

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する
臨床薬学的研究

宇佐美 英績

2014 年

目次

	頁
序論	1
第1章 通常化学療法後のステロイド離脱症状とステロイド漸減療法効果	
第1節 緒言	3
第2節 対象および方法	5
第3節 結果	9
第4節 考察	12
第2章 非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹の出現頻度と危険因子	
第1節 緒言	15
第2節 対象および方法	16
第3節 結果	19
第4節 考察	22
第3章 大量化学療法の副作用解析データを利用した患者指導	
(1) 多発性骨髄腫患者に対する melphalan 大量化学療法	
第1節 緒言	25
第2節 方法	26
第3節 結果	30
第4節 考察	32
(2) 急性骨髄性白血病患者に対する cytarabine 大量化学療法	
第1節 緒言	34
第2節 対象	35
第3節 方法	37
第4節 結果	38
第5節 考察	43
第4章 Liposomal-Amphotericin B 投与による低カリウム血症と適正なカリウム補正	
第1節 緒言	45
第2節 対象および方法	46
第3節 結果	49
第4節 考察	56

総括	58
謝辞	62
文献	63
略語一覧	72

序論

造血器腫瘍は、白血病をはじめ悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などいわゆる血液がんと呼ばれる。その治療方法は、抗悪性腫瘍剤を用いた化学療法が主となるが、肺がんや大腸がんなど固形がんの延命を目的とする治療に比し、治癒を目的とするため強力な治療が施行される。近年、造血器腫瘍に対する化学療法は、新規薬剤の開発や多剤併用療法の変化が目覚ましく、複雑化しつつある。また、造血器腫瘍患者の入院期間は、他疾患に比べ長期となり、身体的ストレスが大きく精神的・社会的不安も大きい。そのため、造血器腫瘍分野を熟知した専門薬剤師が医師、看護師らとともにチーム医療の一員として、化学療法施行時の安全性および副作用の確認はもとより、支持療法への参画や患者の精神的ケアなどを行う必要がある。日本病院薬剤師会は、2006 年からがん専門薬剤師の認定制度を開始し、2010 年からは日本医療薬学会にその制度を移管し継続されている。がん専門薬剤師は、がん医療の中における薬剤師として薬物療法に関して身に付けた高度な知識・技能を活用し、その安全性と有効性の確保に責任をもって行動する必要がある。がん領域全般に対して幅広い知識が必要とされる。造血器腫瘍分野においても深い知識が必要となるが、その分野における専門薬剤師の必要性を報告したものはない。

本研究では、大垣市民病院（以下、当院）における造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する薬剤師の臨床薬学的介入による効果の検討を行った。第1章では、非ホジキンリンパ腫患者における通常化学療法後のステロイド離脱症状とステロイド漸減療法効果に対する研究を行い、化学療法継続への支援となることを明らかにした。第2章では、非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹の出現頻度と危険因子の研究を行い、化学療法に対する副作用支援となることを明らかにした。

第3章では、大量化学療法副作用解析データを利用した患者指導の研究を行い、精神的ケアに大きく関わる化学療法支援となることを明らかにした。また、第4章では、Liposomal-Amphotericin B 投与による低カリウム血症と適正なカリウム補正に対する研究を行い、電解質異常の重篤化を予防することが副作用管理に重要であることを明らかにした。

以上の結果について本論文では4章にわたり詳述する。

第1章 通常化学療法後のステロイド離脱症状とステロイド 漸減療法効果

第1節 緒言

ステロイドは、細胞のステロイドレセプターを介し、核内で endonuclease を活性化させアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍作用を示す。そのため、ステロイドは造血器腫瘍に対して他の抗がん剤とともに抗腫瘍効果を期待する key drug の1つとして汎用されている。しかしながら、ステロイドの1回内服投与量は、免疫系疾患治療時の投与量に比して多いことが特徴である。したがって、ステロイドを投与された造血器腫瘍患者では、生理的分泌量を上回るステロイドが投与されることとなり、その中止後に一過性な副腎皮質機能の抑制が起こることが多い。その症状としては、副腎機能不全による食欲不振、昏睡、倦怠感、吐き気、体重減少、頭痛、発熱などがよく見られるが、まれに関節痛、筋肉痛、腹痛、嘔吐なども見られる^{1,2)}。これらは、いわゆるステロイド離脱症候群（steroid withdrawal syndrome：SWS）と言われ、症状の程度や出現期間は患者によって様々である。したがって、ステロイドの投与が長期の場合は、急激な投与中止を避け、徐々に投与量を減量するステロイド漸減療法（以下、ステロイド taper）が推奨されている。

造血器腫瘍の中で小児急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）において、ステロイドの使用が大量かつ長期投与となるため、SWSの出現とそれに伴うステロイド taper の検討が報告されている³⁻⁵⁾。しかし、成人における非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）患者に対する一般的な通常量化学療法のステロイド使用方法は、大量ではあるが、使用期間は3

～5日間という短期間投与であり、一般にステロイド taper を施行されることはない。しかし、実臨床では SWS は散見され、quality of life (QOL) の低下に繋がる例も少なくないのが現状である。NHL は、化学療法により治癒や延命が期待でき、治療強度をいかに維持できるかが重要なポイントとなる疾患である⁶⁻⁹⁾。その中で薬剤師の役割として、患者の QOL を低下させずにスケジュール通り治療を遂行するためには、SWS 症状軽減に対する支援が重要となる。

そこで本研究では、NHL 患者に対する通常量化学療法後の SWS 出現頻度と SWS 症状軽減を目的としたステロイド taper の効果をレトロスペクティブに検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象

2008年4月～2010年3月の間に当院で高用量のステロイドを含む通常量化学療法を施行した 初発 NHL 患者 116 例を対象とした。患者背景および施行レジメンを Table 1 に示した。ただし、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性疾患などを合併しているためステロイド長期投与を併用している患者は対象外とした。

なお、本研究は当院の倫理委員会において承認を得て行った。

Table 1 Characteristics of Patients

	With SWS (With steroid tapering)	With SWS (Without steroid tapering)	Without SWS	** <i>p</i> value
No. of Patients	22	48	46	
Sex				
Male	10	23	31	0.159
Female	12	25	15	
Age , years , median	76	68	66	0.002
Range	33-86	37-84	36-86	
Treatment times , median	6	6	6	0.715
Range	3-8	3-8	2-8	
Albumin (g/dL) , median	3.5	3.8	3.7	0.038
Range	2.4-4.0	2.2-4.5	2.2-4.5	
Body surface area (m ²) , median	1.54	1.52	1.60	0.072
Range	1.27-1.82	1.18-1.88	1.08-2.00	
Performance status (ECOG)				
0	11	39	40	0.004
1	11	7	6	
2	0	2	0	
Clinical stage (Ann Arbor)				
I	3	9	9	0.824
II	9	11	15	
III	4	12	10	
IV	6	16	12	
B symptoms				
Absent	13	39	39	0.061
Present	9	9	7	
Histology				
Diffuse large B-cell lymphoma	11	21	22	0.218
Follicular lymphoma	2	14	13	
T-cell lymphoma	1	2	4	
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	4	2	2	
Mantle cell lymphoma	3	1	0	
Others	1	8	5	
Chemotherapy regimen 【steroid dose】				
CHOP like * 【PSL=60mg/m ² ~100mg / day1-5】	18	47	42	0.233
DeVIC 【Dex=40mg / day1-3】	1	0	4	
hyper CVAD-A 【Dex=40mg / day1-4】	3	1	0	

Abbreviations: SWS, steroid withdrawal syndrome; CHOP, cyclophosphamide (CPA), doxorubicin (ADM), vincristine (VCR), prednisolone (PSL); DeVIC, dexamethasone (Dex), etoposide (ETP), ifosfamide, carboplatin; hyper CVAD-A, CPA, VCR, ADM, Dex.

*: The following CHOP like regimens were counted as one regimen

CHOP (CPA, ADM, VCR, PSL), CVP (CPA, VCR, PSL), THP-COP (pirarubicin, CPA, VCR, PSL).

**: Kruskal-Wallis test.

2. 調査項目

1) SWS 出現頻度

通常化学療法におけるステロイド使用後に出現した SWS の各症状の出現率、出現 grade を調査した。また、SWS が出現した患者の中で、ステロイド taper を行った群と行わなかった（医師の判断で taper が必要とされなかった）群との症状の grade を比較検討した。

2) SWS 出現に関わる危険因子

SWS が出現した患者の中で、その出現に関わる危険因子を検討した。

3) SWS 軽減を目的としたステロイド taper 効果の検討

ステロイド taper を導入した直前および直後で SWS 症状の最大 grade を比較し、その有効性を評価した。ただしステロイド taper は、SWS 出現 grade が高く QOL の低下を来し、次回の治療において QOL 改善の必要があると判断された患者に対して施行した。施行前には、その方法、利点、副作用および注意点などを薬剤師および主治医から患者に説明を行い、同意を得た後に実施した。なお、ステロイド taper の方法は、医師の裁量でステロイド投与量および投与日数が決定された。

3. データ収集方法

SWS の程度は、電子カルテより医師の記載事項および薬剤管理指導記録より抽出した。臨床検査値は、電子カルテより血液・生化学検査を抽出した。各症状は、common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 3.0 日本語訳 japan clinical oncology group (JCOG) /japan society of clinical oncology (JSCO) 版に基づいて、grade 判定し評価を行った。

4. 統計解析

患者背景において、SWS が出現しステロイド taper を行った群、SWS が出現したがステロイド taper を行わなかった群および SWS が出現しなかった群の 3 群における各項目の比較は、Kruskal-Wallis test を用いて解析を行った。また、SWS 出現に関する要因を多変量ロジスティック回帰分析により検討し、2 群間の比較を Chi-square for independence test を用いて解析を行った。また、SWS 症状が出現した患者において、ステロイド taper を行った群と行わなかった群においての症状および年齢比較は Mann-whitney's U test を用い、ステロイド taper を行った患者において前後の症状比較は Wilcoxon signed-ranks test を用いて解析を行った。 $p<0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

第3節 結果

1. SWS 出現頻度

SWS について比較した 2 群の症状を示す。ただし、ステロイド taper 群の症状は taper 前の最高 grade を用いた。高用量のステロイドを含む通常量化学療法を施行した NHL 患者 116 例中、SWS が出現したのは 70 例（全症例の 60.3%）であった。症状別では、倦怠感が 70 例（全症例の 60.3%）、食欲不振が 32 例（全症例の 27.6%）、頭痛が 3 例（全症例の 2.6%）、関節痛が 2 例（全症例の 1.7%）であった。また、SWS が出現した患者の中で、ステロイド taper を行った群と行わなかった群の各症状出現 grade を Table 2 に示した。症状の grade 比較は、ステロイド taper を行った群で有意に倦怠感 ($p<0.001$)、食欲不振 ($p=0.005$) が出現していた。

Table 2 Frequency of Patients with Each Grade of SWS Symptoms

SWS	With Steroid Tapering (N=22)				Without Steroid Tapering (N=48)				* <i>p</i> value
	Grade				Grade				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
Fatigue	0	17	5	0	43	5	0	0	<0.001
Anorexia	6	10	1	0	14	1	0	0	0.005
Headache	2	0	0	0	1	0	0	0	-
Arthralgia	1	0	0	0	1	0	0	0	-

Numbers are frequency in 70 patients with steroid withdrawal syndrome, separated into the two groups with or without steroid tapering. Maximum symptoms' grade was recorded by common terminology criteria for adverse events version 3.0.

Abbreviations: SWS, steroid withdrawal syndrome.

*: Mann-whitney's U test.

2. SWS 出現に関わる危険因子

SWS が出現した 70 例と出現しなかった 46 例とを比較し、SWS 出現に関わる危険因子の結果をフォレストプロットとして Fig. 1 に示した。有意な因子として、女性（オッズ比 2.317、95%信頼区間 1.080-5.120、 $p=0.034$ ）、体表面積（オッズ比 0.109、95%信頼区間 0.014-0.733、 $p=0.027$ ）が見出された。

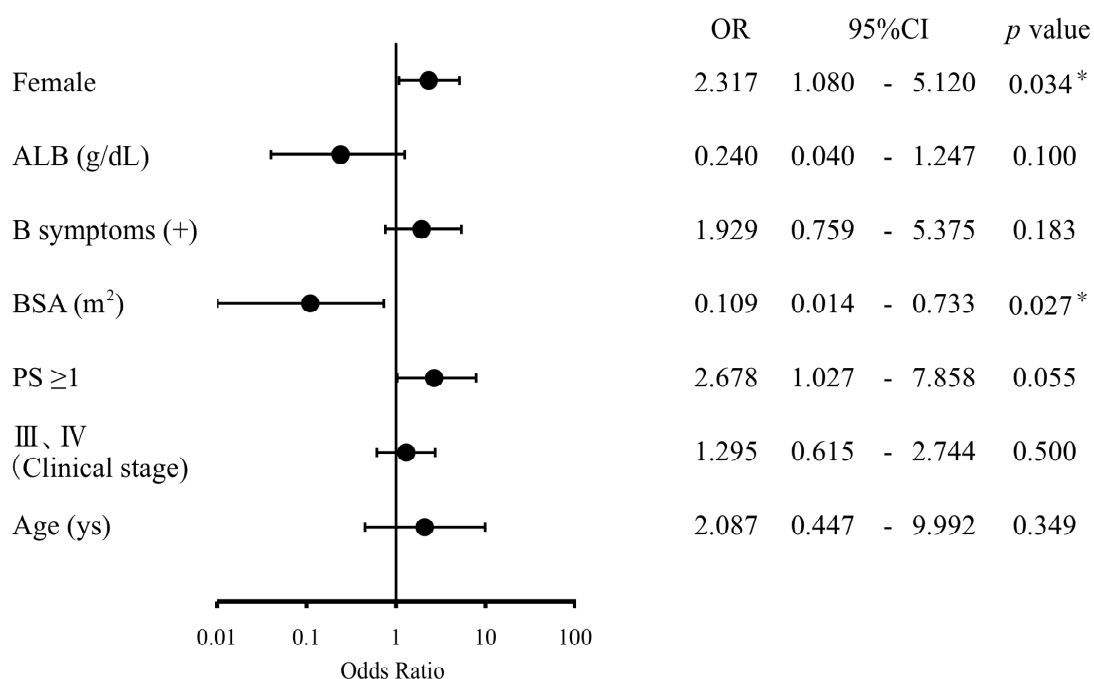


Fig. 1 Forest plot of the risk factors for development of SWS

Abbreviations: ALB, albumin; BSA, body surface area; PS, performance status; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*: significant difference at $p<0.05$.

