

—総説—

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^{a), b) *}, 寺町ひとみ^{b)}

要約：造血器腫瘍患者への化学療法は、強力で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、相対的治療強度（relative dose intensity：RDI）あるいは quality of life の低下に繋がる。まず筆者らは、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頻度とステロイド漸減療法による症状軽減効果の検討を行った。その結果、ステロイド漸減療法は安全で有効率も高く症状の改善が期待できた。特に高齢者の場合は、ステロイド離脱症状が強ければ積極的に早い段階から行う必要があると考えられた。次に、RDI に関与する重篤な感染症の1つとして、非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹の出現の解析を行った。帯状疱疹発症に関する有意な危険因子として、自己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。帯状疱疹発症の危険性がある患者へは、少量の抗ウイルス薬の予防投与を考慮すべきであり、他の感染同様に注意深く経過観察を行う必要があることを明らかにした。さらに、造血器腫瘍領域において真菌感染の第一選択薬に推奨され汎用されている 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関する検討を行った。Grade3 以上の低カリウム血症は 53.8% 出現し、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重要であることを明らかにした。

索引用語：造血器腫瘍患者、化学療法、ステロイド離脱症候群、帯状疱疹、低カリウム血症

Evaluation of Clinical Pharmaceutical Support Care in Hematological Patients

Eiseki USAMI^{a), b) *}, Hitomi TERAMACHI^{b)}

Abstract: The chemotherapy treatment of hematological patients is associated with an increased risk of adverse events because of the intensity of the treatment. Adverse event management leads to continuous treatments, a relative dose intensity, and quality of life. Therefore, we evaluated the prevalence of steroid withdrawal syndrome (SWS) to assess the relevance of steroid tapering in non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients who received general NHL chemotherapy. We conclude that steroid tapering is a safe and effective treatment method. If the patient has serious symptoms of SWS, steroid tapering should be introduced aggressively and early, especially in elderly patients. We then examined the frequency of herpes zoster as a fatal infection in NHL patients. Significant risk factors for the development of herpes zoster were post-autologous peripheral blood stem cell transplantation, relapse, 10 or more total treatments, and the use of two or more regimens. We recommend that it is necessary to consider the prophylactic use of low-dose anti-viral drugs in patients who have a higher risk of herpes zoster. We also recommend further observation of other opportunistic infections associated with chemotherapy usage. In addition, we examined the appropriate potassium supplementation conditions to treat hypokalemia induced by liposomal-amphotericin B (L-AMB), which is recommended as a first-line anti-fungal drug for hematological patients. Hypokalemia greater than grade 3 was exhibited by 53.8% patients. It is necessary to begin potassium supplementation prior to the reduction of serum potassium levels to <2.83 mEq/l. Potassium supplementation at an early stage of L-AMB treatment is important to prevent severe electrolyte abnormalities.

Key phrases: Hematological Patient, Chemotherapy, Steroid Withdrawal Syndrome, Herpes Zoster, Hypokalemia

a) 大垣市民病院薬剤部（〒503-8502 岐阜県大垣市南頬町 4-86）

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital, (4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan)

b) 岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室（〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4）

Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University (1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan)

1. 緒言

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称される。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複雑な治療が施行される。また、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。

本総説では、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を検証し得られた知見を述べる。

2. 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¹⁾

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、その中止後に一過的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^{2,3)}。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。しかし、成人における非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin's Lymphoma : NHL）患者に対

する一般的な通常量化学療法のスレロイド使用法は、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。そのため、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^{4,7)}。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、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。

対象および方法

2008年4月~2010年3月の間に当院で高用量のスレ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。

Table 1. Characteristics of Patients

	With SWS (With steroid tapering)	With SWS (Without steroid tapering)	Without SWS	** p value
No. of Patients	22	48	46	
Sex				
Male	10	23	31	0.159
Female	12	25	15	
Age, years, median	76	68	66	
Range	33-86	37-84	36-86	0.002
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	
II	9	11	15	0.824
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	
Follicular lymphoma	2	14	13	
T-cell lymphoma	1	2	4	0.218
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.

調査項目は、通常化学療法におけるステロイド使用後に出現した SWS 出現頻度を調査した。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。さらに、SWS 軽減を目的としたステロイド taper 効果の検討を行った。

SWS 出現頻度

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。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 に示す。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)				*p 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.

SWS 軽減を目的としたステロイド taper 効果

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。その効果は、22 例中 19 例 (86.4%) に見られ、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。

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⁸⁾。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⁹⁾、1 週間以上にわたり継続するとの報告もある^{10, 11)}。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^{8, 12)}。

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
						*p 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.

