

症例報告

カペシタビンを中心とした化学療法の副作用の検討

多根総合病院 薬剤部

其田 学士 岩井 裕香 森本 明美 木村 司
西山 辰美

要 旨

ポンプフリーであるカペシタビン（以下, XEL）+ベバシズマブ（以下, BEV）療法, XEL+オキサリプラチン（以下, XELOX）±BEV 療法は患者 QOL を損なわない治療法であるが, 副作用として挙げられている手足症候群や末梢神経障害の出現頻度は非常に高く, 患者 QOL, 治療の継続に影響する. 今回, XEL+BEV 療法, XELOX±BEV 療法での有害事象の発現状況や施行した支持療法, 治療中止・レジメン変更理由について調査した. その結果, 有害事象の出現頻度は低頻度であったが, 末梢神経障害の支持療法に関しては予防・対処法をとられていない症例が多いことが判明した. 手足症候群や末梢神経障害のみを理由とする治療中止, レジメン変更は少ない傾向にあったが, 今後, 施行サイクル数の増加に伴い, 末梢神経障害の出現頻度, 重症化症例の増加が予測される. 支持療法を再検討し, 患者に副作用予防対策を指導することで XEL+BEV 療法, XELOX±BEV 療法は患者 QOL の更なる向上に寄与することができる治療法であると考え.

Key words : QOL ; 手足症候群 ; 末梢神経障害

はじめに

大腸癌におけるカペシタビン（以下, XEL）を中心とした化学療法は従来の治療法と異なってポンプフリーであるため, 患者 QOL を損なわない治療法であり, 当院においても施行症例数は増加している. しかし, XEL やオキサリプラチンの副作用として挙げられている手足症候群や末梢神経障害の出現頻度は非常に高く^{1) 2)}, 患者 QOL, 治療の継続に影響してくる. そこで, 当院における XEL+ベバシズマブ（以下, BEV）療法, XEL+オキサリプラチン（以下, XELOX）±BEV 療法における有害事象の発現状況および支持療法について調査したので報告する.

対象および方法

2009年11月～2011年8月までに XEL+BEV 療法, XELOX±BEV 療法を施行した切除不能進行再発大腸癌症例 16 例を対象に, 有害事象の発現状況や施

行した支持療法, 治療中止・レジメン変更理由についてレトロスペクティブに調査した. 有害事象の重症度分類には CTCAE Ver4.0 を用いた.

結 果

対象症例数は, XEL+BEV 療法 4 症例, XELOX+BEV 療法 5 症例. XELOX 療法は 12 症例であった (図 1). 主な有害事象 (表 1) は, 手足症候群では grade2 が多く, grade3 は 1 例 (4.8%) のみであった. 全 grade の出現頻度としては 42.9% と, XELOX+BEV 療法の国内第 I/II 相臨床試験³⁾ と比較して低頻度であった. XELOX±BEV 療法 17 症例における末梢神経障害では grade1, 2 が多く 52.9% で, grade3 は 2 例 (11.8%) であった. 全 grade では 64.7% と低頻度であった. 悪心に関しては全 grade では 47.7% と低頻度であったが, grade2 は 38.1% と高頻度であった. 次に副作用の予防法および対処法について調査した (表 2). 手足症候群に関しては, 1 例を除く全症例

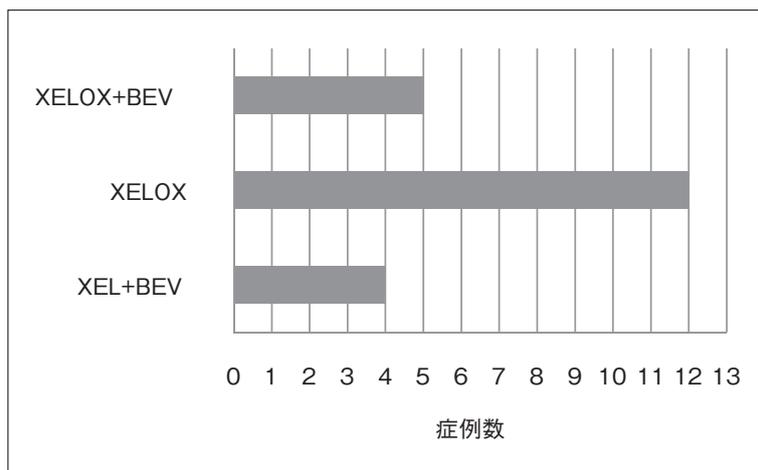


図1 治療法別対象症例数

表1 主な有害事象 (21 症例, CTCAE Ver4.0)