3. SWS 軽減を目的としたステロイド taper の効果

今回、症状の強さおよび患者の QOL を考え SWS が出現した 70 例中 22 例(全症例の 19.0%) にステロイド taper を行った。その結果、22 例中 19 例 (86.4%) に効果が見られ、ステロイド taper を行った前後で有意に (倦怠感: $p<0.001$ 、食欲不振: $p=0.003$) 症状の改善がみられた。22 例の化学療法、ステロイド taper の投与期間、投与量、ステロイドの種類および前後での grade 比較を Table 3 に示した。

Table 3 Comparison of SWS Symptoms Grade Before and After Steroid Tapering

Case No.	Sex	Age	Chemotherapy	Steroid Tapering		SWS Grade			
				Period (day)	Dose (mg)	Fatigue		Anorexia	
						Before	After	Before	After
1	Female	78	CHOP	6	PSL: 20→10→5	3	1	3	1
2	Male	86	CHOP	4	PSL: 30→10	3	0	2	0
3	Female	81	CHOP	6	PSL: 30→20→10	3	1	2	2
4	Female	33	hyper CVAD-A	2	Dex: 4→2	3	1	2	1
5	Female	82	CHOP	6	PSL: 40→20→10→5	3	1	1	1
6	Male	46	hyper CVAD-A	2	Dex: 4→2	2	1	2	2
7	Male	82	CHOP	4	PSL: 40→20	2	0	2	1
8	Female	60	CHOP	4	PSL: 30→10→5	2	0	2	0
9	Male	78	CVP	4	PSL: 30→10	2	1	2	1
10	Female	74	DeVIC	3	HDC 100	2	1	2	2
11	Female	81	CHOP	4	PSL: 30→10	2	1	2	1
12	Female	72	CHOP	2	PSL: 40→20	2	0	1	0
13	Female	83	CHOP	4	PSL: 30→10	2	1	1	0
14	Male	73	CHOP	8	PSL: 40→20→10→5	2	1	1	0
15	Male	74	CHOP	4	PSL: 30→10→5	2	1	1	0
16	Female	68	CHOP	4	PSL: 30→15→10→5	2	1	-	-
17	Female	78	CHOP	6	PSL: 20→10→5	2	1	-	-
18	Male	53	hyper CVAD-A	2	Dex: 4→2	2	1	-	-
19	Male	82	CHOP	4	PSL: 30→10	2	0	-	-
20	Female	73	CHOP	8	PSL: 40→20→10→5	2	2	2	2
21	Male	81	CHOP	6	PSL: 20→10→5	2	2	1	1
22	Male	49	CHOP	3	PSL: 60→40→20	2	2	-	-
Average		71.2		4.4		2.2	0.9	1.7	0.9
* <i>p</i> value						< 0.001		0.003	

Abbreviations: SWS, steroid withdrawal syndrome; PSL, prednisolone; Dex, dexamethasone; HDC, hydrocortisone; CHOP, cyclophosphamide (CPA), doxorubicin (ADM), vincristine (VCR), PSL; DeVIC, Dex, etoposide, ifosfamide, carboplatin; hyper-CVAD, CPA, VCR, ADM, Dex.

*: Wilcoxon signed - ranks test.

第4節 考察

視床下部・下垂体・副腎皮質系の抑制は、糖質コルチコイドの大量投与によって引き起こされ、投与量、投与期間あるいは使用する副腎皮質ステロイドの種類によって左右される⁴⁾。ステロイド投与期間が短期であっても、副腎皮質萎縮を引き起こす可能性があり¹⁰⁾、1週間以上にわたり継続するとの報告もある^{11,12)}。また、長期のステロイド投与ともなれば、数週間にわたり副腎皮質機能の回復が遅れることもある^{3,4)}。

そこで、本研究ではステロイドの投与による視床下部・下垂体・副腎皮質系の抑制で起こりうる副作用症状である SWS に着目し検討を行った。SWS の主な症状は、食欲不振、倦怠感、嘔気、体重減少、頭痛、発熱などであり、関節痛、筋肉痛、腹痛、嘔吐などといったまれな症状もみられることがある^{2,3)}。今回調査した NHL 患者に対する化学療法のスステロイド投与は、3～5 日間と短期間ではあるが、SWS 症状は全症例の 60.3%と高頻度に出現した。NHL 患者に対する通常化学療法のスステロイド投与量は、1 日に prednisolone は $60\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}$ 、dexamethasone は 40mg で、生理学上必要とされる副腎皮質ホルモンの約 20～60 倍と大量であり、このために SWS が高頻度に出現したと考えられる。出現した主な SWS 症状は、倦怠感が 70 例（全症例の 60.3%）、食欲不振が 32 例（全症例の 27.6%）で、grade 3 と重篤に至った例も 5 例（全症例の 4.3%）存在した。そのうち 4 例は、高齢者（78-86 歳）であったが、今回検討した SWS 出現に関する危険因子に高年齢（70 歳以上）は、有意な因子とはならなかった（Fig. 1）。SWS が出現した 70 例中 22 例（全症例の 19.0%）に、化学療法を継続する上での患者 QOL を考え、次回治療時からステロイド taper を行った。その結果、22 例中 19 例（86.4%）が有効であり、倦怠感（ $p<0.001$ ）と食欲不振（ $p=0.003$ ）は

ステロイド taper を行う前後で有意に減少し、QOL の向上につながったと考える。SWS 症状が出現した 70 例中、ステロイド taper を行った群と行わなかった群との年齢比較は、行った群が有意に高かった ($p=0.011$)。SWS 出現には年齢差はないが、高齢者で出現すれば重篤化となり得る可能性があるため積極的にステロイド taper を行う必要があると考えられる。

今回ステロイド taper 期間は一定の見解に至っていない。造血器腫瘍において、28 日間大量ステロイドを投与する ALL のレジメンでは一般にステロイド taper が行われるが、その期間は 7-9 日間と様々である^{2,3,13,14)}。今回ステロイド taper を行った投与期間は、平均 4.4 日間（範囲：2～8 日）であった。NHL に対しての通常量化学療法のスロイド使用は、3-5 日と短期間の大量投与のため、短いステロイド taper 期間でも効果は十分にあったと考える。なお、ステロイドの長期投与は免疫抑制による感染を起こすことが懸念される。しかし、今回ステロイド taper を行った 22 例中、口腔カンジダ（2 例）を引き起こした例も存在したが、重篤な副作用には至らなかった。また、ステロイド taper を何コース目から開始したかのタイミングは、有効であった 19 例では平均 2.5 コース目（範囲：2～5 コース目）からと早期に行った。逆に無効であった 3 例 (case No.20-22) は、全て 7 コース目から初めて行ったが症状の改善はみられなかった。そのため、ステロイド taper を行うタイミングは、早期から導入することも重要であると考えられる。

SWS は急激に出現し、その後、徐々に自然治癒に至る。しかし、患者は、抗がん剤自体の副作用や病態の悪化ではないかと不安に陥る場合も少なくない。抗がん剤の主な副作用だけでなく、患者の QOL や精神状態に影響を与える SWS に対しても、詳細な説明や積極的な支援療法を含めた指導を行うことは重要である。

今回、NHL 患者に対する通常量化学療法後のステロイド taper 効果の検討を行った。短期間のステロイド taper でも有効性は高く安全に施行でき、SWS 症状が強ければ早期に取り入れ、特に高齢者へは重篤化を防ぐためステロイド taper を積極的に行う必要があり、化学療法継続への支援となることを明らかにした。

第2章 非ホジキンリンパ腫患者における带状疱疹の出現頻度と危険因子

第1節 緒言

非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）に対する化学療法は、治療強度（relative dose intensity：RDI）を低下させない強力な治療を施行するため、重篤な副作用が懸念される。特に強度な骨髄抑制は、免疫力低下を引き起こし易感染状態となり、重篤な感染症を引き起こす場合がある。臨床現場で、化学療法による免疫力低下のため細菌感染や真菌感染により治療中断を余儀なくされる症例をしばしば経験する。また、带状疱疹の出現で治療の中断を余儀なくされ RDI 低下を招く症例も少なくない。そこで本研究では、化学療法を施行した NHL 患者において、带状疱疹出現頻度と危険因子を調査し検討した。

第2節 対象および方法

1. 対象患者

2007年1月から2009年12月までの3年間に当院血液内科で何らかの化学療法を完遂し、その間に服薬指導を実施した NHL 患者 170 例を対象とし、患者背景を Table 4 に示した。ただし、全治療終了後でも帯状疱疹を出現する場合があるため、化学療法後にも追跡が可能である症例を調査対象とした。

Table 4 Baseline Characteristics of Patients

	With Herpes Zoster	Without Herpes Zoster	*** <i>p</i> value
No. of Patients	25	145	
Sex			
Male	12	86	0.357
Female	13	59	
Age , years , mean±SD	64.9±12.0	67.9±12.1	0.252
Range	(40-96)	(35-89)	
Histology			
Diffuse large B-cell lymphoma	15	73	
Follicular lymphoma	3	42	
T-cell lymphoma	2	13	0.237
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	0	7	
Mantle cell lymphoma	2	4	
Others	3	6	
Treatment regimens*, mean±SD	2.5±2.0	1.6±1.0	0.001
Range	(1-6)	(1-8)	
Treatment times, mean±SD	9.7±6.6	6.6±3.5	0.001
Range	(1-24)	(1-20)	
Post-auto PBSCT treatment	3	3	0.027
Relapsing patients	13	32	0.001
Rituximab treatment	19	112	0.892
Purine analog** treatment	3	11	0.481
Patients within 30 days of starting the chemotherapy treatment	19	0	

Abbreviations: auto PBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation.

*: The following CHOP like regimens were counted as one regimen

CHOP (cyclophosphamide: CPA, doxorubicin: ADM, vincristine: VCR, prednisolone: PSL)

R-CHOP (rituximab: RIT, CPA, ADM, VCR, PSL)

CVP (CPA, VCR, PSL)

R-CVP (RIT, CPA, VCR, PSL)

THP-COP (pirarubicin: THP, CPA, VCR, PSL)

R-THP-COP (RIT, THP, THP, CPA, VCR, PSL).

**: fludarabine or cladribine.

***: Fisher's exact probability test.

2. 調査項目

調査項目は、帯状疱疹の出現頻度、出現時期および帯状疱疹出現に関わる危険因子の検討を行った。また、帯状疱疹出現による化学療法の遅延日数を調査した。ただし、骨髄抑制などによる治療の遅延を考慮に入れるため、帯状疱疹出現直前と直後に施行した化学療法の通常インターバルから遅延した日数を比較し検討した。調査は、電子カルテおよび薬剤管理指導記録よりレトロスペクティブに調査した。

3. 統計解析

NHL 患者における帯状疱疹出現に関する要因を多変量ロジスティック回帰分析により検討し、2 群間の比較を Fisher's exact probability test および Chi-square for independence test を用いて解析を行った。また、帯状疱疹出現直前と直後の治療インターバルを Wilcoxon signed-ranks test を用いて解析を行った。

第3節 結果

1. 帯状疱疹出現頻度および時期

帯状疱疹として診断され、aciclovir (ACV) または valaciclovir で治療を行った患者は、全体で 14.7% (25/170 例) であった。帯状疱疹出現時期は、化学療法開始から 30 日以内の患者が 76.0% (19/25 例) であった。また、最後の化学療法から 30 日以上経過し、治療を終了している患者は 24.0% (6/25 例) であり、そのうち 3 例が自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : auto PBSCT) 後患者であった。化学療法を開始してから骨髄抑制が回復するまでの白血球推移にともなう期間別出現時期を Table 5 に示した。骨髄抑制開始時期 (最低点前) は 24.0% (6/25 例)、最下点付近は 16.0% (4/25 例)、骨髄回復時期は 36.0% (9/25 例)、化学療法開始から 30 日以降は 24.0% (6/25 例) であり、その内の半数は auto PBSCT 後患者であった。また、帯状疱疹出現時点における化学療法総施行数を Table 6 に示した。総施行数が 1~3 コースが 16.0% (4/25 例)、4~6 コースが 24.0% (6/25 例)、7~9 コースが 16.0% (4/25 例)、10 コース以上が 44.0% (11/25 例) であり、その内の 3 例は auto PBSCT 後患者であった。

Table 5 The Onset Time of Herpes Zoster Infection in Changing White-blood Cell Count

Onset Time	No. of Patients (N=25)	%
Before nadir	6	24.0
Nadir	4	16.0
Recovery phase	9	36.0
After 30 days of starting the chemotherapy treatment	6 (3*)	24.0 (12.0*)

*: Post autologous peripheral blood stem cell transplantation treatment.

Table 6 The Onset Time of Herpes Zoster Infection in Total Treatments

Chemotherapy Courses	No. of Patients (N=25)	%
1～3	4	16.0
4～6	6	24.0
7～9	4	16.0
10 or more	11 (3 [*])	44.0 (12.0 [*])

*: Post autologous peripheral blood stem cell transplantation treatment.

2. 帯状疱疹出現に関わる要因解析

NHL 患者における帯状疱疹出現に関する要因解析の結果をフォレストプロットとして Fig. 2 に示した。有意な因子として、自家末梢血幹細胞移植後（オッズ比 6.455、95%信頼区間 1.225-34.019、 $p=0.043$ ）、再発患者（オッズ比 3.826、95%信頼区間 1.591-9.198、 $p=0.002$ ）、総治療回数 10 回以上（オッズ比 5.211、95%信頼区間 2.065-13.145、 $p<0.001$ ）、使用レジメン 2 種類以上（オッズ比 3.228、95%信頼区間 1.355-7.694、 $p=0.006$ ）が見出された。

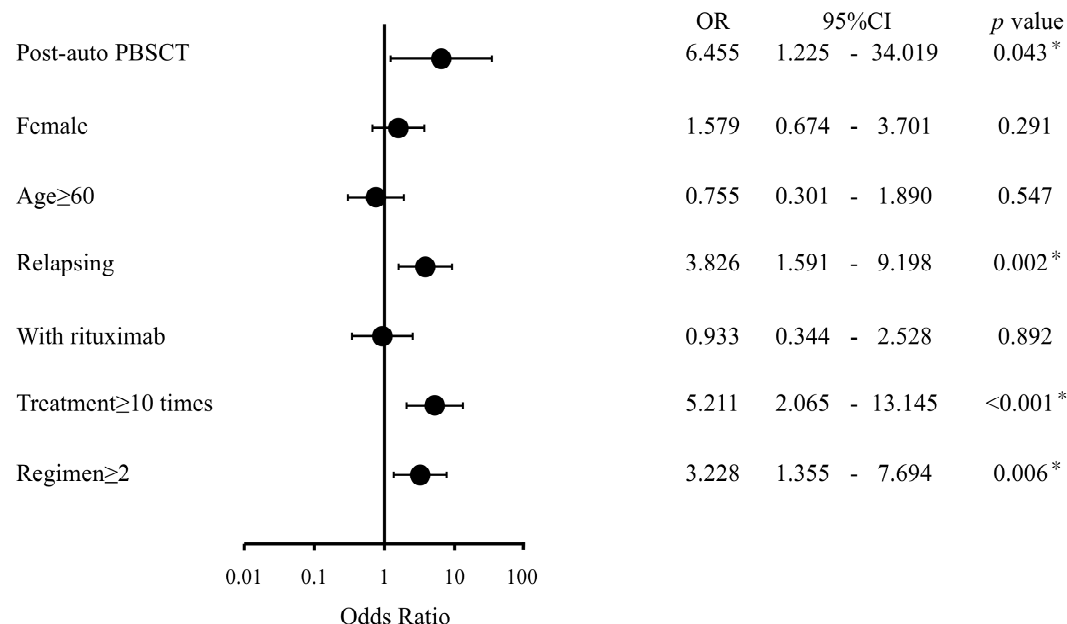


Fig. 2 Forest plot of the risk factors contributing to herpes zoster infection

Abbreviations: PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*: significant difference at $p<0.05$.

