

表. 大腸癌術後サーベイランススケジュール (文献2より改変)

	1年				2年				3年				4年				5年			
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
結腸・RS癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部CT検査	●			●	●			●	●			●	○			●	○			●
腹部CT検査	●			●	●			●	●			●	○			●	○			●
大腸内視鏡検査				●				●				●				●				●
直腸癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
直腸指診	●			●	●			●	●			●				●				●
胸部CT検査	●			●	●			●	●			●	○			●	○			●
腹部・骨盤CT検査	●			●	●			●	●			●	○			●	○			●
大腸内視鏡検査				●				●				●				●				●

図1. 医療者用術後補助化学療法連携パス

大腸がん術後補助化学療法「ビロゲド」連携パス (大腸癌手術/連携施設 医療者向け)

患者情報
 氏名
 性別 男性・女性
 生年月日 年 月 日 (歳)
 手術年月日 年 月 日 術式

連携先(この連携目標 (術後補助化学療法連携中))
 1 連携連携によるフォローアップ 2 術後補助化学療法の実施 3 術後合併症、副作用、再発の早期発見
 4 術後補助化学療法追加診断の提供
 連携連携の提供について 副作用について

連携施設名 大腸癌手術/連携施設
 連携先 TEL 06 (6774) 5111 FAX 06 (6774) 5131
 連携先 TEL () FAX ()

受診日	1年		2年		3年		4年		5年	
	3月	6月	3月	6月	3月	6月	3月	6月	3月	6月
受診回数	大腸癌手術		大腸癌手術/連携施設		大腸癌手術/連携施設		大腸癌手術/連携施設		大腸癌手術/連携施設	
検査項目	問診・診察 腫瘍マーカー 胸部CT検査 腹部CT検査 大腸内視鏡検査		問診・診察 腫瘍マーカー 胸部CT検査 腹部CT検査 大腸内視鏡検査		問診・診察 腫瘍マーカー 胸部CT検査 腹部CT検査 大腸内視鏡検査		問診・診察 腫瘍マーカー 胸部CT検査 腹部CT検査 大腸内視鏡検査		問診・診察 腫瘍マーカー 胸部CT検査 腹部CT検査 大腸内視鏡検査	
バイタル	体温 血圧 脈拍		体温 血圧 脈拍		体温 血圧 脈拍		体温 血圧 脈拍		体温 血圧 脈拍	
PD	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
食欲/体重	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
悪心/嘔吐	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
下痢	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
口腔炎	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
倦怠感	0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4		0-1-2-3-4	
色覚減退	0-1-2		0-1-2		0-1-2		0-1-2		0-1-2	
手足麻痺	0-1-2-3		0-1-2-3		0-1-2-3		0-1-2-3		0-1-2-3	
検査	WBC ≥ 3,000 /mm ³		WBC ≥ 3,000 /mm ³		WBC ≥ 3,000 /mm ³		WBC ≥ 3,000 /mm ³		WBC ≥ 3,000 /mm ³	
	Hb ≥ 11.0 g/dL		Hb ≥ 11.0 g/dL		Hb ≥ 11.0 g/dL		Hb ≥ 11.0 g/dL		Hb ≥ 11.0 g/dL	
	PLT > 10万 /mm ³		PLT > 10万 /mm ³		PLT > 10万 /mm ³		PLT > 10万 /mm ³		PLT > 10万 /mm ³	
	Cr < 1.5 mg/dL		Cr < 1.5 mg/dL		Cr < 1.5 mg/dL		Cr < 1.5 mg/dL		Cr < 1.5 mg/dL	
	Ca > 2.0 mmol/L		Ca > 2.0 mmol/L		Ca > 2.0 mmol/L		Ca > 2.0 mmol/L		Ca > 2.0 mmol/L	
薬剤	副作用説明/確認		副作用説明/確認		副作用説明/確認		副作用説明/確認		副作用説明/確認	
	副作用の観察(相互作用)		副作用の観察(相互作用)		副作用の観察(相互作用)		副作用の観察(相互作用)		副作用の観察(相互作用)	
特記事項	なし/通り		なし/通り		なし/通り		なし/通り		なし/通り	
	注意事項		注意事項		注意事項		注意事項		注意事項	

の受診においては、観察項目や検査項目が変わってくるため、半年間の補助化学療法期間用の医療用パスを用意した(図1)。術後補助化学療法の有無によって術後半年間の使用パスは変わることとなり、半年以後は補助化学療法を行わない患者と共通のものとなる。

2. 術後補助化学療法を選択

術後補助化学療法は、治療切除の行われた症例に対して再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される全身化学療法である。Stage III結腸癌に関して、術後補助化学療法は再発抑制効果と生存期間の延長が示されている¹⁾。5-FU+ロイコボリン(LV)療法が標準治療として確立しているが、適応基準として、①治療切除が行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)、②主要臓器機能が保たれていることなどが示されている。再発高リスクStage II大腸癌においても行う場合もあるが、現在のところ再発高リスク大腸癌の明確な定義はなされていない²⁾。


カペシタビン(商品名：ゼローダ[®])は、標準治療である5-FU+LVとの第Ⅲ相比較試験(X-ACT試験)において5年生存率における同等性が証明された³⁾。テガフル・ウラシル(商品名：ユーエフティ[®])+LVにおいても、5-FU+LVとの第Ⅲ相比較試験において同等性が示されており⁴⁾、大腸癌研究会が示す大腸癌治療ガイドラインにおいても経口フッ化ピリミジン製剤の使用は容認されている。現在、FOLFOX療法も補助化学療法として有効性が認められ⁵⁾保険適応となっているが、調剤や治療内容が複雑となることから連携には適さない。この結果、一般的に連携パスの対象となりうる標準とされていて、かつ保険適応となる大腸癌補助化学療法は、前述の経口抗癌剤2つとなる。


3. 患者用“私の治療カルテ”

大阪府がん診療連携協議会パス部会で作成した大腸癌術後用パスにおいて留意したことは、パスとしての機能はもちろんのこと日常で気をつけることや服薬方法、副作用についても記載して患者自身の治


