らかな腫瘍残存のない状態であるため、一旦非血液毒性を生じると補助化学療法の再開を敬遠する患者も少なくないからである²⁴⁾。これまでに、grade 1の疲労感、下痢、食欲不振であっても患者の希望によりS-1の服用を中止する必要があることを報告してきた²⁵⁾。

現在、臨床においては、副作用が出たら無理に服用するのではなく、まず服用を中止することが指導されている。しかし、実際には患者が無理に服用して食欲不振や体力低下などの原因により入院加療となる場合を経験する。したがって、S-1の服薬コンプライアンスと患者のQOL向上の観点からは、1コース目から副作用を軽減、もしくは起こらないような投与方法を行うことが望ましいと考える。よって、S-1の投与継続性に影響を及ぼす因子について検討した。

副作用は減量投与例の場合に発現が低いことが予想されるが、規定投与例での有害反応の発現率は66.7%、減量投与例の有害反応の発現率は72.7%であり、1回投与量と

副作用との関連が認められなかったという報告がある¹⁹⁾。本検討においても、基準投与量にてS-1の投与を開始した症例と最初から減量してS-1の投与を開始した症例は、同様な非血液毒性の発現を示した。また、初回からの減量投与例が10例存在し継続群としてみなして検討したが差はなかった。したがって、初回からの減量症例を継続群と減量群にそれぞれ含めても問題はないと考える。

S-1の減量または中止に影響を及ぼす因子としては、Alb 3.5 g/dL未満、CrCl 80 mL/min未満が見出された。また、術後治療開始までの日数が短い(30日未満)患者はS-1の服薬を継続できる傾向がみられた。これは、術後早期からS-1の投薬が可能な患者は、術後の合併症がなく手術侵襲からの回復が早く、栄養学的に十分な状態であったことが推察される。原ら¹⁹⁾は、胃切除範囲と副作用の関連について検討し、副作用発生率は胃全摘で高率であるとしている。しかし、本検討ではS-1の減量または中止となるような副作用の発現に差はなかった。この原因として症例数の違いが考えられるが詳細は不明であり今後の検討課題である。

手術前からS-1服薬開始時までのBMI減少量をみると、中止・減量群は、継続群に比べて有意な減少を認めた。このことは、副作用によりS-1の減量または中止となるような患者は術後の経口摂取量低下などにより、体重減少を認めていることを示唆する。また、これまでに、S-1+cisplatin療法において、栄養状態が悪い患者ではgrade 3以上の副作用発現率が高いことを示してきた²⁶⁾。

これらのことより、胃がん術後においては、外科侵襲による影響、術後の経口摂取量低下、体重減少、PSの悪化、がんによる免疫低下などにより、手術前と比べ体力が十分に戻っていない場合があることが推測される。胃がん術後症例は手術の結果生じる胃の貯留機能、調節的排出機能、消化吸收機能などの低下により、栄養障害の状態にあるために、消化器系副作用の発現頻度の高い抗がん剤により早期から副作用を認めたと考えられる。

これまでに、S-1投与時の5-FU血中濃度と副作用発現との関係についての検討がなされている。松本ら^{22,23)}は、抗がん剤のarea under the blood concentration curve (AUC)の増加と副作用の発生とは正に相関し、血中fluorouracil (5-FU)のAUCが800 ng・h/mLを超えるとgrade 3以上の副作用を認めやすいとしている。Van Groeningenら²⁷⁾やFindlayら²⁸⁾は、胃がん、食道がんの術後患者では、S-1投与時には5-FUの血中濃度に個人差が大きく、過剰な濃度になった場合には副作用が出現する可能性が高くなるとしている。このことは、S-1による胃がん術後補助化学療法施行患者は、消化管術後の状態であることから吸収の過程でのなんらかの異常が起こり、5-FUの血中濃度

に影響を及ぼす可能性がある」と推測される。

本検討により、胃がん術後の補助療法としての S-1 療法において、副作用により S-1 の減量または中止となるような患者は、術後の経口摂取量低下などにより体重減少を認めていることを明らかにした。また、Alb<3.5 g/dL、CrCl<80 mL/min の場合は、副作用の発現に注意し患者指導を行う必要性が示唆された。

(2) 進行・再発療法 (first-line) における S-1+cisplatin 療法

第1節 緒言

近年、本邦での胃がん化学療法は、高い奏効率と外来内服治療が可能であることから S-1 が汎用されている²⁹⁻³¹⁾。さらに、S-1 は cisplatin、irinotecan、taxanes 系の薬剤との併用によってより高い奏効率をもたらすことが報告されている³²⁻³⁷⁾。なかでも、現在、進行・再発胃がんに対する first-line としての標準化学療法は、S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the Treatment for Stomach cancer (SPIRITS) 試験³⁷⁾の結果、S-1+cisplatin 療法が推奨されている。

S-1+cisplatin 療法において有意に発現頻度の増加が認められた事象として、血液毒性では白血球減少、好中球減少、血小板減少であり、非血液毒性では食欲不振、悪心、倦怠感である³⁷⁾。従って、治療に際し高頻度に出現する倦怠感や消化器系副作用が、患者に苦痛を与えることも少なくないと考えられる。

これまでに、S-1+cisplatin 療法施行患者の栄養状態が悪い場合には、副作用の発現率が高いことを報告してきた²⁶⁾。しかし、そこでは腎機能と S-1 または cisplatin の投与量の影響は検討していない。また、治療中、患者の QOL が低下し治療が中止となるリスク因子についても検討していない。したがって、そのリスク因子が見出されれば、あらかじめ S-1 または cisplatin を減量することや支持療法などにより、患者の QOL を良好に保ちながらがん化学療法が継続できると考える。そこで、進行・再発胃がんに対する first-line である S-1+cisplatin 療法の安全性と治療継続性を検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象と方法

2006 年 2 月から 2010 年 12 月までの間に、当院の消化器・外科で胃がんに対し S-1+cisplatin 療法を実施し、治療を終了した患者 65 例を対象とした。調査項目は、treatment dose、Alb、CrCl、レジメンの中止事由と副作用発現率とした。除外基準は、S-1+cisplatin 療法施行中に転院となった患者、術前の S-1+cisplatin 療法が施行された患者とした。

1-1. データ収集方法と収集ポイント

S-1+cisplatin 療法の中止事由と副作用は電子カルテより医師の記載事項、および薬剤管理指導記録から抽出した。副作用評価のタイミングは、S-1+cisplatin 療法の開始から中止となるまでの間に起きた最悪 grade とした。なお、副作用カテゴリー・重症度分類は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従った。

Alb と SCr は、S-1+cisplatin 療法の各コース直前に行った。

1-2. 副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子の評価

副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子を調べるため、患者を副作用により S-1+cisplatin 療法が中止となった患者〔adverse events group (AEG) ; n=35〕と progressive disease (PD) となり中止となった患者〔progressive disease group (PDG) ; n=30〕の 2 群に分けた。そして、年齢、性別、PS、Alb、CrCl、treatment dose、コース数について比較検討した。それぞれの因子の評価タイミングは、中止となったコース時とした。

CrCl は、Cockcroft-Gault 計算式により算出した。

男性 : $CrCl = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times SCr)$

女性 : $CrCl = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times SCr)$

Treatment dose = 実際の投与量 $\times 100$ / 標準投与量

1-3. CrCl と Alb からみた血液・非血液毒性の発生率

CrCl と Alb を指標とし、S-1+cisplatin 療法の各コースにおける grade 3 以上の副作用発現率を検討した。副作用は、実施されたコースから次コースまでの間に認められた事象とした。CrCl と Alb は各コースにおいて治療開始直前の値を用い、I 群 : CrCl が 78 以上、かつ Alb が 3.5 g/dL 以上、II 群 : CrCl が 78 未満、かつ Alb が 3.5 g/dL 以上、III 群 : CrCl が 78 以上、かつ Alb が 3.5 g/dL 未満、IV 群 : CrCl が 78 未満、かつ Alb が 3.5 g/dL 未満と分類した。

2. S-1 と cisplatin の投与方法

S-1+cisplatin 療法は、S-1 を体表面積 1.25 m² 未満 : 80 mg/day、1.25 – 1.5 m² : 100 mg/day、1.5 m² 以上 : 120 mg/day の用量に従い 3 週間経口投与後、2 週間休薬する。Cisplatin (60 mg/m²) は、S-1 服用開始 8 日目に 2 時間で静注する。

3. 統計解析

2群間の比較にはF検定を行い、表4に示した患者背景因子の比較には Student's t-test または Welch's t-test を用いた。表5、7に示した副作用発現率の比較には chi-square test を用いた。また、副作用により S-1+cisplatin 療法が中止となる要因を単・多変量ロジスティック回帰分析を用いた。なお、単変量解析において得られた要因についてのカットオフ値を調べるため receiver-operating characteristic (ROC) 曲線を計算した。全ての有意差検定において、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

第3節 結果

1. 患者背景

患者背景を表4に示す。AEGにおける治療前のCrCl（中央値 64.7 mL/min）は、PDGにおけるCrCl（中央値 85.4 mL/min）よりも有意（ $p=0.0019$ ）に低かった。同様に、S-1+cisplatin療法の総コース数は2群間に有意差（ $p=0.0363$ ）が認められ、PDGにおいて総コース数が多かった。その他の因子においては差が認められなかった。

表4. 患者背景

	AEG* ¹ n=35	PDG* ² n=30	p 値
年齢, 歳			
中央値	67.5	62.0	0.1011
範囲	33 – 79	42 – 76	
性別			
女性	8	13	0.0784
男性	27	17	
ECOG performance status			
0	9	15	0.1448
1	16	12	
2	9	4	
Body surface area, m²			
< 1.25	1	1	0.4196
1.25 – 1.50	15	12	
> 1.50	14	22	
病期			
III	1	2	0.4656
IV	34	28	
病状			
切除不能	15	12	0.8157
再発	20	18	
補助化学療法			
No	25	17	0.2147
Yes	10	13	
転移			
リンパ節	15	18	0.8768
肝	13	13	
肺	1	2	
骨	1	1	
腹膜	11	9	
脾	1	0	
Alb			
中央値	3.7	3.9	0.1104
範囲	2.5 – 4.5	2.9 – 4.6	
CrCl			
中央値	64.7	85.4	0.0019
範囲	41.0 – 126.5	49.6 – 213.4	
治療コース			
中央値	4.5	5.0	0.0363
範囲	1 – 15	1 – 16	

Alb：血清アルブミン値、CrCl：クレアチニンクリアランス値

*1：副作用のため S-1+cisplatin 療法が中止となった患者（AEG）

*2：progressive disease となり S-1+cisplatin 療法が中止となった患者（PDG）

2. 副作用の発生頻度

S-1+cisplatin 療法の中止事由別にみた副作用の発現頻度を表 5 に示す。AEG においては、grade 3 以上の白血球減少、好中球減少がともに 17.1%、嘔気が 17.1%、食欲不振が 42.9%、倦怠感が 28.6%認められた。一方、PDG においては、grade 3 以上の白血球減少、好中球減少がともに 10.0%、食欲不振が 13.3%認められたが、嘔気、倦怠感 は認められなかった。2 群間で、grade 3 以上の嘔気、食欲不振、倦怠感の発生率に有意差が認められた。

表 5. 副作用

	AEG ^{*1}						PDG ^{*2}						p 値 (Grade≥3)
	n=35				All Grades (%)	Grade≥3 (%)	n=30				All Grades (%)	Grade≥3 (%)	
	Grade						Grade						
	1	2	3	4			1	2	3	4			
白血球減少	2	3	5	1	11 (31.4)	6 (17.1)	9	10	3	0	22 (73.3)	3 (10.0)	0.4059
好中球減少	1	1	4	2	8 (22.9)	6 (17.1)	3	5	3	0	11 (36.7)	3 (10.0)	0.4059
貧血	1	1	1	0	3 (8.6)	1 (2.9)	0	2	0	0	2 (6.7)	0 (0.0)	0.5385
血小板減少	2	4	0	0	6 (17.1)	0 (0.0)	1	1	1	0	3 (10.0)	1 (3.3)	0.4615
発熱性好中球減少	NA	NA	4	0	4 (11.7)	4 (11.4)	NA	NA	1	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0.2221
神経障害	1	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	5	1	0	0	6 (20.0)	0 (0.0)	-
下痢	5	2	1	0	8 (22.9)	1 (2.9)	5	1	0	0	6 (20.0)	0 (0.0)	0.5385
悪心	6	10	6	0	22 (62.9)	6 (17.1)	12	6	0	0	18 (60.0)	0 (0.0)	0.0197
嘔吐	3	3	1	0	7 (20.0)	1 (2.9)	4	2	0	0	6 (20.0)	0 (0.0)	0.5385
食欲不振	7	10	15	0	32 (91.4)	15 (42.9)	10	10	4	0	24 (80.0)	4 (13.3)	0.0091
口内炎	2	2	0	0	4 (11.4)	0 (0.0)	3	2	0	0	4 (13.3)	0 (0.0)	-
便秘	2	1	0	0	3 (8.6)	0 (0.0)	2	1	0	0	3 (10.0)	0 (0.0)	-
倦怠感	4	8	10	0	22 (62.9)	10 (28.6)	9	8	0	0	17 (56.7)	0 (0.0)	0.0015
痒み	1	1	1	0	3 (8.6)	1 (2.9)	6	1	0	0	7 (23.3)	0 (0.0)	0.5385
味覚異常	1	1	NA	NA	2 (5.7)	-	5	0	NA	NA	5 (16.7)	-	-
腹痛	1	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	2	0	0	0	2 (6.7)	0 (0.0)	-
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	1	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	-
静脈炎	1	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	-
色素沈着	2	0	0	0	2 (5.7)	0 (0.0)	1	0	0	0	0 (3.3)	0 (0.0)	-
しゃっくり	2	0	0	0	2 (5.7)	0 (0.0)	1	0	0	0	1 (3.3)	0 (0.0)	-
耳 (聴力低下)	0	1	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	-
流涙	1	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	-
その他	1	0	0	0	1 (2.9)	0 (0.0)	2	0	0	0	2 (6.7)	0 (0.0)	-

NA：適応なし

*1：副作用のため S-1+cisplatin 療法が中止となった患者 (AEG)

*2：progressive disease となり S-1+cisplatin 療法が中止となった患者 (PDG)

3. 副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子

単変量ロジスティック回帰分析にて、副作用により S-1+cisplatin 療法が中止となる要因として有意差が認められた「継続コース」、「Alb」、「CrCl」における連続変数のカットオフ値を ROC 曲線によって求めた。継続コース、Alb、CrCl の ROC 曲線下面積 (AUC : area under the curve) は各々 0.655、0.780、0.756、カットオフ値は各々 5 コース、3.5 g/dL、78 mL/min であった。多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、Alb

が 3.5 未満 (オッズ比 321.14、 $p=0.0015$)、CrCl が 78 未満 (オッズ比 35.23、 $p=0.0123$)、 $PS \geq 1$ (オッズ比 12.62、 $p=0.0243$) の場合、副作用により S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子となることを見出された (表 6)。

表 6. 副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子の解析

要因	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	0.01	< 0.01 – 1.71	0.0828
性別 (男性)	1.32	0.19 – 9.13	0.4378
PS (≥ 1)	12.62	1.69 – 167.53	0.0243
Alb (<3.5)	321.14	18.71 – > 999	0.0015
CrCl (<78)	35.23	3.38 – > 999	0.0123
S-1における treatment dose	0.15	< 0.01 – 5.96	0.3534
Cisplatinにおける treatment dose	0.72	0.01 – 48.30	0.8721
治療コース	0.16	< 0.01 – 23.76	0.5185
遅発性嘔吐対策 (無し)	1.83	0.03 – 12.63	0.6327

PS : performance status、Alb : 血清アルブミン値、CrCl : クレアチニンクリアランス値
Treatment dose : 実際の投与量 $\times 100 /$ 標準投与量

4. クレアチニンクリアランス値と血清アルブミン値からみた血液・非血液毒性の発生率

非血液毒性の発現は、I–IV の 4 群において有意な差 ($p<0.0001$) が認められたが、血液毒性においては差が認められなかった ($p=0.2758$)。IV 群における非血液毒性の発現率は、I から III 群のそれぞれと比較して有意に高かった (それぞれ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0063$; 表 7)。

表 7. CrCl と Alb からみた血液・非血液毒性 (grade3 以上) の発生率

Group	血液毒性	非血液毒性
I	3.8% (5/133)	6.0% (8/133)
II	8.4% (9/107)	5.6% (6/107)
III	7.7% (2/26)	15.4% (4/26)
IV	11.4% (5/44)	45.5% (20/44)

} *1
} *2
} *3

Group I : Alb ≥ 3.5 g/dL and CrCl ≥ 78

Group II : Alb ≥ 3.5 g/dL and CrCl < 78

Group III : Alb < 3.5 g/dL and CrCl ≥ 78

Group IV : Alb < 3.5 g/dL and CrCl < 78

*1 : $p<0.0001$ 、*2 : $p<0.0001$ 、*3 : $p=0.0063$

5. Performance status からみた血液・非血液毒性の発生率

Grade 3 以上の血液毒性は、PS 0 の場合 9.6% (13/136 コース)、PS 1 の場合 3.6% (4/111 コース)、PS 2 の場合 6.4% (4/64 コース) であった (p=0.4211)。一方、grade 3 以上の非血液毒性は、PS 0 の場合 5.1% (7/136 コース)、PS 1 の場合 11.7% (13/111 コース)、PS 2 の場合 28.6% (18/63 コース) であった (p=0.0007)。

6. クレアチンクリアランス値からみた S-1+cisplatin 療法の減量状況

CrCl からみた S-1+cisplatin 療法の減量状況を表 8 に示す。CrCl が 60 mL/min 未満の場合、AEG と PDG において、S-1 および cisplatin の減量状況に差はなかった (p=0.5023)。また、CrCl が 60 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合においても差はなかった (p=0.1845)。

表 8. CrCl からみた S-1+cisplatin 療法の減量状況

CrCl (mL/min)	AEG ^{*1}			PDG ^{*2}		
	121 コース			191 コース		
	< 60	60 ≤ < 80	80 ≤	< 60	60 ≤ < 80	80 ≤
S-1 と cisplatin の減量	13	7	7	9	10	17
S-1 のみ減量	7	19	3	1	14	12
Cisplatin のみ減量	8	9	7	3	18	18
減量なし	11	8	22	6	16	67

*1 : 副作用のため S-1+cisplatin 療法が中止となった患者 (AEG)

*2 : progressive disease となり S-1+cisplatin 療法が中止となった患者 (PDG)

7. クレアチンクリアランス値の推移

1 コース目の S-1+cisplatin 療法開始前の CrCl は AEG が 64.7 (41.0 – 126.5) mL/min、PDG が 85.4 (49.6 – 213.4) mL/min であり、その後の治療において大きな変化はなかった。

第4節 考 察

現在、進行・再発胃がんに対する S-1+cisplatin 療法は国内の標準的治療である。しかし、S-1 単独療法に比べ S-1+cisplatin 療法では消化器系の副作用が高頻度で発現することが報告されている^{37,38)}。

本検討において、患者は S-1+cisplatin 療法が中止となった事由により 2 群 (AEG と PDG) に分けられた。PDG においては非血液毒性の発現率が低かったため、PDG は治療を継続できたと考える。このことは、AEG と PDG において継続できたコース数の差からもいえる。

Grade 3 以上の非血液毒性は、PDG においてほとんど認められなかった。また、AEG と PDG では減量状況に差はなかった。したがって、AEG における grade 3 以上の非血液毒性の高い発現率は、CrCl に応じた S-1 または cisplatin の減量がなされていなかったことのみが原因であるとはいいがたい。

PS によって grade 3 以上の非血液毒性の発現率に差が認められ、PS \geq 1 は副作用により治療が中止となるリスク因子として見出された。このことは、SPIRITS trial³⁷⁾ では、PS \geq 1 の場合、S-1+cisplatin 療法は S-1 単剤療法と治療効果に差がない原因の 1 つであるかもしれない。

本研究において、grade 3 以上の血液毒性の発生は、Alb と CrCl の違いにより差は認められなかった。しかし、栄養状態を示す指標の 1 つである低アルブミン血症は、がん化学療法による血液毒性 (発熱性好中球減少や血小板数減少) の危険因子であるという報告がある^{39,40)}。一方、倦怠感、食欲不振などの grade 3 以上の非血液毒性は、Alb と CrCl が低い場合に有意に認められた (表 7)。また、これらの有害事象は AEG において多く認められた。このことは、S-1+cisplatin 療法中、患者に不快な思いを与え QOL に影響を及ぼす。

