小児悪性腫瘍患者に対する外来化学療法における 有害事象発現状況

川原史子^{*1}, 小川 淳², 長谷川佳美¹, 圓山優子¹,
渡辺輝浩², 浅見恵子²

新潟県立がんセンター新潟病院薬剤部¹, 同小児科²

Adverse Events due to Chemotherapy in Pediatric Outpatients at Niigata Cancer Center Hospital

Fumiko Kawahara^{*1}, Atushi Ogawa², Yoshimi Hasegawa¹, Yuko Maruyama¹,
Teruhiro Watanabe² and Keiko Asami²

Department of Pharmacy¹, Department of Pediatric²,
Niigata Cancer Center Hospital

[Received July 20, 2007
Accepted November 30, 2007]

Advances in treatment have significantly improved cure rates in childhood malignancies as well as long-term survival. Some malignancies, like acute lymphocytic leukemia or non-Hodgkin lymphoma, require long-term maintenance therapies and recently chemotherapy has been switched to an outpatient basis to improve quality of life. In the present study, we investigated the current situation of adverse events due to chemotherapy in pediatric outpatients and gathered information for use in devising measures to prevent them. We studied 572 instances of chemotherapy in 43 outpatients (two to 28 years old) from April 2005 to March 2006. The regimens were mainly for maintenance therapy and they were mild in intensity. The three major adverse events that we observed were neutropenia, infection and liver dysfunction, and in some cases they were treated symptomatically. Owing to adverse events, chemotherapy was postponed in 63 instances and in 13, hospitalization was necessary. However, in no instance was discontinuation of chemotherapy required. The chemotherapy execution ratio was 89%. Our findings indicate that chemotherapy was well-tolerated in pediatric outpatients and that it would be feasible to conduct it largely on an outpatient basis.

Key words chemotherapy, pediatric outpatients, adverse events, neutropenia, infection

緒 言

小児悪性腫瘍は抗がん剤や放射線に感受性を有するもの多く、また近年の集学的治療の進歩により、その治療成績は目覚しく向上し、長期生存も可能となった。中でも急性リンパ性白血病のように数年にわたる維持療法を要する疾患もあり、生命予後のみならず成長・発育障害、晩期障害が起こらないよう、患者の生活の質(QOL)に留意した治療と対策が必要となる¹⁻³⁾。一方、がん患者のQOLの向上を目的として外来化学療法が急速に普及している⁴⁻⁶⁾。新潟県立がんセンター新潟病院(以下、

当院と略す)は2004年10月に外来化学療法室を開設した。当院小児科においても外来化学療法が行われ治療に成果をあげている。長期にわたる化学療法が必要な小児悪性腫瘍患者の心身ともに健やかな成長を考慮した場合、家族との生活や通学の継続が実現できる外来化学療法の必要性は高い。その場合、自宅で起こりうる有害事象対策として、患者および保護者に治療薬の作用や有害事象の説明を行い、治療への理解を深めることは重要であるが、当院では現時点でそのシステムは未確立である。一方、外来化学療法施行時に発現する小児領域での有害事象に関する報告はこれまで見当たらない⁷⁻¹³⁾。そこで今回、小児外来化学療法の有害事象発現の現状を把

* 新潟市中央区川岸町2-15-3; 2-15-3, Kawagishi-cho, Thuou-ku, Niigata-shi, 951-8133 Japan

握し、有害事象の予防、対策を確立するための基礎データを収集し若干の知見を得たので報告する。

方 法

1. 対象

平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月に当院で外来化学療法を施行した小児悪性腫瘍患者 43 名を対象とした。

2. 調査方法

有害事象については、外来化学療法施行当日から次回化学療法施行までの間に発現した有害事象をカルテの記載内容、および臨床検査値より後ろ向きに調査した。

3. 調査項目

調査項目を表 1 に示す。各項目について外来化学療法の実施ごとにカルテの記載内容、臨床検査値より調査を行った。臨床検査値は外来化学療法施行日から次回化学療法施行の間に発現した最悪値で評価した。

4. 有害事象の評価方法

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG)有害事象 grading 表、および有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE)v 3.0 で分類した。また、患者の年齢により臨床検査値の正常値が異なることから、検査基準値は JPLSG 年齢別基準値を用いた。

