

## 悪性神経膠腫患者のテモゾロミド療法におけるリンパ球減少

著者	藤本 優貴, 三矢 幸一, 横井 俊浩, 林 央周, 中洲 庸子, 野崎 和彦
雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	27
号	1
ページ	42-48
発行年	2014-04-07
その他の言語のタイトル	Lymphocytopenia in patients with high-grade glioma treated with temozolomide.
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/5831">http://hdl.handle.net/10422/5831</a>

## 悪性神経膠腫患者のテモゾロミド療法におけるリンパ球減少

藤本 優貴<sup>1)</sup>, 三矢 幸一<sup>3)</sup>, 横井 俊浩<sup>2)</sup>, 林 央周<sup>3)</sup>, 中洲 庸子<sup>3)</sup>, 野崎 和彦<sup>2)</sup>

1) 滋賀医科大学 医学部医学科 6年

2) 滋賀医科大学 脳神経外科学講座

3) 県立静岡がんセンター 脳神経外科

## Lymphocytopenia in patients with high-grade glioma treated with temozolomide

Yuki FUJIMOTO<sup>1)</sup>, Koichi MITSUYA<sup>3)</sup>, Toshihiro YOKOI<sup>2)</sup>, Nakamasa HAYASHI<sup>3)</sup>,  
Yoko NAKASU<sup>3)</sup> and Kazuhiko NOZAKI<sup>2)</sup>

1) Medical school, Shiga University of Medical Science

2) Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

3) Division of Neurosurgery, Shizuoka Cancer Center

**Abstract** [Background] Temozolomide(TMZ) is a standard chemotherapeutic agent for patients with high-grade gliomas. Although lymphocytopenia is known as one of the adverse events in TMZ treatment, only few studies reported its timing and clinical course during initial concomitant and maintenance regimens. [Materials and Methods] Between January 2010 and August 2013, we experienced 82 patients with grade III to IV (in WHO classification) glioma treated at Shizuoka Cancer Center, and all of the consecutive patients' clinical data were analyzed retrospectively focusing on lymphocytopenia. Fifty-seven patients out of 82 completed concomitant treatment with the combination of TMZ (75mg/m<sup>2</sup>) and radiotherapy, 54 to 60Gy for six weeks. Twenty-two patients completed adjuvant TMZ over six cycles, taking TMZ at 150 to 200mg/m<sup>2</sup> daily for five days per 28 days at a cycle. Grade II to IV (in CTCAE ver.4) lymphocytopenia and neutrocytopenia were defined as adverse reactions. [Results] Lymphocytopenia was observed in 45 patients (78.9%) during concomitant and nine (40.9%) during maintenance treatments. Neutrocytopenia appeared in 11 patients (19.3%) during concomitant, and one (1.8%) during maintenance treatments. [Conclusions] In this research, we observed lymphocytopenia more frequently than neutrocytopenia, especially during initial daily treatment of TMZ concomitant with radiotherapy. Although TMZ is one of the widely used and effective chemotherapeutic drugs for high-grade gliomas, continuous TMZ therapy results in robust depletion of lymphocytes that may lead to opportunistic infections. TMZ should be taken carefully, with regular monitoring of blood cell count and hemogram, under adequate amount and doze schedules.

**Keyword** Glioma, Temozolomide, Lymphocytopenia, Adverse events

### はじめに

悪性神経膠腫はきわめて予後の悪い脳腫瘍の一つであり、さまざまな治療の研究がなされている。テモゾロミド(temozolomide: TMZ)は、経口アルキル化剤で

ある。膠芽腫に対する28か月の追跡調査で、放射線と併用すると従来の放射線単独治療群と比較して中間生存期間を2.5カ月延長し、2年生存率を15.1%向上すると報告され[1]、欧米での承認につながった。本邦でも2006年9月に保険収載され、悪性神経膠腫患者に対

Received: March 4, 2014. Accepted: April 7, 2014.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部医学科5年生 藤本 優貴

