悪性リンパ腫治療による好中球減少に対しての G-CSF 投与法の検討

富岡謙二^{*1}, 南橋 薫¹, 豊田 隆¹, 原田雅教², 宣原 守²,
佐藤 恵², 村上晴彦², 小出茂樹²
浜松労災病院薬剤部¹
浜松労災病院内科²

Investigation on Administration Method of G-CSF for Neutropenia Caused by Chemotherapy for Malignant Lymphoma

Kenji Tomioka^{*1}, Kaoru Minamibashi¹, Takashi Toyoda¹, Masanori Harada², Mamoru Nobuhara²,
Kei Satoh², Haruhiko Murakami² and Shigeki Koide²
Department of Pharmacy, Hamamatsu Rousai Hospital¹
Department of Internal Medicine, Hamamatsu Rousai Hospital²

[Received June 27, 2005]
[Accepted March 18, 2006]

In Japan, the health insurance regulations state that it is necessary to start the administration of G-CSF for neutropenia caused by cancer chemotherapy after the neutropenia has appeared. Under these regulations however, in the case of malignant lymphoma, we can start to administer G-CSF at any time, except in the 24 hours before and after the chemotherapy.

In the present study on malignant lymphoma, we found that it was more effective to administer G-CSF for the purpose of increasing the nadir of neutrophil counts early on rather than waiting for the appearance of neutropenia before starting its administration. We also noted that interrupting the administration of G-CSF for a day reduced the nadir of neutrophil counts. Further, in patients whose neutrophil counts were less than 100/ μ L developed sepsis more readily than those in whom neutrophil counts were more than 100/ μ L.

As our conclusions, in malignant lymphoma patients, the continuous administration of G-CSF from the early stage can reduce the severity of neutropenia and such patients with severe neutropenia have an increased risk of sepsis.

Key words — malignant lymphoma, G-CSF, neutropenia, sepsis, early stage administration

緒 言

多くの癌腫に対しての G-CSF 投与は、保険適応上の問題から好中球の減少に応じて開始する必要がある。しかし、悪性リンパ腫治療による骨髄抑制に対する G-CSF 投与は、化学療法実施前後24時間を避ければ特に投与開始上の制限はない。したがって、悪性リンパ腫治療による骨髄抑制に対しては、好中球の減少を待たずに G-CSF 投与を開始することが可能である。今回われわれは、悪性リンパ腫に対する化学療法が誘発する骨髄抑制治療において、G-CSF の投与開始時期を早めることにより、

好中球最低値(nadir)が増加することを確認した。また、ほぼ同期間の G-CSF 投与にもかかわらず、G-CSF の休薬日が存在することにより好中球最低値が著しく低下する可能性が示唆された。併せて好中球最低値と敗血症発症の関連については、好中球最低値が一定の数値以下になると敗血症発症の危険性が増加する可能性があることがわかった。

本稿では G-CSF 投与開始時期の違いによる好中球最低値の変化、G-CSF 休薬日の有無による好中球最低値の変化、好中球最低値と敗血症の発症リスクとの関連を報告する。

^{1,2} 静岡県浜松市将監町25; 25, Shogen-cho, Hamamatsu-shi, Sizuoka, 430-8525 Japan

対 象

平成14年3月から平成17年3月の間に当院内科入院中の患者で、悪性リンパ腫と診断された57歳から76歳までの計6名の患者を対象とした。性別は、男性4例、女性2例であった。投与薬剤と略名、投与経路、投与プロトコルを以下に記載する(表1, 2)。

対象患者において、化学療法開始後に週3回程度の採血を行い、白血球数、白血球分画中の好中球数を観察し、骨髄抑制の判断基準とした。これは、通常の治療で行われる採血であり、医師が化学療法による治療の説明を行った上で患者の同意を得ている。また、本研究に関しては当院倫理委員会の承認が得られている。

日数の表記は各化学療法開始日を「day 1」とし、採血日の表現は経過日数X日という意味で「dayX」として記載した。なお、Rituximabについては、投与日を基準日から数えて前何日とし、「day(-X)」と記載した。また、dayYからdayZまで継続して投与する場合は「dayY-Z」のように記載した。