副作用により治療が中止となるリスク因子として、CrCl が 78 mL/min 未満が見出された。AEG では、当初から CrCl が低く注意が必要である。CrCl が低いにもかかわらず S-1 または cisplatin が減量されていなければ、副作用が多く発現することは当然である。ティーエスワン適正使用ガイド (大鵬薬品工業株式会社) では、CrCl が 60 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合は、必要に応じて S-1 は 1 段階減量するとある。しかし、今回の結果から、Alb 3.5g/dL 未満の場合は 1 段階減量すべきであると考えられる。したがって、CrCl と Alb に応じた投与量チェックは、薬剤師の大切な役割といえる。

遅発性嘔気への対応の違いは、嘔気や食欲不振などの副作用発現や治療の継続性に

影響を与える^{41,42)}。しかし、本検討において、それらは治療が中止となるリスク因子とはならなかった。最近、抗がん剤に対する制吐剤としてアプレピタントとパロノセトロンが上市された。当院においては、本研究期間においてそれらの投薬はほとんどないため、それらが副作用の発現、および治療の継続に及ぼす影響を解析することはできない。したがって、今後、症例数を増やし検討する予定である。

栄養状態の変動を早期に捉え、適切な介入を行うことにより、患者の QOL、全身状態の悪化を予防できれば、化学療法から脱落する症例の減少、延いては治療成績の向上につながるのではないかと考える。進行消化器がんに対する化学療法に、 ω 3系必須脂肪酸^{43,44)}や補助的な静脈栄養^{45,46)}を併用することにより、副作用の軽減がはかられ S-1+cisplatin 療法の長期的な継続投与が可能であったとの報告がある。

本検討により、副作用によって S-1+cisplatin 療法が中止となるリスク因子として、Alb<3.5 g/dL、CrCl<78 mL/min、および PS \geq 1 が見出された。これらの場合、S-1 または cisplatin を 1 段階減量すべきであることを明らかにした。

(3) 進行・再発療法 (second-line および third-line) における paclitaxel と irinotecan 療法

第1節 緒言

本邦での進行・再発胃癌患者に対する first-line としての標準化学療法は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9912⁴⁷⁾や SPIRITS trial³⁷⁾の結果、S-1+cisplatin 療法が推奨されている。Second-line 以降としては、weekly paclitaxel 療法 (PTX)^{35,48-53)}、irinotecan 単独療法 (CPT-11)⁵⁴⁻⁵⁹⁾、S-1+paclitaxel 療法⁶⁰⁾、S-1+irinotecan 療法^{61,62)}などが日常診療において用いられている。そして、生存期間の延長は first-line 以降の治療に依存し paclitaxel や irinotecan を使い切ることが大切であるとされている⁶³⁻⁶⁵⁾。

赤坂ら⁶⁶⁾は、進行・再発胃癌に対する S-1+irinotecan 療法において PS 0、1 症例と PS 2 症例の間には抗がん剤に対する忍容性に差があるとしている。また、これまでに、S-1+cisplatin 療法や S-1 単剤療法において、栄養状態が悪い場合は、grade 3 以上の非血液毒性発現のリスクが高いことを報告^{26,67)}してきた。さらには、PS \geq 1、Alb $<$ 3.5 g/dL は、そのリスク因子となることを見出した。したがって、患者状態が低下している場合には、PTX や CPT-11 に対する忍容性が低くなる可能性がある。特に、second-line から third-line に治療が移行するにつれて、その可能性は大きくなると考えられる。しかし、これまでに PTX と CPT-11 において second-line と third-line での副作用発現率と治療継続性について十分には検討されていない。

そこで今回、PTX と CPT-11 の second-line および third-line 施行時の安全性と治療継続性を検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象と方法

2006 年 2 月から 2013 年 3 月までに当院で進行・再発胃癌に対して、first-line (S-1+cisplatin 療法) が施行された患者 139 例のうち second-line、third-line とし PTX または CPT-11 を行った患者 62 例を対象とした。

Second-line から third-line への移行状況 (中止事由)、PTX、CPT-11 の副作用発現率と治療継続期間、PS、Alb、treatment dose について後ろ向き調査をした。Treatment dose

は標準投与量に対する実際の投与量の割合を示す。また、治療継続期間、PS、treatment doseなどのデータはすべて中央値（範囲）で示した。

副作用、抗がん剤投与量、PS、レジメンの中止事由などは電子カルテより医師の記載事項、および薬剤管理指導記録から抽出した。副作用カテゴリーは、CTCAE version 4.0に従った。

2. Paclitaxel と irinotecan の投与方法

PTXは4週ごとにday 1、8、15にpaclitaxelを80 mg/m²投与方法である。CPT-11は2週ごとにday 1にirinotecanを150 mg/m²投与方法である。

3. 統計解析

有意差検定として、2群間の比較にはMann-Whitney's U test、多群間の比較にはOne-factor ANOVAを用い、p<0.05の場合に有意差ありとした。

表9. 患者背景

	2nd line PTX* n=47	2nd line CPT-11** n=15
年齢, 歳		
中央値	65	66
範囲	49 – 79	42 – 78
性別		
女性	12	2
男性	35	13
ECOG performance status		
0	16	9
1	28	6
2	3	0
病状		
切除不能	35	4
再発	12	11
転移		
リンパ節	16	7
肝	17	11
肺	2	0
骨	1	0
腹膜	26	2
脾	2	1
治療コース (first-line)		
1 – 2	7	2
3 – 4	11	5
5 – 6	13	3
7 – 8	7	3
≥9	9	2
その他		
Performance status	1 (0 – 2)	0 (0 – 2)
血清アルブミン値	3.7 (2.0 – 4.5)	4.1 (2.4 – 4.9)

* : second-line として paclitaxel 療法を施行した患者

** : second-line として irinotecan 療法を施行した患者

第3節 結果

1. 患者背景

患者背景を表9に示す。Second-lineにてPTXを施行した患者（2nd line PTX）およびsecond-lineにてCPT-11を施行した患者（2nd line CPT-11）における年齢はそれぞれ中央値65（49–79）歳と66（42–78）歳であり、disease statusは切除不能が35例と4例、再発が12例と11例であった。また、腹膜転移は、2nd line PTXでは26例、2nd line CPT-11では2例であった。PSは、2nd line PTXでは1（0–2）、2nd line CPT-11では0（0–2）であった。血清アルブミン値は、2nd line PTXでは3.7（2.0–4.5）g/dL、2nd line CPT-11では4.1（2.4–4.9）g/dLであった。

2. Second-lineにてpaclitaxelを施行した患者におけるsecond-line（paclitaxel）およびthird-line（irinotecan）での中止事由と副作用

表10. 2nd line PTXにおけるsecond-lineおよびthird-lineでの中止事由

	Second-line PTX, n=47	Third-line CPT-11, n=13		
移行率	27.7% (13/47)			
中止事由				
AE	0	1		
PD	27	7		
PSの低下	20	4		
その他	0	1		
施行期間				
中央値（範囲）	120（7–1119）	182（28–497）		
Treatment dose				
中央値（範囲）	100（60–100）	100（80–100）		
PS				
	Second-line開始時	Second-line終了時	Third-line終了時	
Third-line移行患者	1（0–1）	1（0–2）	2（0–3）	p=0.0002
Second-line終了患者	1（0–2）	3（1–3）	—	p<0.0001
Alb				
	Second-line開始時	Second-line終了時	Third-line終了時	
Third-line移行患者	3.7（3.1–4.3）	3.5（2.3–4.3）	2.8（2.1–3.5）	p=0.0014
Second-line終了患者	3.8（2.0–4.5）	2.9（2.1–4.1）	—	p=0.0026

2nd line PTX：second-lineとしてpaclitaxel療法を施行した患者

AE：adverse events、PD：progressive disease、PS：performance status

Treatment dose：実際の投与量×100 / 標準投与量

PTX：paclitaxel therapy、CPT-11：irinotecan therapy、Alb：血清アルブミン値

2nd line PTX における second-line および third-line での中止事由を表 10、副作用を表 11 に示す。Second-line に PTX を行い third-line に移行した患者は、13/47 例 (27.7%) であった。

表 11. 2nd line PTX における second-line および third-line での副作用

	Second-line		Third-line	
	PTX, n=47		CPT-11, n=13	
	All grade (%)	Grade 3 (%)	All grade (%)	Grade 3 (%)
白血球減少	28(59.6)	2 (4.3)	2(15.4)	0 (0.0)
好中球減少	28(59.6)	7(14.9)	2(15.4)	2 (15.4)
ヘモグロビン減少	36(76.6)	2 (4.3)	10(76.9)	1 (7.7)
血小板減少	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST/ALT 増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	3 (6.4)	3 (6.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
嘔気	9(19.1)	0 (0.0)	5(38.5)	0 (0.0)
嘔吐	5(10.6)	0 (0.0)	4(30.8)	0 (0.0)
倦怠感	27(57.4)	0 (0.0)	10(76.9)	1 (7.7)
下痢	4 (8.5)	0 (0.0)	7(53.8)	0 (0.0)
食欲不振	23(48.9)	1 (2.1)	8(61.5)	1 (7.7)
口内炎	4 (8.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
末梢神経障害	36(76.6)	1 (2.1)	8(61.5)	0 (0.0)
便秘	32(68.1)	0 (0.0)	9(69.2)	0 (0.0)
味覚異常	7(14.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
血管外漏出	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面紅潮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	2 (4.3)	0 (0.0)	5(38.5)	0 (0.0)
爪変色	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

2nd line PTX : second-line として paclitaxel 療法を施行した患者

PTX : paclitaxel therapy、CPT-11 : irinotecan therapy

Second-line (PTX) および third-line (CPT-11) における中止事由は、PD がそれぞれ 27 例、7 例、PS の低下がそれぞれ 20 例、4 例であり、adverse events: AE による中止は third-line (CPT-11) の 1 例のみであった。AE による中止は、嘔気による中止希望であった。施行期間は、second-line (PTX) および third-line (CPT-11) それぞれ、120 (7-1119) 日と 182(28-497) 日であった。Treatment dose は、second-line および third-line それぞれ、100 (60-100) %と 100 (80-100) %であった。Second-line に PTX を施行し、third-line へ移行した患者の PS は、second-line 開始時 1 (0-1)、second-line 終了

時 1 (0 - 2) であった。Second-line に PTX を施行し、third-line へ移行した患者の Alb は、second-line 開始時 3.7 (3.1 - 4.3) g/dL、second-line 終了時 3.5 (2.3 - 4.3) g/dL であった。副作用は、second-line (PTX) では、白血球減少と好中球減少がともに 59.6%、ヘモグロビン減少が 76.6%、末梢神経障害が 76.6%、便秘が 68.1% であった。Third-line (CPT-11) においては、ヘモグロビン減少と倦怠感がともに 76.9% であった。

3. Second-line にて irinotecan を施行した患者における second-line (irinotecan) および third-line (paclitaxel) での中止事由と副作用

2nd line CPT-11 における second-line および third-line での中止事由を表 12、副作用を表 13 に示す。Second-line に CPT-11 を行い third-line に移行した患者は、11/15 例 (73.3%) であった。

Second-line (CPT-11) および third-line (PTX) における中止事由は、PD がそれぞれ 9 例、6 例、PS の低下がそれぞれ 4 例、5 例であり、AE による中止は second-line (CPT-11) の 1 例のみであった。AE による中止は、食欲不振、倦怠感によるものであった。

表 12. 2nd line CPT-11 における second-line および third-line での中止事由

	Second-line CPT-11, n=15		Third-line PTX, n=11	
移行率	73.3% (11/15)			
中止事由				
AE	1		0	
PD	9		6	
PSの低下	4		5	
その他	1		0	
施行期間				
中央値 (範囲)	138 (28 - 566)		110 (17 - 350)	
Treatment dose				
中央値 (範囲)	100 (80 - 100)		100 (100 - 100)	
PS				
	Second-line開始時	Second-line終了時	Third-line終了時	
Third-line移行患者	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	2 (0 - 3)	p<0.0001
Second-line終了患者	0 (0 - 2)	3 (1 - 3)	—	p<0.0001
Alb				
	Second-line開始時	Second-line終了時	Third-line終了時	
Third-line移行患者	4.2 (3.2 - 4.9)	4.1 (3.2 - 4.8)	3.1 (2.1 - 4.5)	p=0.0014
Secod-line終了患者	3.4 (2.4 - 4.2)	2.9 (2.6 - 3.4)	—	p=0.2217

2nd line CPT-11 : second-line として irinotecan 療法を施行した患者

AE : adverse events、PD : progressive disease、PS : performance status

Treatment dose : 実際の投与量×100 / 標準投与量

PTX : paclitaxel therapy、CPT-11 : irinotecan therapy、Alb : 血清アルブミン値

施行期間は、second-line (CPT-11) および third-line (PTX) それぞれ、138 (28 – 566) 日と 110 (17 – 350)日であった。Treatment dose は、second-line および third-line それぞれ、100 (80 – 100) %と 100 (100 – 100) %であった。Second-line に CPT-11 を施行し、third-line へ移行した患者の PS は、second-line 開始時 0 (0 – 1)、second-line 終了時 0 (0 – 2) であった。Second-line に CPT-11 を施行し、third-line へ移行した患者の Alb は、second-line 開始時 4.2 (3.2 – 4.9) g/dL、second-line 終了時 4.1 (3.2 – 4.8) g/dL であった。副作用は、second-line (CPT-11) においては、倦怠感が 73.3%、嘔気が 60.0% であった。Third-line (PTX) においては、下痢と末梢神経障害がともに 63.6% であった。

表 13. 2nd line CPT-11 における second-line および third-line での副作用

	Second-line		Third-line	
	CPT-11, n=15		PTX, n=11	
	All grade (%)	Grade 3 (%)	All grade (%)	Grade 3 (%)
白血球減少	8 (53.3)	1 (6.7)	3 (27.3)	0 (0.0)
好中球減少	8 (53.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	8 (53.3)	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (9.1)
血小板減少	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
AST/ALT 増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔気	9 (60.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)
嘔吐	2 (13.3)	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)
倦怠感	11 (73.3)	0 (0.0)	5 (45.5)	1 (9.1)
下痢	5 (33.3)	0 (0.0)	7 (63.6)	0 (0.0)
食欲不振	6 (40.0)	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (9.1)
口内炎	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経障害	4 (26.7)	0 (0.0)	7 (63.6)	0 (0.0)
便秘	6 (40.0)	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)
味覚異常	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
顔面紅潮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)

2nd line CPT : second-line として irinotecan 療法を施行した患者

PTX : paclitaxel therapy、CPT-11 : irinotecan therapy

AST/ALT : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ

4. Third-line に移行した患者における second-line および third-line での好中球減少の発現状況

Third-line に移行した患者における second-line および third-line での好中球減少の発現状況を表 14 に示す。Second-line にて PTX または CPT-11 を施行した患者は好中球減少を 15 例に認めたと、third-line に移行して CPT-11 または PTX を施行した患者において好中球減少を認めたのは 5 例であった (p=0.0039)。

表 14. Third-line に移行した患者における second-line および third-line での好中球減少の発現状況

	2nd line PTX		2nd line CPT-11		total	
	Second-line PTX	Third-line CPT-11	Second-line CPT-11	Third-line PTX	Second-line	Third-line
好中球減少 (+)	10	2	5	3	15	5
好中球減少 (-)	3	11	7	9	10	20
P value	p=0.0016		p=0.3864		p=0.0039	

2nd linePTX : second-line として paclitaxel 療法を施行した患者

2nd line CPT-11 : second-line として irinotecan 療法を施行した患者

PTX : paclitaxel therapy、CPT-11 : irinotecan therapy

第4節 考 察

現在、進行・再発胃癌に対しては、second-line から third-line 化学療法を行い paclitaxel や irinotecan を使うことが重要なポイントであるとされている⁶³⁾。しかし、second-line、third-line でのがん化学療法は、患者状態により治療への忍容性が低下するおそれがある^{26,66,67)}。

進行胃癌に対する second-line としての CPT-11 と PTX の比較試験（第 III 相）である West Japan Oncology Group (WJOG) 4007 試験の結果が、American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 にて報告された⁶⁸⁾。Third-line 治療の移行率は CPT-11 群で 72% であったのに対し、PTX 群では 90% と有意に高率であった。

本検討において、second-line に PTX を行い third-line (CPT-11) に移行した患者 (27.7%) は、移行率が悪い結果であった。本症例では、second-line 開始時の PS や Alb から、second-line に PTX を行った患者はもともと状態がよくなかったと考えられる。PTX は腹膜播種を伴っている場合に選択されることが多く、高度腹膜播種を含んでいるため、third-line まで治療ができなかったと推察する。一方、WJOG4007 試験では、高度腹膜播種は除外されている⁶⁸⁾。すなわち、WJOG4007 試験と本検討において、second-line (PTX) から third-line (CPT-11) への移行率の違いは、実臨床と臨床試験との違いが影響していると考えられる。本検討において、second-line (PTX)、third-line (CPT-11) における中止事由は、ともに PD または PS の低下による中止が多く、AE による中止は 1 例のみであった。また、second-line (PTX) および third-line (CPT-11) における dose は、ほとんどが 100% であり third-line に移行した患者の状態はよくないにもかかわらず、second-line (PTX)、third-line (CPT-11) において重篤な副作用はほとんどなかった。

これらのことより、実臨床において second-line に PTX を行い third-line として CPT-11 を行っても PTX と CPT-11 は忍容性があり、治療を継続することができると考えられる。

2nd line PTX における second-line (PTX) および third-line (CPT-11) での個別の副作用をみると、third-line (CPT-11) において、倦怠感の高い発現率 (76.9%) を示した。重篤な副作用ではなかったものの、患者状態が悪い場合は重篤になる可能性があるため注意したい。Second-line (PTX) および third-line (CPT-11) とともにヘモグロビン減少は多く (約 77%) 認められた。しかし、これは患者の栄養状態がもともと悪くなっているためと考えられる。

一方、second-line に CPT-11 を行い third-line (PTX) に移行した患者 (73.3%) は、WJOG4007 試験の結果と同等であった。Kawamura ら⁵⁵⁾は、副作用が軽度であり、PS に問題がなければ third-line を行うことは適当であるとしている。本症例では、PS や Alb から、third-line (PTX) に移行できなかつた患者は、second-line (CPT-11) 開始時には状態がよくなかつたことがいえる。また、third-line (PTX) 施行中は、さらに患者状態が悪化していることが分かる。Second-line (CPT-11) および third-line (PTX) における dose は、ほとんどが 100% であつた。それらにもかかわらず、second-line (CPT-11)、third-line (PTX) において、重篤な副作用はほとんどなく AE による中止は 1 例のみであつた。Front line における報告であるが、Farhat ら⁵⁹⁾も、PTX では血液毒性や消化器系毒性は mild であり忍容性があるとしている。

これらのことより、実臨床において second-line に CPT-11 を行い third-line として PTX を行っても second-line および third-line に対して PTX と CPT-11 は忍容性があり、治療を継続することができると考えられる。

2nd line CPT-11 における second-line (CPT-11) および third-line (PTX) での個別の副作用をみると、second-line (CPT-11) において、倦怠感が高い発現率 (73.3%) を示した。これは、2nd line PTX における third-line (CPT-11) と同様である。下痢は、third-line (PTX) において多く (63.6%) 認められた。一方、2nd line PTX における second-line (PTX) では 8.5% の発現率にすぎない。この原因として、病状の進行による影響を推測する。

Second-line に PTX または CPT-11 を行い third-line に移行した患者において、好中球減少は third-line より second-line にて多く認められた。second-line および third-line における treatment dose から、これらの患者は third-line にて減量投与されていたわけではない。Shitara ら⁶⁹⁾は、second-line にて PTX を施行した患者において、好中球減少と予後には関係があるとしている。したがって、third-line での化学療法施行による好中球減少と予後には因果関係が予想されるため、今後の検討課題であると考ええる。

以上より、進行・再発胃癌における second-line および third-line 時の PTX と CPT-11 は、重篤な副作用がほとんどなく治療を継続することが可能であることが示された。しかし、PTX においては third-line における下痢の発現、CPT-11 においては、second-line および third-line とともに倦怠感の発現には特に注意する必要があることを明らかにした。これらのことを念頭に入れたがん化学療法サポートを行っていくことが肝要である。

第2章 腎細胞がん化学療法における安全性と治療継続性

第1節 緒言

進行・再発腎細胞がん(mRCC)に対する薬物療法は、これまで interferon-alpha (IFN- α) や interleukin-2 (IL-2) などサイトカインのみであった。しかし、2005年に sorafenib が、サイトカイン療法で進行した症例に対する二次治療で有効であることが示され⁷⁰⁾、mRCC の治療にも次々と新規分子標的薬が使用されるようになった。本邦では、sunitinib、sorafenib、everolimus、temsirolimus、axitinib の5剤が承認されている。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン⁷¹⁾では、first-line には sunitinib、bevacizumab、pazopanib がカテゴリー1、高用量 IL-2、sorafenib が特定の患者、temsirolimus が予後不良患者ではカテゴリー1となっている。Second-line には前治療としてサイトカイン療法が行われた場合、sorafenib、sunitinib、pazopanib がカテゴリー1、前治療として VEGFR-TKI が行われた場合、everolimus がカテゴリー1、sunitinib、sorafenib、temsirolimus、bevacizumab、IFN、IL-2 がカテゴリー2となっている。