〒520-2121 大津市瀬田月輪町

ds110973@belle.shiga-med.ac.jp

する標準治療となっている。一方、有害事象として便秘、鼻咽頭炎、悪心、リンパ球減少の頻度が高いことは本邦での多施設共同第Ⅱ相試験の段階から取り上げられている[2]。TMZ 併用放射線療法による初期治療において、リンパ球減少に伴う *pneumocystis carinii* 肺炎や B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化などの重篤な合併症の発生も国内外で報告されているが[3-5]、その機序、頻度、発生時期などの特徴についての報告は少ない。

TMZ の生存期間延長効果に伴い投薬期間も長くなると予想され、維持療法までの安全性の検討は、今後の悪性神経膠腫の治療を行っていく上で有用であると考える。今回、我々は TMZ 治療中のリンパ球減少について、単施設の連続患者において、その頻度・発生時期を後ろ向きに検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

2010 年 1 月から 2013 年 8 月の 3 年 7 か月間に、県立静岡がんセンター脳神経外科で治療を受けた悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢとⅣの神経膠腫) の患者 82 人のうち、初回治療で初期 TMZ 併用放射線治療を完遂した患者 57 人、および TMZ 維持療法を受けた患者 36 人のうち、6 サイクル以上を終了した 22 人。

### 2. 方法

初期治療中は TMZ 75mg/m<sup>2</sup>/日を放射線治療に並行して継続し、連日投与を 6 週間実施した。維持療法期間中は TMZ150mg~200mg/m<sup>2</sup>、5 日投薬 23 日休薬を 1 サイクルとし、6 サイクル以上行った。観察期間は初期治療開始時から維持療法 6 サイクル終了後とし、連日投与中は毎週 1 回以上、維持療法中は毎月 1 回以上の血液像検査が行われた。初期放射線併用療法中は、*pneumocystis carinii* 肺炎予防のため、全例に予防的にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤(ST 合剤：バクタ® 1 錠/日)を内服投与した。

解析には CTCAE ver.4 の toxicity grade(表 1)を用い、Grade II 以上のリンパ球減少があったもの(リンパ球数 800/μl 未満)、および Grade II 以上の好中球減少があったもの(好中球数 1500/μl 未満)を有害事象ありとした。観察期間中一度でも下回った場合を有害事象に含め、初回発生した時点で有害事象発生患者 1 件として登録した。治療中に GradeⅣ(リンパ球数 200/μl 未満)のリンパ球減少が発生した患者はその時点で TMZ 治療を中止した。57 例には維持療法を 6 サイクルまで行えなかった患者も含めた。

また重症リンパ球減少の予測因子について Ishikawa らの報告を参考に、治療前のリンパ球数が 1200/μl 未

満の患者と以上の患者 (Pre-lymph<1200/μl、Pre-lymph ≥ 1200/μl) に分け、観察期間中に出現したリンパ球減少の Grade にあてはめて検討した[6]。

### 3. 解析項目

- (1) 治療開始前のリンパ球数および好中球数
- (2) 治療中のリンパ球数および好中球数の経過
- (3) リンパ球減少の発生時期
- (4) リンパ球減少した患者のうち、各 Grade における治療前リンパ球数(Pre-lymph)<1200/μl の割合

表 1 CTCAE ver.4 による Toxicity Grade

Grade	リンパ球減少	好中球減少	
I	正常 - 800/mm <sup>3</sup>	正常 - 1500/mm <sup>3</sup>	検査所見のみ
II	800-500/mm <sup>3</sup>	1500-1000/mm <sup>3</sup>	中等症
III	500-200/mm <sup>3</sup>	1000-500/mm <sup>3</sup>	重症
IV	<200/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>	生命を脅かす

## 結果

### 1. 患者背景

調査対象となった患者の臨床的背景を表 2 に示した。男性 30 名、女性 27 名を対象とした。年齢は 5~82 歳、うち 70 歳以上の患者は 10 例であった。病理分類は膠芽腫 38 例、退形成星細胞腫 10 例、退形成乏突起神経膠腫 3 例、退形成乏突起星細胞腫 3 例、退形成上衣腫 1 例であった。さらに 1 名は生検で星細胞腫グレード II と診断されたが、臨床像と画像から退形成星細胞腫と診断した。他の 1 名は脳幹腫瘍で、生検を含めて手術適応がなく、画像から悪性神経膠腫と判断した。抗てんかん薬として、バルプロ酸、レベチラセタムなどが単剤あるいは併用して用いられた。副腎皮質ステロイドを用いた患者は 55 例だった。

