

岐阜薬科大学博士(薬学)学位論文

造血器腫瘍の化学療法における消化器系副作用対策の  
臨床アウトカム評価に関する研究

加藤（林） 寛子  
2018 年

## 目次

序論.....	1
第1章 造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンク・アルギン酸ナトリウム (PZ-AG) 懸濁液予防投与の有効性.....	7
1. 諸言.....	7
2. 方法.....	11
2.1 対象患者.....	11
2.2 PZ-AG 懸濁液の調製方法および服用方法.....	12
2.3 口内炎および口内炎以外の有害事象の評価.....	12
2.4 造血幹細胞移植後の細胞生着ならびに予後に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響....	12
2.5 統計解析.....	13
2.6 倫理的配慮.....	13
3. 結果.....	13
3.1 患者背景の比較.....	13
3.2 PZ-AG 懸濁液による口内炎の発現予防効果.....	16
3.3 その他の有害事象発現に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響.....	17
3.4 造血幹細胞移植の予後に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響.....	19
4. 考察.....	19
4. 小括.....	23
第2章 口内炎予防薬としての PZ-AG トローチ <del>剤</del> の開発と臨床評価.....	24
1. 緒言.....	24
2. 方法.....	25
2.1 薬剤ならびに試薬.....	25
2.2 PZ-AG トローチの調製.....	26
2.3 PZ-AG トローチおよび懸濁液の使用法.....	27
2.4 トローチ中に含有する PZ の定量法.....	27
2.5 トローチの製剤学的評価.....	28
2.6 安定性試験.....	28

2.7 PZ-AG トローチの臨床的有効性の評価 .....	28
2.8 統計解析 .....	29
2.9 倫理的配慮 .....	29
3. 結果 .....	29
3.1 PZ-AG トローチに含有する PZ の含量 .....	29
3.2 PZ-AG トローチの安定性 .....	30
3.3 患者背景の比較 .....	31
3.4 PZ-AG トローチによる口内炎予防効果 .....	33
3.5 その他の有害事象発現に及ぼす PZ-AG トローチの影響 .....	34
5. 小括 .....	37
第3章 NHL患者を対象としたCHOPまたはCHOP類似療法における緩下剤予防投与の有用性の検討 .....	38
1. 緒言 .....	38
2. 方法 .....	41
2.1 対象患者 .....	41
2.2 便秘の評価 .....	41
2.3 統計解析 .....	41
2.4 倫理的配慮 .....	42
3. 結果 .....	42
3.1 患者背景 .....	42
3.2 便秘に対する緩下剤予防投与の有効性 .....	45
3.3 便秘発現の有無での患者背景の比較 .....	46
4. 考察 .....	48
5. 小括 .....	52
総括 .....	53
謝辞 .....	58
[略語] .....	59
[引用文献] .....	61

## 序論

造血器悪性腫瘍は、血液、骨髄、リンパ節で発生するがんの総称で、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等が挙げられる。胃癌や大腸癌等の固形癌と比べると罹患率が低い疾患である。国立がん研究センターが公表している「がん情報サービス」 ([http://ganjoho.jp/med\\_pro/index.html](http://ganjoho.jp/med_pro/index.html)) のデータによると、2016年に新たにがんと診断された患者数は101万人であり、その内、悪性リンパ腫は3.1%、白血病は1.4%、多発性骨髄腫は0.9%である(図1)。一方、2016年におけるがんによる死亡数は37.4万人であり、その内、悪性リンパ腫は3.1%、白血病は2.2%、多発性骨髄腫は1.1%である(図2)(1-3)。

造血器悪性腫瘍は、若年で発症することがしばしばあるが(図3)、化学療法や放射線療法に対して高感受性であるため治癒が望める場合が多いことから、臨床腫瘍学においては重要な疾患に位置付けられている(3, 4)。

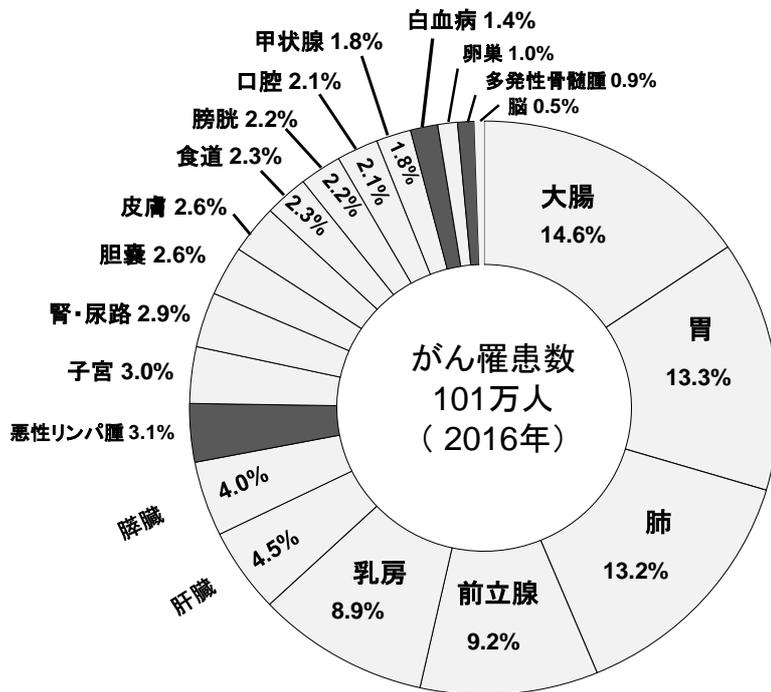


図 1. 2016 年の部位別のがん発症率全国推計 (2) より作成

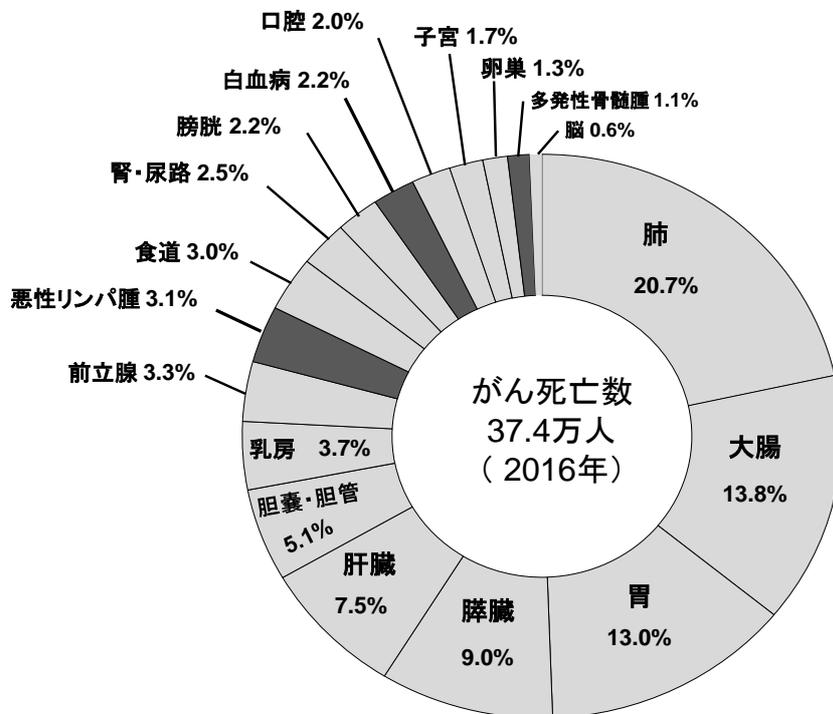


図 2. 2016 年の部位別のがん死亡率全国推計 (2) より作成

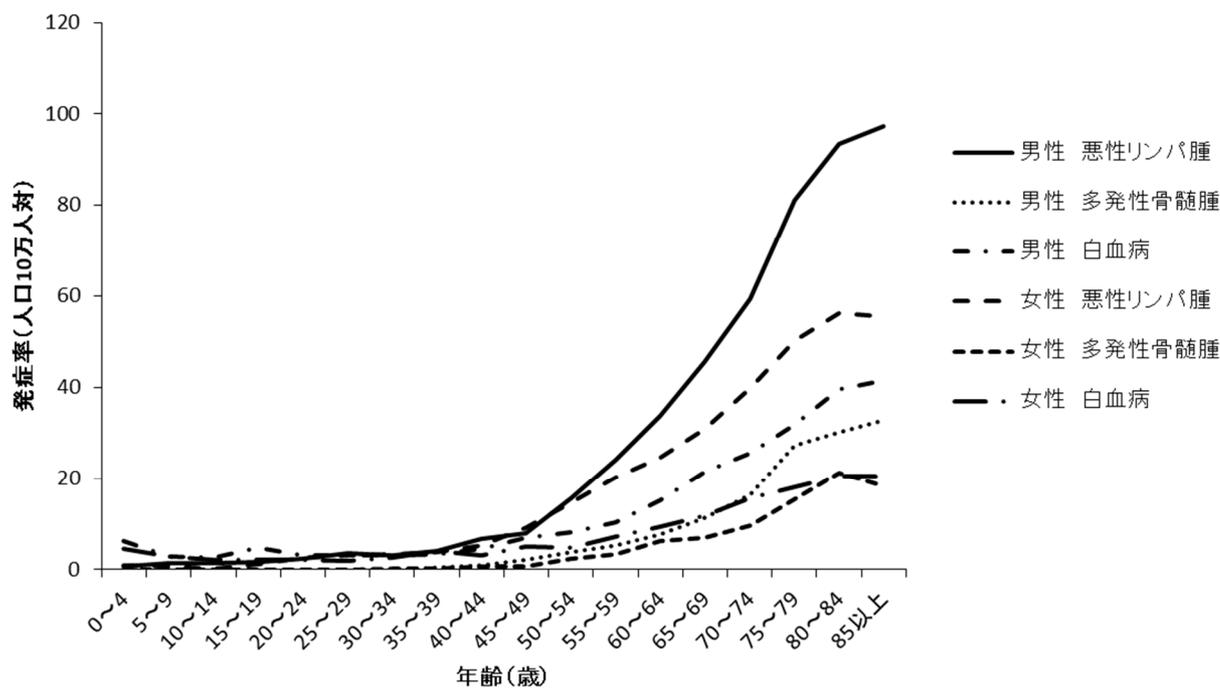


図 3. 造血器腫瘍の年齢別発症率 (3)より作成

造血器悪性腫瘍においては腫瘍のタイプに応じて化学療法、放射線治療、造血幹細胞移植のいずれか、またはそれらを組み合わせた治療が選択される(4, 5)。造血幹細胞移植は、造血幹細胞の採取法によって骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に分類され、さらに、造血幹細胞の由来によって自家移植および同種移植に分類される。

白血病においては、そのタイプや病期、患者の状態に応じて同種移植が選択される。同種移植は、ドナーから提供された造血幹細胞を移植する方法であり、大量の化学療法や全身への放射線治療からなる移植前処置の後にドナーから採取した造血幹細胞を移植する。多発性骨髄腫では、65 歳以下の患者における標

準治療として造血幹細胞移植が推奨され、自家移植が第一選択の治療法である(4, 5)。自家移植は、自分の造血幹細胞を採取・保存した後、大量化学療法による移植前処置を行い、予め採取しておいた自己の造血幹細胞を体内に戻し、造血機能を回復させることで、血液系腫瘍細胞を除去し根治を図る治療法である。

化学療法や放射線療法においては、効果を高める目的で薬剤の用量や放射線照射量を増加させることがあるが、この場合には正常組織に対する毒性が問題となる。化学療法や放射線療法において、患者が耐えきれない毒性が現れる用量が最大耐量 (maximum tolerated dose : MTD) であり、減量や投与中止の原因となる毒性が用量制限毒性 (dose limiting toxicity : DLT) である。白血球減少や好中球減少などの骨髄機能の抑制は代表的な DLT である。造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍においては MTD を超えた用量で化学療法や放射線療法が行なわれることはほとんどないが、造血幹細胞移植に際しての前処置においては、腫瘍細胞を完全に消失させること (total cell kill) を目的として MTD を超える用量の抗がん剤を投与したり、放射線照射が行われる。このため、口内炎、心筋障害、下痢、膀胱炎、肝機能異常、腎機能異常、等の様々な有害事象が頻発する。また、一時的に白血球や好中球が極度に減少するため、感染のリスクが高くなる。したがって、治療を成功させるためにはこれらの有害事象を軽減するための支持療法が不可欠となる。

移植前の大量化学療法において口内炎はほぼ必発し、重篤な場合には激しい疼痛を伴い、食事摂取が困難となり、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を

著しく損なう。さらに、重篤な口内炎の発症は栄養失調や重症感染症の発症リスクにもつながる(6-9)。このため、造血幹細胞移植が行われる患者においては口内炎を予防もしくは軽減することが極めて重要である。米国では、ケラチノサイト増殖因子誘導体の palifermin が造血幹細胞移植前高用量抗がん剤による口内炎の予防薬として承認されているが、本邦では未承認であり、口内炎を予防もしくは治療する薬剤はないのが現状である。口内炎の予防策として口腔ケアやアズレン等による含嗽、クライオセラピーなどが行われるが、効果については不明である。疼痛を伴う口内炎の場合には局所麻酔薬を用いた含嗽を行うなどの対症療法しかない。一方、著者の施設では、放射線照射が行われた頭頸部癌患者に対して、抗潰瘍薬のポラプレジンクをアルギン酸ナトリウムに懸濁し、これを口腔内にしばらく含んだ後に内服することにより、重篤な口内炎の発現が激減することを見出している (10)。

