

2. 急性骨髄性白血病

成人 AML の *CEBPA* 遺伝子変異症例にみられる特徴としては、頻度が 7～15% で、FAB 分類上、M1, M2 に多い傾向を示す。また、*CEBPA* の double mutation 症例は変異のない wt や single mutation 症例と遺伝子発現が異なり、予後が良好である⁶⁾。

国内 AML99 プロトコール登録症例では、解析可能であった normal karyotype 49 例中 4 例 (8.2%) に、新規の *CEBPA* 変異を同定した。FAB 分類上、M1 と M2 各 2 例であった。これらはいずれも *FLT3*-ITD を共発現せず、少なくとも 21 カ月間寛解を維持しており、小児においても *CEBPA* 変異は、予後良好因子であることが示唆された⁷⁾。

(2) *FLT3* (fn s-like tyrosine kinase-3)

FLT3 は、transmembrane glyco-protein の一種で、*c-kit* と同じファミリーに属する receptor tyrosine kinase である⁸⁾。細胞の増殖・分化に関与し、主として骨髄系およびリンパ系前駆細胞に発現がみられるが、種々の悪性腫瘍疾患でも発現が認められる。AML では、t(15;17) や normal karyotype に高頻度に見られる。構造上の特徴としては、1 回膜貫通型タンパクで、リガンドと結合してダイマーを形成する extra-cellular domain, transmembrane domain, および intra-cellular kinase domain の 3 領域で構成されている。*FLT3* の internal tandem duplication (ITD) はさまざまな長さ (3～400 ヌクレオチド) を持ち、juxtamembrane domain に相当するエクソン 14 とエクソン 15 の間におこる。*FLT3* に internal tandem duplication が起こると、リガンド依存性にダイマーが形成されて、リン酸化と恒常的な活性化が起こり、下流のシグナル伝達 (PI3K, RAS, JAK2, STAT5, MAPK) に影響することが知られている。*FLT3*-ITD を持つ AML 症例の予後は不良であり、AML05 プロトコールでも予後不良因子として治療層別化に採用されている。さらに、*FLT3* inhibitor は分子標的薬として治療応用が進んでいる。

AML99 プロトコール登録症例では、解析可能であった normal karyotype 33 例中 9 (27.3%) 例に *FLT3*-ITD が同定され、多変量解析の結果からも予後不良因子としての意義が示された。ただし、2 歳未満の症例では、*FLT3*-ITD は認

各論 疾患別診療

められなかった。また、成人 AML で予後不良とされている *FLT3-D 835 mutation* に関しては、小児では不良予後との相関を示さなかった。

(3) *BAALC* (brain and acute leukemia, cytoplasmic)

トリソミー 8 を伴う AML 患者の遺伝子検索から同定された新規遺伝子 (8q22.3) で、正常でも神経幹細胞や CD34 陽性造血幹細胞で発現がみられる。AML でも発現がみられ、*BAALC* 高発現例が、成人 AML (normal karyotype) で予後不良であることが明らかになった⁹⁾。

① *BAALC* 発現と予後の相関性に関する検討

解析可能であった AML99 104 例 (M3 と Down 症候群は除外、normal karyotype は 29 例) を対象とした。診断時の骨髄サンプルから抽出作成した cDNA を使用し、real time RT-PCR にて解析を行った。*BAALC* の発現量を示す分散図を FAB 分類別でみると、M0、M1 では高発現、M4、M5 では、低発現の傾向を示し、これは成人 AML の報告例と相関した結果であった。M2 の *BAALC* 高発現は小児で特徴的であった。また normal karyotype 29 例について、*BAALC* 高発現群と低発現群で OS および EFS を検討したが、小児では両群に有意差を認めなかった⁷⁾。

② *BAALC* アイソフォームと予後との相関に関する検討

AML の予後因子は、主に転写因子やがん抑制遺伝子で、その遺伝子変異あるいは遺伝子発現増強を特徴とすることは前述したが、最近、*AML1-ETO9a*^{3, 7)}、*WT1*^{3, 8)} など、特に alternative splicing を受ける遺伝子で、アイソフォームの違いと leukemogenesis (白血病誘発)、あるいは予後との関係性を示唆する報告がみられる。そこで、同じ特徴を持つ *BAALC* でもアイソフォームと予後との相関性を、解析可能であった normal karyotype 29 例について検討した。

BAALC 遺伝子には 8 つのエクソンが存在するが、alternative splicing をうけて、いくつかのアイソフォームを形成する。glioblastoma (膠芽腫) では 1-8 と 1-6-8 の 2 つのアイソフォームのみ存在するが、白血病細胞では、タンパクレベルでも安定したアイソフォームは、1-8、1-6-8、1-5-6-8、1-5-6-7-8 の 4 種類が報告されている。

