

がん化学療法と 薬剤師が読み解く臨床検査値

臨床検査値とは？

- 血液検査

WBC、Hb、Plt、ANC

- 血液生化学検査

Alb、Na、K、Ca、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cr

- 血清検査

腫瘍マーカー



血液(血球)検査の見方(私はこうみてる)

● 血球検査 (造血機能)

1. WBC (白血球数)

増加：炎症、腫瘍、白血病など

減少：骨髄機能低下など

2. Hb (ヘモグロビン)

増加：脱水、赤血球増多など

減少：骨髄機能低下、消化管出血、貧血など

3. Plt (血小板数)

増加：造血器腫瘍など

減少：骨髄機能低下、DICなど

4. ANC (好中球数)

減少：骨髄機能低下



生化学検査の見方(私はこちらみてる)

● 生化学一般

1. Alb (アルブミン)

増加：脱水など

減少：全身状態悪化、低栄養、肝障害など

2. LDH (乳酸脱水素酵素)

増加：炎症、腫瘍など

3. ALP (アルカリフォスファターゼ)

増加：炎症、腫瘍(骨転移)など

4. CRP

増加：炎症、腫瘍など



生化学検査の見方(私はこちらみてる)

● 肝機能

1. AST (GOT)、ALT (GPT)

増加：肝機能障害

2. T-Bil

増加：肝機能障害（胆道閉塞など）、黄疸

● 腎機能

1. Cr (クレアチニン)

増加：腎機能障害、脱水など

2. BUN (尿素窒素)

増加：腎機能障害、脱水、高たんぱく食など



生化学検査の見方(私はこちらみてる)

腎機能

イヌリンクリアランス

実際はイヌリンの持続点滴を行い30分ごとに排尿する

そこで代替案としてクレアチニンを使用する

1. Cockcroft-Gault式

$$CCr = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times sCr (\text{血中クレアチニン値})} \quad (\text{女性} \times 0.85)$$

2. 日本人のGFR推算式

$$GFR (\text{ml/min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times sCr^{-1.094} \text{age}^{-0.287} \quad (\text{女性} \times 0.739)$$

3. Jalliffe式

$$CCr = \frac{98 - 0.8 \times (\text{年齢} - 20)}{sCr \times BSA / 1.73} \quad (\text{女性} \times 0.9)$$

生化学検査の見方(私はこちらみてる)

電解質

1. Na (ナトリウム)

増加：脱水、尿崩症など

減少：経口摂取不良、脱水、SIADHなど

2. K (カリウム)

増加：腎障害など

減少：下痢など

3. Ca (カルシウム)

増加：骨転移、Ca産生腫瘍など

血清Alb値<4.0g/mL：補正Ca値＝実測Ca値＋（4.0－血清Alb値）



がん患者における臨床検査値異常

- 腫瘍そのものの自体による病態
- 腫瘍の産生物質による腫瘍随伴症候群
- 治療（主に化学療法の影響）

腫瘍そのもの自体による病態

がんの進行→多臓器転移→臓器障害

- 肝転移：肝機能障害
- 尿管圧迫：腎機能障害
- 骨（髄）転移：造血機能障害
- 低栄養状態：低アルブミン血症



腫瘍随伴症候群

腫瘍随伴症候群とは：原発巣や転移巣の部位から離れた部位で生じる症状。

- 皮膚の腫瘍随伴症候群
- 消化管の腫瘍随伴症候群
- 内分泌系の腫瘍随伴症候群
- 血液の腫瘍随伴症候群
- 神経系の腫瘍随伴症候群
- 腎臓の腫瘍随伴症候群



化学療法による臨床検査値異常

- 骨髄抑制
 - ほとんど全ての化学療法薬の有害事象
 - 骨髄機能障害による造血障害
- 肝機能障害
 - ウィルス肝炎を増悪させる可能性あり
- 相互作用
 - ワルファリンとS-1
 - PPIとTKI
 - パロキセチンとタモキシフェン