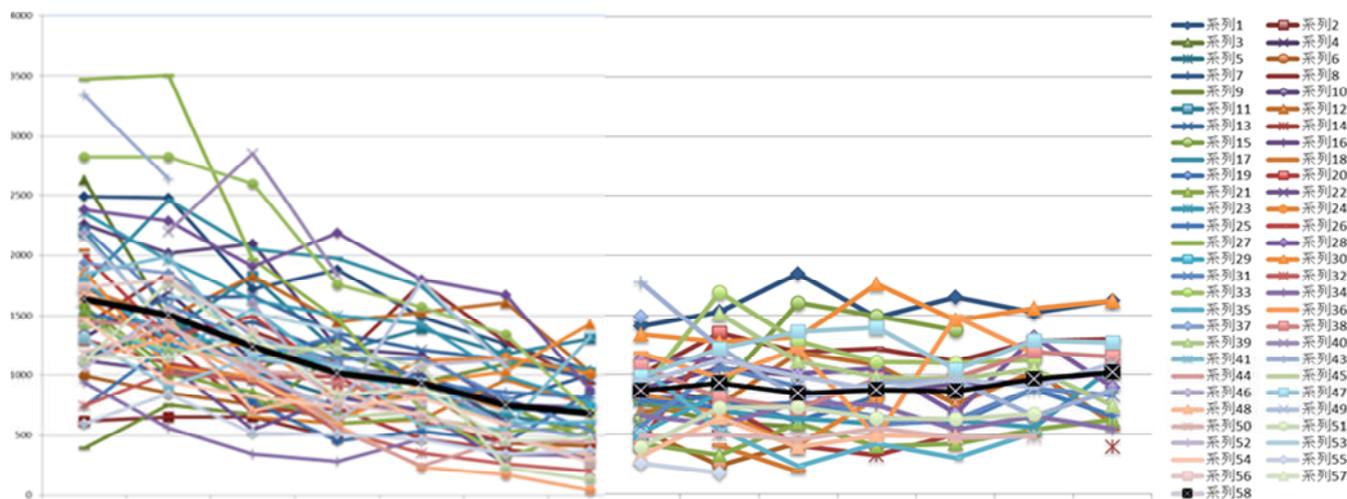


図1 観察期間中のリンパ球数の推移

治療を行ったすべての患者のリンパ球数の推移を表した。黒線は平均値。左は初期併用療法中で、横軸は治療開始からの週数を示す。リンパ球数は治療開始から治療終了まで直線的に減少した。右は維持療法中のリンパ球数推移。横軸は治療サイクルを示す。維持療法中は開始から6サイクルまでほぼ不変だった。

表2 患者背景

	初期	維持
性別	57	22
男	30	12
女	27	10
年齢	5-82	19-77
中間値	55.6	52.1
病理診断		
膠芽腫	38	14
退形成星細胞腫	10	3
退形成乏突起神経膠腫	3	3
退形成乏突起星細胞腫	3	1
退形成上衣腫	1	0
他	2	0
副腎皮質ホルモン剤		
有り	55	22
無し	2	0
抗てんかん剤		
VPA, LEV	47	18
VPAのみ	2	1
LEVのみ	6	3
無し	2	0

VPA: バルプロ酸、LEV: レベチラセタム

## 2. リンパ球減少の頻度と他の有害事象

観察期間中に起こったリンパ球減少の最高 Grade を求めると、Grade II 以上のリンパ球減少は、初期 TMZ

併用放射線療法中 45 人 (78.9%)、維持療法中は 9 人 (40.9%) で認められた。

治療を完遂したすべての患者の初期併用療法中のリンパ球数の週ごとの経過、および維持療法中のリンパ球数のサイクルごとの経過を図1に示す。初期併用療法中のリンパ球数の平均値は治療経過に伴って、平均値治療前 1538/ $\mu$ L から初期治療終了時には 679/ $\mu$ L までほぼ直線的に減少が見られた。一方、維持療法中のリンパ球数の平均値は、837~1015/ $\mu$ L と治療開始前から6サイクル終了までほぼ不変だった。