3. 帯状疱疹出現による治療の遅延

帯状疱疹出現後も治療を継続した 17 例において、出現直前と直後に施行した化学療法の通常インターバルから遅延した日数を比較検討したところ、有意差はないものの ($p=0.056$)、平均 6.6 日から平均 14.2 日に延長した (Fig. 3)。

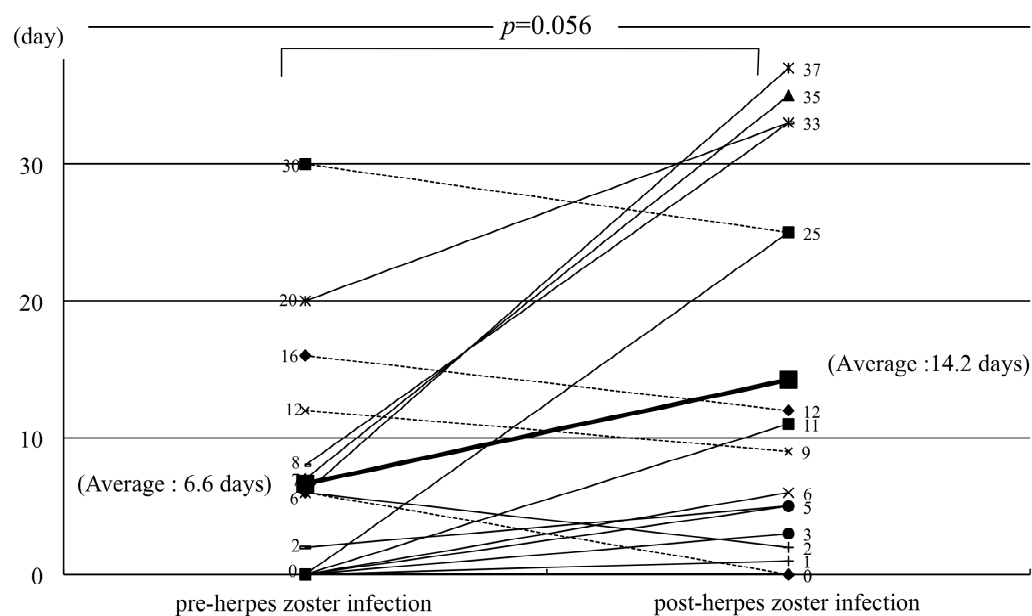


Fig. 3 The extension of interval of the treatments comparing post-herpes zoster infection to pre-infection

第4節 考察

NHL の治療成績を向上させるためには、いかに RDI を維持し治療を遂行するかがポイントとなる。近年では、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) などの支持療法の発達により、RDI を高めることが可能となった¹⁵⁾。しかし、強力な化学療法により免疫機能低下が遅延し、細菌や真菌などの重篤な感染症にいたる場合も少なくない¹⁶⁾。また、帯状疱疹も免疫力低下に伴って、宿主の水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) が再活発化し神経症状、皮膚症状をともない出現し、著しい QOL の低下を来たす場合もあり、RDI 低下の要因となる感染症のひとつとして成り得る。今回の調査では、化学療法を行った NHL 患者の帯状疱疹出現頻度は 14.7%と高く、次回の化学療法を 1 ヶ月以上も延期せざるを得ない程、重篤化した症例も存在した。治療継続中である患者をみれば、有意差はないものの治療間隔が延長し RDI 低下となる要因のひとつとなる。帯状疱疹の出現時期は、化学療法開始から 30 日以内が 76.0%と多く、中でも骨髓回復時期が最も多かった。さらに全ての化学療法が終了して、30 日を経過してからでも出現する例もあり、特に auto PBSCT 後患者では治療終了から 5~11 ヶ月後に出現した。造血幹細胞移植後の帯状疱疹出現の報告として、Locksley ら¹⁷⁾ は骨髓移植後患者の 20~50%が移植後 3~6 ヶ月頃をピークに、Tomonari ら¹⁸⁾ は臍帯血移植後で 30 ヶ月の累計帯状疱疹出現率が 80%以上にも のぼると報告をしている。造血幹細胞移植時には、単純ヘルペスウイルスや VZV の抗体測定や好中球正着まで ACV の予防投与 (1 回 200mg を 1 日 5 回) が推奨されている¹⁹⁾。そのため、当院においても ACV の予防投与を行っているため移植後すぐに帯状疱疹を出現する例はなかった。しかし、移植時の予防投与は施行後 35 日までが保険適応である。そのため、ACV 中止後に VZV が再

活性化し帯状疱疹を出現するという問題点もある。現在までに、同種移植など移植後に免疫抑制剤を長期使用し、帯状疱疹が出現する危険性が高い症例においては ACV 長期投与による帯状疱疹出現予防も試みられている。Kanda ら²⁰⁾や Kim ら²¹⁾は ACV の投与量を 1 回 200mg の 1 日 2 回、投与期間を免疫抑制剤中止時までとし、Asano ら²²⁾は 1 回 200mg の 1 日 1 回で少なくとも移植時より 1 年以上予防内服を継続することで重症例や最終的な帯状疱疹累積出現頻度を低下させることが可能であることを報告している。今回の調査では、移植後に免疫抑制剤を使用しない自家移植や通常量化学療法施行患者のため、治療を終了してから帯状疱疹を出現した症例はわずか 3.5% (6/170 例) であり、同種移植に比べてはるかに低いものであった。そのため、ACV の長期予防の必要性は低いと思われるが通常化学療法でも半年後に出現した症例も見られたため、退院前には帯状疱疹に対する危険性を説明する必要があると考える。

NHL に対する化学療法の中で、免疫機能への影響が示唆される薬剤にヒトマウスキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体の rituximab (RIT) があり、標準治療に用いられている。RIT 併用化学療法における帯状疱疹の出現は、Ito ら²³⁾が 8.3%、Aksoy ら²⁴⁾が 9.4%、Czuczman ら²⁵⁾が 15.0%と報告している。今回の調査において帯状疱疹出現患者における RIT 併用患者は、11.2%と同程度であったが、帯状疱疹出現のリスク因子には至らなかった (オッズ比 0.933、95%信頼区間 0.344-2.528、 $p=0.892$)。RIT の他にも、fludarabine や cladribine などのプリンアナログ製剤でも遅延的なリンパ球減少が重篤なウイルス感染を引き起こす可能性があり注意が必要である^{26,27)}。Czuczman らの報告では RIT と fludarabine の併用療法の結果であり、他の報告より発現率が高かった可能性もある。今回調査した中で、プリンアナログ製剤を使用した帯状疱疹出現の患者は、全体のわずか 1.7%でリスク因子にはならなかった (オッズ比 1.661、95%信頼区間

0.429-6.433、 $p=0.339$)。しかし今後、低悪性度リンパ腫に対して使用頻度も高くなることが考えられるため、治療後においても長期的な注意が必要である。

帯状疱疹は、細菌感染や真菌感染などと同様に QOL の低下を招き、RDI の低下によって治療成績の低下も危惧される。中には帯状疱疹後神経痛にて長期間鎮痛剤の使用が必要となり、痛みのコントロールが必要とされる症例もある。今回、NHL 患者の帯状疱疹出現危険因子として、自家末梢血幹細胞移植後、再発患者、総治療回数 10 回以上、使用レジメン 2 種類以上が見出された。そのため、これらの対象となる患者へは、1 日量として 200mg-400mg の少量 ACV 予防投与を推奨することにより化学療法に対する副作用軽減となることを明らかにした。

第3章 大量化学療法副作用解析データを利用した患者指導

(1) 多発性骨髄腫患者に対する melphalan 大量化学療法

第1節 緒言

多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）患者の治療方法は、65歳未満で積極的に治療を行う場合、通常量化学療法を数回受けた後、自家末梢血幹細胞移植（autologous peripheral blood stem cell transplantation：auto-PBSCT）と組み合わせた melphalan 大量化学療法（high dose melphalan：HD-L-PAM）が一般的に行われる²⁸⁻³⁰。大量化学療法は、通常量化学療法に比べ、重篤な副作用の出現や、それらの副作用が長期にわたる可能性が十分考えられる。また患者は、医師の説明による「大量化学療法」や「移植」という言葉、化学療法の違いによる副作用の種類・頻度などの差異に不安を訴えることが多い。そのため大量化学療法を施行する患者へは、通常量化学療法より詳細な薬剤管理指導が必要となる。

大量化学療法により出現した副作用のデータを蓄積し、その詳細な情報を一つの目安として付加し、患者が時宜にかなう副作用への対策や心構えができる情報の提供を試みている。そこで本研究では、当院において行われた HD-L-PAM における副作用とその解析結果を用いた薬剤管理指導の方法について検討した。

第2節 方法

1. 対象

当院において HD-L-PAM を施行した MM 19 例（男性 13 例、女性 6 例）、平均年齢は 58.1 歳（40～67 歳）を対象とした。このうち、症例 1～症例 8 を解析して、得られた結果を用いて症例 9～症例 19 に指導を行った。なお、副作用データは、症例数が増す毎に随時更新を行った。MM の診断（型）、病期、移植前治療などの患者背景を Table 7 に示す。

Table 7 Characteristics of Patients

No.	Age	Sex	Histology	ISS Score	Remission Induction Therapy
1	40	Male	IgG - κ	II	#2VAD→HD-CY
2	62	Male	IgG - κ BJP (+)	II	#5VAD→HD-CY
3	53	Female	IgG - κ BJP (+)	III	#4VAD→HD-CY
4	43	Male	IgA - κ BJP (+)	III	#4VAD→HD-CY
5	56	Male	IgG - κ	III	#3C-VAD→HD-CY
6	62	Female	IgG - κ	III	#5VAD→HD-CY
7	54	Male	BJP - λ	I	#3C-VAD→HD-CY
8	60	Female	IgG - κ	III	#4VAD→HD-CY
9	62	Female	IgG - κ	III	#4VAD→HD-CY
10	63	Male	IgG - κ	III	#3C-VAD→HD-CY
11	59	Male	IgD	III	#3C-VAD→HD-CY
12	57	Male	IgG - κ	III	#4C-VAD→HD-CY
13	63	Male	IgD	III	#3C-VAD→HD-CY
14	61	Male	BJP - κ	III	#3VAD→HD-CY
15	67	Male	IgA - κ BJP (+)	III	#4VAD→HD-CY
16	51	Female	IgG - κ	III	#3C-VAD→HD-CY
17	63	Female	IgG - κ	III	#3C-VAD→HD-CY
18	64	Male	IgG - κ	III	#3VAD→HD-CY
19	63	Male	IgA - κ BJP (+)	I	#2VAD→HD-CY

Abbreviations: BJP: Bence Jones protein; ISS, international staging system

#: treatment times

C-VAD: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone

VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone

HD-CY: high dose cyclophosphamide.

2. 副作用の解析方法

大量化学療法によって出現した副作用の観察項目は、全身状態（performance status：PS）、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、発熱の7項目とした。PSは eastern cooperative oncology group（ECOG）分類、他は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に基づいて grade 判定を行った。出現した副作用の出現時期、最大 grade 出現時期（最も強い grade に至った時）および出現期間を、平均値±標準偏差（日）で示した。

3. 説明書の作成

副作用の出現率、出現時期、出現期間を時系列で示した「melphalan 大量化学療法副作用説明書」（Fig. 4）を作成した。

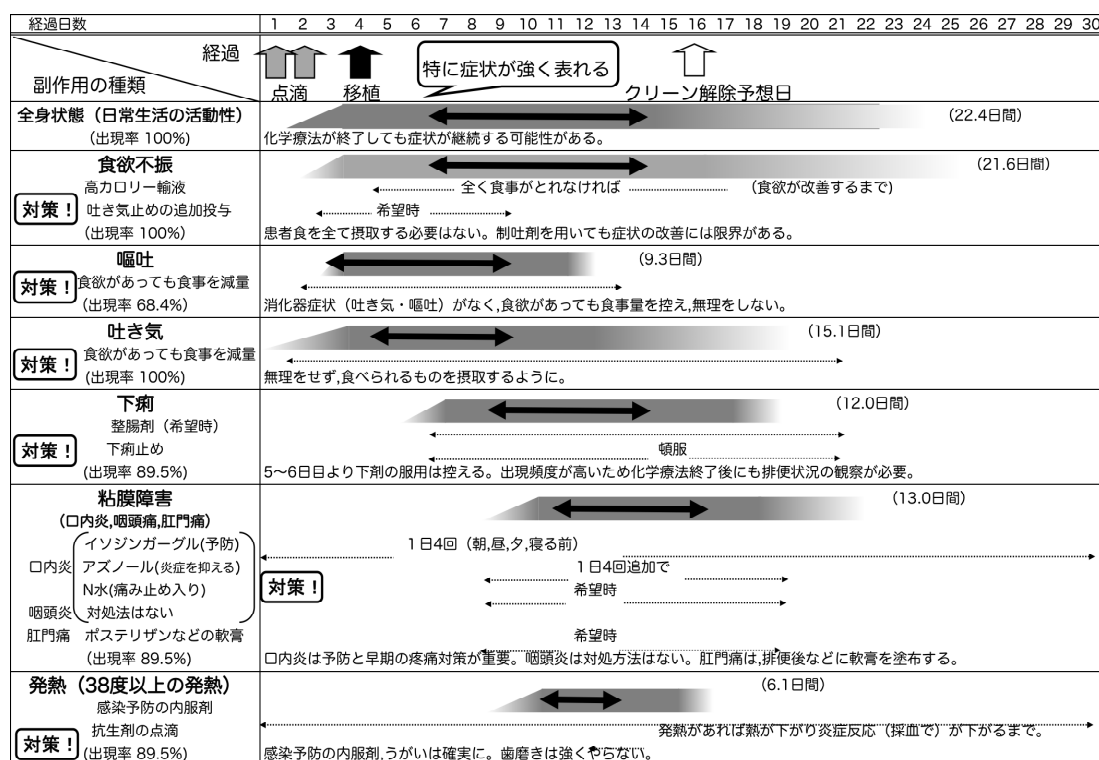


Fig.4 The Manual for Advers Events Receing High Dose Melphalan

4. 指導方法および聞き取り調査

主治医に同意を得、点滴内容、時間、日数などを記載した「投与スケジュール表」(Fig. 5) と作成した説明書を使用して、患者に薬剤師が病室で指導した。





		点滴時間	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
ソルデム メイロン	水分を補給し尿量を確保するため1日かけて点滴します 	24時間で	●	●	●	●	●	●
カイトリル バッグ	吐き気止め 	30分 10:00~10:30	×	×	●	●	●	●
生食 アルケラン	治療 	30分 10:30~11:00	×	×	●	●	×	×
カイトリル バッグ	吐き気止め 	30分 16:30~17:00	×	×	●	●	●	●