ワルファリンカリウムとS-1

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序・危険因子機序は不明である。

添付文書より

当院の事例

胆道がんstageIV 2nd line S-1単剤療法

門脈へ血栓ありワルファリン服用中の患者

2コース目day1 診察前介入時、血便を聴取。医師へ相互作用の可能性を伝える。PT-INR：1.81→3.66へ上昇。ビタミンK投与後、ワルファリンを減量再開となりPT-INR：1.8付近でコントロール可能となる。

S-1の減量規定

	クレアチンクリアランス (mL/min)	80以上	80 > ≥60	60 > ≥30
腎機能	投与開始量	初回基準量	初回基準量 (必要に応じて1段階 減量*)	原則として1段階以上 の減量* (30~40 未満は2段階減量*が 望ましい)

投与不可

クレアチンクリアランス30mL/min未満

投与開始量は、クレアチンクリアランス（実測値あるいは推定値）だけで定まるものではなく、患者の状態によっては80mL/min以上の症例であっても減量が必要な場合があります。

クレアチンクリアランス実測値がない場合は、クレアチンクリアランス推定値を用いてください。

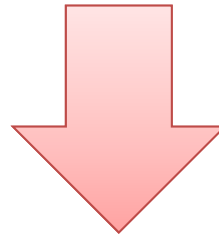
$$\begin{array}{l}
 \text{[Cockcroft-Gault式]} \\
 \text{クレアチンクリアランス推定値} \\
 \text{(mL/min)}
 \end{array}
 = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

T S - 1 適正使用ガイド

パロキセチンとタモキシフェン

2008年

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。ただし相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。