これらの中で、sunitinib や sorafenib は複数の受容体チロシンキナーゼの阻害薬 (multiple tyrosine kinase inhibitor; multi-TKI) であり、高い奏効率と無増悪生存期間の延長が期待できると同時に、多彩な副作用を誘発することが報告されている⁷²⁻⁷⁵⁾。そのため、sunitinib や sorafenib 投与の有効性と安全性を個別に評価し、投与量を含めた治療スケジュールの変更や、治療継続の可否を随時決定し治療を行っていく必要がある。

したがって、副作用の発現および治療の継続に及ぼす因子が分かれば、今後の治療計画や服薬指導の一助になると考える。そこで、本章では、進行・再発腎細胞がんに対する sunitinib と sorafenib 療法の安全性と治療継続性について検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象と方法

2008年1月から2012年3月までの間に、当院の泌尿器科で進行・再発腎細胞がんに対し sunitinib (12例) および sorafenib (15例) が投与された患者を対象とした。そ

それぞれの投薬患者において、年齢、BSA、RDI、服用期間、副作用発現、減量・休薬事由について後ろ向き調査を行った。

Sunitinib と sorafenib の中止、休薬・減量事由と副作用は電子カルテより医師の記載事項、および薬剤管理指導記録から抽出した。臨床検査値は、電子カルテより血液・生化学検査を抽出した。なお、副作用カテゴリー・重症度分類は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従った。

リスク分類は、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の予後予測分類⁷⁾を用い、予後良好群、中間群、予後不良群に分類した。RDI は、標準治療の DI に対する実際に投与した DI の割合を示す (表 15 の脚注を参照)。

2. Sunitinib と sorafenib の投与方法

Sunitinib は 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日投与し、2 週間休薬する。これを 1 コースとして治療を繰り返す。Sorafenib は、1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する投与方法である。

第3節 結果

1. 患者背景

表 15 に患者背景を示す。Sunitinib および sorafenib の投与患者は、それぞれ「年齢」64 (43 – 78) 歳と 76 (60 – 82) 歳、「服用期間」51 (10 – 384) 日と 145 (13 – 338) 日、「overall survival (OS)」81 (11 – 773) 日と 177 (74 – 996) 日、「RDI」60.7 (37.5 – 78.1) % と 87.5 (46.4 – 100.0) %、「BSA」1.57 (1.48 – 2.02) m² と 1.56 (1.11 – 1.82) m² であった。

表 15. 患者背景

	sunitinib	sorafenib
患者数	12	15
年齢, 歳		
中央値	64	76
範囲	43 – 78	60 – 82
性別		
男性/女性	10/2	12/3
服薬期間, days		
中央値	51	145
範囲	10 – 384	13 – 338
OS, days		
中央値	81	177
範囲	11 – 773	74 – 996
BSA, m ²		
中央値	1.57	1.56
範囲	1.48 – 2.02	1.11 – 1.82
前治療		
なし	7	5
IFN	3	10
他の分子標的薬	2	0
DI, mg/m ² /week		
中央値	147.3	4601
範囲	87.5 – 182.2	2598 – 5600
RDI, %		
中央値	60.7	87.5
範囲	37.5 – 78.1	46.4 – 100
リスク分類		
予後良好	0	1
中間	7	12
予後不良	5	2
転移		
肺	8	7
骨	5	6
肝	4	1
副腎	1	1
その他	3	5

OS : 全生存期間、BSA : body surface area

RDI : relative dose intensity (標準治療の DI に対する実際に投与した DI の割合)

DI : dose intensity (単位時間あたりの薬剤投与量[mg/m²/week])

2. 副作用

表 16 に副作用の発現率を示す。Sunitinib において多く認められた副作用は、皮疹 (58.3%)、口内炎 (58.3%)、高血圧 (58.3%)、血小板減少 (58.3%) であった。Sorafenib において多く認められた副作用は、手足症候群；HFS (66.7%)、下痢 (53.3%)、高血圧 (46.7%) であった。

表 16. 副作用

	sunitinib						sorafenib					
	Grade				All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Grade				All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
	1	2	3	4			1	2	3	4		
白血球減少	2	2	0	0	4 (33.3)	0 (0.0)	1	1	0	0	2 (13.3)	0 (0.0)
好中球減少	2	0	1	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少	3	1	3	0	7 (58.3)	3 (25.0)	0	1	0	0	1 (6.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0	1	0	1	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	2	0	2 (13.3)	2 (13.3)
高血圧	2	5	0	0	7 (58.3)	0 (0.0)	4	3	0	0	7 (46.7)	0 (0.0)
出血	4	0	0	0	4 (33.3)	0 (0.0)	1	0	0	0	1 (6.7)	0 (0.0)
TSH	2	2	0	0	4 (33.3)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
皮疹	5	2	0	0	7 (58.3)	0 (0.0)	3	3	0	0	6 (40.0)	0 (0.0)
HFS	3	2	0	0	5 (41.7)	0 (0.0)	3	3	4	0	10 (66.7)	4 (26.7)
食欲不振	1	2	1	0	4 (33.3)	1 (8.3)	2	1	0	0	3 (20.0)	0 (0.0)
味覚異常	1	1	NA	NA	2 (16.7)	-	1	0	NA	NA	1 (6.7)	-
倦怠感	2	2	0	0	4 (33.3)	0 (0.0)	1	0	0	0	1 (6.7)	0 (0.0)
嘔気	1	1	0	0	2 (16.7)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2	4	1	0	7 (58.3)	1 (8.3)	1	2	0	0	3 (20.0)	0 (0.0)
下痢	1	0	0	0	1 (8.3)	0 (0.0)	3	4	1	0	8 (53.3)	1 (6.7)
AST/ALT上昇	2	1	1	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
Amylase/Lipase上昇	0	0	1	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2	1	1	1	5 (33.3)	2 (13.3)
その他	1	1	0	0	2 (16.7)	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)

HFS：手足症候群、AST/ALT：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ
TSH：thyroid stimulating hormone

3. 中止、休薬・減量事由

表 17 に sunitinib および sorafenib の中止、休薬・減量事由を示す。Sunitinib における休薬・減量事由は血小板減少によるものが 33.3% であり、皮疹、HFS、AST/ALT 上昇がそれぞれ 25.0% であった。Sorafenib における休薬・減量事由は HFS によるものが 46.6% であった。中止事由は、sunitinib においては病態悪化によるものが 66.7% (8/12) であり、sorafenib においては、副作用および PD 26.7% (4/15)、病態悪化 40.0% (6/15) であった。なお、sunitinib において、2 コース目に移行できたのは 6/12 例であり、他の 6 例は 1 コース目の途中で中止となった。

表 17. Sunitinib および sorafenib の減量・休薬、および中止事由

減量・休薬事由

事由	sunitinib n=12		sorafenib n=15	
	件数	(%)	件数	(%)
白血球減少	1	8.3	0	0.0
好中球減少	1	8.3	0	0.0
血小板減少	4	33.3	0	0.0
貧血	0	0.0	2	13.3
皮疹	3	25.0	1	6.7
HFS	3	25.0	7	46.6
倦怠感	2	16.7	0	0.0
食欲不振	1	16.7	0	0.0
口内炎	1	16.7	0	0.0
高血圧	2	16.7	1	6.7
下痢	0	0.0	2	13.3
Amylase上昇	1	8.3	1	6.7
Lipase上昇	1	8.3	1	6.7
AST/ALT上昇	3	25.0	0	0.0
状態悪化	3	25.0	0	0.0

休薬・減量事由は、Sunitinib12 症例、sorafenib15 症例中、重複あり。HFS：手足症候群
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

中止事由

	副作用	PD	病態悪化（服薬困難）	その他
sunitinib	1	3	8	0
sorafenib	4	4	6	1

PD：progressive disease

4. Body surface area と副作用

表 18 に sunitinib 投薬患者の BSA に応じた副作用を示す。血小板減少は、BSA 1.6m² 未満の場合は全患者に認められたが、1.6 m² 以上の場合には認められなかった。また、高齢者における血小板減少と HFS の発現は、sunitinib においては、65 歳以上の場合 3/5 例と 1/5 例であり、65 歳未満の場合 4/7 例と 4/7 例であった。一方、sorafenib において、65 歳以上の HFS の発現は 9/13 例、65 歳未満の場合は 1/2 例であった。

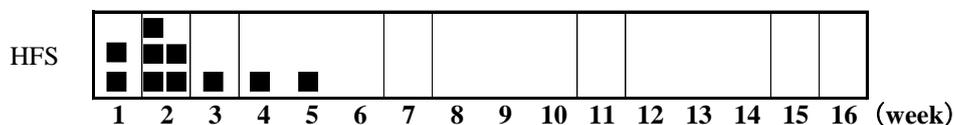
表 18. Sunitinib 服用患者における BSA と副作用 grade

No.	BSA (m ²)	血小板減少 (grade)	皮疹 (grade)	HFS (grade)	AST/ALT 上昇 (grade)
1	1.42	3	1	0	0
2	1.48	2	2	1	0
3	1.49	3	1	0	0
4	1.51	1	2	2	2
5	1.51	3	0	2	0
6	1.56	1	0	0	1
7	1.58	1	1	0	0
8	1.60	0	1	1	2
9	1.73	0	0	0	3
10	1.75	0	0	0	0
11	1.77	0	0	0	0
12	2.02	0	1	1	0

HFS : 手足症候群

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

Sorafenib



Sunitinib

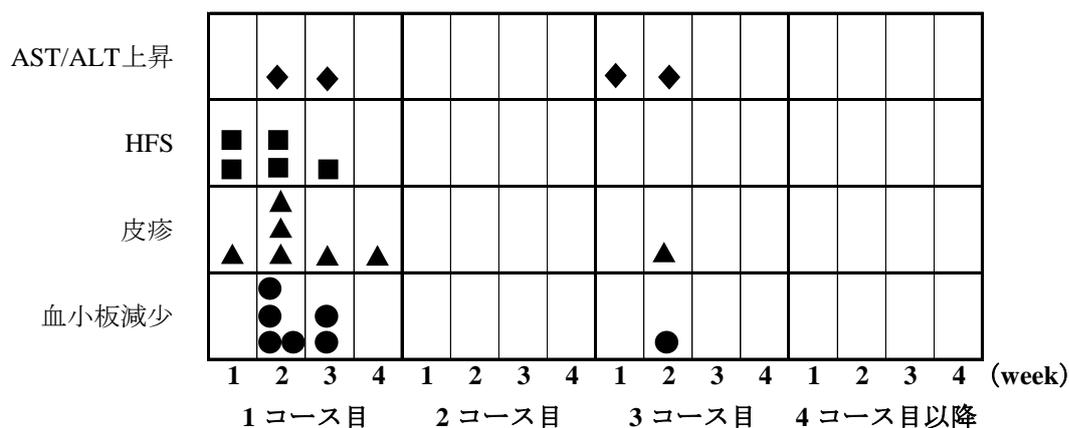


図 4. 副作用の発現時期

全患者において、血小板減少 (●)、皮疹 (▲)、HFS (■)、AST/ALT 上昇 (◆) の副作用の初発時期を示す。

HFS : 手足症候群

AST/ALT : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ

5. 副作用発現時期

図4に sunitinib（血小板減少、皮疹、HFS、AST/ALTの上昇）と sorafenib（HFS）の副作用発現時期を示す。全患者において、血小板減少（●）、皮疹（▲）、HFS（■）、AST/ALT 上昇（◆）の副作用の初発時期を示す。血小板減少、皮疹、HFS の副作用は、ほとんどが投与初期（1-3 週目）に認められた。

6. 減量状況

Sunitinib では、50 mg 投与開始患者 9 例中、6 例が減量または休薬となった。また、37.5 mg 投与患者 3 例中、2 例が減量または休薬となった。一方、Sorafenib では、800 mg 投与開始患者 14 例中、8 例が減量または休薬となった。

Sunitinib 療法において、ほとんど全てのコースにおいて1週目は標準投与量(50 mg)であったが、その後、毎週減量されていた(図5)。

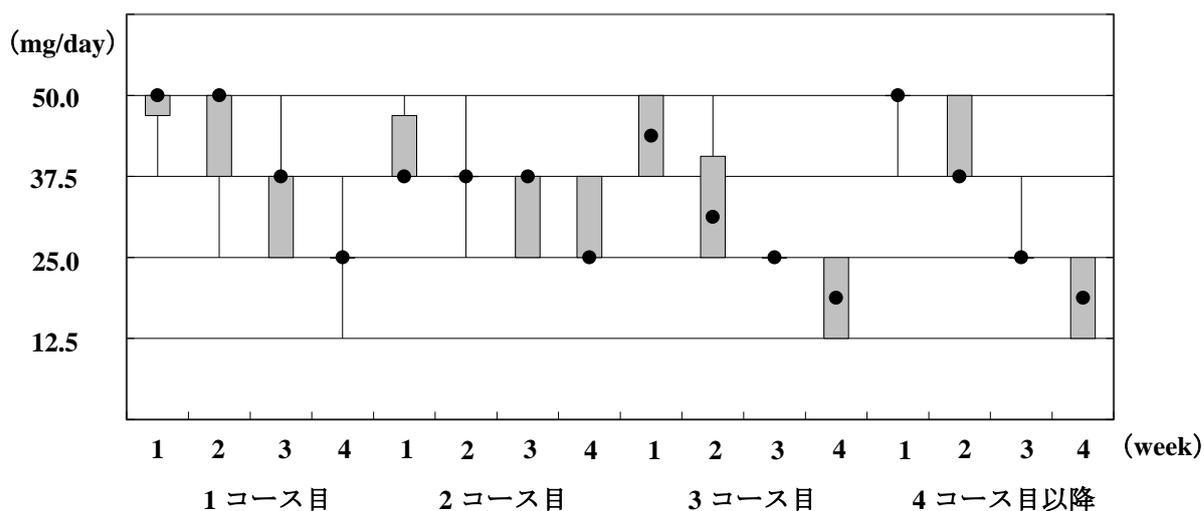


図5. Sunitinib における服薬用量の推移

図に示す箱の中の●は中央値を意味し、箱の下のラインは25%タイル値（第1四分位数）、上のラインは75%タイル値（第3四分位数）を示す。箱の上下に伸びる線は最大値と最小値を示す。

第4節 考 察

マルチチロシンキナーゼ阻害剤を用いたがん化学療法の中で、sunitinib 療法では、主に血小板減少、皮疹、HFS、sorafenib 療法においては、主に HFS の副作用が多く、休薬・減量となることが多い。また、それらの副作用は投与開始初期（特に2週目）から認められた。したがって、これらの化学療法開始時には、血小板減少、皮疹、HFS などに対する副作用モニタリングに留意する必要がある。

Sunitinib の副作用は海外の結果と異なり本邦では血液毒性、特に血小板減少の頻度が高いことが報告されている⁷⁷⁾。海外 phase III 試験では、血小板減少の発現率は 65% (grade 3/4: 8%)、日本 phase II 試験では 96% (grade 3/4: 56%) であり、本邦と欧米でその頻度、grade が大きく異なる。

本邦における特定使用成績調査の最終報告⁷⁸⁾によれば、患者背景因子別 grade 3 以上の副作用発生率において、性別、年齢、前治療歴、腎機能障害の有無が挙げられている。しかし、血小板減少など個別の副作用については検討されていない。本検討において、血小板減少は、BSA が 1.6 m² 未満の場合、全症例において認められた(表 18)。Sunitinib による治療後の重篤な毒性は、体表面積が小さいこと、高齢であること、性別が女性であることと関連があるという報告がある⁷⁹⁾。欧州平均の BSA は本邦よりも大きい⁸⁰⁾。これらのことより、BSA と血小板減少について、今後、症例数を増やし多変量解析により検討していかなければならないと考える。

Sunitinib の治療継続性をみると、予後不良群の患者ほど服薬期間が短く、治療を継続することができなかった。NCCN⁷¹⁾や EAU⁸¹⁾のガイドラインによると、first-line において、予後不良群の mRCC では temsirolimus が推奨されている。当院においては、まだ temsirolimus が採用されていなかったため sunitinib が投薬されていた。

減量状況をみると、本邦の phase II 試験の追跡調査では first-line の 51 例中 40 例 (78%) が減量を要し、13 例 (25%) が投与中止に至っている⁸²⁾。同様に、本検討では 66.7% (8/12 例) が減量されていた。Sunitinib の投与方法は、「50mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、2 週間休薬する」であるが、本検討では多くの症例が「50 mg→37.5 mg→25 mg へと減量されていた (図 5)。また、RDI は低かった (60.7%)。このことは、標準投与量にて治療を維持するのは難しいことを示唆する。La Vine ら⁸³⁾は、重度な副作用は治療開始 4 週間の間に起こりやすいとしている。また、37.5 mg の継続的な投与方法は 50 mg の 4 投 2 休と効果が変わらないという報告がある⁸⁴⁾。したがって、患者によっては治療開始時に投与量・方法について検討することも一法であると考えられる。

Sorafenib において、日本人の副作用のプロファイルは欧米人とは大きく異なり、HFS や高血圧は頻度、程度ともに高いことが報告されている^{74,75)}。HFS の発現頻度は、海外 phase III 試験では30% (grade 3/4: 6%)、国内 phase II 試験では55% (grade 3/4: 9%)、高血圧の発現頻度は海外 phase III 試験では17% (grade 3/4: 4%)、国内 phase II 試験では28% (grade 3/4: 12%) である。本検討において認められた副作用の中で、HFS は国内 phase II 試験よりも多い。休薬・減量事由をみると HFS による減量が約半数を占めている。本検討においては grade3 以上の HFS は26.7%であり海外 phase II の報告よりも高かった。これは、症例数の違いによる影響も考えられるが、適切な皮膚障害に対する対策、または指導が行われていなかった可能性も考えられる。なぜなら、院内では十分な服薬指導が行えていないからである。一方、sorafenib の治療継続性をみると、服薬期間は中央値145日であった。また、sorafenib は高齢者に投与されていたが、RDI を維持することができた。重篤な HFS は患者の QOL を低下させるおそれがある。したがって、適切な HFS への対応がなされていれば患者の QOL を維持しながら治療を継続できたと考えられる。現在、当院では HFS 対策マニュアル (表 19) を作成し対応している。薬剤師は、このマニュアルをベースとして、患者状態に応じた支持療法がなされているかの確認を行うとともに、服薬 (使用) 方法の意義などについて患者指導を行っている。

高齢者における血小板減少や HFS の副作用発現状況をみると、Sunitinib の場合、血小板減少と HFS の発現率は、それぞれ65歳以上の場合3/5例と1/5例、65歳未満の場合4/7例と4/7例であることから、高齢者においてそれらの発現が多いとはいえない。Sorafenib においては、65歳未満の症例数が少ない (2例) ため、今後の検討課題であると考えられる。

本検討により、マルチチロシンキナーゼ阻害剤 (sunitinib および sorafenib) を標準投与量にて投薬した場合、血小板減少、皮疹、HFS などの副作用が投与開始初期から認められるため、それらの副作用モニタリングに注意する必要があることが明らかになった。Sunitinib 療法においては、予後不良群である患者への投薬に特に注意する必要がある、BSA が1.6 m² 未満の場合は血小板減少のリスク因子となる可能性がある。Sorafenib 療法においては、高齢者においても RDI を維持し治療を継続することが可能であるが、HFS の発生頻度も高く、患者の QOL を向上させるためにも、適切な HFS 対策が重要であることが示された。

表 19. HFS (手足症候群) 対策マニュアル

開始時予防投与	ミノマイシン [®] 錠 50mg 2錠/1日2回 (少なくとも4W投与) ヒルドイド [®] ローション (保湿剤)		
乾皮症	➡	白色ワセリン、アルメタ [®] 軟膏	
	➡	亀裂 (+)	➡ 亜鉛華軟膏 感染疑い (+) アクアチム [®] クリーム ➡ ジフラー [®] 軟膏 ➡ 亜鉛華軟膏 ダラシン [®] Tゲル
掻痒	➡	掻痒 (+)	➡ ジルテック [®] 錠 10mg 1錠/1日1回 ➡ アレロック [®] 錠 5mg 2錠/1日2回
皮疹	➡	軽症	➡ アルメタ [®] 軟膏 (顔)、マイザー [®] クリーム (体)
	➡	重症	➡ ジフラー [®] 軟膏
爪囲炎	➡	リンデロン [®] VG軟膏/クリーム、プロバデルム [®] 軟膏/クリーム	
	➡	爪郭の発赤・腫脹が強い	➡ フルメタ [®] 軟膏、マイザー [®] クリーム
	➡	易出血性の肉芽形成 (+)	➡ ジフラー [®] 軟膏