図2. 患者用手帳

私の治療カルテ
—大腸連携パス—





病院



大阪府がん診療連携協議会

はじめに (ゼローダ連携パス)

【連携パス】とは、地域のかかりつけ医と手術を行った施設の医師が、あなたの治療経過を共有できる「治療計画表」のことです。

「連携パス」を活用することで、

- かかりつけ医と手術先の医師が協力して、あなたの治療を行います。
- 患者さんの視点に立った安心で質の高い医療を提供する体制を構築することを目指しています。
- 患者さんにとっても長い待ち時間や通院時間の短縮による負担軽減になります。

このように、かかりつけ医と手術先の医師が協力しあい、患者さんご自身の治療計画や経過の把握をします。また、かかりつけ医の手厚い診療をすることで、不安の解消といったメリットにつながります。

あなたの主治医

(電話 - -)

かかりつけ医

(電話 - -)

~2~

療記録としても役立つ形態を作ったことである(図2, 3)。術後補助化学療法を行う場合の患者の利益・不利益についても記載し、患者自身も積極的に治療に参加し、理解をすすめるツールとしても重要な役割を持つとともに円滑な治療継続を助けることになると考えている。

4. 服薬スケジュールと副作用のチェック

経口抗癌剤の投与は、それぞれ投与スケジュールと体表面積ごとの投与量が定められている。術後補助化学療法を有効なものとするためには、計画された半年間を完遂することが重要で、副作用のモニタリングに伴う適切な減量や休薬を行わなければならない。用法用量に基づいた投与を行っていくうえで医療者は図1のパスを用いるが、患者は“私の治療カルテ”図2, 3の中の記載欄に症状を記載し、かかりつけ医あるいは連携病院の診療時に持参することになる。

クリティカルパスを評価するうえでのバリエーションとしては、再発や合併症を生じた場合を想定している。緊急時の対応としては、いずれの場合も当院救急外来受診としているが、緊急性がない場合は翌日以後の受診と対処法を定めている。

5. 運用上の問題点と現況

地域連携クリティカルパスの導入において、まず問題となるのは連携システムの構築である。実際に連携病院とかかりつけ医でどのようにシステム作りをしていくかを考えると、多くの段階を経ることが必要であることは疑う余地はない。実際に、病院が指定した診療所をかかりつけ医とすることに患者が

同意するか、あるいは紹介元のかかりつけ医が地域連携クリティカルパスを受け入れるかを総括的に確認していくことは非常に困難である。システム作りは重要であるが先行させることを重視するあまり、実際の導入が遅れてしまう状況を想像するのは難しいことではない。また、当院のように都市型病院においては、がん診療連携拠点病院が密集しているため、地域単位での連携システム作りは不可能である。

当科では当初、試験的に患者手帳として“私の治療カルテ”を希望される患者に配布を試みたところ、かかりつけ医での検査や診療を希望するケースが徐々に増え、また負担なくかかりつけ医での検査を受ける患者の比率が増加した。パスの運用においては患者自身も利点を理解している必要があり、理解が十分なケースのみ、その都度かかりつけ医に検査依頼をする形でパスの運用を始めている。

おわりに

地域連携クリティカルパスの目的の一つは、病診連携の中での均てん化されたがん治療の遂行である。十分な準備としてのパスやシステム作りは必要であるが、本質的には、実際の診療において患者にどのような形で利益があるか、あるいは想定した利点があるのかを今後検証する必要がある。また、拠点病院が多数存在する都市地域において患者が多数の拠点病院から診療を受けるケースもあり、情報共有を容易にするためにも地域でのパスの共通は必須と考えられる。

図3. 患者用手帳(内容)

もくじ	大腸がんの治療について
<ul style="list-style-type: none"> ④ 大腸がんの治療について : p.4 ④ 退院後の日常生活 : p.5 ④ 退院後の食生活 : p.6 ④ 退院後もこれだけは忘れずに : p.7-p.8 ④ ゼローグってどんなお薬? : p.9-p.12 <ul style="list-style-type: none"> ・ゼローグの服用方法は? : p.10 ・ゼローグの副作用 : p.11-p.12 ④ 大腸がん術後連携パス(5年間) : p.13~p.14 ④ 大腸がん術後連携パス(服用中) : p.15~p.30 ④ メモ(患者さん・主治医・かかりつけ医) : p.31~32 ④ _____ 病院各部署・担当等のご案内 : p.33~p.34 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 大腸がんは、早期発見の場合、そのほとんどは手術によってがんを取り切ることができますが、なかには再発してしまうこともあります。これは、目に見えない大きさのがん細胞が、からだのどこかに残っているからだと考えられています。 ○ そこで、再発の可能性を少なくするために抗がん剤を用いて残っているがん細胞を攻撃して、やっつける治療を行います。手術の補助的な役割を担うことから、これを「術後補助化学療法」といいます。 ○ 術後補助化学療法を行うと、手術後に何もしない場合と比べ、再発の可能性を10~15%減少させることが分かっています。大腸がん(結腸がん)の術後補助化学療法に用いるお薬は、目に見えないがん細胞を攻撃して死滅させ、その増殖を防ぐ働きがあります。しかし、がん細胞だけでなく正常な細胞にも影響を与えてしまうことがあるため、あなた自身によくない影響(副作用)があらわれることがあります。

~ 3 ~

大腸がん術後連携パス(服用1コース目)

『ゼローグ服用スケジュール』1コース									
1項目									
服用状況	月/日	/	/	/	/	/	/	/	/
服用種類	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕	朝・夕
消化器の症状									
吐き気・嘔吐									
下痢・腹痛									
口内炎									
食欲不振									
手足の症状									
赤い腫れ	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足
むしむし水疱	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足
痛み	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足	手・足
その他									
受診日	年 月 日								
医師相談	診察				問診			血液検査	
診察検査	 								
ゼローグ服用回数	朝 錠/夕 錠 (1日2回食後30分以内) <input type="checkbox"/> 減量あり・ <input type="checkbox"/> 休薬あり ※一度減量した場合は、増量することはありません。								

~ 15 ~

■文献

- 1) Moertel CG, et al. : Ann Intern Med 1995; 122 (5) : 321-326.
- 2) 大腸癌研究会(編) : 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版 金原出版 2009.
- 3) Twelves C, et al. : N Engl J Med 2005; 352 (26) : 2696-2704.
- 4) Lembersky BC, et al. : J Clin Oncol 2006; 24 (13) : 2059-2064.
- 5) André T, et al. : J Clin Oncol 2009; 27 (19) : 3109-3116.