2. 急性骨髄性白血病

BAALC 低発現を示した全 8 例および高発現群の 18 例はいずれも 1-6-8 のアイソフォームパターンのみを示したが、高発現群のうちの 3 例では、1-6-8 以外にエクソン 5 を含む 1-5-6-8 アイソフォームが同定された。エクソン 5 を含むアイソフォームパターンを示す 3 例は、いずれも *BAALC* 高発現群に属し、FAB 分類上は 2 例が M4、1 例が M5a であった。臨床的には再発 2 例、寛解導入療法開始後 day 2 に頭蓋内出血で死亡 1 例と全例死亡の転帰を示した。また 3 症例とも *FLT3*-ITD を認めなかった。したがって、小児 AML (normal karyotype) で、エクソン 5 を含むアイソフォーム (*BAALC* 高発現群) の予後不良因子としての意義が示唆された⁷⁾。

(4) 予後因子を用いた治療戦略

多くの遺伝子変異は重複してみられることが多く、単独予後因子を規定するのはほとんどの場合困難である。したがって、いくつかの予後因子を組み合わせることで、治療を層別化していくという考えが主流となっているのが現状である。AML99 症例の解析においては、成人 AML で予後良好因子とされている NPM 変異例は見つかっておらず、今後の小児 AML 治療方針の決定には新規予後因子の探索が不可欠である。

6 急性前骨髄性白血病 (APL)

APL は AML の 10～15% を占め年長児で多く、小児では比較的稀な疾患である。ATRA (トレチノイン) を用いた分化誘導療法による寛解導入中死亡の減少および寛解導入率の上昇、アントラサイクリンを中心とした抗がん剤による強化療法の有効性などにより、最近の治療成績は、寛解導入率は約 90%、EFS は 80% 以上と良好な成績が報告されている。なお、SCT については、最も治癒の可能性の高い急性白血病の一つであることから、第一寛解期には行われず再発後の救済療法と捉えられている。

諸外国では小児、成人例ともに同じ治療プロトコルで APL を治療していることが多いため、小児例単独の APL 治療成績の報告は少ないが、フランスを中心とした欧州 APL グループの行った APL93 研究では、寛解導入療法、維持

各論 疾患別診療

療法共に ATRA を併用し、小児例は成人例と成績に差がなかったと報告している（5年 EFS：71%）。

わが国では AML99-M3 研究と CCLSG-APL-ATRA 研究が行われてきたが、ATRA 同時併用型の前者の方が、ATRA と抗がん剤治療の独立併用型の後より予備的解析にて MRD 陽性例が少なかったことより、現在 JPLSG AML-P05 研究が施行中である。今泉は AML99-M3 研究の 58 例を解析し、CR（完全寛解）56 例（96%）、3 年 OS 92.1%、3 年 EFS 90.5% と良好な成績を報告している¹⁰⁾。AML-P05 では基本的に AML99-M3 を踏襲し、ATRA 単独投与後の抗がん剤開始基準を規定してレチノイン酸症候群（RAS）を予防するとともに、AML99-M3 の強化療法で使用されていたアクラシノマイシン（ACR）が排尿障害を来し強化療法が施行できなかったことから、ACR を含む強化療法治療を止め、他の強化療法で治療を強化することで、以前の良好な成績を維持しながら全体の入院治療期間の短縮を図ることとした。予定登録数に到達し、2011 年 3 月で登録終了となった。

◇ 7 診断時および治療開始時の注意点

診断時白血球数は 10 万以上の症例は、治療に伴う腫瘍崩壊症候群の危険が高く、十分な輸液の投与とともに、ラスブリカーゼの投与も推奨される。白血球除去については議論が分かれる。寛解導入療法中には抗真菌薬や必要があれば抗生物質の投与が必要であり、十分な支持療法を行う。APL（M3）や M4、M5 で初診時白血球数の多い場合など DIC（播種性血管内凝固症候群）を合併する可能性が強い時や、すでに D ダイマー高値や凝固線溶系の異常がみられる場合には、以下に示す抗 DIC 療法を適宜組み合わせて行う。

- ・タンパク分解酵素阻害剤

- メシル酸ガベキサート 1～2 mg/kg/hr 24 時間持続点滴

- メシル酸ナファモスタット 0.06～0.2 mg/kg/hr 24 時間持続点滴

- ・ヘパリン製剤

- ヘパリンナトリウム 10～15 単位/kg/hr 24 時間持続点滴

2. 急性骨髄性白血病

ダルテパリンナトリウム 75 単位 /kg/ 日 24 時間持続点滴

- アンチトロンビンⅢ (AT Ⅲ) 製剤 (アンスロビン® P, ノイアート®)