大垣市民病院の院内マニュアルより

第3章 在宅用高カロリー輸液の処方設計

(1) インスリン添加時の残存率の長期試験と患者の血糖コントロール

第1節 緒言

手術後や経口摂取不能の患者における糖尿病や耐糖能低下などによる血糖値の調節・維持を目標として、高カロリー輸液内にインスリンを添加することは広く行われている。これらの患者がHPN（在宅中心静脈栄養：home parenteral nutrition）に移行した場合、インスリンの自己注射を勧めるが、それが不可能な場合には、訪問看護婦や家族の介助を得て、毎日点滴内にインスリンを添加するように指導している。しかし、これらが実行できないため、薬剤部であらかじめ高カロリー輸液内にインスリンを添加したものを投薬せざるを得ない事例を経験した。

これまで、インスリンが輸液バッグや輸液ライン⁸⁵⁻⁹⁷⁾あるいはフィルター等^{88,89,98)}に吸着されることや、その吸着率が総合ビタミン剤^{87,89-91,94)}やアルブミン^{87,89,92-96,99)}などある種の添加薬剤により変動することは多く報告されている。また、それらの吸着は飽和状態に達することも報告^{85,86,88-91,97)}されている。しかし、それらは全てインスリン添加後24時間までの検討である。そこで、安全かつ適切な高カロリー輸液処方を構築し患者に提供することを目的に、高カロリー輸液内にインスリンを添加した後、その残存率を7日目まで測定するとともに患者の血糖値を解析した。

第2節 材料および方法

1. インスリン残存率の測定に用いた材料および方法

1-1. 材料

高カロリー輸液はハイカリック[®]液-2号 700 mL（テルモ株式会社、Lot No.010530LA）、プロテアミン[®]12X 200mL（田辺製薬株式会社、Lot No.17017）、10%NaCl 20 mL（大塚製薬株式会社、Lot No.KIF96）を混合し調製した。配合薬剤としてヒューマリン[®]R 注 U-40（インスリン）（日本イーライリリー株式会社、Lot No.4MH15MA）、総合ビタミン剤はソービタ[®]（扶桑薬品工業株式会社、Lot No.00802C）を使用した。試薬としてHPLC用アセトニトリル（和光純薬工業株式会社）、60%過塩

素酸 (和光純薬工業株式会社)、そして注射用蒸留水 (大塚製薬株式会社) を使用した。試験管はニプロ真空採血管ネオチューブ PET (ニプロ株式会社、NP-PN0909) を用いた。また、図 6 に試料採取系統図 (輸液バッグ、輸液ライン、ファイナルフィルター等) を示した。

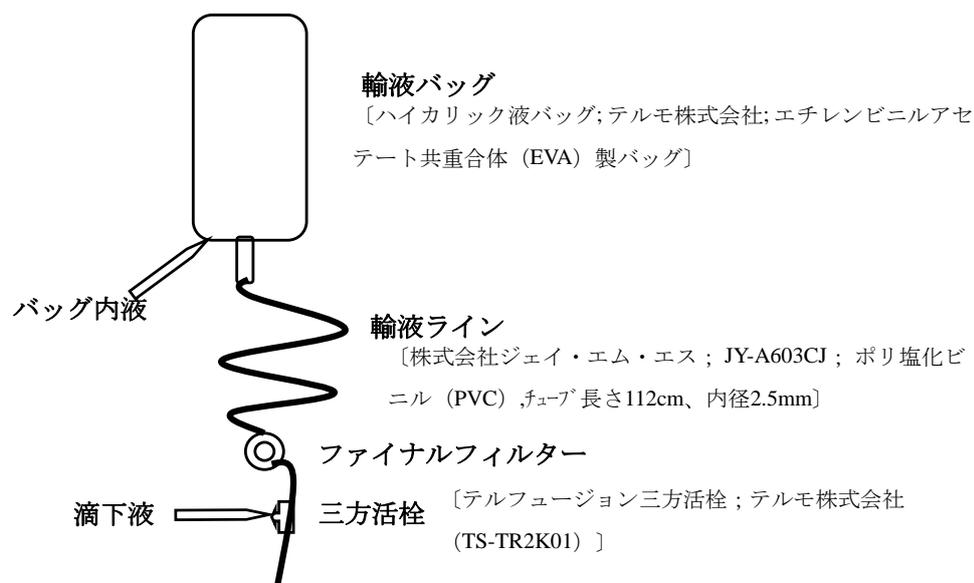


図 6. 試料採取系統図

1-2. 方法

1-2-1. 実験に用いた材料へのインスリン吸着の検討および結果

インスリン残存率測定に係る実験に用いた材料〔試験管 (S)、インスリン用マイジエクター (I) (テルモ株式会社)、テルモシリンジ (T) (テルモ株式会社)〕へのインスリン吸着の影響を検証するため、それらとインスリン吸着のないステンレス製容器 (株式会社井内盛栄堂) において、その残存率を検討した (n=3)。その結果、ステンレス製容器におけるインスリン残存率を 100 とした場合、S は $103.79 \pm 2.6\%$ 、I は $98.9 \pm 3.8\%$ 、T は $100.5 \pm 2.8\%$ であった。したがって、本実験において、これら材料に対するインスリン吸着の影響はないものとした。

1-2-2. 試験管内における検討 (空試験)

試験管内に高カロリー輸液を取り出し、インスリン濃度が 0.01 単位/mL となるようにオートピペット (PIPETMAN[®]P、GILSON 社) を用いてインスリンを添加して、1、

2、3、4、5、6、7日目分の検体を1 mL 調製した。そして、1日目分の検体は室温（約25度）で静置し、1、12、24時間後にインスリン濃度を測定した（n=3）。なお、2-7日目分の検体は調製後には遮光、冷蔵庫保存とし、2日目以後、1日毎に検体を取り出し、室温にて静置し、前述と同様の時間にインスリン濃度を測定した（n=3）。

1-2-3. 輸液バッグ内液および滴下液における検討

あらかじめ、1、2、3、5、7日目に使用する高カロリー輸液に、ソービタ[®]を1 set 添加した群と添加しない群の2群を調製した。そして、それぞれにインスリン10単位を添加した（n=3）。

高カロリー輸液内にインスリンおよび場合によってはソービタ[®]を添加後に10回転倒、室温で1時間静置した後、輸液バッグ内液、および輸液ライン先端からの滴下液（点滴速度：75 mL/h）を採取し、1日目分として実験に供した。なお、2、3、5、7日目分の高カロリー輸液は、これと同様に調製した後、遮光、冷蔵庫保存とし、投薬日毎に室温で60分静置した後、滴下した。試料採取においては、輸液バッグ内液はインスリン用マイジェクターにより、滴下液は三方活栓よりテルモシリンジを用いて暗所（50 Lux）においてそれぞれ1 mL 採取した。

なお、検体は第1日目の高カロリー輸液からは点滴直後、30分、1、3、6、12時間後に、2、3、5、7日目分からは1、12時間後に採取した。

2. インスリン定量法

インスリンの定量は峯本⁹¹⁾らの方法を参考にして、以下の条件でピーク面積を測定した。なお、結果は理論濃度に対する割合で示した。

装置はLC-10A（ポンプ型、島津製作所）、カラムはShim-pack CLC-ODS (M) 4.6×150 mm（島津製作所）を用い、カラム温度は40℃とした。移動相は1.4%過塩素酸とアセトニトリル（70:30）の混液を用い、室温下、流量1.0 mL/min で検出した。検出器はSPD-M10A（島津製作所）を用い検出波長はUV 210 nm とした。なお、採取および調製した試料をマイクロシリンジにて100 μmL を採取し、HPLC 装置に注入した。

3. 患者の血糖値の解析方法

平成12年4月17日から同年8月9日の間、高カロリー輸液内にインスリン12単位を添加することで血糖コントロールされた患者の朝食前と夕食前の自己血糖値を、薬剤投与1日目から7日目まで、平均値±標準偏差にて示し比較検討した。血糖値につ

いては 161 mg/dL 以上をコントロール不良とした。なお、血糖測定は患者自ら小型血糖測定機専用電極（ダイアセンサー、アベンティファーマ株式会社）、および小型血糖測定機（グルコカード、アベンティファーマ株式会社）を用いて採血、測定を行った。また、朝食前と夕食前の血糖値と輸液バッグ内液および滴下液中のインスリン残存率との相関を検討した。さらに、血糖値に及ぼす食事の影響を明確にするため、入院中の絶食時、および食事摂取時における血糖値を比較検討した。

4. 統計解析

統計処理は、インスリン残存率の解析において、ソービタ[®]添加群と無添加群の各採取時間におけるインスリン残存率、および1日目の6 h 後とそれ以後のインスリン残存率の有意差検定に Student's t-test を用いた。また、患者の血糖値の解析には Pearson's correlation coefficient test を用いた。

第3節 結果

1. 試験管内における検討（空試験）結果

図7に試験管内におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。インスリン残存率は1日目、2日目は約100%であったが、3日目からは経日的な低下傾向を示し、7日目の24時間後には $84.8 \pm 1.7\%$ となった。

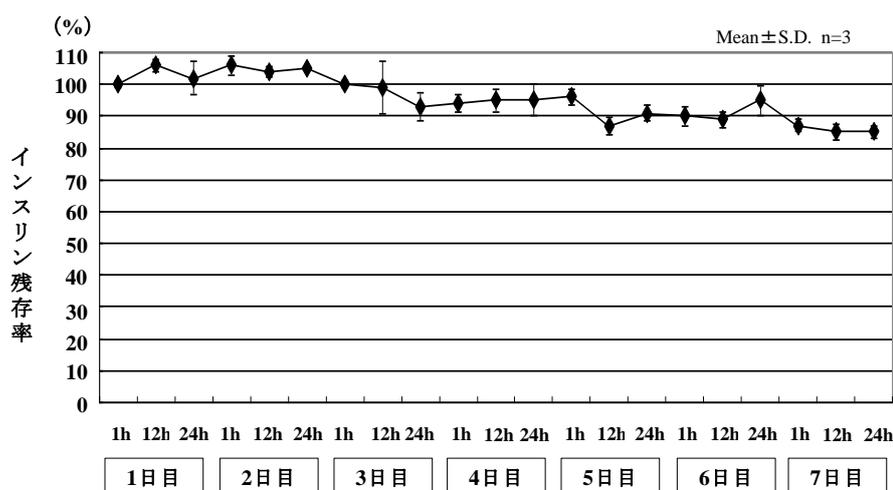


図7. 試験管内におけるインスリン残存率の経日的推移

2. 輸液バッグ内液および滴下液における検討結果

図8に輸液バッグ内液におけるソービタ[®]添加群および無添加群のインスリン残存率の経日的推移を示した。輸液バッグ内液においては、ソービタ[®]添加群と無添加群ではともに点滴開始直後からそれぞれ約98%、約91%のインスリン残存率を示したが、2日目から徐々に低下が認められ、7日目の12時間後にはそれぞれ $80.9 \pm 0.2\%$ 、 $73.3 \pm 3.8\%$ となった。これらは、1日目の6時間後と比較して有意 ($P < 0.05$) にインスリン残存率の低下を示した。さらに、ソービタ[®]無添加群は、添加群に比して、インスリン残存率が低い傾向を示した。

図9に滴下液におけるソービタ[®]添加群および無添加群のインスリン残存率の経日的推移を示した。滴下液においては、ソービタ[®]添加群、無添加群ではともに、滴下直後はインスリン残存率がそれぞれ $71.5 \pm 7.7\%$ 、 $59.6 \pm 3.0\%$ であったが、徐々に回復し、6時間後から一定の残存率（約90%、約85%）を示した。しかし、3日目からは再び残存率の低下が認められ7日目の12時間後には、それぞれ $77.9 \pm 4.6\%$ 、 $73.7 \pm 5.9\%$ となった。これらは、1日目の6時間後と比較して、前者では有意差が認められなか

ったが、後者では有意 ($P<0.05$) にインスリン残存率の低下を示した。さらに、ソービタ[®]無添加群は、添加群に比して、インスリン残存率が低い傾向を示した。

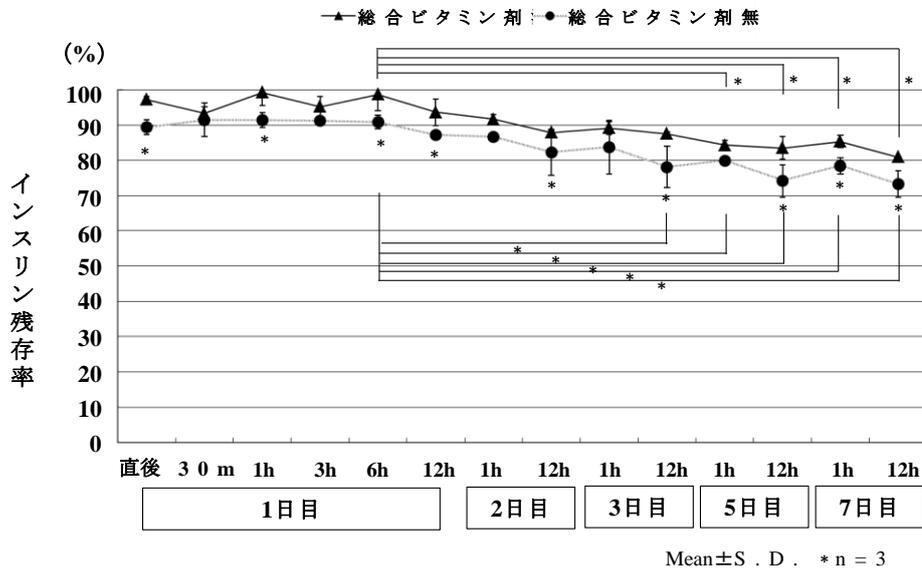


図 8. ソービタ[®]添加の有無による輸液バッグ内液中のインスリン残存率の経日的推移

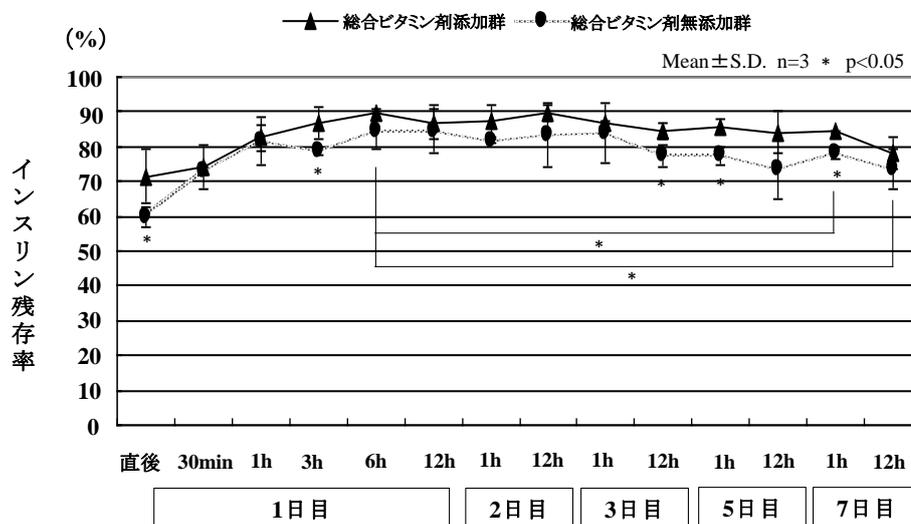


図 9. ソービタ[®]添加の有無による滴下液中のインスリン残存率の経日的推移

3. 患者の血糖値の解析

図 10 に患者の平均血糖値の推移を示した。患者は、ヒューマリン[®]R 注 U-40 (インスリン) が 12 単位添加された高カロリー輸液にソービタ[®]を添加したものを 9 時から、添加しないものを 21 時からと、12 時間ごとに交互に使用し、輸液ラインおよびファ

イナルフィルターは週に1回交換（1日目の高カロリー輸液投与前）している。血糖値は、朝食前、夕食前ともに投薬日までの日数に応じて高くなる傾向を示し、2日目以後は200 mg/dL以上となる場合があった。また、患者の朝食前と夕食前の血糖値を比較すると、夕食前の血糖値が161 mg/dL以上とコントロール不良となる場合が多かった。しかし、朝食前と夕食前間に有意差はみられなかった。さらに、朝食前、夕食前ともに最高血糖値と最低血糖値の差は、1日目は100 mg/dL以下であったのに対し、2日目以降は3日目の朝食前を除き100–300 mg/dLであった。

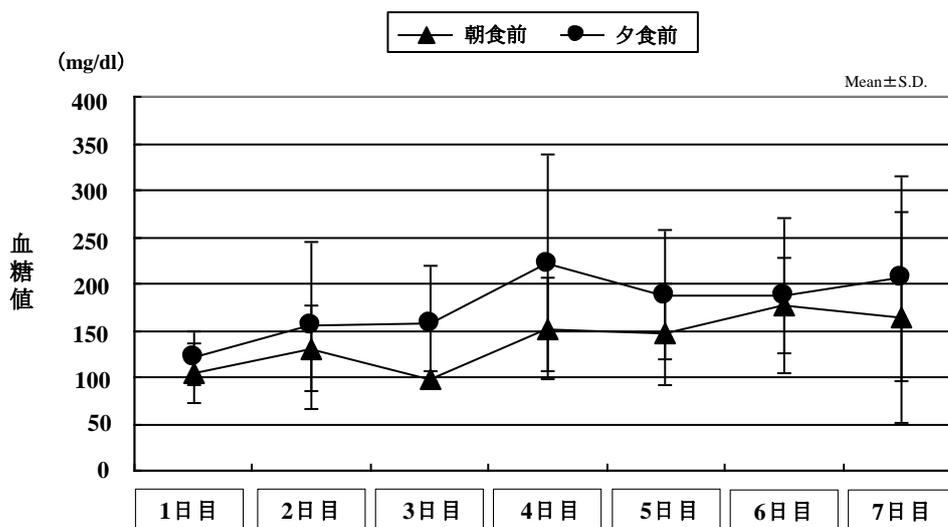


図 10. 血糖値の経日的推移

図 11 に患者の血糖値とインスリン残存率の相関を示した。患者の血糖値は1, 2, 3, 5, 7日目の平均血糖値を用いた。なお、今回の症例における患者の高カロリー輸液の投与スケジュールを考慮して、朝食前のインスリン残存率は輸液バッグ内液および滴下液における検討結果で得た滴下液におけるソービタ[®]無添加群の1, 2, 3, 5, 7日目12 h後のデータを用い、夕食前のインスリン残存率は添加群の1, 2, 3, 5, 7日目12 h後のデータを用い比較検討した。その結果、朝食前においては相関係数 $r=0.620$ と有意な相関がみられなかったが、夕食前においては $r=0.882$ と有意な相関 ($P<0.05$) が認められた。

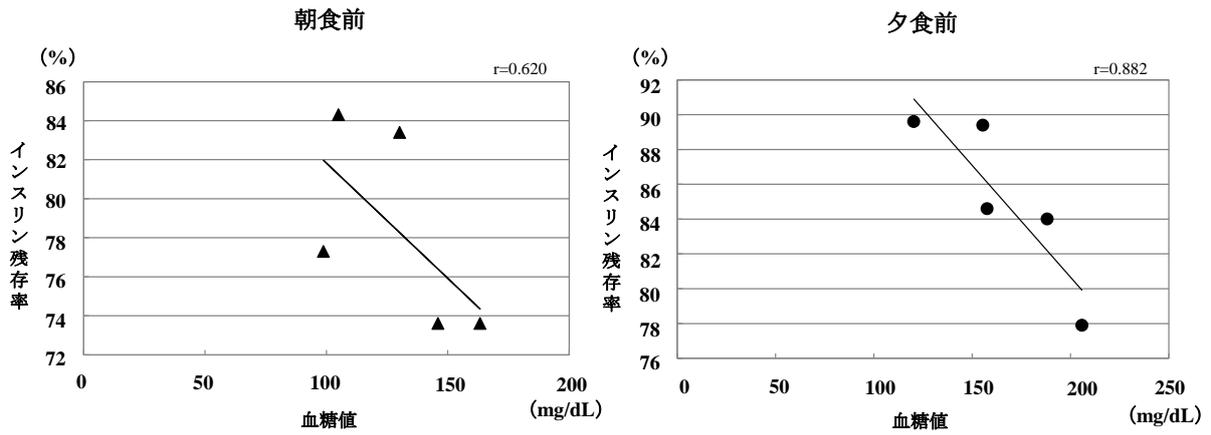


図 11. 血糖値とインスリン残存率の相関

図 12 に、入院中の食事の有無およびインスリン量の違いによる血糖値の比較を示した。手術後、高カロリー輸液投薬当初（インスリン 30、34 単位投与期間）は、血糖コントロール不良であったが、その後のインスリン 24、16、12 単位投与期間は血糖コントロールが良好であった。