2010年6月改訂

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。

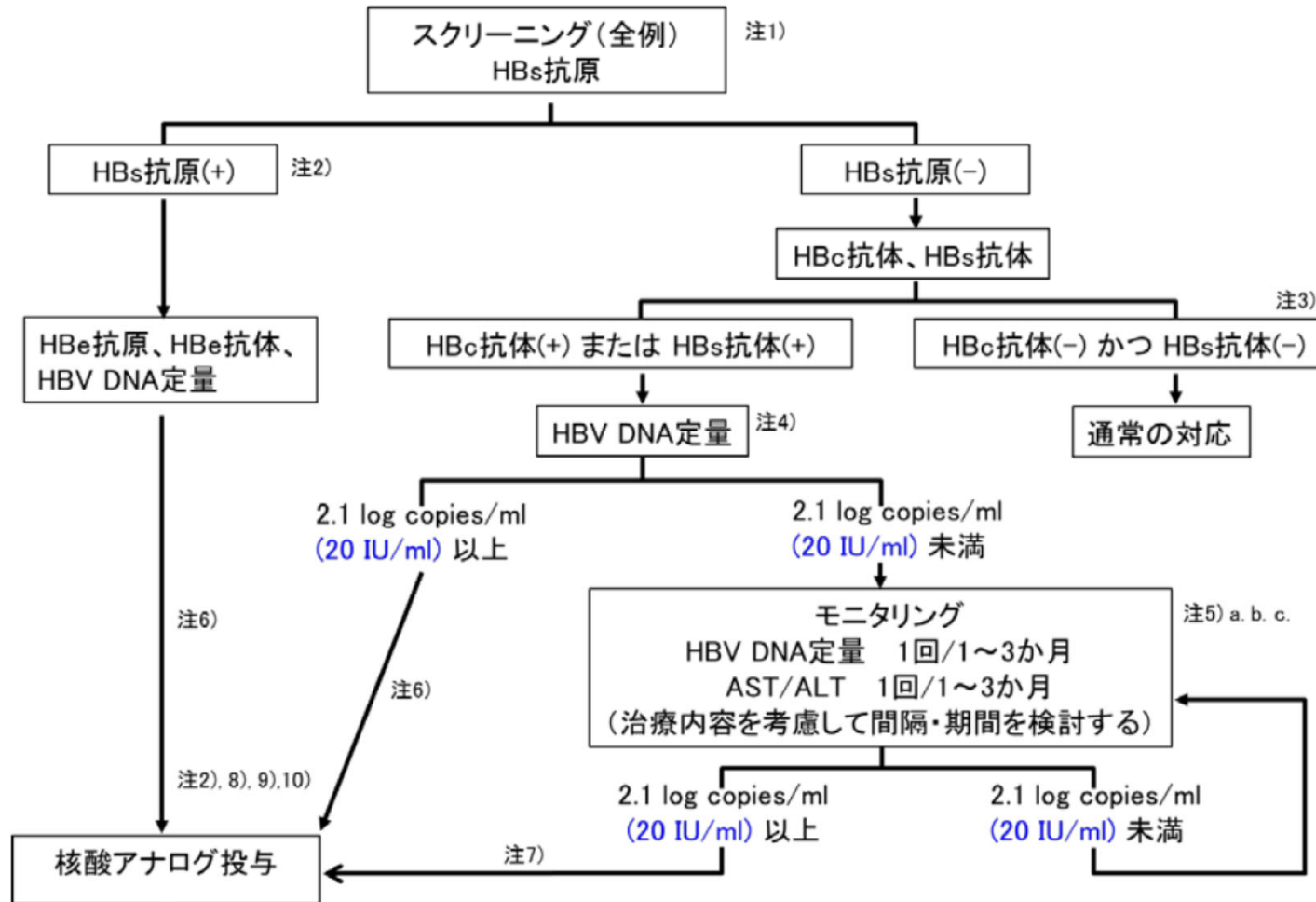
ゲフィチニブと制酸剤

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H ₂ -受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約6~7時間にわたり胃内pHを5以上で維持したところ、本剤のAUCが約50%減少した。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。

ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。製剤（イレッサ錠250）の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

添付文書

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(補足)

血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。
- 注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) PCR法およびリアルタイム PCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR法が望ましい。
- 注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヶ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヶ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

(2011年9月26日 改定)

化学療法による副作用評価

- 抗がん薬の副作用を評価する世界共通基準

CTCAE version4.03

(Common Terminology Criteria for Adverse Event)

- 日本語訳 JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

2009年5月に米国National Cancer Institute (NCI)
が公表、その後2010年6月に改定

CTCAEとは

NCI 有害事象共通用語規準v4.0 は、有害事象（AE）の評価や報告に用いることができる記述的用語集である。
また各AE について重症度のスケール（Grade）を示している。

