トピックス

Ⅲ. 治療

6. 支持療法・緩和ケアの進歩

福井 朋也 益田 典幸

要 旨

近年、分子生物学的アプローチによる治療開発により、癌薬物療法の有効性が高まっている。肺癌は難治性疾患であり、経過中、多彩な症状を呈するが、患者の生活の質の向上、さらに治療効果を十分に発揮するため、支持療法や緩和ケアとして、適切な症状コントロールが要求される。癌薬物療法に伴う副作用対策として悪心・嘔吐、好中球減少症、皮膚障害、また、頻度の高い症状として癌性疼痛、呼吸困難に関して概説する。

〔日内会誌 103：1337～1345, 2014〕

Key words 悪心・嘔吐，好中球減少，皮膚障害，癌性疼痛，呼吸困難

はじめに

支持療法は1980年代、欧米において癌治療から発展した考え方であり、治療に伴う副作用の軽減やリハビリテーションなど抗癌薬以外の様々な治療を指している。一方、緩和ケアは1970年代、カナダから提唱された概念で、ホスピスケアを含め、死に向かう過程において積極的に提供されるケアである。支持療法と緩和ケアは、重篤な疾患や生命を脅かす疾患のある患者の生活の質（quality of life：QOL）改善のために行われる処置という意味において重なる部分が多く、自覚症状や検査異常すべてが対象となるため、全人的な対応が必要となる。以下、癌薬物療法に伴う副作用対策としての支持療法、癌患者が

訴える身体的・精神的症状に対する対処を緩和ケアとして、進行期肺癌患者の治療過程における代表的な症状を取り上げる。

1. 支持療法（supportive care）

癌の生物学的特徴に基づいた抗癌薬の開発により、肺癌薬物療法の治療成績は向上している。抗癌薬の腫瘍制御効果や予後の改善はもちろんであるが、癌薬物療法において支持療法（副作用対策）を適時・適切に行うことが、抗癌薬治療における患者の苦痛を軽減するのみならず、治療を安全に遂行し、有効な治療を継続させ、治療効果を十分発揮するためにも重要である。殺細胞性抗癌薬による化学療法中にみられる一般的な副作用の発現時期を自覚症状、検査所見

北里大学呼吸器内科学

Lung Cancer : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : III. Treatment ; 6. Progress of supportive and palliative care for lung cancer patients.

Tomoya Fukui and Noriyuki Masuda : Department of Respiratory Medicine, Kitasato University School of Medicine, Japan.

トピックス

山本昇：がん化学療法の副作用と対策，中外医学社，1998 より引用，改変

図 1. 癌薬物療法による主な副作用とその発現時期

に分けて図 1 に示す。

1) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐は癌薬物療法において、患者が最も苦痛を感じる自覚症状のひとつであり、QOL 低下を招くだけでなく、治療継続の妨げにもなり得る。このため、発症機序や抗癌薬の特性の理解と、適切な制吐療法が不可欠であり、いかに悪心・嘔吐の発症を予防するかが治療を継続するために重要となる。悪心・嘔吐の機序として、①抗癌薬が直接、延髄にある嘔吐中枢に作用する中枢性反射経路（神経伝達物質サブスタンスPがリガンドとなりニューロキニン1(NK1)受容体を刺激）、②腸管壁にある腸クロム親和性細胞から求心性の腹部迷走神経の信号を介する末梢性反射経路（セロトニンが関与）、③大脳の高位中枢神経系の情動感覚を支配する延髄嘔吐中枢からの神経刺激などが解明され、それぞれの部位に対して制吐薬が開発された。

1963 年に米国において 5-FU (5-fluorouracil) を用いた消化器癌治療に際し、プロクロルペラジンの有効性がプラセボを対照に明らかとなった。その後、シスプラチンなどの催吐性抗癌薬