Fig. 5 The Schedule of High Dose Melphalan

また退院前日に説明書を用いて指導を行った11例に対して、アンケート調査を行った。なおアンケート調査は患者から聞き取る方法で行った。その内容をTable 8に示す。

Table 8 Questionnaire Items and Its Result

1. 内容はどうか？
A. 大変参考になった・・・9名 (81.8%)
B. まあまあ参考になった・・・2名 (18.2%)
C. 役に立たなかった・・・0名 (0%)
2. どの点が参考になりましたか？（複数回答）
A. 副作用の種類・・・・・・・・・・8名 (72.8%) (どんな副作用がでる可能性があるか？)
B. 副作用の出現時期・・・・・・・・11名 (100%) (いつごろから副作用がではじめる可能性があるか？)
C. 副作用の最大グレード出現時期・・・2名 (18.2%) (いつごろが最も強い副作用となる可能性があるか？)
D. 副作用の出現期間・・・・・・・・10名 (90.9%) (どのくらい副作用が続く可能性があるか？)
3. 事前に副作用の情報をお聞きになりどう感じましたか？
A. 治療に対する不安が減った・・・8名 (72.8%)
B. 治療に対する不安が増した・・・3名 (27.2%)
4. 事前に副作用の情報を聞くことに対してどう思われますか？
A. 説明を受けた方がよい・・・11名 (100%)
B. 説明を受けない方がよい・・・0名 (0%)

第3節 結果

1. 副作用の解析結果

19例から得られた7項目の副作用 grade 別出現数および出現率を Table 9 に示す。PS、食欲不振、悪心の出現頻度は 100%、発熱、下痢、粘膜障害は 89.5%、嘔吐は 68.4%であった。grade 4 の副作用は認められなかったが、全ての項目において、grade 3 を呈した症例が認められた。また、各副作用の出現時期、最大 grade 出現時期および出現期間を Table 10 に示す。

Table 9 Adverse Events in 19 Patients Receiving High Dose Melphalan

Event	Grade				All Grades	Grade≥3
	1	2	3	4		
PS	0	5	14	0	19 (100.0) %	14 (73.7) %
Fever	12	4	1	0	17 (89.5) %	1 (5.3) %
Anorexia	0	2	17	0	19 (100.0) %	17 (89.5) %
Nausea	2	3	14	0	19 (100.0) %	14 (73.7) %
Vomiting	3	5	5	0	13 (68.4) %	5 (26.3) %
Diarrhea	2	7	8	0	17 (89.5) %	8 (42.1) %
Mucositis oral	3	7	7	0	17 (89.5) %	7 (36.8) %

Abbreviations: PS, performance status.

Table 10 The Onset Time and Period of Adverse Events Receiving High Dose Melphalan

Event	Onset Time (day) (Mean±SD)	Onset Maximum Grade Time (day) (Mean±SD)	Onset Period (day) (Mean±SD)
PS	2.4±0.9	4.3±2.1	22.4±5.3
Anorexia	2.7±1.4	5.0±1.4	21.6±4.9
Vomiting	3.8±2.8	5.1±2.5	9.3±5.7
Nausea	2.7±1.3	4.5±1.7	15.1±7.9
Diarrhea	6.4±1.4	8.4±2.4	12.0±4.2
Mucositis oral	9.4±2.9	11.8±3.6	13.0±5.9
Fever	9.8±2.8	11.0±1.7	6.1±4.0

Abbreviations: PS, performance status; SD, standard deviation.

2. 内容についての患者への聞き取り調査

「どの点が参考になったか？」の問いに対しては、副作用の出現時期および出現期間がそれぞれ 100%と 90.9%であった。また、「事前に副作用の情報を聞くことに対してどう思うか？」の問いに対しては、全ての患者が説明を受けた方がよいとの回答であった (Table 8)。

第4節 考察

MM は高齢者に多い造血器腫瘍であり、治癒が困難な血液がんの一種と考えられ、強力な化学療法は施行されてこなかった。しかし、1980 年代ころから、生存期間の延長や治癒を期待して、比較的若年や全身状態が良好な患者に対して auto-PBSCT を併用した HD-L-PAM が実施されるようになった³¹⁾。これは現在、標準的治療の 1 つとして確立されている。しかし、その有用性を示す報告は多いが、患者の quality of life (QOL) に関する副作用についての報告は少ない。MM に対する治療の流れは、VAD (vincristine、doxorubicin、dexamethasone) などの通常量化学療法を 3～6 回、幹細胞採取のための前処置である cyclophosphamide 大量化学療法、そして最終的な auto-PBSCT を組み合わせた HD-L-PAM を行う。化学療法は、次第に強力となり副作用の出現も増加する。また、全ての治療は入院で施行するため、入院期間も長期となり精神的な負担も大きい。初回治療の通常量化学療法時には、薬剤投与スケジュールおよび予測される主な副作用を明記し、文書の少ない視覚的に容易に化学療法の流れなどを理解できる説明書を作成し、指導を行っている。以前より、通常量化学療法に対して副作用の確認や出現時期について、毎日の訪室時にその時期にあった指導を行うことで副作用の軽減や回避を行っている。しかし、HD-L-PAM 時には QOL を低下させる副作用の出現率は非常に高く、出現する副作用の程度も grade 3 以上と重篤化する。今回調査した副作用項目でも、PS、食欲不振、悪心は 70%以上に grade 3 となり、出現期間も 2 週間と長期であった。また、VAD 療法時に grade 3 の便秘を呈した症例でも下痢が必発する。そのため、詳細な副作用データをもとに薬剤管理指導業務を行わなければならない。大量化学療法であるため、指導を行うことにより劇的に副作用の軽減を図るの

は困難であるが、今回の聞き取り調査から『melphalan 大量化学療法副作用説明書』に対する患者の反響は大きかった。特に「副作用の出現時期」および「副作用の出現期間」の『いつ、どれくらいの間』という点が重要視されており、患者が知りたい情報であった。また近年、MM に対する治療方法は、bortezomib、thalidomide、lenalidomideなどを組み合わせた有用な治療方法が次々と報告されている³²⁻³⁴⁾。今後は、現在の標準的治療法をベースに新規抗がん剤との併用療法や新たな治療方法が展開されることが予想され、新たな副作用の管理を行い、詳細な薬剤管理指導を行うことが必要になってくると考えられる。

今回大量化学療法において、患者は副作用の出現時期および出現期間などの詳細な説明を必要としていた。そのため、出現した副作用の解析を行い、それをもとに、未知の副作用に対する一つの目安となる詳細な指導を行うことが化学療法支援となることを明らかにした。

(2) 急性骨髄性白血病患者に対する cytarabine 大量化学療法

第1節 緒言

血液内科での治療は、多剤併用化学療法を中心に行われる。施行される化学療法には、様々なプロトコルが存在し、複雑化しつつあるのが現状である。なかでも、通常量化学療法とは異なる大量化学療法が、治療法や補助療法の進歩にともない汎用されるようになった^{32-33,35-38)}。通常量化学療法に対しては、予測される副作用の種類や頻度の説明が一般的に行われている^{39,40)}。これまでに、通常量化学療法時の悪性リンパ腫患者への副作用対策を報告してきた。これに加え、重篤な副作用の出現が懸念される大量化学療法に対して、よりきめ細かな薬剤管理指導の必要性が新たに生じてきた。

Cytarabine (Ara-C) は急性骨髄性白血病に対する必須の薬剤として用いられてきたが、2000 年 1 月より再発または難治例に対する寛解導入療法および地固め療法として、大量化学療法 (2,000mg/m²/回 ; 12 時間毎に 3 時間かけて投与) が医療保険で承認され、その有用性が注目されている。宮脇ら⁴¹⁾は Ara-C 大量化学療法 (high dose Ara-C : HDAC) の臨床第Ⅱ相試験における grade 別副作用の出現率を報告している。そこで本研究では、当院の血液内科の HDAC にて出現した副作用のデータを集積し、その種類や出現率のみではなく、出現時期、最大 grade の出現時期、さらに出現期間を解析した。これにより詳細な情報を付加し、患者が時宜にかなう副作用への対応や心構えができるように作成した説明書を用いて薬剤管理指導を行い、患者に対するアンケート調査を実施し指導方法について検討した。

第2節 対象

副作用データの集積対象患者は、当院血液内科において 2000 年 12 月から 2005 年 1 月までに HDAC を施行した急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) 13 例 (HDAC にて 37 コース) である。また、この期間内の 2003 年 4 月より施行した 6 例 (初回再発 1 例、初発 5 例) に対しては、それまでに集積した副作用データを解析し得られた結果を用いて指導を行った。なお、副作用データは、症例数が増す毎に随時更新を行った。年齢の平均値は 43.7 ± 11.1 (23 ~ 63) 歳である。Ara-C、アレルギー反応予防目的のステロイド剤および制吐剤の投与量と投与方法などは患者背景とともに Table 11 に示した。

Table 11 Characteristics of Patients

No.	Sex	Age	Stage	Ara-C Dose (g/m ² ×times)		Pre-medications (Steroid)	Pre-medications (5-HT ₃ RA)	Addition of Antiemetic
1	Male	25	1st relapsed	1st	2×8	-	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
2	Female	23	Untreated	1st	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	OS 1T×2(day3→4), MP 1A×1(day2)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2(day1→2)、 HCS 200mg×2(day3→4)	GS 3mg×2	MP 1A×1(day2)
				3rd	2×10	PSL 60mg×1	RS 0.3mg×2	-
3	Male	43	Untreated	1st	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				3rd	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
4	Male	41	Untreated	1st	2×8	-	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	PSL 60mg×1	GS 3mg×2	-
				3rd	2×10	PSL 60mg×1	GS 3mg×2	-
			1st relapsed	4th	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
5	Male	33	1st relapsed	1st	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
6	Male	46	Untreated	1st	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
7	Male	51	Untreated	1st	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
				3rd	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
8	Male	50	1st relapsed	1st	2×8	-	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	-
9	Female	55	Untreated	1st	2×8	-	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)
				3rd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5)
10	Male	63	Untreated	1st	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day6)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5)
				3rd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5)
11	Female	49	Untreated	1st	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day6,7)
				2nd	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day6,7)
				3rd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)
12	Female	50	Untreated	1st	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day6)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5)
				3rd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5)
13	Female	39	Untreated	1st	2×10	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day6,7)
				2nd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)
				3rd	2×8	HCS 100mg×2	GS 3mg×2	GS 3mg×2(day5,6)

Abbreviations: 5-HT₃ RA, 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist; Ara-C, cytarabine; HCS, hydrocortisone; PSL, prednisolone; GS, granisetron; OS, ondansetron; RS, ramosetron; MP, metoclopramide; auto-PBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; HDAC, high dose cytarabine.

第3節 方法

集積した副作用の観察項目は、患者の自覚症状として出現し、かつ QOL に影響を与える機能状態、食欲不振、嘔吐、下痢、口内炎、発熱の 6 項目とした。これらを米国国立ガン研究所-共通毒性基準 Version2.0⁴²⁾ (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria : NCI-CTC) に基づいて、0 から 4 までの 5 段階で薬剤師または看護師が grade 判定を行い、治療第 1 日目 (day 1) から治療第 30 日目 (day 30) まで経日的に観察した。そして、出現した副作用の出現時期、最大 grade の出現時期および出現期間を解析し、平均値±標準偏差 (日) で示した。

次に、それらの副作用の解析結果をもとに詳細な説明書を作成し、治療前日に主治医の同意のもと、薬剤師が各患者の病室 (個室) にて指導を行った。さらに、その説明書の有用性の有無を検討するためにアンケート調査を行った。アンケートの回答方法は、選択式の設問とし、副作用症状が比較的安定した day 30 ごろに行った。なお、このアンケートは、当院倫理委員会にて承諾を得た。

第4節 結果

1. 副作用の解析結果

13例から得られた6項目の副作用の出現症例数(人およびコース)、出現率、平均的な出現時期、最大 grade の出現時期および出現期間を Table 12 に示す。

(1) 機能状態

機能状態の悪化は個人差が大きいですが、約7割の患者に出現し、改善には2週間程度の日数を要した。しかし、機能状態で問題となる grade 3 以上はまれであった。

(2) 食欲不振

食欲不振は、ほとんどの患者に出現し、改善には10日程度の日数を要した。悪心症状が著しい時には、症状を軽減するために granisetron などのセロトニン受容体拮抗剤や metoclopramide などの点滴や経口剤の追加投与を行ったが、症状を軽度改善する程度であり、薬剤の効果には限界があった。

(3) 嘔吐

嘔吐は、約4割の患者に出現したが、出現期間は2～3日程度であった。しかし今回、day 1～2に悪心・嘔吐、食欲不振などの消化器症状がないため、day 3以降においても食事量を減量せずに摂取していた患者が、突然嘔吐する症例もみられた。

(4) 下痢

下痢は、約半数の患者に出現したが、出現期間は、2～3日程度と短く比較的速度やかに回復した。しかし今回、grade 3 と重症化した症例を経験し、軽視できない副作用の一つであり、化学療法終了後にも排便状況の綿密な観察が必要であった。

(5) 口内炎

朝・昼・夕および就寝前の1日4回ポビドンヨードを用いてうがいを施行するように指導しているが、今回、約5割の患者に口内炎が出現し、改善には9日程度の日数を要した。

(6) 発熱

発熱には、HDACによるアレルギー反応と白血球減少に伴う感染性のものがある。HDACによるアレルギー反応を防ぐため、ほとんどの症例に対してhydrocortisoneやprednisoloneなどのステロイド剤の前投与が行われる(Table 11)。そのため今回は、37コース中わずか3コース(13例中3例の各1コース目での発熱、3コース中1コースはステロイド剤の前投薬を施行せず)と出現率は低く、出現期間も短かった。また、感染による発熱は、適切な抗生剤などの投与により出現期間は約4日間と短かったものの高頻度であった。また、今回の13例中に、重篤な敗血症に陥った症例を経験した。その原因菌は、*Streptococcus viridans*で、静脈血と咽頭培養から検出され、それぞれの薬剤感受性は一致していた。Kennedyら⁴³⁾は骨髄移植の患者において、口腔粘膜からの*S. viridans*感染の危険性を報告しており、本症例も、大量化学療法時の歯磨きによる感染が最も疑わしいと考えられた。

Table 12 Adverse Events in 13 Patients (37 courses) Receiving High Dose Ara-C and the Onset Time of Each Events

Event	Appearance Number of Cases		Incidence (%)	Onset Time (day) (Mean±SD)	Onset Maximum Grade Time (day) (Mean±SD)	Onset Period (day) (Mean±SD)
	(Patients)	(Chemotherapy Courses)				
PS	11	27	73.0	3.7±4.2	5.5±4.7	15.5±9.9
Anorexia	13	35	94.6	3.7±3.3	4.7±3.8	10.9±7.0
Vomiting	8	14	37.8	4.1±1.4	4.1±1.5	2.5±1.2
Diarrhea	9	17	45.9	7.5±2.7	7.8±2.4	2.3±1.2
Mucositis oral	10	19	51.4	14.2±3.4	15.7±4.6	8.6±4.6
Fever (allergy)	3	3	8.1	2.3±0.5	2.3±0.5	2.3±0.5
Fever (infection)	13	32	86.5	16.5±2.6	17.5±2.9	4.1±3.2

Abbreviations: PS, performance status; SD, standard deviation; Ara-C, cytarabine.