5. 外来化学療法実施率算出方法

外来化学療法の実施率は、全件数のうち、有害事象により次回化学療法が延期または中止することなく予定どおり施行可能だった件数の割合から算出した。

結 果

1. 外来化学療法施行状況

1)対象患者

平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月に当院小児科で外来化学療法を実施した患者は 43 名だった。年齢は 2~28 歳(中央値 5.1 歳)と幅広いが、難治性神経芽腫に対して 17 年間化学療法を継続している 28 歳の女性 1 名以外はすべて 18 歳以下であった。男女割合は男性 25 人、女性 18 人だった。疾患別割合を表 2 に示す。

2)外来化学療法実施回数

総治療件数は 572 件、中央値は 15 回、最小値は 1 回、最大値は 48 回だった。

3)外来化学療法のプロトコールとレジメン

対象患者の疾患と施行されたレジメンおよびプロトコールの概要を表 2、表 3 に示す。

2. 有害事象の結果

1)ヘモグロビン減少症

ヘモグロビン減少の発現頻度を表 4 に示す。赤血球輸血の適応となる Grade 3 以上のヘモグロビン減少症は 3.8%(22 件/572 件)だった。

2)好中球減少症

好中球減少の発現頻度を表 5 に示す。重篤な感染症のリスクが高まる¹⁴⁾といわれている Grade 4 の好中球減少症の発現頻度は 18.9%(108 件/572 件)だった。

3)血小板減少症

血小板減少の発現頻度を表 6 に示す。血小板輸血の適応となる Grade 4 の血小板減少症は 1.1%(6 件/572 件)だった。

4)感染症

重篤な感染症のリスクが高まるといわれている Grade 4 の好中球減少症¹⁴⁾発現例のうち、抗生物質の静脈内投

表 1. 調査項目

大項目	調査項目
患者属性	氏名、ID、性別、生年月日、疾患名、化学療法施行日時点の年齢
化学療法	施行日、レジメン名、投与量(減量の有無)、次回化学療法の延期の有無
血液学的毒性	白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数
感染症	症状、感染症名
消化器毒性	口内炎、嘔吐、下痢、便秘、血清アミラーゼ値
皮膚障害	皮膚の変化
腎毒性	血清クレアチニン値、蛋白尿、血尿
肝毒性	総ビリルビン値、AST、ALT
心毒性	心機能
肺毒性	呼吸困難(息切れ)、低酸素症
神経毒性	中枢神経毒性、末梢神経毒性
アレルギー反応	発疹
その他	PS等
有害事象の対処	治療内容、使用薬剤、入院加療の有無

PS:performance status

表2．疾患名と患者数，レジメン名と使用薬剤および外来化学療法施行件数

疾患名/患者数(男性:女性)	レジメン名	投与件数 (件)	使用薬剤、投与量、投与期間(斜体表記は内服で投与)
急性リンパ性白血病 35人(19:16)	A	95	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(120mg/m ² :day1-5)+6MP(250mg/m ² :day1-5)
	A+L-ASP	1	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(120mg/m ² :day1-5)+6MP(250mg/m ² :day1-5)+L-ASP(6000IU:day1)
	AA	119	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(120mg/m ² :day1-5)+6MP(250mg/m ² :day1-5)+THP-ADR(20mg/m ² :day1)
	AA+L-ASP	2	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(120mg/m ² :day1-5)+6MP(250mg/m ² :day1-5)+THP-ADR(20mg/m ² :day1)+L-ASP(6000IU/m ² :day1)
	As	33	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(80mg/m ² :day1-5)+6MP(250mg/m ² :day1-5)
	B	195	MTX(225mg/m ² :day1)+L-ASP(2000IU/m ² :day1)
	Bs	22	MTX(225mg/m ² :day1)
	L-ASP	9	L-ASP(6000IU/m ² :day1)
	M1	1	VCR(2mg/m ² :day1)+PSL(120mg/m ² :day1-5)+6MP(175mg/m ² :day1-5)+THP-ADR(30mg/m ² :day1)
	M4	1	CPA(1000mg/m ² :day1)+6MP(175mg/m ² :day1-5)
	AOP	2	ADR(35mg/m ² :day1)+VCR(0.05mg/kg:day1)+PSL(2mg/kg:day1-5)
ランゲルハンス細胞組織球症 1人(1:0)	COP	2	CPA(10mg/kg:day1)+VCR(0.05mg/kg:day1)+PSL(2mg/kg:day1-5)
	MTX+PSL	6	MTX(1mg/kg:day1)+PSL(2mg/kg:day1-3)
	VBL+PSL+6MP	2	VBL(6mg/m ² :day1)+PSL(2mg/kg:day1-5)+6MP(1.5mg/kg:week31-week52)
	VCR+Ara-C+PSL	2	VCR(0.05mg/kg:day1)+Ara-C(150mg/m ² :day1)+PSL(2mg/kg:day1-4)
神経芽腫 2人(1:1)	CPT-11	9	CPT-11(100mg/m ² :day1)
	JAMES CPA	3	CPA(300mg/m ² :day1)
悪性リンパ腫 2人(1:1)	JAMES VCR	1	VCR(1.5mg/m ² :day1)
	M4	2	CPA(1000mg/m ² :day1)+6MP(175mg/m ² :day1-5)
横紋筋肉腫 3人(3:0)	VBL	48	VBL(6mg/m ² :day1)
計 43人(25:18)	VAC (VCR)	17	VCR(2mg/m ² :day1)
		572	