同様に、治療を完遂したすべての患者の好中球数の経過を図2に示した。Grade II 以上の好中球減少は初期併用療法中の 11 名(19.3%)、維持療法中 1 名(1.8%)に出現した。好中球数の平均値は、初期療法開始後1週目に 5291/ $\mu$ L から 3864/ $\mu$ L に急激な減少が見られたが、それ以降は維持療法中もほぼ不変となり、3218~4014/ $\mu$ L であった。

観察期間中、pneumocystis carinii 肺炎など重篤な感染症は発生しなかった。しかし、発熱性好中球減少症は 1 名、肝機能障害は 2 名に出現した。このうち発熱性好中球減少症をきたした患者は、30 歳代男性で大脳膠腫症に対して実施した、初期 TMZ 放射線(60Gy)併用療法中の 2 週目に好中球減少をきたしたが、初期療法を完遂し退院した。その 1 週間後に突然の高熱をきたし、再入院にて肛門周囲膿瘍に対して加療が必要であった。この患者はその後の維持 TMZ 療法を受けなかった。

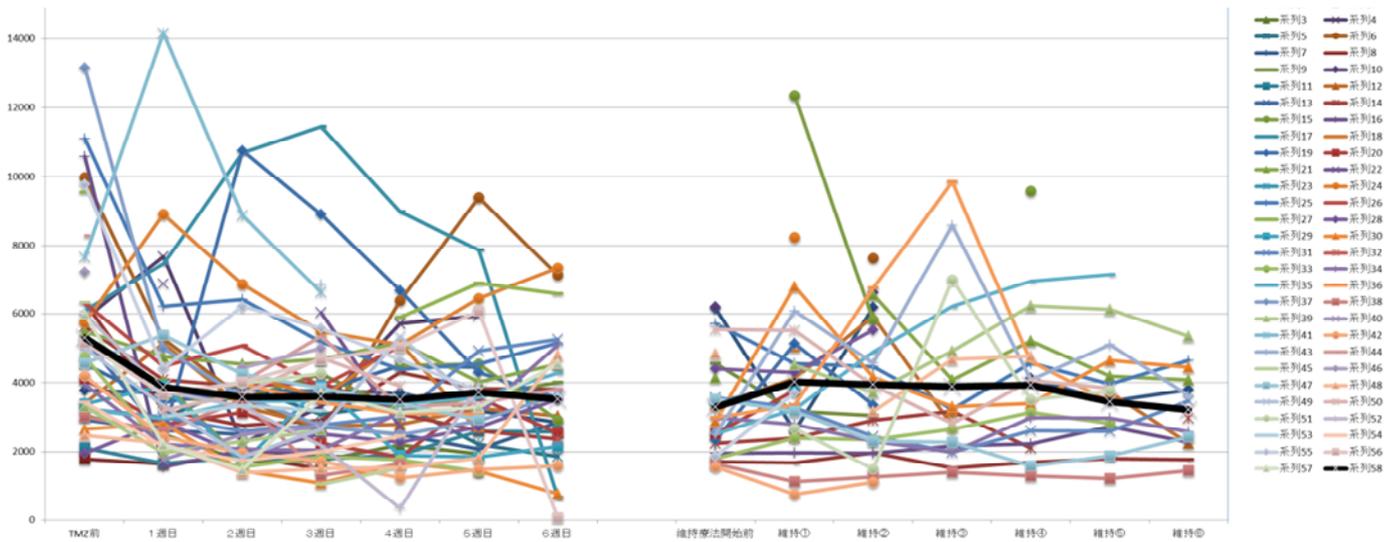


図2 観察期間中の好中球数の推移

治療を行ったすべての患者の好中球数の推移を表した。黒線は平均値を表している。図1と同じく、左は初期併用療法中で横軸は治療開始からの週数、右は維持療法中で横軸は経過サイクルを示す。好中球はTMZ治療開始直後に減少したが、その後は維持療法終了まで不変だった。