一方、悪性リンパ腫においても、そのタイプや病期に応じて化学療法、放射線治療、造血幹細胞移植の単独もしくは併用療法が行なわれるが、低~中悪性度の悪性リンパ腫に対しては抗 CD20 抗体のリツキシマブ (R) にシクロホスファミド (CPA)、ドキソルビシン (ADR)、硫酸ビンクリスチン (VCR)、およびプレドニゾロン (PSL) を組み合わせた CHOP 療法が第一選択薬となっている (11)。CHOP 療法において、食欲不振、吐き気や嘔吐、倦怠感、手足のしびれ、発熱、脱毛等の有害事象が頻発する。その中でも、微小管重合阻害作用を有する VCR に起因する便秘は末梢神経や自律神経の障害により腸管運動が抑制され

ることによって発現し、腸管イレウスの前駆症状になると考えられているため(12-14)、便秘のコントロールが必須となる。

本研究では、造血器悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法において発現する有害事象の軽減を目指して、第1章では、造血器悪性腫瘍の治療における造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジック (PZ) の予防投与の有用性を検討した。また第2章においては PZ の適用方法を改善するためにトローチ剤を開発し、その臨床的有用性を評価した。第3章では CHOP 療法または CHOP 類似療法が実施された非ホジキンリンパ腫患者における便秘対策の問題点を抽出するとともに、その解決策について検討した。

## 第1章 造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンク・アルギン酸ナトリウム (PZ-AG) 懸濁液予防投与の有効性

### 1. 諸言

頭頸部癌における放射線化学療法や造血器悪性腫瘍における造血幹細胞移植前の大量化学療法や放射線治療により発現する口内炎は患者のQOLを低下させ、治療の中断に繋がることもあるため、DLTの1つとなっている。

口内炎は疼痛を伴い、食事摂取量の低下に繋がるためにQOLを著しく損なうことによって、治療を継続する意欲を低下させる(15-20)。さらに、重篤な口内炎の発現は、入院期間の延長(22, 23)や治療効果の減弱、生存期間の短縮(9, 23, 24)などの予後悪化の要因となる。

造血幹細胞移植前の全身放射線照射を併用した大量化学療法においては、口内炎がほぼ必発するため、口内炎対策は必須となる。口内炎の予防や治療は患者のQOLを改善するとともに治療効果の向上にも繋がると考えられている(25)。

造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎には抗がん剤が口腔粘膜へ直接作用して障害が生じるもの(一次口内炎)と、抗がん剤の骨髄抑制作用による口腔内感染が原因となるもの(二次口内炎)があるが、一次口内炎の発症が特に問題となる。一次口内炎の発現機序としては、抗がん剤による口腔粘膜細胞への直接的な障害作用によってフリーラジカルが産生され、その結果、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor-1 $\alpha$ : TNF $\alpha$ ) やインターロイキン-1 $\beta$

(interleukin-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ ) などの炎症性サイトカインが誘導されることによって粘膜基底細胞に炎症反応が生じることが考えられている (26)。

図 4 に示すように化学療法による口内炎は、第 1 段階：開始期、第 2 段階：初期ダメージ期、第 3 段階：シグナル増幅期、第 4 段階：潰瘍形成期、第 5 段階：回復期の 5 段階に分けられている(26, 27)。

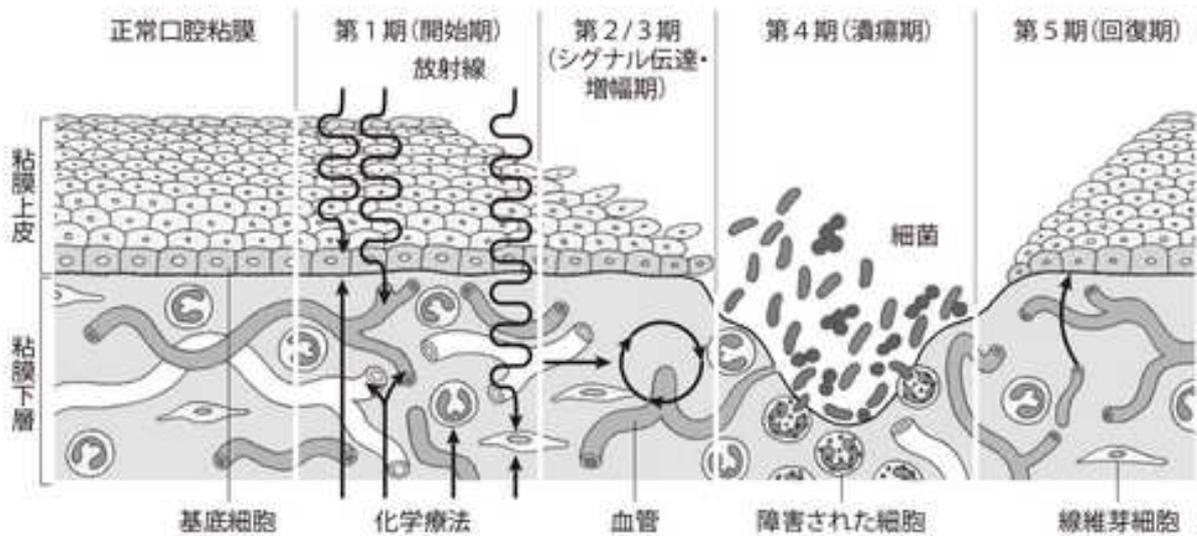


図 4. 放射線照射もしくは抗がん剤による口内炎の発症過程 (28) より作成。

化学療法時の口内炎の発現頻度は、通常の抗がん剤使用時で 30~40 %、造血幹細胞移植時（大量の抗がん剤使用）や抗がん剤と頭頸部への放射線治療併用時はほぼ 100%と報告されている(29)。

表 1 に示すように、口内炎の発現頻度が高い抗がん剤としては、フッ化ピリミジン系薬剤（フルオロウラシル等）、メトトレキサート、アルキル化薬（CPA、

メルファラン、ブスルファン等)、アントラサイクリン誘導体(イダマイシン、DXR)などが知られている。

一方、化学療法時の口内炎発現のリスク因子としては、口腔衛生状態不良、免疫能の低下、栄養状態の不良、放射線治療の併用、喫煙、などが報告されている(30, 31)。

表 1. 口内炎を起こしやすい抗がん剤

抗がん剤	発現率
アントラサイクリン誘導体	
ドキシソルビシンリポソーム製剤	77%
イダルビシン	22%
ドキシソルビシン	20%
アルキル化薬	
ブスルファン	83%
メルファラン	81%
シクロホスファミド	63%
フッ化ピリミジン	
カペシタビン(内服)	23%
TS-1(内服)	17%
フルオロウラシル(注)	7%
タキサン系薬剤	
ドセタキセル	15%
パクリタキセル	12%
アチノマイシンD	35%
メトトレキサート	18%

発現率は添付文書より引用

口内炎の予防ならびに治療については、国際がんサポートケア学会 (Multinational Association for Supportive Care in Cancer : MASCC) および国際口腔がん学会 (International Society of Oral Oncology : ISOO) によって策定された「がん治療における口内炎および消化管粘膜障害に対する予防ならびに治療ガイドライン」(32)があり、厚生労働省から報告された「重篤副作用疾患別対応マニュアル」においても抗がん剤による口内炎への対策が示されている(31)。その中で予防方法としては、含嗽、口腔内の冷却 (oral cryotherapy)、保湿 (乾燥予防)、口腔ケアの強化等が挙げられているが、口内炎に効果のある薬剤については記載が少ない。

一方、これまでの臨床研究において、抗酸化作用を持つ amifostine やビタミンE、アロプリノール等、粘膜保護作用を示すスクラルファート、ベンジルアミド、プロスタグランジン E1 アナログのミソプロストール等の様々な薬剤を用いて化学療法や放射線療法による口内炎の予防もしくは治療効果について検討されてきたが(33-38)、有効性が証明されたものはほとんどない。その中で唯一、ケラチノサイト増殖因子である palifermin のみが造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎に対して明確な効果を示し、海外のみで適応が認められている(39, 40, 41)。一方、本邦においては、化学療法もしくは放射線療法による口内炎の予防あるいは治療に適応のある薬剤はないのが現状である。

一方、ポラプレジック (PZ) は、臨床において胃潰瘍の治療薬として保険適応を有する亜鉛含有化合物であるが、ハムスターを用いた実験において、5-FU

や酢酸により誘発された口内炎に対して有効であることが報告されている(42, 43)。

岐阜大学医学部附属病院では、PZ の口内炎に対する効果に着目し、放射線化学療法が行われる頭頸部癌患者において、PZ をアルギン酸ナトリウム (AG) に懸濁した液 (以下、PZ-AG 懸濁液) を放射線治療の開始時から終了までの期間、1 日 4 回の含嗽後、内服することにより、顕著に口内炎を予防できることを報告した(10)。そこで、本研究では、造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎に対する PZ-AG 懸濁液の予防効果について後方視的調査により検討を行った。

## 2. 方法

### 2.1 対象患者

2008 年 2 月から 2013 年 3 月までの間に岐阜大学医学部附属病院で造血幹細胞移植前の大量化学療法および放射線療法が施行された 15 歳以上の患者 36 名を対象とした。

PZ-AG 懸濁液 は 2009 年 10 月から全例に対して移植前処置開始時より適用を開始し、その時点以降に大量化学療法および放射線療法が施行された患者 25 名を PZ-AG 群とした。一方、それ以前の患者に対しては口内炎の症状が発現した時点からアズレン含嗽を行い、必要に応じてリドカインによる疼痛対策のみを行った患者 11 名を対照群とした。

## 2.2 PZ-AG 懸濁液の調製方法および服用方法

PZ-AG 懸濁液 は、PZ 顆粒 0.5g（プロマック顆粒 15%®、ゼリア新薬）と AG 内用液（アルロイド G 内用液 5%®、カイゲンファーマ）20ml を混合して懸濁液とした。作製した懸濁液は 1 回 5mL を 1 日 4 回、1 分間口腔内に含ませた後、内服した。PZ-AG 懸濁液は移植前処置開始から終了までの 35 日間連続して使用した。対照群においては、アズレン含嗽液が症状発現時から使用された。

## 2.3 口内炎および口内炎以外の有害事象の評価

主要評価項目は、抗がん剤投与後 35 日間において発現した最大 Grade の口内炎とした。口内炎は有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events :CTCAE）ver 3.0 に準じて Grade 分類を行った。また副次評価項目として口内炎に伴う疼痛ならびにその疼痛治療のために用いた鎮痛薬の使用量、味覚障害および口腔内乾燥について評価した。さらにその他の有害事象についても対照群と PZ-AG 使用群で比較した。患者データは全て電子カルテから収集した。

## 2.4 造血幹細胞移植後の細胞生着ならびに予後に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響

移植後生着(好中球数が 500 以上を 3 日連続した日)するまでの期間を PZ-AG 使用群と対照群間で比較した。また、移植後 2 年後における生存率および無再発率についても比較した。

## 2.5 統計解析

データ解析は Statistical Package for Social Science (SPSS) Version22 (日本 IBM、東京) を用いて行い、パラメトリック検定については、t-test により実施し、ノンパラメトリック検定は、Mann-Whitney U-test、Fisher's exact probability test および Chi-square test により実施した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

## 2.6 倫理的配慮

本研究は岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号: 23-145)。

## 3. 結果

### 3.1 患者背景の比較

患者背景を表 2 に示す。総タンパク量は PZ-AG 懸濁液群で有意に低値であった ( $6.1 \pm 0.7$  versus  $6.6 \pm 0.6$  g/dL,  $P=0.028$ )。また、化学療法レジメン内容も両群間に有意差があり、PZ-AG 群ではシクロホスファミド (CPA) /シタラビン (Ara-C) の 2 剤療法あるいはそれにフルダラビン (Flu) を加えた 3 剤併用療

法が最も多かったのに対し、対照群では、CPA/Ara-C の 2 剤療法が最も多かった。一方、その他の患者情報には両群間で差が見られなかった。

全身に対する放射線症照射量は PZ-AG 懸濁液群と対照群の両群間で差は認められず、移植後生着までの期間についても差は認められなかった。

表 2 患者背景

	対照群	PZ-AG 懸濁液	<i>p</i> -value
患者数	11	25	
性別 (男 / 女)	7/4	15/10	0.869 <sup>a</sup>
年齢 (範囲)	49 (15 - 66)	53 (20 - 64)	0.709 <sup>b</sup>
<b>臨床検査値</b>			
総タンパク (g/dL)	6.6 ±0.6	6.1 ±0.7	0.028 <sup>c</sup>
血清アルブミン (g/dL)	4.0 ±0.4	3.8 ±0.6	0.365 <sup>c</sup>
AST (U/l)	24 ±11	23 ±9	0.829 <sup>c</sup>
ALT (U/l)	29 ±25	30 ±19	0.934 <sup>c</sup>
血清クレアチニン (mg/dL)	0.64 ±0.15	0.66 ±0.25	0.770 <sup>c</sup>
総ビリルビン (mg/dL)	0.8 ±0.5	0.6 ±0.3	0.106 <sup>c</sup>
WBC (/mL)	2472 ±1458	2753 ±1703	0.659 <sup>b</sup>
PLT (×10 <sup>6</sup> /dL)	9.4 ±8.4	9.6 ±7.9	0.949 <sup>c</sup>
<b>病名</b>			
急性骨髄性白血病	5	8	0.207 <sup>a</sup>
急性リンパ性白血病	2	3	
慢性骨髄性白血病	0	1	
多発性骨髄腫	4	7	
悪性リンパ腫	0	6	
<b>移植の種類</b>			
allo-PBSCT	4	1	0.183 <sup>a</sup>
UCBT	6	14	
UBMT	2	9	
<b>移植前処置レジメン</b>			
CPA	1	2	<0.001 <sup>a</sup>
CPA+Ara-C	5	7	
CPA+Ara-C+FLU	0	15	
CPA+BUS	1	0	
FLU+Ara-C	1	0	
FLU+BUS	2	0	
BUS+L-PAM	1	0	
VP-16+Ara-C	0	1	
平均 (第 3-第 1 四分位値) TBI (Gy)	8.2 (3-12)	6.3 (0-12)	0.446 <sup>b</sup>

平均±S.D.

