

静岡がんメソッド

静岡がんセンターから学ぶ
最新化学療法 & 有害事象マネジメント

婦人科癌編

シリーズ監修 | 安井博史 静岡県立静岡がんセンター副院長/消化器内科部長
編著 | 平嶋泰之 静岡県立静岡がんセンター婦人科部長



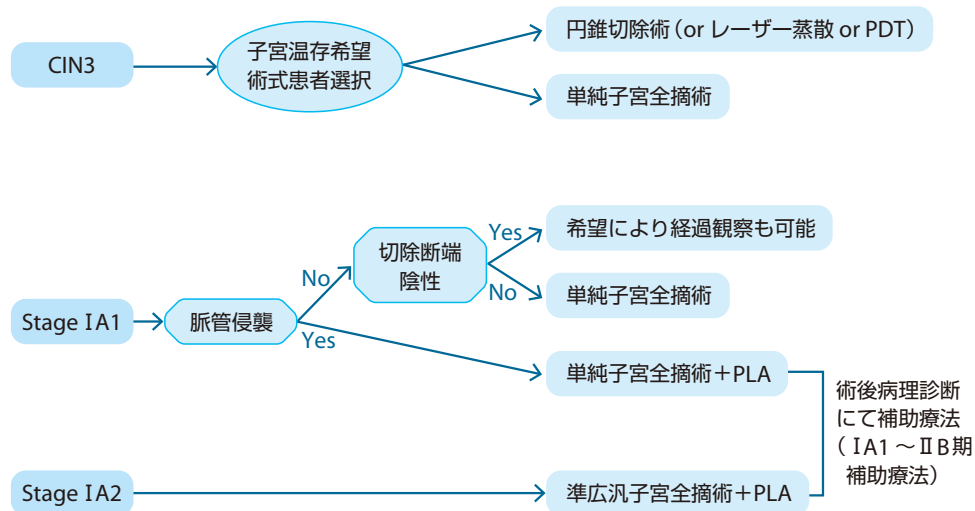
静岡がんセンターロゴマーク

SCC院内ガイドライン

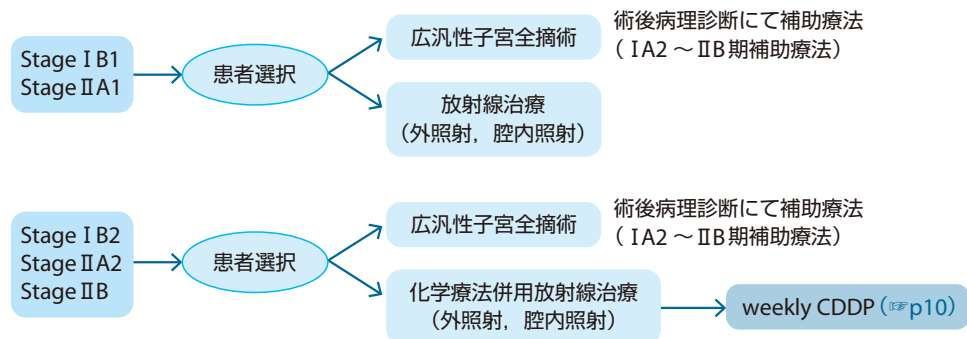
子宮頸癌

●子宮頸癌（扁平上皮癌）

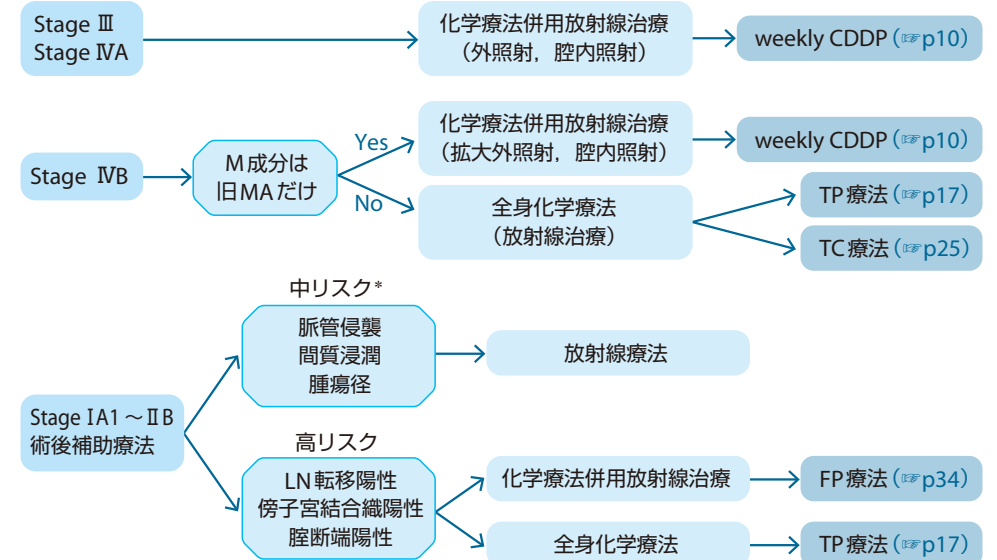
略語
 CIN：子宮頸部上皮内腫瘍
 PDT：光線力学療法
 PLA：骨盤内リンパ節郭清術
 PALA：傍大動脈リンパ節郭清術
 AIS：上皮内腺癌