上記観察方法にて得られた血液データをもとに、G-CSF投与開始時期の違い、G-CSF休薬日の有無と、好中球最低値の白血球数との関連を検討した。なお、G-CSF製剤は、全例に中外製薬(株)のノイトロジン®が使用された。

結 果

1. G-CSF 開始時期と好中球最低値

G-CSF 開始時期と好中球最低値の関連性については、悪性リンパ腫治療の第1選択である「CHOP(-R)」[THP-COP(-R)]療法を実施した患者で、G-CSF投与開始から終了までG-CSF休薬期間のなかった治療コース

を対象とし、検討を行った。なお、表2に示した患者4については、1 cool のみの治療で退院となり、また、ピラルビシンの投与量が30mgと低用量で¹⁾骨髄抑制も軽度であったため検討対象から除外した。

主な抗悪性腫瘍剤の白血球最低値はCPAで10~14日、VCRで5~10日、DXRで10~14日とされている²⁾。今回、これらの多剤併用による治療であるCHOP療法、およびDXRの類似薬との多剤併用であるTHP-COP療法においても、白血球、好中球減少は、化学療法開始後7日程度経過してから出現し、白血球、好中球最低値は10日から14日経過後に出現する傾向がみられた。

表3にG-CSF投与開始時期と白血球、好中球最低値の関連性を示す。

好中球の二峰性推移とは、化学療法後、血液データ上好中球減少がみられない時期にG-CSF投与を開始することにより、好中球数が一過性に上昇し、その後好中球減少を呈する時期を経過し、化学療法による骨髄抑制が回復する時期に再度好中球が増加する現象である。化学療法後、好中球減少が始まってからのG-CSF投与ではこの二峰性推移はみられなくなる。これは、好中球が下がり傾向から最低値に達する時期は、G-CSFを投与しても増加反応がみられない低反応時であることによる。今回の調査では、その境界域はday 6~7と考えられた。

G-CSFは化学療法day 3~day13に開始されており、好中球最低値は90~1370/ μ Lであった。この結果を、好中球の二峰性推移の有無により2群に分け、その群間での差異を検討した(図1)。

好中球最低値の平均値は、好中球の二峰性推移がみられない群が270 $\pm$ 250/ μ Lであり、好中球の二峰性推移がみられる群の910 $\pm$ 320/ μ Lを有意に下回っていた。(student's t-test: $P \leq 0.01$)

この結果から、「CHOP(-R)」[THP-COP(-R)]療法において、G-CSF投与開始時期を好中球が二峰性に推移するday 6~7以前にすると、それ以降にG-CSF投与を開始した場合より好中球最低値を上昇させると考えられた。

2. 休薬期間と好中球最低値

G-CSF投与開始後、骨髄抑制が回復する以前にG-CSFを休薬した場合、G-CSFを骨髄抑制回復まで継続投与した場合に比して好中球最低値が著しく低下したと考えられる症例が存在した。その例を以下に示す(表4)、(図2)。

患者6のCHASE-R療法については、G-CSFの投与開始日はすべてday 6であった。1~4 coolのうち、1 coolはday 9がG-CSF休薬となっていた。4 coolは医師の指示の関係でday10のG-CSF投与が通常の投与時間から約

表1. 投与薬剤と投与経路

薬品名	略名	投与経路
Carboplatin	CBDCA	点滴静注
Cyclophosphamide	CPA	点滴静注
Cytarabine	Ara-C	点滴静注
Dexamethasone	DXM	点滴静注
Doxorubicin	DXR	点滴静注
Etoposide	VP-16	点滴静注
Ifosfamide	IFM	点滴静注
Lenograstim	G-CSF	皮下
Pirarubicin	THP	点滴静注
Prednisolone	PSL	経口
Rituximab		点滴静注
Vincristine	VCR	点滴静注