活性が 70% 以下の場合は使用を考慮する。1 単位 /kg の使用で AT Ⅲ 活性が 1% 上昇するとされている。

- 抗線溶療法

トラネキサム酸 10 ~ 50 mg/kg/ 日 24 時間持続点滴

過剰線溶傾向(一例として、 α_2 PI 活性 < 60%)がある場合は使用を考慮する。

- 新鮮凍結血漿 (FFP)

① PT INR (プロトロンビン時間 国際標準化比) 2.0 以上あるいは 30% 以下でビタミン K 1 ~ 2 mg 投与で改善しない場合, ② APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) は各医療機関の基準値上限の 2 倍以上あるいは 25% 以下の場合, ③ フィブリノゲン 100 mg/dL 以下の場合に, 10 ~ 15 mL/kg/day を投与する。

血栓形成による臓器不全を助長する可能性があるため、使用は他の抗凝固療法施行下に、活動性の出血があるとき、出血の危険が高いとき、観血的治療を要するときなどに限定するべきである。

8 治療レジメンと治療全体のスケジュール

図 2 に AML99 プロトコール, 図 3 に AML05 プロトコールを示した。次期プロトコールは、現在、JPLSG AML 委員会で検討中である。

9 合併症の特徴

AML 治療においては強力な化学療法による骨髄抑制期間が長期にわたるため、治療期間中は入院加療 (できれば個室管理) が必須であり、感染症対策が重要である。AML05 においては寛解導入療法中、1 歳未満 32 例中 7 例が死亡し、そのうち 6 例が感染症であり、4 例に ARDS (acute respiratory distress syndrome: 急性呼吸窮迫症候群) がみられた。G-CSF 投与後の白血球の急激な増加に伴い、ARDS が発症しており、G-CSF により白血球数を著増させない

各論 疾患別診療

工夫が肝要である。また RS ウイルスに伴って感染症が増悪した症例もあり、初発時に RS ウイルス感染症を合併している症例は十分回復してから治療を開始する必要がある。

APL においては、ATRA 治療による RAS が問題となる。AML-P05 において、RAS の定義は、次のとおりとした。

(a) 他に原因のない発熱, (b) 呼吸障害, (c) 10%以上の体重増加, (d) 胸部 X 線上の肺浸潤陰影, (e) 胸水あるいは心嚢水, (f) 低血圧, (g) 腎不全, (a)～(e) のすべてを満たすものを「definite RAS」, (a)～(g) の 4 つ以上を満たすものを「probable RAS」とした。

RAS の予防法としては、「抗がん剤併用」と「ステロイド投与」が挙げられ、実際に発症した際の対策としてはこれらの治療に加えて「ATRA の休薬」が行われる。

(足立 壮一)

文 献 (★推奨必読論文)

- 1) Dick JE: Stem cell concepts renew cancer research. *Blood* 112:4793-4807, 2008. ★
- 2) Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, et al: Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 89: 2311-2318, 1997. ★
- 3) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al: Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 27: 4007-4013, 2009. ★
- 4) Adachi S, Manabe A, Imaizumi M, et al: Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int J Hematol* 86: 358-363, 2007. ★
- 5) Nerlov C: *C/EBPalpha* mutations in acute myeloid leukaemias. *Nat Rev Cancer* 4: 394-400, 2004. ★
- 6) Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al: Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 117: 2469-

2. 急性骨髓性白血病

- 2475, 2011. ★
- 7) Mizushima Y, Adachi S, Taki T, et al : The significance of BAALC expression and CEBPa mutations as new prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Int J Hematol* 91 : 831-837, 2010. ★
 - 8) Stirewalt DL, Radich JP : The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 3 : 650-665, 2003. ★
 - 9) Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al : *BAALC* expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics : a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 102 : 1613-1618, 2003. ★
 - 10) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al : Improved outcome of combination therapy with ATRA, anthracyclines and cytarabine, AML99-M3 protocol, for childhood acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 152 : 89-98, 2011. ★

Ⅲ章 治療的アプローチ

① 薬物治療

1. 総論

はじめに

小児がん，とりわけ造血器腫瘍において，薬物治療は中心的治療法である。固形腫瘍においても，さまざまな腫瘍においてアジュバント化学療法やネオアジュバント化学療法，一部では大量化学療法の有用性が確立されている。

抗がん剤は，がん化学療法に用いる薬物の総称であり，その構造や作用機序により標的合成物質，天然物質由来抗がん剤，化学合成物質などに分類することもできるが，一般的に，アルキル化薬，代謝拮抗薬，抗がん性抗生物質，植物アルカロイド，分子標的薬，その他の抗がん剤に分けられる（表1）。