略: Allo-PBSCT: 同種末梢血幹細胞移植, UCBT: 臍帯血移植, UBMT: 骨髄移植, Ara-C: シタラビン, CPA: シクロホスファミド, FLU: フルダラビン, VP-16: エトポシド, BUS: ブスルファン, L-PAM:メルファラン, TBI:全身放射線照射

<sup>a</sup>Chi-square test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>c</sup>t-test.

### 3.2 PZ-AG 懸濁液による口内炎の発現予防効果

対照群においては Grade2 以上の口内炎が 82%の患者に発現していたのに対して、PZ-AG 懸濁液群では 20%と有意な発現率の低下が認められた (図 5)。特に、Grade3 以上の口内炎については対照群では 42%の患者に発現していたのに対して、PZ-AG 懸濁液群においては Grade3 以上の口内炎の発現は全く見られなかった。口内炎の平均 Grade についても、PZ-AG 群で有意に低下していた (P<0.01)。

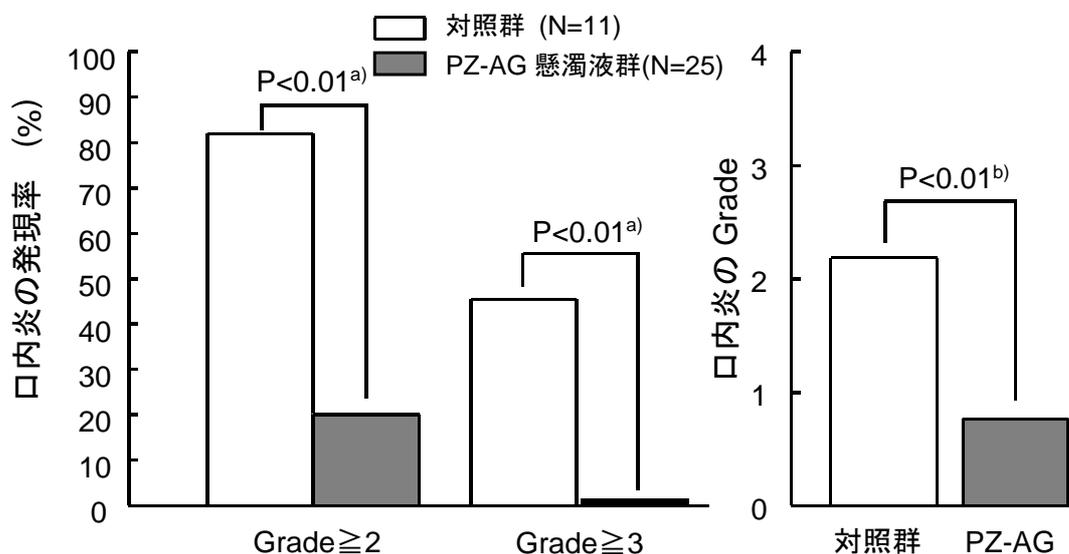


図 5 造血幹細胞移植前の大量化学放射線療法を受けた患者における PZ-AG 懸濁液群と対照群での口内炎の発現頻度 (A) と口内炎の程度 (B) の比較

<sup>a</sup> Fisher's exact probability test、<sup>b</sup> Mann-Whitney U-test

さらに、図 6 に示したように、口内炎の発現に伴う Grade2 以上 (中等度から高度) の痛みの発現は、対照群で 73%であったのに対して PZ-AG 懸濁液群においては 20%と顕著な痛みの発現の低下が認められた (P=0.004)。また、

痛みの発現を抑制した結果、局所麻酔薬を混合したうがい液の処方についても、対照群では 73% で使用されていたのに対して、PZ-AG 懸濁液群では 28% と有意な減少が認められた ( $P=0.025$ )。オピオイド鎮痛薬の使用については PZ-AG 懸濁液群と対照群の両群間で差は認められなかった。

その他の有害事象として口腔内乾燥や味覚異常についても検討を行ったところ、有意な差は認められなかったものの、PZ-AG 懸濁液群でその発現が低下する傾向が認められた (図 6)

### 3.3 その他の有害事象発現に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響

その他の有害事象の発現率について対照群と PZ-AG 懸濁液群間で比較した結果、表 2 に示したように、倦怠感 は PZ-AG 懸濁液群において有意に高かったが (96% versus 63%,  $P=0.039$ )、それ以外には両群間で有意差は見られなかった (表 3)。

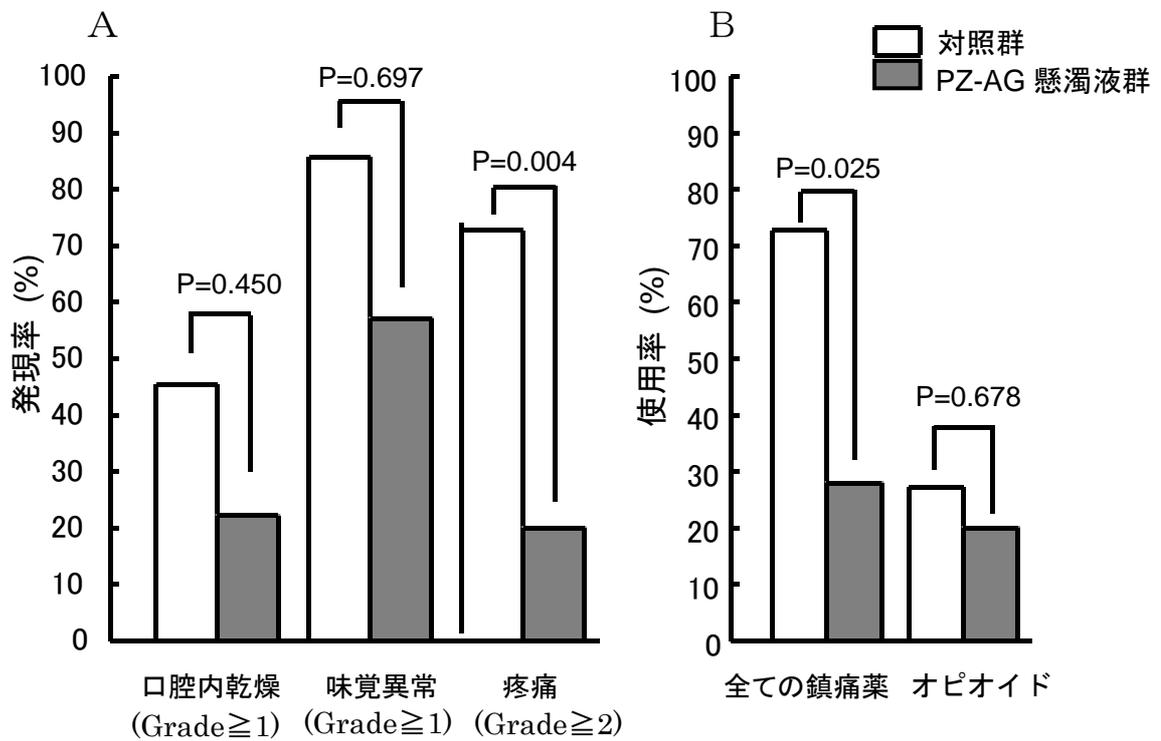


図 6 造血幹細胞移植前の大量化学放射線療法を受けた患者における PZ-AG 懸濁液群と対照群での (A) 口内炎に関連する症状 (口腔乾燥、味覚異常、疼痛) の発現、(B) 鎮痛薬の使用の比較

表 3. 非血液学的有害事象の発現率

	n (%)		P値
	対照群	PZ-AG 懸濁液群	
皮疹	2 (18%)	4 (16%)	0.746
掻痒	4 (36%)	3 (12%)	0.213
紅斑	3 (27%)	8 (32%)	0.913
肛門痛	2 (18%)	3 (12%)	0.976
しびれ	3 (27%)	4 (16%)	0.741
倦怠感	7 (63%)	24 (96%)	0.039
悪心	9 (81%)	19 (76%)	0.784
嘔吐	4 (36%)	7 (28%)	0.913
咳嗽	1 (9%)	2 (8%)	0.585

### 3.4 造血幹細胞移植の予後に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響

PZ-AG が化学療法の効果に影響を及ぼすか否かについて検討する目的で、移植細胞の生着について比較した結果、生着するまでの期間は対照群で 19.5 日、PZ-AG 懸濁液群で 20.5 日であり両群間で有意差はなかった（表 4）。さらに、生着率は対照群で 72.7%、PZ-AG 懸濁液群では 96.0%であり、PZ-AG 懸濁液群においてむしろ高い生着率を示す傾向が見られた（ $P=0.077$ ）。一方、2 年後における全生存率は、対照群で 36%、PZ-AG 懸濁液群では 57%、無再発率は、対照群で 45%、PZ-AG 懸濁液群では 50%であり、有意差はなかったが、ともに PZ-AG 懸濁液群において高い傾向が見られた。

表 4 造血幹細胞移植の予後に及ぼす PZ-AG 懸濁液の影響

	Control	PZ-AG	P値
生着までの期間（日数） <sup>a</sup>	19.5 (14.5-22.0)	20.5 (17.5-24.0)	0.38
生着率	72.7% (8/11)	96.0% (24/25)	0.077
生存率・無再発率（2 年）			
全生存率	36% (4/11)	57% (8/14)	0.529
無再発率	45% (5/11)	50% (7/14)	0.859

<sup>a</sup> 中央値、95%信頼区間の下限、上限、Chi-square test

## 4. 考察

がん治療を行う際に発現する重篤な口内炎は、激しい痛みを伴い、食事摂取も制限されるため、QOL の低下を招くだけでなく、治療意欲の低下や治療効果の減弱にもつながることが知られている(9, 15-20, 23, 24)。

本研究により、**PZ-AG** 懸濁液を移植前治療開始時より予防的に使用することにより、移植前の大量化学放射線療法による重篤な口内炎の発現を抑制できることが明らかになった。また、口内炎による痛みも軽減でき、局所鎮痛剤の使用量を顕著に減少できることが明らかとなった。

本研究においては、**PZ-AG** 群と対照群間で移植前処置に使用した化学療法レジメンに差が認められたが、両群ともに粘膜障害を起こしやすい高用量 Ara-C と CPA を含むレジメンが最も多く、両群間のレジメンの違いによる粘膜障害発生率に大きな違いはないであろうと考えられる。また、口内炎やそれに伴う症状を除いた非血液学的な有害事象については、倦怠感の発現率が **PZ-AG** 懸濁液群で有意に高かったが、その他の有害事象は両群間で差がなかった。倦怠感が **PZ-AG** 懸濁液群で多かった理由についての詳細は不明であるが、**PZ-AG** 懸濁液そのものによる影響よりも、血中総タンパク量が **PZ-AG** 懸濁液群で有意に低かったことや抗がん剤レジメン内容が対照群では CPA+Ara-C の 2 剤併用療法が最も多かったのに対して、**PZ-AG** 懸濁液群では CPA+Ara-C に FLU を加えた 3 剤併用療法が最も多く、化学療法の強度が強かったといった患者背景の違いに基づく可能性が考えられた。

一方、**PZ-AG** 懸濁液により、口腔内乾燥や味覚異常といった口内炎に付随する症状も抑制した。この結果は、**PZ-AG** 懸濁液は化学療法や放射線療法による顎下腺の機能障害に対しても保護作用を有する可能性が示唆された。

著者らの施設では、以前に、頭頸部癌患者において放射線化学療法により誘発される口内炎に対して、**PZ-AG** 懸濁液が有効であることを明らかにした(10)。しかしながら、その詳細な作用機序については明らかになっていない。一方、頭頸部癌患者において、亜鉛が放射線治療により誘発される口内炎に対して保護効果を示すということが報告されている。**PZ** は亜鉛含有製剤であり、化学放射線療法による口内炎予防の作用機序として、亜鉛が関与する可能性が考えられる(44)。また、**PZ** はラット胃粘膜におけるアスピリン投与時の過酸化脂質や **TNF- $\alpha$**  の誘導を阻害することや(45)、胃上皮細胞を用いた研究において、**TNF- $\alpha$**  により誘導される **NF- $\kappa$ B** の活性化や **IL-8** の分泌を減少させることが報告されている(46)。さらに、ラット胃粘膜初代培養細胞を用いた研究において、エタノール誘発活性酸素産生亢進を阻害すること(47)、抗酸化作用を有するヘムオキシゲナーゼ 1 を誘導することが報告されている(48)。化学療法や放射線療法に伴う口内炎の発現要因のひとつとして、酸化によって引き起こされる **NF- $\kappa$ B** の活性化およびそれに伴う **TNF- $\alpha$** 、**IL-1 $\beta$** 、**IL-6** の過剰な産生が考えられている(49)。これらのことから、ポラプレジンクによる口内炎予防の作用機序として、抗酸化作用、炎症性サイトカインの産生抑制作用および **NF- $\kappa$ B** 活性化抑制作用が関与している可能性が考えられる。

現在、海外においては造血幹細胞移植に対する大量化学放射線療法に伴う重篤な口内炎の治療薬として **palifermin** のみが承認されている。

造血幹細胞移植前処置に伴う口内炎に対する palifermin の口内炎予防効果は、ランダム化比較試験でいくつか報告されている(39, 40, 41)、Spielberger らは palifermin の使用により、Grade 4 の口内炎の発現が低下すること(20% v.s. 62%)、患者の口腔内および喉の違和感の訴えが減少したり鎮痛剤の使用量が低下すること(212 mg v.s. 535 mg)、さらに、経口摂取不能による中心静脈栄養の実施率が低下することが明らかにされている(31% v.s. 55%) (39)。一方、自家末梢血幹細胞移植の前処置に大量メルファラン (L-PAM) を使用した多発性骨髄腫の患者において、palifermin は重篤な口内炎の発現を抑制しなかったといった報告もある(50)。