### 3. リンパ球減少の発生時期

リンパ球減少の初回発生時期を図3として示した。初期併用療法中に初めてリンパ球減少をきたした45例のうち、その発生時期は、治療開始前が5例、その後1週ごとに1例、7例、11例、5例、12例、3例、であり、治療経過に伴って患者数も増加した。維持療法中のリンパ球減少初回発生は、維持療法開始前が1例、1サイクル目の期間中にきたしたものが1例、2サイクル目、3サイクル目、5サイクル目、6サイクル目がそれぞれ1例、と散発した。

リンパ球減少が26.7%、GradeIIIが46.7%、GradeIVが26.7%だった。Pre-lymph  $\geq 1200/\mu l$  の42例のうち、GradeIIのリンパ球減少は50.0%、GradeIIIが31.0%、GradeIVが2.3%であった。一方、図4に示すようにリンパ球減少の各GradeにおけるPre-lymph  $< 1200$  の患者の割合はGradeIIは16%(4/25例)、GradeIIIは35.0%(7/20例)、GradeIVは80%(4/5例)を占めた。

観察期間中のリンパ球数が $800/\mu l$ を下回らず、今回有害事象なしとした症例はすべてPre-lymph  $\geq 1200$ であった。

### 4. 投与前リンパ球数とリンパ球減少Grade

Pre-lymph  $< 1200/\mu l$  の症例は15例であり、全例がGradeII以上のリンパ球減少を発現した。GradeIIのリ

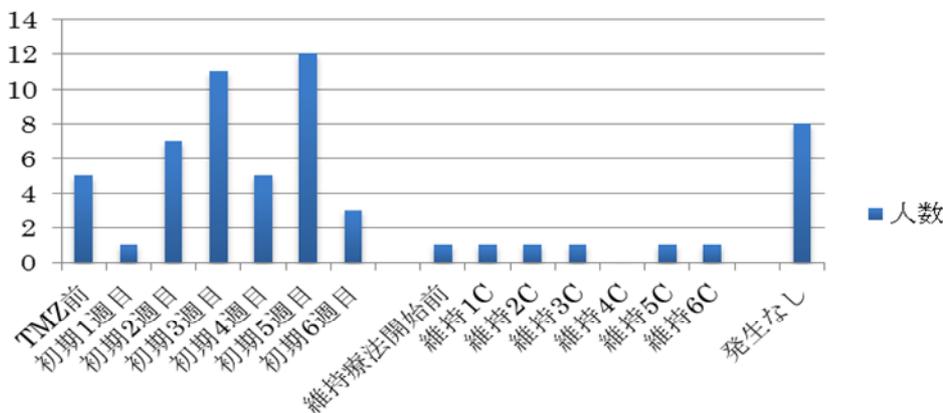


図3 リンパ球減少の初回発生時期(左：初期治療、右：維持療法)

縦軸は初回発生の件数を表す。GradeII以上のリンパ球減少は、TMZ開始前にも発生しているが、初期治療中は治療期間が長くなるにつれて発生件数も多くなり、5週目にピークとなった。維持療法中のリンパ球減少初回発生は集中して起こらず、散発した。