2. 説明書の作成

副作用の解析結果と、大野ら⁴⁴⁾の報告をもとに HDAC 特有の副作用である結膜炎症状、中枢神経症状、皮疹の3項目についての注意事項も追記した『Ara-C 大量化学療法による副作用説明書』(Fig. 6)を作成した。さらに、HDAC 2 または3 コース目の前に希望がある場合には、前回の治療にて出現した本人の副作用を全体の平均値と照らし合わせた別の説明書 (Fig. 7) を作成した。

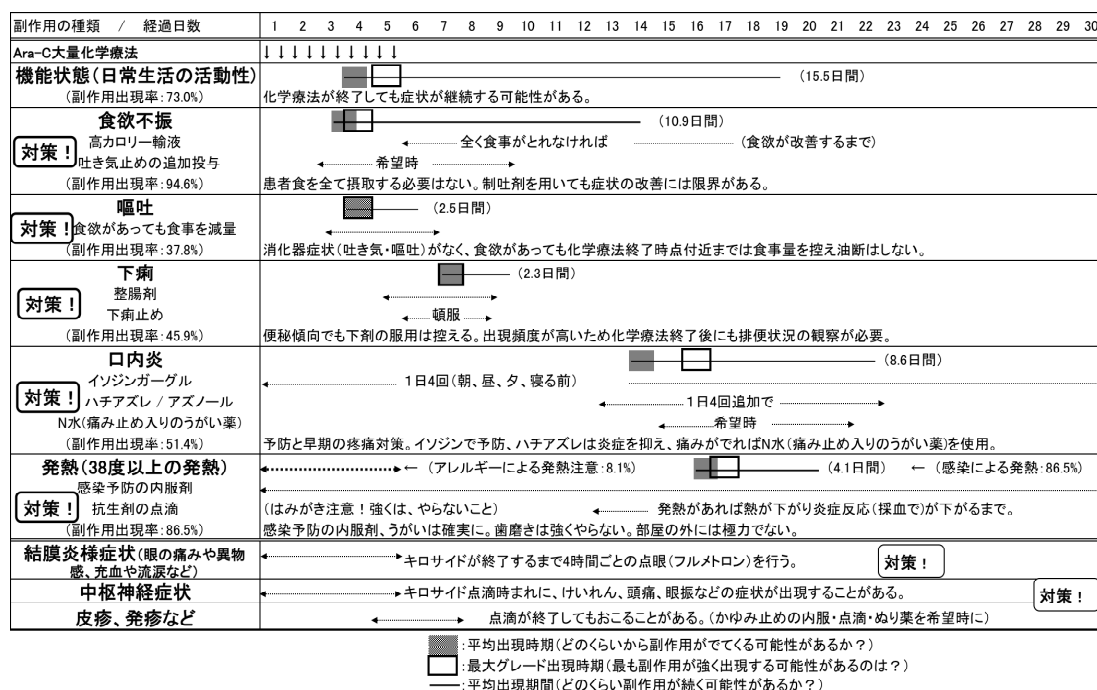


Fig.6 The Manual for Advers Events Recceing High Dose Cytarabine

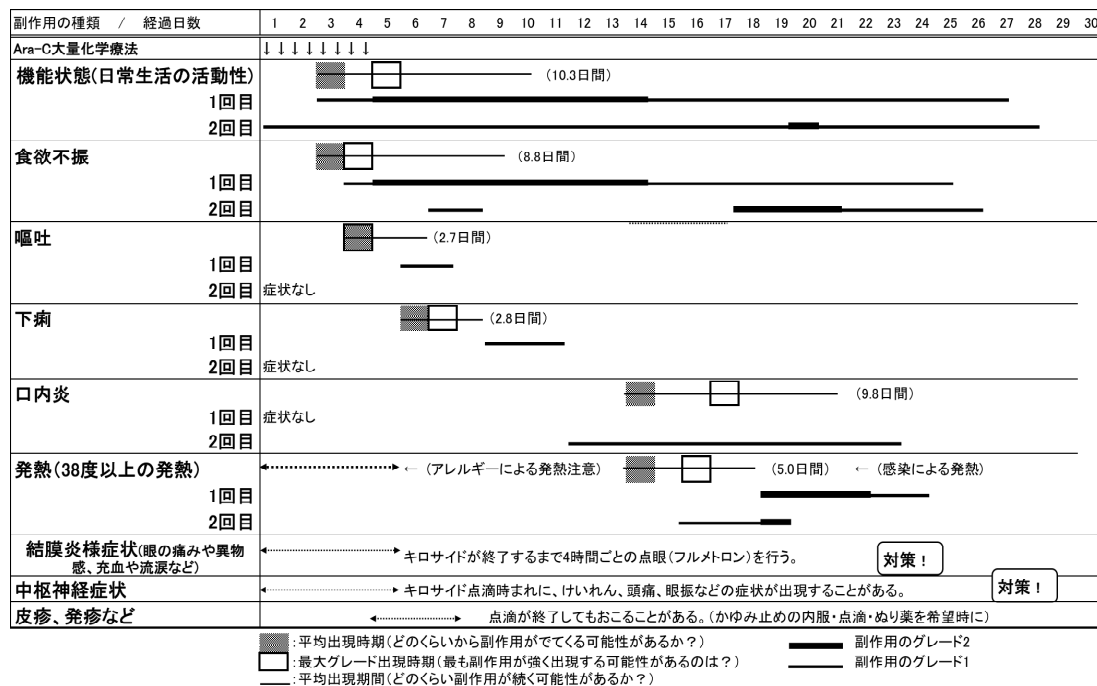


Fig7. The Manual which Listed Adverse Events Until the Last Time

3. 副作用説明書に対するアンケート

アンケート内容および結果を Table 13 に示す。質問①の「内容はどうでしたか？」については、6 例中 AML 初発の 4 例が「大変参考になった」、1 例が「まあまあ参考になった」との回答を得たが、AML 初回再発の 1 例からは「あまり役に立たなかった」との回答を得た。質問②の「どの点が参考になりましたか？」については、全ての患者において、「副作用の出現時期」および「副作用の出現期間」との回答を得た。質問③の「どうして役に立たなかったのでしょうか？」については、「副作用の説明をしてもらっても仕方がない」との回答を得た。また、質問④の「事前に副作用の情報をお聞きになりどう感じましたか？」については、「治療に対する不安が減った」、「治療に対する不安が増した」との両方の回答を得たが、不安が増したとの回答をした患者（ともに AML 初発）でも質問⑤の「事前に副作用の情報を聞くことに対してどう思われますか？」については、「説明を受けた方がよい」との回答を得た。

Table 13 Questionnaire Items for Adverse Events and Its Result

アンケート内容	アンケート結果(人)
① 内容はどうでしたか？	
A.大変参考になった。	4
B.まあまあ参考になった。	1
C.あまり役に立たなかった。	1
D.まったく役に立たなかった。	0
E.どちらともいえない。	0
(①でAまたはBとご回答頂いた方へ)	
②どの点が参考になりましたか？(複数回答可)	
A.副作用の種類 (どんな副作用がでる可能性があるか？)	2
B.副作用の出現時期 (いつごろから副作用がではじめる可能性があるか？)	5
C.副作用の最大グレード出現時期 (いつごろが最も強い副作用となる可能性があるか？)	0
D.副作用の出現期間 (どのくらい副作用が続く可能性があるか？)	5
E.その他()	0
(①でCまたはDとご回答頂いた方へ)	
③どうして役に立たなかったのでしょうか？(複数回答可)	
A.難しすぎる。	0
B.副作用の説明をしてもらっても仕方がない。	1
C.副作用を聞くと治療に対して不安になるから。	0
D.その他()	0
④事前に副作用の情報をお聞きになりどう感じましたか？	
A.治療に対する不安が減った。	4
B.治療に対する不安が少し減った。	0
C.変わらない。	0
D.治療に対する不安が少し増した。	0
E.治療に対する不安が増した。	2
⑤事前に副作用の情報を聞くことに対してどう思われますか？	
A.説明を受けた方がよい。	5
B.説明を受けない方がよい。	0
C.どちらでもかまわない。	1

第5節 考察

Ara-C は、ピリミジンヌクレオシド系の抗腫瘍薬であり、急性骨髄性白血病などの中心的治療薬剤として使用されてきた。しかし、寛解導入療法後、完全寛解となった症例が必ずしも治癒にはつながらず、再発がみられることもある。これは薬剤耐性によるもので、これらを克服するため 1979 年に Rudnick ら⁴⁵⁾ が HDAC を開始し、現在、欧米では汎用されるまでに至った。本邦でも High-dose Ara-C 研究会が 1983 年ごろから再発・難治性急性白血病に対して HDAC を開始し、その有用性を報告した⁴⁶⁾。そして、2000 年 1 月に HDAC は医療保険で承認された。これに伴う副作用の出現頻度は、少量化学療法や通常量化学療法に比べ、非常に高く、高度の骨髄抑制による致命的な感染症などを合併する可能性もある⁴⁷⁾。また、患者の QOL に密接に関係する副作用の出現頻度も高く、重篤なものとなり得る可能性もある。

今回のアンケート調査から『Ara-C 大量化学療法による副作用説明書』に対する患者の反響は大きく、特に今までには事前に説明されていなかった「副作用の出現時期」および「副作用の出現期間」の『いつ、どれくらいの間』という点が重要視されており、患者が知りたい情報であることがわかった。この説明書に否定的であった AML 初回再発の患者は、以前 6 ヶ月程度の長期入院を行い寛解となったものの、その後わずか 4 ヶ月程度で再発となった経歴があり、質問③の「どうして役に立たなかったのでしょうか？」との問いに対して「説明をしてもらっても仕方がない」と自暴自棄的な態度が見られ、AML 再発群に対する指導の難しさを痛感し、今後のさらなる課題となった。また、副作用説明書に不安を抱いた患者が存在したが『怖いもの見たさ、聞きたくないけど聞いてみたい』『不安だが治療前に副作用の知識を入れ、準備ができる』という感

想を得て、副作用に関する何らかの説明を患者は希望していることがわかった。さらに、Fig. 7（前回の治療にて出現した本人の副作用を全体の平均値と照らし合わせた別の説明書）を希望した患者は、全体の平均値と前回出現した自分自身の副作用の詳細な出現傾向との差異を比べながら、今回起こり得る可能性がある副作用の対策を行っていた。しかし、各コースで出現傾向が異なる場合もあるため、十分な注意が必要であることを説明しなければならない。

医師は、Ara-C 大量化学療法を行うにあたり、その時点での白血病の状態、大量治療の意義、有効性、起こり得る副作用の種類などを文書にて患者に説明を行う。しかし、“大量”という言葉に患者は敏感になり、副作用に対し不安が増し、薬剤師に再度詳細な副作用の説明を求める患者が多い。そこで、解析した出現時期、最大 grade の出現時期および出現期間などの項目を含めて副作用を患者に説明することは、その頻度や種類だけの説明に比べ、未経験の副作用に対する一つの目安となり、精神的不安が軽減できる可能性があり、質の高い薬剤管理指導のひと工夫になると考える。なお、この説明書を作成するにあたり、医師と内容について検討を行った。説明の開始当初は、医師が説明する副作用の種類のみではなく、出現期間などの詳細な情報がどれくらい患者に影響を与えるかは未知であった。しかし現在では、この説明書をカルテに添付し、医師や看護師と情報を共有し信任を得ており、医師からは大量化学療法への積極的な指導依頼を受けるようになった。

現在では、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などにも他の大量化学療法が汎用されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。化学療法が異なれば、出現する副作用の種類、出現時期、最大 grade の出現時期および出現期間などが異なる。今回の手法と同様に各プロトコルでのデータを集積し、薬剤管理指導を行うための説明書を作成・利用することは、化学療法支援の手段として有用であることを明らかにした。

第 4 章 Liposomal-Amphotericin B 投与による低カリウム血症と 適正なカリウム補正

第 1 節 緒言

免疫不全患者に出現する真菌感染症は予後不良の合併症であり適切な治療が重要である。Amphotericin B (AMB) はカンジダ属やアスペルギルス属またはクリプトコッカス属など幅広い抗真菌スペクトルを有し使用されてきた⁴⁸⁾。しかし、腎毒性をはじめとした副作用の問題のため、リポソーム化された Drug Delivery System 製剤である Liposomal -Amphotericin B (L-AMB) が開発され、その有用性や腎毒性の軽減も報告され⁴⁹⁾ AMB に代わるものとなった。米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA) のガイドラインなどにおいても造血器腫瘍領域において第 1 選択薬に推奨され、汎用されている^{50,51)}。しかし、AMB よりも毒性は軽減されたものの、低カリウム血症によるカリウム補正を余儀なくされることも少なくない。これまでに、L-AMB による低カリウム血症発現における要因解析を行った。その結果、L-AMB 投与開始時の血清アルブミンが 2.82mg/dL 以上と L-AMB 投与前に低カリウム血症歴がある患者において、grade 3 以上の低カリウム血症を発現する要因であることを報告した⁵²⁾。しかし、L-AMB 投与による低カリウム血症へのカリウム補正に関して詳細な検討は行っていない。そこで本研究では、L-AMB 投与時における適正なカリウム補正の検討をレトロスペクティブに行った。

第2節 対象および方法

1. 対象

2010年4月～2013年3月までに当院血液内科において、L-AMBが初回投与された100例を対象とした。ただし、L-AMBの投与期間中に、フロセミドや補液など血清カリウム値に影響を与える薬剤の定期的な追加または中止した症例およびL-AMB投与前に血清カリウム値が3.0mEq/L未満（低カリウム血症grade3以上）の7例の患者を除外した。93例のうちカリウムの補正を行った群（補正群）48例（51.6%）と行わなかった群（非補正群）45例（48.4%）に分け調査を行った（Fig. 8）。L-AMBの投与方法は、1日1回1～2時間かけて投与を行った。なお、本研究は当院の倫理委員会において承認を得ている。