一方、palifermin は頭頸部癌化学放射線療法によって引き起こされる重篤な口内炎に対しても症状を改善するが、その効果は弱いといった報告もあれば (51, 52)、ほとんど効果がないといった報告 (53) もある。したがって、palifermin は頭頸部癌患者における放射線化学療法に伴う口内炎に対しては承認されていない。

PZ-AG 懸濁液は、頭頸部癌における放射線化学療法による口内炎のみならず、大量化学放射線療法による口内炎に対しても有効であり、このような薬剤は他には例を見ない。PZ や AG はそれぞれ単独ではこれまでに豊富な使用実績があり、安全性については極めて高いことが証明されている。加えて安価であり (PZ-AG の 1 日薬剤費は 68 円 ; palifermin の 1 日薬価は 1,650 US ドル $\div$ 184,800 円)、医療経済的観点からも有用性は極めて高いと考えられる。

#### 4. 小括

PZ-AG 懸濁液は、造血幹細胞移植前の大量化学放射線療法による口内炎に対して顕著な抑制作用を示し、特に、重度（Grade 3）の口内炎の発現率は対照群で 42%であったのに対して PA-AG 懸濁液群では発現例がなかった。さらに、PA-AG 懸濁液は口内炎に付随する口腔乾燥、味覚異常および口腔内疼痛の発現も抑制した。PZ-AG 懸濁液は安全かつ安価であり、がん治療における口内炎の予防薬として極めて有用であると考えられる。

## 第2章 口内炎予防薬としての PZ-AG トローチの開発と臨床評価

### 1. 緒言

前章で述べたように海外では palifermin が造血幹細胞移植に伴う口内炎に対して、認可されている。しかしながら、palifermin は非常に高価な薬剤であり、また注射剤のため用途が限定される。

著者らのグループでは以前に PZ-AG 懸濁液が頭頸部癌放射線治療による口内炎に対して予防効果を示すことを明らかにしており(10, 21)、また前章で造血幹細胞移植治療における口内炎に対しても、予防効果を示すことを明らかにした。PZ-AG 懸濁液は内服薬であるため注射剤と比較すると使いやすい剤形の薬剤である。また、palifermin と比較した場合には非常に安価な薬剤である。しかしながら、PZ-AG は液剤であるため、携帯性が乏しく外来で使用しにくい、味や使用感が悪い、調製が煩雑であること等の問題点がある。そこで本章では、これらの問題点を解決するためにより簡便に使用可能な PZ-AG の新規剤形としてトローチ製剤（以下、PZ-AG トローチ）の開発を行った。また、造血幹細胞移植前の大量化学療法施行患者を対象として、作製したトローチの臨床効果を PZ-AG 懸濁液と比較した。

## 2. 方法

### 2.1 薬剤ならびに試薬

トローチの作製には以下の薬剤および・試薬を用いた：PZ（プロマック顆粒<sup>®</sup>15%、ゼリア新薬）、アルギン酸ナトリウム（KIMICA Algin I-1<sup>®</sup>、キミカ）、ステアリン酸マグネシウム（Magnesium Stearate<sup>®</sup>、マリンクロットジャパン）、アセスルファムカリウム（Sunett<sup>®</sup> Pharma Grade Type I、MCフードスペシャリティーズ）、アスパルテーム（Aspartame<sup>®</sup>、味の素）、マンニトール（Pardeck M100<sup>®</sup>、メルクジャパン）、結晶セルロース（CEOLUS UF-711<sup>®</sup>、旭化成）、コンスターチ（PC-10<sup>®</sup>、旭化成）および香料（dry coat<sup>®</sup>、高田香料）。

**表 5 PZ-AG トローチ 1錠あたりの成分**

ポラプレジック	18.75 mg
アルギン酸ナトリウム	0.05 g
ステアリン酸マグネシウム	0.005 g
アセスルファム	0.0015 g
アスパルテーム	0.0015 g
マンニトール	0.33 g
セルロース	0.4 g
コンスターチ	0.05 g
香料	0.01 g

## 2.2 PZ-AG トローチの調製

PZ-AG トローチの組成を表 1 に示す。トローチ剤 1 錠中のポラプレジック含有量の理論値は、PZ-AG 懸濁液の 1 回使用分に相当する 18.75mg とした。秤量したこれらの原料を混合後、単発打錠機（タブオール® N-30E: 岡田精工）を用いて打錠圧 15kN で直接打錠法により打錠し、トローチ剤を作製した。作製したトローチは厚さ 5.8mm、直径 16.3mm であった（図 7）。



図 7. PZ-AG トローチ（左）と単発打錠器（右）

### 2.3 PZ-AG トローチおよび懸濁液の使用法

PZ-AG トローチは造血幹細胞移植前の大量化学療法において、治療開始時から移植後 1 ヶ月までの期間に 1 日 4 回、連日使用した。なお、トローチは噛み砕かないよう注意を行った。

PZ-AG 懸濁液については前章と同様に 1 日 4 回、口腔内に 1 分間含んだ後に内服した。

### 2.4 トローチ中に含有する PZ の定量法

トローチ中の PZ 含量の定量は HPLC-UV 法を用いて行った。すなわち、トローチの重量を精密に測定した後に細かく粉砕し、粉砕試料 500 mg を精密に秤量した後、0.1M 塩酸 10mL に加えて懸濁した。その後、2000× *g* で 5 分間遠心分離した後、上清を 0.2  $\mu$  m のフィルターを用いて濾過し、その 10  $\mu$  L を HPLC に注入することにより定量した。HPLC システムは、分離カラム

(Shimpack FC-ODS; 150 mm×4.6 mm、5  $\mu$  m、島津製作所)、カラムオーブン (CTO-10A、SHIMAZU、カラム温度は 40°C に設定)、および紫外吸光検出器 (SPD-10AV、島津製作所) から構成されており、移動相には、pH3.5 の 10mM リン酸緩衝液(A)/アセトニトリル(B)を用い、グラジエント法により送液した。つまり、A:B 比を 90:10 として 2 分間送液した後、2 分間かけて 50:50

とし、2分保持した。その後1分間かけて90:10まで戻し、これを3分間保持した。PZは210nmにおける吸光度を測定することにより定量した。

## 2.5 トローチの製剤学的評価

第16改正日本薬局方に従い、作製したトローチ10錠を用いて含量均一性試験を実施し、下式(1)に示した判定値AVが15%以下を許容とした。

$$AV=|M-X|+kS \text{ ----- (1)}$$

M: 基準値 (101.5%)、X: 表示量に対する%で表した個々の含量の平均値、k: 判定係数 (=2.4)、S: 標準偏差

## 2.6 安定性試験

PZ-AG トローチを標準条件 (温度 25°C、相対湿度 50-60%) もしくは加速条件 (温度 40°C、相対湿度 75%) でそれぞれ保存した後に、HPLC-UV 法にて PZ の含有量を測定した。

## 2.7 PZ-AG トローチの臨床的有効性の評価

調査対象は造血幹細胞移植前の大量化学放射線療法が実施された患者とし、PZ-AG トローチを導入した 2015 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間の入院患者 16 名 (PZ-AG トローチ群) PZ-AG 懸濁液が導入された 2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの期間の入院患者 31 名 (PZ-AG 懸濁液群)、および 2006 年 3 月から 2011 年 2 月までの期間に入院した懸濁液もしくはトローチのいずれの投与

も行われなかった入院患者 19 名（対照群）の 3 群の患者データを電子カルテより抽出し、後方視的に調査した。主要評価項目は Grade 2 以上の口内炎の発現率とし、副次評価項目は、口内炎 Grade、抗炎症薬と局所麻酔薬を含めた非オピオイド鎮痛薬およびオピオイド鎮痛薬の使用量とした。口内炎の重症度は CTCAE Ver3.0 に基づいて評価を行った。

## 2.8 統計解析

統計解析には IBM SPSS Version22（日本 IBM、東京）を用いた。有害事象の発現率は Kruskal-Wallis test を用いた後、Dunn's test、または Scheffe's test を用いて群間比較した。パラメトリック検定は一元配置分散分析を実施後、Scheffe's test を用いて群間比較を行った。P 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

## 2.9 倫理的配慮

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を受けて行った（承認番号：25-79）。データは匿名化した後、解析を行った。

## 3. 結果

### 3.1 PZ-AG トローチに含有する PZ の含量

PZ-AG トローチ 10錠あたりの平均含量は  $19.6 \pm 0.52$ mg であり、含有率は表示量の 101.6~108.7% の範囲にあり、相対標準偏差は 2.8% であった。第 16 改正日本

薬局方においては、AV値の基準は15.0%以内とされているが、作製したトローチ剤の AV値は9.2%であり、作製したPZ-AGトローチの含量均一性については第16改正日本薬局方の基準に適合していた。

### 3.2 PZ-AG トローチの安定性

PZ-AGトローチは、標準条件（温度25℃、湿度50－60%）下にて保存した場合、保存後 4、8、12、24週間に於いて、形、色に変化は認められなかった。さらに、PZ含量はいずれの保存期間においても保存前の99.8%~102.4%の範囲内であり、高い安定性を示した(図8)。一方、加速条件（温度40℃、相対湿度75%）下で保存した場合には外観上の変化が見られ、24週間後に於いてトローチ表面が白色から薄茶色に変色していた。

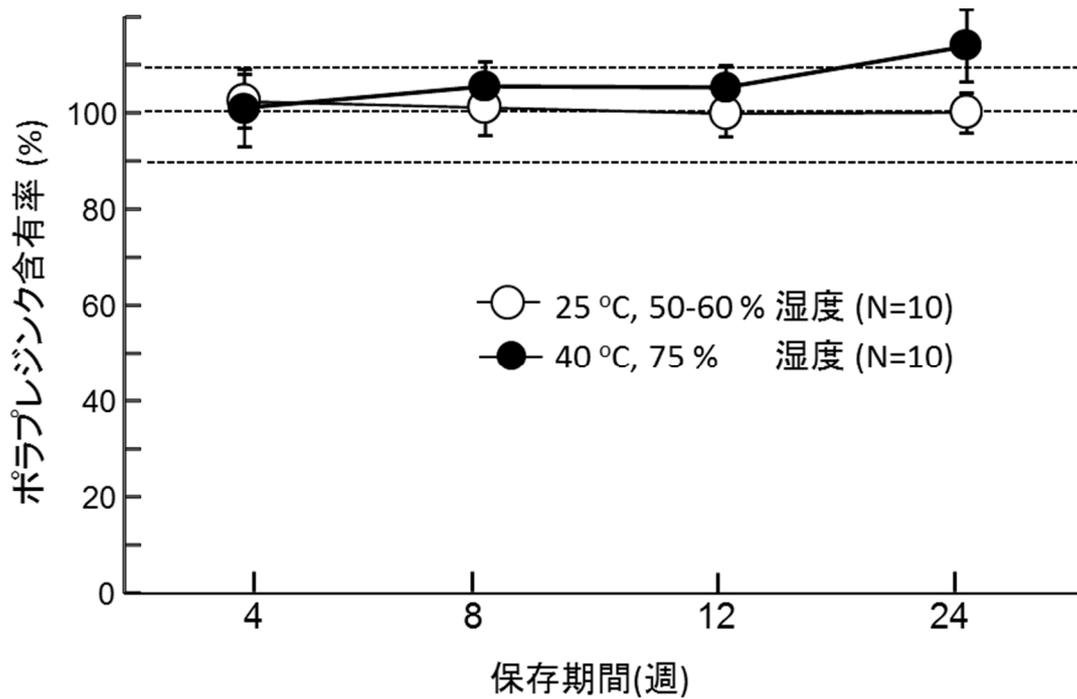


図 8. 通常条件 (○) もしくは加速条件下 (●) にて保存した時のPZ-AGトローチの安定性

通常条件： 25°C、湿度50－60%で保存；加速条件： 40°C、湿度75%で保存.  
各値は平均値 ± SD (N=10) を示す.