血液診療エキスパート

悪性リンパ腫

監修◎

金倉 譲

大阪大学大学院血液・腫瘍内科教授

編集◎

鈴木 律朗

名古屋大学大学院造血細胞移植情報管理・生物統計学准教授

伊豆津宏二

虎の門病院血液内科医長

山口 素子

三重大学大学院血液・腫瘍内科講師

中外医学社

悪性リンパ腫の治療における 補助療法・感染予防対策

悪性リンパ腫の治療は、全身化学療法が主体となることはいままでもない。化学療法では様々な有害事象が発生し得るが、十分な化学療法を施行するには、有害事象対策が不可欠であり、患者のQOLを保ちながら、できる限り dose intensity を維持することが理想である。本稿では有害事象のなかでも特に、発熱性好中球減少症と G-CSF の使用法、嘔気・嘔吐対策にポイントを絞って記述する。

1 発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症に対する対策はいくつか報告されているが、本稿では理解しやすいことを考慮して、主に正岡のガイドライン¹⁾に則り記述する。本ガイドラインにおいて発熱性好中球減少症は、腋窩で 37.5℃以上、または口腔内で 38.0℃以上の発熱が認められ、かつ好中球が 500/ μ l 未満または 1000/ μ l 未満で 500/ μ l 未満への減少が予測される状態と定義されている。

60歳未満の若年者、全身状態が良好である、合併症がない、血圧低下がない、脱水がない、外来治療が行われているなどの条件がそろえば、低リスクと判断し、図 C-14 のごとく、ciprofloxacin, levofloxacin, amoxicillin / clavulanate 酸などの経口抗生剤で経過観察する。

60歳以上の高齢者、全身状態が良好でない、合併症を有するなどの患者の場合、高リスクと判断し、cefepime または ceftazidime または carbapenem、あるいはそれらに aminoglycoside 系薬剤を組み合わせた治療を行う。

3～5日後、効果評価し、解熱が確認された場合、図 C-15 のごとく、起因菌の同定によって方針を再考する。解熱が確認されない場合は、図 C-16 のごとく、アルゴリズムに則り、感染源同定と真菌感染も考慮した治療を行う。

2 G-CSF

米国臨床腫瘍学会のガイドライン²⁾に則り、使用を考慮するのがよい。すなわち悪性リンパ腫診療において、初回治療の代表である R-CHOP 療法では、発熱性好中球減少症の発症率はおおよそ 20% 未満であり、そのようなレジメンには原則として G-CSF の予防投与は推奨されていない (biweekly CHOP 療法のような dose intensity を高めるレジメンの場合はこの限りではない)。ただし高齢者や、合併症を有する患者、発熱性好中球減少症の既往がある場合などでは、予防的 G-CSF 投与を考慮すべきである。逆に若年者で、合併症もなく、白血球減少 (好中球減少) があっても発熱を認めない患者においては、grade 3, 4 の白血球減少 (好中球減少) が出現

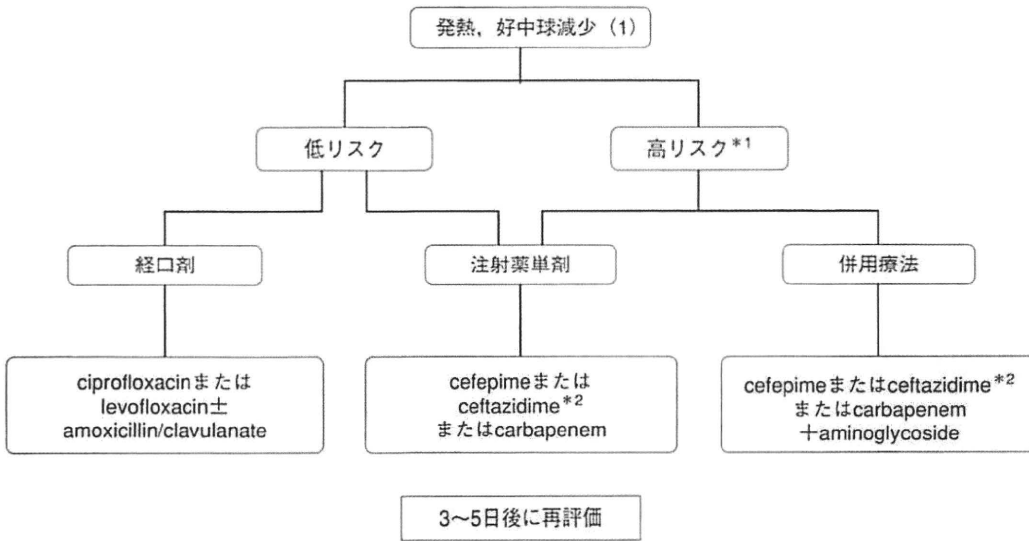


図 C-14 発熱性好中球減少症の初期治療 (文献 1 より一部改変)

*1 MRSA が検出されたら glycopeptide (vancomycin または teicoplanin) を加える。

*2 ceftazidime 耐性グラム陽性・陰性菌が増加している。

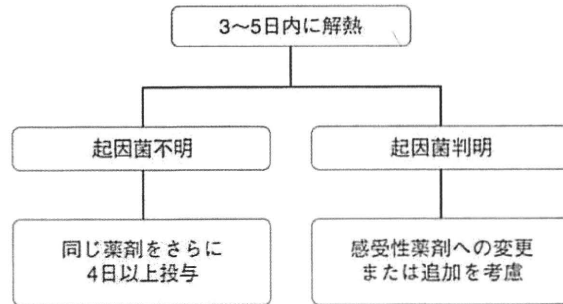


図 C-15 発熱性好中球減少症 (文献 1 より一部改変)