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
手足症候群	1 (4.8%)	7 (33.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
末梢神経障害*	5 (29.4%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)
悪心	1 (4.8%)	8 (38.1%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
嘔吐	4 (19.0%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
食欲不振	0 (0.0%)	6 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	3 (14.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
便秘	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	5 (23.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
赤血球数減少	0 (0.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
色素沈着	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

※：XELOX 療法 12 症例，XELOX + BEV 療法 5 症例の合計 17 症例で集計している。

でビタミン B₆ の予防投与が行われていた。保湿クリームに関しては予防的に保湿クリームを使用している症例は 3 例 (33.3%) あったが、手足症候群が出現してから保湿クリームを使用開始した症例は 6 例 (66.7%) であった。末梢神経障害に関しては、予防投与されておらず、対処法もとられていないという症例 (81.8%) が多かった。悪心、嘔吐に関しては、予防的に全症例に対してグラニセトロン、デキサメタゾンが投与されており、悪心、嘔吐の対処法においてもグラニセトロンゼリーを投与されている症例が多かった (40.0%, 42.9%)。次に手足症候群の出現するサイクル数を調査した (図 2)。手足症候群の出現した 9 例全てにおいて、5 サイクル目までに出現している傾向にあり、XELOX + BEV 療法の国内第 I / II 相臨床試験

での結果と同様の傾向であった。次に末梢神経障害の出現するサイクル数を調査した (図 3)。1 サイクル目で 6 例 (35.3%)、2 サイクル目で 5 例 (29.4%) に出現しており、早い段階で出現していた。次に、治療中止、レジメン変更となった理由と変更レジメンについて調査した (表 3, 図 4)。治療中止、レジメン変更理由としては消化器症状、病勢の進行が多く、次いで手足症候群や末梢神経障害、全身状態の悪化が多いことが判明した。手足症候群や末梢神経障害のみを理由とする治療中止、レジメン変更は少ない傾向にあった。

考 察

本調査において、当院における XEL + BEV 療法、XELOX ± BEV 療法の主な有害事象の出現頻度は、国

表 2 副作用の予防法および対処法

		症例数		
手足症候群 (9 症例)	予防法	ピドキサール	8 (88.9%)	
		保湿クリーム	3 (33.3%)	
		なし	1 (11.1%)	
	対処法	ピドキサール	1 (11.1%)	
		保湿クリーム	6 (66.7%)	
		ステロイド外用	4 (44.4%)	
末梢神経障害 (11 症例)	予防法	なし	11 (100%)	
		なし	9 (81.8%)	
	対処法	オキサリプラチンの減量	1 (9.1%)	
		牛車腎気丸	2 (18.2%)	
	悪心 (10 症例)	予防法	5-HT ₃ 拮抗剤, デカドロン	10 (100%)
			なし	1 (10%)
対処法		5-HT ₃ 拮抗剤	4 (40%)	
		制吐剤 (抗ドパミン薬)	7 (70%)	
		アプレピタント	2 (20%)	
		抗不安薬	1 (10%)	
嘔吐 (7 症例)	予防法	5-HT ₃ 拮抗剤, デカドロン	7 (100%)	
		5-HT ₃ 拮抗剤	3 (42.9%)	
	対処法	制吐剤 (抗ドパミン薬)	4 (57.1%)	
		アプレピタント	1 (14.3%)	
		点滴	1 (14.3%)	
		抗不安薬	1 (14.3%)	
下痢 (5 症例)	予防法	なし	5 (100%)	
		なし	1 (20%)	
	対処法	整腸剤	3 (60%)	
		点滴	1 (20%)	
高血圧 (1 症例)	予防法	なし	1 (100%)	
	対処法	降圧剤	1 (100%)	

