



# 肺がん患者に対する薬物治療マネジメント ～処方提案・検査提案の実践例～

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 横山威一郎（千葉大学医学部附属病院薬剤部）

がん治療中に患者に発生するイベントは、治療薬による副作用、病態や生活に起因する合併症など様々です。臨床薬剤師によるファーマシューティカル・ケアにおいて副作用か、合併症などによるイベントかを鑑別する必要があります。またこれらのイベントのなかには緊急性の高い状態もあります。本稿では、薬物治療効果の向上の事例（様式3）として、副作用か、それとも合併症によるイベントかの鑑別に留意したプレアボイド事例と、緊急性の高い状態に対して迅速に介入できた事例を紹介します。

## ◆事例1：検査提案により治療薬の副作用か合併症かを判別し、ゲフィチニブの治療が継続できた事例

- 薬剤師のアプローチ：アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase：以下、ALP）上昇の原因鑑別のため、検査提案を行った
- 患者情報：50歳代、男性、肝障害（－）、腎障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）
- 原疾患：非小細胞肺がん（多発骨転移、多発脳転移）
- 併存疾患：高血圧症
- 処方情報：ニフェジピン徐放錠 40 mg/日

### 【臨床経過】

201X/①/02 アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：以下、AST）23 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：以下、ALT）10 U/L、ALP 211 U/L、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase：以下、 $\gamma$ -GTP）20 U/L、総ビリルビン（total bilirubin：以下、T-BIL）0.4 mg/dL

201X/①/03 ゲフィチニブ 250 mg開始

201X/①/10 AST 33 U/L、ALT 17 U/L、ALP 673 U/L、 $\gamma$ -GTP 27 U/L、T-BIL 0.3 mg/dL

201X/①/10 肝障害疑いでグリチルリチン製剤開始指示

### 【介入の契機】

①/10の検査値（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-BIL）の変動は極めて小さいので、ALP上昇は骨由来を考えたが、患者に腰痛等の自覚症状について聞いたところ、痛みの増強等の訴えはなかった。

### 【介入・提案内容】

ALP上昇について医師と協議。ALP以外の肝胆道系酵素の変動がほぼないため肝障害は考えにくい。骨転移増悪またはALPフレアの可能性が考えられる。ALPフレア

であればALP上昇は一過性であり、治療継続可能となる。そこで、骨シンチ施行しALPアイソザイムを測定し、再び協議することとなった。

あわせて、もし肝障害を疑う場合は胆汁うっ滞型と考えられるので、グリチルリチン製剤よりウルソデオキシコール酸のほうが推奨されると上申。グリチルリチン製剤は中止となった。

### 【鑑別のポイント】

#### (1) 薬剤性肝障害<sup>1)</sup>

薬剤性肝障害は、ALTとALP値から肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類できる。胆汁うっ滞型ではウルソデオキシコール酸が第一選択薬である。ゲフィチニブの肝胆道系障害は14.8%<sup>2)</sup>と報告されているが、ALPのみが上昇する頻度は0.03%<sup>2)</sup>と少なく、ほかの肝胆道系酵素の上昇の有無とALP分画の測定により、肝障害とALPフレア現象は鑑別可能である。

#### (2) ALPフレア

骨転移合併肺がんでALP上昇を認めた場合は、肝障害に加えて、骨転移の増悪、フレア現象を想定する必要がある。ALPフレアとは、骨転移を伴うがん治療中に、他所見に反して骨シンチ所見の悪化とALP上昇を一過性に認めることで、フレア現象とも呼ばれ、治療継続の判断を困難にする。フレア現象のメカニズムは、治療が奏効して急速に骨形成を生じる際に、骨芽細胞活動の亢進によって99 mTcが同細胞に集積することで発現する。また、骨芽細胞に内在するALPが血中へ過剰放出されることが主な機序と考えられており、骨転移の増悪ではなく治癒過程の一過性変化である。

この鑑別は、治療継続の可否の判断につながるため、QOLと予後に大きな影響を及ぼす。

### 【転機・結果】

201X/①/17 AST 27 U/L、ALT 14 U/L、ALP 851 U/L、 $\gamma$ -GTP 27 U/L、T-BIL 0.4 mg/dL、ALP-1 6.5%

ALP-2 45.8%, ALP-3 47.7%

医師と協議した結果、ALPはさらに上昇。ALP分面に異常はなかった。骨シンチで骨転移巣への集積の増強を認めたため骨転移の増悪が疑われたが、疼痛の増強はなく、胸部X線で病変は縮小していることから、フレア現象と判断し、治療継続となった。以後、骨転移巣への集積は軽減し、ALPも低下し、CTで他病変の縮小を認め、治療は奏効した。