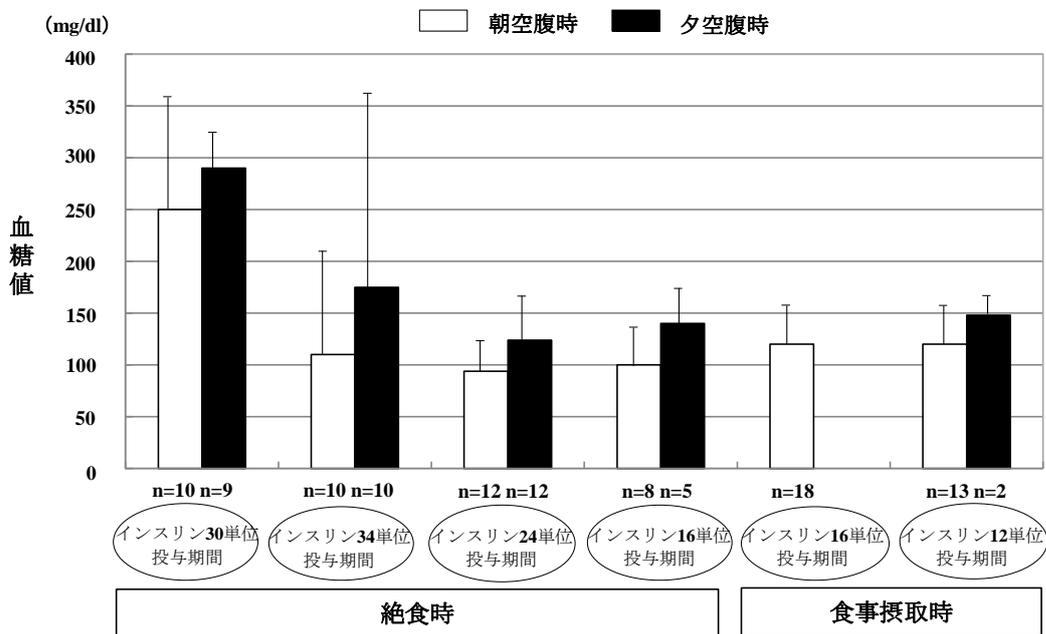


図 12. 入院中の食事の有無およびインスリン量の違いによる血糖値の比較

第4節 考 察

今回、本検討にて行った条件では、輸液バッグ内液においては、滴下直後から約 10% のインスリン残存率の低下を示したが、その後 12 時間は一定であった。一方、滴下液においては、滴下直後には約 40% の残存率低下が認められたが、その後徐々に回復し 6 時間後からは 85% - 90% で一定となった。つまり、これらのインスリン残存率の低下は、既報⁸⁵⁻⁹⁸⁾と同様に輸液バッグ、輸液ラインおよびファイナルフィルターにインスリンが吸着したことによると考えられる。また、高カロリー輸液にソービタ[®]を添加した場合にも、同様に輸液バッグ、輸液ライン、ファイナルフィルターへのインスリン吸着が抑制された。高カロリー輸液内に添加されたソービタ[®]は経時的に力価低下することから、ビタミン補給の観点からはあまり期待できないが、インスリン吸着の抑制という点では有用であると考えられる。

しかし、本検討では、その後の輸液バッグ内液、および滴下液におけるインスリン残存率は、それぞれ 2 日目、3 日目以後は経日的な低下を示した。また、試験管内においても同様に経日的なインスリン残存率の低下を示し、特に 3 日目以降でその傾向が顕著であった。輸液バッグ内液ではインスリン添加 1 時間後くらいから、滴下液では同じく 6 時間後くらいからインスリン残存率がほぼ一定となったことより、この時点において輸液バッグ、輸液ライン、ファイナルフィルターへのインスリン吸着は飽和状態に達したと考えられる。したがって、これから後のインスリン残存率の低下はインスリン自体の力価低下によるものであると考えられる。ヒューマリンインタビューフォーム¹⁰⁰⁾と照合する限り、今回の実験条件(温度、光)においてはインスリンの分解などは考えられない。一方、インスリンの他剤との配合変化情報は非常に少ないが、常温、1000 Lux、24 時間までの検討において、ハイカリック[®]液-3 号 (700 mL) とヒューマリン[®]R 注 U-40 (20 U) ではインスリン残存率に変化はない¹⁰⁰⁾。しかし、ハイカリック[®]液-3 号 (700 mL)、ヒューマリン[®]R 注 U-40 (20 U)、プロテアミン[®]12X (200 mL) において 24 時間後には 88.5% とインスリン力価の低下が認められている¹⁰⁰⁾。浅原ら¹⁰¹⁾は、インスリンの分解は亜硫酸イオン濃度に影響を大きく受け、ブドウ糖の添加により濃度に依存して抑制されるとしている。したがって、インスリンの力価低下の原因は他剤との配合変化、つまり酸化防止剤としてアミノ酸に含まれている亜硫酸水素ナトリウムによる影響の可能性が大きく考えられる。

次に患者の朝食前、および夕食前の血糖値と投薬日までの日数の間に有意な相関はみられなかったが、血糖値は、朝食前、夕食前ともに投薬日までの日数に応じて高く

なる傾向を示した。また、朝食前と夕食前の血糖値を比較すると、2日目以降では後者において血糖コントロール不良となっている。朝食前の血糖値はソービタ[®]無添加の高カロリー輸液を投薬している際（21時から9時）の測定値であり、夕食前の血糖値はソービタ[®]添加の高カロリー輸液を投薬している際（9時から21時）の測定値である。つまり、これまでのインスリン残存率の測定結果より考えれば、朝食前のインスリン残存率は夕食前の残存率よりも高値を示しているはずである。それにもかかわらず、実際には夕食前の方が血糖コントロールが悪いという結果が生じたことになる。これは、昼間の光によるインスリン分解による残存率の低下による影響が考えられる。また、1日目は最高血糖値と最低血糖値の差が小さいのに対し2日目以降はそれが大きくなっていった。このことから2日目以降は血糖コントロール不良となっていることがうかがえる。一方、朝食前においては、相関が認められなかったが、夕食前における血糖値とインスリン残存率との間には相関が認められた。さらに、入院中、高カロリー輸液投薬当初を除き、血糖コントロールは食事の摂取有無に関わらず、良好であることより、血糖値の上昇に食事の摂取が及ぼす影響はないと考えられる。

以上の事実より、経日的インスリン残存率の低下に伴い患者の血糖値も上昇している可能性を明らかにした。

(2) インスリンの残存率に及ぼす亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響

第1節 緒言

薬剤部であらかじめ HPN 用高カロリー輸液にインスリンを添加したものを投薬するという症例を経験した。そして、これまでに製剤の安定性を確認するために、高カロリー輸液へのインスリン添加時におけるその残存率の長期試験を行った。その結果、ハイカリック[®]液-2号+プロテアミン[®]12X+10%NaCl、およびユニカリック[®]L・Nにおいては経日的なインスリンの残存率の低下を認めたが、アミノトリパ[®]1号・2号においては、7日間ともほぼ85%を維持していた^{102,103}。

一方、インスリンは亜硫酸イオンの存在によって分解が促進されるが、そこにグルコースが共存するとこの反応は抑制されるという報告¹⁰¹がある。また、糖質として、ユニカリック[®]L・Nではグルコースを使用し、アミノトリパ[®]1号・2号ではグルコース、フルクトース、キシリトールを使用している。したがって、高カロリー輸液中の亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量、糖質の種類、およびその配合比が、インスリンの残存率に影響を及ぼすのではないかと推測した。

そこで今回は、これを検証すべく各種の検体を調製し、インスリンの長期残存率に対する亜硫酸水素ナトリウムおよび糖質の影響を検討した。

第2節 材料および方法

1. 材料

インスリンはヒューマリン[®]R注 U-40 (インスリン) (日本イーライリリー (株)、Lot No.5MJ79MAA) を使用した。試薬として HPLC 用アセトニトリル (和光純薬工業 (株))、60%過塩素酸 (和光純薬工業 (株)) を使用した。さらに、試薬特級の亜硫酸水素ナトリウム、キシリトール、D(-)-グルコース、D(-)-フルクトース (和光純薬工業 (株)) および注射用蒸留水 (大塚製薬 (株)) を用いた。試験管はニプロ真空採血管 (ニプロ (株) NP-PN0909) を使用した。

2. 方法

表 20 に示すワンバッグ製剤のユニカリック[®]L・N（1000 mL）、およびツインバッグ製剤のアミノトリパ[®]1号（850 mL）・2号（900 mL）の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量を、これらの製剤と同じ割合で注射用蒸留水に溶かした検体（YL、YN、A1、A2）をそれぞれ表 21 のごとく 100 mL ずつ調製した。そして、試験管内に各検体を取り出し、インスリン濃度が 0.01 単位/mL となるように、オートピペット（PIPET-MAN[®]P、GILSON 社）を用いてインスリンを添加して、1、3、5、7 日目分の検体を 1 mL ずつ調製した。なお、A1 と A2 には、投薬日毎にアミノトリパ[®]1号・2号の上室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと同じ濃度の溶液（以下、上室液と称する）を、それぞれに 0.42 mL および 0.50 mL 添加しよく混合した。次に、コントロール、YN 中の糖質の種類とその配合比を変化させた YN 系 3 種類（YN-A、YN-Fru、YN-Xyl）、および A1 中の糖質の種類とその配合比を変化させた A1 系 3 種類（A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl）についても同様に調製した。

コントロール：亜硫酸水素ナトリウムを 0.05 g/100mL 含む水溶液

YN-A：YN に含まれるグルコース量をアミノトリパ[®]1号・2号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトール量に換算して調製したもの

YN-Fru：YN に含まれるグルコースをフルクトースに置き換えたもの

YN-Xyl：YN に含まれるグルコースをキシリトールに置き換えたもの

A1-Glu：A1 に含まれる糖質をグルコースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Fru：A1 に含まれる糖質をフルクトースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Xyl：A1 に含まれる糖質をキシリトールに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

表 20. 既成高カロリー輸液の組成

輸液	ユニカリック [®] L	ユニカリック [®] N	アミノトリパ [®] 1号	アミノトリパ [®] 2号
容量	1000 mL	1000 mL	上室液 (アミノ酸液) 250 mL 下室液 (糖・電解質液) 600 mL	上室液 (アミノ酸液) 300 mL 下室液 (糖・電解質液) 600 mL
NaHSO ₃	0.48 g/L	0.48 g/L	上室 0.2 g/L 下室 0.5 g/L	上室 0.2 g/L 下室 0.5 g/L
Glu	125g	175g	79.8g	100.2g
Fru	—	—	40.2g	49.8g
Xyl	—	—	19.8g	25.2g
*G/g	260.4	364.6	466.0	584.0

NaHSO₃ : 亜硫酸水素ナトリウム、Glu : グルコース、Fru : フルクトース、Xyl : キシリトール

* G/g : 亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数

表 21. ユニカリック[®]L・N およびアミノトリパ[®]1号・2号をモデルにした各検体の組成

対象	*ユニカリック [®] L		*ユニカリック [®] N				*アミノトリパ [®] 1号				*アミノトリパ [®] 2号		
	検体	コントロール	YL	YN	YN-A	YN-Fru	YN-Xyl	A1	A1-Glu	A1-Fru	A1-Xyl	A2	
NaHSO ₃ (g/100mL)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
							**	(+ 0.02)	(+ 0.02)	(+ 0.02)	(+ 0.02)	**	(+ 0.02)
Glu (g/100mL)	—	13.02	18.2	10.4	—	—	—	13.3	23.3	—	—	16.7	
Fru (g/100mL)	—	—	—	5.21	18.23	—	—	6.7	—	23.3	—	8.3	
Xyl (g/100mL)	—	—	—	2.61	—	18.23	—	3.3	—	—	23.3	4.2	
計		13.02	18.2	18.2	18.23	18.23	—	23.3	23.3	23.3	23.3	29.2	
G/g	0	260.4	365	365	364.6	364.6	—	466.0	466.0	466.0	466.0	584.0	

* 今回の実験において、ユニカリック[®]L・N およびアミノトリパ[®]1号・2号に含まれる電解質や有機酸による亜硫酸水素ナトリウムへの影響は考慮しなかった

** 投薬日毎に添加した上室液に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量

NaHSO₃ : 亜硫酸水素ナトリウム、Glu : グルコース、Fru : フルクトース、Xyl : キシリトール

YL, YN : ユニカリック[®]L・N に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したもの

YN-A : YN に含まれるグルコース量をアミノトリパ[®]1号・2号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトール量に換算して調製したもの

YN-Fru : YN に含まれるグルコースをフルクトースに置き換えたもの

YN-Xyl : YN に含まれるグルコースをキシリトールに置き換えたもの

A1, A2 : アミノトリパ[®]1号・2号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合し、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Glu : A1 に含まれる糖質をグルコースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Fru : A1 に含まれる糖質をフルクトースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Xyl : A1 に含まれる糖質をキシリトールに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

検体の採取は、YL と YN 系 4 種類 (YN、YN-A、YN-Fru、YN-Xyl) においては、第 1 日目はインスリン添加直後、12、24 時間後に、3、5、7 日目は 1、12、24 時間後に行った。一方、A1 系 4 種類 (A1、A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl) と A2 においては、第 1 日目は上室液の添加直後、12、24 時間後に、3、5、7 日目は上室液添加、1、12、24 時間後に行い、HPLC にてそれぞれの検体のインスリン残存量を測定した。

なお、結果は、第 1 日目のインスリン添加直後、および上室液添加直後のインスリン残存率を 100% とし、以下それに対する割合で示した。また、既報¹⁰²⁾ と同じく、インスリン残存量の測定実験に用いた試験管へのインスリン吸着の影響はないものとした。

さらに、亜硫酸水素ナトリウムと糖質の含有量の比率を分かりやすくするため、亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数を G/g として表した。今回の実験において、A1 系 4 種類と A2 では、アミノトリパ[®]1 号・2 号の下室にあらかじめ 7 日分のインスリンを添加して、投薬日毎にその上室と下室の隔壁を開通混和することを想定した。この際、前報¹⁰⁷⁾において、上室と下室の内容を投薬日毎に混和した場合、その 24 時間後にもインスリン残存率は低下しないことが確認されている。したがって、表 21 における A1 系 4 種類と A2 の G/g は、アミノトリパ[®]1 号・2 号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量にて、算出した。

3. インスリン定量法

インスリンの定量は峯本ら⁹¹⁾の方法を参考にして、以下の条件でピーク面積を測定した。なお、結果は理論濃度に対する割合で示した。

HPLC 装置として、ポンプは LC-10A (島津製作所)、カラムは Shim-pack CLC-ODS(M) 4.6×150 mm (島津製作所) を用い、カラム温度は 40℃ とした。移動相は 1.4% 過塩素酸とアセトニトリル (70 : 30 v/v) の混液を用い、室温下、流量 1.0 mL/min で検出した。検出器は SPD-M10A (島津製作所) を用い、検出波長は UV 210 nm とした。なお、採取した検体からマイクロシリンジにて 100 μL を秤取し、HPLC 装置に注入した。

4. 統計解析

第 1 日目のインスリン添加直後のインスリン残存率とその後の残存率との有意差検定には、分散分析および Fisher's PLSD を用いた。

第3節 結果

1. コントロールにおけるインスリン残存率

図 13 にコントロールにおけるインスリン残存率の経日的推移を示した。コントロールでは、インスリン残存率の経日的な低下が認められ、7 日目の 24 時間後には、 $68.3 \pm 2.5\%$ となった。これは、1 日目のインスリン添加直後と比較して有意 ($p < 0.05$) なインスリン残存率の低下を示した。

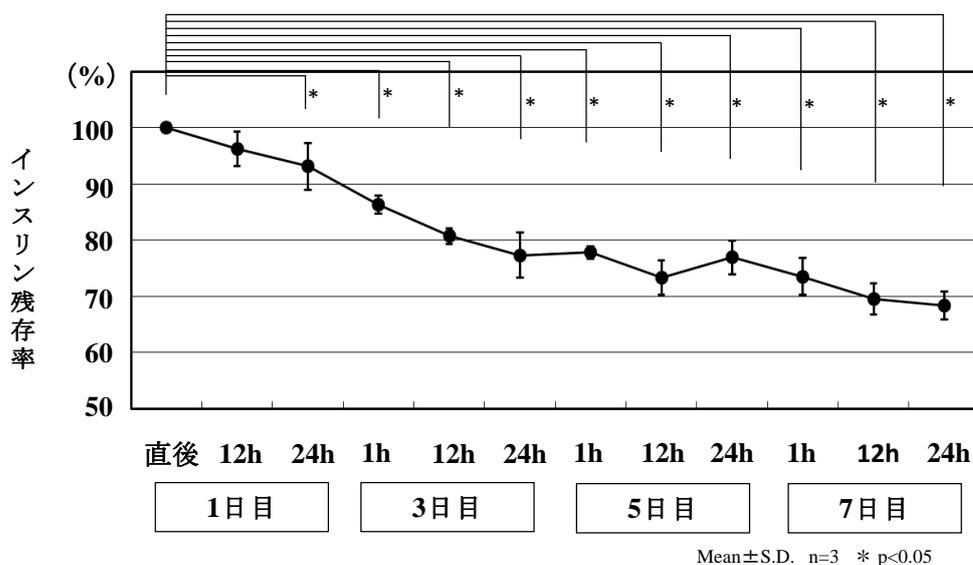


図 13. コントロールにおけるインスリン残存率の経日的推移

コントロール：亜硫酸水素ナトリウムを 0.05g/100mL 含む水溶液

2. 各検体 (YL、YN 系、A1 系、A2) におけるインスリン残存率

図 14 に YL におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。YL では、インスリン残存率の経日的な低下が認められ、7 日目の 24 時間後には、 $77.8 \pm 2.8\%$ となった。これは、1 日目のインスリン添加直後と比較して有意 ($p < 0.05$) なインスリン残存率の低下を示した。

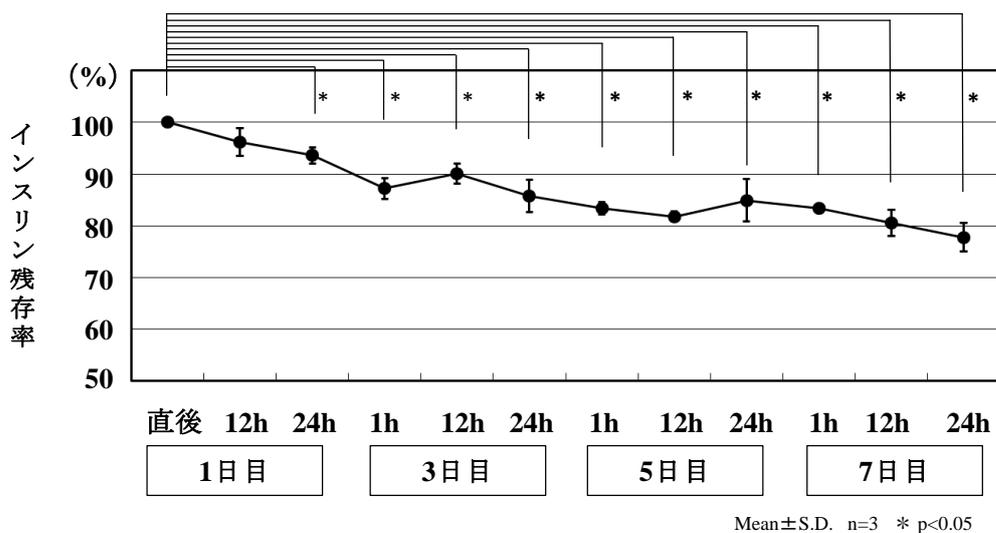


図 14. YL におけるインスリン残存率の経日的推移

YL: ユニカリック®L に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したもの

図 15 に YN 系 (YN、YN-A、YN-Fru、YN-Xyl) におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。YN、YN-A では、ともにインスリン残存率の経日的な低下が認められ、7 日目の 24 時間後には、それぞれ $83.9 \pm 1.9\%$ 、 $84.2 \pm 1.9\%$ となった。これは、1 日目のインスリン添加直後と比較して有意 ($p < 0.05$) なインスリン残存率の低下を示した。また、YN-Fru、YN-Xyl でも、ともにインスリン残存率の経日的な低下が認められ、7 日目の 24 時間後には、それぞれ $88.7 \pm 5.3\%$ 、 $86.3 \pm 3.6\%$ となった。これも、1 日目のインスリン添加直後と比較して有意 ($p < 0.05$) なインスリン残存率の低下を示した。

