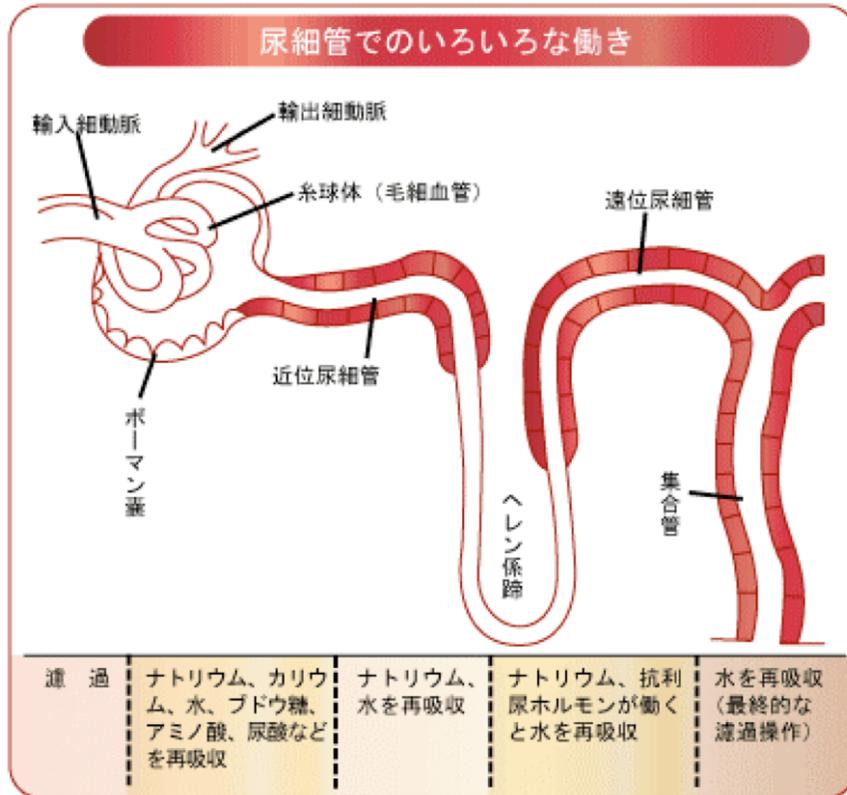


腎機能

腎機能と腎障害



近位尿細管: Naと一緒に様々なものを再吸収
ヘンレ系: 主に水とNaを再吸収
遠位尿細管: 主に水とNaを再吸収
集合管にはADHが働いて、水吸収量を調節。

腎臓は生体内で生成されるゴミを排出するシステムであるが、糸球体では血管にあいた穴の大きさと不要なものを出すという機構で動いている。

したがって、蛋白や細胞などの大きなもの以外は、ほとんどすべてをいったん濾過してしまう。その上で、必要なものを回収するという分別システムを採用している。

原尿150リッターを糸球体から濾過して、最終的に1.5リッターの尿を排出。

腎機能の評価：クレアチンクリアランス

腎機能は、老廃物の除去にかかわる糸球体の濾過機能、糸球体濾過量（糸球体で濾過される血漿量、GFR; glomerular filtration rate）で表される。



糸球体で濾過され、尿細管で再吸収されない物質の尿中への排泄量を測定できれば、以下の式からGFRを推定できる。

$$U_x \text{ (mg/dl)} \times V \text{ (ml/min)} = P_x \text{ (mg/dl)} \times C_x \text{ (ml/dl)}$$

U_x : 物質の尿中濃度、 V : 単位時間の尿量

P_x : 物質の血中濃度、 C_x : 糸球体での濾過血漿量

糸球体で濾過された物質の量は、排泄される尿中の物質の量と同じ。



クレアチンクリアランスの算出式

$$C_{cr} = (U_{cr} \times V \div P_{cr}) \times (1.73 \div A)$$



24時間尿をもとにしたクレアチンクリアランスの計算式

$$C_{cr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / 72 \times P_{cr} \quad (\text{男性})$$

$$C_{cr} = \text{男性} C_{cr} \times 0.85 \quad (\text{女性})$$

主要な抗がん剤の腎排泄率

腎排泄率の高い薬剤		排泄率
白金製剤	シスプラチン	30(16-75)%
	カルボプラチン	66(64-68)%
アルキル化剤	イフォスファミド	40%
	メルファラン	34(11-93)%
代謝拮抗剤	メソトレキセート	77(51-89)%
	シタラビン	76(72-88)%
アルカロイド	エトポシド	32(21-40)%
抗生物質	ブレオマイシン	62(45-68)%
腎排泄率の低い薬剤		
抗生物質	ドキソルビシン	9(6-12)%
アルカロイド	ドキセタキセル	3(2-7)%
	パクリタキセル	7(5-8)%
	ビンクリスチン	11(10-12)%
アルキル化剤	シクロホスファミド	13(6-26)%
代謝拮抗剤	フルオロウラシル	<10%