VCR:vincristine sulfate, PSL:prednisolone, 6MP:mercaptopurine, L-ASP:L-asparaginase, THP-ADR:pirarubicin hydrochloride,
MTX:methotrexate, CPA:cyclophosphamide, ADR:doxorubicin hydrochloride, Ara-C:cytarabine, CPT-11:irinotecan hydrochloride,
VBL:vinblastine sulfate AOP,COP,M1,M4,JAMES,VAC:regimen name,

○プロトコールにおける各レジメンの投与基準(プロトコールより抜粋)各レジメン共通事項:有意な感染症がない、重篤な血液毒性以外の有害事象がない。

急性リンパ性白血病:好中球500/mm³、血小板75000/mm³以上、治療遂行に支障のある臓器障害(grade2以上)がないこと。ただし明らかに改善傾向のある肝障害や固定した神経障害についてはgrade2でも開始してよい。

悪性リンパ腫:白血球1000/mm³、血小板75000/mm³以上、AST/ALT<200unit/L以下、治療遂行に支障のある臓器障害(grade2以上)がないこと。悪性リンパ腫(VBL):好中球>500/mm³、血小板50000/mm³以上、有意な感染症がないこと、AST/ALT<施設正常値上限の10倍

ランゲルハンス細胞組織球症:6MP投与中はWBC=2000~4000/mm³となるよう投与量を調節する

横紋筋肉腫:好中球750/mm³、血小板50000/mm³以下でも2週、3週目のVCRは実施する

○支持療法として以下の薬剤を併用した

悪心嘔吐予防:granisetron

カリニ肺炎予防:Sulfamethoxazole-trimethoprim

真菌感染予防:Amphotericin B syrup

表4. レジメン別ヘモグロビン減少症発現頻度

疾患名	レジメン名	投与件数(件)	ヘモグロビン減少症重症度(件)					Grade3以上のヘモグロビン減少症発現率(%)
			Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
急性リンパ性白血病	A	95	74	12	8	0	1	1.1
	A+L-ASP	1	0	0	1	0	0	0
	AA	119	48	55	15	1	0	0.8
	AA+L-ASP	2	0	0	2	0	0	0
	As	33	5	18	9	1	0	0.0
	B	195	81	87	27	0	0	0
	Bs	22	15	5	2	0	0	0
	L-ASP	9	1	2	3	3	0	33.3
	M1	1	0	0	1	0	0	0
	M4	1	0	1	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	AOP	2	1	1	0	0	0	0
	COP	3	2	1	0	0	0	0
	MTX+PSL	6	6	0	0	0	0	0
	VBL+PSL+6MP	2	2	0	0	0	0	0
	VCR+Ara-C+PSL	2	1	1	0	0	0	0
	CPT-11	9	0	0	2	6	1	77.8
神経芽腫	JAMES CPA	2	1	1	0	0	0	0
	JAMES VCR	1	0	1	0	0	0	0
悪性リンパ腫	M4	2	2	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫	VBL	48	13	11	16	8	0	16.7
	VAC(VCR)	17	1	11	4	1	0	5.9
計		572	253	207	90	20	2	(平均)3.8