図 16 に A1 系 (A1、A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl) におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。A1 系では、いずれもインスリン残存率の低下はほとんど認められず、投薬日毎のインスリン残存率には、添加直後と比較して有意な差は認められなかった。

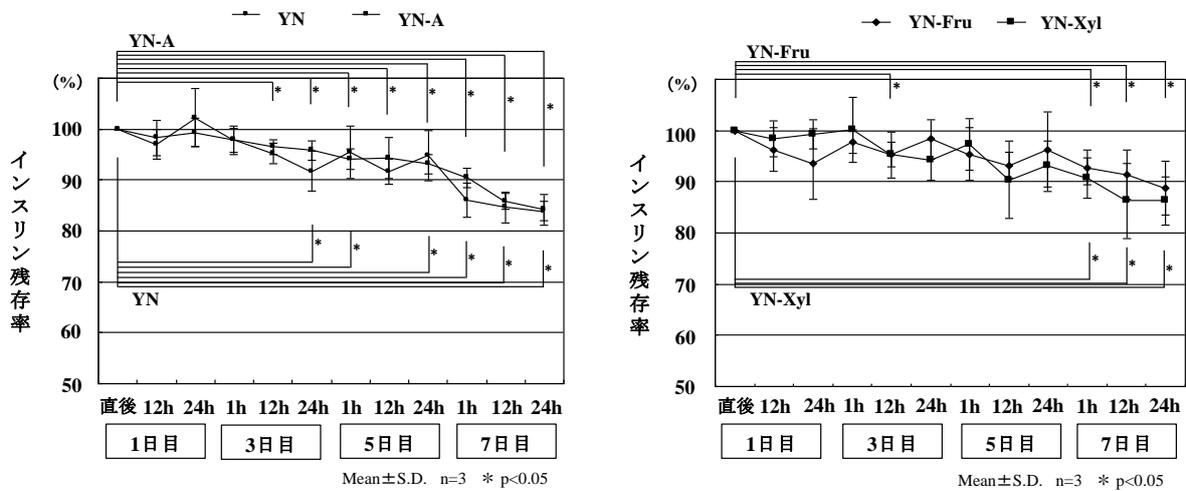


図 15. YN 系 (YN、YN-A、YN-Fru、YN-Xyl) におけるインスリン残存率の経日的推移

YN : ユニカリック® N に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したもの

YN-A : YN に含まれるグルコース量をアミノトリバ®1 号・2 号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトール量に換算して、調製したもの

YN-Fru : YN に含まれるグルコースをフルクトースに置き換えたもの

YN-Xyl : YN に含まれるグルコースをキシリトールに置き換えたもの

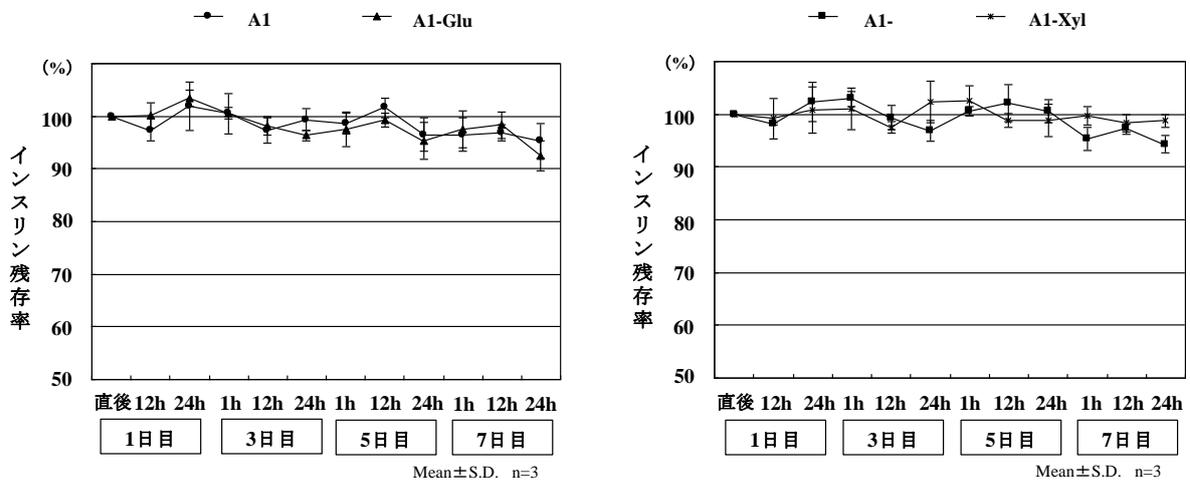


図 16. A1 系 (A1、A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl) におけるインスリン残存率の経日的推移

A1 : アミノトリバ®1 号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合し、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Glu : A1 に含まれる糖質をグルコースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Fru : A1 に含まれる糖質をフルクトースに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

A1-Xyl : A1 に含まれる糖質をキシリトールに置き換え、投薬日毎に上室液を添加したもの

図 17 に A2 におけるインスリン残存率の経日的推移を示した。A2 では、インスリン残存率の低下はほとんど認められず、投薬日毎のインスリン残存率には、添加直後と比較して有意な差は認められなかった。

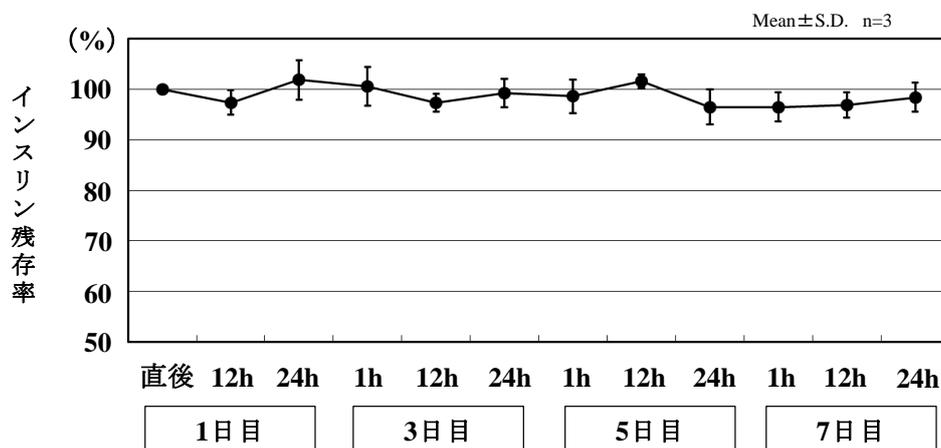


図 17. A2 におけるインスリン残存率の経日的推移

A2：アミノトリバ®2号の下室に含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合したもの

3. コントロールと各検体（YL、YN系、A1系、A2）におけるインスリン残存率の比較

以上の結果を比較検討するために、図 18 にコントロールと YL、YN、A1、A2 における7日目の24時間後のインスリン残存率の比較を示した。その結果、コントロール、YL、YN 間では残存率に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。また、これらはいずれも A1 に対して、有意差 ($p < 0.05$) が認められた。一方、A1、A2 間ではインスリン残存率に、有意差が認められず約 90 – 100% を維持していた。

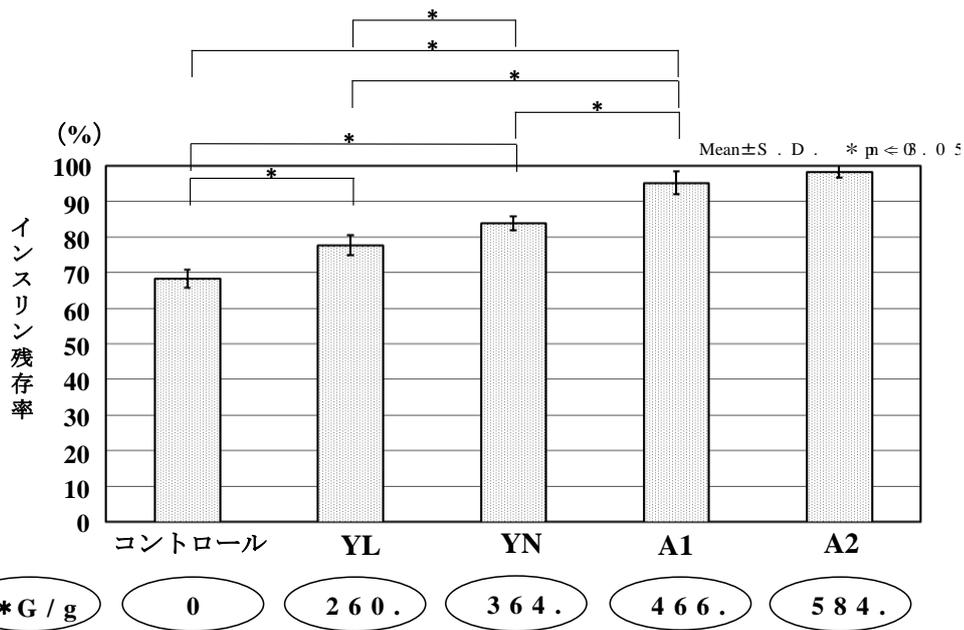


図 18. コントロールと検体 YL、YN、A1、A2 におけるインスリン残存率の比較 (7 日目の 24 時間後)

* G/g : 亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数

4. 亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) とインスリン残存率の相関関係

図 19 に G/g とインスリン残存率の相関を示した。G/g はコントロール, YL, YN, A1 の値を用い、インスリン残存率はそれらの 7 日目の 24 時間後のデータを用い比較検討した。その結果、相関係数 $r=0.961$ と有意な相関 ($p<0.05$) が認められた。

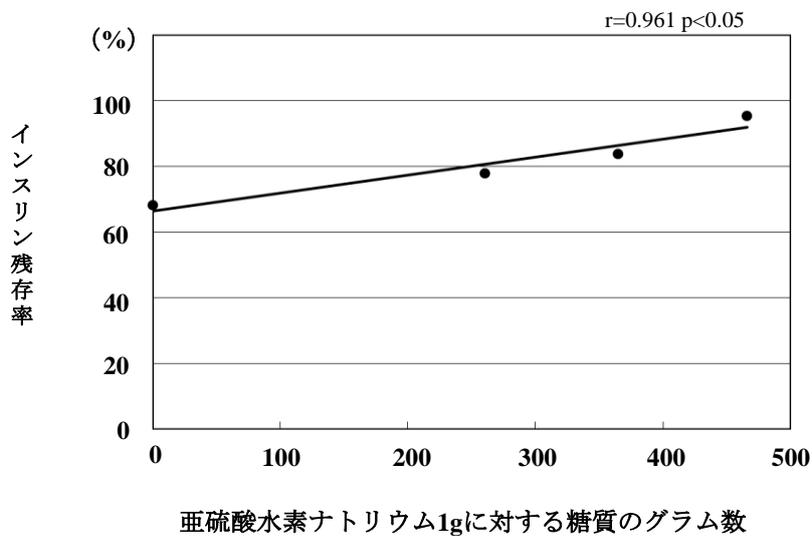


図 19. G/g とインスリン残存率の相関

第4節 考 察

ユニカリック[®]L・Nに含まれる亜硫酸水素ナトリウムと糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 YL と YN では、経日的なインスリン残存率の低下を認め、前者は後者に比べより低い残存率であった (図 14、15)。また、既報¹⁰²⁾より、インスリン残存量の測定実験に用いた試験管へのインスリン吸着の影響はない。したがって、この残存率の低下は、浅原らの報告¹⁰¹⁾のようにインスリン自体の分解と思われる。一方、アミノトリパ[®]1号・2号に含まれる亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量をそれと同じ割合に配合した検体 A1 と A2 では、7日間残存率の低下は認められなかった (図 16、17)。

次に、ユニカリック[®]Nに含まれるグルコースをフルクトース、およびキシリトールに置き換えた検体 YN-Fru と YN-Xyl、そしてアミノトリパ[®]1号・2号に含まれるグルコース、フルクトース、キシリトールの配合比 (4:2:1) に換算して調製した検体 YN-A では、インスリン残存率はいずれも YN とほぼ同様な経日的推移を示し、7日目には大きく残存率が低下した (7日目の24時間後のインスリン残存率は、YNが約84%、YN-Aが約84%、YN-Fruが約89%、YN-Xylが約86%である) (図 15)。一方、アミノトリパ[®]1号に含まれるグルコース・フルクトース・キシリトールの総量をグルコース量、フルクトース量、キシリトール量に置き換えた検体 A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl では、いずれも A1 と同様に7日間残存率の低下を認めなかった (図 16)。なお、YL と A2 に含まれる糖質の種類、およびその配合比を変えた YL 系と A2 系については、実験を行わなかった。何故ならば、YN 系における YN-A、YN-Fru、YN-Xyl および A1 系における A1-Glu、A1-Fru、A1-Xyl は、それぞれ糖質の種類およびその配合比を変えたものがインスリン残存率に影響を及ぼすかどうかを検討したものであるからである。すなわち、YN 系および A1 系においてインスリン残存率に差がない場合には、YL 系および A2 系についても同様のことが推察されるからである。

これらのことより、高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率には、糖質の種類、およびその配合比は関与せず、亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量が影響を及ぼすことが検証された。

浅原ら¹⁰¹⁾は、インスリンは亜硫酸イオンの存在により分解が促進されるが、グルコースを添加することにより濃度依存的に分解が抑制されるとしている。すなわち、このことは亜硫酸イオン量に対しグルコース量が多ければ、インスリンの分解が抑制されることを意味する。したがって、このことを検証すべく G/g を用いて本実験結果の解析を行った。先ず、各検体の G/g はコントロールが 0、YL が 260.4、YN 系が 364.6、

A1系が466.0、A2が584.0であった。これらの中で、コントロール、YL、YN、A1の7日目の24時間後のインスリン残存率を比較すると、それらの間には有意差が認められた(図18)。また、それらのインスリン残存率とG/gの間には有意な相関関係が認められた(図19)。これらのことより、G/gの上昇とともにインスリンの分解が抑制されたことが窺える。さらに、A1とA2におけるインスリン残存率は90%超であり有意差が認められず、G/gが少なくとも466.0以上であるとインスリンは7日間安定であった。なお、コントロールの実験からインスリンは亜硫酸水素ナトリウム中においても丸一日(24h)では、その残存率は90%超である。したがって、A1系・A2においては3日、5日、7日にそれぞれ上室液を加えても、インスリンの残存率に変化が起こらないのは当然である。ゆえに、A1系4種類とA2においてG/gは下室内の亜硫酸水素ナトリウム量で算出した。

一方、アルデヒド基をもつグルコースを含む多くの輸液剤では、亜硫酸水素ナトリウムの存在下でbisulfite-glucose付加物を形成する。それゆえ、グルコースが亜硫酸水素ナトリウム存在下でのインスリンの安定化に関与していると考えられている¹⁰¹⁾。また、前述の結果より、糖質の種類の違いは、インスリン残存率に影響を及ぼさないことから、フルクトースとキシリトールもグルコースと同様に、亜硫酸水素ナトリウムと付加物を形成し、インスリンの安定化に間接的に関与していることが推測される。

以上のことより、溶液中のG/gが364.6以下の場合、インスリン残存率は低下し、さらにG/gが小さいとその低下に及ぼす影響も大きくなる。一方、少なくとも、G/gが466.0以上の場合にはインスリン残存率は低下を示さない。この事実により、今後、HPN用高カロリー輸液にインスリンを添加して投薬せざるを得ない場合に、より安定性の高い製剤を選択する上で、ひとつの指標になることが明らかになった。

第4章 がん終末期患者の倦怠感に対するステロイドの有用性

第1節 緒言

がんの進行に伴って出現する症状と頻度は、がんの種類・部位により異なっているが、共通して出現する頻度が高いのが、痛み、倦怠感、食欲不振、不安、せん妄などである。その他、特定の症状の発現頻度が高いがんは、息苦しさ（乳がん、肺がん）、腸閉塞や腹水による腹部膨満感（消化器がん、婦人科がん）、皮膚悪性潰瘍（皮膚がん、乳がん）などがある。

NCCN ガイドライン¹⁰⁴⁾によると、全身倦怠感とは「労作に比例しない、日常生活の妨げとなるほどの、つらく持続する主観的な感覚で、がんやがん治療に関連した身体的、精神的、認知的な倦怠感または消耗感」と定義されている。倦怠感とは、がん患者で高率に出現する症状であり、がん患者の78 - 96%に認められる¹⁰⁵⁾。また、その頻度は終末期になるほど高くなり¹⁰⁶⁾、患者のQOLを著しく損ねるものである。

全身倦怠感とは、さまざまながん関連徴候・症状の1つであり、痛み、食欲不振、悪心・嘔吐、呼吸困難、不眠、不安、抑うつなどの症状が倦怠感の発現や増悪に関与していることが多い。全身倦怠感に寄与する原因として、化学療法や放射線療法による直接的ながん治療によるものや、がんに関連する問題を解決するために使われる薬剤投与に伴う副作用、代謝・内分泌異常、栄養障害、貧血などの身体的要因のほかに、抑うつ、不安、不眠などの精神的要因によるものなど、いろいろな要因が相互に影響しながら発現していると考えられている。

全身倦怠感の治療においては、日常生活にどの程度影響を及ぼしているかを評価し、治療可能な倦怠感の原因があれば、最初に原因治療を開始する。疼痛、貧血、抑うつ、不眠、感染症、高カルシウム血症などの治療を行い、原因薬剤があれば減量・中止する。薬物療法としては、ステロイドががん悪液質症候群を伴う身体症状の緩和に対して広く使用され、末期がん患者の全身倦怠感や食欲不振などに対する有用性が報告されている^{106,107)}。一方、生命予後が厳しくなるにつれて、その効果は減弱すると考えられている^{106,108)}。しかし、末期状態におけるステロイドの治療抵抗性の判断基準についての報告はなく、エビデンスに基づいた客観的な判断はなされていない。そこで、患者状態からみた倦怠感に対するステロイドの効果を検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象と方法（状態スコア）

2009年4月から2010年2月までに当院の外科に末期がんの症状緩和として入院した患者54例を対象とした。そのなかで倦怠感の症状緩和のために投与されたステロイドの投与量と効果、およびPS、食事摂取量、電解質異常、腎機能異常、肝機能異常、浮腫、胸・腹水の有無から算出した状態スコアを調査した。

状態スコアを表22に示す。状態スコアの算出ポイントは、入院日数（予後）との相関関係を検討する場合は入院翌日とし、ステロイドの効果を検討する場合はステロイド投与開始時とした。状態スコア値は、各項目の合計で算出し、最も悪い状態を11点とした。

2. 倦怠感およびステロイドの評価

倦怠感の評価は、患者自身の訴えを判断基準として、ステロイドの投与前日と投与後3日以内に倦怠感の症状に改善が認められた場合を有効、改善が認められなかった場合を無効とした。患者の訴えは、「身体がだるいと感じますか？」の質問に対し、「いいえ」「すこし」「まあまあ」「かなり」「とても」の5段階から回答を得て評価した。

倦怠感に対するステロイドによる効果の検討には、腫瘍熱、呼吸困難、頭蓋内圧亢進、神経圧迫による疼痛を認めている症状は除外した。なお、ステロイドの使用目的は医師の診療録、看護記録および薬剤管理指導を通して判断した。

3. 状態スコアの有用性評価

状態スコアの有用性を評価するため、Palliative Prognostic Index (PPI) (“苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン”、日本緩和医療学会ホームページより)を用いて、PPI値と入院日数（予後）との相関関係、ステロイドの効果によるPPI値について検討した。

4. 統計解析

有意差検定は、ステロイドの効果と状態スコアの比較、状態スコアと入院日数（予後）の相関関係に、それぞれ Welch's t-test、Pearson's correlation coefficient test を用いて、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

表 22. 状態スコア

Performance status	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる		0
	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる（たとえば、軽い家事、業務など）		1
	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。		2
	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。		3
	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。		4
経口摂取	十分とれる	半量	0
	十分ではないが日常生活に支障はない	3分の1	1
	著明に減少	数口以下	2
	まったくとれない	0	3
電解質異常	なし		0
	あり		1
腎機能異常	なし		0
	あり		1
肝機能異常	なし		0
	あり		1
浮腫、胸・腹水	なし		0
	あり		1