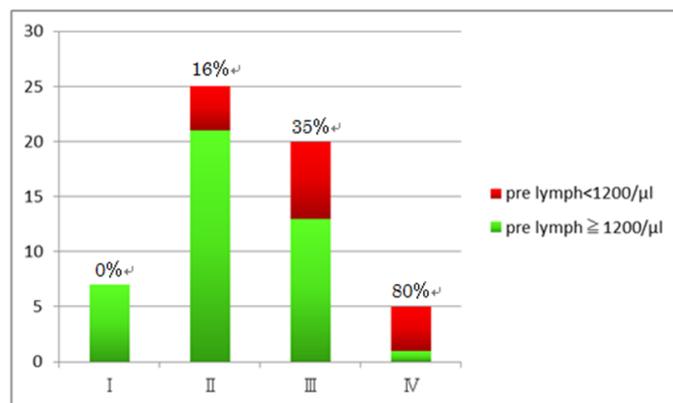


図4 リンパ球減少の各 Grade における Pre-lymph <1200/μl の頻度

横軸の Grade は観察期間中に見られた最高値。縦軸は人数。グラフ上の数値は各 Grade における Pre-lymph <1200 μL の割合。Grade III の 21.4%、Grade IV の 50% が Pre-lymph <1200/μl であった。しかし、Pre-lymph ≥ 1200/μl の患者でも grade III-IV の重症リンパ球減少は出現している。

## 考察

本研究では、TMZ 併用放射線療法において、78.9% にリンパ球減少が認められた。これは好中球減少の発生頻度 19.3% と比較して高頻度である。TMZ はアルキル化剤として腫瘍 DNA のグアニン残基をメチル化し、ミスマッチ修復を繰り返させる。これにより腫瘍 DNA 合成を阻害して apoptosis を誘導する[7]。他の抗がん剤の有害事象としてしばしば骨髄抑制が挙げられるが、その場合は好中球、リンパ球を含めた汎血球減少が起こることが多い。TMZ は特に CD4 陽性 T 細胞の複製機序に優先的に作用し、apoptosis を誘発することでその数を減少させると考えられている[7]。今回、好中球減少と比較してリンパ球減少が頻度も高く、程度も高 Grade に至ることが多かったことは、この機序によるものと考えられる。

TMZ 治療におけるリンパ球減少の臨床報告は、神経膠腫の患者にとどまらず、melanoma の患者において、CTCAE Grade III 以上のリンパ球減少が 33%(29/88) に認められたと報告されている[7]。国内では、神経膠腫に対する TMZ 併用放射線療法における有害事象として、柏瀬らの研究[8]では 41.7%(15/36)、小林らの研究[9]では 61%(25/41)で Grade III 以上のリンパ球減少が報告されている。また Grade II 以上のリンパ球減少については、国内第 II 相試験では TMZ 併用放射線療法中に 50%(16/32 例)で認められている[2]。また、Ishikawa らの研究では 68%(19/28 例)で Grade II 以上のリンパ球減少が報告されている[6]。今回の研究の 78.9% は、これらと比較しても高い頻度である。小林らは、リンパ球減少を増強させる因子として ST 合剤の併用を挙げており[9]、同研究では 78% の患者で ST 合剤を投与していた。今回の調査では、ニューモシスチス肺炎予防

のため、初期治療中は全例に ST 合剤を併用しており、リンパ球減少の頻度が高かったこととの関連が推察される。

また Ishikawa らの研究において、CTCAE Grade IV の重症のリンパ球減少をきたす予測因子として、Pre-lymph <1200/μl という基準が提示されている[6]。

今回の 57 例のうち Pre-lymph <1200/μl の患者は 15 例であり、全例が治療中に Grade II 以上のリンパ球減少を発現した。Grade II のリンパ球減少が 26.7%、Grade III が 46.7%、本研究では Grade IV が 26.7% となり、Grade IV に至った頻度は前述の Ishikawa らの研究より高かった。一方で、観察期間中のリンパ球数が 800/μl を下回らず、今回有害事象なしとした患者はすべて Pre-lymph ≥ 1200 であった。一方、図 4 に示すように Grade II のリンパ球減少をきたした患者のうち、Pre-lymph <1200 は 16%(4/25 例)、Grade III のうち Pre-lymph <1200 は 35.0%(7/20 例)、Grade IV のうち、Pre-lymph <1200/μl は 80%(4/5 例)であった。以上より、Pre-lymph <1200 未満の患者は実際にリンパ球減少を発現しやすいとと言える。