が開発され、1980 年代にドパミンD2 受容体拮抗薬メトクロプラミド大量療法やデキサメサゾンなどの制吐療法が試みられたが、効果は不十分であり、錐体外路症状など副作用も問題となった。急性期（24 時間以内）悪心・嘔吐にはセロトニンが大きく関与しており、1990 年代にセロトニン(5-HT3)受容体拮抗薬が開発され、急性期への対応は改善された。本邦でも 1990 年代後半から第 1 世代 5-HT3 受容体拮抗薬として、グラニセトロン、ラモセトロン、トロピセトロン、インジセトロン、オンダンセトロン、アゼセトロンが相次いで承認された。遅発性（24 時間以降）悪心・嘔吐にはセロトニンやサブスタンスPなどいくつかの因子が関与しているが、これまでの薬剤では十分な効果がなかった。2003 年、サブスタンスPの介在する神経伝達物質シグナルを遮断するNK1 受容体拮抗薬アプレピタント、また、第 1 世代と比べて受容体結合占有率や血漿中半減期が長い（約 40 時間）第 2 世代 5-HT3 受容体拮抗薬パロノセトロンと、作用機序の異なる制吐薬が登場し、本邦においても 2009 年、2010 年にそれぞれ承認された。5-HT3 受容体拮

表 1. 催吐性リスクに基づく制吐療法

催吐性	リスク	レジメン	急性嘔吐 (24 時間以内)	遅発性嘔吐 (24 時間以降)
高度	>90%	CDDP	NK1 受容体拮抗薬 5-HT3 受容体拮抗薬 DEX (12 mg)	DEX (8 mg×2, Day2 ~ 4)
中等度	30 ~ 90%	CBDCA Irinotecan Amrubicin	5-HT3 受容体拮抗薬 DEX (8 ~ 12 mg)	DEX (Day2 ~ 3)
軽度	10 ~ 30%	Docetaxel Gemcitabine Paclitaxel Pemetrexed S-1	DEX (4 ~ 8 mg)	なし
最小度	<10%	Nogitecan Vinorelbine Gefitinib Erlotinib Bevacizumab	なし	なし

CDDP : cisplatin, CBDCA : carboplatin, NK1 : neurokinin-1, 5-HT3 : 5-hydroxytryptamine 3, DEX : dexamethasone

抗薬においては、グラニセトロン(第1世代)とパロノセトロン(第2世代)のデキサメサゾン併用での比較試験が報告され、急性期の完全嘔吐抑制率(嘔吐・空嘔吐なし、追加制吐治療なし)は73% vs. 75%と同等、遅発性では44% vs. 57%とパロノセトロン群が有意に良好であった¹⁾。

抗癌薬は催吐性リスクにより段階的に分類され、急性および遅発性悪心・嘔吐に適した制吐療法がガイドラインにて示されている(表1)。抗癌薬の催吐性リスクに応じて適切な予防的投与を行うとともに、患者個々の状況に応じて最善策を講じる必要がある。肺癌薬物療法の中では、シスプラチン併用療法が高度催吐性に分類され、シスプラチン投与予定の症例には予防的制吐療法としてNK1受容体拮抗薬アプレピタント+5-HT3受容体拮抗薬+デキサメサゾンの3剤併用が基本となる。中等度催吐性では5-HT3受容体拮抗薬+デキサメサゾンの2剤併用、軽度催吐性ではデキサメサゾンのみが推奨されて

いる。アプレピタントは使用上の注意として、薬物代謝酵素CYP3A4阻害作用がある。デキサメサゾンと併用する際には、デキサメサゾンの血中濃度-時間曲線下面積(area under the curve : AUC)が大きくなるため、デキサメサゾン投与量を通常の半量にする必要がある。また、ワーファリン服用患者では、アプレピタント投与によりCYP2C9が誘導され、ワーファリンの効果が減弱する可能性がある。

シスプラチンは肺癌薬物療法のkey drugのひとつと考えられるが、高度催吐性リスクや腎障害といった副作用から投与が避けられる場合がある。シスプラチンは投与後4時間以内に90%以上が血漿タンパクと非可逆的に結合するため、腎障害を起こす遊離型シスプラチンの血漿中濃度は投与後2時間でほぼ消失する。この遊離型シスプラチンが糸球体からろ過され、近位尿細管に蓄積して、尿細管壊死を引き起こすと考えられるため、従来から尿中シスプラチン濃度を低下させることを目的に大量補液と強制利尿が