① 分子標的薬

抗がん剤の多くは，腫瘍細胞を死滅させることを目的に，細胞毒性の強い薬剤のうち正常細胞と腫瘍細胞に対する作用の差が大きいものを選別，すなわち，正常細胞への毒性が少なく（副作用が許容範囲であって），かつ，腫瘍細胞に対する死滅作用が大きいものを選択して医薬品として開発されてきた。しかしながら，有効域と安全域の重なりが狭いため，十分な有効性を確保するには副作用が強い場合が多い。それに対して，腫瘍細胞の特異的分子発現，さらに遺伝子プロファイルが解明されたことで，腫瘍細胞に特異的に発現する分子を標的とした治療薬が開発されてきている。これら分子標的薬には，腫瘍細胞に特異的に発現し，かつ腫瘍化に重要な役割を持つ分子の働きを阻害するもの（イマチニブ，オールトランスレチノイン酸など）と，腫瘍細胞に特異的に発現

表1 抗がん剤の種類と主な副作用

分類	一般名(商品名)	副作用	
アルキル化薬	シクロホスファミド(エンドキサン)	骨髄抑制, 脱毛, 出血性膀胱炎, S IADH, 心不全(大量投与時)	
	イホスファミド(イホマイド)	骨髄抑制, 脱毛, 出血性膀胱炎, S IADH, 脳症, 意識障害, ファンコニー症候群	
	ブスルファン(マプリン, ブスルフェクス)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 痙攣, 肝障害(VOD), 間質性肺炎, A D S, 二次がん, 性腺障害	
	メルファラン(アルケラン)	骨髄抑制, 粘膜障害, 下痢	
代謝拮抗薬	メトトレキサート(メソトレキセート)	骨髄抑制(軽度), 粘膜障害, 白質脳症, 腎障害, 肝障害, 発疹	
	シタラピン(キロサイド)	骨髄抑制, 粘膜障害, 発熱, 結膜炎, 胃腸障害	
	ネララピン(アラノンジール)	眠気, ニューロパチー, ギラン・バレー症候群	
	6-メルカプトプリン(ロイケリン)	骨髄抑制, 粘膜障害, 肝障害	
抗がん抗生物質	アントラサイクリン系	ドキシソルピシン(アドリアシン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 心筋障害, 下痢
	ダウノルピシン(ダウノマイシン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 心筋障害, 下痢	
	ピラルピシン(テラルピシン, ビノルピン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 心筋障害, 下痢	
	ミトキサントロン(ノバントロン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 心筋障害	
	アクチノマイシンD(コスメゲン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 肝障害(VOD)	
	プレオマイシン(プレオ)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 肺障害, レイノー症, 過敏反応	
植物アルカロイド	ビンクリスチン(オンコピン)	骨髄抑制(軽度), 脱毛, 粘膜障害, 末梢神経障害, S IADH, イレウス	
	ビンデシン(フィルデシン)	骨髄抑制(軽度), 脱毛, 粘膜障害, 末梢神経障害, S IADH, イレウス	
	ビンプラスチン(エクザール)	骨髄抑制(軽度), 脱毛, 粘膜障害, 末梢神経障害, S IADH, イレウス	
ホルモン剤	プレドニゾン(プレドニン, プレドニゾン)	易感染性, 高血圧, 高血糖, 高脂血症, 消化管潰瘍, 精神変調, 骨粗鬆症, 大腿骨頭壊死	
	デキサメタゾン(デカドロン, デキサート)	易感染性, 高血圧, 高血糖, 高脂血症, 消化管潰瘍, 精神変調, 骨粗鬆症, 大腿骨頭壊死	
分子標的薬	抗体	リツキシマブ(リツキサン)	骨髄抑制, 粘膜障害, 過敏反応, 間質性肺炎
	シグナル伝達分子標的薬	ゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターゲット)	骨髄抑制, 粘膜障害, 肝障害(VOD)
		イマチニブ(グリベック)	骨髄抑制, 体液貯留, 出血, 発疹, 頭痛, 下痢
	転写制御分子標的薬	ダサチニブ(スプリセル)	骨髄抑制, 体液貯留, 心臓障害, 出血, 発疹, 頭痛, 下痢
		ニロチニブ(タシグナ)	骨髄抑制, 体液貯留, 心臓障害, 出血, 発疹, 頭痛, 下痢
	レチノイン酸(ベサノイド)	レチノイン酸症候群, 高トリグリセリド血症	
その他の抗がん剤	酵素製剤	L-アスパラギナーゼ(ロイナーゼ)	骨髄抑制(軽度), 肝障害, 高アンモニア血症, ショック, 凝固異常, 肺炎
	トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド(ベプシド, ラステット)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 二次がん, 血圧低下
	プラチナ製剤	イリノテカン(カンプト, トボテシン)	骨髄抑制, 脱毛, 粘膜障害, 下痢
		シスプラチン(ランタ, プリプラチン)	骨髄抑制(軽度), 脱毛, 腎障害, 聴覚障害, 末梢神経障害
カルボプラチン(リブラプラチン)	骨髄抑制(特に血小板), 脱毛		