しかし一方で、Pre-lymph ≥ 1200/μl の患者でも Grade III-IV のリンパ球減少は生じており、特に Grade IV のリンパ球減少を来した 5 例のうち 1 例(20%)は Pre-lymph ≥ 1200/μl であったことは特筆すべき事柄である。この患者は、初期治療前のリンパ球数 2047/μl で、初期治療中は最低 599/μl まで減少したが、維持療法を継続し、2 サイクル目の経過中に 184/μl となり、治療を中止した。Pre-lymph <1200/μl の 4 例は初期治療 5 週目、6 週目に Grade IV に至ったものがそれぞれ 1 例、2 例で、維持療法クール目が 1 例であった。

これらのことから、重症のリンパ球減少の出現を予測するには、治療前のリンパ球の数のみでなく、併せて年齢、副腎皮質ステロイド、抗てんかん薬、放射線治療の線量や照射範囲などの関連因子との検討も行っていく必要があると考えられる。特に脳腫瘍の術後には浮腫改善のため副腎皮質ステロイドを用いることが多く、TMZ によるリンパ球減少が副腎皮質ステロイドによる免疫抑制効果と相乗して、重篤な感染症を惹き起し易い状態を生じうる。また脳腫瘍の治療においてしばしば併用される抗てんかん薬でも副作用として骨髄抑制が生じうる[10]。

Pneumocystis carinii 肺炎は後天性免疫不全(AIDS)患者での日和見感染としてよく知られており、予後がきわめて不良な感染症である。感染機序として CD4 陽性 T 細胞の減少との関連が示唆されており[11]、TMZ 療法においては CD4 陽性 T 細胞の選択的な攻撃が、感染の誘因となると考えられる。非 HIV 感染者に対する予防として ST 合剤内服が推奨されている[11]。本シリーズでは初期 TMZ 放射線併用療法中、全例に ST 合剤予防投与を行っており、リンパ球減少の頻度は高かったが、pneumocystis carinii 肺炎の発症は一例も見られなかった。TMZ の汎用性が高まるに伴い、ST 合剤の併

用を喚起していく必要があり、特にリンパ球減少の著しい例では注意を怠らずに全身症状の観察を行うべきである。

HBVの再活性化は悪性リンパ腫におけるCHOP療法で高頻度に生じるが、TMZ療法でも2007年に初めて報告された[3]。再活性化により発症したB型肝炎は劇症化しやすいと言われ[12]、高率に致命的となる。厚生労働省から「悪性腫瘍における免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン」(2009年)が発行されているが、治療開始時に厳密なスクリーニングを行うと共に、治療中の定期的な肝機能評価とウイルスDNA定量が必要であると考えられる。本シリーズでは2例に肝機能障害が生じ、本邦第Ⅱ相試験<sup>2)</sup>では重症の肝機能障害を3%で認めている。劇症肝炎との相乗反応を考えると、潜在的HBV感染者にTMZを投与する場合、慎重に行うべきであると言える。

また今回の解析では、他の有害事象として、新たに発生した発熱性好中球減少症1例、肝機能障害2例が認められた。TMZ療法においては、血液像、肝機能を含めた血液検査の定期的評価は欠くことができないと考える。

## まとめ

TMZ治療中の有害事象であるリンパ球減少について解析し、文献的考察を加えた。TMZを用いた治療では高頻度にリンパ球減少を認め、それに伴う重篤な合併症の危険性がある。本研究でもリンパ球減少は高頻度で発生し、特に初期放射線併用療法中の連日投与で高かった。TMZを治療に用いる際は、血球数・血液像を定期的に観察しながら慎重に投与すべきである。

## 文献

- [1] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352: 987-96, 2005.
- [2] 西川亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 杉山一彦, 佐藤慎哉, 藤巻高光, 高橋英明, 若林俊彦, 高橋潤, 河内正人, 中村英夫, 澤村豊, 池田潤, 堀智勝, 青木友和, 松谷雅生. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対するtemozolomideおよび放射線併用療法後における安全性の検討: 多施設共同第Ⅱ相試験. *癌と化学療法* 33. 9: 1279-85, 2006.
- [3] Grewal J, Dellinger CA, Yung WKA. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. *The New England Journal of Medicine*, 365: 1591-92, 2007.
- [4] 赤崎安晴, 土橋久士, 田母神令, 宮崎芳彰, 坂田明彦, 金網友木子, 望月英明, 高野晋吾, 阿部俊昭. 低用量temozolomideおよび放射線併用療法後にpneumocystis carinii肺炎を合併した神経膠芽腫の1剖検例. *脳神経外科速報*, 17:1090-95, 2007.
- [5] Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T,

Shibui S. Reactivation of Hepatitis B Virus After Glioblastoma Treatment With Temozolomide: case report. *Neuro Med Chir (Tokyo)*, 51:728-31, 2012.