第3節 結果

1. 倦怠感の発現とステロイド使用時期

患者背景を表 23 に示す。54 例中 48 例は死亡退院となり、平均入院日数は 24.1 (5-70) 日であった。

表 23. 患者背景

	全患者, n=54	効果検討患者, n=19*
年齢 (歳)	68.8 (38-87)	72.4 (50-86)
性別 (男/女)	24/30	6/13
原疾患		
胃がん	11	5
大腸がん	22	7
肝がん	4	2
膵がん	7	3
乳がん	10	2
現症		
肝転移	22	11
肺転移	10	2
リンパ節転移	2	2
骨転移	4	1
局所再発	5	0
腹膜播種	13	9
がん性腹膜炎	11	10
その他	7	1
愁訴		
倦怠感	45	19
痛み	15	9
食事摂取不良	28	18
悪心・嘔吐	8	5
腹水	10	8
胸水	4	2
めまい	2	0
PS低下	9	3
熱	2	3
下痢	2	1
呼吸困難	3	0
その他	5	1

*：倦怠感に対してステロイドが投与された患者を示す。ただし、ステロイド使用患者（27 例）のうち腫瘍熱、呼吸困難、頭蓋内圧亢進、疼痛を認めている症例は除外した。

倦怠感の出現時期は、54 例中、入院時に倦怠感を認めていたのは 41 例、入院後に倦怠感を認めたのは 4 例、倦怠感を認めなかったのは 9 例であった。

倦怠感を認めた 45 例中、ステロイドが投与されたのは 27 例であった。その使用時期は、入院前のある一定期間の投与が 5 例、入院前から嘔気や全身状態改善のために投与され、入院後も継続されていたのは 4 例、入院後、初めて投与されたのは 18 例で

あった。

ステロイド使用患者 27 例中の使用理由（重複あり）は、全身状態の改善（倦怠感）が 27 例、食欲の改善が 1 例、腫瘍熱が 7 例、胸・腹水が 9 例、頭蓋内圧亢進が 1 例であった。

2. 状態スコアとステロイドの効果

状態スコアと入院日数（予後）の相関関係を図 20 に示す。死亡退院となった患者 48 例を対象とした場合、2 変量の間には相関が認められた ($r=0.4107$, $p=0.0261$)。

状態スコアとステロイドの効果・投与量を表 24、ステロイドの効果による状態スコア値を図 21 に示す。ステロイド投与量は平均 3.1 mg であり 12/19 例は無効であった。患者の平均状態スコアは、ステロイドが有効であった場合 4.6、無効であった場合 8.1 であり両者に有意差が認められた ($p=0.0052$)。なお、ステロイドの投与期間は 10.1 (3–22) 日であった。

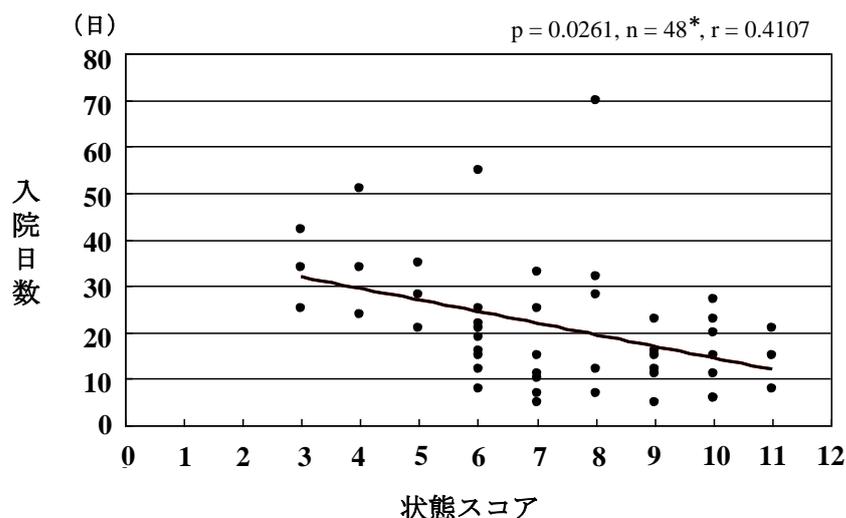


図 20. 状態スコアと入院日数（予後）の相関関係

*：死亡退院となった症例数を示す。

3. Palliative Prognostic Index とステロイドの効果

PPI と入院日数（予後）との間にはやや相関が認められた ($r=0.3001$, $p=0.0423$)。ステロイドの効果による PPI 値は、ステロイドが有効であった場合が平均 2.7、無効であった場合が平均 5.7 であり、両者に有意差は認められなかった ($p=0.9728$)。

表 24. 状態スコアとステロイドの効果・投与量

スコア	投与量 (mg) * <効果>
0	
1	
2	1 (○)
3	
4	1 (○) 、 8 (△)
5	4 (○)
6	2 (○) 、 4 (○) 、 4 (×) 、 8 (×)
7	2 (×) 、 4 (×)
8	2 (×) 、 2 (×) 、 4 (×) 、 4 (△)
9	2 (×)
10	2 (×) 、 4 (×) 、 4 (×)
11	4 (×)

○ 効果あり △ 効果不明 × 効果なし

* : ステロイド投与量はベタメタゾン量で示す。

効果不明 : ステロイド使用の同時期に他の薬剤が使用されたため効果判定できない症例を示す。

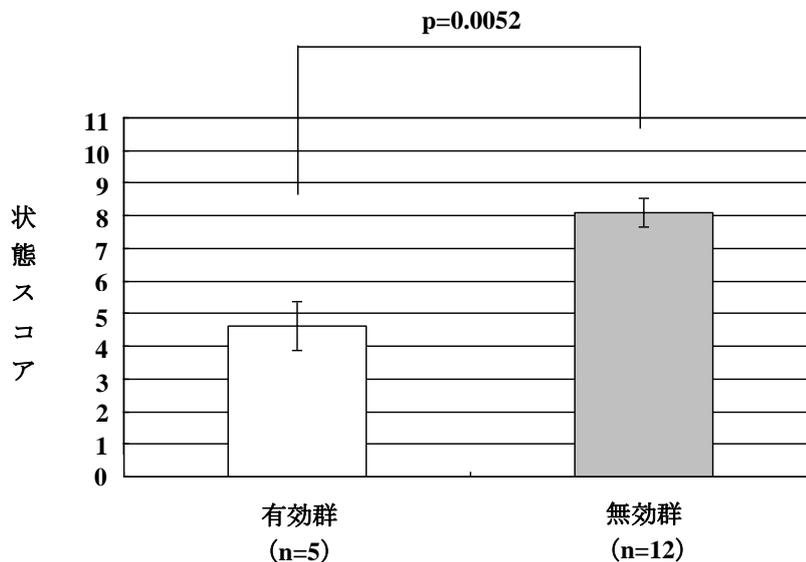


図 21. ステロイドの効果による状態スコア値

有効群 : ステロイドが投与され倦怠感の症状改善に有効であった症例

無効群 : ステロイドが投与され倦怠感の症状改善に無効であった症例

- ・ステロイドが投与され有効であった場合は、無効であった場合に比べ、有意に状態スコアが低かった (p=0.0052、それぞれの状態スコアは4.6と8.1)。
- ・状態スコアはステロイド投与時の値を示す。

第4節 考 察

がん終末期に認められる全身倦怠感の緩和ケアにおいては、原因治療が可能であれば、それを行うことが症状マネジメントの原則である。それが不可能な場合にはステロイドが用いられ、その有効性は多数報告されている^{106,107,109}。

ステロイド投与の開始時期は、予後予測が3ヵ月未満の場合であるとされている¹¹⁰。本検討において、入院患者の多く(41/54例)は入院時すでに倦怠感を認めていたが、入院前にステロイドが投与されていたのは9例にすぎず、その投与目的のほとんどが熱や嘔気に対するものであった。一方入院後、ステロイドが倦怠感の改善目的に投与されたのは18例であった。このことは、入院前までに症状改善目的にステロイドはほとんど投与されていなかったことを示す。ステロイド投与開始をためらいすぎると、全身衰弱がより顕著となり、ステロイドによっても十分な改善が得られず、終末期に「よい時間」をもつことができなくなることがあるとされている¹⁰⁷。従って、早期からのステロイド使用により症状改善、QOLの向上を図ることができた可能性が考えられる。

ステロイドの投与を考慮する状況において、生命予後の予測を行うことはその安全性と有効性の面から重要であるとされている¹⁰⁶。その予測法には **Palliative Performance Scale**、**PPI**、**Palliative Prognostic Score** の方法があるが、簡便性などに問題がある。また、**PPI** を用いてステロイドの効果を評価した場合、ステロイドが有効であった場合と無効であった場合の **PPI** 値に有意差は認められなかった ($p=0.9728$) ことから、**PPI** 値によりステロイドの効果を推測することはできないことが考えられる。**PPI** は、得点が6より大きい場合、3週間以内に死亡する確立を示したものである。一方、今回用いた状態スコアと予後の間には相関関係が認められ、現在の患者状態を数値として簡潔に表している点で評価できると考える。従って、本章では、患者状態(状態スコア)からみた倦怠感に対する薬物療法の有用性を検討した。

末期がん患者に投与されたステロイドの投与量と効果についてみると、池永らの報告¹⁰⁶では、死亡4週間前では投与量 4.3 ± 3.2 mg であり全身倦怠感改善に対するステロイドの有効率は75%、死亡2週間前では投与量 4.5 ± 4.2 mg であり有効率53%、死亡1週間前では投与量 8.7 ± 7.3 mg であり有効率32%であった。このことから、予後がある程度残されている時期にはステロイドはきわめて有効であるが、看取りの近づいた時ではたとえステロイドを増量しても有効性が低いことがうかがえる。本検討においても、状態スコアが6未満の場合は有効であったが、状態スコアが6以上の場合は、ほ

とんどがステロイドの効果が認められなかった。状態スコアが6の場合は、ほとんど動けず数口しか経口摂取できていない状態が多い。

死亡時期が迫り、悪液質が相当に進行した状態では、ステロイド継続はかえってせん妄や耐え難い倦怠感を増強させるという報告¹¹¹⁾がある。本検討においては、ステロイドの継続においてせん妄が増強されることはなかったが、その継続が倦怠感の増強に影響を及ぼしたかどうかは不明であり、今後の検討が必要である。

全身状態の改善目的に用いるステロイドの投与量は、一般的にベタメタゾン量で、0.5–4 mg/day という報告¹¹⁰⁾や4–8 mg/day という報告¹¹²⁾がある。本検討では、ステロイドの投与量が平均3.1 mg であり倦怠感の改善目的としては少ないと思われる。高用量のステロイドの投与がなされていれば改善が認められた可能性はある。しかし、池永らの検討結果¹⁰⁶⁾からもその改善率はかなり低いことが考えられる。

ステロイドの投与方法については、ベタメタゾン4–6 mg/日を投与し漸減していく漸減法と0.5 mg/日から開始し増量する漸増法がある¹¹⁰⁾。しかし、患者の状態が悪い場合にステロイドを用いる場合の投与方法としては、患者の苦痛を早く取り除き、ステロイドの効果を早期に判断するためにも漸減法が望ましいと考える。なぜなら、今回の結果から、末期がん患者の状態スコアが6以上である状態が悪い場合には、倦怠感に対するステロイドの効果は極めて低いことが示唆されたからである。

疼痛に関してはWHO方式の疼痛治療法という世界的なスタンダードが確立されているが、全身倦怠感の緩和ケアはまだ確立していない。本検討より、患者の全身状態を考慮したうえで適切なステロイドの投与時期、投与方法、および投与量を選択する際の適正な指標を確立できた。

総 括

本研究では、がん薬物療法時に、病院薬剤師による薬学的介入のための指標を構築することを目的に、がん化学療法と緩和ケアにおける薬物療法の安全性と継続性を検討し、以下に示す知見を得た。

第1章では、胃がん化学療法時の安全性と継続性について後ろ向き調査を行った。胃がん術後の補助療法としてのS-1療法においては、副作用によりS-1の減量または中止に影響を及ぼす有意な因子として、1) Alb<3.5 g/dL、2) CrCl<80 mL/minが見出された。S-1の減量または中止理由は、倦怠感、嘔気、下痢などの非血液毒性によるものが40.7%、白血球減少などの血液毒性によるものが8.5%であった。また、手術前からS-1服薬開始時までのBMI減少量をみると、中止・減量群(29例、 2.78 ± 1.89)は、継続群(30例、 1.68 ± 0.83)に比べて有意な減少を認めた。胃がん術後症例は、手術の結果生じる胃の貯留機能、調節的排出機能、消化吸收機能などの低下により、栄養障害の状態にあるために、消化器系副作用の発現頻度の高い抗がん剤により早期から副作用を認めたと考えられる。本検討により、胃がん術後の補助療法としてのS-1療法において、副作用によりS-1の減量または中止となるような患者は、術後の経口摂取量低下などにより体重減少を認めていることを明らかにした。また、Alb<3.5 g/dL、CrCl<80 mL/minの場合は、副作用の発現に注意し患者指導を行う必要性が示された。

進行・再発胃がん化学療法であるS-1+cisplatin療法(first-line)においては、副作用により治療が中止となるリスク因子として、1) Alb 3.5 g/dL未満、2) CrCl 78 mL/min未満、3) PS 1以上が見出された。また、Alb 3.5 g/dL未満かつCrCl 78mL/min未満の場合はgrade 3以上の非血液毒性(倦怠感、食欲不振など)が有意に認められた。これらのリスク因子を有する患者に対して、S-1又はcisplatinを1段階減すべきであることを明らかにした。

進行・再発胃がんにおけるsecond-lineおよびthird-line時のpaclitaxelとirinotecanは、重篤な副作用がほとんどなく治療を継続することが可能である。しかし、paclitaxelにおいてはthird-lineにおける下痢の発現、irinotecanにおいては、second-lineおよびthird-lineともに倦怠感の発現には特に注意する必要があることを明らかにした。これらのことを念頭に入れたがん化学療法サポートを行っていくことが肝要である。

第2章では、進行・再発腎細胞がんに対するsunitinibおよびsorafenib療法の安全性と治療継続性について検討した。マルチチロシンキナーゼ阻害剤(sunitinib; 12例、sorafenib; 15例)を標準投与量にて投薬した場合、血小板減少、皮疹、HFSなどの副作用が投与開

始初期から認められるため、それらの副作用モニタリングには注意を要する。Sunitinib 療法においては、poor risk 患者への投薬に特に注意する必要がある。また、BSA が 1.6 m^2 未満の場合は血小板減少のリスク因子となる可能性があり、日本人には、標準投与量にて治療継続することは難しいと考えられる。Sorafenib 療法においては、高齢者においても RDI を維持し治療を継続することが可能であるが、HFS の発生頻度も高く、患者の QOL を向上させるためにも、適切な HFS 対策が重要であることが示された。

第 3 章では、在宅用高カロリー輸液の処方設計として、輸液に添加されたインスリンの残存率と患者の血糖コントロール、およびインスリンの力価低下の原因を追究した。その結果、輸液バッグ内液において、点滴開始直後は約 91–98% のインスリン残存率を示したが、2 日目から徐々に低下が認められ、7 日目には約 73–81% になった。そして、経日的インスリン残存率の低下に伴い患者の血糖値も上昇していることを明らかにした。

高カロリー輸液に添加されたインスリンの残存率には、糖質の種類、およびその配合比は関与せず、亜硫酸水素ナトリウム量と糖質量が影響を及ぼすことが検証された。また、溶液中の亜硫酸水素ナトリウム 1g に対する糖質のグラム数 (G/g) が 364.6 以下の場合には、インスリンの残存率は低下を示し、G/g が小さいとその低下に及ぼす影響は大きい、466.0 以上の場合には低下を示さないことが示唆された。この事実により、今後、在宅用高カロリー輸液にインスリンを添加して投薬せざるを得ない場合に、より安定性の高い製剤を選択する上で、ひとつの指標になることが明らかになった。

第 4 章では、がん終末期患者の倦怠感に対するステロイドの効果患者状態から検討した。患者状態を表す指標として、PS、食事摂取量、電解質異常、腎機能異常、肝機能異常、浮腫、胸・腹水から算出した状態スコア（最も悪い状態：11 点）を構築した。対象患者 54 例において、状態スコアが 6 未満の場合は有効であったが、状態スコアが 6 以上の場合、ほとんどがステロイドの効果認められなかった。ステロイドが投薬され無効であった場合の患者の平均状態スコア (8.1) は、有効であった場合 (4.6) より有意に悪い状態であった。疼痛に関しては WHO 方式の疼痛治療法という世界的なスタンダードが確立されているが、全身倦怠感の緩和ケアはまだ確立していない。本検討より、患者の全身状態を考慮したうえで適切なステロイドの投与時期、投与方法、および投与量を選択する際の適正な指標が確立できた。

以上、本研究において得られた知見は、臨床に携わる薬剤師が、がん薬物療法時に薬学的介入を実践する際の極めて有用な指標となり、副作用の予防および治療効率の向上に貢献できると考える。

ここに報告した第 1 章から第 4 章までの研究は、がん薬物療法時に、病院薬剤師によ

る薬学的介入のための指標を構築することを目的に、筆者が過去 10 年間に経験した薬剤管理指導業務などの日常業務の中で、疑問を抱き、データ解析や実験を行い得た結果を基に、4 つの研究テーマに沿ってまとめたものである。病院薬剤師にとって大切なことは、薬剤師が常に患者の近くにおいて、疑問をもち、問題が何かを常に考える。そして、情報収集、データ解析、実験など問題を解決するための努力をし、その結果を臨床＝患者に還元する。すなわち、患者に最適な薬物療法を提供することである。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました元岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 土屋照雄先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深く感謝します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究教授 足立哲夫先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物治療学研究教授 保住功先生ならびに岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授 稲垣直樹先生に深謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました岐阜県薬剤師会会長(元 大垣市民病院薬剤部長) 山崎太先生、大垣市民病院薬剤部長 森博美先生、同薬剤部 吉村知哲先生、ならびにセコムメディファーマ株式会社(元 大垣市民病院薬剤部) 一川悦子先生に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 木村美智男, 吉村知哲, 安田忠司, 森前博文, 亀井桂太郎. 副作用セルフチェックシートを用いた大腸がん化学療法 (FOLFOX4) の副作用対策. 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 532-535 (2007).
- 2) 宇佐美英績, 一川悦子, 山崎太. 血液内科における薬剤管理指導 (第4報) —Ara-C大量化学療法施行患者への副作用説明書の作成とその評価—. 医療薬学, **31**, 567-574 (2005).
- 3) 中田栄子, 折井孝男, 榊原賢一郎, 安水洗彦. がん化学療法に関する薬剤師の役割—質の高い情報提供の試み—. 医療薬学, **31**, 883-891 (2005).
- 4) 高柳和伸, 高橋一栄ほか. 全診療科を対象とした「がん化学療法説明書」の作成とその運用. 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 49-52 (2006).
- 5) 黒田純子, 前田徹, 首代みどり, 小池香代, 長谷川信策. 化学療法施行患者への質の高い情報提供のために—医療スタッフ共通の治療説明文書の利用—. 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 935-938 (2006).
- 6) 讀木康夫, 奥野藍, 上野智子, 梨あゆみ, 西田真佐夫, 和田洋忠, 中多泉, 山崎直美, 上田なつみ, 陰下敏昭, 竹内聡, 由宇芳才, 中村慶. がん化学療法の全レジメン対応型患者向けパンフレットを使用した薬剤指導の試みと評価, 医療薬学, **32**, 657-666 (2006).
- 7) 眞田真樹, 井門敬子, 石田志朗, 岡野善郎, 荒木博陽. 悪性リンパ腫患者の化学療法に対する薬剤情報提供書および副作用管理シートの活用, 医療薬学, **30**, 143-148 (2004).
- 8) 板倉由縁, 横田学. 他施設で使用できるがん化学療法における薬剤管理指導支援ツールの作成と評価、愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会第4分会の取り組み. 医療薬学, **30**, 713-722 (2004).
- 9) 赤羽理也, 小西廣己, 千葉幹夫, 蓑内徳蔵, 山路昭. がん化学療法における薬剤管理指導業務の重要性—泌尿器科領域のがん治療において—, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1429-1433 (2004).
- 10) 池末裕明. がん化学療法ワークシートの開発と評価に関する研究, 医療薬学, **32**, 1-12 (2006).
- 11) 近藤元三. がん化学療法における適正使用支援の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 207-210 (2006).
- 12) 大石了三, 池末裕明. “がん化学療法ワークシート”, じほう, 東京, 2003, p.1-206.
- 13) 木村美智男, 宇佐美英績, 安田忠司, 亀井桂太郎, 磯谷正敏. がん化学療法における副作用の解析—5-HT3拮抗剤併用による便秘の発生について—. 医療薬学, **33**, 863-868 (2007).
- 14) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*, **357**, 1810-1820 (2007).