トピックス

行われてきた。しかし、高度催吐性リスクの化学療法に対する3剤併用制吐療法の有効性により、急性期から水分を含めた経口摂取が可能な症例が多くなり、また、腎保護効果のあるマグネシウム使用により、補液量を減らしたshort hydration法(2007年イタリアのグループにより提唱²⁾)の安全性が評価されている。

一方、化学療法中に生じた悪心・嘔吐に対しては、メトクロプラミドやプロクロロールペラジンその他、予測性嘔吐に対してロラゼパム、アプラゾラムなど抗不安薬、体動に伴う嘔吐に対してはジフェンヒドラミン、さらには悪心のコントロールに関して統合失調症治療オランザピンの効果が期待される³⁾。効果の高い制吐薬が使用可能となった現状では、いかに適切に悪心・嘔吐を予防・管理するかが、患者の苦痛を軽減して、治療継続による効果をもたらす要因といえる。

2) 好中球減少および発熱性好中球減少症

ほとんどの癌薬物療法(分子標的薬を除く)により起こり得る好中球減少は、患者の苦痛は伴わない検査値のみの異常であるが、好中球減少により細菌感染のリスクが高くなることが問題であり、感染リスクの軽減が好中球減少対策の目的である。好中球数は抗癌薬投与開始から7～14日目に最低値となることが多く、その程度や持続期間は治療レジメンや患者さんの全身状態、年齢、前治療歴、骨髓浸潤の有無などにより変動する。

発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)とは、好中球数500/ μ l未満、または1,000/ μ l未満で48時間以内に500/ μ l未満になると予想される状態で、かつ37.5℃(腋窩温)以上の発熱を生じた場合と定義される。G-CSF(granulocyte-colony stimulating factor)製剤の予防投与に関しては、20%以上の頻度でFNをきたすと予想される化学療法を行う場合に推奨されているが、現状で行われている肺癌の標準治療レジメンでは該当するものはない(例えば、10～20%:カ

ルボプラチン+エトポシド、シスプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ナベルピン、<10%:カルボプラチン+パクリタキセル±エバシズマブ⁴⁾。FN発症頻度が10～20%の症例では、危険因子(65歳以上の高齢者、進行期癌、FN既往がある、G-CSF未使用、抗菌薬の予防投与なし)がある際にG-CSF予防投与が検討される。前コースにてFNが生じた場合、次コースの抗癌薬使用量が減量できないと判断される場合はG-CSFの使用を考慮してもよい。海外においては長期作用型G-CSF製剤が承認されており、今後、本邦でも使用可能となれば、国際的なガイドラインに沿った管理が可能となる。

治療的投与に関しては、本邦の保険適応では、化学療法に低感受性である非小細胞肺癌の場合、好中球数500/ μ l未満、あるいは1,000/ μ l未満で発熱を伴う場合、高感受性である小細胞肺癌では化学療法投与翌日以降のG-CSF投与が可能であるが、無熱の好中球減少に対してルーチンにG-CSFを投与すべきではなく、患者さんのリスクを評価して投与を検討する。

FNは迅速な対応をしなければ重篤な感染症に至ることがある副作用であるため、緊急に適切な抗菌薬治療が必要となる。この際、感染巣を同定するための診察、検査(血液検査、血液培養、必要に応じて胸部X線や尿検査、感染が疑われる部位での培養検査)を行い、起因微生物の検索を行うとともに、2000年にKlasterskyら⁵⁾により提唱されたMultinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system(MASCCスコア;表2)によるリスク分類に基づき、抗菌薬を速やかに開始、G-CSF製剤の使用を検討する。低リスクと診断されたFN患者では、重症感染症の発症頻度は5%以下とされる⁶⁾。初期治療として使用される抗菌薬としては、外来治療可能であればシプロフロキサシン+クリブラン酸・アモキシシリン内服、レボフロキサシン内服、入院での点滴治療の場合、抗緑膿菌作