注)投与件数が20以上のレジメンは灰色で示した

表5. レジメン別好中球減少症発現頻度

疾患名	レジメン名	投与件数(件)	好中球減少症重症度(件)					Grade4以上の好中球減少症発現率(%)
			Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
急性リンパ性白血病	A	95	28	12	23	24	8	8.4
	A+L-ASP	1	0	0	0	1	0	0
	AA	119	15	9	31	48	16	13.4
	AA+L-ASP	2	0	0	0	1	1	0.0
	As	33	7	7	7	10	2	6.1
	B	195	35	23	40	39	58	29.7
	Bs	22	7	3	7	1	4	18.2
	L-ASP	9	1	0	0	1	7	77.8
	M1	1	0	0	0	0	1	100
	M4	1	0	0	0	0	1	100
ランゲルハンス細胞組織球症	AOP	2	2	0	0	0	0	0
	COP	3	2	0	0	1	0	0
	MTX+PSL	6	5	0	1	0	0	0
	VBL+PSL+6MP	2	2	0	0	0	0	0
	VCR+Ara-C+PSL	2	2	0	0	0	0	0
	CPT-11	9	0	1	2	5	1	11.1
神経芽腫	JAMES CPA	2	0	1	1	0	0	0
	JAMES VCR	1	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫	M4	2	2	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫	VBL	48	1	3	16	19	9	18.8
	VAC(VCR)	17	1	3	9	4	0	0
計		572	110	62	138	154	108	(平均)18.9

注)投与件数が20以上のレジメンは灰色で示した

5)肝機能障害

Grade 4 以上の肝機能障害発現頻度は 1.7%(10 件/572 件)だった。結果を表 8 に示す。

6)その他

その他の有害事象発現頻度を表 9 に示す。Grade 4 以上の有害事象が発現したのは総ビリルビン値上昇 1 件だった。その他、発疹、蕁麻疹、注射部位の発赤・腫

脹、爪の剥離・変形、皮膚乾燥、色素沈着、光線過敏症、汗疹、発赤、下肢痛、歯痛、頭痛、むくみ、眼圧上昇、流涙、目の痒み、目の充血、倦怠感、食欲不振、肛門出血、鼻血、精神変調(不機嫌)、嘔声が生じたが、すべて Grade 2 以下だった。

表6. レジメン別血小板減少症発現頻度

疾患名	レジメン名	投与件数(件)	血小板減少重症度(件)					Grade4以上の 血小板減少症発現率(%)
			Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
急性リンパ性白血病	A	95	93	2	0	0	0	0
	A+L-ASP	1	1	0	0	0	0	0
	AA	119	118	1	0	0	0	0
	AA+L-ASP	2	2	0	0	0	0	0
	As	33	33	0	0	0	0	0
	B	195	187	5	1	1	1	0.5
	Bs	22	22	0	0	0	0	0
	L-ASP	9	8	1	0	0	0	0
	M1	1	1	0	0	0	0	0
	M4	1	1	0	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	AOP	2	2	0	0	0	0	0
	COP	3	3	0	0	0	0	0
	MTX+PSL	6	6	0	0	0	0	0
	VBL+PSL+6MP	2	2	0	0	0	0	0
	VCR+Ara-G+PSL	2	2	0	0	0	0	0
神経芽腫	CPT-11	9	0	0	0	4	5	55.6
	JAMES CPA	2	1	1	0	0	0	0
	JAMES VCR	1	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫	M4	2	2	0	0	0	0	0
	VBL	48	48	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫	VAC(VCR)	17	11	4	2	0	0	0
計		572	543	14	4	5	6	(平均)1.1

注)投与件数が20以上のレジメンは灰色で示した

図1. 好中球数と感染症重症度

3. 有害事象への対応

骨髄抑制対策として、外来で赤血球輸血を行ったのは1.4%(8件/572件)で、そのうち6件は症状緩和のための化学療法を行う1患者に施行されていた。好中球減少の対策として、外来で顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony stimulating factor: G-CSF)の投与を行ったのは7.0%(40件/572件)だった。そのうちGrade4の好中球減少は37件でG-CSF投与例の92.5%を占めていた。血小板減少症への対応として、外来で血小板輸血を行ったのは1.2%(7件/572件)だった。なお、この7件も前述の症状緩和のための化学療法を行う1患者に対するものであった。肝機能障害発現例に対してはウルソデオキシコール酸、グリチルリチン製剤、グルタチオン等の投与を行った。全症例のうち入院加療が必要だったのは13

件で、入院理由はすべて感染症だった。表10に入院加療を行った症例の概要を示す。神経障害の発現頻度は多いが重症度は低く、対応としてはビタミンB₁₂製剤の投与がなされていた。外来化学療法の全件数572件のうち118件(20.6%)が発現した何らかの有害事象のため投与薬剤の減量を行っていた。具体的には、アレルギー反応によるL-アスパラギナーゼの投与中止、肝機能障害によるメルカプトプリン投与中止、骨髄抑制による化学療法の実施延期を回避するための抗悪性腫瘍剤の減量などであった。