### 3.3 患者背景の比較

対照群、PZ-AG懸濁液群、PZ-AGトローチ群の3群間で年齢、性別、臨床検査値、疾患、使用した抗がん剤の種類いずれにも差は認められなかった (表6)。

表6. 患者背景と臨床検査値

	対照群	PZ-AG 懸濁液	PZ-AG トローチ	P-value
患者数 (男 / 女)	19 (13/6)	31 (24/7)	16 (10/6)	0.755 <sup>a</sup>
年齢 (中央値, range)	49.2 (26-73)	54.5 (19-73)	55.8 (22-70)	0.370 <sup>b</sup>
血清アルブミン (g / dL)	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.9 ± 0.4	0.370 <sup>c</sup>
AST (U / L)	30.8 ± 28.6	28.3 ± 26.4	23.1 ± 9.5	0.643 <sup>c</sup>
ALT (U / L)	25.8 ± 15.5	31.6 ± 32.8	23.6 ± 18.3	0.543 <sup>c</sup>
血清クレアチニン (mg / dL)	0.87 ± 0.77	0.72 ± 0.19	0.62 ± 0.14	0.235 <sup>c</sup>
WBC (/ mm <sup>3</sup> )	5534 ± 5010	4162 ± 2928	4389 ± 3030	0.734 <sup>c</sup>
HGB (g/dL)	10.5 ± 2.3	10.1 ± 2.0	10.8 ± 2.4	0.549 <sup>c</sup>
PLT (/ mm <sup>3</sup> )	15.4 ± 7.1	17.1 ± 14.4	20.4 ± 14.9	0.515 <sup>c</sup>
病名 (%)				0.487 <sup>a</sup>
急性骨髄性白血病	1 (5.3)	10 (32.3)	5 (31.3)	
急性リンパ性白血病	8 (42.1)	1 (3.2)	3 (18.8)	
急性前骨髄性白血病	0	1 (3.2)	0	
骨髄異形成症候群	1 (5.3)	2 (6.4)	0	
NK/T細胞性リンパ腫		7 (22.6)	2 (12.5)	
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	5 (26.3)	8 (25.8)	5 (31.3)	
マンツルリンパ腫	1 (5.3)	0	1 (6.3)	
濾胞性リンパ腫	0	1 (3.2)	0	
ホジキンリンパ腫	1 (5.3)	1 (3.2)	0	
化学療法レジメン (%)				0.730 <sup>a</sup>
Ara-C大量が含まれたレジメン	7 (38.9)	16 (51.6)	10 (62.5)	
MTX大量が含まれたレジメン	11 (61.1)	15 (35.5)	6 (25.0)	

<sup>a</sup> *chi square test*, <sup>b</sup> *Kruskal-Wallis test*, <sup>c</sup> *one way ANOVA followed by scheffe test*

### 3.4 PZ-AG トローチによる口内炎予防効果

図9 に示したように、Grade 2 以上の口内炎の発現率はPZ-AGトローチ群で12.5%であり、対照群（73.7%）と比較して有意に低下していた（ $P<0.01$ ）。

一方、PZ-AG 懸濁液群においても口内炎発現率（22.6%）は対照群と比較して有意に低かった。さらに、Grade 3 以上の口内炎発現は、対照群で21.1%であったのに対して、PZ-AG トローチ群で6.3%、PZ-AG 懸濁液群では3.2%といずれも低値であったが有意差は認められなかった。口内炎の平均Gradeの比較では、対照群の 1.7 に対して、PZ-AGトローチ群および PZ-AG 懸濁液群ともに 0.6 であり、対照群と比較して有意（ $P<0.01$ ）に低かった。

さらに、非オピオイド鎮痛剤の使用率は、対照群で89.5%と高かったが、PZ-AG トローチ群では12.5%、PZ-AG 懸濁液群では16.1%と、ともに有意（ $P<0.01$ ）に低下していた。一方、オピオイド鎮痛剤の使用率については、対照群で21.1%であったのに対して、PZ-AGトローチ群では3.2%、PZ-AG 懸濁液群では6.25%と低下傾向が見られたが、ともに有意な変化ではなかった。

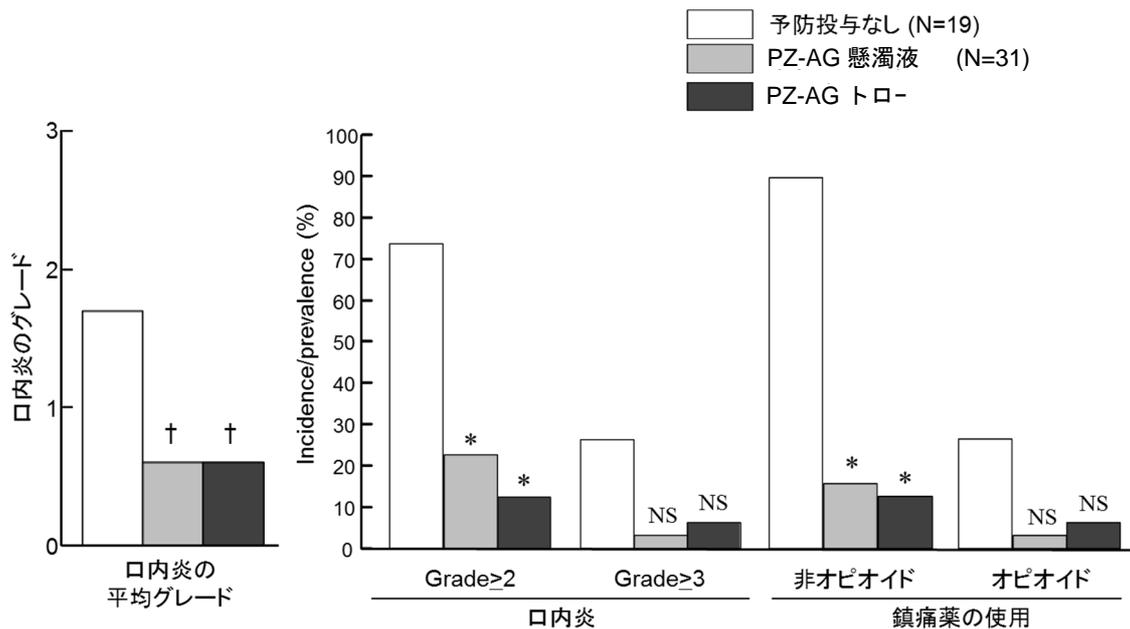


図 9. 予防投与なし、ポラプレジンク懸濁液群、ポラプレジンクトローチ群)での口内炎の発現率および鎮痛薬使用率の比較. † $P < 0.01$  versus 予防投与なし (Kruskal-Wallis test, followed by Dunn's test) , \* $P < 0.01$  versus 予防投与なし (Kruskal-Wallis test, followed by Scheffe's test) .

### 3.5 その他の有害事象発現に及ぼす PZ-AG トローチの影響

大量化学療法が施行された造血器系悪性腫瘍患者では、口内炎以外に皮疹、掻痒、皮膚紅斑等の皮膚障害、悪心・嘔吐、および発熱性好中球減少が高頻度に見られたが、これらの有害事象の発現に対してPZ-AGトローチあるいはPZ-AG 懸濁液は有意な影響を及ぼすことはなかった (表7)。

表7. 造血幹細胞移植前の大量化学療法が施行された患者におけるその他の有害事象発現に及ぼすPZ-AGトローチの影響

	予防投与なし	PZ-AG 懸濁液群	PZ-AG トローチ群	P-value
皮疹	6 (31.6)	13 (41.9)	4 (25.0)	0.109
掻痒	6 (31.6)	8 (25.8)	3 (18.7)	0.875
紅斑	6 (31.6)	11 (35.5)	6 (37.5)	0.991
悪心 (grade2)	6 (31.6)	12 (38.7)	13 (81.3)	0.493
嘔吐	6 (31.6)	3 (9.7)	2 (12.6)	0.257
発熱性好中球減少症	18 (94.7)	25 (80.6)	13 (81.3)	0.624

*Kruskal-Wallis test followed by scheffe test*

#### 4. 考察

前章において、PZ-AG懸濁液は造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎を顕著に予防することを示した。しかし、この懸濁液は味やにおいがほとんどないが、使用感が悪いため服用に抵抗を示す患者が散見された。さらに、PZ-AG 懸濁液は放置すると速やかに分離するために使用前には十分に攪拌する必要があること、粘稠性が高いため1回使用量（5mL）を正確に採取することができない、安定性の問題から長期の保存ができない、等の欠点を有していた。これらの問題点を解決する目的で、今回、PZ-AGトローチを開発した。作製した製剤は、日本薬局方に定められた含量均一性の基準に適合したことが

ら、均質な製剤であると考えられた。さらに、標準条件（温度25℃、湿度50－60%）下にて保存した場合には、少なくとも24週間は安定であった。

このトローチを用いて造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎に対する予防効果を検討した結果、予防投与がなかった対照群と比較して口内炎発現率を有意に低下させ、その効果はPZ-AG 懸濁液とほぼ同等であった。なお、化学療法に基づく口内炎以外の有害事象の発現に対しては PZ-AG トローチならびに懸濁液はほとんど影響を及ぼさなかったことから、口内炎に対して特異的な効果であると考えられた。放射線化学療法が施行された頭頸部癌患者を対象とした以前の報告において、PZ-AG 懸濁液は重篤な口内炎の発現を予防するが、がんに対する治療効果（奏効率）には影響を及ぼさないことを明らかにしている(10)。したがって、PZ-AG トローチは治療効果に影響を及ぼさずに口内炎に対して特異的な予防効果を発揮すると考えられる。

前章でも述べたように、今回開発したトローチ剤についても、その詳細な作用機序は明らかにできていない。しかしながら、懸濁液の際と同様にPZに含まれる亜鉛の保護作用が中心になっているものと推察される(44-49)。実際に MASCC / ISOO により策定された「がん治療による二次的な粘膜炎の管理のための臨床ガイドライン」では、亜鉛のサプリメントの経口摂取は、放射線療法や化学療法をうけた患者の口内炎の予防に有用である可能性があるとしている(32)。

現在、がん化学療法は、入院下での治療から外来治療へ移行が進んでいる。しかしながら、外来治療で用いられる抗がん剤や分子標的薬の中には、口内炎の発現率が高い薬剤も含まれている。そのため、重篤な口内炎予防は治療継続、患者のQOL維持において非常に重要である。

PZ-AGトローチは、水なしでも服用可能な簡便安全、安価で携行可能な剤形であるため、入院患者のみならず、外来患者にも適用範囲を広めることができ、患者のQOL改善に寄与することが大いに期待される。

## 5. 小括

本研究においては、新規に開発したPZ-AGトローチは、第16改正日本薬局方の基準に適合した含量均一性を示し、さらに、標準条件（温度25℃、湿度50－60%）下で保存した場合、少なくとも24週間は安定であるため、臨床適用が可能であることが明らかとなった。本剤は、前章に示した PZ-AG 懸濁液が有する味や使用感、高粘稠性により正確な量を摂取できない、放置後速やかに沈殿する、長期保存ができない、等の問題点を克服する新規剤形であるとともに、PZ-AG 懸濁液とほぼ同程度の口内炎予防効果を示すことが明らかとなり、入院患者のみならず外来患者にも適用可能であると考えられる。

### 第3章 NHL患者を対象としたCHOPまたはCHOP類似療法における緩下剤予防投与の有用性の検討

#### 1. 緒言

悪性リンパ腫は、リンパ系細胞（B細胞、T細胞、NK細胞）に由来する悪性腫瘍の総称であり、腫瘍細胞中に Reed Sternberg (RS) 細胞を認めるホジキンリンパ腫（Hodgkin's lymphoma : HL）と RS 細胞を認めない非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma : NHL）に分類される(4, 5)。HL と NHL はともに、抗がん剤および放射線に高い感受性を示すため、放射線療法および化学療法が単独または併用して行われる。また、放射線療法や化学療法を行っても治療効果が得られない場合や再発した場合には造血幹細胞移植が考慮される(5)。

NHL は、日本人における悪性リンパ腫全体の約 9 割を占める (4, 5)。さらに、NHL は B 細胞性リンパ腫と T/NK 細胞性リンパ腫に大別され、それぞれが低悪性度のものから高悪性度のものまで多岐にわたる (表 8)。この中で最も患者数が多いのは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) であり NHL の 30~40%を占める(4)。

表8 代表的な非ホジキンリンパ腫の悪性度分類

悪性度	B細胞性リンパ腫	T/NK細胞性リンパ腫
低悪性度	濾胞性リンパ腫 (FL) MALTリンパ腫	菌状息肉症 成人T細胞白血病/リンパ腫 (くすぶり型・慢性型)
中悪性度	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) マントル細胞リンパ腫	末梢T細胞リンパ腫 節外性NK/T細胞リンパ腫
高悪性度	リンパ芽球性リンパ腫 パーキットリンパ腫	リンパ芽球性リンパ腫 成人T細胞白血病/リンパ腫 (急性型・リンパ腫型)

がん化学療法ワークシート第4版より引用

NHLの標準的なレジメンは、CHOP療法 (CPA + DXR + VCR + PSL) である(11)。さらに、リツキシマブは、CD20陽性B細胞非ホジキンリンパ腫に適応を有しR-CHOP療法として用いられ、進行期DLBCLの患者に対してCHOP療法と比較し奏効率や生存率が優れていることが報告されている(11, 54)。また、心疾患を有する患者に対しては、(R)-CHOP療法から心毒性を有するDXRを除いたり、比較的心毒性の少ないピラルビシンに変更した(R)-CVP (CPA + VCR + PSL) や (R)-THP-COP (CPA + ピラルビシン + VCR + PSL) が用いられるなど、NHLの種類や重症度あるいは患者背景、等によりCHOP類似療法の中から治療法が選択される(55, 56)。

一方、これらのレジメンの代表的な有害事象としてVCRによる神経毒性がある(57-59)。VCRは、微小管重合を阻害するビンカアルカロイド系薬剤であり、VCRによる神経毒性は末梢神経における軸索輸送に関与する微小管の障害によって起こり、用量規制毒性となっている(57-59)。Utsuらは、R-CHOP療法が

施行された 86 名の DLBCL 患者を対象とした後方視的研究において、VCR は、CPA や DXR よりも相対用量強度 (Relative Dose Intensity : RDI) の平均値が低く (VCR: 78.4%, CPA: 80.0%, ADR: 81.7%)、さらに、VCR の平均 RDI を 85%以上に維持した患者は、維持できなかった患者と比較して 2 年生存率が有意に高い(93.4% vs 67.2% ,  $P= 0.011$  by log-rank test)ことを報告している (60)。したがって、ビンクリスチンの末梢神経毒性に対して予防対策を行うことは、NHL に対する治療効果を得る上で極めて重要である。

ビンクリスチンによる神経毒性において最も問題となる症状は麻痺性イレウスであり、重篤化すると死に至ることがある (14, 61, 62)。一方、麻痺性イレウスを発症した多くの症例において重篤な便秘が観察されており、便秘は麻痺性イレウスの重要な前駆症状と考えられている (12-14)。したがって、CHOP療法またはCHOP類似療法において、便秘の予防または改善は、VCRによる麻痺性イレウスを予防する上で極めて重要となると考えられる (12-14)。しかしながら、CHOPまたはCHOP類似療法において、便秘予防のための緩下剤による日常的な予防的治療の有効性は未だ明らかにされていない。そこで、本研究では、NHL に対するCHOPまたはVCRを含むCHOP類似レジメンにおける緩下剤使用の有効性を検討した。