表 2. 対象患者の投与プロトコル

化学療法名	患者名	投与プロトコル		
CHOP	患者1 男性57歳*	DXR	50mg/m ²	day1
		CPA	700mg/m ²	day1
		VCR	2mg/body	day1
		PSL	100mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	100 μ g/body	
CHOP-R	患者1 男性57歳*	DXR	50mg/m ²	day1
		CPA	700mg/m ²	day1
		VCR	2mg/body	day1
		PSL	100mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	100 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-1)
	患者2 女性67歳	DXR	50mg/m ²	day1
		CPA	750mg/m ²	day1
		VCR	1mg/body	day1
		PSL	60mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	100 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-1)
THP-COP	患者3 女性70歳**	THP	40mg/m ²	day1
		CPA	600mg/m ²	day1
		VCR	2mg/body	day1
		PSL	60mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	80 μ g/body	
	患者4 男性76歳	THP	30mg/m ²	day1
		CPA	500mg/m ²	day1
		VCR	1mg/body	day1
		PSL	30mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	100 μ g/body	
THP-COP-R	患者3 女性70歳**	THP	40mg/m ²	day1
		CPA	600mg/m ²	day1
		VCR	2mg/body	day1
		PSL	60mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	80 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-4or-2)
	患者5 男性70歳	THP	50mg/m ²	day1
		CPA	750mg/m ²	day1
		VCR	1mg/body	day1
		PSL	60mg/body	day1,2,3,4,5
		G-CSF	100 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-2)
CHASE-R	患者3 女性72歳**	CPA	1000mg/m ²	day1
		VP-16	80mg/m ²	day1,2,3
		Ara-C	1.6g/m ²	day2,3
		DXM	40mg/body	day1,2,3
		G-CSF	100 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-1)
	患者6 男性64歳***	CPA	600mg/m ²	day1
		VP-16	50mg/m ²	day1,2,3
		Ara-C	1g/m ²	day2,3
		DXM	40mg/body	day1,2,3
		G-CSF	100 μ g/body	
		Rituximab	375mg/m ²	day(-1)
DeVIC	患者6 男性65歳***	CBDCA	240mg/m ²	day1
		IFM	1200mg/m ²	day1,2,3
		VP-16	80mg/m ²	day1,2,3
		DXM	40mg/body	day1,2,3
		G-CSF	100 μ g/body	

*, **, *** は各同一患者

表 3. CHOP(−R)および THP-COP(−R)療法における G-CSF 投与開始日と白血球、好中球最低値との関連性

患者名	化学療法名	GCSF 投与日	白血球最低値 ($\times 10^3$ 個/ μ L)	白血球最低値 出現日	好中球最低値 ($\times 10^3$ 個/ μ L)	好中球最低値 出現日	好中球の二峰性推移
患者5 男性70歳	THP-COP	11-17	0.70	day12	0.09	day12	
		8-17	1.20	day14	0.76	day14	
患者3 女性70歳	THP-COP	13-17	3.00	day13	0.19	day13	
		9-15	1.80	day11	0.29	day11	
		7-13	2.00	day11	0.42	day11	○
	THP-COP-R	7-13	2.60	day11	0.82	day11	○
		6-14	2.50	day11	1.26	day11	○
		5-13	3.00	day11	1.37	day11	○
患者1 男性57歳	CHOP	9-14	0.70	day12	0.19	day12	
	CHOP-R	6-13	1.70	day11	0.93	day11	○
		6-13	1.80	day12	0.70	day12	○
患者2 女性67歳	CHOP-R	7-14	0.50	day11	0.11	day9,11	
		3-14	1.50	day9	0.84	day11	○