今回調査した NHL 患者に対する化学療法のステロイド投与は、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テロイド投与量は、1 日に prednisolone は 60mg/m²~100mg、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。しかし、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 期間は平均 4.4 日間 (範囲: 2~8 日) であり、一定の見解に至っていない。しかし、NHL に対しての通常量化学療法のステロイド使用は、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であったと考える。なお、ステロイド taper により重篤な副作用には至らなかった。また、ステロイド taper を開始するタイミングは、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ため、早期から導入することも重要

であると考え。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。NHL 患者に対する通常量化学療法後のステロイド taper は、短期間であって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積極的に行う必要があることが示唆された。

3. 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¹³⁾

NHL に対する化学療法は、相対的治療強度 (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、帯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、帯状疱疹の出現頻度、出現時期、出現に関わる危険因子および帯状疱疹出現による化学療法の遅延日数を調査し検討を行った。

対象および方法

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。

帯状疱疹出現頻度および時期

全体で 14.7% (25/170 例) に帯状疱疹が出現していた。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) と多く、中でも骨髄回復時期が最も多かった。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) 後患者で治療終了から 5~11 ヶ月後に出現していた。

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

Table 4. Baseline Characteristics of Patients

	With Herpes Zoster	Without Herpes Zoster	** *p 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.

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.

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。

造血幹細胞移植後の帯状疱疹出現の報告として、Locksley ら¹⁴⁾ 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¹⁵⁾ 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。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¹⁶⁾ や Kim ら¹⁷⁾ 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¹⁸⁾ 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。

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. 1 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。

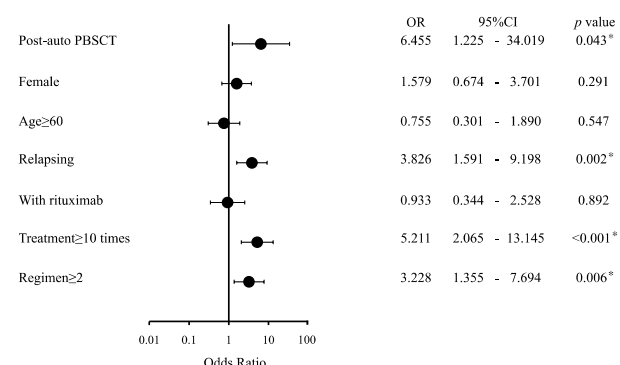


Fig. 1. Forest plot of the risk factors contributing to herpes zoster infection

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

*: significant difference at $p<0.05$.

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) がある。RIT 併用化学療法における帯状疱疹の出現は、Ito ら¹⁹⁾ が 8.3%、Aksoy ら²⁰⁾

が 9.4%、Czuczman ら²¹⁾ が 15.0% と報告している。今回、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^{22,23)}。今後、低悪性度リンパ腫に対してこれらの薬剤の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. 2)。次の化学療法を 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、RDI 低下となる要因のひとつとして考えられる。

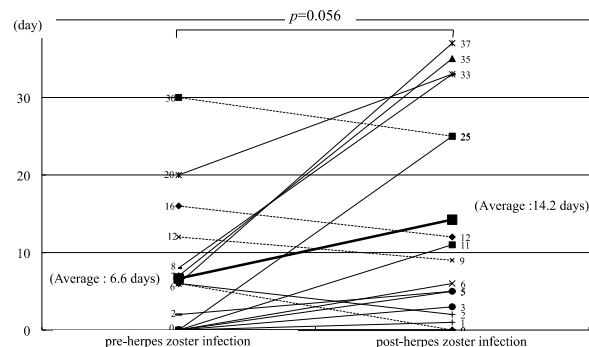


Fig. 2. The extension of interval of the treatments comparing post-herpes zoster infection to pre-infection

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、granulocyto-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²⁴⁾。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²⁵⁾。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、皮膚症状をとめない出現し、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。また、帯状疱疹後神経痛にて鎮痛剤の使用が長期必要となり、痛みのコントロールが必要とされる症例もある。そのため、対象患者へは帯状疱疹出現に対する抗ウイルス薬の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支援となることが示唆された。

4. 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²⁶⁾

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²⁷⁾。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²⁸⁾ 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^{29, 30)}。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。そこで、L-AMB 投与時における低カリウム血症出現度および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。

対象および方法

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 grade 3 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。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。

患者背景

患者背景を Table 7 に示す。補正群と非補正群の各 L-AMB 総投与量は 2485.1 ± 1730.6mg および 1485.6 ± 1345.6mg で、1 日あたりの平均投与量は、それぞれ 125 ± 30mg/日および 110 ± 25 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。

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 ± 506.1mEq 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。

Table 7. Patient demographics and baseline characteristics

	Potassium Supplementation		*p value
	With	Without	
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	
K<3.0 mEq/L	33	17	<0.01
Performance status (ECOG)			
0	12	14	
1	12	8	
2	9	8	0.82
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			
Miconazole	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.