腎尿路系に副作用をもつ主な抗がん剤

薬剤	腎尿路系の毒性	予防策
シスプラチン	急性尿細管壊死 急性腎不全 頻回投与で腎障害	大量輸液 (高Cl性の生理食塩液など)
メソトレキセート (大量)	尿細管閉塞 急性腎不全	大量輸液 尿のアルカリ化(pH>8)
イフォスミド シクロフォスファミド	尿細管障害 出血性膀胱炎	メスナーを投与
マイトマイシン	溶血性尿毒症症候群	対症療法

シスプラチンの腎障害は、近位尿細管、遠位尿細管、集合管への直接的細胞障害による。メソトレキセートは、尿細管や集合管で析出してしまうために障害を起こす。シクロフォスファミドによる出血性膀胱炎は代謝産物であるアクロレインによるもので、投与を中止する。

腎機能に応じた投与量調節

薬剤	Ccr 60-45	Ccr 45-30	Ccr <30
シスプラチン	75	50	中止
イフォスファミド	80	75	60
シクロフォスファミド	100	75	60
メソトレキセート	65	50	中止
シタラビン	60	50	中止
エトポシド	85	80	75
ダカルバジン	80	75	70
ブレオマイシン	70	60	中止
マイトマイシン	75	60	50

シスプラチン、メソトレキセート、シタラビン、ブレオマイシンは腎機能が低い場合には投与できない。

化学療法中の腎毒性・膀胱傷害のアセスメント

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
蛋白尿	1+または 0.15-1.0g /24h	2+3+ 1.0-3.5g /24h	4+ >3.5g /24h	ネフローゼ 症候群	死亡
頻尿	排尿回数 夜間排尿が <2倍の増加	正常時の >2倍の増加	1時間に> 回以上の 頻尿		
膀胱炎	なし	排尿痛を 伴う頻尿 肉眼的血尿	輸血・鎮痛 剤投与 膀胱還流	コントロール 不能な出血	死亡
高カリウム血症	>ULN-5.5 mEq/l	>5.5-6.0 mEq/l	>6.0-7.0 mEq/l	>7.0 mEq/l	死亡

ULN: 施設基準値上限

腎毒性の原因となり得る抗がん剤以外の薬剤

病態	原因薬剤
急性尿細管壊死	アミノグリコシド系、アンホテリシンB、ポリミキシンB NSAIDs(ロキソニン、ボルタレンなど)、 シクロスポリン
急性間質性腎炎 (薬物過敏)	βラクタム系抗菌剤、NSAIDs、ニューキノロン系 H ₂ 受容体阻害剤
腎前性腎不全 (腎血流低下)	NSAIDs、ACE阻害薬、シクロスポリンなど

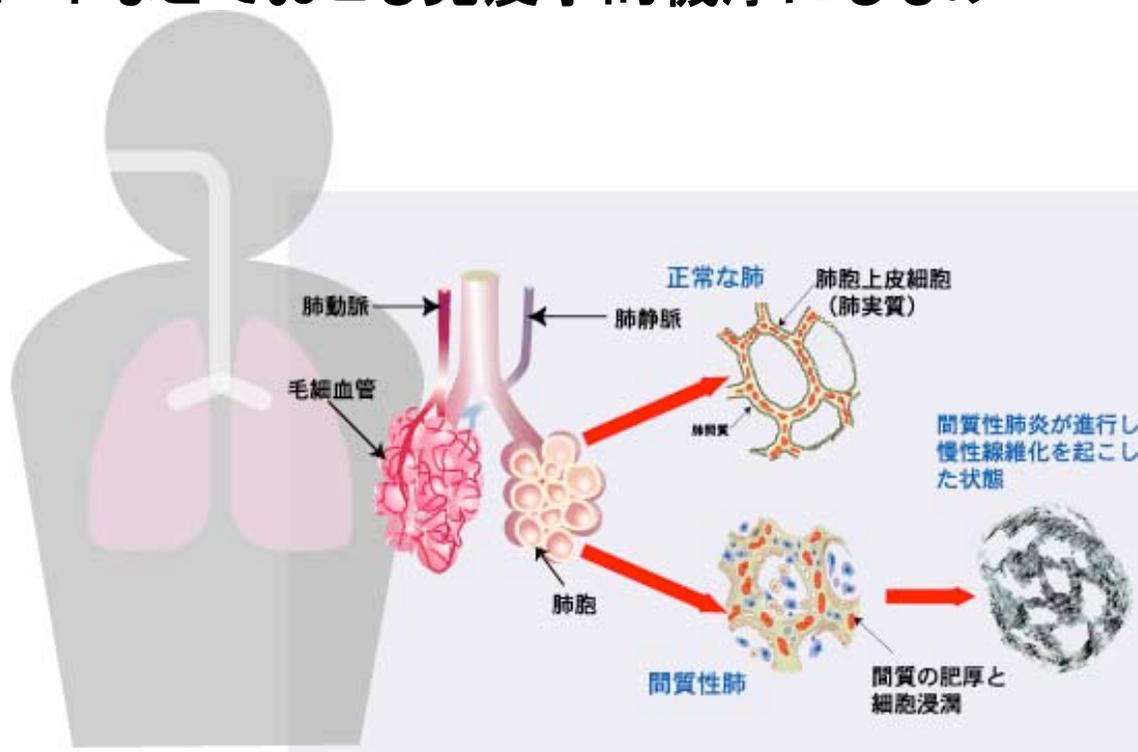
感染症の治療に使われる抗生剤や解熱のために使われるNSAIDsなどに注意が必要。