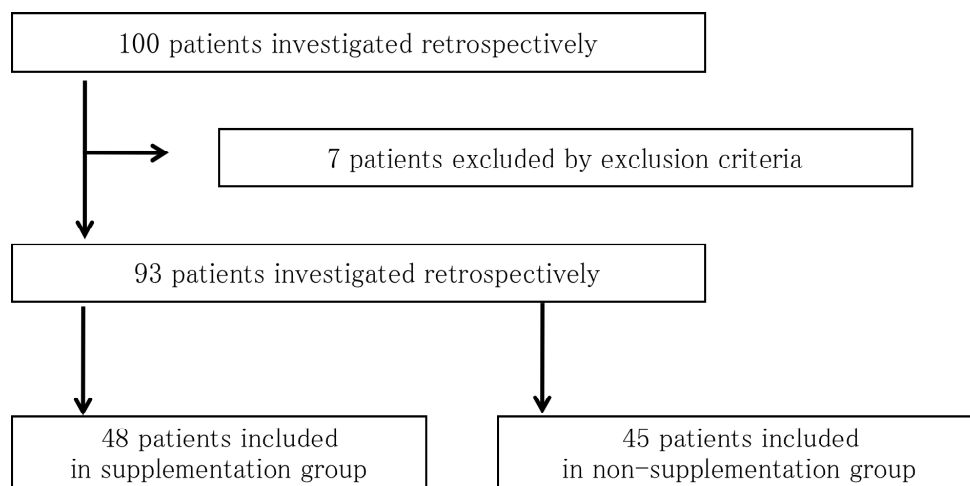


Fig. 8 Subject selection and number of subjects analyzed

2. 調査項目

(1) 患者背景

L-AMB 投与された患者の性別、年齢、投与量、投与期間、performance status (PS)、基礎疾患名および L-AMB 使用前の抗真菌剤使用状況を補正群と非補正群に分け調査を行った。

(2) 低カリウム血症出現度とカリウム補正

L-AMB 投与中に grade 3 以上の低カリウム血症（血清カリウム値 <3.0 mEq/L）を来した症例およびカリウム補正量と補正期間を補正群と非補正群に分け調査を行った。

(3) 補正群および非補正群のカリウム値推移

L-AMB 投与前後における血清カリウム値の経時的な推移および最低血清カリウム値を補正群と非補正群に分け調査を行った。

(4) L-AMB 投与時にカリウム補正を行った要因解析

L-AMB 投与時にカリウム補正を行った症例について、補正群と非補正群の違いに影響を与えた因子の検討を行った。

(5) カリウム補正群における適正補正に関する要因解析

補正群において補正後の血清カリウム値を調査し、適正なカリウム補正に関与する因子について検討を行った。なお、適正補正とは、カリウム補正後、血清カリウム値が 3.0 mEq/L 以上（grade 2 以下）を維持できていることとした。

3. データ収集方法

電子カルテより血液・生化学検査を抽出し、レトロスペクティブに調査を行った。低カリウム血症は、CTCAE version 4.0 日本語訳 JCOG 版に基づいて、grade 判定し評価を行った。

4. 統計解析

統計解析ソフトは JMP 5.0.1 ((株) SAS インスティーチュートジャパン) を使用した。L-AMB 前後の血清カリウム値は Wilcoxon signed-ranks test、両群の各項目についての比較は Mann-whitney's U test を用いて危険率 $p<0.05$ の場合に有意差ありと判定した。また、要因解析では単変量解析を行い有意差が認められた連続変数に関してカットオフ値を receiver operating characteristic curve (ROC 曲線) によって求め多変量解析を行った。

第3節 結果

(1) 患者背景

患者背景を Table 14 に示した。補正群と非補正群の各 L-AMB 総投与量は $2485.1 \pm 1730.6\text{mg}$ および $1485.6 \pm 1345.6\text{mg}$ で、1 日あたりの平均投与量は、それぞれ $125 \pm 30\text{mg/日}$ および $110 \pm 25\text{mg/日}$ であった。また、各 L-AMB の投与期間は平均で、 19.8 ± 14.2 日および 12.9 ± 8.4 日であった。57/93 例 (61%) の患者は、micafungin や caspofungin などの他の抗真菌剤から第 2 選択薬として切り替えて L-AMB を使用し、36/93 例 (39%) の患者では第 1 選択薬として使用をしていた。

Table 14 Patient demographics and baseline characteristics

	With Potassium Supplementation	Without	* <i>p</i> value
Gender			
Male	29	25	0.63
Female	19	20	
Age (years) , median	68.3±12.3	67.2±14.9	0.61
Serum creatinin (mg/dL)			
before L-AMB administration	0.70±0.62	0.76±0.63	0.65
after L-AMB administration	0.91±0.71	0.86±0.81	0.75
L-AMB			
total dosage (mg)	2485.1±1730.6	1485.6±1345.6	0.01
treatment dose (mg/day)	125±30	110±25	0.01
duration of treatment (days)	19.8±14.2	12.9±8.4	0.01
Potassium supplementation			
total dosage (mEq)	519.6±506.1	-	
treatment dose (mEq/day)	32.6±13.4	-	
duration of treatment (days)	14.4±14.0	-	
Minimum serum potassium level			
K≥3.0 mEq/L	15	28	<0.01
K<3.0 mEq/L	33	17	
Performance status (ECOG)			
0	12	14	0.82
1	12	8	
2	9	8	
3	9	11	
4	6	4	
Underlying disease			
ML	12	19	
AML	22	10	
ALL	2	2	
MDS	3	3	
MM	4	8	
AA	3	3	
Others	2	0	
Prior antifungal drugs for the primary infection episode			
Micafungin	23	18	
Caspofungin	5	1	
Voriconazole	4	1	
Fluconazole	2	1	
Itraconazole	2	0	
Nothing	12	24	

Abbreviations: L-AMB, Liposomal-Amphotericin B; K, serum potassium; ML, malignant lymphoma; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; MM, multiple myeloma; AA, aplastic anemia.

*: Mann-whitney's U test.

(2) 低カリウム血症出現度とカリウム補正

Grade 3 以上の低カリウム血症（血清カリウム値 <3.0 mEq/L）を来した症例は 50/93 例（53.8%）であった。カリウム補正を行ったのは 48/93 例（51.6%）で、総カリウム補正量は 519.6 ± 506.1 mEq で、1 日あたりの平均カリウム補正量は 32.6 ± 13.4 mEq/day であった。また、カリウム補正期間は平均で、 14.4 ± 14.0 日間であった。

(3) 補正群および非補正群のカリウム値推移

L-AMB 投与前後における血清カリウム値の経時的な推移を補正群と非補正群に分け、Fig. 9,10 に示した。補正群では、L-AMB 投与前とカリウム補正開始時の血清カリウム値は、平均で 3.8 ± 0.5 mEq/L から 2.8 ± 0.6 mEq/L へと有意に減少し、補正後は 3.3 ± 0.6 mEq/L へと有意に上昇した。また、L-AMB 投与後（投与終了 2.9 ± 2.6 日後）では、 3.7 ± 0.8 mEq/L へ投与前と比べて、有意な差はなく血清カリウム値は回復した。非補正群では、L-AMB 投与前と投与中の最低血清カリウム値は、 3.9 ± 0.5 mEq/L から 3.2 ± 0.5 mEq/L へと有意に減少し、L-AMB 投与後（投与終了 2.0 ± 1.5 日後）も 3.4 ± 0.8 mEq/L と投与前と比べ、有意な差があり回復はなかった。

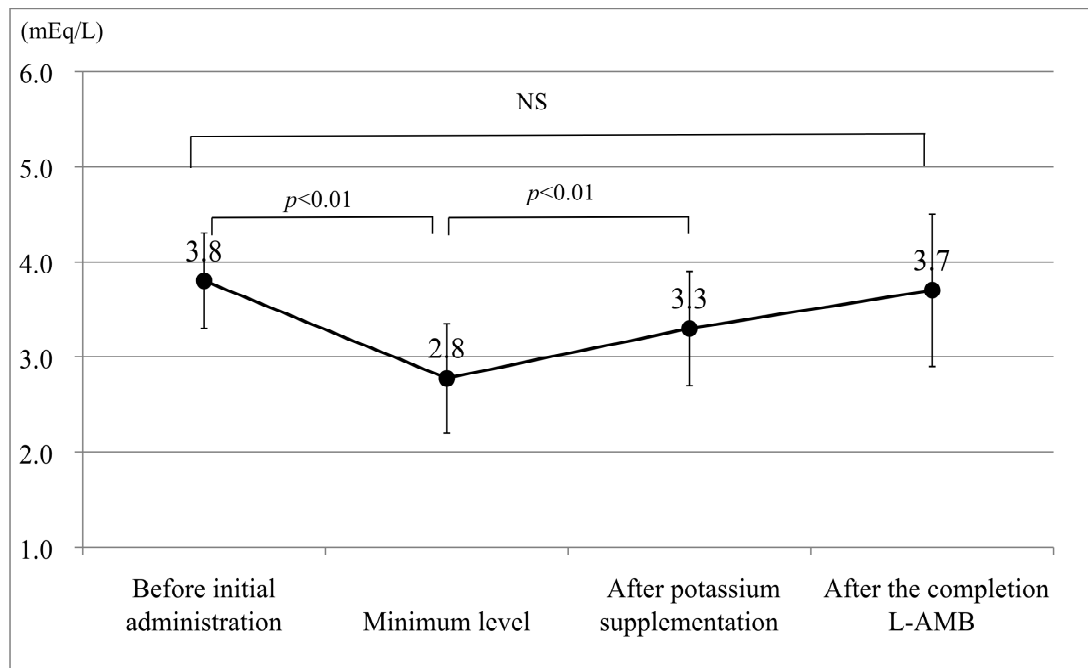


Fig. 9 Change in serum potassium level during L-AMB administration in the supplementation group

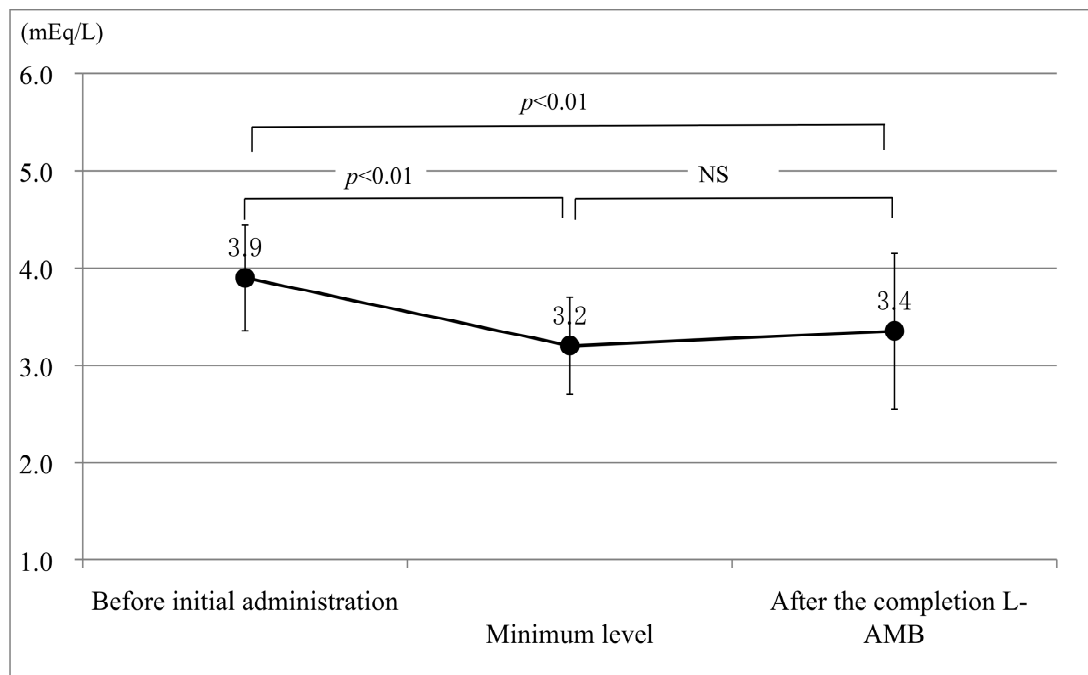


Fig. 10 Change in serum potassium level during L-AMB administration in the non-supplementation group

(4) L-AMB 投与時にカリウム補正を行った要因解析

L-AMB 投与時にカリウム補正群と非補正群の違いに影響を与えた要因検索を行うため、影響があると考えられる 9 項目について単変量解析を行った。なお、量的データの独立変数は連続変数として解析を行い、その結果を Table 15 に示す。その結果、「L-AMB 総投与量」(オッズ比 67.97、95% 信頼区間 4.34- <1000 ; $p<0.01$)、「L-AMB 用量」(オッズ比 25.57、95% 信頼区間 2.31- 395.36 ; $p=0.01$)、「L-AMB 投与期間」(オッズ比 224.62、95% 信頼区間 5.26- <1000 ; $p<0.01$) および「L-AMB 投与中の最低血清カリウム値」(オッズ比 0.07、95% 信頼区間 0.01- 0.55 ; $p=0.01$) に有意な差が認められた。これらの要因の ROC 下面積 (area under the curve : AUC) は 0.75、0.63、0.71、0.66、カットオフ値は 2001.45mg、118.5 mg/日、16.44 日間、2.98mEq/L であった。カットオフ値に基づいて多変量解析を行った結果を Table 16 に示す。その結果、「L-AMB 投与中の最低血清カリウム値 (≤ 2.98 mEq/L)」(オッズ比 3.62、95% 信頼区間 1.44-9.59 ; $p<0.01$) の症例で有意にカリウム補正が行われていた。

Table 15 Univariate Analysis of factors affecting potassium supplementation during L-AMB administration (N=93)

Factor	OR	95%CI	<i>p</i> value	AUC	Cut off
Gender (female)	0.81	0.35 - 1.86	0.63		
Age	1.64	0.25 - 11.18	0.60		
Serum creatinine before L-AMB administration (mg/dL)	0.51	0.01 - 9.84	0.65		
Total L-AMB dosage (mg)	67.97	4.34 - <1000	<0.01	0.75	2001.4
Treatment L-AMB dose (mg/day)	25.57	2.31 - 395.36	0.01	0.63	118.5
Duration of L-AMB treatment (days)	224.62	5.26 - <1000	<0.01	0.71	16.40
serum potassium level before L-AMB administration (mEq/L)	0.51	0.06 - 3.78	0.51		
Minimum serum potassium level during L-AMB administration (mEq/L)	0.07	0.01 - 0.55	0.01	0.66	2.98
Performance status ≥ 2	1.15	0.34 - 3.83	0.81		

Abbreviations: L-AMB, Liposomal-Amphotericin B; AUC, area under the curve; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 16 Multivariate Analysis of factors affecting potassium supplementation during L-AMB Administration (N=93)

Factor	OR	95%CI	p value
Total L-AMB dosage ($\geq 2001.4\text{mg}$)	3.23	0.67 - 17.47	0.14
Treatment L-AMB dose ($\geq 118.5\text{mg/day}$)	2.01	0.76 - 5.88	0.14
Duration of L-AMB treatment ($\geq 16.4\text{days}$)	1.39	0.29 - 6.17	0.66
Minimum serum potassium level during L-AMB administration ($\leq 2.98\text{mEq/L}$)	3.62	1.44 - 9.59	<0.01