表2. 発熱性好中球減少症の重症化リスク (MASCスコア)

項目	スコア
臨床症状	
・無症状	5
・軽度の症状	5
・中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形癌である あるいは 造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60歳未満 (16歳未満には適応しない)	2
合計 21～26点：低リスク, 0～20点：高リスク MASC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer	

用を持つβラクタム薬であるセフェピム、タゾバクタム・ピペラシリン、イミペネム・シラスタチン、メロペメム、セフトジジム単剤療法が推奨されている。MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) など薬剤耐性グラム陽性球菌感染が疑われる患者では、バンコマイシン、テイコプラニンなど抗MRSA薬投与が考慮される(図2)。初期治療開始後は3～4日後に再評価を行い、解熱が得られ、好中球数500/μl以上となるまで抗菌薬の投与を継続する。解熱するまでの期間(中央値)は、低リスクで2日、高リスクで5日と報告され、初期治療が無効な場合は、3～4日後に変更を検討する。起病因菌が不明で、血行動態が不安定な場合は、広域スペクトラム抗菌薬への変更、抗MRSA薬やアミノグリコシド追加、抗真菌薬追加も考慮される。

3) 皮膚障害

近年、肺癌患者個々の分子生物学的な特徴から最適な標的の選別が行われ、原因遺伝子(driver mutation)を標的とした薬剤が開発されている。これら分子標的薬は高い奏効を示す半面、その特徴的な副作用の管理が要求される。その中のひとつに皮膚障害があり、上皮成長因子受容体

(epidermal growth factor receptor: EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) であるゲフィチニブやエルロチニブでは、瘡瘍様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎など、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 阻害薬クリゾチニブでは発疹、紅斑、光線過敏など、血管新生阻害薬ベバシズマブでは発疹、色素沈着、手足症候群、爪の変化などが認められる。EGFR-TKIなど分子標的薬では特定の遺伝子変異陽性患者に奏効し、その高い有効性から長期間にわたり投与可能な症例が多く経験され、経過中、頻度の高い皮膚障害は、内科医としても対処が必要となることが多い。

EGFRは皮膚、毛包、爪にも分布し、皮膚の増殖や分化に関与しているため、EGFR-TKI投与により、活性化EGFRが減少すると皮膚の角化異常が生じて皮膚障害が生じるとされる。ゲフィチニブで28.5% (発疹17.1%, 皮膚乾燥2.2%, 掻痒症2.2%, 瘡瘍様皮疹1.0%, 脂漏性皮膚炎0.9%, 爪の障害0.2%) (イレッサ®250 プロスペクティブ調査)、エルロチニブでは、瘡瘍様皮疹などの発疹62.0%, 皮膚乾燥9.3%, 掻痒症1～5%, 爪囲炎8.7% (タルセバ®特定使用成績調査) と高頻度に報告されている。皮膚障害の重症度は抗腫瘍効果との相関が示唆され⁷⁾、皮膚症状を早期から適切に処置しながら治療を継続、発現の程度に応じて対処方法や中止・減量を検討してゆくことが重要となる。皮膚乾燥にはヘパリン類似物質や尿素配合薬などの保湿剤、掻痒が強い場合には抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬を使用する。瘡瘍様皮膚炎や脂漏性皮膚炎には、その程度に合わせてステロイド外用の調節、抗炎症作用を期待してミノサイクリン内服が考慮される。爪囲炎は強い疼痛を伴うこともあり、重篤な皮膚障害が発現した場合は、皮膚科医とも連携した管理が必要である。

トピックス

図 2. リスク別の発熱性好中球減少症に対する抗菌薬治療

2. 緩和治療 (palliative care)

WHO (世界保健機関) の定義によると、緩和治療とは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確な評価と対処を行うことによって、苦痛を予防・緩和することで、生活の質 (QOL) を改善するアプローチとされる。症状とは、検査結果などデータでは測れない患者本人が感じている主観的表現、患者の訴えをそのまま評価すべきとされる。以下、終末期患者の症状として頻度の高い、疼痛と呼吸困難について述べる。