用語

- 有害事象（AE：Adverse Event）

医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない

- 副作用（ADR：Adverse Drug Reaction）

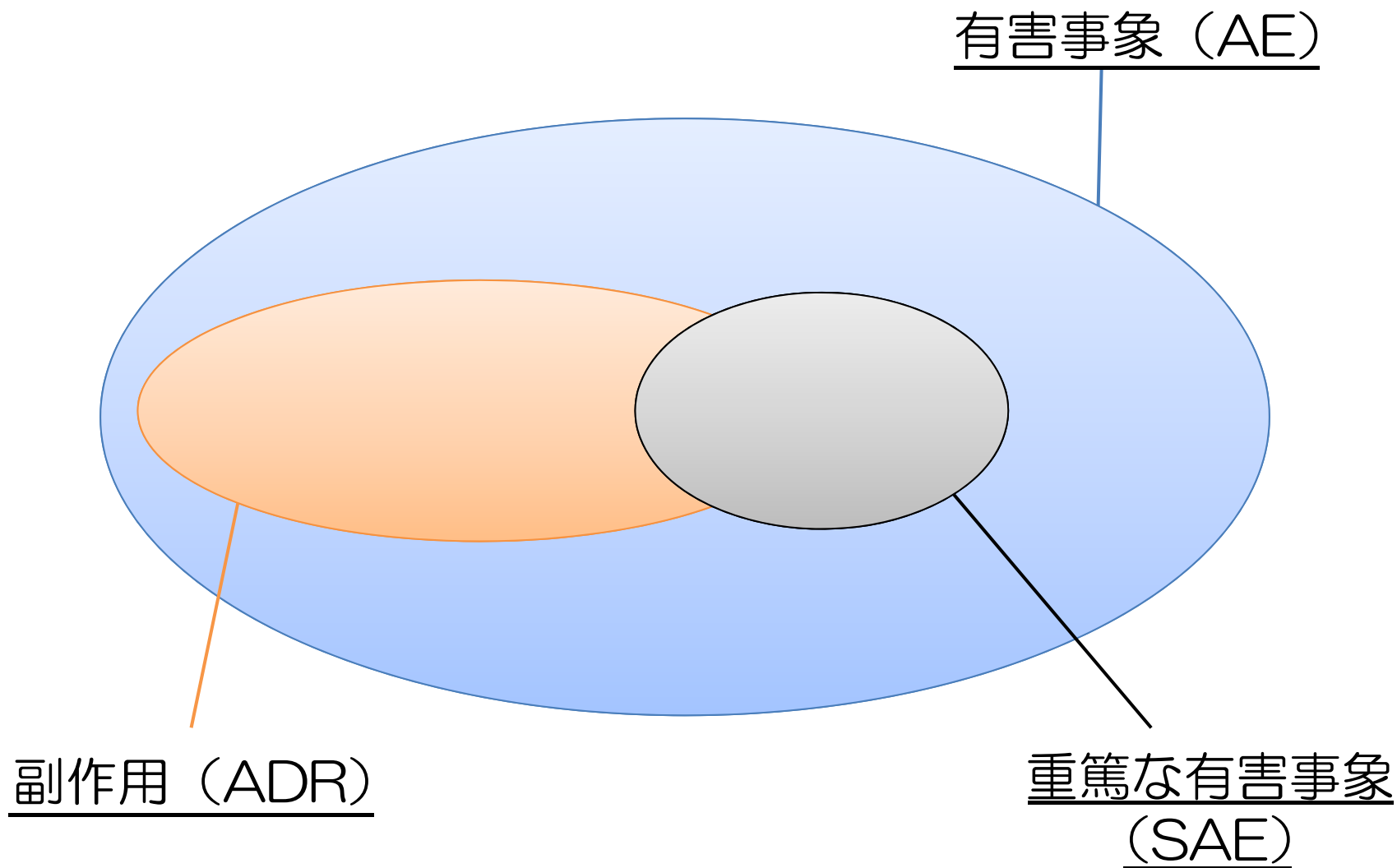
副作用とは医薬品に対する有害で意図しない反応、つまり有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう

用語

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの（注：ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。）
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

有害事象と副作用、重篤な副作用



グレード(Gread)評価

Grade 1 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない

Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*

Grade 3 重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限**

Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する

Grade 5 AE による死亡

Grade 説明文中のセミコロン (;) は「または」を意味する。

*身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

CTCAEver4.0の例

CTCAE v4.0 MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語【注釈】
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders									
10001760	皮膚および皮下組織障害	Alopecia	脱毛症	遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな50%未満の脱毛; 脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪形が必要となる	他人にも容易に明らかな50%以上の脱毛; 患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要; 社会心理学的な影響を伴う	-	-	-	年齢、部位に相応の量よりも毛髪が減少
10005901	皮膚および皮下組織障害	Body odor	体臭	軽度の体臭; 医師による処置を要さない; セルフケア処置	顕著な体臭; 社会心理学的な影響を伴う; 患者が内科的処置を希望する	-	-	-	体表の細菌増殖に起因する異常な体臭
10006556	皮膚および皮下組織障害	Bullous dermatitis	水疱性皮膚炎	症状がない; 体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱; 痛みを伴う水疱; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱; 身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱; 水分バランス異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡	水疱、びらんを伴う皮膚の炎症
10013786	皮膚および皮下組織障害	Dry skin	皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う; 身の回りの日常生活動作の制限	-	-	鱗屑を伴った汚い皮膚; 毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚
10015218	皮膚および皮下組織障害	Erythema multiforme	多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡	中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変