S IADH : 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, VOD : 肝中心静脈閉塞症

副作用で悪心・嘔吐と血管外漏出時発疱壊死は省略した。それぞれ, 総論Ⅳ章5, 表1(p287), 総論Ⅲ章1, 表3(p128)を参照されたい。個々の薬剤の作用・副作用の特性を理解することが大切である。(筆者ら作成)

する分子に対する抗体で免疫応答を誘導するもの（リツキシマブ、エブラツズマブ〔epratuzmab〕など）、もしくは抗体に抗腫瘍性物質や放射性同位元素を結合させたもの（ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブなど）がある（表2）。分子標的薬にも特異的な副作用が認められるため熟知しておく必要がある。

◇2 抗がん剤の副作用

抗がん剤の副作用は、抗がん剤に比較的共通する骨髄抑制、悪心・嘔吐、脱毛、粘膜障害、血管外漏出時発疱壊死などと、個々の薬剤特異的なものに分けられる（表1）。悪心・嘔吐と口内炎の対策は、総論Ⅳ章「5. 消化器症状」を参照されたい。

◇3 抗がん剤投与時の注意

がん化学療法は高率に副作用を伴う治療であるため、抗がん剤の投与にあたっては、投与薬剤名、投与量、投与ルート、投与時間、注射剤の溶解方法について二重、三重の確認を行う必要がある。そのため治療開始前に、治療スケジュールを主治医（担当医全員）、薬剤師、看護師、患者家族に渡して、治療予定と内容を周知しておくことが重要である。

抗がん剤は、血管刺激性の強い薬剤や発疱壊死を来しやすい薬剤があるほか、副作用のため食事摂取ができなくなったり、頻回に採血を要したり、重篤な副作用に備えた予防処置が必要になる場合がある。そのため、治療開始前に、強力な多剤併用化学療法を実施する場合は、中心静脈カテーテル挿入やポートの留置を前もって行っておくことが望ましい（総論Ⅳ章「7. 中心静脈カテーテル管理・栄養管理」を参照）。

血管外漏出により発疱壊死を来しやすい薬剤を表3に示す。抗がん剤の種類によって、皮膚をはじめとする組織傷害性の程度は異なり、危険度によって以下の5段階に分類される。

表2 分子標的薬とその主なレジメン

一般名	対象疾患	投与量 (1日量)	投与スケジュール	主なレジメン	他剤との併用	文献
細胞内シグナル伝達分子標的						
イマチニブ	成人 CML	400 mg	1日1回	RIS	単独	①
	小児 CML	260 ~ 340 mg/m ²	1日1回	?	単独	②
		260 ~ 570 mg/m ²	1日1回	P9973 (COG)	単独	③
	小児 Ph ⁺ ALL	340 mg/m ²	1日1回	AALL0031 (COG)	併用	④
	成人 Ph ⁺ ALL	400 or 600 mg	1日1回	Modified from Linker	併用	⑤
		600 mg	1日1回	JALSG ALL02	併用	⑥
		400 ~ 600 mg	1日1回	GMAL06/09 and 07/03	併用	⑦
		600 ~ 800 mg	1日1回	GRAPPH-2003	併用	⑧
		?	?	HyperCVAD	併用	⑨
		800 mg	1日1回	VCR + DEX vs HyperCVAD	併用	⑩
600 mg		1日1回	GRAALL AFR09	併用	⑪	
800 mg	1日1回	GRAALL AFR07	併用	⑫		
600 mg	1日1回	GMALL-elderly	単独	⑬		
ダサチニブ	成人 CML	100 mg	1日1回	DASISION trial	単独	⑭
	成人 Ph ⁺ ALL	100 mg	1日1 or 2回	HyperCVAD	併用	⑮
		140 mg	1日2回	EW ALL elderly	併用	⑯
		140 mg	1日2回	G MEMA LAL1205	併用	⑰
ニロチニブ	成人 CML	300 or 400 mg	1日2 or 3回	ENESTnd trial	単独	⑱
転写制御分子標的						
トレチノイン	小児 APL	45 mg/m ²	1日3回	AML99-M3	併用	⑲
	成人 APL	45 mg/m ²	1日3回	APL-92 (JALSG)	併用	⑳
				APL-97 (JALSG)	併用	㉑
	小児 APL	45 mg/m ²	?	APL93	併用	㉒
		25 or 45 mg/m ²	1日2回	ADA protocol	併用	㉓
25 mg/m ²	1日2回	PETHEMA LPA96 and LPA99	併用	㉔		
抗体						
リツキシマブ	CD20 ⁺ B-NHL	375 mg/m ² /回	週1回	R-CHOP	併用	㉕
				R-CHOP	併用	㉖
				R-ICE	併用	㉗
				R-ICE	併用	㉘
イブリツモマブ	CD20陽性B細胞性リンパ腫	0.4 mg/kg	1回	FIT	併用 (リツキシマブ)	㉙
エブラツズマブ	CD22陽性 ALL	360 mg/m ² /回	週2回	ADVL04P2	併用	㉚
ゲムツズマブ オゾガマイシン	CD33陽性 AML	3 mg/m ² /回		AML15 (MRC)	併用	㉛
		6 mg/m ² /回		AML43 (HOVON)	単独	㉜
		3 mg/m ² /回		AAML00P2	併用	㉝