肺機能

ほぼすべての抗がん剤で肺障害がおこると考えてよい。

抗がん剤による肺障害の種類

1. **間質性肺炎型** (もっとも頻度が高い)
肺胞の隔壁、細気管支周囲に炎症が起こり、炎症後に線維化がおこって肺機能が低下する。
2. **過敏性肺臓炎型**
メソトレキセートなどでおこる免疫学的機序によるもの
3. **肺水腫型**



肺毒性の危険因子

危険因子	薬剤名(商品名)
総投与量	ブレオマイシン(ブレオ)
高齢	ブレオマイシン(ブレオ)
酸素療法の併用	ブレオマイシン(ブレオ)、シクロフォスファミド(エンドキサン)、マイトマイシンC(マイトマイシン)
放射線療法の併用	ブレオマイシン(ブレオ)、ブスルファン(マブリン)、マイトマイシンC(マイトマイシン)、ゲムシタビン(ジェムザール)
他の抗がん剤との併用	ブレオマイシン(ブレオ)、シクロフォスファミド(エンドキサン)、マイトマイシンC(マイトマイシン)、メソトレキセート(メソトレキセート)、エトポシド

肺毒性のアセスメント

薬剤投与

症状・身体所見

①息切れ（呼吸困難）、②痰を伴わない咳、③聴診による捻髪音、④発熱

薬剤中止

PaO₂の測定
胸部X線、CT

びまん性陰影の出現・増強

血清学的検査

血液像、CRP、LDH、KL-6、SP-A、SP-D

鑑別診断

- ・癌の悪化
- ・感染症（ニューモシスティス肺炎など）
- ・心不全
- ・肺塞栓症

重症度によって検査結果を待たずに治療開始する。

薬剤性間質性肺炎の治療

SP-A:サーファクタント蛋白、
KL-6:糖鎖抗原

がん化学療法後の肺障害



図3 薬剤性肺障害発症3カ月前の胸部X線



図4 薬剤性肺障害発症時の胸部X線



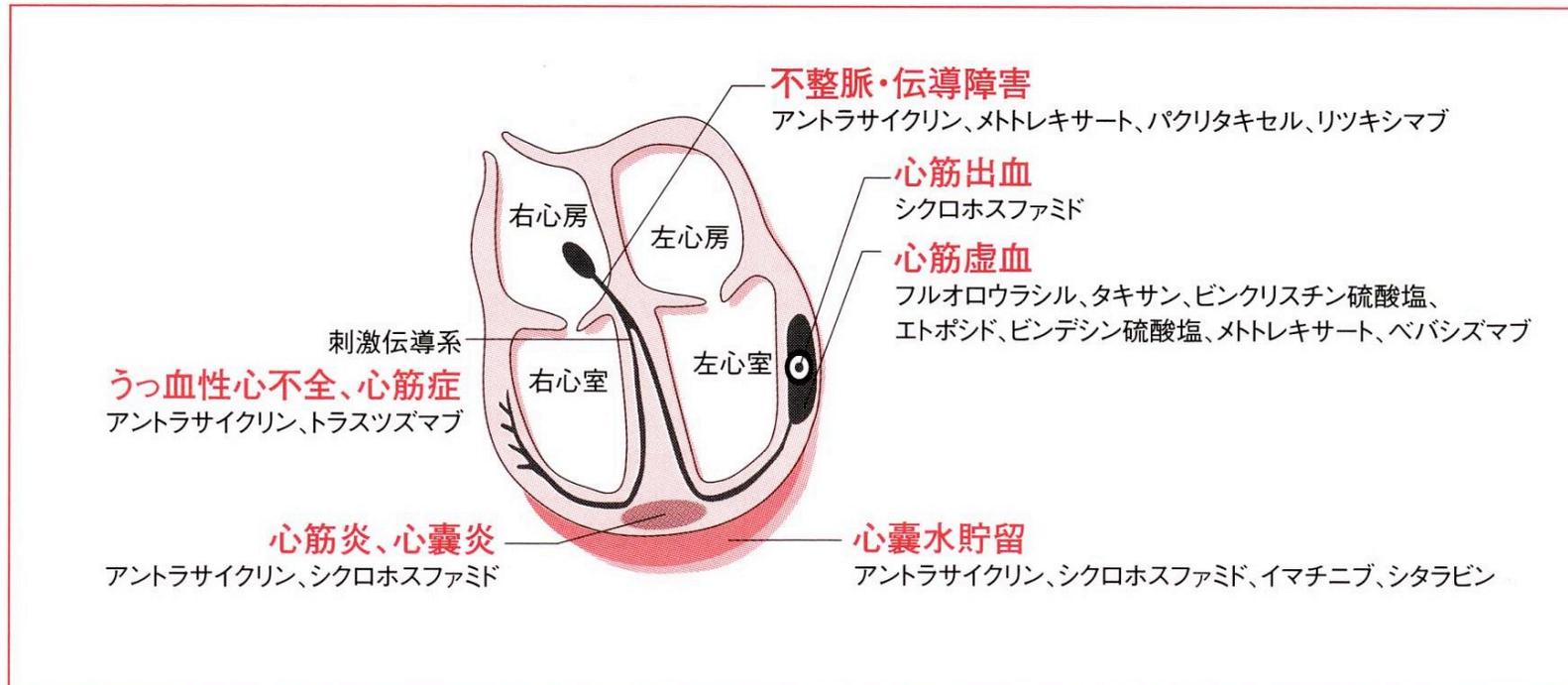
図5 薬剤性肺障害発症時の胸部CT