3~5日以内に解熱した場合

しても、全身状態が良好に保たれていれば G-CSF 投与は必要としない。不必要な投与は医療経済面からも慎むべきであろう。

なお ICE, DHAP, ESHAP, CHASE などの救援化学療法の場合や, hyper-CVAD/MA 療法の場合は, 発熱性好中球減少症の発現率が 20% 以上であるため, 予防的 G-CSF 投与が推奨されている。

3 嘔気・嘔吐対策

米国臨床腫瘍学会のガイドライン³⁾に則り, 制吐薬を考慮するのがよい。2009年12月より本邦でも neurokinin-1 受容体阻害薬 (aprepitant) が保険適応となり使用可能となっている。表

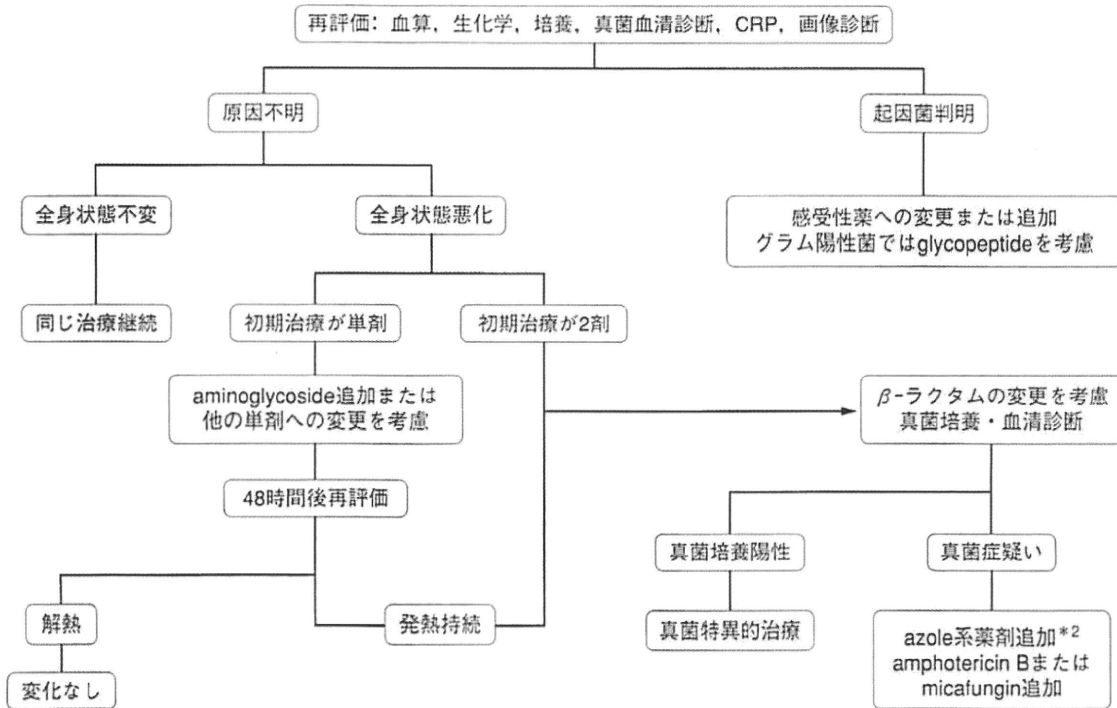


図 C-16 発熱性好中球減少症 3～5日しても発熱持続する場合*1 (文献1より一部改変)

*1 G-CSF, γグロブリン未使用の場合, 適用を考慮

*2 予防投与していない場合

C-11 に主に悪性リンパ腫治療に用いられる薬剤を中心に前述のガイドラインから抜粋したものをリスク別に列記した。高リスク群, 中リスク群では5HT₃阻害薬や dexamethasone, 低リスク群では dexamethasone, 最低リスク群では原則として制吐剤は不要 (必要に応じて考慮) であることが推奨されている。一般臨床では metoclopramide など処方される。前述のガイドラインでは悪性リンパ腫に限らず, 広く抗がん剤についての基準が定められているため, 興味があれば原著を参照されたい。

おわりに

発熱性好中球減少症と G-CSF の使用法, 嘔気・嘔吐対策にポイントを絞って記述した。悪性リンパ腫診療においては, その他いわゆるオンコロジーエマージェンシーという状態に遭遇することがまれではないが, 適切な支持療法および全身管理の下, 十分な全身化学療法が行われ, 患者に最大限の利益があることを期待したい。

表 C-11 抗がん剤の嘔吐リスク別分類 (文献 3 より一部改変)

高リスク (嘔吐発現率 90 %超)	cisplatin 1,500 mg / m ² 以上の cyclophosphamide carmustine dacarbazine など
中リスク (嘔吐発現率 30 ~ 90 %)	1,000 mg / m ² を超える cytarabine carboplatin ifosfamide 1,500 mg / m ² 未満の cyclophosphamide doxorubicin など
低リスク (嘔吐発現率 10 ~ 30 %)	mitoxantrone etoposide methotrexate 1,000 mg / m ² 以下の cytarabine など
最低リスク (嘔吐発現率 10 %未満)	bleomycin cladribine fludarabine rituximab vinblastine vincristine など

■文献

- 1) Masaoka T. Evidence -based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. Clin Infect Dis. 2004; 39: S49 - 52.
- 2) Smith JT, Khatcheressian J, Lyman HG, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence - based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24: 3187 - 205.
- 3) Kris GM, Hesketh JP, Somerfield RM, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol. 2006; 24: 2932 - 47.