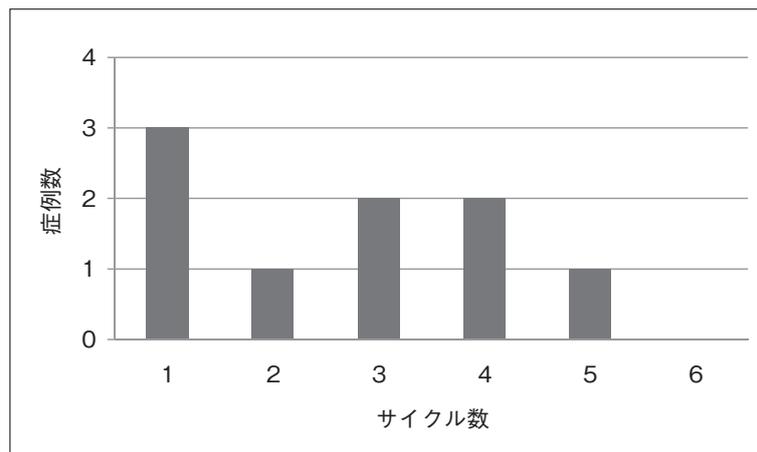


図 2 手足症候群出現サイクル数

内第 I / II 相臨床試験³⁾の結果と比較して低頻度であることが判明した。しかし, grade2 の悪心の出現頻度は高く, 今後, パロノセトロンやアプレピタント等の制吐剤の使用を検討する必要があると考えた。一

方, 末梢神経障害, 手足症候群のみの理由では治療中止, レジメン変更となりにくいことが推測された。これは末梢神経障害, 手足症候群の出現頻度が grade1 ~ 2 で多かったことが要因の一つではないかと考え