CTCAE使用の注意点

Nearest matchの原則

観察された有害事象が複数のGrade の定義に該当するような場合には、総合的に判断してもっとも近いGrade に分類する

例) 「Grade 3：輸液を要する」と定義されている場合、輸液を一度でも行ってしまったらGrade 3 とするのではなく、輸液が処置として本当に必要な状態であったかどうかと前後のGrade の表記を鑑みて、総合的に判断してもっとも近いGrade に分類するが原則である。

CTCAE使用の注意点

エピソード

「消化管：嘔吐」で用いられている「エピソード」については、NCI-CTCv2.0の和訳では「1回」としたため誤解を招いたことから、原文にはない注釈が加えられた。

「1 エピソード」とは、1 回嘔吐したことを指すのではなく、嘔吐発作の一連の経過を指す。すなわち、短時間に連続して2,3 回の嘔吐があったとしても、それは「1 エピソード」としてカウントされる。

CTCAE使用の注意点

ベースライン

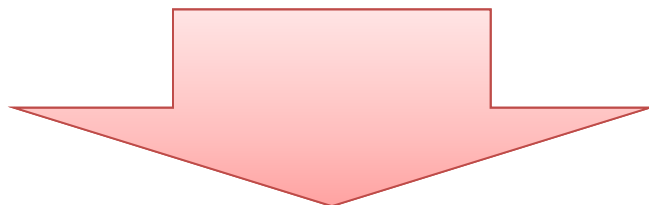
- いくつかの有害事象では、症状や検査値がベースラインからどの程度変化したかによってgrade が定義されている。
- それ以外ではCTCAE v3.0 の規準に厳密に従ってgradingを行い、ベースラインの患者の状態によってgrade を調整してはならない。
- 後に発生した有害事象との比較を容易にするためにベースラインデータ（症状、検査データなど）を記録しておくことが推奨される。
- 「何をベースラインとするか？」は試験ごとに明確にプロトコールで規定すべきである。通常は、ベースラインは「治療前」の状態や検査値を意味する。

「CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO 版」解説と指針 v1.0

CTCAEとは



NCI 有害事象共通用語規準v4.0 は、有害事象（AE）の評価や報告に用いることができる記述的用語集である。また各AE について重症度のスケール（Grade）を示している。



治験の時に使用される1つの指標



実臨床では・・・

- 絶対にCTCAEを用いて評価をしなければならないわけではない。
- CTCAEを使用する事で治験の時と同じ評価が出来る。
- 他職種がみても同じ評価（同じ解釈）が出来る。



もし治験患者に遭遇したら・・・

- 患者の言葉のみで記録を行う事は控えたほうが良い
- CTCAEに準じてGreadingを



腫瘍マーカー

- がん種に特徴的な物質を産生するものがある。その様な物質のうち、体液中（主として血液中）で測定可能なもの
- 進行したがんの動態を把握する為に使用。
- 腫瘍マーカー検査は、他の検査と同じく、診断を最終目的とした多くの検査の1つとして行うもの。診断そのものは血液検査、画像を用いた検査、身体所見等を総合的に勘案して医師が行う。

国立がん研究センターがん情報サービス



腫瘍マーカー

効果判定や再発の検知

- CEA：大腸がん、乳がん、肺がん
- CA19-9：胆嚢がん、膵がん

特定の種類の標的療法による治療が妥当かどうかを決定

- ALK遺伝子の転位および過剰発現：非小細胞肺がん
→クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ
- EGFR遺伝子変異解析：非小細胞肺がん
→ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ
- RASの遺伝子解析：大腸がん
→セツキシマブ、パニツムマブ
- HER2遺伝子HER2/neu遺伝子増幅：乳がん、胃がん
→トラスツズマブ

まとめ

- 診断そのものは血液検査、画像を用いた検査、身体所見等を総合的に勘案して医師が行う。
- 臨床検査値は薬剤師にとって、医師へ判断を伺い疑義紹介の一助となすものでありよい処方提案を行うひとつの材料。



ご清聴
ありがとうございました