CML：慢性骨髄性白血病, Ph⁺ALL：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
 APL：急性前骨髄性白血病 (筆者ら作成)

表3 抗がん剤の血管漏出時組織傷害性

抗がん剤	薬剤名
vesicant drug (起壊死性抗がん剤)	ダカルバジン (ダカルバジン)
	ダクチノマイシン (コスメゲン)
	ダウノルビシン (ダウノマイシン)
	ドキシソルビシン (アドリアシン)
	エピルビシン (ファルモルビシン)
	イダルビシン (イタマイシン)
	パクリタキセル (タキソール)
	ビンブラスチン (エクザール)
	ビンクリスチン (オンコピン)
	ビンデシン (フィルデシン)
ビノレルビン (ナベルピン)	
exfoliant drug (皮膚剥脱性抗がん剤)	シスプラチン (ランダ, プリプラチン)
	liposomal daunorubicin *
	ドセタキセル (タキソテール)
	liposomal doxorubicin *
irritant drug (刺激性抗がん剤)	カルボプラチン (パラプラチン)
	エトポシド (ベプシド, ラステット)
	イリノテカン (カンプト)
inflammatory drug (炎症性抗がん剤)	フルオロウラシル (5-FU)
	メトトレキサート (メソトレキサート)
neutral drug (不活性抗がん剤)	アスパラギナーゼ (ロイナーゼ)
	ブレオマイシン (ブレオ)
	クラドリピン (ロイスタチン)
	シクロホスファミド (エンドキサン)
	シタラピン (キロサイド)
	フルダラピン (フルダラ)
	ゲムシタピン (ジェムザール)
	イホスファミド (イホマイド)
	メルファラン (アルケラン)
	リツキシマブ (リツキサン)
thiotepa (テスパミン) *	

*日本での発売なし
起壊死性抗がん剤を静脈内投与する時は、血管外漏出のリスクを回避すべく、最善をつくす必要がある。(筆者ら作成)

1) vesicant drug (起壊死性抗がん剤)：少量の血管外漏出でも紅斑，発赤，腫脹，水疱性皮膚壊死を生じ，難治性の潰瘍を形成する可能性がある。

2) exfoliant drug (皮膚剥脱性抗がん剤)：炎症や皮膚剥離を起こす可能性があるが，組織壊死までは起こさない。

3) irritant drug (刺激性抗がん剤)：局所で発赤，腫脹などの炎症性変化を起こし疼痛が生じるが，一般に潰瘍形成までは至らない。

4) inflammitant drug (炎症性抗がん剤)：軽度から中等度の炎症を起こす可能性がある。

5) neutral drug (不活性抗がん剤)：血管外漏出が起ころっても，炎症や壊死を起こさない。

1. 抗がん剤血管外漏出の予防策

抗がん剤の血管外漏出に備えて以下の予防策を講じておくことよ。

① 抗がん剤投与前には，必ず点滴ルートが確実に血管内に入っていることを確認し，特に vesicant drug を投与する際は，少しでも不確かであれば別のルートを取り直す。