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継続的な推移を補正群と非補正群に分け、Fig. 3, 4 に示す。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。

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 8 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 9 に示す。その結果、「L-AMB 投与中の最低血清カリウム値 ($\leq 2.98\text{mEq/L}$)」(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。

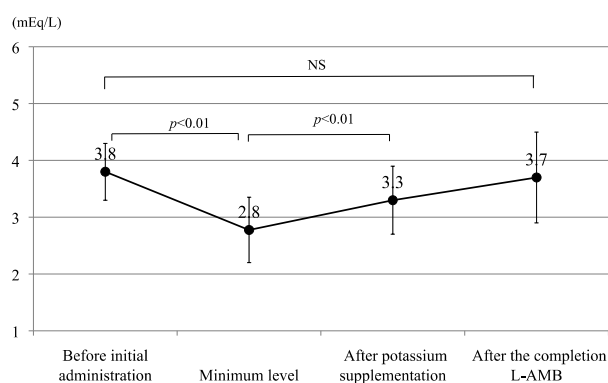


Fig. 3. Change in serum potassium level during L-AMB administration in the supplementation group

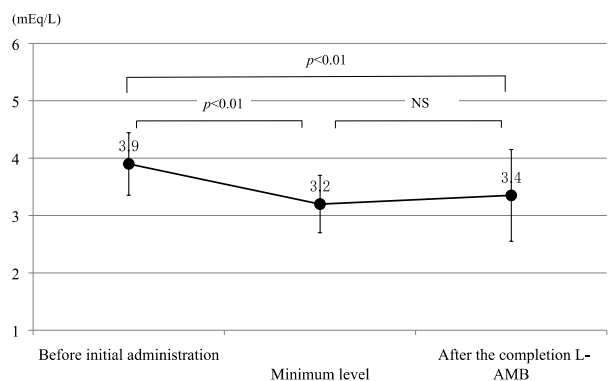


Fig. 4. Change in serum potassium level during L-AMB administration in the non-supplementation group

Table 8. Univariate Analysis of factors affecting potassium supplementation during L-AMB administration (N=93)

Factor	OR	95%CI	p 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 9. 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.

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 10 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 11 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 10. 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 ≥ 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 11. 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 ($\geq 2.83\text{mEq/L}$)	14.21	1.95 - 310.72	0.02
Performance status ≥ 2	3.04	0.62 - 18.23	0.18

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

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²⁷⁾。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^{31,32)}、経験的治療の中心的薬剤である²⁸⁾。

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出現すると考えられている^{33,34)}。その出現割合は Ringdén ら³⁵⁾ が 36%、Sunakawa ら³⁶⁾ 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% と高頻度に出現し、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。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と考えられる。

5. 結論

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、副作用のマネー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。今回、造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する薬剤師の薬学的介入による効果を目的とし臨床薬学的検討を行った。

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の結果、ステロイド離脱症候群 (SWS) の症状は、倦怠感や食欲不振などが高い出現率であった。しかし、ステロイド漸減療法による症状軽減効果は、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。特に高齢者は SWS 症状が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。また、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解析から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 種類以上を見出した。帯状疱疹も、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、これらの対象患者へは帯状疱疹出現に対する抗ウイルス薬の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支援となることを明らかにした。さらに、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の結果、L-AMB 投与時における grade 3 以上の低カリウム血症は高頻度に出現しており、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、カリウム補正開始前の血清カリウム値が 2.83 mEq/L 以上を見出した。そのため、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。

本研究では、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、RDI 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。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考えられる。