Abbreviations: L-AMB, Liposomal-Amphotericin B; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

(5) カリウム補正群における適正補正に関する要因解析

カリウム補正を開始し、その後血清カリウム値が 3.0 mEq/L 以上 (grade 2 以下) を維持できる適正なカリウム補正が可能となる要因の単変量解析を影響があると考えられる 12 項目について行った。なお、量的データの独立変数は連続変数として解析を行い、その結果を Table 17 に示す。その結果、「カリウム補正開始時の血清カリウム値」(オッズ比 151.51、95% 信頼区間 12.60-733.52 ; $p<0.01$) に有意な差が認められた。この要因の ROC の AUC は 0.81、カットオフ値は 2.83 mEq/L であった。単変量解析にて $p<0.25$ であった 5 項目にて多変量解析を行った結果を Table 18 に示す。その結果、「カリウム補正開始前カリウム値が 2.83 mEq/L 以上」で有意な差が認められた (オッズ比 14.21、95% 信頼区間 1.95-310.72 ; $p=0.02$)。また、カリウム補正期間や L-AMB 用量などに有意な差は認められなかった。

Table 17 Univariate Analysis of the factors affecting proper potassium supplementation (N=48)

Factor	OR	95%CI	p value	AUC	Cut Off
Gender (female)	1.43	0.38 - 6.16	0.61		
Age	0.44	0.11 - 10.25	0.62		
Serum creatinine before L-AMB administration (mg/dL)	6.07	0.04 - >1000	0.61		
Total L-AMB dosage (mg)	0.15	0.01 - 2.72	0.19		
Treatment L-AMB dose (mg/day)	0.14	0.01 - 1.48	0.11		
Duration of L-AMB treatment (days)	0.23	0.01 - 8.71	0.39		
Potassium supplementation dose (mEq/day)	2.03	0.11 - 52.03	0.65		
Day of potassium supplementation start (days)	0.27	0.01 - 7.01	0.41		
Duration of potassium supplementation (days)	0.11	0.01 - 4.49	0.24		
Serum potassium level before L-AMB administration (mEq/L)	2.60	0.21 - 37.67	0.46		
Serum potassium level before potassium supplementation (mEq/L)	151.51	12.60 - 733.52	<0.01	0.81	2.83 (mEq/L)
Performance status \geq 2	4.19	1.05 - 21.41	0.06		

Abbreviations: L-AMB, Liposomal-Amphotericin B; AUC, area under the curve; PS, performance status; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 18 Multivariate Analysis of the factors affecting proper potassium supplementation (N=48)

Factor	OR	95%CI	p value
Total L-AMB dosage (mg)	182.00	0.01 - 262.65	0.91
Treatment L-AMB dose (mg/day)	0.74	0.12 - 4.08	0.73
Duration of potassium supplementation (days)	0.14	0.01 - 80.64	0.57
Serum potassium level before potassium supplementation (\geq 2.83mEq/L)	14.21	1.95 - 310.72	0.02
Performance status \geq 2	3.04	0.62 - 18.23	0.18

Abbreviations: L-AMB, Liposomal-Amphotericin B; PS, performance status; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

第4節 考察

免疫力が高度に抑制された血液疾患患者は、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）が頻発し、FNが持続するような場合は確定診断前から真菌感染症を疑い抗真菌剤による経験的治療が開始される⁴⁸⁾。L-AMBは幅広いスペクトルを有し殺菌的に作用するため、原因真菌が同定できないような状況においても有用な治療薬であり、他の抗真菌剤との比較試験においても有効性が報告され^{53, 54)}、経験的治療の中心的薬剤である⁴⁹⁾。

今回の研究は、L-AMBを初回投与された血液疾患患者を対象とした。対象患者における抗真菌剤の使用状況は、61%の患者が micafungin や caspofungin をはじめとする他の抗真菌剤からの切り替えで L-AMB を使用していた。また、L-AMB 使用時における併用抗菌剤は、カルバペネム系が 82%、グリコペプチド系が 50% などと強力な治療下が主であった。血液疾患領域における感染症は致死的な転帰に至ることもあり、抗菌剤や抗真菌剤による感染コントロールが重要となる分野である。

L-AMB による低カリウム血症は、L-AMB が腎尿細管細胞膜に作用し透過性が亢進されるために発現すると考えられている^{55,56)}。その発現割合は Ringden ら⁵⁷⁾ が 36%、Sunakawa ら⁵⁸⁾ が 51.3%と報告し、今回の調査でも grade 3 以上の低カリウム血症は、53.8%と高頻度に発現し、注意を要する副作用のひとつである。血清カリウム値を比較すると投与前では差は無いものの、L-AMB 投与中の最低血清カリウム値は補正群で有意に低かった。しかし、L-AMB 投与終了後では、補正群の方が有意に高く、回復が早かった。今回、カリウム補正は、48/93 例（51.6%）に行われていた。カリウム補正を行った補正群と行わなかった非補正群を比較すると補正群は、有意に L-AMB の投与期間は長く、投与量も多かった。カリウム

補正群と非補正群の違いに影響を与えた因子の多変量解析を行った結果、L-AMB 投与中の最低血清カリウム値が 2.98mEq/L 以下の症例で有意にカリウム補正が行われていた。また、L-AMB 投与時における適正なカリウム補正の重要な因子として、補正開始時の血清カリウム値に有意な差がみられた。L-AMB 投与後、血清カリウム値が 2.83 mEq/L を下回る前にカリウム補正を開始することが、血清カリウム値を 3.0mEq/L 以上（grade 2 以下）に保ち、適正な補正を行うための条件であることが明らかになった。そのため、L-AMB 投与開始から定期的な血清カリウム値のモニタリングを行い、値が低下しすぎない早期からカリウム補正を行い、電解質異常の重篤化を予防することが重要であると考ええる。

今回、L-AMB による低カリウム血症に対するカリウム補正に関する検討を行った。免疫力が高度に抑制された血液疾患患者は、侵襲性真菌感染症が致命的に成り得る。そのため、L-AMB による電解質異常の重篤化を予防することが副作用管理に重要であることを明らかにした。

総括

わが国におけるがんによる死亡数は、年々増加の一途をたどり国民の 2 人に 1 人がかかり、3 人に 1 人が命を落とすと言われ 1980 年に脳血管疾患に替わり第 1 位となった。2006 年に国策としてがん対策基本法が制定され、がんの予防および早期発見の推進、がん医療の均てん化の促進等が掲げられ、がん診療拠点病院を中心として治療が行われている。がん治療を行う中で薬剤師は、高度な知識と技術を用いた質の高いがん薬物療法チームの一員となることが求められ、日本病院薬剤師会は、2006 年からがん専門薬剤師の認定制度を開始した。2010 年から日本医療薬学会にその制度を移管して、高度化するがん医療の進歩に伴い、薬剤師の専門性を活かしたより良質かつ安全な治療を提供するという社会的要請に応えるため、がん薬物療法等について高度な知識・技術と臨床経験を備える薬剤師を養成し、国人の医療・健康・福祉に貢献することを目的として、がん専門薬剤師の認定活動が行われている。

がん領域は幅広いが、固形がんと血液がんに大別できる。固形がんの主要な治療手段は、初期には手術・放射線・化学療法が適応されるが、手術不能となれば化学療法が主となり、その治療目的も延命となる。一方、血液がんの治療手段は、化学療法が中心で完治を目標とする。そのため、化学療法は固形がんに比べ強力となり副作用の出現率も高い。副作用コントロールの善し悪しが治療の継続性、RDI あるいは患者の QOL の低下に繋がる恐れがある。そのため、副作用のマネジメントが重要となりチーム医療の中での臨床薬剤師の必要性が高まる分野である。本研究では、造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する薬剤師の臨床薬学的介入による効果を目的とし、著者が過去 12 年間に経験した薬剤管理指導業務で蓄積したデータをもとに臨床薬学的検討を行った。

第1章では、非ホジキンリンパ腫患者に対する通常量化学療法後のステロイド離脱症状について、その出現頻度とステロイド漸減療法による症状軽減効果の研究を行った。初発非ホジキンリンパ腫患者 116 例を対象とし、ステロイド離脱症候群（SWS）の症状は、倦怠感が 60.3%（70/116 例）、食欲不振が 27.6%（32/116 例）出現した。症状の grade 比較は、ステロイド taper を行った群で有意に倦怠感（ $p<0.001$ ）、食欲不振（ $p=0.005$ ）が出現していた。SWS 出現に関わる有意な危険因子として、女性、体表面積が見出された。SWS が出現した 70 例中 22 例（全症例の 19.0%）にステロイド taper を行った結果、22 例中 19 例（86.4%）に効果が見られ、ステロイド taper を行った前後で有意に（倦怠感； $p<0.001$ 、食欲不振； $p=0.003$ ）症状の改善がみられた。短期間のステロイド taper でも有効性は高く安全に施行できるため、SWS 症状が強ければ、次回治療時においてステロイド taper 療法を取り入れ、特に高齢者の場合は重篤化する場合もあるため積極的に行う必要があると考えられ化学療法継続への支援となることを明らかにした。

第2章では、非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹の出現頻度と危険因子の研究を行った。化学療法を施行した 170 例の NHL 患者において、帯状疱疹出現頻度と危険因子を調査し検討した。帯状疱疹は、全体の 14.7%（25/170 例）に出現し、出現時期は化学療法開始から 30 日以内の患者が 76.0%（19/25 例）であった。帯状疱疹出現危険因子として、自家末梢血幹細胞移植後、再発患者、総治療回数 10 回以上、使用レジメン 2 種類以上が見出された。帯状疱疹は、細菌感染や真菌感染などと同様に QOL の低下を招き、RDI の低下によって治療成績の低下も危惧されたため、これらの対象となる患者へは少量 ACV 予防投与を治療終了まで考慮すべきであると考えられ化学療法に対する副作用支援となることを明らかにした。

第3章では、大量化学療法の副作用解析データを利用した患者指導の研究を2

つ行った。まず、多発性骨髄腫患者に対する melphalan 大量化学療法に関する研究を行った。melphalan 大量化学療法時に出現する全身状態、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、発熱の副作用データを解析し、その結果をもとに、「melphalan 大量化学療法副作用説明書」を作成した。次に、急性骨髄性白血病患者に対する Ara-C 大量化学療法に関する研究を行った。Ara-C 大量化学療法時に出現する全身状態、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、発熱の副作用データを解析し、その結果をもとに、「Ara-C 大量化学療法による副作用説明書」を作成した。大量療法における副作用は軽減できないものの、副作用の出現時期および出現期間の説明を患者は必要とし、未知の副作用に対する目安となり、時宜にかなう対策や心構えができる情報の提供が精神的ケアに大きく関わることが可能となり、化学療法支援となることを明らかにした。

第 4 章として、L-AMB 投与による低カリウム血症と適正なカリウム補正に関する研究を行った。免疫不全患者に出現する真菌感染症の第 1 選択薬に L-AMB が推奨され汎用されている。L-AMB 投与時における grade 3 以上の低カリウム血症は 53.8% (50/93 例) と高頻度に発現した。カリウム補正後、血清カリウム値が 3.0 mEq/L 以上 (grade 2 以下) を維持できている適正なカリウム補正の重要な因子として多変量解析の結果、「カリウム補正開始前の血清カリウム値が 2.83 mEq/L 以上」に有意な差がみられた (オッズ比 14.21、95% 信頼区間 1.95-310.72 ; $p=0.02$)。血清カリウム値が 2.83 mEq/L を下回る前にカリウム補正を開始することが必要であり、血清カリウム値が低下しすぎない早期から補正を行うことが電解質異常の重篤化を予防するためには、重要であることを明らかにした。このようなデータを導き出し医師にフィードバックすることにより、現在では早期から補正が開始され重篤な低カリウム血症が出現することがなく、チーム医療における副作用管理が可能となっている。

ここに報告する第1章から第4章までの研究は、造血器腫瘍患者への化学療法支援とその効果を詳述し、副作用軽減、相対的治療強度およびQOLの向上に関して重要な知見が得られ、薬剤師による薬学的介入の重要性を明らかにした。造血器腫瘍を熟知した専門薬剤師がチーム医療の一員として化学療法を支援することは必要不可欠である。副作用の中にも見落とされがちな事象や未知のものもある。そのため、化学療法による副作用データを蓄積し解析を行い患者へフィードバックすることが治療に対して不安を抱える患者への安心へと繋がる。近年、新規抗がん剤の開発も目覚ましいものがあり、新たな治療方法が次々に考案され、新たな副作用の管理も必要となる。本研究は、造血器腫瘍患者が治癒を目指し治療を完遂させるため、薬剤師が安全かつ有効な治療への貢献に寄与できるものとする。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なる御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室元教授 土屋照雄先生に深謝致します。

本論文の審査にあたり、有益な御助言を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村光浩先生ならびに岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生に深謝致します。

本研究を実施する機会を与えていただき、御理解と御協力を賜りました岐阜県薬剤師会長（元 大垣市民病院薬剤部長）山崎太先生、大垣市民病院薬剤部長 森博美先生、同薬剤部 吉村知哲先生、ならびにセコムメディファーマ株式会社（元 大垣市民病院薬剤部）一川悦子先生に心より感謝いたします。

文献

- 1) Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*, 282, 671-676 (1999).
- 2) Dixon RB., Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am. J. Med.*, 68, 224-230 (1980).
- 3) Saracco P., Bertorello N., Farinasso L., Einaudi S., Barisone E., Altare F., Corrias A., Pastore G. Steroid withdrawal syndrome during steroid tapering in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 27, 141-144 (2005).
- 4) Einaudi S., Bertorello N., Masera N., Farinasso L., Barisone E., Rizzari C., Corrias A., Villa A., Riva F., Saracco P., Pastore G. Adrenal Axis Function After High-Dose Steroid Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, 50, 537-541 (2008).
- 5) Rix M., Birkebaek NH., Rosthøj S., Clausen N. Clinical impact of corticosteroid-induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children; A prospective observational study using the low-dose adrenocorticotropin test. *J. Pediatr.*, 147, 645-650 (2005).
- 6) Epelbaum R., Haim N., Ben-Shahar M., Ron Y., Cohen Y. Dose-intensity analysis for CHOP chemotherapy in diffuse aggressive large cell lymphoma. *Isr. J. Med. Sci.*, 24, 533-538 (1988).
- 7) Epelbaum R., Faraggi D., Ben-Arie Y., Ben-Shahar M., Haim N., Ron Y., Robinson E., Cohen Y. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer*, 66, 1124-1129 (1990).