## 2. 方法

### 2.1 対象患者

対象は、2012年1月から2015年3月までの期間に当院血液・感染症内科にてCHOP療法またはCHOP類似療法が施行されたNHLの患者とした。なお、便秘の評価に影響を与えると考えられるオピオイド鎮痛剤使用患者、絶食中の患者、18歳未満の患者は除外した。患者基本情報や臨床検査データ等は電子カルテより後方視的に調査した。

### 2.2 便秘の評価

便秘の基準は、排便が3日間連続してないもしくは1週間に4日以上ないとし、化学療法開始から10日間における便秘の有無を確認した。

### 2.3 統計解析

データ解析は、SPSS ver. 22 (SPSS, Chicago, IL, USA)を使用し、パラメトリック検定には $t$ test を使用し、ノンパラメトリック検定にはMann–Whitney  $U$  test および chi-square test を使用した。また、ノンパラメトリック多重比較は、Kruskal–Wallis test を使用した後、Scheffe’s test により群間比較を行った。また $P$  値が0.05未満を有意差ありとした。

## 2.4 倫理的配慮

本研究は岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：27-33）。

## 3. 結果

### 3.1 患者背景

調査期間内にCHOP療法またはVCRを併用したCHOP類似レジメンが投与されたNHL患者は244名であった。このうち、オピオイドが投与されていた5名および経腸栄養が施行されていた28名を除外し、残りの211名にて解析を行った。

患者背景を表9に示す。211名中、209名（99%）の患者に制酸剤としてプロトンポンプインヒビターまたはH<sub>2</sub>ブロッカーが使用されていた。疾患として、DLBCLが半数を占め最も多く（N = 105, 49.8%）、次いで濾胞性リンパ腫（N = 42, 19.9%）が多かった。一方、治療レジメンは、R-CHOP療法が最も多く（N = 128, 60.7%）、次いで CHOP療法（N = 32, 15.2%）、R-THP-COP療法（N = 30, 14.2%）、R-CVP療法（N = 12, 5.7%）、THP-COP療法（N = 8, 3.8%）、CVP療法（N = 1, 0.5%）という順であった。

表 9. 患者背景

性別 (男 / 女)	113 / 98
年齢 (range)	62.50 (16 - 86)
身長 (cm)	159.8 ± 9.7
体重 (kg)	55.8 ± 11.2
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.51 ± 0.18
VCR 用量 (mg)	1.8 ± 0.8
制酸剤の使用 n (%)	209 (99.1)
アゾール系薬剤の使用, n (%)	193 (91.5)
緩下剤の予防投与, n (%)	86 (40.8)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	105 (49.8)
濾胞性リンパ腫	42 (19.9)
MALT リンパ腫	15 (7.1)
末梢性T細胞リンパ腫	11 (5.2)
リンパ形質細胞性リンパ腫	5 (2.4)
成人T細胞白血病/リンパ腫	5 (2.4)
未分化大細胞リンパ腫	3 (1.4)
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	3 (1.4)
骨髄線維症	4 (1.9)
マントルリンパ腫	2 (0.9)
その他	16 (7.7)
化学療法レジメン, n (%)	
R-CHOP	128 (60.7)
CHOP	32 (15.2)
R-THP-COP	30 (14.2)
THP-COP	8 (3.8)
R-CVP	12 (5.7)
CVP	1 (0.5)

緩下剤が予防投与された患者は、86名 (40.8%) であった(図10A)。緩下剤の内訳としては、酸化マグネシウム (N = 76, 88.4%) が最も多く、次いで、セン

ノサイド (N = 3, 3.5%)、ピコスルファートと酸化マグネシウムの併用 (N = 3, 3.5%)、ピコスルファート単剤 (N = 2, 2.3%)、センノサイドと酸化マグネシウムの併用 (N = 1, 1.2%)、センノサイドとピコスルファートの併用 (N = 1, 1.2%) の順であった (図10B)。

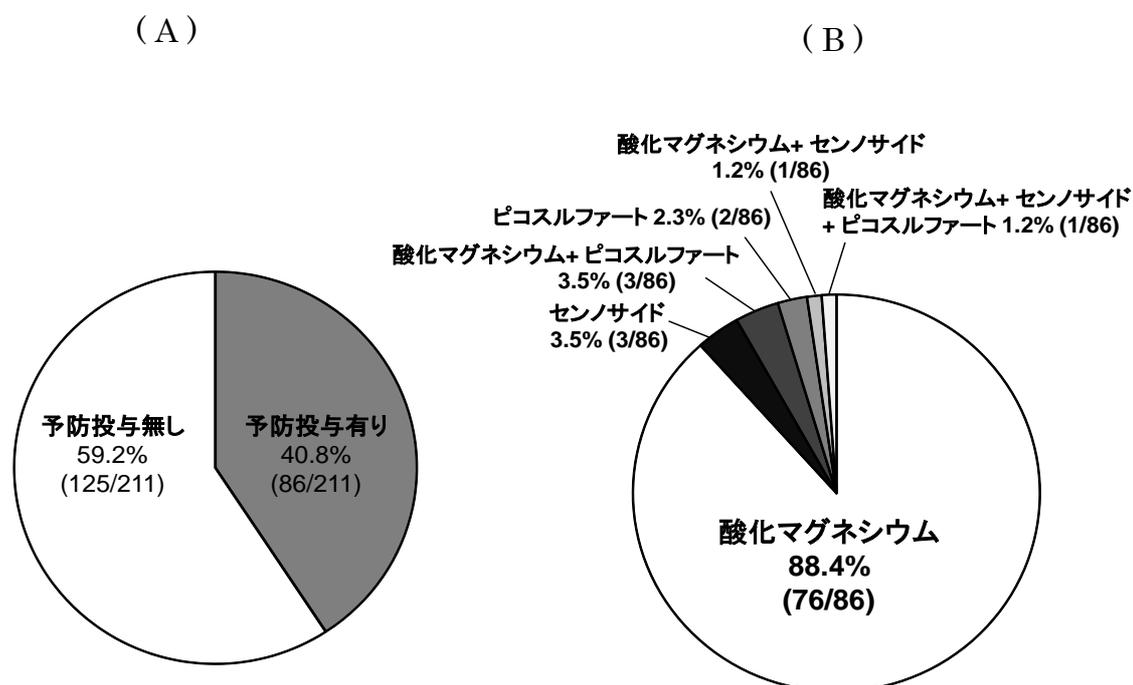


図10 CHOPまたはCHOP類似療法を投与されたNHL患者における緩下剤予防投与の実施率 (A) および処方内容の内訳(B)

### 3.2 便秘に対する緩下剤予防投与の有効性

緩下剤を予防投与した患者の便秘発現率は、予防投与されていない患者と比較して有意な差は認められなかった (30.2% vs 37.6%, P= 0.269) (図11A)。一方、酸化マグネシウムの用量別に便秘発現率を検討した結果、酸化マグネシウムの1日量が2,000 mg 未満では、便秘発現率の低下は認められなかったが、2,000 mg 以上では便秘を発症した患者は認められず、緩下剤予防投与非実施群と比較して有意差な低下が認められた(図11B)。

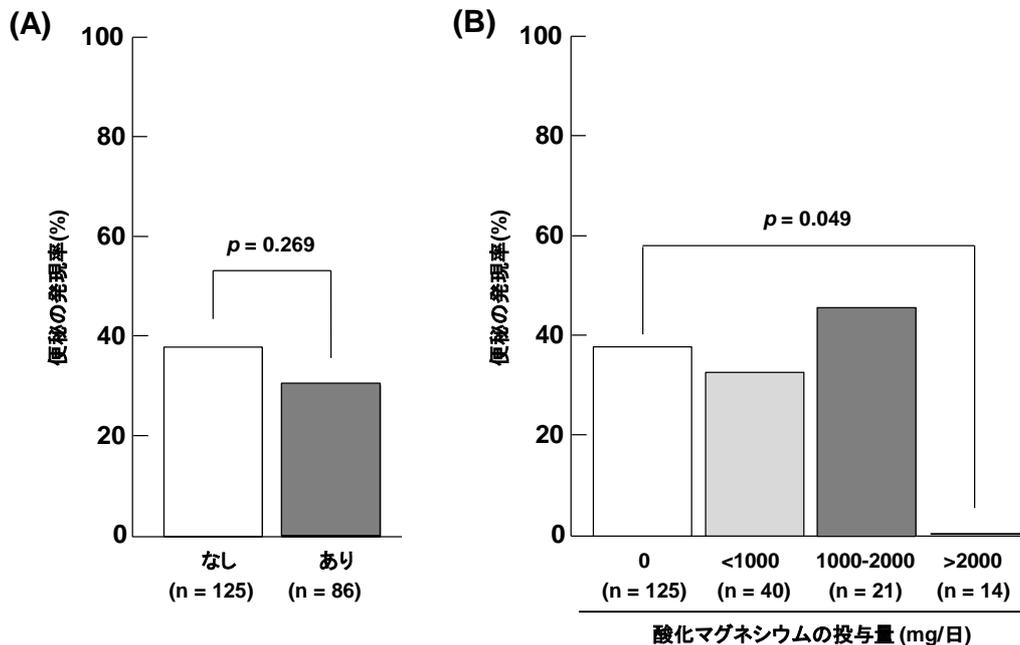


図 11 緩下剤予防投与による便秘発現率(A)および酸化マグネシウム用量と便秘の発現率の関係(B)

### 3.3 便秘発現の有無での患者背景の比較

緩下剤の予防投与の効果が明確に現れなかったことから、緩下剤の作用を阻害する患者要因の有無について検討した。そこで、緩下剤が予防投与された患者において、便秘を発現した患者と発現しなかった患者間で患者背景を比較した(表10)。その結果、酸化マグネシウムの投与量 ( $1,155 \pm 338$  mg/日 vs  $1,387 \pm 575$  mg/日,  $P=0.028$ ) および酸化マグネシウムの用量が2,000 mg/日以上投与された患者の割合 (0% vs 10.1%,  $P=0.005$ ) において有意な差が認められた。一方、年齢、性別、各種生化学検査、アゾール系薬剤の使用、疾患、レジメン、等については両群間で有意な差は認められなかった。

表 10. 便秘が発現した患者と発現していない患者における患者背景の比較

	便秘あり (N=73)	便秘なし (N=138)	p-value
性別 (男 / 女)	36 / 37	77 / 61	0.369 <sup>a</sup>
年齢 (range)	64.5 (16 - 86)	60.7 (19 - 84)	0.066 <sup>b</sup>
身長 (cm)	159.0 ± 9.1	160.2 ± 10.1	0.973 <sup>c</sup>
体重 (kg)	55.2 ± 11.6	56.2 ± 11.1	0.561 <sup>c</sup>
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.50 ± 0.18	1.51 ± 0.18	0.578 <sup>c</sup>
AST (IU/L)	30.1 ± 25.1	33.0 ± 50.1	0.642 <sup>c</sup>
ALT (IU/L)	27.8 ± 28.7	29.3 ± 54.6	0.819 <sup>c</sup>
血清クレアチニン (mg/dL)	0.74 ± 0.31	0.71 ± 0.23	0.425 <sup>c</sup>
WBC (/mL)	6618.2 ± 7783.7	6444.4 ± 8190.5	0.882 <sup>c</sup>
HGB (g/dL)	11.5 ± 2.1	11.8 ± 2.2	0.407 <sup>c</sup>
PLT (g/dL)	18.3 ± 9.5	20.2 ± 8.4	0.138 <sup>c</sup>
VCR 用量 (mg)	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.578 <sup>a</sup>
制酸剤の使用 n (%)	72 (98.6)	137 (99.3)	0.645 <sup>a</sup>
アゾール系薬剤の使用, n (%)	4 (5.5)	15 (10.9)	0.694 <sup>a</sup>
緩下剤の予防投与, n (%)	26 (35.6)	60 (43.5)	0.269 <sup>a</sup>
酸化マグネシウム用量 (mg)	1155.0 ± 337.7	1387.3 ± 574.6	0.028 <sup>b</sup>
病名, n (%)			
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	41 (56.2)	66 (47.8)	0.824 <sup>d</sup>
濾胞性リンパ腫	13 (17.8)	29 (21.0)	
MALT リンパ腫	6 (8.2)	9 (6.5)	
末梢性T 細胞リンパ腫	2 (2.7)	9 (6.5)	
リンパ形質細胞性リンパ腫	2 (2.7)	3 (2.2)	
成人T 細胞白血病/リンパ腫	1 (1.4)	4 (2.9)	
未分化大細胞リンパ腫	1 (1.4)	2 (1.4)	
血管免疫芽球性T 細胞リンパ腫	1 (1.4)	2 (1.4)	
骨髄線維症	0	4 (2.9)	
マントルリンパ腫	0	2 (1.4)	
その他	6 (8.2)	8 (5.8)	
化学療法レジメン, n (%)			
R-CHOP	40 (54.8)	85 (61.6)	0.423 <sup>d</sup>
CHOP	12 (16.4)	20 (14.5)	
R-THP-COP	14 (19.2)	16 (11.6)	
THP-COP	1 (1.4)	7 (5.1)	
R-CVP	5 (6.8)	7 (5.1)	
CVP	0	1 (0.7)	