右上葉原発の肺扁平上皮癌stage IIIAの53歳女性。右上葉原発巣への放射線治療(45Gy)終了後に当院へ紹介となった。1st line chemotherapyでvinorelbineとUFTでの治療を8クール実施していたがPDとなったために、2nd line chemotherapyとしてgefitinibを投与していた。Gefitinib投与開始43日目の定期外来受診時に自覚症状はまったくなかったが、診察医が診察室入室直後のSpO₂が93%と低値であることに気がついた。このさい、安静時SpO₂は97%であった。緊急で行った胸部X線写真(図3, 図4), 胸部CT(図5)では右上葉にすりガラス状陰影が出現していた。臨床症状, 血液検査, 画像所見, 心臓超音波検査などからは肺癌による病変や感染症, 心原性肺水腫は否定された。以上の結果からgefitinibによる薬剤性肺障害と診断した。病変出現部位が放射線照射部位に一致し, かつ放射線治療終了9カ月後であることから, この肺障害はgefitinibによるradiation recall pneumonitisと考えられた。

心機能

アントラサイクリン系抗がん剤によるものがほとんどである。

主な抗癌剤と心毒性



- ・抗がん剤による心毒性は、発現頻度は低いですが、不可逆的であることが多い。
- ・アントラサイクリン系薬剤は、術後化学療法に使用されるようになり、若い患者に長期間使われるようになったため、蓄積毒性が問題となっている。
- ・アントラサイクリン系薬剤は、タキサン系薬剤やトラスツマブなどと併用すると心毒性が増強。
- ・アントラサイクリン系薬剤による主な心毒性は、心筋症によるうっ血性心不全。

心毒性の危険因子

1. アントラサイクリン系薬剤の総投与量
2. 高血圧を含む心血管障害
3. 左胸部および縦隔への放射線照射
4. 小児及び高齢者
5. 急速投与や大量投与
6. パクリタキセル併用
7. 大量シクロフォスファミドの投与後