#### 【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

副作用鑑別によって不要な薬剤投与を回避した。適切な検査提案を行い必要な治療が継続できた。

#### ◆事例2：検査提案によりベンゾジアゼピン系薬によるせん妄の副作用か、オンコロジーエマージェンシーかを鑑別し、早期に治療開始ができた事例

- 薬剤師のアプローチ：薬剤によるせん妄の鑑別のため、血清カルシウムの検査提案を行った
- 患者情報：50歳代、男性、肝障害（－）、腎障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）
- 原疾患：非小細胞肺癌（扁平上皮がん、肝転移）
- 併存疾患：高血圧症、不眠症
- 処方情報：
  - オルメサルタンOD錠20 mg 1回1錠 朝食後
  - プロチゾラムOD錠0.25 mg 1回1錠 就寝前
  - 酸化マグネシウム錠250 mg 1回2錠 毎食後
  - センノシド錠12 mg 1回2錠 便秘時

#### 【臨床経過】

201X/②/6 1st line CBDCA+nabPTXを4コース施行後、今回2nd line化学療法目的で入院。採血施行（AST 45 U/L, ALT 25 U/L, ALP 250 U/L, T-BIL 0.6 mg/dL, 血清クレアチニン（serum creatinine：Scr）1.09 mg/dL, ナトリウム（natrium：Na）129 mmol/L, カリウム（kalium：K）3.6 mmol/L, 白血球数（white blood cell：以下、WBC）13,500 / $\mu$ L, ヘモグロビン（hemoglobin：以下、Hb）8.2 g/dL, 血小板数（platelet：以下、PLT）37,500 / $\mu$ L）。入院時の聴取より、37.1℃、倦怠感の訴えあるため、翌日体調改善あれば化学療法施行予定となった。

201X/②/7 午前5時 つじつまの合わない言動を認め、妄想症状を認めた。

201X/②/7 午前9時 見当識障害、せん妄が疑われることを看護師が医師へ報告。ベンゾジアゼピン系薬によるせん妄を疑い、プロチゾラムが中止指示となった。

#### 【介入の契機】

ベンゾジアゼピン系薬によるせん妄は、強く疑われる。電解質異常による見当識障害の可能性もあり、その場合は緊急の対応を要する。特に扁平上皮がんは高カルシウム血症を引き起こしやすい<sup>3)</sup>。また、Scr値が上昇しており（2019/1/30 0.72 mg/dL）、急変する可能性もある。

#### 【介入・提案内容】

ベンゾジアゼピン系薬によるせん妄の可能性はあるが、電解質異常が原因である可能性を否定しておくことは必須と思われる。扁平上皮がんは高カルシウム血症を引き起こしやすく、Scr値が1週間で0.37上昇していることもあり、念のため迅速に血清カルシウム値を測定することを医師に提案した。

#### 【鑑別のポイント】

##### (1) 高カルシウム血症

高カルシウム血症は、特徴的な症状はなく、多尿による脱水、腎障害、倦怠感、悪心・嘔吐、食思不振を引き起こすオンコロジーエマージェンシーの1つである。重症例ではQT延長などの心電図異常や痙攣、意識障害も見られ、早期の対応が重要である。

##### (2) 肺扁平上皮がん

高カルシウム血症の発現頻度は、がん種や組織型で異なる。発現頻度の高いがん種としては、肺癌、乳がん、多発性骨髄腫、腎がん、頭頸部がんが挙げられる<sup>4,5)</sup>。肺癌の組織型では、扁平上皮がんが多いと報告がある<sup>3)</sup>。そのメカニズムは、扁平上皮がんでは副甲状腺ホルモンが腫瘍等から異常に分泌されることがあるとされている。

#### 【転機・結果】

201X/②/7 カルシウム（calcium：以下、Ca）16.0 mg/dL, アルブミン（albumin：Alb）3.0 g/dL 補正Ca値 17.0 mg/dL, Grade 4（CTCAE Ver5）の高カルシウム血症であるため、ただちに、大量補液、フロセミド、カルシトニン、ゾレドロン酸の投与が開始となった。以降、見当識障害発現せず、Ca値は改善した。

#### 【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

副作用鑑別のため適切な検査提案を行い、緊急性の高い合併症に対して迅速に治療開始できた。

#### ◆事例3：FNに対する治療の最適化を迅速に行った事例

- 薬剤師のアプローチ：抗菌薬の投与量不足に対して増量を提案した
- 患者情報：70歳代、女性、肝障害（－）、腎障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