② vesicant drug を急速静注で投与する際は，速やかに生理的食塩水等で洗い流す。

③ 投与終了後も点滴刺入部の観察を怠らない。止血が十分でないと，抗がん剤が逆流する可能性があるので，止血をしっかり確認する。

④ 異変（痛み，腫れ，発赤など）が生じた際には速やかに報告するよう患者と付き添い者に十分な説明をしておく。

⑤ 末梢点滴確保が困難な患者では中心静脈ルートの確保を躊躇せず行う。

2. 抗がん剤血管外漏出時の対処法

抗がん剤血管外漏出時の実際の対処法を以下に示す³⁾。

① vesicant drug, exfoliant drug

- 血管外漏出が疑われる際は直ちに投与中止。
- 注射針は抜去せず，薬液あるいは血液を吸引する。
- 薬剤が漏出した部位の輪郭をマーカーでなぞる。

総論 Ⅲ章 治療的アプローチ

- ステロイドの局所注射を行う。ソル・コーテフ® 100～200 mg, 1%プロカイン 1 mL を生理食塩水で 5～10 mL に調整し, 漏出部よりやや広めの範囲に周囲より中心部へ向けて徐々に皮下注射する。
- 局所注射後は 0.1%リバノール湿布を行う。植物アルカロイドの漏出時は温罌法を推奨する記載も認められるが, これはヒアルロニダーゼの吸収を促すためといわれており, ヒアルロニダーゼを使わない際は推奨されない。現在, ヒアルロニダーゼはわが国では販売されていない。
- 局所の挙上を行い観察を続ける。必要であれば皮膚科に相談する。
なお, アントラサイクリン系抗がん剤に有効とされるジメチルスルホキシド (DMSO) は医薬品でなく試薬であるため使用困難である。

② irritant drug, inflammatory drug

患部の冷却とステロイド軟膏塗布を行い, 観察を続ける。

③ neutral drug

経過観察を行う。

(関水 匡大・堀部 敬三)

文献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. v.1.2007.
- 2) McCorkle R, Grant M, Strömborg M : Cancer Nursing, A Comprehensive Textbook, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996.
- 3) Schulmeister L : Extravasation management : clinical update. Semin Oncol Nurs 27 : 82-90, 2011.

表 2 の文献

- ① O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al : Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348 : 994-1004, 2003.
- ② Millot M, Guilhot J, Nelken B, et al : Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. Leukemia 20 : 187-192, 2006.
- ③ Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al : Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia : results

- from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* **104** : 2655-2660, 2004.
- ④ Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al : Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : a children's oncology group study. *J Clin Oncol* **27** : 5175-5181, 2009.
- ⑤ Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al : Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **19** : 1509-1516, 2005.
- ⑥ Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al : High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia : a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* **24** : 460-466, 2006.
- ⑦ Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al : Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). *Blood* **108** : 1469-1477, 2006.
- ⑧ de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al ; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) : Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with *de novo* Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* **109** : 1408-1413, 2007.
- ⑨ Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al : Outcome after frontline therapy with the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with *de novo* or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **112** : Abstract 1008, 2008.
- ⑩ Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al : First results of the GRAAPH-2005 study in younger adult patients with *de novo* Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **112** : Abstract 11, 2008.
- ⑪ Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, et al : Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* **20** : 1526-1532, 2006.
- ⑫ Rea D, Legros L, Raffoux E, et al : High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **20** : 400-403, 2006.
- ⑬ Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al : Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). *Cancer* **109** :

2068-2076, 2007.

- ⑭ Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al : Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362 : 2260-2270, 2010.
- ⑮ Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al : First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 116 : 2070-2077, 2010.
- ⑯ Rousselot P, Cayuela JM, Recher C, et al : Dasatinib(Sprycel[®]) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with *de novo* Philadelphia positive ALL : results of the first 22 patients included in the EWALL-Ph-01 trial (on Behalf of the European Working Group on Adult ALL(EWALL)). *Blood*(ASH Annual Meeting Abstracts) 112 (11) : Abstract 1004, 2008.
- ⑰ Foà R, Vitale R, Guarini A, et al : Line Treatment of Adult Ph⁺ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients. Final Results of the GIMEMA LAL1205 Study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 112 (11) : Abstract 305, 2008.
- ⑱ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al : Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362 : 2251-2259, 2010.
- ⑲ Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al : Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia : the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 152 : 89-98, 2011.
- ⑳ Asou N, Adachi K, Tamura J, et al : Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 16 : 78-85, 1998.
- ㉑ De Botton S, Coiteux V, Chevret S, et al : Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 : 1404-1412, 2004.
- ㉒ Testi AM, Biondi A, Lo Coco CF, et al : GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 106 : 447-453, 2005.
- ㉓ Ortega JJ, Madero L, Martin G, et al : Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia : a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol* 23 : 7632-7640, 2005.
- ㉔ Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al : Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17 : 268-276, 1999

- ⑳ Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346** : 235-242, 2002.
- ㉑ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al : Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* **28** : 4184-4190, 2010.
- ㉒ Vose J, Sneller V : Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* **14** Suppl 1 : i17-20, 2003.
- ㉓ Hagenbeek A, Bischof-Delaloye A, Radford JA, et al : 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma : First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial(FIT) in 414 Patients. *Blood*(ASH Annual Meeting Abstracts) **110** : Abstract 643, 2007.
- ㉔ Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al : Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse : a Children's Oncology Pilot Study. *J Clin Oncol* **26** : 3756-3762, 2008.
- ㉕ Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al : Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin : results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* **29** : 369-377, 2011.
- ㉖ Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al : Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more : results of a multicenter phase 3 study. *Blood* **115** : 2586-2591, 2010.
- ㉗ Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, et al : Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* **26** : 2390-3295, 2008.