- [6] Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, Nakai K, Akutsu H, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A. Low Peripheral Lymphocyte Count Before Focal Radiotherapy Plus Concomitant Temozolomide Predicts Severe Lymphopenia During Malignant Glioma Treatment. *Neuro Med Chir (Tokyo)*, 50:638-44, 2010.
- [7] Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, Williams L, Foster T, Sepkowitz KA, Chapman PB. Selective CD4+ Lymphopenia in Melanoma Patients Treated With Temozolomide: A Toxicity With Therapeutic Implications. *J Clin Oncol*, 22: 610-616, 2004.
- [8] 柏瀬しのぶ, 木村利美, 川井朋子, 川井朋子, 伊東俊雅, 高橋麻利子, 小林恵美子, 村垣義浩, 丸山隆志, 田中雅彦, 岡田芳和, 佐川賢一. 初発悪性神経膠腫に対する放射線併用テモゾロミド療法の有害事象解析. *薬理と治療*, 37: 931-38, 2009.
- [9] 小林聖子, 志田敏宏, 豊口禎子, 櫻田香, 白石正. 放射線併用テモゾロミド療法によるリンパ球減少のリスク因子の検討. *医療薬学*, 38: 471-78, 2012.
- [10] 稲本淳子, 西島久雄, 藤元ますみ, 梶田修明, 上島国利. 血液・骨に対する抗てんかん薬の副作用の特性. *臨床精神医学*, 21: 1085-93, 1992.
- [11] Mansharamani N, Balachandran D, Vernovsky I. Peripheral blood CD4+ T-Lymphocyte Counts During Pneumocystis carinii Pneumonia in Immunocompromised Patients Without HIV Infection. *Chest*, 118: 712-20, 2000.
- [12] Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clinical Infectious Diseases*, 47: e52-56, 2008.

## 和文抄録

【背景】テモゾロミド(TMZ)は悪性神経膠腫患者の標準治療となっている。有害事象としてリンパ球減少が注目されるが、その頻度、発生時期などの特徴については報告が少ない。【対象と方法】2010年1月から2013年8月に、県立静岡がんセンターで治療を受けた悪性神経膠腫(WHO Grade IIIとIVの神経膠腫)患者82人のうち、初回治療で初期TMZ併用放射線治療を完了した患者57人、およびTMZ維持療法を6回以上終了した患者22人を対象とした。TMZ初期治療は75 mg/m<sup>2</sup>を放射線治療に並行して継続した。維持療法はTMZ 150 mg~200 mg/m<sup>2</sup>の5日投薬23日休薬を1サイクルとした。連日投与中は毎週1回以上、維持療法中は毎月1回以上の血液像検査が行われ、CTCAE ver.4のリンパ球減少Gr II、好中球減少Gr II以上を有害事象ありとした。【結果】リンパ球減少の頻度は、初期併用療法中45人(78.9%)、維持療法中9人(40.9%)であった。好中球減少は、初期併用療法中の11人(19.3%)に、維持療法中の1人(1.8%)に出現した。【結論】TMZは比較的安全で、悪性神経膠腫に対して有用な薬剤であるが、リンパ球減少の頻度が高く、それに伴う重篤な合併症の危険性がある。本シリーズでも、好中球と比較してリンパ球減少の頻度が高く、特に放

藤 本 優 貴 ほか

射線治療併用の連日投与では、その頻度が高かった。  
TMZ は、血球数・血液像を定期的に観察し、投薬量・ペースに十分配慮し、慎重に投与すべきである。

キーワード：神経膠腫、テモゾロミド、リンパ球減少