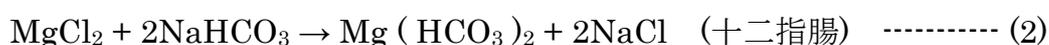
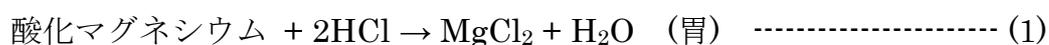
#### 4. 考察

本研究では、CHOPまたはCHOP類似療法が投与されたNHL患者における緩下剤予防投与の有用性について検討した。CHOPまたはCHOP 類似療法施行時の便秘発現率についてはこれまでいくつか報告されており、CHOPまたはR-CHOP治療を対象とした試験では38-41% (54, 61)、R-CHOP、R-CVPまたはR-THP-COP療法を対象とした試験では29-30% (63)、R-CVP療法の試験では、30% (64)であった。本研究における便秘発現率は 34.6% (73/211) であり、これまでに報告された結果とほぼ同じであった。

一方、著者らの研究グループは、オピオイド鎮痛薬が投与された全てのがん患者を対象とした多施設共同研究 (J-RIGID 研究) を実施し、緩下剤予防投与実施率と緩下剤予防投与の有無間での便秘発現率の比較について既に報告している (65)。それによると、619 名の患者において緩下剤予防投与実施率は74%と高く、緩下剤の種類としては酸化マグネシウムが最も多く (86.5%)。便秘発現率については緩下剤予防投与実施群において有意に低いという結果であった (34% vs 55%,  $P < 0.001$ )。本研究において、緩下剤の予防投与実施率は40.8% (86/211) であり、以前の報告と比較して低かった。ただし、処方された緩下剤の大部分 (88.4%) が酸化マグネシウムであったことは以前の報告と同様であった。しかし、緩下剤予防投与の効果はこれまでの報告と異なり、予防投与がなかった群での便秘発現率が37.6%であったのに対して、予防投与があった群で

は30.2%であり、緩下剤予防投与による便秘発現率の有意な低下は見られなかった (P=0.269)。酸化マグネシウムの緩下作用は用量依存的であるため (65)、緩下剤予防投与の効果が明確でなかった理由として投与量が少なかった可能性が考えられる。事実、本研究において酸化マグネシウム1日量が 2,000 mg を超えた場合には便秘発現例がなかった。さらに、便秘有無間で酸化マグネシウム1日用量を比較した場合には、便秘がなかった群では  $1,387 \pm 575$  mgであり、便秘があった群 ( $1,155 \pm 338$  mg) と比較して有意に高かった (P= 0.028)。通常、酸化マグネシウムは、制酸剤として500-1000 mg /日、緩下剤として2000 mg /日が添付文書上の適応用量となっている。しかし、実臨床では、添付文書に記載されている用量より少ない量で投与されている場合も多く見受けられる。したがって、酸化マグネシウムの用量不足が便秘予防効果が明確でなかった一因であると考えられる。

一方、本研究ではほとんど全ての患者 (99.1%) に制酸剤としてプロトンポンプインヒビターまたはH<sub>2</sub>ブロッカーが使用されていた。これは、CHOPもしくはCHOP 類似療法では高用量プレドニゾロンが使用されるため、その副作用である胃潰瘍を予防する目的で処方されていた。酸化マグネシウムが緩下作用を発現するためには水素イオンが必要となり、以下の式に示したMg (HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> による腸管内での浸透圧上昇作用に基づくと考えられている (66)。



制酸剤は、胃内におけるHClの分泌を抑制するため、(1)の化学反応が抑制され、結果的に $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ の生産量が低下し、酸化マグネシウムの緩下作用が減弱されると考えられる。Yamasakiらは、大腸や胃切除術後の患者に対して酸化マグネシウムの緩下作用を検討したところ、制酸剤を併用した患者は、併用していない患者と比較して有意に便秘の発現率が高いことを報告している(67)。著者らのグループもオピオイド鎮痛薬が投与されたがん患者において、酸化マグネシウムの用量が 2,000 mg 以下の場合には緩下作用は制酸剤の併用によって減弱されるが、酸化マグネシウムの用量が 2,000 mg を超えた場合には緩下作用の減弱が見られないことを報告している (68)。したがって、本研究において緩下剤の予防投与が便秘発現を有意に低下させなかった理由として、酸化マグネシウムの用量不足に加えて、制酸剤が併用されていたことが考えられる。

一方、酸化マグネシウムによる緩下作用は浸透圧による機序以外にもいくつか報告されている。Vuらは、健常人による臨床試験において、食事摂取後に硫酸マグネシウムを服用させると下痢を生じるが、この時、血中のペプチドYYとコレシストキニンが上昇することを報告している (69)。また、Izzoらは、ラットを用いた実験により、硫酸マグネシウムによる腸管内への水分の流入は、一酸化窒素合成酵素阻害薬 (NG-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩) により抑制されることを報告している(70)。同様に、Ikarashiらは、ラットを用いた実験により、硫酸マグネシウム投与8時間後の結腸におけるアクアポリン3の

タンパク発現量が8倍に増加することを報告している (71)。したがって、制酸剤併用下においても 2,000 mg/日を超える高用量の酸化マグネシウムを投与することにより、これらの作用を介して緩下作用が発揮された可能性が考えられた。

一方、酸化マグネシウムの重大な副作用である高マグネシウム血症は、酸化マグネシウムの用量に依存するため、高用量の酸化マグネシウムは、高齢者や、腎機能低下患者では、高マグネシウム血症の発現に注意する必要がある(72, 73)。高マグネシウム血症は、悪心／嘔吐、低血圧、徐脈、筋力低下といった症状が起こるが、重症例では呼吸抑制、不整脈、意識障害、心停止に至ることもある。Weng らは、冠動脈バイパス術、高血圧および糖尿病の既往のある女性において、酸化マグネシウムの服用量が1日 1,000 mg の低用量にも関わらず高マグネシウム血症を発症したことを報告している(74)。このため、腎機能低下などのリスクを保有している患者ではマグネシウム塩以外の緩下剤を考慮する必要がある。

ビンクリスチンは CYP3A4 により代謝されるが、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは CYP3A4 を阻害するため、併用するとビンクリスチンの血中濃度が上昇する(75, 76)。したがって、便秘または麻痺性イレウスの発生は、イトラコナゾールなどのアゾール抗真菌剤との併用療法によって影響される。本研究ではほとんど全ての患者 (91.5%) においてアゾール系抗真菌薬が併用されていたが、その影響については検討できていなかった。

本研究により、CHOP または CHOP 類似療法が投与された NHL 患者において緩下剤予防投与の有用性が明らかになった。しかし、本症例の多くは制酸

剤を併用しており、緩下剤として酸化マグネシウムを用いる場合にはその影響を避けるために高用量（2,000mg/日以上）が必要となるが、安全性を考慮すると酸化マグネシウム以外の緩下剤を選択したほうが良いと考えられた。

## 5. 小括

本研究において、CHOP または CHOP 類似療法が投与された患者では便秘が高頻度に発現することから、緩下剤を予防投与する必要があると考えられた。

しかし、緩下剤として酸化マグネシウムが予防投与された患者での便秘発現率は予防投与されなかった患者と比較して便秘発現率が有意に低下することはなかった。

一方、CHOP または CHOP 類似療法において使用されるプレドニゾロンが高用量のため、その副作用の 1 つである胃潰瘍の予防目的で制酸剤が処方されていた。酸化マグネシウムの予防投与が便秘発現率を有意に低下させなかった理由として、酸化マグネシウムの用量不足および制酸剤との相互作用が考えられた。すなわち、酸化マグネシウムの緩下作用には HCl が必要であり、制酸剤を併用することによって酸化マグネシウムの効果が減弱された可能性が考えられた。したがって、CHOP または CHOP 類似療法が実施される患者に対しては緩下剤として高用量（2,000 mg/日以上）の酸化マグネシウムが必要となるが、安全性の観点から、マグネシウム塩以外の緩下剤を選択することが推奨される。

## 総括

造血器悪性腫瘍は胃癌や大腸癌等の固形癌と比べると罹患率が低い疾患であり、造血器悪性腫瘍の部位別がん死亡率はそれほど高くない。また、造血器悪性腫瘍は化学療法や放射線治療に対して高感受性であり、がんの中では数少ない「治癒が期待できるがん」でもある。このため、他のがん種よりも強力な化学療法が行われることが多い。さらに、造血幹細胞移植を行う際には移植前処置として、高用量の化学療法や、高線量の放射線照射が実施される。したがって、造血器悪性腫瘍の治療においては重度の有害事象が発現することが多い。化学療法や放射線療法において重度の有害事象が発現すれば、減量もしくは治療の中止・中断を余儀なくさせられ、患者の生活の質 (QOL) を損なうばかりでなく治療効果の減弱にもつながる。このため、適時的確な有害事象のモニタリングと予防もしくは重篤化回避のための対策が必要となる。

一方、悪性リンパ腫の大部分を占める NHL の標準的な治療法として CHOP 療法もしくは CHOP 類似療法がある。CHOP に含まれるビンクリスチンは末梢神経障害作用を有し、その結果としてイレウスを引き起こすことがある。イレウスの発現に先立って便秘が発現することから、便秘を指標としてイレウス回避のための対策を講じることが重要であると考えられる。

本論文では造血器悪性腫瘍の治療に付随する副作用対策への取り組みとして、造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎および悪性リンパ腫に対する

CHOP療法における便秘を取り上げて、発現状況について調査するとともに、その対策の有効性について検討した。

第1章では、造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎の発現状況を調査するとともに、抗潰瘍薬であるPZをAG液に懸濁化したPZ-AG懸濁液の口内炎予防効果について検討した。アズレンによる含嗽や局所麻酔薬の口腔内適用といった対症療法のみを行った場合の口内炎発現率は中等度(Grade 2)以上の症状が82%、重度(Grade 3)以上の症状は42%であった。治療開始時からPZ-AG懸濁液を1日4回、口腔内に含んだ後に内服することにより、Grade 2以上の症状発現率は20%、Grade 3以上の症状発現率は0%であり、顕著な口内炎予防効果が認められた。さらに、PZ-AG懸濁液は口内炎に付随する口腔乾燥、味覚異常および口腔内疼痛の発現も抑制することが明らかとなり、造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎の予防薬としての有用性を証明した。

一方、著者らの施設において、放射線化学療法が行われた頭頸部患者を対象とした研究において、PZ-AG懸濁液が口内炎予防効果を示すことを既に報告している。化学療法による口内炎と放射線による口内炎の双方に有効な薬剤はこれまででない。PZ-AG懸濁液はいずれの原因に基づく口内炎に対しても有効であったことに加えて、安全かつ安価な薬剤であることから、がん治療における放射線療法や化学療法に伴う口内炎の予防薬として有用性が高い可能性が示唆された。

第2章では、PZ-AG懸濁液が有する欠点である安定性の低さ、液剤のための汎用性の低さ、味や使用感の悪さ、調製の煩雑さを克服する目的でPZ-AGトローチを開発し、その製剤特性を示した。さらに、造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎に対してPZ-AGトローチはPZ-AG懸濁液とほぼ同程度の予防効果を示すことを明らかにした。PZ-AGトローチの適応範囲はPZ-AG懸濁液の場合と比較して、格段に広がり、放射線療法や化学療法が行われる入院患者のみならず、外来患者に対しても適用できる可能性が示唆された。

第3章では、日本人における悪性リンパ腫全体の約9割を占めるNHLの標準的な治療法であるCHOPまたはVCRを含むCHOP類似療法においては便秘が頻発することから、緩下剤の予防投与が約40%の患者に実施されていた。しかし、便秘発現率は予防投与の有無間で有意差がないことが明らかになった。その原因は緩下剤の選択に問題があると考えられた。つまり、緩下剤の大部分(88%)が酸化マグネシウムであり、さらに、ほぼ全患者にCHOP療法に含まれるプレドニゾロンによる胃潰瘍予防目的で制酸剤が投与されていた。すなわち、制酸剤による胃内pH上昇が酸化マグネシウムの緩下作用が減弱されたために便秘発現率が低下しなかったと考えられる。したがって、制酸剤を服用しているCHOPまたはCHOP類似療法施行患者における便秘対策には1日用量が2,000mg以上の酸化マグネシウムが必要であったが、高マグネシウム血症の発現リス

クが高まるため、マグネシウム塩以外の緩下剤を選択する必要があると考えられた。

以上、造血器悪性腫瘍の治療においては、治癒が期待できるために許容最大限の用量の抗がん剤治療や放射線治療が行われ、有害事象の管理は極めて意義が大きい。このため、有害事象対策のための適宜適切な薬剤選択と適切な用法・用量の選択が必須となる。

日本では、少子高齢化が進んでおり、今後「超高齢多死社会」が到来する。2025年には、65歳以上の高齢者数は3657万人となり、高齢化がますます進むうえ、認知症高齢者や、単独世帯の高齢者はさらに増加していくと見込まれている。国の社会保障制度は、団塊の世代が75歳以上となる2025年を目途に、患者が住み慣れた地域で自分らしい暮らしを人生の最後まで続けることができるよう、各地域で、それぞれの地域の実情にあった地域包括ケアシステム（医療・介護・予防・住まい・生活支援が確保される体制）の構築の実現を進めている。病院病床の機能分化をさらに推進する一方で、診療所や保険薬局については“かかりつけ機能”を前面に押し出して外来機能の充実が図られるようになり、外来でも管理可能な薬剤の使用が必須となる。第1章で検討した懸濁液から第2章で検討したトローチへの剤型変更は、外来使用も可能となり、効果と実用性に優れた開発薬となることが期待される。また、第3章での治療内容であるCHOP療法は、外来通院患者が対象であり、患者背景や併用薬との相互