6. 引用文献

- 1) Usami E., Kimura M., Yoshimura T., Yasuda T., Teramachi H., Sugiyama T., Tsuchiya T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 282-287 (2012).
- 2) Krasner AS., *JAMA.*, **282**, 671-676 (1999).
- 3) Dixon RB., Christy NP., *Am. J. Med.*, **68**, 224-230 (1980).
- 4) Epelbaum R., Haim N., Ben-Shahar M., Ron Y., Cohen Y., *Isr. J. Med. Sci.*, **24**, 533-538 (1988).
- 5) Epelbaum R., Faraggi D., Ben-Arie Y., Ben-Shahar M., Haim N., Ron Y., Robinson E., Cohen Y., *Cancer*, **66**, 1124-1129 (1990).
- 6) Kwak LW., Halpern J., Olshen RA., Horning SJ., *J. Clin. Oncol.*, **6**, 963-977 (1990).
- 7) Lepage E., Gisselbrecht C., Haioun C., Sebban C., Tilly H., Bosly A., Morel P., Herbrecht R., Reyes F., Coiffier B., *Ann. Oncol.*, **4**, 651-656 (1993).
- 8) Einaudi S., Bertorello N., Masera N., Farinasso L., Barisone E., Rizzari C., Corrias A., Villa A., Riva F., Saracco P., Pastore G., *Pediatr. Blood Cancer*, **50**, 537-541 (2008).
- 9) Henzen C., Suter A., Lerch E., Urbinelli R., Schorno XH., Briner VA., *Lancet*, **12**, 542-545 (2000).
- 10) Spiegel RJ., Vigersky RA., Oliff AI., Echelberger CK., Bruton J., Poplack DG., *Lancet*, **24**, 630-633 (1979).
- 11) Zora JA., Zimmerman D., Carey TL., O'Connell EJ., Yunginger JW., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 9-13 (1986).
- 12) Saracco P., Bertorello N., Farinasso L., Einaudi S., Barisone E., Altare F., Corrias A., Pastore G., *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **27**, 141-144 (2005).
- 13) 宇佐美英績, 木村美智男, 松岡知子, 岡田和智, 中尾俊也, 吉村知哲, 安田忠司, 癌と化学療法, **38**, 243-247 (2011).
- 14) Locksley RM., Flournoy N., Sullivan KM., Meyers JD., *J. Infect. Dis.*, **152**, 1172-1181 (1985).
- 15) Tomonari A., Iseki T., Takahashi S., Ooi J., Takasugi K., Shimohakamada Y., Ohno N., Nagamura F., Uchimarui K., Tani K., Tojo A., Asano S., *Br. J. Haematol.*, **122**, 802-805 (2003).
- 16) 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., *Bone Marrow Transplant.*, **28**, 689-692 (2001).
- 17) Kim DH., Kumar D., Messner HA., Minden M., Gupta V., Kuruvilla J., Chae YS., Sohn SK., Lipton JH., *Clin. Transplant.*, **22**, 770-779 (2008).
- 18) 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., *Am. J. Hematol.*, **83**, 472-476 (2008).
- 19) Ito K., Okamoto M., Maruyama F., Handa K., Yamamoto Y., Watanabe M., Tsuzuki M., Mizuta S., Kumazawa S., Ohta H., Nakano I., Emi N., *Gan To Kagaku Ryoho*, **37**, 99-102 (2010).
- 20) Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S., Dede DS., Dizdar O., Altundag K., Barista I., *Leuk. lymphoma*, **48**, 1307-1312 (2007).
- 21) 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., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 694-704 (2005).
- 22) Wijermans PW., Gerrits WB., Haak HL., *Eur. J. Hematol.*, **50**, 292-296 (1993).
- 23) Morrison VA., Rai KR., Peterson BL., Kolitz JE., Elias L., Appelbaum FR., Hines JD., Shepherd L., Martell RE., Larson RA., Schiffer CA., *J. Clin. Oncol.*, **19**, 3611-3621 (2001).
- 24) Lyman GH., Dale DC., Friedberg J., Crawford J., Fisher RI., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 4302-4311 (2004).
- 25) Okamoto S., *Hematology & Oncology*, **59**, 450-458 (2009).
- 26) Usami E., Kimura M., Kanematsu T., Yoshida S., Mori T., Nakashima K., Matsuoka T., Yoshimura T., Mori H., Sugiyama T., Teramachi H., *Exp. Ther. Med.*, **7**, 941-946 (2014).
- 27) Pizzo PA., Robichaud KJ., Gill FA., Witebsky FG., *Am. J. Med.*, **72**, 101-11 (1982).
- 28) Walsh TJ., Finberg RW., Arndt C., Hiemenz J., Schwartz C., Bodensteiner D., Pappas P., Seibel N., Greenberg RN., Dummer S., Schuster M., Holcenberg JS., *N. Engl. J. Med.*, **340**, 764-771 (1999).
- 29) Freifeld AG., Bow EJ., Sepkowitz KA., Boeckh MJ., Ito JI., Mullen CA., Raad II., Rolston KV., Young JA., Wingard JR., *Clin. Infect. Dis.*, **52**, 56-93 (2011).
- 30) 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., *Bone Marrow Transplant.*, **46**, 709-18 (2011).
- 31) 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., *Lancet*, **369**, 1519-1527 (2007).
- 32) 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., *N. Engl. J. Med.*, **347**, 408-415 (2002).
- 33) Nichols AJ., Koster PF., Brooks DP., Ruffolo RR Jr., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **260**, 269-274 (1992).
- 34) Tasset C., Preat V., Bernard A., Roland M., *Antimicrob Agents Chemother.*, **36**, 1525-1531 (1992).
- 35) Ringdén O., Andström E., Remberger M., Svahn BM., Tollemar J., *Bone Marrow Transplant.*, **14**, 10-14 (1994).

- 36) Sunakawa K., Tsukimoto I., Tsunematsu Y., Honda M., Iwai N., Maniwa T., Haigo H., Suzuki K., Mori T., *J. Infect. Chemother.*, **18**, 456-465 (2012).

7. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（乙 356 号）の内容を中心にまとめたものである。