〈横山雅大〉

2011-2012

EBM

がん化学療法・ 分子標的治療法

近畿大学腫瘍内科特任教授 西條長宏 **監修**

国立がん研究センター東病院臨床開発センター長 大津敦司

杏林大学内科学腫瘍内科教授 大古瀬純

近畿大学腫瘍内科教授 中川和彦

東海大学乳腺・内分泌外科学教授 中徳田裕

神戸大学腫瘍内科学教授 徳南博信

癌研究会有明病院血液腫瘍科部長 南畠清彦

福岡大学腫瘍・血液・感染症内科学教授 田村和夫

編集

中外医学社

3. Diffuse large B-cell lymphoma に対する R-CHOP 療法. ファーストラインにおける高齢者と若年者のエビデンスの違い

1 序論

90年代, いくつかの薬剤を組み合わせた治療が行われていたが, ランダム化第 III 相試験の結果, CHOP 療法が aggressive lymphoma の標準治療となった. その後, CD20 抗体であるリツキシマブが登場し, 前述の CHOP 療法と併用した R-CHOP 療法が今日の DLBCL に対する標準治療とされている. 本稿では特に若年者と高齢者の違いについて考察する.

2 コンセンサス

初発 DLBCL に対して, 高齢者および若年者ともに, R-CHOP 療法が標準治療である.

3 エビデンス

代表的な論文は 4 編あり, 高齢者 3 編 (いわゆる GELA, ECOG, RICOVER60 研究), 若年者 1 編 (MInT) である.

1] Feugier P, et al (J Clin Oncol. 2005; 23; 4117-26)¹⁾

目的: 初発高齢者 (60~80 歳) DLBCL に対する CHOP 療法と R-CHOP 療法の長期的治療成績を比較する.

対象と方法: 初発高齢 (60~80 歳) DLBCL 患者, CHOP 群 197 例, R-CHOP 群 202 例の前向きランダム化第 III 相試験.

結果: 5 年間の長期フォローアップにおいて, R-CHOP 群が, 有意に優れた治療成績であった. 長期フォローアップにおいても R-CHOP 群で特異的な有害事象はみられなかった (図 1).

2] Habermann TM, et al (J Clin Oncol. 2006; 24; 3121-7)²⁾

目的: 初発高齢者 (60 歳以上) DLBCL に対する CHOP 療法と R-CHOP 療法の治療成績を比較する. 効果がみられた患者においてリツキシマブ維持療法の有効性も比較する.

対象と方法: 初発高齢 (60 歳以上) DLBCL 患者, CHOP 群 279 例, R-CHOP 群 267 例の前向きランダム化第 III 相試験. PR 以上の効果がみられた患者をさらにランダム化し, リツキシマブ維持療法群と, 無治療経過観察群に分けてリツキシマブ維持療法の有効性も比較, 検討する.

結果: 3 年間のフォローアップにおいて R-CHOP 群が有意に優れていた. ただし

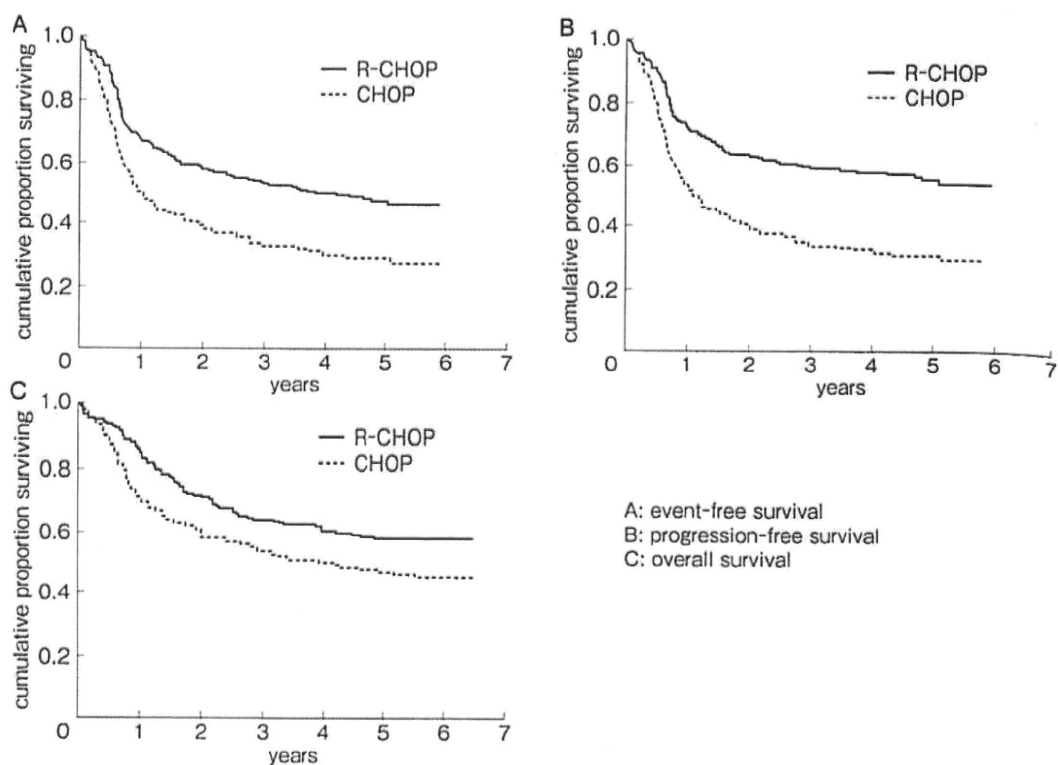


図1 高齢者DLBCLに対するCHOP療法とR-CHOP療法の比較 (GELA) (文献1から一部改変)