IA1, IA2期が疑われる場合には円錐切除を行い、治療方針を決定する。



IB1~II B期症例は婦人科医、放射線治療科医それぞれから治療説明を受け、治療方針を選択する。

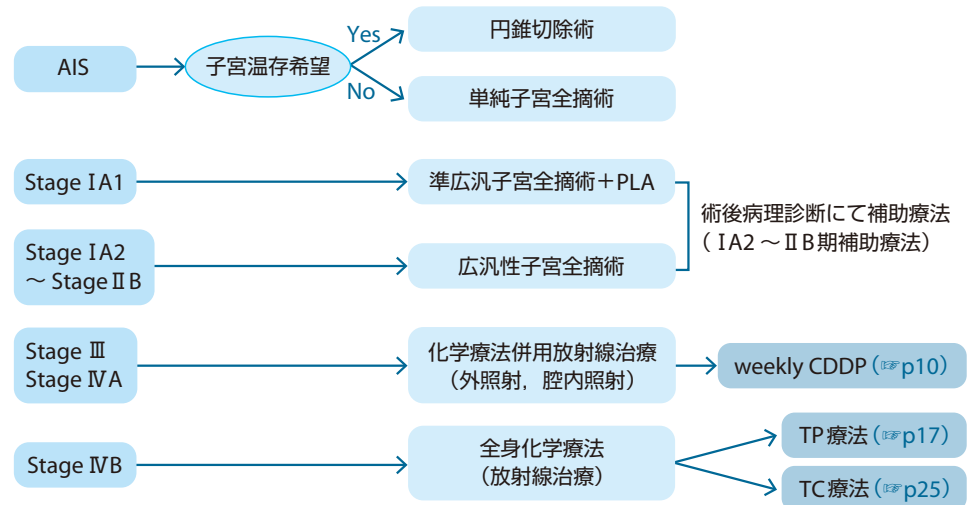


*：下表を参照。

CLS	stromal invasion	tumor size
positive	deep 1 / 3	any
positive	middle 1 / 3	≥2cm
positive	superficial 1 / 3	≥5cm
negative	deep or middle 1 / 3	≥4cm

CLS: capillary lymphatic space tumor involvement

●子宮頸癌（腺癌）



weekly CDDP

投与スケジュール

CDDP 40mg/m², 2時間



1 … 7 (日)

化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) の併用薬として、上記1週を1サイクルとする。
放射線治療開始と同時に化学療法も開始する (遅くとも放射線開始から5日以内)。

投与例

day	投与順	投与量	投与方法
1	1	1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液 (フィジオ® 140) 1,000mL	点滴末梢本管 (3時間)
	2	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) 3.0mL (9.9mg) + グラニセトロン塩酸塩 (グラニセトロン) 1mg/50mL	点滴末梢側管 (15分)
	3	シスプラチン [CDDP] (シスプラチン) 40mg/m ² + 生食 250mL	点滴末梢本管 (2時間)
	4	D-マンニトール (20%マンニトール) 300mL	点滴末梢本管 (1時間)
	5	1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液 1,500mL	点滴末梢本管 (6時間)
2	1	1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液 2,000mL	点滴末梢本管 (8時間)
	2	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 2.0mL (6.6mg) + 生食 50mL	点滴末梢側管 (15分)

適応・治療開始基準

- 放射線治療と併用して用いる。
- 子宮頸癌と組織学的に診断されている (扁平上皮癌, 腺癌)。
画像診断において原発巣の長径が4cm以上のFIGO IB~IIA期 (IB2, IIA2), または IIB~IVA期。
- 主要臓器機能が保たれている (以下の基準が目安)。

- 好中球数 $\geq 2,000/\mu\text{L}$
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$
- ヘモグロビン 特に基準はないが, 著明な貧血を認める場合には治療開始前に輸血を施行。
- 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- AST, ALT $\leq 100\text{U/L}$ (肝転移例は200U/Lを目安とする)
- クレアチニン $\leq 1.2\text{mg/dL}$
- クレアチニン・クリアランス* $\leq 50\text{mL/分}$