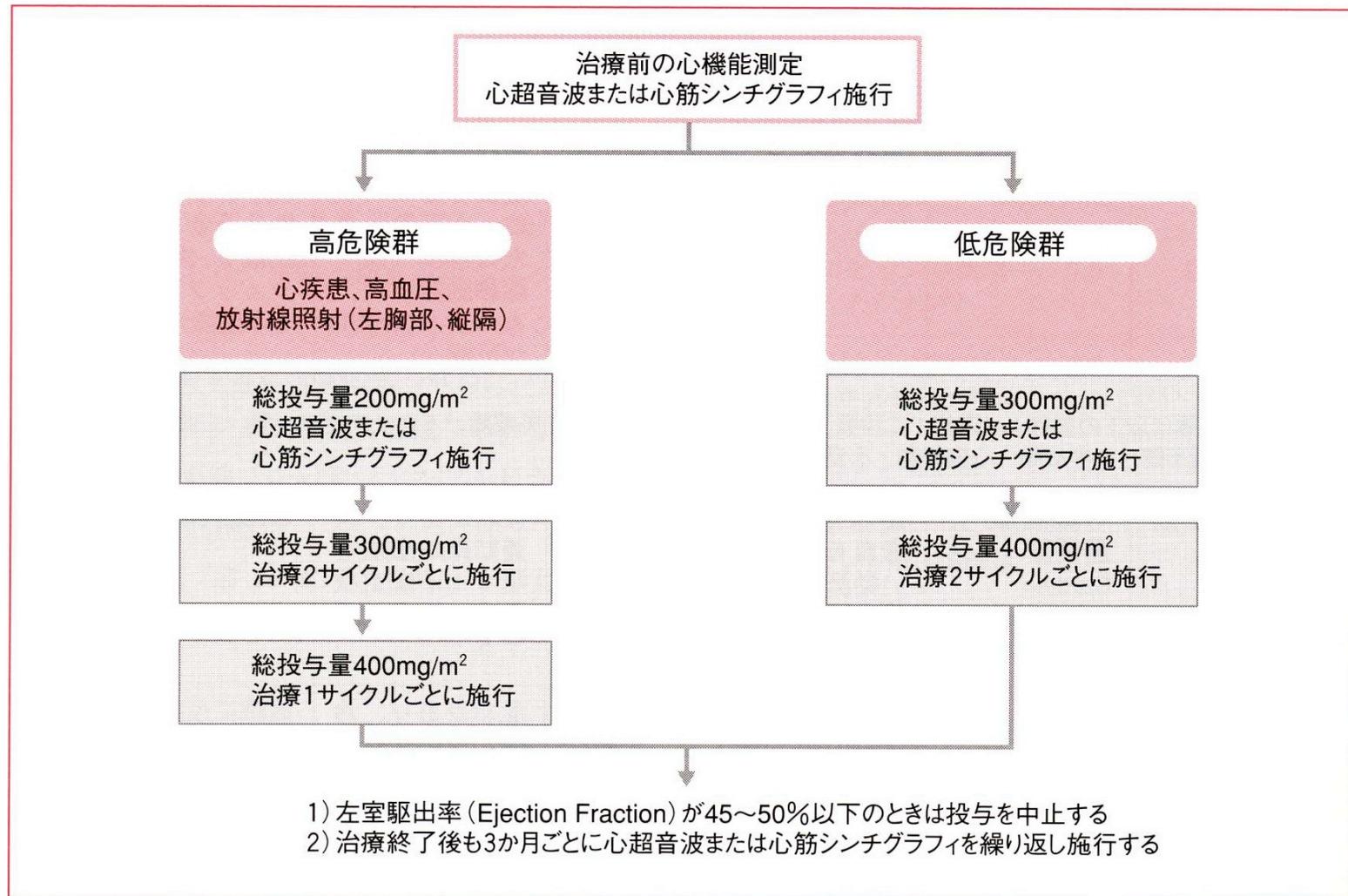
アントラサイクリン系薬剤による心毒性の危険度

薬剤	相対危険度	5%に心毒性が出現する総投与量
ドキソルビシン (アドリアシン)	1	450mg/m ²
ダウノルビシン (ダウノマイシン)	0.5	900mg/m ²
エピルビシン (ファルモルビシン)	0.5	935mg/m ²
イダルビシン (イダマイシン)	2	225mg/m ²
ミトキサントロン (ノバントロン)	2	200mg/m ²

化学療法中の心毒性のアセスメント

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
心室性不整脈	症状なし	内科的治療を要するが緊急性なし	内服薬ではコントロール不能	生命を脅かす	死亡
心筋梗塞	症状なし	安定狭心症	不安定狭心症	急性心筋梗塞	死亡
左室収縮機能不全	駆出率 EF<60-50%	EF<50-40	うっ血性心不全(治療に反応)	治療に反応しないうっ血心不全	死亡
心筋炎			うっ血性心不全(治療に反応)	治療に反応しないうっ血心不全	死亡
心膜炎	症状なし	症状ある心膜炎	収縮性心膜炎	生命を脅かす	死亡

心毒性のモニター



心疾患、高血圧、放射線照射を受けた患者などを高危険群として定期券群と分ける。定期的に心機能を評価して、左室駆出率45-50%以下で薬剤投与を中止する。

肝機能

癌患者におこり得る肝障害

1. がんによる直接的肝障害(肝転位、門脈血栓症など)
2. がんによる間接的肝障害(腫瘍随伴症候群、たんぱく質沈着など)
3. 抗がん剤による肝障害
4. 悪液質、低栄養、貧血、発熱などに伴う肝障害
5. 感染症による肝障害
6. 慢性肝炎などですでに肝障害を有する患者もいる。

腫瘍随伴症候群: 腫瘍細胞の産生するホルモンやサイトカインによっておこる全身性の病態

抗がん剤による肝障害の発症機序

肝細胞障害型	トランスアミナーゼの上昇が主体 黄疸や胆道系酵素の上昇は軽度 ALTは正常の2倍以上
胆汁うっ滞型	黄疸や胆道系酵素の上昇が主体 ALT値は正常の2倍以下
混合型	両者の異常