4. 化学療法実施率

外来化学療法施行後、次回の化学療法実施が延期になったのは63件で、延期の理由は感染症が79.4%(50

表 7 . Grade 3 の感染症出現例の好中球減少重症度

疾患名	レジメン名	投与件数(件)	Grade3の感染症が出現した件数(件)				
			好中球減少 Grade0	好中球減少 Grade1	好中球減少 Grade2	好中球減少 Grade3	好中球減少 Grade4
急性リンパ性白血病	A	95	1	1	0	1	2
	A+L-ASP	1	0	0	0	0	0
	AA	119	2	3	5	4	4
	AA+L-ASP	2	0	0	0	0	1
	As	33	0	0	1	0	0
	B	195	1	2	2	2	13
	Bs	22	1	0	1	0	1
	L-ASP	9	1	0	0	0	1
	M1	1	0	0	0	0	0
	M4	1	0	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	AOP	2	1	0	0	0	0
	COP	3	1	0	0	1	0
	MTX+PSL	6	1	0	0	0	0
	VBL+PSL+6MP	2	2	0	0	0	0
	VCR+Ara-C+PSL	2	1	0	0	0	0
	CPT-11	9	0	0	0	0	1
神経芽腫	JAMES CPA	2	0	0	0	0	0
	JAMES VCR	1	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	M4	2	0	0	0	0	0
	VBL	48	0	0	0	2	0
横紋筋肉腫	VAC(VCR)	17	0	0	0	0	0
計		572	12	6	9	10	23

注)投与件数が20以上のレジメンは灰色で示した
Grade4、Grade5の感染症を呈した患者はいなかった

表 8 . レジメン別肝機能障害発現頻度

疾患名	レジメン名	投与件数(件)	肝機能障害重症度(件)					Grade4以上の 肝機能障害発現率(%)
			Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
急性リンパ性白血病	A	95	49	20	12	13	1	1.1
	A+L-ASP	1	0	0	1	0	0	0
	AA	119	31	30	23	30	5	4.2
	AA+L-ASP	2	1	1	0	0	0	0
	As	33	7	7	7	10	2	6.1
	B	195	90	49	38	16	2	1.0
	Bs	22	10	5	6	1	0	0
	L-ASP	9	2	0	4	3	0	0
	M1	1	0	0	1	0	0	0
	M4	1	0	1	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	AOP	2	1	1	0	0	0	0
	COP	3	0	2	0	1	0	0
	MTX+PSL	6	1	4	1	0	0	0
	VBL+PSL+6MP	2	1	1	0	0	0	0
	VCR+Ara-C+PSL	2	2	0	0	0	0	0
	CPT-11	9	0	2	6	1	0	0
神経芽腫	JAMES CPA	2	2	0	0	0	0	0
	JAMES VCR	1	1	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	M4	2	0	2	0	0	0	0
	VBL	48	31	15	2	0	0	0
横紋筋肉腫	VAC(VCR)	17	16	1	0	0	0	0
計		572	245	141	101	75	10	(平均)1.7

注)投与件数が20以上のレジメンは灰色で示した

件/63件)と最も多く、肝機能障害と骨髄抑制がそれぞれ9.5%(6件/63件)、血尿が1.6%(1件/63件)だった。延期期間は1週間以内が95.2%(60件/63件)、2週間以内が4.8%(3件/63件)だった。化学療法の延期や中止がなく、予定どおり実施できたのは509件で、実施率は89.0%だった。

考 察

今回の調査は後ろ向きに行われたため、把握した事例が真の発現件数より少ない可能性はあるが、自施設の小児悪性腫瘍患者に対する外来化学療法施行で発現した有害事象の概況を把握することができた。

骨髄抑制の発現状況を見ると、外来で施行される維持療法では輸血が必要となるヘモグロビン減少症や血小板

表 9. その他の有害事象発現頻度

有害事象	有害事象の重症度と発現件数(件)					Grade3以上の有害事象発現頻度(%)
	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
口内炎	536	34	2	0	0	0
嘔吐	534	34	2	2	0	0
下痢	559	12	1	0	0	0
便秘	516	30	25	1	0	0
高アミラーゼ血症	572	0	0	0	0	0
皮膚の変化	461	62	40	9	0	0
血清クレアチニン値上昇	572	0	0	0	0	0
蛋白尿	572	0	0	0	0	0
心機能	572	0	0	0	0	0
呼吸困難	572	—	0	0	0	0
低酸素血症	572	0	0	0	0	0
血尿	567	0	4	1	0	0
総ビリルビン値上昇	515	—	51	5	1	0.2
中枢神経障害	562	10	0	0	0	0
末梢神経障害	546	23	3	0	0	0
痛み	557	15	0	0	0	0
アレルギー反応	516	38	18	0	0	0
その他	505	57	10	0	0	0