※表2中の患者4は1coolで投与終了、かつ骨髓抑制軽度のため検討対象から除外

図 1. 二峰性推移の有無による好中球最低値の分布
CHOP(−R)および THP-COP(−R)療法

表 4. G-CSF 休薬日と好中球最低値の関係

患者名	化学療法名	GCSF 投与日	休薬日	白血球最低値 ($\times 10^3$ 個/ μ L)	白血球最低値 出現日	好中球最低値 ($\times 10^3$ 個/ μ L)	好中球最低値 出現日	好中球の 二峰性推移	備考
患者6 男性64歳***	CHASE-R	6-8 10-16	day9	0.90	day13	0.12	day13	○	
		6-17		6.10	day10	5.03	day14	○	
		6-14		3.50	day13	3.00	day13	○	
		6-15	day10遅延	1.40	day13	0.41	day13	○	
患者6 男性65歳***	DeVIC	4-18		0.40	day11	0.12	day11		
		4,5 8-16	day6,7	0.20	day12	0.06	day12	○	敗血症
患者5 男性70歳	THP-COP	11-17		0.70	day12	0.09	day12		
		8-17		1.20	day14	0.76	day14		
		5,6 8-17	day7	0.30	day11	0.05	day11	○	敗血症

***は同一患者

図2. G-CSF 休薬日と好中球最低値の関係

9時間遅延していた。好中球最低値は1 cool が120/μL, 4 cool が410/μL と, 2, 3 cool に比して低値となった。

患者6のDeVIC療法では, G-CSF投与開始は双方ともday4からであるが, 2 cool でday6, 7とG-CSFを休薬している。結果は, 2 cool の好中球最低値が60/μLであり, 1 cool の120/μLの1/2であった。

患者5のTHP-COP療法では, G-CSF開始日は1 cool がday11, 2 cool がday8であり, 2 cool の好中球最低値は760/μLと1 cool の90/μLに比して大幅に増加した。これは, 前項で示したG-CSF投与開始時期と好中球最低値の関係を反映している。

ところが, 3 cool はG-CSF投与開始がday5であったにもかかわらず, day7のG-CSF投与を休薬し, 好中球最低値は全cool中最低の, 50/μLとなった。2 cool と3 cool のG-CSF投与期間の違いは, 3 cool がday5, 6にG-CSFを投与していることだけであった。Day7の休薬をはさみ, day5, 6にG-CSFの投与を行ったことが3 cool の好中球最低値低下の原因であると推察された。

3. 好中球最低値と感染症発症

本調査症例全コース中で, 敗血症を発症したケースが3例存在した(表5)。

3例中2例はsalvage療法であった。また, G-CSF休薬期間が存在するものが3例中2例あった。全症例とも好中球最低値は100/μL未満となっており, 好中球低下による易感染状態になっていたものと推察された。

次に, 好中球最低値100/μLを境に, 好中球最低値100/

μL未満の群と以上の群に分け, 各群の敗血症発症傾向を比較した(図3)。

好中球最低値100/μL未満の群は4例中3例が敗血症を発症していた一方, 好中球最低値100/μL以上の群は19例中敗血症発症がなく, 前者が有意に敗血症発症の頻度が高いという結果になった。(Fisher's exact probability test: $P \leq 0.01$)

考 察

癌化学療法による骨髄抑制は, 癌化学療法剤の特性から考えて避けがたいものといえる。その中でも, 血液疾患に対しての化学療法は, 多くの癌腫に対する治療に比して強力であり, その結果骨髄抑制も強く出現する傾向にある。悪性リンパ腫においても例外ではなく, 副作用防止対策を十分に行わないと, 感染症を発症するリスクが高まり, ひいては患者を治療死に至らしめることもありうる。

悪性リンパ腫は, ASCOのガイドラインによって, G-CSFを一次的予防投与として治療計画の中に入れることが可能となっている³⁾。また, ノイトロジン®の添付文書によると, 悪性リンパ腫に対しての用法用量は, 小細胞肺癌や胚細胞腫などと並んで, 「がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から1日1回2μg/kg皮下注」と記載されている⁴⁾。ここで重要なことは, 投与開始時の白血球, 好中球数について保険適応上の制限がないことである。今回の調査症例において, 好中球数減少が観察

表 5. 治療中に敗血症を発症した患者

患者名	化学療法名	G-CSF 投与日	休薬日	白血球最低値	白血球最低値	好中球最低値	好中球最低値	好中球の 二峰性推移	備考
				($\times 10^3$ 個/ μ L)	出現日	($\times 10^3$ 個/ μ L)	出現日		
患者3 女性72歳	CHASE-R	day5-16		0.20	day9,11	0.03	day11	○	敗血症
患者5 男性70歳	THP-COP	5,6 8-17	day7	0.30	day12	0.05	day12	○	敗血症
患者6 男性65歳	DeVIC	4,5 8-16	day6,7	0.20	day12	0.06	day12	○	敗血症