- 8) Kwak LW., Halpern J., Olshen RA., Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J. Clin. Oncol.*, 6, 963-977 (1990).
- 9) Lepage E., Gisselbrecht C., Haioun C., Sebban C., Tilly H., Bosly A., Morel P., Herbrecht R., Reyes F., Coiffier B. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). *Ann. Oncol.*, 4, 651-656 (1993).
- 10) Henzen C., Suter A., Lerch E., Urbinelli R., Schorno XH., Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*, 12, 542-545 (2000).
- 11) Spiegel RJ., Vigersky RA., Oliff AI., Echelberger CK., Bruton J., Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet*, 24, 630-633 (1979).
- 12) Zora JA., Zimmerman D., Carey TL., O'Connell EJ., Yunginger JW.
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77, 9-13 (1986).
- 13) Igarashi S., Manabe A., Ohara A., Kumagai M., Saito T., Okimoto Y., Kamijo T., Isoyama K., Kajiwara M., Sotomatsu M., Sugita K., Sugita K., Maeda M., Yabe H., Kinoshita A., Kaneko T., Hayashi Y., Ikuta K., Hanada R., Tsuchida M. No Advantage of Dexamethasone Over Prednisolone for the Outcome of Standard- and Intermediate-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 Protocol. *J. Clin. Oncol.*, 20, 6489-6498 (2005).
- 14) Towatari M., Yanada M., Usui N., Takeuchi J., Sugiura I., Takeuchi M., Yagasaki F., Kawai Y., Miyawaki S., Ohtake S., Jinnai I., Matsuo K., Naoe T., Ohno R.

Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 12, 3507-3512 (2004).

- 15) Lyman GH., Dale DC., Friedberg J., Crawford J., Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J. Clin. Oncol.*, 22, 4302-4311 (2004).
- 16) Okamoto S. Risk factor and management of invasive fungal infection in patients with hematological malignancies. *Hematology & Oncology*, 59, 450-458 (2009).
- 17) Locksley RM., Flournoy N., Sullivan KM., Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J. Infect. Dis.*, 152, 1172-1181 (1985).
- 18) Tomonari A., Iseki T., Takahashi S., Ooi J., Takasugi K., Shimohakamada Y., Ohno N., Nagamura F., Uchimar K., Tani K., Tojo A., Asano S. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Br. J. Haematol.*, 122, 802-805 (2003).
- 19) Gluckman E., Lotsberg J., Devergie A., Zhao XM., Melo R., Gomez-Morales M., Nebout T., Mazon MC., Perol Y. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet*, 2, 706-708 (1983).
- 20) Kanda Y., Mineishi S., Saito T., Saito A., Yamada S., Ohnishi M., Chizuka A., Niiya H., Suenaga K., Nakai K., Takeuchi T., Makimoto A., Tanosaki R., Kami M., Tanaka Y., Fujita S., Watanabe T., Kobayashi Y., Tobinai K., Takaue Y. Long-term low dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 28, 689-692 (2001).
- 21) Kim DH., Kumar D., Messner HA., Minden M., Gupta V., Kuruvilla J., Chae YS., Sohn SK., Lipton JH. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose

- acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin. Transplant.*, 22, 770-779 (2008).
- 22) Asano-Mori Y., Kanda Y., Oshima K., Kako S., Shinohara A., Nakasone H., Sato H., Watanabe T., Hosoya N., Izutsu K., Asai T., Hangaishi A., Motokura T., Chiba S., Kurokawa M. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.*, 83, 472-476 (2008).
- 23) Ito K., Okamoto M., Maruyama F., Handa K., Yamamoto Y., Watanabe M., Tsuzuki M., Mizuta S., Kumazawa S., Ohta H., Nakano I., Emi N. Alteration in Antibody-Mediated Immunity in Patients with Rituximab-Combined Chemotherapy and Incidence of Herpes Zoster. *Gan To Kagaku Ryoho*, 37, 99-102 (2010).
- 24) Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S., Dede DS., Dizdar O., Altundag K., Barista I. Rituximab-related viral infection in lymphoma patients. *Leuk. lymphoma*, 48, 1307-1312 (2007).
- 25) Czuczman MS., Koryzna A., Mohr A., Stewart C., Donohue K., Blumenson L., Bernstein ZP., McCarthy P., Alam A., Hernandez-Ilizaliturri F., Skipper M., Brown K., Chanan-Khan A., Klippenstein D., Loud P., Rock MK., Benyunes M., Grillo-Lopez A., Bernstein SH. Rituximab in Combination With Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 23, 694-704 (2005).
- 26) Wijermans PW., Gerrits WB., Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur. J. Hematol.*, 50, 292-296 (1993).
- 27) Morrison VA., Rai KR., Peterson BL., Kolitz JE., Elias L., Appelbaum FR., Hines JD., Shepherd L., Martell RE., Larson RA., Schiffer CA. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients

- with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup study cancer and leukemia group B 9011. *J. Clin. Oncol.*, 19, 3611-3621 (2001).
- 28) 中村裕一, 坂巻壽, 向井陽美, 小島寛, 富山順治, 森慎一郎, 比留間潔, 中村典彦, 豊田茂雄, 浜口裕之, 檀和夫, 三谷絹子, 斎藤憲治. 多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植療法 -本邦でのプロトコールの実行性についての検討-. *臨床血液*, 45, 524-529 (2004).
- 29) Awedan A., Król M., Blajer B., Rokicka M., Torosian T., Urbanowska E., Wiktor-Jedrzejczak W. Evaluation of relative anti-myeloma activity of high-dose melphalan followed by the first peripheral blood stem cell transplantation, as compared with the second transplantation, and to VAD chemotherapy. *Transplant. Proc.*, 35, 2349-2351 (2003).
- 30) Kyle RA. Current therapy of multiple myeloma. *Intern. Med.*, 41, 175-180 (2002).
- 31) Barlogie B., Hall R., Zander A., Dicke K., Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 67, 1298-1301 (1986).
- 32) Palumbo A., Ambrosini MT., Benevolo G., Pregno P., Pescosta N., Callea V., Cangialosi C., Caravita T., Morabito F., Musto P., Bringhen S., Falco P., Avonto I., Cavallo F., Boccadoro MA. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 109, 2767-2772 (2007).
- 33) Barlogie B., Tricot G., Anaissie E., Shaughnessy J., Rasmussen E., van Rhee F., Fassas A., Zangari M., Hollmig K., Pineda-Roman M., Lee C., Talamo G., Thertulien R., Kiwan E., Krishna S., Fox M., Crowley J. Thalidomide and Hematopoietic-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 354, 1021-1030 (2006).
- 34) Palumbo A., Falco P., Corradini P., Falcone A., Di Raimondo F., Giuliani N., Crippa C.,

- Ciccone G., Omedè P., Ambrosini MT., Gay F., Bringham S., Musto P., Foà R., Knight R., Zeldis JB., Boccadoro M., Petrucci MT. Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma: A Report From the GIMERA-Italian Multiple Myeloma Network. *J. Clin. Oncol.*, 25, 1-7 (2007).
- 35) Weick JK., Kopecky KJ., Appelbaum FR., Head DR., Kingsbury LL., Balcerzak SP., Bickers JN., Hynes HE., Welborn JL., Simon SR., Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, 88, 2841-2851 (1996).
- 36) 入澤寛之, 星野匠臣, 土岐典子, 佐倉徹, 宮脇修一. 当院における急性骨髄性白血病に対する寛解後 Ara-C 大量療法の検討. *Progress in Medicine*, 24, 817-820 (2004).
- 37) Byrd JC., Ruppert AS., Mrózek K., Carroll AJ., Edwards CG., Arthur DC., Pettenati MJ., Stamberg J., Koduru PR., Moore JO., Mayer RJ., Davey FR., Larson RA., Bloomfield CD. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv (16) (p13q22) or t (16;16) (p13;q22): results from CALGB 8461. *J. Clin. Oncol.*, 22, 1087-1094 (2004).
- 38) 山根孝久, 日野雅之, 太田健介, 高起良, 中前博久, 青山泰孝, 太田忠信, 岸田卓也, 麥谷安津子, 三宮祐一, 紙谷富夫, 田窪孝行, 巽典之. 非 Hodgkin リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法. *癌と化学療法*, 27, 1547-1555 (2000).
- 39) 鈴木和子, 笹原一久, 河田登美枝, 佐藤博. 抗癌剤注射薬の説明書に対する患者の反響. *医療薬学*, 29, 33-39 (2003).
- 40) 藤岡梨恵, 村主薫里, 永廣和美, 岩崎晃一, 松林照久, 西庄京子, 栄田敏之, 奥村勝

- 彦. CHOP 療法における服薬指導での「お薬説明書」の活用. 医療薬学, 29, 346-350 (2003).
- 41) 宮脇修一, 溝口秀昭, 朝長万左男, 金丸昭久, 塚越茂, 中村徹, 大橋靖雄, 吉田清一, 大野竜三. Cytarabine (NS-075)大量療法による再発・難治性急性白血病に対する臨床第 II 相試験. 癌と化学療法, 25, 2229-2242 (1998).
- 42) 西條長宏, 久保田馨, 飛内賢正, 島田安博, 江口研二, 大倉久直, 大川智彦, 新部英男, 大津敦, 古河洋, 安藤暢敏, 高嶋成光, 古川裕之, 福田治彦, 下山正徳. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, Jan. 30, 1998). 癌と化学療法, 26, 1085-1144 (1999).
- 43) Kennedy HF., Morrison D., Kaufmann ME., Jackson MS., Bagg J., Gibson BE., Gemmell CG., Michie JR. Origins of Staphylococcus epidermidis and Streptococcus oralis causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J. Med. Microbiol.*, 49, 367-370 (2000).
- 44) 大野竜三. 白血病と Ara-C 大量療法. 医薬ジャーナル, 大阪, 2001, pp.52-61.
- 45) Rudnick SA., Cadman EC., Capizzi RL., Skeel RT., Bertino JR., McIntosh S. High dose cytosine arabinoside (HADARAC)in refractory acute leukemia. *Cancer*, 44, 1189-1193 (1979).
- 46) Takaku F., Urabe A., Mizoguchi H., Yamada O., Wakabayashi Y., Miura Y., Sakamoto S., Yoshida M., Miwa S., Asano S., Morisaki T., Nomura T., Toyama K., Aoki I., Murase T., Maekawa T., Miyawaki S., Murakami H., Yamada H., Ohno R., Kohei K., Yokomaku S., Kinugasa K., Adachi Y., Mori M., Ise T., Mutoh Y., Yamaguchi H. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of resistant acute leukemia. *Seminars Oncology*, 2, 144-149 (1985).
- 47) Stentoft J. The Toxicity of Cytarabine. *Drug Saf.*, 5, 7-27 (1990).

- 48) Pizzo PA., Robichaud KJ., Gill FA., Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am. J. Med.*, 72, 101-11 (1982).
- 49) Walsh TJ., Finberg RW., Arndt C., Hiemenz J., Schwartz C., Bodensteiner D., Pappas P., Seibel N., Greenberg RN., Dummer S., Schuster M., Holcenberg JS. A Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 340, 764-771 (1999).
- 50) Freifeld AG., Bow EJ., Sepkowitz KA., Boeckh MJ., Ito JL., Mullen CA., Raad II., Rolston KV., Young JA., Wingard JR. Infectious Diseases Society of America, Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 52, 56-93 (2011).
- 51) Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R., Cornely OA., Flückiger U., Frère P., Gachot B., Heinz WJ., Lass-Flörl C., Ribaud P., Thiebaut A., Cordonnier C. Third European Conference on Infections in Leukemia, European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.*, 46, 709-18 (2011).
- 52) 松岡知子, 宇佐美英績, 吉村知哲, 高田裕子, 安田忠司. Liposomal-Amphotericin B による低カリウム血症発現における要因解析. *医療薬学*, 7, 487-493 (2011).
- 53) Kuse ER., Chetchotisakd P., da Cunha CA., Ruhnke M., Barrios C., Raghunadharao D., Sekhon JS., Freire A., Ramasubramanian V., Demeyer I., Nucci M., Leelarasamee A., Jacobs F., Decruyenaere J., Pittet D., Ullmann AJ., Ostrosky-Zeichner L., Lortholary O., Koblinger S., Diekmann-Berndt H., Cornely OA. Micafungin versus

- liposomal-Amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis : a phase III randomized double-blind trial. *Lancet*, 369, 1519-1527 (2007).
- 54) Herbrecht R., Denning DW., Patterson TF., Bennett JE., Greene RE., Oestmann JW., Kern WV., Marr KA., Ribaud P., Lortholary O., Sylvester R., Rubin RH., Wingard JR., Stark P., Durand C., Caillot D., Thiel E., Chandrasekar PH., Hodges MR., Schlamm HT., Troke PF., de Pauw B. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.*, 347, 408-415 (2002).
- 55) Nichols AJ., Koster PF., Brooks DP., Ruffolo RR Jr. Effect of fenoldpam on acute and subacute nephrotoxicity produced by amphotericin B in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 269-274 (1992).
- 56) Tasset C., Preat V., Bernard A., Roland M. Comparison of nephrotoxicities of different polyoxyethylenglycol formulations of amphotericin B in rats. *Antimicrob Agents Chemother.*, 36, 1525-1531 (1992).
- 57) Przepiorka D., LeMaistre CF., Huh YO., Luna M., Saria EA., Brown CT., Champlin RE. Safety of liposomal amphotericin (AmBisome) in 187 bone marrow transplant recipients treated with cyclosporine. *Bone Marrow Transplant.*, 14, 10-14 (1994).
- 58) Sunakawa K., Tsukimoto I., Tsunematsu Y., Honda M., Iwai N., Maniwa T., Haigo H., Suzuki K., Mori T. Evaluation of the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (L-AMB) in children. *J. Infect. Chemother.*, 18, 456-465 (2012).

略語一覽

AA	aplastic anemia
ACV	acyclovir
ADM	doxorubicin
ALB	albumin
ALL	acute lymphoblastic leukemia
AML	acute myeloid leukemia
Ara-C	cytarabine
AUC	area under the curve
auto PBSCT	autologous peripheral blood stem cell transplantation
BJP	Bence Jones protein
BSA	body surface area
CI	confidence interval
CPA	cyclophosphamide
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
Dex	dexamethasone
ECOG	eastern cooperative oncology group
ETP	etoposide
FN	febrile neutropenia
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GS	granisetron
HDC	hydrocortisone
HD-L-PAM	high dose melphalan

HDAC	high dose Ara-C
5-HT ₃ RA	5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist
IDSA	Infectious Diseases Society of America
JCOG	japan clinical oncology group
JSCO	japan society of clinical oncology
L-AMB	liposomal -amphotericin B
MDS	myelodysplastic syndrome
ML	malignant lymphoma
MM	multiple myeloma
MP	metoclopramide
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NHL	non-Hodgkin lymphoma
OR	odds ratio
OS	ondansetron
PS	performance status
PSL	prednisolone
QOL	quality of life
RDI	relative dose intensity
RIT	rituximab
ROC	receiver operating characteristic
RS	ramosetron
SWS	steroid withdrawal syndrome
THP	pirarubicin
VZV	varicella zoster virus