肝機能検査

検査	略称	反映する肝機能
アルブミン	Alb	蛋白合成能
プロトロンビン時間	PT	凝固因子産生能
ビリルビン	Bil	胆汁排泄能
コリンエステラーゼ	ChE	蛋白合成能
血中アンモニア	NH ₃	即時代謝能
フィブリノーゲン	Fbg	凝固因子産生能
インドシアニン	ICG	解毒能
グリーンテスト		
フェリチン		鉄貯蔵
セルロプラスミン	Cp	銅貯蔵
血糖	BS	グリコーゲン貯蔵

肝障害時の投与中止・減量の目安

投与中止	ドキシソルビン 塩酸塩、 ダウノルビン 塩酸塩、フルオロウラシル	Bil > 5.0mg/dL
	プロカルバジン 塩酸塩	Bil > 5.0mg/dL、ALT or AST > 180
25%へ減量	ドキシソルビン 塩酸塩	Bil 3.0~4.9mg/dL
	パクリタキセル	Bil > 3.0mg/dL
50%へ減量	シタラビン*1、アクチノマイシンD*1	ASTおよびALTの増加
	ドキシソルビン 塩酸塩	Bil 1.2~2.9mg/dL、ASTおよびALTが3倍以上
	エトポシド	Bil 1.5~2.9mg/dL、AST > 180
	ダウノルビン 塩酸塩	Bil 3.0~4.9mg/dL
	ビンクリスチン 硫酸塩	ALPの増加
	パクリタキセル	Bil 1.6~3.0mg/dL
75%へ減量	ドキシソルビン 塩酸塩	ASTおよびALTが2~3倍
	ダウノルビン 塩酸塩	Bil 1.2~2.9mg/dL
	パクリタキセル	Bil < 1.5mg/dL、ASTが2倍以上
減量せず	シクロホスファミド、ゲムシタビン 塩酸塩*2、ブレオマイシン 塩酸塩、シスプラチン、メルファラン、マイトマイシンC	

*1 副作用の経過観察が必要 *2 明確な規定なし。減量せず
King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of therapy. Oncologist6:162-176. 2001を参考に作成。

消化管

口腔(口内炎)

悪心・嘔吐

口内炎のアセスメント

CTCAE3.0による口内炎の評価

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
粘膜炎/口内炎 (診察所見): Mucositis/stomat itis (clinical exam)	粘膜炎(診 察所見) Mucositis (clinical exam)	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽 膜	融合した潰瘍ま たは偽膜; わずかな外傷で 出血	組織の壊 死; 顕著な自然 出血; 生命を脅か す	死亡
粘膜炎/口内炎 (機能/症状): Mucositis/stomat itis (functional/symp tomatic)	粘膜炎(機 能/症状) Mucositis (functional/ symptmati c)	<u>上気道/上 部消化管</u> 症状があるが、食 わずかな症 状で摂食に 影響なし; わずかな呼 吸器症状が あるが機能 障害はない 下部消化管 わずかに不 快感がある が治療を要 さない	<u>上気道/上部消化管</u> 症状があるが、食 やすく加工した食 事を摂取し嚥下す ることはできる; 呼吸器症状があり 機能障害があるが 日常生活に支障は ない <u>下部消化管</u> 症状があり、内科 的治療を要する が、日常生活に支 障なし	<u>上気道/上部消 化管</u> 症状があり、十 分な栄養や水分 の経口摂取がで きない; 呼吸器症状があ り日常生活に支 障がある <u>下部消化管</u> 便失禁やその他 の症状により日 常生活に支障が ある	生命を脅か す症状があ る	

※肛門、食道、大腸、喉頭、口腔、咽頭、直腸、小腸、胃、気管にも適用する
 ※粘膜炎/口内炎(機能・症状)は、放射線、薬剤、GVHDによる上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい