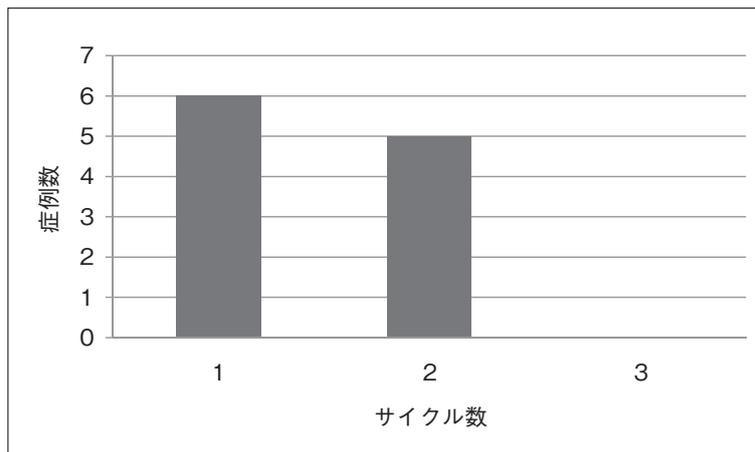


図3 末梢神経障害出現サイクル数

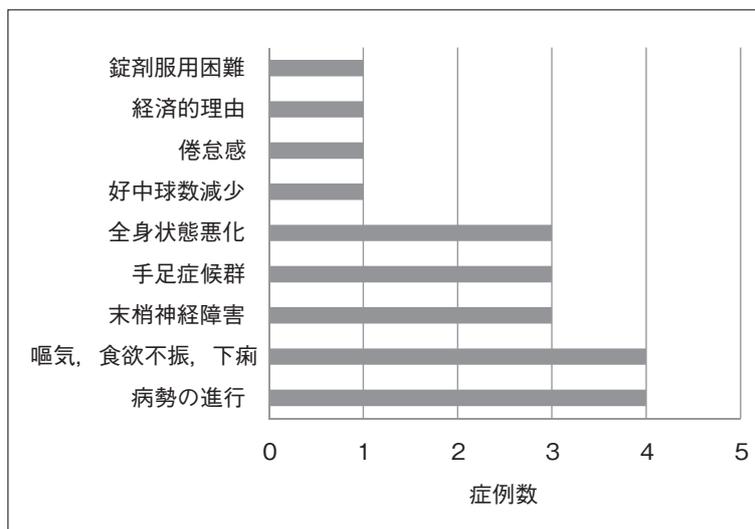


図4 治療中止・レジメン変更理由

た。手足症候群に関しては、全身療法として1例を除く全症例でビタミン B₆ の予防投与が行われており、発症後は保湿クリーム、ステロイド外用剤が処方されていたことから発症、症状悪化を防ぐことができたためではないかと考えた。末梢神経障害に関しては、XELOX±BEV 療法の施行サイクル数が少なく、蓄積性末梢神経障害の出現症例が少なかったことが考えられた。また、寒冷刺激の回避の指導により末梢神経障害を軽減、予防できたのではないかと考えた。今後、支持療法の検討による XELOX±BEV 療法のサイクル数の増加に伴い、末梢神経障害の出現頻度、重症化症例の増加が予測されるが、当院においては発症予防対策が講じられていない。蓄積性の末梢神経症状に対して Ca/Mg の投与により末梢神経症状発現までの期間が延長する傾向があるとの報告⁴⁾もあり、投与を検討する必要がある。対処法としては牛車腎気丸、ガ

バペンチンやプレガバリン等の処方を提案することも患者 QOL の維持につながる。

今回の調査を通して、手足症候群に関しては、初回化学療法時の薬剤管理指導の際にスキンケアの重要性を指導しているものの手足症候群が出現するまではスキンケアを行っていないというケースが散見された。患者自身、手足症候群が重篤となる副作用であることや QOL に大きく影響するという認識が乏しいことがうかがえた。一方、末梢神経障害は症状を自覚しやすいため、寒冷刺激の回避を徹底できていたのではないかと推察される。そのため手足症候群については、実際の例を提示する、製薬企業の資料を用いて説明するなどといった、これまでとは異なった方法を取り入れたスキンケアの重要性を指導することで発症予防につなげ、患者 QOL の維持に貢献できると考える。以上のことから、XEL+BEV 療法、XELOX±BEV 療法

表3 治療中止, レジメン変更となった理由と変更レジメン

No.	治療ライン	レジメン	施行 サイクル数	変更レジメン	中止・変更理由
1	一次治療	XELOX	8	S-1 単独	末梢神経障害, 手足症候群のため変更.
2	一次治療	XELOX	4	IRIS	手足症候群, 好中球減少のため変更.
3	一次治療	XELOX	4	XELOX + BEV	肺転移, 肝腫瘍増大のため変更.
	二次治療	XELOX + BEV	2		倦怠感強いため中止.
4	一次治療	XELOX	4	XELOX + BEV	腫瘍増大傾向のため変更.
	二次治療	XELOX + BEV	9		全身状態悪化のため中止.
5	二次治療	XEL + BEV	7		全身状態悪化のため中止.
6	一次治療	XELOX + BEV	11	IRIS	末梢神経障害のため変更. IRIS 療法変更後, 病勢進行のため XELOX + BEV 再開.
	三次治療	XELOX + BEV	3		全身状態悪化のため中止.
7	三次治療	XEL + BEV	2	FOLFIRI	腫瘍増大のため変更.
8	四次治療	XEL + BEV	13		口内炎, 手足症候群, 腫瘍増大 傾向のため中止.
9	一次治療	XELOX	1	UFT 単独	悪心, 食欲不振のため変更.
	二次治療	XEL + BEV	4		PR のため一旦中止.
10	二次治療	XELOX	2		錠剤内服困難, 食欲不振, 下痢 のため中止.
11	一次治療	XELOX	1		経済的理由のため中止.
12	一次治療	XELOX	3		肝転移に対して XELOX 施行 後, 肝部分切除施行. その後肺 転移出現し, XELOX 再開.
	二次治療	XELOX	4		末梢神経障害のため中止.
13	一次治療	XELOX	1	UFT 単独	悪心, 嘔吐のため変更.

は支持療法を再検討し, 患者に副作用を未然に予防することの重要性を指導することにより患者 QOL の更なる向上に寄与することができる治療法であると考えられる.

おわりに

カペシタビンを中心とした化学療法では末梢神経障害や手足症候群を認め, 患者の QOL に大きく影響していた. これらの副作用の出現, 重症化を予防し, 患者の QOL を維持するためにはスキンケアの指導など日常生活指導を励行することが重要と考えられた.

文 献

- 1) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. : Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 26 (12) : 2006-2012, 2008
- 2) Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. : Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III noninferiority study. Ann Oncol, 19 (10) : 1720-1726, 2008
- 3) Doi T, Boku N, Kato K, et al. : Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol, 40 (10) : 913-920, 2010
- 4) Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, et al. : Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer : NCCTG N04C7. J Clin Oncol, 29 (4) : 421-427, 2011