1) 癌性疼痛

癌性疼痛は耐えがたい苦痛であり、QOLを著しく低下させるため、患者の痛みをより早い時期から積極的にくみ取る必要がある。癌性疼痛は「持続痛 (半日以上自覚する平均的な痛み)」

と「突出痛 (一過性の痛みの増強)」が組み合わされて生じている。日常生活への影響度、痛みのパターンや部位を評価するとともに、痛みの強さをnumeric rating scale (NRS) 0～10 など数値化して客観的に表記すると良い。

1986年にWHO癌疼痛治療指針が発表され、モルヒネを中心とした癌性疼痛の治療法が本邦でも普及した。その後、強オピオイドとしてモルヒネに加えて、オキシコドンやフェンタニル製剤も使用可能となり、適切に評価・治療が行われれば、8～9割以上の癌による痛みを安全に取り除くことができるようになった。WHO方式3段階除痛ラダー (図3) に基づき、痛みの程度に合った段階から治療を開始し、十分な鎮痛効果が得られるまで、またオピオイドの反応性を評価しながら、患者個々の状況に合わせて鎮痛薬が調整される。以下に各段階で使用される鎮痛薬を示す。

step 1：軽度の痛みに対して、非オピオイド鎮痛薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

図 3. WHO方式 3段階除痛ラダー

NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs, NMDA : N-methyl-D-aspartate

やアセトアミノフェンが使用される。NSAIDsはアラキドン酸カスケードを構成するシクロオキシゲナーゼ (COX1/2) を阻害して、患者の痛みの原因となるプロスタグランジン (PG) 産生を抑制する。このため末梢性および中枢性に炎症を軽減し、炎症性痛覚過敏作用を予防する。NSAIDsの多くはCOX1/2の両方に作用するため、消化性潰瘍予防のためプロトンポンプ阻害薬の併用が薦められる。セレコキシブは選択的COX2阻害薬として開発され、消化管に対する副作用が軽減される可能性がある。一方、アセトアミノフェンはNSAIDsと異なり、中枢性鎮痛効果が主である(末梢性の抗炎症作用がない)。鎮痛・解熱作用をもつが、抗炎症作用は弱いと考えられる。消化管、腎機能、血小板機能に対する影響は少ないことも特徴である。癌性疼痛には2,400 mg~4,000 mg/日 (1日3~4回) 程度の高用量が妥当とされ、肝機能障害に注意しながら増量する。

step 2 : 軽度から中等度の痛みの治療に用いる弱オピオイド鎮痛薬としてコデインがある。鎮痛薬として使用される10倍散は麻薬指定になっている。近年、トラマドールが発売され、非麻薬の合成弱オピオイド製剤として選択肢が増えた。いずれの薬剤も徐放製剤がないため、コデ

インは1日4~6回(20~60 mg/回)、トラマドールは1日4回(25~75 mg/回)の定時投与を行い、レスキューとして1回量を追加投与する。コデインは体内でCYP2D6によりモルヒネに代謝され、鎮痛作用を表す。トラマドールは μ 受容体作動薬を主体とする弱オピオイドとしての作用と、神経末端からのセロトニン放出の増強、シナプスでの節前線維からのノルアドレナリンとセロトニンの再取り込み抑制を起こす鎮痛補助薬的な作用を持ち、結果的に下行性抑制系を増強することによってオピオイドの鎮痛効果も高めた薬剤である。