図 3. 好中球最低値と敗血症発症

される day10以降に G-CSF を開始したケースでは、好中球最低値は著しく低下し、1 症例については好中球数 $100/\mu\text{L}$ を下回った。G-CSF 適正使用ガイドラインでは、好中球 $100/\mu\text{L}$ 以下になるような高度の好中球減少は発熱をきたす危険性があることを示唆している³⁾。この、好中球 $100/\mu\text{L}$ 以下という数値に関しては、今回の調査結果でも、敗血症の発症が有意に高い結果となった。また、G-CSF 適正使用ガイドラインでは、cyclophosphamide 大量投与において、化学療法終了後72時間以内の G-CSF 投与開始が発熱率の低下に有用であったとしている³⁾。しかし、一方で尾山らは CHOP 療法の際、化学療法終了後72時間での G-CSF 投与開始で、翌日に $50000/\mu\text{L}$ を超える白血球数となることを経験し、投与開始時期を検討する必要性を記載している⁵⁾。また、柏木らは、末梢幹細胞輸血ドナーに対して使用した G-CSF による白血球数増加の副作用として、血小板凝集機能亢進による心筋梗塞や脳血管障害、および脾破裂が報告されており、白血球数 $70000/\mu\text{L}$ 以上で出現する可能性があると考えられている、と述べている⁶⁾。海外でも末梢幹細胞輸血ドナーに対して使用した G-CSF による脾破裂の報告があるが⁷⁾、白血球数 $70000/\mu\text{L}$ 以上への増加による報告に加えて、白血球数 $30000/\mu\text{L}$ 台での報告も

存在する^{8,9)}。また、末梢幹細胞輸血ドナーに対しての使用以外で、末梢血幹細胞移植後の患者に対する G-CSF の使用による脾破裂も報告されているが、脾破裂発症当時の白血球数は不明であった¹⁰⁾。

G-CSF 投与開始時期については、白血球増加による脾破裂等の副作用を起こさず、化学療法による白血球減少による感染症発症を防止できるタイミングでなければならないが、その最良の時期設定は非常に困難と考えられる。今回の調査では、「CHOP(-R)」「THP-COP(-R)」療法において、G-CSF 開始後に好中球の二峰性推移が見られる day 6～7 以前の G-CSF 投与開始は、それ以降の投与開始に比して好中球最低値を増加させる、という結果となった。また、この結果は好中球最低値の改善についての既存の報告とはほぼ一致していた¹¹⁾。

G-CSF の骨髓への直接作用は、①成熟好中球の機能亢進、粘着能増強による血管壁への付着性亢進、②骨髓プールからの放出促進、③骨髓球前駆細胞の増殖促進、④成熟好中球への増殖と分化の誘導、であるとされている。好中球が二峰性の推移をすることは前にも述べたが、堀田らは、この一峰目は骨髓や脾などいわゆる marginal pool から成熟好中球が末梢血にたたき出されたことによる分布の変化であり、二峰目が骨髓造血刺激によ

る顆粒球の絶対的増加と考えられる, としている¹²⁾. また, G-CSF による好中球造血促進作用を期待するには少なくとも連続で5日間以上投与することが必要である, としている¹²⁾. この理論を応用すると, 一峰目が過ぎた時点での好中球最低値が, marginal pool からの好中球放出に影響されない, いわゆる好中球 nadir であり, この時点での好中球数に対して G-CSF の効果を反映させるためには好中球 nadir の5日程度前から G-CSF 投与を開始する必要がある, また, この5日間の中での G-CSF 休薬は望ましくないと考えられる.