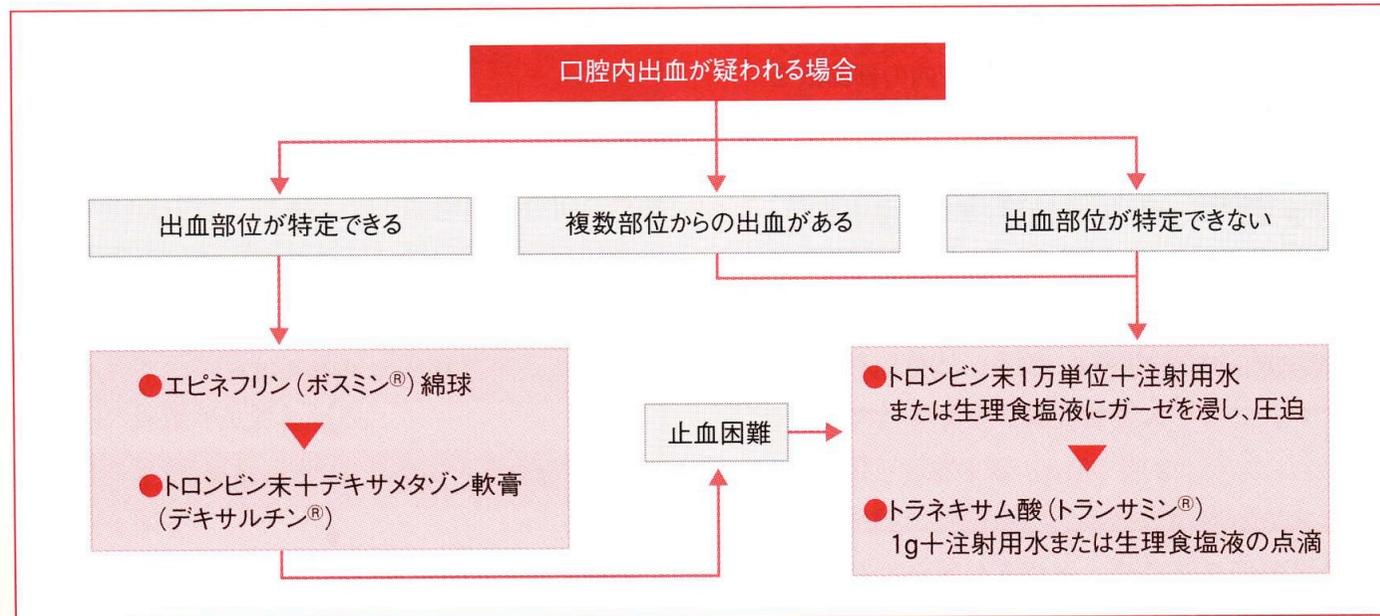
日本臨床腫瘍研究グループ:有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版(<http://www.jcog.jp/>)より引用。

治療前のケア

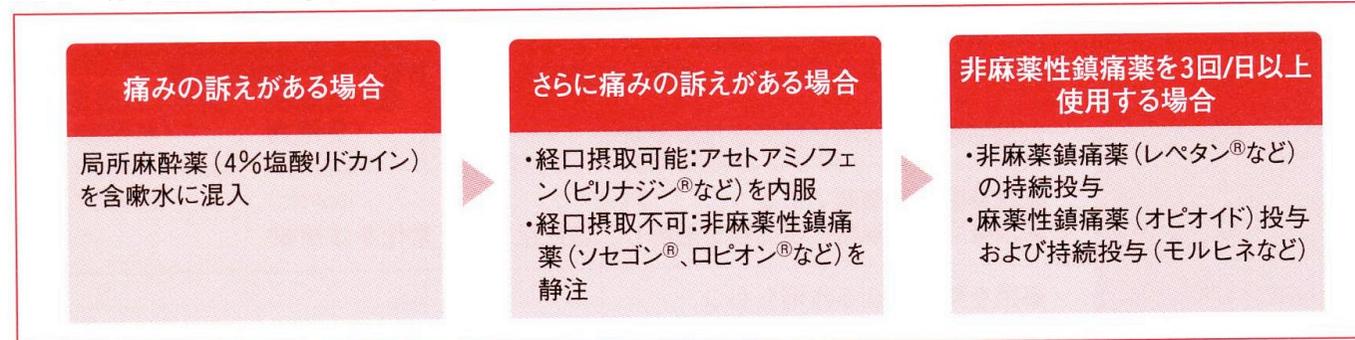
1. 口腔内病巣の治療(う歯、歯周病、口内炎など)
2. プラークコントロール
3. ブラッシング指導
4. 義歯の調整