step 3 : 中等度から強度の癌の痛みに対して使用される強オピオイドには、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニールがある。強オピオイドは、体内の μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体(主に μ 受容体)に結合して鎮痛効果を表すとされている。オピオイドはシナプス前・後両方に作用し、痛覚伝達系を遮断して鎮痛作用を発現する。脊髄、中脳水道周囲灰白質、延髄の巨大細胞網様核や大縫線核などが作用点である。また、末梢神経系のオピオイド受容体にも作用点を有している。持続する疼痛に対して効果が長く持続する徐放製剤、それに付随して起こる突出痛に対しては効果が速く発現する速放製剤を使用することが基本である。その他、患者の状況に合わせて、内服、貼付製剤、坐剤、皮下注射、持続静脈内投与などの投与経路が選択できる。投与量は患者の痛みの強さに応じた量であり、少しずつ増量して適正な投与量を探していくことが重要である。強オピオイドは基本的に天井効果がなく、増量による鎮痛効果が認められる限り上限はないと考えられる。副作用に対する対策が重要であり、頻度の高い悪心、便秘、眠気には事前にその注意点や対策法についての説明が重要となる。また、オピオイドはNSAIDsとの併用により相乗効果が得られる。

オピオイドが効きにくい神経障害性疼痛に対

トピックス

図 4. 進行肺癌患者の早期緩和ケア導入による生存への影響

しては、鎮痛補助薬である抗痙攣薬（ガバペンチン）、抗うつ薬（アミトリプチン）、抗不整脈薬（リドカイン）、NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体拮抗薬（ケタミン）、コルチコステロイドなどの併用も有用である。また、2010 年から末梢性神経障害性疼痛に対して、臨床試験⁸⁾で有効性が確認されたプレガバリンの使用が可能になった。

2) 呼吸困難

呼吸困難は、終末期癌患者において頻度が高く、難治性の場合が多い。患者や家族にとって非常に辛い症状であるため、十分な説明と適切な評価および管理が重要である。対症療法として、モルヒネの有効性が確認されており⁹⁾、薬物療法の第一選択とされる。1 回換気量と呼吸数を減少させることで呼吸困難を軽減するとされるが、機序は十分に解明されていない。近年、モルヒネ以外のオピオイドの有効性についても報告が散見される。癌性リンパ管症・上大静脈症候群・癌性胸膜炎などには浮腫や炎症の抑制

効果を期待して、効果を評価しながら、コルチコステロイド（ベタメサゾン、デキサメサゾン）が使用される。また、抗不安薬（ジアゼパム、アルプラザラム、ミダゾラム）はモルヒネとの併用上乗せ効果が期待され、不眠や不安がある場合などに使用される。終末期には、低酸素血症がなくても、症状改善があるなら、酸素投与が行われる場合もある。治療困難な呼吸困難が継続し、予後 2～3 週間以内と予測される場合には、鎮静（sedation）が治療の選択肢として検討される。

緩和ケアは治療選択肢のひとつとして、癌患者の治療経過の中で大切な役割を持つ。進行期非小細胞肺癌患者では、通常の診療に加えて、診断早期（8 週以内）から緩和ケアチームによる介入を行えば、12 週後の QOL の改善、うつ症状の減少（16% vs. 38%）のみならず、生存期間も延長する（生存期間中央値 11.6 カ月 vs. 8.9 カ月；図 4）ことが報告されている¹⁰⁾。

癌薬物療法において抗癌薬の特性を理解した

上で副作用対策としての支持療法を適切に行うこと、癌患者のすべての症状に対する治療として緩和ケアを早期から積極的に行ってゆくことは、癌患者のQOL改善という重要な役割を持ち、さらには治療効果、生存へも影響し得ると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Saito M, et al : Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy : a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 10 : 115-124, 2009.
- 2) Tiseo M, et al : Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori* 93 : 138-144, 2007.
- 3) Navari RM, et al : Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 9 (5) : 188-195, 2011.
- 4) Aapro MS, et al : 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47 : 8-32, 2011.
- 5) Klastersky J, et al : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18 : 3038-3051, 2000.
- 6) Klastersky J, et al : Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 24 : 4129-4134, 2006.
- 7) Wacker B, et al : Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 13 : 3913-3921, 2007.
- 8) Dworkin RH, et al : Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia : a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60 : 1274-1283, 2003.
- 9) Jennings AL, et al : A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. *Thorax* 57 : 939-944, 2002.
- 10) Temel JS, et al : Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 19 : 363 733-742, 2010.