- 原疾患：小細胞肺がん
- 併存疾患：高血圧症、脂質異常症、糖尿病
- 処方情報：
  - アムロジピン錠 5 mg 1回1錠 朝食後
  - アトルバスタチン錠 10 mg 1回1錠 朝食後
  - ジャヌビア錠 50 mg 1回1錠 朝食後

#### 【臨床経過】

アムロピシン治療中に急な発熱（38.5℃）で予約外受診し、採血施行し（Scr 0.71 mg/dL, WBC 1,200 / $\mu$ L, SEG 10.0%（好中球数 120 / $\mu$ L），単球 0.4%, Hb 12.2 g/dL, PLT 95,000 / $\mu$ L），発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：以下，FN）の診断となり、緊急入院となった。ただちにセフェピム開始（1g 12時間ごと、本日は18時、明日からは6時、18時）の指示となった。

#### 【介入の契機】

FN診療ガイドラインでは、セフェピム 2g 12時間ごとが推奨されている。入院後39.1℃まで上昇し、暗緑色の下痢を呈しており、緊急性の高い状態と考えられた。

#### 【介入・提案内容】

ただちに処方医に電話したが、指示を出した上級医はすでに離院しているため明日の朝確認するとの返答だった。すぐに病棟へ出向き処方医と直接話し、ガイドラインではセフェピム 2g 12時間ごとが推奨されていること、下痢を呈しており感染症としての重症度が高いこと、暗緑色の下痢であり緑膿菌が起因菌の場合一晩中に死亡した事例があること、以上より18時投与分から2gへの増量が必要であることを提案し、了承された。

#### 【鑑別のポイント】

##### (1) FN治療の3大原則

FNの起因菌が緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌だった場合はFN発症後数時間で患者を死に至らすことがある。そのため、FNに対してはエンピリック治療として、緑膿菌をカバーする抗菌薬を最適な投与量で迅速に開始する必要がある。

FN治療では、以下の3つの原則をすべて遵守しなければならない。

- ①速やかな抗菌薬治療の開始
- ②適切な抗菌薬
- ③適切な投与量

##### (2) 適切な抗菌薬

FN診療ガイドライン 改訂第2版では、「FNの初期治療として、抗緑膿菌作用を有する $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の単剤治療」を推奨している。

処方例)

セフェピム	1回2g	12時間ごと
メロペネム	1回1g	8時間ごと
タゾバクタム/ピペラシリン	1回4.5g	6時間ごと

#### 【転機・結果】

24時間後には37℃台後半まで解熱し、96時間後には解熱した。

#### 【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

最適な投与量による治療を迅速に開始できた。

#### おわりに

本稿では、臨床薬剤師が、がん治療中に遭遇し得る抗がん薬による副作用と緊急性の高い病態や合併症などによるイベントかを鑑別するのに難渋した病態について紹介しました。今回紹介した事例にみられるような高カルシウム血症もFNも重症例では一晩中に死亡する事例も報告されており、早期にファーマシューティカル・ケアとして介入し、迅速に治療を開始する必要があります。薬物治療効果の向上を果たすため、また、副作用の鑑別を行うためには、最低限の病態知識を習得しておくことが肝要と考えられます。

会員の皆様方には、薬剤師が薬物治療に関与することで薬物治療の有効性および安全性が向上するエビデンスをさらに強固なものにしていくためにも、引き続きプレアボイド報告をよろしくお願い致します。

#### 引用文献

- 1) 厚生労働省監修：重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」、平成20年4月。
- 2) アストラゼネカ株式会社：イレッサ<sup>®</sup>錠250医薬品インタビューフォーム、改訂19版、2015年。
- 3) ML Higdon, JA Higdon : Treatment of oncologic emergencies, *Am Fam Physician*, **74**, 1873-1880 (2006).
- 4) AF Stewart, R Horst *et al.* : Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia : evidence for humoral and nonhumoral groups, *New Engl J Med*, **303**, 1377-1383 (1980).
- 5) GR Mundy, KJ Ibbotson *et al.* : The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms, *New Engl J Med*, **310**, 1718-1727 (1984).

#### 参考文献

1. 鋪野紀好：月刊薬事2019年1月臨時増刊号 (Vol.61, No.2) “症候/疾患別 臨床検査値使いこなし完全ガイド”，じほう，東京，2019。
2. 日本臨床腫瘍学会編：“発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン”，改訂第2版，南江堂，東京，2017。