*: Modified Jelliffeの計算式

$$\text{Ccr (mL/分)} = \frac{98 - [0.8 \times (\text{年齢} - 20)]}{\text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \times \frac{\text{体表面積} \times 0.9}{1.73}$$

慎重投与・禁忌

	慎重投与	禁忌
年齢	75歳以上	80歳以上は放射線単独
消化管通過障害	疑い例 既往あり	腸閉塞例 明らかな通過障害がある場合
腎障害	水腎症を有する患者 (治療開始前に腎瘻造設や尿路 ステント留置を考慮する)	—
感染	子宮留膿腫 (できるだけ治療開 始前にドレナージを行う)	活動性の感染症
その他	IVA期症例 (直腸と交通してい る場合は人工肛門造設を考慮)	骨盤部に放射線治療を有する場合



効果

	I~II期に対する初回治療例 ^{1,2)}	(II B) III~IV期に対する初回治療例 ^{1~5)}
5年DFS	79%	59~67%

有害事象の発現率と発現時期 (CCRTとして行った場合)

有害事象	発現率 (%)		発現時期
	All Grade	Grade 3以上	
✓ 好中球数減少	92	44	3~4週目以降
■ 貧血	79	14	4週目以降
✓ 下痢	76	6	3週目以降
■ 食欲不振	69	4	1週目より
✓ 悪心	73	3	1週目より
✓ 血小板数減少	46	3	4週目以降
■ 倦怠感	58	3	
■ 低ナトリウム血症	28	3	
■ クレアチニン増加	20	3	
✓ 発熱性好中球減少症	—	3	

☑: 「有害事象マネジメントのポイント」参照。

(文献6より改変)

減量早見表

減量レベル	CDDP
初回投与量	40mg/m ²
-1	30mg/m ²
-2	化学療法中止

有害事象マネジメントのポイント

治療の主体は放射線治療であるため、放射線治療も中断せざるをえないような有害事象が出ないように、化学療法を休止するタイミングの見きわめが肝要である。

✓ 好中球数減少・発熱性好中球減少症

治療開始前のマネジメント

- 好中球数減少は有害事象として実際に目に見えないが、いかに注意が必要かを患者に十分説明してから投与を開始する。
- 通常、サイクル数が増えるにつれ低下していく。骨髄抑制には個人差があるため、必ず各サイクル開始直前に採血チェックを行う。

有害事象発生時のマネジメント

- Grade 3以上の好中球数減少(1,000/μL未満)は化学療法の休止を考慮し、Grade 2(1,000/μL以上)まで回復したところで化学療法を再開する。また、Grade 4(500/μL未満)の好中球数減少は、放射線治療も休止し、Grade 3(500/μL以上)まで回復したところで全身状態を考慮しつつ放射線治療を再開する。
- 発熱性好中球減少症の場合は、化学療法だけでなく放射線照射も即中断する。血液培養・尿培養その他必要な培養用検体を採取し、骨盤内の状態を確認し、直ちに静注抗菌薬の投与を行う。また補液、顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)を開始する。好中球数1,000/μL未満で38℃以上の発熱が出現するか、好中球数500/μL未満が確認された時点からG-CSF投与を考慮する。

減量のポイント

- 好中球数減少Grade 3(500/μL以上1,000/μL未満)で次回投与量は1レベル減量、持続するGrade 4(500/μL未満)では化学療法中止を考慮する。
- 好中球数減少が回復しても再度用量レベルを上げることはしない。

✓ 血小板数減少

治療開始前のマネジメント

- 血小板が少なくなると出血しやすくなることを患者に伝えておく。身に覚えのない内出血や便秘、鼻出血などが見られたら知らせてもらうように説明しておく。

有害事象発生時のマネジメント

- 血小板数減少を認めたら、出血傾向の有無を確認する。血小板数20,000/μL未満で出血傾向を認める場合には、血小板数が10,000~20,000/μL以上を維持するように血小板輸血を行う⁷⁾。血小板輸血の応状態はその後の治療に大きく影響するため、不要な血小板輸血はなるべく回避するようにする。
- Grade 2以上の血小板数減少(血小板数75,000/μL未満)は化学療法の休止を考慮し、Grade 1(75,000/μL以上)まで回復したところで化学療法を再開する。また、Grade 4(25,000/μL未満)の血小板数減少は放射線治療も休止し、Grade 3(25,000/μL以上)まで回復したところで全身状態を考慮しつつ放射線治療を再開する。