Ⅲ章 治療的アプローチ

① 薬物治療

2. 各論

1) シクロホスファミド

① 適応疾患

シクロホスファミド(エンドキサン[®])は、急性リンパ性白血病やリンパ腫などの造血器腫瘍、神経芽腫や胚細胞性腫瘍などの固形腫瘍に対する多剤併用化学療法に用いられる。また、造血幹細胞移植の際の前処置薬剤として大量投与を行うこともある。

② 作用機序

アルキル化薬であり、二本鎖DNAにクロスリンクし、二本鎖の乖離を妨げることによりDNA修復を阻害する。

③ 代謝と排泄

主として肝代謝酵素CYP2B6で代謝され活性化される。活性化された後、腫瘍細胞のDNA修復を阻害し抗腫瘍作用を現わす。代謝にはこの他CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2A6も関与するとされている。約70%が不活化カルボキシホスファミドとして尿中に排泄される。

④ 主な副作用

- 投与後1～2日以内：悪心、嘔吐、SIADH(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)。
- 投与後2～3週以内：骨髄抑制、脱毛、出血性膀胱炎、心毒性(大量投与の場合)。

合、不整脈、伝導障害などを起こす)、皮膚、爪の変化。

- 晩期：肺毒性(間質性肺炎、肺線維症)、性腺毒性、二次がん

◇ 5 投与方法

内服、点滴静注により投与する。

注射用水で 20 mg/mL に溶解する。溶解後、室温では 24 時間以内、冷蔵保存では 6 日以内に使用する。

◇ 6 投与上の注意点

- 輸液：400 mg/m² 以上の投与に際しては、輸液により尿量を確保することが望ましい。大量投与の場合、活性型が腎から排泄されて、代謝産物のアクロレインが膀胱粘膜障害を起こし、出血性膀胱炎を来す。

移植前処置など大量投与時は 3,000 mL/m²/day の輸液、利尿薬投与に加えて、メスナ(ウロミテキサン®)をシクロホスファミド投与前、4 時間後、8 時間後の 3 回、それぞれシクロホスファミド 1 日投与量の 40% を 30 分かけて点滴静注する。

- 併用注意薬：アロプリノール(骨髄抑制などの増強)、フェノバルビタール(作用増強)、インスリン・スルホニル尿素系薬剤(血糖降下作用増強)、副腎皮質ホルモン(作用減弱)、クロラムフェニコール(作用減弱)、アントラサイクリン系薬剤(心筋障害増強)

◇ 7 副作用対策

1. 悪心・嘔吐

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 悪心・嘔吐対策ガイドライン¹⁾では、投与量が 1,500 mg/m² を超える場合を高度な嘔吐リスク、1,500 mg/m² 以下を中等度の嘔吐リスクとして対応するよう推奨している。

2. 出血性膀胱炎

- 臨床症状：排尿時痛、残尿感、頻尿、肉眼的血尿。

- ・検査所見：尿中赤血球，白血球増多，超音波検査で膀胱粘膜浮腫，出血が認められることもある。
- ・治療：大量輸液 (3,000 mL/m²/day) を行う。可能であれば，3 way 膀胱カテーテルを挿入し，持続灌流を行う。凝血塊による尿路の閉塞に注意する。

3. SIADH

- ・臨床症状：低 Na 血症により，意識レベル低下，痙攣，倦怠感などがみられる。脱水所見を認めない。
- ・検査所見
 - ① 低 Na 血症 (< 130 mEq/L)。
 - ② Na 利尿の持続 (随時尿で尿中 Na > 20 mEq/L 以上)。
 - ③ 浸透圧 > 300 mOsm/kgH₂O。
 - ④ 血漿浸透圧 < 270 mOsm/kgH₂O。
 - ⑤ 血漿バソプレシン値が測定感度以上。
 - ⑥ 腎機能正常。
 - ⑦ 副腎皮質機能正常。
- ・治療
 - ① 水分制限 (1 日の水分摂取量を不感蒸泄程度にする。乳児 30 mL/kg/day，学童 20 mL/kg/day が目安)。
 - ② 高張食塩水投与。神経症状を伴う場合や血清 Na < 120 mEq/L の時は，3 %高張食塩水を 0.5 ~ 1 mL/kg/hr で点滴し，2，3 時間毎に血清 Na 濃度を測定し，125 mEq/L を目標とする。血清 Na 濃度を急激に上昇させないように留意する。
 - ③ フロセミド(ラシックス®)0.5 ~ 1 mg/kg の静注後に高張食塩水の投与を行う。

(前田 尚子・堀部 敬三)

文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network(NCCN). <http://www.nccn.org/index.asp>