- 15) 平島詳典, 山田康秀, 笹子三津留. S-1 の胃がんにおける術後補助化学療法とコンプライアンスの改善. *医学のあゆみ*, **222**, 1203-1208 (2007).
- 16) Kimura Y, Kikkawa N, Iijima S, Kato T, Naoi Y, Hayashi T, Tanigawa T, Yamamoto H, Kurokawa E. A new regimen for S-1 therapy aiming at adverse reaction mitigation and prolonged medication by introducing a 1-week drug-free interval after each 2-week dosing session: efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer*, **6** (suppl 1), 34-39 (2003).
- 17) Kimura Y, Kikkawa N, Iijima S, Kato T, Naoi Y, Hayashi T, Tanigawa T, Yamamoto H, Kurokawa E. A new regimen for TS-1 therapy designed to minimize adverse reaction by introducing a one-week interval after two-week dosing session. *Jpn J Cancer Chemother*, **29**, 1403-1409 (2002).
- 18) Doi S, Yanagisawa T, Makari Y, Tanaka N, Naoi M, Maruyama H. A case of hepatic metastasis of gastric cancer responding to TS-1, administered for two consecutive weeks and one week rest. *Jpn J Cancer Chemother*, **28**, 1133-1136 (2001).
- 19) Hara A, Tokuhara T, Takahashi Y, Izumi N, Iwamoto S, Satake K. Examination of the feasibility of TS-1 for postoperative advanced stomach cancer patients. *Jpn J Cancer Chemother*, **31**, 601-604 (2004).
- 20) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, Yokoyama T, Hirashima Y, Yasuda Y, Nagai H, Shirasaka T. Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, **9**, 143-148 (2004).
- 21) 片山原子. 胃癌術後補助化学療法における有害事象軽減の工夫. *癌の臨床*, **50**, 481-487 (2004).
- 22) 松本英男, 平井敏弘, 河邊由貴子, 磯部 涼, 平林葉子, 池田正治, 山村真弘, 久保添忠彦, 伊木勝道, 浦上 淳, 山下和城, 角田 司. 胃癌患者に対する低容量TS-1投与時の5-FU血中濃度の検討. *癌の臨床*, **50**, 489-494 (2004).
- 23) Matsumoto H, Hirai T, Hirabayashi Y, Murakami H, Higashida M, Kawabe Y, Fuchimoto M, Fujikura H, Hato S, Urakami A, Yamashita K, Tsunoda T. Pharmacokinetics of 5-FU after S-1 oral administration for adjuvant chemotherapy in gastric cancer patients. *Jpn J Cancer Chemother*, **34**, 869-873 (2007).
- 24) 前川隆文, 三上公治, 河原一雅, 永川祐二, 篠原徹雄, 星野誠一郎, 佐藤啓介, 二見喜太郎, 山下裕一. 胃癌に対する S-1 を用いた術後補助化学療法のコンプライアンス—福岡大学筑紫病院および福岡大学病院における胃癌患者の服薬状況の検討—. *福岡大医紀*, **35**, 127-130 (2008).
- 25) 岩井美奈, 木村美智男, 吉村知哲, 安田忠司. ティーエスワン服用患者に対する副作用モニタリングの必要性～服用中止・変更事由からの検討～. *日病薬誌*, **44**, 1386-1388 (2008).
- 26) 木村美智男, 宇佐美英績, 岡田和智, 中尾俊也, 吉村知哲, 安田忠司. 切除不能・再発胃がんに対する S-1+Cisplatin 療法の body mass index と血清アルブミン値を用いた栄養指標による安全性評価. *日病薬誌*, **45**, 785-788 (2009).
- 27) van Groeningen CJ, Pinedo HM, Heddes J, Kok RM, de Jong AP, Wattel E, Peters GJ,

- Lankelma J. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil assessed with a sensitive mass spectrometric method in patient on a dose escalation schedule. *Cancer Res*, **48**, 6956-6961 (1988).
- 28) Findlay MPN, Raynaud F, Cunningham D, Iveson A, Collins DJ, Leach MO. Measurement of plasma 5-fluorouracil by high-performance liquid Chromatography with comparison of results to tissue drug levels observed using in vivo ¹⁹F magnetic resonance spectroscopy in patients on a protracted venous infusion with or without interferon- α . *Clinical Cancer ResAnn Oncol*, **7**, 47-53 (1996).
 - 29) Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology*, **57**, 202-210 (1999).
 - 30) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1M tegafur - 0.4M gimestat - 1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer*, **34**, 1715-1720 (1998).
 - 31) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology*, **58**, 191-197 (2000).
 - 32) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, Todo S, Terashima M, Gotoh M, Sakamoto J, Nishiyama M. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res*, **12**, 3402-3407 (2006).
 - 33) Gotoh M, Kawabe S, Takiuchi H. S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **33**, 91-94 (2006).
 - 34) Kumagai K, Saikawa Y, Nakamura R, Takahashi T, Kubota T, Kumai K, Kitagawa Y, Kitajima M. Clinical experience of second-line chemotherapy with S-1/CPT-11 for highly advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **35**, 245-250 (2008).
 - 35) Shitara K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, Yokota T, Takahari D, Ura T, Yuki S, Komatsu Y, Matsuo K, Muro K. Randomized phase II study comparing dose escalated weekly paclitaxel vs. standard dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **41**, 287-290 (2010).
 - 36) Shimoyama R, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N, Tomita H, Sakamoto T, Tsushima T. Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin. *Gastric Cancer*, **12**, 206-211 (2006).
 - 37) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nakagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet*, **9**, 215-221 (2008).
 - 38) Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama N, Mihara S, Nakatani K, Nishimura K, Shimoda T, Azuma M, Katada C, Hanaoka N, Naruke A, Ryu T, Ishido K, Saigenji K. Clinica development of S-1 (TS-1[®]) for advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **33**, 57-63 (2006).

- 39) Itagaki F, Kato H, Motonaga S, Ichida Y, Matsui R, Endo K, Kambayashi Y, Homma M, Kohda Y. Serum albumin levels in outpatients receiving anti-cancer chemotherapy. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **33**, 1032-1036 (2007).
- 40) Kloft C, Wallin J, Henningsson A, Chatelut E, Karlsson MO. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification: comparison across anticancer drugs. *Clin Cancer Res*, **12**, 5481-5490 (2006).
- 41) Takiuchi H, Kawabe S, Goto M, Ota S, Kii T, Tanaka T, Nishitani H, Kuwakado S, Katsu K. Principles of managing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Jpn J Cancer Chemother*, **33**, 19-23 (2006).
- 42) Kodama Y, Higuchi N, Egashira K, Hamamoto T, To H, Kitahara T, Sasaki H. Evaluation of antiemetic therapy for the prevention of delayed nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, **45**, 781-783 (2009).
- 43) Aiko S, Yoshizumi Y, Tsuwano S, Shimanouchi M, Sugiura Y, Maehara T. The effects of immediate enteral feeding with a formula containing high levels of omega-3 fatty acids in patients after surgery for esophageal cancer. *J Parenter Enteral Nutr*, **29**, 141-147 (2004).
- 44) Minami Y, Miyata H, Doki Y, Yano M, Yamasaki M, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, Monden M. ω -3 fatty acid-containing diet (racol[®]) reduces toxicity of chemoradiation therapy for patients with esophageal cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **35**, 437-440 (2008).
- 45) Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *J Parenter Enteral Nutr*, **30**, 222-230 (2006).
- 46) Watanabe F, Iwasaki Y, Ohashi M, Nunobe S, Iwagami S, Takahashi K, Yamaguchi T, Matsumoto H, Yasutome M. A case report—the marked response to S-1+CDDP chemotherapy for post-operative local recurrence of advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **34**, 1970-1972 (2007).
- 47) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A: Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*, **10**, 1063-1069 (2009).
- 48) Shimoyama R, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N, Todaka A, Tomita H, Sakamoto T and Tsushima T: Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin. *Gastric Cancer*, **12**, 206-211 (2009).
- 49) Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, Yoshino T and Onozawa Y: Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*, **9**, 14-18 (2006).
- 50) Egawa T, Kubota T, Nagashima A, Doi M, Kitano M, Hayashi S, Yoshii H, Saikawa Y and Kitajima M: Usefulness of weekly administration of paclitaxel for advanced or recurrent

- gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **31**, 877-881 (2004).
- 51) Koizumi W, Akiya T, Sato A, Yamaguchi K, Sakuyama T, Nakayama N, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T and Sekikawa T: Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo Cooperative Oncology Group, TCOG GC-0501 trial. *Jpn J Clin Oncol*, **39**, 713-719 (2009).
 - 52) Matsuda G, Kunisaki C, Makino H, Kimura J, Sato T, Oshima T, Nagano Y, Fuii S, Takagawa R, Kosaka T, Ono HA, Akiyama H, Ichikawa Y: Phase II study of weekly paclitaxel as a second-line treatment for S-1-refractory advanced gastric cancer. *Anticancer Res*, **29**, 2863-2867 (2009).
 - 53) Kodera Y, Ito S, Mchizuki Y, Fujitake S, Koshikawa K, Kanyama Y, Matsui T, Kojima H, Takase T, Ohashi N, Fujiwara M, Sakamoto J, Akimasa N, Chubu N; Chubu Clinical Cancer Group: A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res*, **27**, 2667-2671 (2007).
 - 54) Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Lee HG, Yoon SM, Choi IJ, Ryu KW, Kim YW and Bae JM: Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, **34**, 8-13 (2004).
 - 55) Kawamura H, Yokota R, Watarai H, Yokota K, Tanioka T, Tsunoda Y, Masuko H, Tanaka K, Yamagami H, Hata T, Okada K, Ishizu H and Kondo Y: Third-line CPT-11 chemotherapy for gastric cancer of non-curative gastrectomy or recurrence. *Jpn J Cancer Chemother*, **37**, 1051-1054 (2010).
 - 56) Kuculzeybek Y, Dirican A, Erten C, Somali I, Can A, Demir L, Bayoglu IV, Akyol M, Medeni M, Tarhan MO: Second-line irinotecan after cisplatin, fluoropyrimidin and docetaxel for chemotherapy of metastatic gastric cancer. *Asian pac j cancer prev*, **13**, 2771-2774 (2012).
 - 57) Oda H, Mizuno T, Yamashita Y, Nomura H, Saito K, Tamaru S, Kageyama S, Katayama N: Irinotecan as second-line chemotherapy for 5-FU-resistant gastric cancer with disseminated intravascular coagulation: a case report. *Jpn J Cancer Chemother*, **38**, 1517-1520 (2011).
 - 58) Goto A, Sukawa Y, Igarashi H, Onodera K, Aoki Y, Suzuki K, Yonezawa K, Yawata A, izu H, Wakasugi H, Matsunaga Y, Itoh M, Okuda H, Arimura Y, Shinomura Y: Irinotecan as the key chemotherapeutic agent in second-line treatment of metastatic gastric cancer after failure of first-line S-1 or S-1/CDDP therapy. *Jpn cancer Chemother*, **38**, 1461-1466 (2011).
 - 59) Farhat FS: A general review of the role of irinotecan (CPT11) in the treatment of gastric cancer. *Med Oncol*, **24**, 137-146 (2007).
 - 60) Fujitani K, Narahara H, Takiuchi H, Tsujinaka T, Satomi E, Gotoh M, Hirao M, Furukawa H and Taguchi T: Phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*, **69**, 414-420 (2005).
 - 61) Kumagai K, Saikawa Y, Nakamura R, Takahasi T, Kubota T, Kumai K, Kitagawa Y and

- Kitajima M: Clinical experience of second-line chemotherapy with S-1/CPT-11 for highly advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **35**, 245-250 (2008).
- 62) Komatsu Y, Yuki S, Fuse N, Kato T, Miyagishima T, Kudo M, Kunieda Y, Tateyama M, Wakahama O, Meguro T, Sakata Y and Asaka M: Phase 1/2 clinical study of irinotecan and oral S-1 (IRIS) in patients with advanced gastric cancer. *Adv Ther*, **27**, 483-492 (2010).
- 63) Shitara K, Matsuo K, Mizota A, Kondo C, Nomura M, Takahari D, Yokota T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H and muro K: Association of fluoropyrimidines, platinum agents, taxanes, and irinotecan in any line of chemotherapy with survival in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, **14**, 155-160 (2011).
- 64) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer –a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie(AIO). *Eur J Cancer*, **47**, 2306-2314 (2011).
- 65) Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*, **30**, 1513-1518 (2012).
- 66) Akasaka O, Iwase S, Miwa H, Ando T, Morita S, Koh R, Kasama M, Matsueda R and Anan H: Combination chemotherapy of S-1 and CPT-11 for advanced recurrent gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, **36**, 1833-1837 (2009).
- 67) Kimura M, Morihata K, Ito D, Iwai M, Okada K, Usami E, Nakao T, Yoshimura T and Yasuda T: Continuous administration and safety of S-1 in adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **37**, 829-834 (2010).
- 68) Ueda S, et al: Randomized phase III study of irinotecan (IRI) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. American Society of Clinical Oncology, 48th Annual Meeting 2012, Abstract #4002.
- 69) Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Muro K: Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Annals of Oncology*, **21**, 2403-2409 (2010).
- 70) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, **356**, 125-34 (2007).
- 71) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Available from : URL: http://www.Nccn.Org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

- 72) Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, **10**, 757-763 (2009).
- 73) Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*, **66**, 357-71 (2010).
- 74) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, **27**, 3312-8 (2009).
- 75) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, **37**, 755-62 (2007).
- 76) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **20**, 289-96 (2002).
- 77) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol*, **40**, 194-202 (2010).
- 78) Ffizer Inc.: Final report on the special drug use results survey for Sutent 12.5 mg.
- 79) van der Veldt AA, Boven E, Helgason HH, van Wouwe M, Berkhof J, de Gast G, Mallo H, Tillier CN, van den Eertwegh AJ, Haanen JB. Predictive factors for severe toxicity of sunitinib in unselected patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer*, **99**, 259-265 (2008).
- 80) Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, Wacker F, Kuczyk MA, Schrader AJ. Does obesity influence the prognosis of metastatic renal cell carcinoma in patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy? *Oncologist*, **16**, 1565-1571 (2011).
- 81) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*, **58**, 398-406 (2010).
- 82) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Uemura H, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, **40**, 1166-72 (2010).
- 83) La Vine DB, Coleman TA, Davis CH, Carbonell CE, Davis WB. Frequent dose interruptions

- are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, **33**, 217-20 (2010).
- 84) Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, Wilding G, Agarwal N, Thompson JA, Cella D, Bello A, Korytowsky B, Yuan J, Valota O, Martell B, Hariharan S, Figlin RA. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **30**, 1371-7 (2012).
- 85) Hirsh JI, Fratkin MJ, Wood JH, Thomas RB. Clinical significance of insulin adsorption by polyvinylchloride infusion systems. *Am J Hosp Pharm*, **34**, 583-588 (1977).
- 86) Whalen FJ, Lecain WK, Latiolais CJ. Availability of insulin from continuous low-dose insulin infusions. *Am J Hosp Pharm*, **36**, 330-337 (1979).
- 87) 菅谷量俊, 西澤健司, 清水 哲, 村田和也, 平野公晟. 高カロリー輸液バッグ・輸液セットにおけるインスリンの吸着および吸着抑制についての検討. *PHARM TECH JAPAN*, **9**, 825-830 (1993).
- 88) 吉田浩幸, 内藤重穂, 田中彦衛. ヒト型インスリンの輸液容器等への吸着挙動. *医薬ジャーナル*, **24**, 1031-1034 (1988).
- 89) 丹下マリ子, 柴部 敏, 近藤俊夫, 尾山秀樹. インスリンの輸液容器等への吸着. *医薬ジャーナル*, **31**, 392-397 (1995).
- 90) 齋藤栄治, 松田圭一郎, 居鶴一彦, 長岡純二, 守本和弘. 高カロリー輸液におけるインスリン吸着の添加薬剤による変動と血糖コントロールに及ぼす影響. *静脈・経腸栄養*, **14**, 264-267 (1999).
- 91) 峯本正夫, 浅原稔生, 前田宏子, 野田浩司. インシュリンのソフトバッグ輸液容器への吸着とその防止の試み. *病院薬学*, **11**, 431-438 (1985).
- 92) Weisenfeld S, Podolsky S, Goldsmith L, Ziff L. Adsorption of insulin to infusion bottles and tubing. *Diabetes*, **17**, 766-771 (1968).
- 93) Petty C, Cunningham NL. Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology*, **40**, 400-404 (1974).
- 94) Weber SS, Wood WA, Jackson EA. Availability of insulin from parenteral nutrition solutions. *Am J Hosp Pharm*, **34**, 353-357 (1977).
- 94) Livesey JH, Donald RA. Prevention of adsorption losses during radioimmunoassay of polypeptide hormones: effectiveness of albumins, gelatin, caseins, Tween 20 and plasma. *Clin Chim Acta*, **123**, 193-198 (1982).
- 96) 小川尚徳. インシュリン吸着率の変動をもたらす諸因子. *麻酔*, **29**, 581-585 (1980).
- 97) 岡本博夫, 菊地武夫, 谷沢久之. インシュリンの輸液容器への吸着. *薬剤学*, **39**, 107-111 (1979).
- 98) Butler LD, Munson JM, Deluca PP. Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs. *Am J Hosp Pharm*, **37**, 935-941 (1980).
- 99) 浅川直樹. インシュリンの容器への吸着防止について. *薬学雑誌*, **103**, 311-315 (1984).
- 100) 日本イーライリリー株式会社、ヒューマリンインタビューフォーム、8-11 (2000).

- 101) Asahara K, Yamada H, Yoshida S. Stability of human insulin in solutions containing sodium bisulfite. *Chem Pharm Bull*, **39**, 2662-2666 (1991).
- 102) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太. HPN 用高カロリー輸液製剤の処方設計～インスリン添加時の残存率の長期試験と患者の血糖コントロール～. *医療薬学*, **28**, 108-115 (2002).
- 103) 木村美智男, 一川悦子, 森博美, 山崎太. HPN 用高カロリー輸液製剤の処方設計 (第4報) ～ワンバッグ・ツインバッグ TPN 製剤におけるインスリン残存率の長期試験～. *医療薬学*, **29**, 230-236 (2003).
- 104) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology : Cancer-Related Fatigue. Ver I , 2011. <http://www.nccn.org>
- 105) Portenoy RK. Cancer-related fatigue: Guidelines for evaluation and management. *Oncologist*, **4**, 1-10 (1999).
- 106) 池永昌之, 恒藤暁, 前野宏, 宮地ますみ, 柏木哲夫. 緩和医療における全身倦怠感と食欲不振に対するステロイドの有効性と副作用. *ターミナルケア*, **7**, 162-168 (1997).
- 107) 池永昌之, 恒藤暁. ターミナルケアにおけるステロイドの有効性と課題. *ターミナルケア*, **5**, 262-266 (1995).
- 108) 池永昌之. セデーションの基本と実際. *ターミナルケア*, **13**, 443-450 (2003).
- 109) Needham PR, Daley AG, Lennard RF. Steroids in advanced cancer; survey of current practice. *BMJ*, **305**, 999 (1992).
- 110) 日本医師会, “がん緩和ケアガイドブック”, 木澤義之, 森田達也編, 青海社東京, 2008, pp.68-69.
- 111) 小澤竹俊. 連続的な鎮静を最小限にするために一ステロイド漸減・中止のすすめー. *ターミナルケア*, **13**, 465 (2003).
- 112) 後明郁男, 平塚良子, 佐藤健太郎, 神野進. ”がん終末期・難治性神経筋疾患 進行期の症状コントロール”. 南山堂, 東京, 2003, p.123.

略 語

5-FU	fluorouracil
5-HT ₃	5-hydroxytryptamine ₃
AUC	are under the blood concentration curve
ACTS-GC	adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer
ASCO	American society of clinical oncology
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve
Alb	血清アルブミン値
BMI	body mass index
BSA	body surface area
CrCl	クレアチニンクリアランス値
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CPT-11	irinotecan
DI	dose intensity
ECOG	eastern cooperative oncology group
Fru	フルクトース
Glu	グルコース
HFS	手足症候群 ; hand-foot syndrome
HPN	在宅中心静脈栄養 ; home parenteral nutrition
HPLC	high performance liquid chromatography
JCOG	japan clinical oncology group
JSCO	japan society of clinical oncology
Multi-TKI	multiple tyrosine kinase inhibitors
NCCN	national comprehensive cancer network

OS	全生存期間 ; overall survival
PS	performance status
PD	progressive disease
PPI	palliative prognostic index
PTX	paclitaxel
QOL	quality of life
RDI	relative dose intensity
ROC	receiver operatorating characteristic
SPIRITS	S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the Treatment for Stomach cancer
SCr	血清クレアチニン値
S-1	ティーエスワン [®] (tegafur/gimeracil/oteracil potassium)
TSH	thyroid stimulating hormone
WHO	world health organization
WJOG	west japan oncology group
Xyl	キシリトール