口腔内出血及び疼痛対策

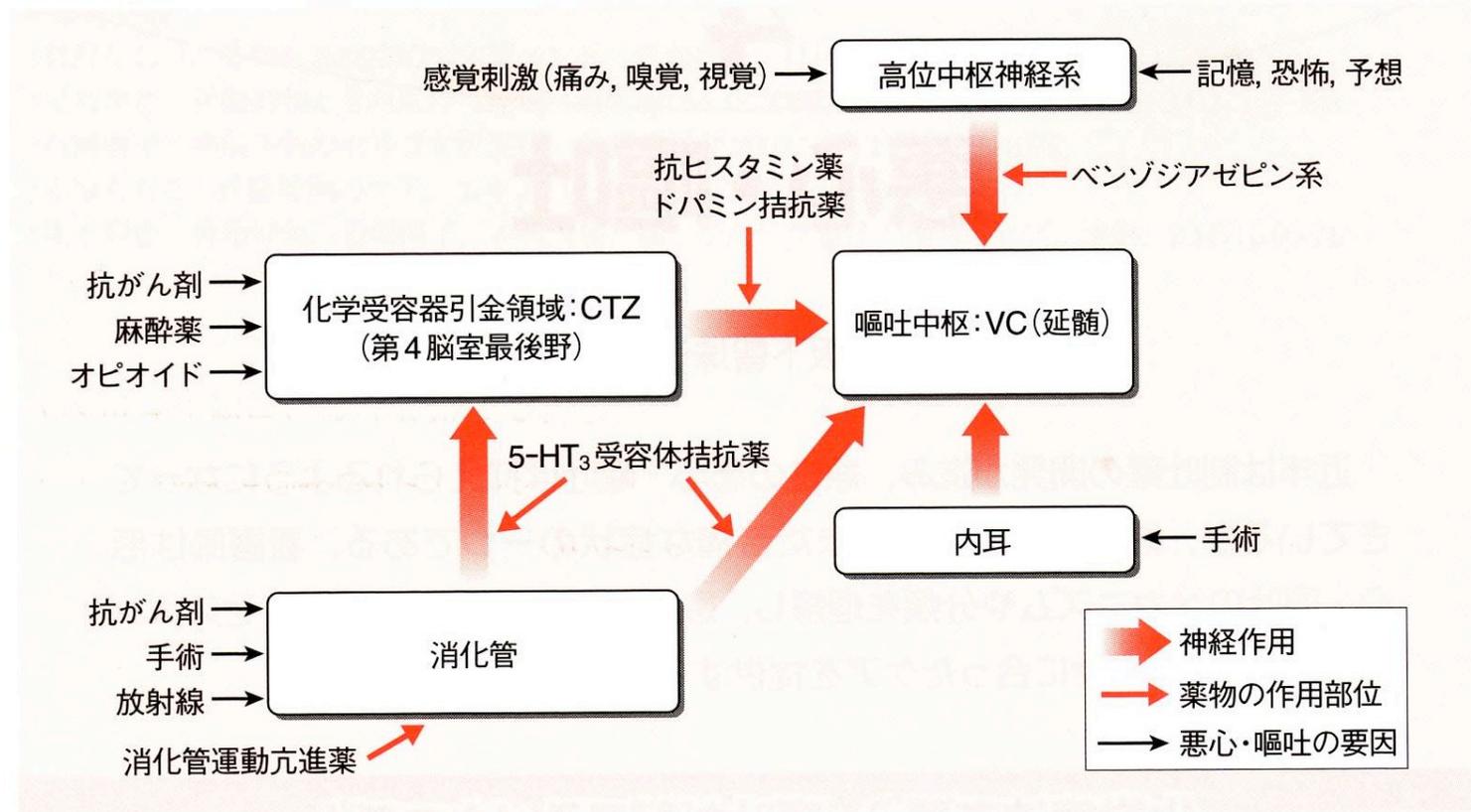
口腔内出血対策



口腔内疼痛対策



悪心・嘔吐のメカニズム



抗がん剤による悪心・嘔吐の機序は、消化管のセロトニン受容体を介する経路と第4脳室最後野にある化学受容器引金領域(CTZ)からの経路の2つが主なものである。

各種抗がん剤による悪心・嘔吐の発現頻度

悪心・嘔吐の頻度	薬剤名
高頻度 (90%以上)	シスプラチン (>50mg/m ²)、シクロホスファミド (≧1500mg/m ²)、ダカルバジン
中頻度 (30~90%)	カルボプラチン、シクロホスファミド (<1500mg/m ²)、シタラビン (>1000mg/m ²)、ダウノルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩水和物、オキサリプラチン、メトトレキサート(250mg≦)
低~中頻度 (10~30%)	フルオロウラシル、シタラビン (≦1000mg/m ²)、ドセタキセル水和物、エトポシド、ゲムシタビン塩酸塩、メトトレキサート (50~250mg)、マイトマイシンC、ミトキサントロン塩酸塩、パクリタキセル、ノギテカン塩酸塩
低頻度 (10%未満)	クラドリビン、フルダラビンリン酸エステル、ブレオマイシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ビノレルビン塩酒石酸、メトトレキサート (≦50mg)

Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 24 (28):2932-47, 2006.

岡元るみ子・佐々木常雄:化学療法薬物有害反応の対策:日本臨床腫瘍学会編、新臨床腫瘍学:南江堂;2006. p. 716-723より引用.

悪心・嘔吐の評価

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
悪心 Nausea	悪心 Nausea	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少； ＜24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分； ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす	死亡
嘔吐 Vomiting	嘔吐 Vomiting	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2－5エピソードの嘔吐； ＜24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐； ≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす	死亡

日本臨床腫瘍研究グループ:有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用.