作用などを考慮した緩下剤の選択や用量設定は、外来での有効性と安全性を担保するのに重要であると考えられる。

最後に本論文で報告した内容は、臨床現場での治療中に生じた副作用に視点を置き、治療の完遂や効果維持への一助となる方法を示した。副作用対策については科学的根拠があるものは少なく、症例報告や施設内での検討にとどまるものが多数である。本論文内容は単独施設での後方視的調査結果であったが、第2章での結果をもとに現在、PZ-AG トローチの口内炎予防効果の検証に関する無作為化多施設共同比較試験が進行中であり、今後、有効性と安全性に関するエビデンスを構築することにより保険適応薬として汎用されることが期待され、より多くの患者のQOLを改善するとともに最大限の治療効果を達成しうることを期待される。

## 謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院医学系研究科臨床薬学分野教授 伊藤善規 先生に深甚なる謝意を表します。

また、本研究を纏めるようお導き頂くとともに本論文作成に際し、御懇切なる御指導御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に心より感謝いたします。

さらに、本研究の実施に当たり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学分野教授 清水雅仁 先生、臨床教授 鶴見寿先生ならびに 北川順一 先生、および岐阜大学病院薬剤部の鈴木昭夫 先生、小林亮 先生、石原正志 先生、大畑紘一 先生をはじめとする薬剤部諸先生方に深謝いたします。

[略語]

- ADR: doxorubicin (ドキソルビシン)
- AG: sodium alginate (アルギン酸ナトリウム)
- Allo-PBSCT: allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation (同種末梢血幹細胞移植)
- Ara-C: cytarabine (シタラビン)
- BUS: busulfan (ブスルファン)
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語基準)
- CHOP: cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone (シクロフォスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)
- CPA: cyclophosphamide (シクロホスファミド)
- CVP: cyclophosphamide + vincristine + prednisolone (シクロフォスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン)
- CYP: cytochrome P450
- DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)
- DLT: dose limiting toxicity (用量制限毒性)
- FLU: fludarabine (フルダラビン)
- HCl: hydrochloric acid (塩酸)
- HL: Hodgkin's lymphoma (ホジキンリンパ腫)
- HPLC: high performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
- IL-: interleukin (インターロイキン)
- L-PAM: melphalan (メルファラン)
- MTD: maximum tolerated dose (最大耐量) QOL: quality of life (生活の質)
- MTX: methotrexate (メトトレキサート)
- NHL: 非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma)
- PSL: prednisolone (プレドニゾロン)
- PZ: polaprezinc (ポラプレジンク)
- R: rituximab (リツキシマブ)

RDI: relative dose intensity (相対用量強度)  
TBI: total body irradiation (全身放射線照射)  
THP-COP: cyclophosphamide + pirarubicin + vincristine + prednisolone (シクロフォスファミド+ピラルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)  
TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor-1 $\alpha$  (腫瘍壊死因子- $\alpha$ )  
UCBT: cord blood transplantation (臍帯血移植)  
UBMT: bone marrow transplantation (骨髄移植)  
VCR: vincristine (ビンクリスチン)  
VP-16: etoposide (エトポシド)

[引用文献]

- 1 Horii M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, and Japan Cancer Surveillance Research G: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 45: 884-891, 2015.
- 2 人口動態統計 厚生労働省大臣官房統計情報部編 2016
- 3 WHO: Contents. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds, IARC Press, Lyon. 2008
- 4 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2016
- 5 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版, 一般社団法人 日本血液学会編, 金原出版株式会社
- 6 Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani Z, Uberti J, and Chenoweth C: Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33: 338-343, 2001.
- 7 Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, and Horowitz M: Oral mucositis and the clinical and

- economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19: 2201-2205, 2001.
- 8 Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, and Rubenstein EB: The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 98: 1531-1539, 2003.
- 9 Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, Sobecks R, Sweetenham J, and Bolwell B: Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 135: 374-381, 2006.
- 10 Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, and Itoh Y: Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 127: 1984-1990, 2010.
- 11 Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Jr., and Miller TP: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002-1006, 1993.

- 12 Shaw RK and Bruner JA: Clinical Evaluation of Vincristine (Nsc-67574).  
Cancer Chemother Rep 42: 45-48, 1964.
- 13 Toghill PJ and Burke JD: Death from paralytic ileus following  
vincristine therapy. Postgrad Med J 46: 330-331, 1970.
- 14 Harris AC and Jackson JM: Lactulose in vincristine-induced  
constipation. Med J Aust 2: 573-574, 1977.
- 15 Lalla RV, Saunders DP, and Peterson DE: Chemotherapy or  
radiation-induced oral mucositis. Dent Clin North Am 58: 341-349, 2014.
- 16 Radvansky LJ, Pace MB, and Siddiqui A: Prevention and management of  
radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. Am J Health  
Syst Pharm 70: 1025-1032, 2013.
- 17 Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L,  
Poplewell L, and Maghami E: Oral complications of cancer and cancer  
therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin 62:  
400-422, 2012.
- 18 Cheng KK, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, and Thompson DR:  
Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral  
functional status and quality of life. Support Care Cancer 18: 1477-1485,  
2010.

- 19 Stone R, Fliedner MC, and Smiet AC: Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 9 Suppl 1: S24-32, 2005.
- 20 Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, and Fuchs HJ: Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 25: 461-467; quiz 468-469, 2002.
- 21 Suzuki A, Kobayashi R, Shakui T, Kubota Y, Fukita M, Kuze B, Aoki M, Sugiyama T, Mizuta K, and Itoh Y: Effect of polaprezinc on oral mucositis, irradiation period, and time to discharge in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 38: 1387-1392, 2016.
- 22 Suzuki A, Kobayashi R, Okayasu S, Kuze B, Aoki M, Mizuta K, and Itoh Y: Pharmacotherapy for adverse events reduces the length of hospital stay in patients admitted to otolaryngology ward: a single arm intervention study. *PLoS One* 9: e115879, 2014.
- 23 Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, Riesenbeck D, Stokman M, Tissing W, Yeoh E, Elad S, Lalla RV, and Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O: Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21: 357-364, 2013.

- 24 Rosenthal DI: Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol* 5: 23-31, 2007.
- 25 Russo G, Haddad R, Posner M, and Machtay M: Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist* 13: 886-898, 2008.
- 26 Sonis ST: A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2(1): 21-32, 2004
- 27 Sonis ST: Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 5: 3-11, 2007.
- 28 Lalla RV, Sonis ST, and Peterson DE: Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 52: 61-77, viii, 2008.
- 29 Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, and Roy P: Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 6: 423-431, 2004.
- 30 Winn DM: Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ* 65: 306-312, 2001.
- 31 重篤副作用疾患別対応マニュアル 厚生労働省

- 32 Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S, Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in C, and International Society of Oral O: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120: 1453-1461, 2014.
- 33 Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, Rao NG, Potting C, Cheng KK, Freidank A, Brennan MT, Bowen J, Dennis K, Lalla RV, and Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O: Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21: 3191-3207, 2013.
- 34 Lalla RV, Gordon GB, Schubert M, Silverman S, Jr., Hutten M, Sonis ST, LeVeque F, and Peterson DE: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 20: 1797-1804, 2012.

- 35 Panahi Y, Ala S, Saeedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, and Naghizadeh MM: Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19: 308-312, 2010.
- 36 Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, and Ilha L: Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 26: 313-321, 2004.
- 37 Cheng KK, Chang AM, and Yuen MP: Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 40: 1208-1216, 2004.
- 38 Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, and Rosso R: Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Res* 21: 3707-3710, 2001.
- 39 Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, and Emmanouilides C: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351: 2590-2598, 2004.

- 40 Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R, and Bashford J: Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 15: 105-109, 2007.
- 41 Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, Lu J, Isitt J, Cesano A, and Spielberger R: Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 24: 5186-5193, 2006.
- 42 Mitsuhashi H, Suemaru K, Li B, Cui R, and Araki H: Evaluation of topical external medicine for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Eur J Pharmacol* 551: 152-155, 2006.
- 43 Katayama S, Nishizawa K, Hirano M, Yamamura S, and Momose Y: Effect of polaprezinc on healing of acetic acid-induced stomatitis in hamsters. *J Pharm Pharm Sci* 3: 114-117, 2000.
- 44 Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, and Sezen O: Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 167-174, 2004.

- 45 Naito Y, Yoshikawa T, Yagi N, Matsuyama K, Yoshida N, Seto K, and Yoneta T: Effects of polaprezinc on lipid peroxidation, neutrophil accumulation, and TNF-alpha expression in rats with aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 46: 845-851, 2001.
- 46 Shimada T, Watanabe N, Ohtsuka Y, Endoh M, Kojima K, Hiraishi H, and Terano A: Polaprezinc down-regulates proinflammatory cytokine-induced nuclear factor-kappaB activation and interleukin-8 expression in gastric epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 345-352, 1999.
- 47 Hiraishi H, Sasai T, Oinuma T, Shimada T, Sugaya H, and Terano A: Polaprezinc protects gastric mucosal cells from noxious agents through antioxidant properties in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 261-269, 1999.
- 48 Ueda K, Ueyama T, Oka M, Ito T, Tsuruo Y, and Ichinose M: Polaprezinc (Zinc L-carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, heme oxygenase (HO)-1 - a new mechanism of gastric mucosal protection. *J Pharmacol Sci* 110: 285-294, 2009.
- 49 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB, Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive

- Care in C, and International Society for Oral O: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100: 1995-2025, 2004.
- 50 Blijlevens N, de Chateau M, Krivan G, Rabitsch W, Szomor A, Pytlik R, Lissmats A, Johnsen HE, de Witte T, Einsele H, Ruutu T, Niederwieser D, and EBMT Cot: In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplant* 48: 966-971, 2013.
- 51 Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, and Berger D: Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 29: 2815-2820, 2011.
- 52 Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, and Henke M: Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 29: 2808-2814, 2011.

- 53 Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, and Mendenhall W: Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 2489-2496, 2008.
- 54 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, and Gisselbrecht C: 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.
- 55 Kasahara S, Hara T, Tsurumi H, Goto N, Kitagawa J, Kanemura N, Yoshikawa T, Goto H, Fukuno K, Yamada T, Sawada M, Takahashi T, Takami T, and Moriwaki H: Phase II study of the tetrahydropyranyl adriamycin-cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone regimen combined with rituximab as first-line treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 52: 629-634, 2011.
- 56 Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, and Smith P: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105: 1417-1423, 2005.

- 57 Windebank AJ and Grisold W: Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 27-46, 2008.
- 58 Leveque D and Jehl F: Molecular pharmacokinetics of catharanthus (vinca) alkaloids. *J Clin Pharmacol* 47: 579-588, 2007.
- 59 Owellen RJ, Hartke CA, Dickerson RM, and Hains FO: Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the Vinca alkaloid class. *Cancer Res* 36: 1499-1502, 1976.
- 60 Utsu Y, Takaishi K, Inagaki S, Arai H, Yuasa H, Masuda S, Matsuura Y, Aotsuka N, and Wakita H: Influence of dose reduction of vincristine in R-CHOP on outcomes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 95: 41-47, 2016.
- 61 Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Fukuda H, Mukai K, Chou T, Mikuni C, Kinoshita T, Fukushima N, Kiyama Y, Suzuki T, Sasaki T, Watanabe Y, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Ogura M, and Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology G: Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508. *Int J Hematol* 96: 74-83, 2012.

- 62 Martin J and Compston N: Vincristine Sulphate in the Treatment of Lymphoma and Leukaemia. *Lancet* 2: 1080-1083, 1963.
- 63 Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Kawazoe K, and Minakuchi K: Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J Clin Med Res* 6: 252-260, 2014.
- 64 Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, Lee JJ, Yang DH, Kim JS, Lee SR, Lee GW, Kim HJ, Kim HY, Oh SY, Kim HC, Eom HS, Chung J, Park J, Suh C, and Ryoo BY: Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol* 91: 543-551, 2012.
- 65 Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, Suemaru K, Kitaichi K, Suetsugu K, Oishi R, Sendo T, Araki H, Itoh Y, and Japanese Study Group for the Relief of Opioid-induced Gastrointestinal D: A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain* 28: 373-381, 2012.

- 66 Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, and Pak CY: Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 9: 48-55, 1990.
- 67 Yamasaki M, Funakoshi S, Matsuda S, Imazu T, Takeda Y, Murakami T, and Maeda Y: Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 70: 921-924, 2014.
- 68 Ibuka H, Ishihara M, Suzuki A, Kagaya H, Shimizu M, Kinoshita Y, and Itoh Y: Antacid attenuates the laxative action of magnesium in cancer patients receiving opioid analgesic. *J Pharm Pharmacol* 68: 1214-1221, 2016.
- 69 Vu MK, Nouwens MA, Biemond I, Lamers CB, and Masclee AA: The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 587-595, 2000.
- 70 Izzo AA, Gagginella TS, Mascolo N, and Capasso F: Nitric oxide as a mediator of the laxative action of magnesium sulphate. *Br J Pharmacol* 113: 228-232, 1994.
- 71 Ikarashi N, Ushiki T, Mochizuki T, Toda T, Kudo T, Baba K, Ishii M, Ito K, Ochiai W, and Sugiyama K: Effects of magnesium sulphate

- administration on aquaporin 3 in rat gastrointestinal tract. *Biol Pharm Bull* 34: 238-242, 2011.
- 72 Onishi S and Yoshino S: Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly. *Intern Med* 45: 207-210, 2006.
- 73 Weisinger JR and Bellorin-Font E: Magnesium and phosphorus. *Lancet* 352: 391-396, 1998.
- 74 Weng YM, Chen SY, Chen HC, Yu JH, and Wang SH: Hypermagnesemia in a constipated female. *J Emerg Med* 44: e57-60, 2013.
- 75 Bermudez M, Fuster JL, Llinares E, Galera A, and Gonzalez C: Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 389-392, 2005.
- 76 Ocean AJ and Vahdat LT: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 12: 619-625, 2004.