減量のポイント

- 血小板数減少Grade 3(25,000/μL以上50,000/μL以下)で次回投与量は1レベル減量、持続するGrade 4(25,000/μL未満)では化学療法中止を考慮する。

- 血小板数減少が回復しても再度用量レベルを上げることはしない。

✓ 下痢

治療開始前のマネジメント

- 治療が進むにつれ放射線の影響による下痢の頻度が高くなる一方で、化学療法の影響で便秘も出現することがある。

有害事象発生時のマネジメント

- ロペラミド塩酸塩(ロベミン[®]) 1回1～2mgを症状が改善するまで頓用で投与する。
- また、ビフィズス菌(ラックビー[®])や乳酸菌製剤(ラクトミン製剤(ビオフェルミン[®]))を併用する。
- 症状が改善しない場合は、便培養やクロストリジウム・ディフィシルの検索を行う。

減量のポイント

- 下痢によるCDDPの減量は原則行わない。
- ただし、上記支持療法にもかかわらずGrade 3の下痢(ベースラインと比して7回/日以上)の排便回数の増加、または便失禁、または入院を要する、または身の回りの日常生活動作の制限などが持続しているときには、化学療法、放射線治療を休止し、Grade 2(ベースラインと比して4～6回/日の排便回数の増加)に改善したところで治療を再開する。

✓ 悪心

治療開始前のマネジメント

- イレウスの発症がないか確認する。
- 初回は投与例(☞ p10)の投与順2の薬剤投与に加え、メトクロプラミド(プリンペラン[®])5mg、ドンペリドン(ナウゼリン[®])10mgなどのドパミン受容体拮抗薬を処方しておく。
- 放射線療法と併用されるため、特に治療開始直後は、放射線による悪心との鑑別が困難であることが多い。また、化学療法は毎週行われるため、急性悪心、遅発性悪心、予測性悪心の鑑別が困難である。治療が進んでいくと悪心が強くなっていくことが多い。

有害事象発生時のマネジメント

- 上記処方でも悪心が強い場合には次サイクルから投与1～3日目にアプレピタント

(イメンド[®])を使用する。

- 上記で対応できない場合は、アプレピタントを投与5日目まで追加する。また、治療の中盤以降であれば投与3、4日目にデキサメタゾン錠(デカドロン[®]錠)8mgを追加する。



- 以上でも対応できない場合は、非定型抗精神病薬であるオランザピン(ジブレキサ[®]) 2.5～5mgの処方を慎重に考慮する(悪心への保険適応はない。糖尿病患者には禁忌)。
- 予測性の要素、精神的要素が強く関与している悪心と思われる場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬[アルプラゾラム(アルプラゾラム)0.4mg、ロラゼパム(ロラゼパム)0.5mg]の追加処方を考慮する。



- 身体の浮遊感、ふらつきなどを伴い、放射線による悪心が考えられるときにはジフェンヒドรามインサリチル酸塩・ジプロフィリン(トラベルミン[®])を使用することもある。

減量のポイント

- 基本的に悪心による投与変更は行わないが、上記制吐薬を使用しても持続する悪心(Grade 3以上)の場合は、CDDPを1レベル減量することを考慮する。

症例 69歳女性、子宮頸癌ⅢB期、扁平上皮癌

身長154cm、体重50kg。

原疾患以外に合併症はなく、CCRTを行うこととなった。CDDPは40mg/m²を毎週投与の方針。治療開始時、PS 1、軽度の腰痛のみ。放射線治療開始日に化学療法も開始となった。

1コース目、CDDP投与開始日にプリンペラン[®]3T 3×を処方した。初回コースは有害事象なく終了。

2コース目、4日目より悪心(Grade 2)が出現したがプリンペラン[®]3T 3×で対応した。6日目より下痢(Grade 2)が出現し、ロペラミド1T頓用にて対応した。

3コース目、化学療法当日より遅発性悪心対策としてイメンド[®]を3日間内服追加。下痢(Grade 1)が持続していたが、時折頻回となるため、その都度ロペラミド1Tを頓用で使用した。

4コース目、この頃より軽度の好中球数減少が出現。4日目より倦怠感出現。5日目より悪心が悪化(Grade 2)し、アルプラゾラムを頓用で処方した。

5コース目、遅発性悪心対策として3、4日目にデカドロン[®]8mgを追加処方したが、6日目に悪心に加え嘔吐(Grade 2)も出現し、水分摂取も困難となった。血液検査を行ったところ、低ナトリウム血症(Grade 3)が判明し、点滴(細胞外液)でナトリウム補充を行った。