高山らは, G-CSF の効果は有効血中濃度の持続期間に依存しているものと考えられている, としており, 皮下投与より有効血中濃度の持続時間が長い G-CSF 8 時間持続静脈内投与の有用性を報告している¹¹⁾. また, 大野らは G-CSF の連日投与と隔日投与の効果を比較しており, 治療 cool の増加により, 好中球最低値は連日投与より隔日投与のほうが低くなることを報告している¹³⁾. これらの報告から考えられることは, G-CSF を骨髓に対して持続的に作用させることにより, 好中球最低値を増加させる可能性がある, ということである. 今回の調査では G-CSF 休薬期間は単回であったが, G-CSF 休薬により骨髓に対しての G-CSF の作用時間が短縮され, その結果好中球最低値の低下をきたした可能性があると考えられた.

本稿で, われわれは,

①G-CSF 開始後に好中球の二峰性推移がみられる day 6~7 以前の G-CSF 投与開始は, それ以降の投与開始に比して好中球最低値を増加させる.

②G-CSF 開始時から骨髓抑制回復までの期間中の G-CSF 休薬は好中球最低値を低下させる可能性がある.

③著しい好中球最低値の低下により, 患者の敗血症発症率が増加する.

という3項目を報告した. なお, 今後同一条件の化学療法に対する G-CSF 投与結果を集積, 検討することで, より具体的な G-CSF 投与法が提示できると考えている.

好中球減少による感染症発症は, 致死的な結果をまねくこともあり, また, 治療継続を困難にする要因ともなりうる. 今後も G-CSF の有効な投与法に検討を加えていきたいと考える.

引用文献

- 1) 森啓, 特集 血液疾患の動向 悪性リンパ腫の化学療法と成績, 昭和医学会雑誌, **60**, 443-447 (2000).
- 2) 山本昇, 西條長宏, “癌化学療法の副作用と対策”, 初版1刷, 青木三千雄, 中外医学社, 東京, 1998, p.61
- 3) G-CSF 適正使用ガイド, 日本癌治療学会臨床試験委員会 (2001).
- 4) 中外製薬ノイトロジン添付文書
- 5) 尾山淳, 鈴木久三, 小楠美知則, 有吉寛, 顆粒球コロニー刺激因子の臨床応用1悪性リンパ腫, 治療学, **25**, 1445-1449 (1991).
- 6) 柏木浩和, 西浦哲雄, 石川淳, 吉村雅史, 北山等, 富山佳昭, 松沢佑次, レノグラスチム (糖鎖修飾型 G-CSF 製剤) を用いた健常人ドナーに対する同種末梢血幹細胞採取の検討, 癌と化学療法, **28**, 1105-1109 (2001).
- 7) F. Falzetti, F. Aversa, O. Minelli, A. Tabilio, Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor, *THE LANCET*, **353**, 555 (1999).
- 8) V. Pitini, A. Ciccolo, C. Arrigo, G. Aloï, C. Micali, F. La Torre, Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem cell mobilization in a patient with breast cancer, *Haematologica*, **85**, 559-560 (2000).
- 9) P.S. Becker, M. Wagle, S. Matous, R.S. Swanson, G. Pihan, P.A. Lowry, F.M. Stewart, S.O. Heard, Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): Occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **3**, 45-49 (1997).
- 10) C. Kasper, L. Jones, Y. Fujita, G.R. Morgenstern, J.H. Scarffe, J. Chang, Splenic rupture in a patient with acute myeloid leukemia undergoing peripheral blood stem cell transplantation, *Ann Hematol*, **78**, 91-92 (1999).
- 11) 高山浩一, 吉見通洋, 原田大志, 高野浩一, 諸岡三之, 若松謙太郎, 八並淳, 川崎雅之, 中西洋一, 原信之, 肺癌化学療法における rhG-CSF 8 時間持続静脈内投与の効果, *Biotherapy*, **10**, 1447-1451 (1996).
- 12) 堀田知光, 1. 悪性リンパ腫 2) G-CSF を有効に活用するために, 日常診療と血液, **3**, 147-151 (1993).
- 13) 大野勉, 木村和彦, 小宮雄一, 小田隆晴, 婦人科悪性腫瘍化学療法における granulocyte-colony stimulating factor の連日・隔日投与法の比較, *Biotherapy*, **11**, 779-785 (1997).