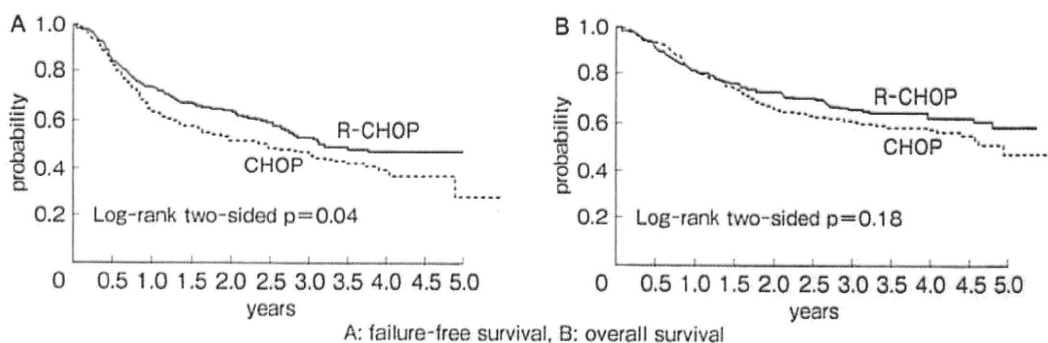


図2 高齢者DLBCLに対するCHOP療法とR-CHOP療法の比較 (US Intergroup) (文献2から一部改変)

CHOP群においてもリツキシマブ維持療法を行うことによって治療成績が向上した。R-CHOP後のリツキシマブ維持療法はさらなる治療成績の向上は認められなかった(維持療法の利益はみられなかった)(図2)。

3] Pfreundschuh M, et al (Lancet Oncol. 2008; 9; 105-16)³⁾

目的: 初発高齢者 (61~80 歳) DLBCL を中心とした CD20 陽性 B 細胞性 aggressive lymphoma に対する bi-weekly CHOP 療法と R-CHOP 療法, それぞれ 6 コースと 8 コースの治療成績を比較する。

対象と方法: 初発高齢 (61~80 歳) DLBCL を中心とした CD20 陽性 B 細胞性 aggressive lymphoma 患者, 2 週 CHOP 6 コース群 307 例, 2 週 CHOP 8 コース群 305 例, 2 週 R-CHOP 6 コース群 306 例, 2 週 R-CHOP 8 コース群 304 例の前向きランダム化第 III 相試験。

結果: 3 年間のフォローアップにおいて R-CHOP 群が有意に優れていた。2 週 R-CHOP 6 コースと 8 コースの比較では, 2 コース追加することによるさらなる治療成績の向上は認められなかった (2 コース追加の利益はみられなかった) (図 3)。

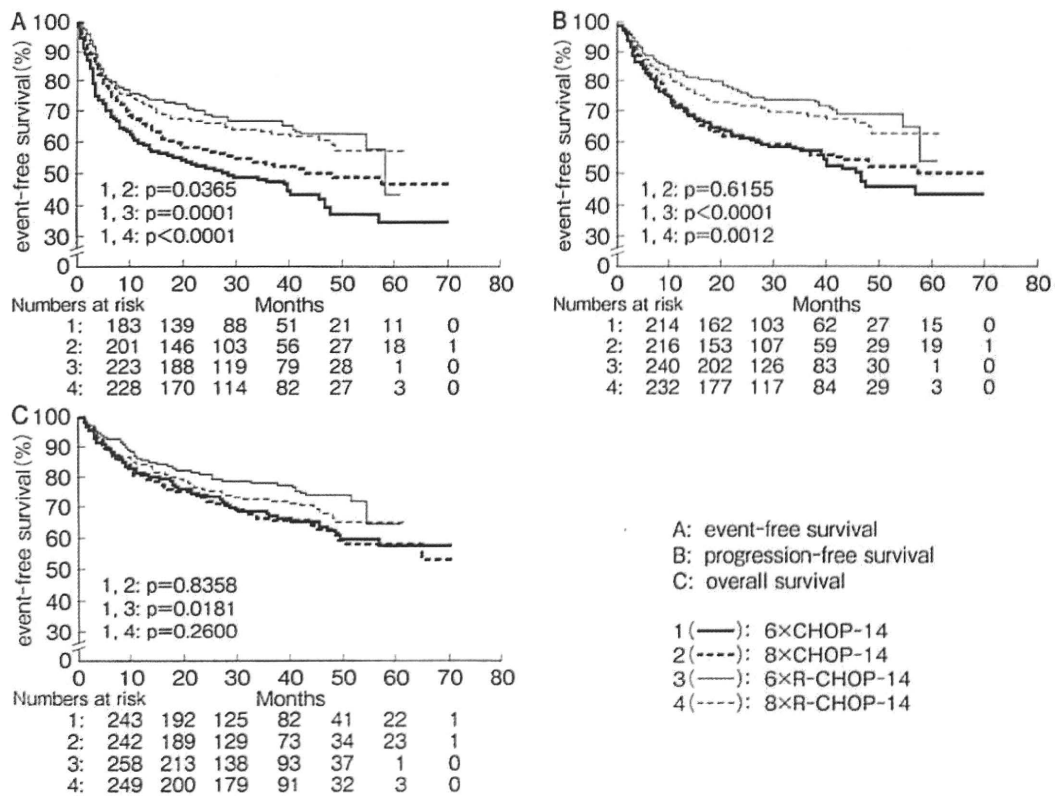


図3 高齢者 DLBCL に対する 2 週 CHOP 療法と 2 週 R-CHOP 療法の比較 (RICOVER60)
 (文献 3 から一部改変)

4] Pfreundschuh M, et al (Lancet Oncol. 2006; 7; 379-91)⁴⁾

目的: 初発若年者 (18~60 歳) DLBCL [年齢調整予後因子 (age-adjusted IPI)=0 または 1] に対する CHOP (または CHOP 類似) 療法と R-CHOP (または R-CHOP 類似) 療法の治療成績を比較する。

対象と方法: 初発若年 (18~60 歳) DLBCL 患者 [年齢調整予後因子 (age-adjusted IPI)=0 または 1], CHOP 類似群 411 例, R-CHOP 類似群 413 例の前向きランダム化第 III 相試験。

結果: 観察期間中央値 34 カ月において, R-CHOP 群が有意に優れた治療成績であった (図 4)。

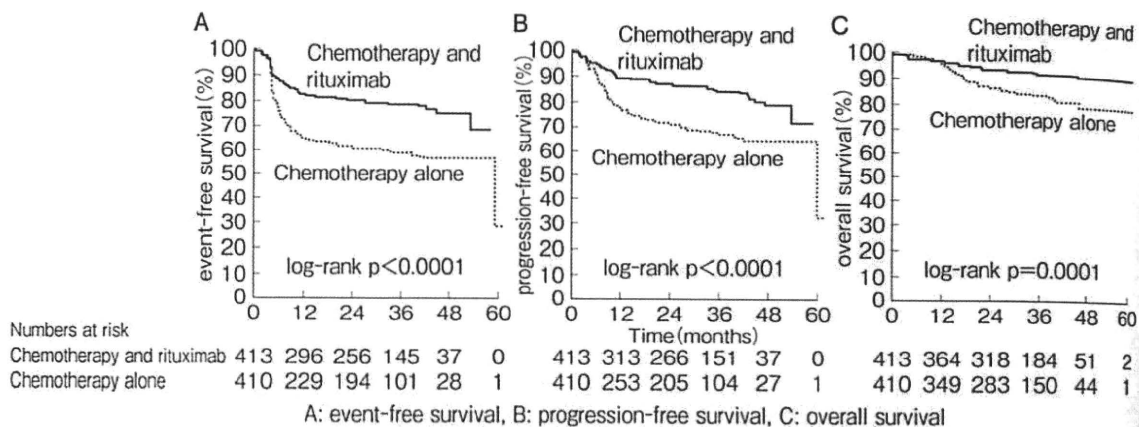


図 4 若年者 DLBCL に対する CHOP 類似療法と R-CHOP 類似療法の比較 (MinT)

(文献 4 から一部改変)

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

(1) Stage I (non-bulky) の治療法

DLBCL Stage I (non-bulky) は前述の 4 研究の対象からは除外されている。一般には R-CHOP + 放射線治療が行われるが, R-CHOP のみでよい (放射線治療の利益はない) との報告もある。またリツキシマブは何回使用してよいかなど, 不明な点が多い。

(2) 超高齢者 (80 歳以上) の治療法

超高齢者 (80 歳以上) は, 2] の US Intergroup study を除いて, やはり対象から除外されている。一般には R-CHOP (あるいは R-CHOP 類似) 療法が適宜減量して行われることが多いが, どのくらいの用量が許容され, 最も安全で有効なのかは不明である。

(3) 若年高リスクの治療法

若年者 DLBCL に対する根拠となる研究は 1 つのみで, かつ低リスク患者を対象としており, 年齢調整予後因子 (age-adjusted IPI)=2 または 3 の中高または高リスク患者は除外されている。若年高リスク患者においては, R-CHOP 療法で効果がみられれば, 地固め療法と

して自己幹細胞移植併用大量化学療法を行うという選択肢もあり得るが、通常の R-CHOP 療法と直接比較した大規模研究は今のところないため、本当に利益があるかどうかは現時点で不明である。

5 本邦患者に適應する際の注意点

本邦でも R-CHOP 療法は標準治療とされているため、特に注意点はないが、前述の 4 研究では、リツキシマブの投与時期（CHOP と同日なのか 2 日前か）やプレドニゾン（一般に海外ではプレドニゾンであるが、本邦ではプレドニゾンが用いられる）の用量など若干異なる。

6 コメント

初発 DLBCL に対しては R-CHOP 療法が標準治療である。stage I (non-bulky) の治療法や、超高齢者の治療法、若年高リスクの治療法については、明確なエビデンスはないが、臨床の現場では、R-CHOP 療法を中心として、適宜検討しながら最適の治療法を行うべきであろう。

■文献■

- 1) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4117-26.
- 2) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3121-7.
- 3) Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9: 105-16.
- 4) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379-91.

〈横山雅大〉

発熱性好中球減少症の 予防と対策

田村和夫 編

福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科教授

⑧ 医業ジャーナル社

2. 予防的投与

予 防

4) G-CSF

はじめに

近年化学療法の進歩は著しく、それにより治癒や生存期間の延長といった利益を受ける患者が増えていることは周知の事実である。化学療法の進歩に伴い支持療法も進化している。

2006年、American Society of Clinical Oncology (ASCO: 米国臨床腫瘍学会)の白血球刺激因子使用のガイドライン¹⁾が新しくなった。同年 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC: 欧州がん研究治療機構)のG-CSF使用のガイドライン²⁾も発表された。また National Comprehensive Cancer Network (NCCN: 米国総合がんセンターネットワーク)の白血球刺激因子のガイドラインも2009年改訂版³⁾が発表されている。

いくつかのガイドラインがあり、それぞれ若干の違いはあるものの、いずれもG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor: 顆粒球コロニー刺激因子)の適応について述べられており、本稿ではそれらを中心にG-CSFの予防投与について特に重要な事項であると思われる点をまとめて記述する。紙面の都合上、すべてを網羅することは不可能であるため、より詳細な内容を求める読者は原著を参照されたい。

1 推奨される G-CSF の予防投与レジメン

2000年のASCOガイドラインでは、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) 発症の割合が40%以上のレジメンに対して、あらかじめ予防的にG-CSF使用を推奨していたが、2006年の改訂により、その割合が40%から20%になった。

すなわち有害事象としてFN発症が20%以上報告されているレジメンに対して、発熱の有無に関わらず、G-CSF予防投与を推奨することになった。逆に20%未満のものでは、単に白血球数あるいは好中球数が減少したからといって、不必要なG-CSF予防投与は慎むべきである。ただしそれらはいくまで原則であって、20%未満のものであっても、レジメンの内容や実際に投与される患者の年齢、全身状態、既往歴、合併症などにより臨機応変に対応すべきであり、そのあたりは臨床家(メディカルオンコロジスト)の技量が問われるところとなろう。

2 各レジメンの発熱性好中球減少症発症頻度

表1にそれぞれのがん種別代表的レジメンのFN発症頻度を示す。これはASCO, EORTC, NCCNそれぞれのガイドラインに記載されている内容を筆者が編集してまとめたものである。がん種ごとに使用頻度が高いと思われるレジメンを抽出したため、すべてを網羅しているわけではないので、詳細は原著を参照されたい。

前述のごとくFN発症率20%以上のレジメンではG-CSFの予防投与が推奨される。また発症率10～20%のレジメンであっても、後述するリスク分類によって、リスクが高いと判断される場合は、積極的予防的G-CSF投与を行っていくべきである。

表1 20%以上の頻度でFN発症が予測される代表的化学療法レジメン

がん種	代表的レジメン
乳がん	Dose dense ドキソルビシン+シクロホスファミド→パクリタキセル ドキソルビシン+パクリタキセル ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド
小細胞肺癌	topotecan
非小細胞肺癌	ドセタキセル+カルボプラチン
非ホジキンリンパ腫	イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド±リツキシマブ デキサメタゾン+シタラピン+シスプラチン エトポシド+メチルプレドニゾロン+シタラピン+シスプラチン
卵巣がん	topotecan ドセタキセル パクリタキセル
尿路上皮がん 膀胱がん	メトレキサート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+シスプラチン
胚細胞腫瘍	ビンブラスチン+イホスファミド+シスプラチン エトポシド+イホスファミド+シスプラチン ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン
頭頸部がん 食道がん	ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシル
肉腫	ドキソルビシン+イホスファミド+ダカルバジン (+メスナ)
黒色腫	ダカルバジンを含む多剤併用治療 (ダカルバジン+シスプラチン+ビンブラスチンなど)

(文献1～3より改変引用)

目 予 防

表 2 FN およびそれに伴う合併症発症の主なリスク因子

- 65 歳以上の高齢者
- 化学療法または放射線治療歴（広範囲の照射歴）を有する
- 発熱性好中球減少症の既往がある
- 腫瘍の骨髄浸潤が認められる
- 治療前に好中球減少がある
- 活動性の感染症あるいは開放創がある
- 最近の手術歴がある
- 全身状態不良
- 低栄養状態
- 肝・腎機能障害がある
- 肺炎または慢性閉塞性肺疾患を有する
- 真菌感染症を認める
- より進行したがんである

(文献 1～3 より改変引用)

3 高リスク患者

表 2 に高リスク因子を示す。一般に 65 歳以上の高齢者、全身状態(performance status:PS)不良、臓器障害を有するなどは高リスクであり、積極的 G-CSF の予防投与が必要である。前述のごとく FN 発症率が 10～20%であっても、実際に投与される患者によって適切な G-CSF が使用されるべきで、すなわちそれは FN のリスクを減らすこと、更には化学療法に関連する重篤な有害事象および死亡のリスクを減らすことにもつながるため、メディカルオンコロジストの技量が問われるところである。

4 予防的 G-CSF 投与の適応

1. 固形がん一般

年齢、既往歴、合併症、がん種、使用レジメンなどに基づいて高リスクと判断された患者には予防的 G-CSF 投与を行う。Dose density (用量強度) を高めるための治療や、プロトコールを規定した臨床試験においても G-CSF は使用される。

また 65 歳以上の高齢者、PS 不良、以前に FN のエピソードがある、前治療として広範囲に放射線治療が行われている、放射線化学療法同時治療、骨髄に腫瘍浸潤がある、低栄養状態、開放創を有する、活動性の感染症を有する、より進行したがんの状態などの場合は FN 発症率が 10～20%のレジメンであっても、予防的 G-CSF 投与を行う。

次コースの抗がん剤用量を減量することが無病生存率、全生存率に影響を与えると予測される場合も、抗がん剤用量を保つ意味でG-CSF投与を行う。

無熱で好中球減少のみの患者には、日常的に予防的G-CSF投与を行うべきではない。

2. FNが発生した場合

実際にFNが発生した場合の抗生物質治療については他稿に譲るが、その際、日常的にG-CSFを使用すべきではない。65歳以上の高齢者、10日以上持続すると思われる重度の好中球減少症、原疾患がうまく制御されていない状態、肺炎、血圧低下や多臓器障害など敗血症と思われる状態、浸潤性の真菌感染症など、FNに伴う合併症が高率に生じると予測される高リスク患者に対してG-CSFは適切に使用されるべきである。

3. 急性骨髄性白血病

一般に急性骨髄性白血病の寛解導入療法は、ダウノルビシンあるいはイダルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤とシタラビンを組み合わせて行う。治療成績には寄与しないが、ガイドライン上、寛解導入療法時には予防的G-CSF投与を行ってもよい。特に55歳以上の患者には、若年者に比べてG-CSF使用の利益があると思われる。

また寛解導入後、地固め療法の際も、FNあるいはそれに伴う合併症を減らす目的で予防的G-CSF投与を行ってもよい。G-CSF使用の際は、骨髄性白血病細胞を刺激する可能性もないわけではないため、利益と不利益を十分に考慮した上で注意深く使用することを推奨する。

4. 骨髄異形成症候群

一般に骨髄異形成症候群は高齢者に多く、貧血、白血球減少(好中球減少)、血小板減少のいずれか、あるいは2系統、3系統の異常をきたす。高齢者に多い疾患であり、全身状態を考慮すると治癒を期待できる有効な治療法がないといっても過言ではなく、臨床の現場では、対症的に経過観察せざるを得ないこともよくある。重度の白血球減少(好中球減少)や繰り返す難治性感染症に対して、適宜G-CSFを使用することを考慮してもよい。

5. 急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病の寛解導入療法として、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG: 成人白血病治療共同研究グループ)プロトコルや、hyper CVAD/MAレジメンが用いられるが、これらは多剤を組み合わせた骨髄抑制の強力な治療レジメンであり、寛解導入療法や地固め療法の際には、FNおよびそれに伴う合併症を減少させる目的で予防的G-CSF投与が推奨される。