その他の項目として

むくみ、眼圧上昇、流涙、目の痒み、目の充血、倦怠感、食欲不振、肛門出血、鼻血、精神変調(いらいら)、嘔声

減少症はほとんど発現しないことがわかった。好中球減少症については全症例のうち約 19% が Grade 4 の好中球減少を呈していたが、そのうち約 7 割は感染症を発現せず自宅での生活を継続することが可能であった(図 1)。感染症については、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上であっても抗生剤の静脈内投与が必要となる重症感染症を呈した例が全件中 17% 存在し、入院治療が必要であった 13 件でもその入院理由がすべて感染症治療であることから、小児に多い市中感染症である呼吸器感染症、腸管感染症等に対する予防が重要であることが示された。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)の腫瘍学臨床実践ガイドラインは、2007 年の改定より感染症の対象を「発熱および好中球減少」から「がん関連感染症の予防と治療」に拡大している。自宅での感染予防について継続して指導を行う必要性が改めて確認された。抗生剤の予防投与については、経口フルオロキノロン剤がトリメトプリム/スルファメトキサゾール合剤(ST 合剤)やプラセボに比べ発熱や感染の頻度を有意に低下させることが知られている^{15,16)}。しかし、経口レボフロキサシンの予防投与では発熱のエピソードは減少するが生存率に差のないことが示されており¹⁷⁾、耐性菌の出現、小児患者に禁忌である等の問題から、当院ではプロトコルで規定されている ST 合剤とアムホテリシン B シロップを感染予防のため投与している。

著者らは施行レジメンにより肝機能障害の発現頻度が異なることを臨床経験から認識していた。施行頻度の少ないレジメンについては明らかな傾向は論じることができないが、外来化学療法施行患者の大多数を占める急性リンパ性白血病の治療では、ピンクリスチン、メルカプトプリン、プレドニゾロンの 3 剤が中心となる A レジ

メンおよび AA レジメンのほうが、メトトレキサートが中心となる B レジメンおよび Bs レジメンに比べ Grade 3 以上の肝機能障害発現率が高いことが数値でも示された(表 8)。

外来化学療法の実施率は 89% と高いものであった。実施率を低下させていた理由の多くは感染症であったため、感染予防の指導を継続して行い、集団生活の場となる学校や幼稚園、保育園などの協力体制をさらに密にすることで、化学療法実施率の更なる向上を目指していく。

実施率を向上させるための対策として抗悪性腫瘍剤の減量を行うことがあり、治療効果の減弱を懸念する患者や家族も存在するが、その意義については主治医から十分な説明が行われ、看護師や薬剤師も同様の説明を随時行うため理解が得られている。

今後の課題として、第一に、患者の有害事象への理解を深めるための“患者と家族向けの治療管理ノート”の作成を予定している。ノートに盛り込む内容としては、有害事象の発現時期と対処方法、日常生活や通園・通学での注意事項、治療薬や支持療法の作用機序と有害事象発現頻度、臨床検査値の見方など、患者や家族に必要な不可欠と思われる情報を検討している。第二には、外来化学療法に対する薬剤管理指導の実施である。薬剤管理指導料の算定ができないなどの理由から外来化学療法の薬剤管理指導はまったく行っていないのが現状であるが、患者の成長とともに社会的背景の変化が起こることも多く、通学中の服用状況や日常生活での問題点を観察して対策を講じることは重要である。外来看護師や専任薬剤師等のチームによる関わりで外来化学療法実施率の更なる向上を目指していく。

表 10 . 入院加療症例

症例 番号	性別	疾患	年齢	レジメン 名	投与量減量内容	有害事象のグレード						発熱	入院期間	入院理由	入院治療内容	化学療法 延期日数
						WBC	Hb	Neu	Plt	AST/ ALT	感染 症					
1	M	ALL	3歳8ヶ月	B	MTX、L-ASP 67%	4	2	4	0	0	3	39℃	3日間	急性気管支炎	MEPM	予定通り 実施
2	M	ALL	3歳0ヶ月	L-ASP	(-)	4	3	4	1	3	3	39℃	7日間	咽頭炎	MEPM、グルタチオン、グリチルリチン製剤、 G-CSF	7日
3	F	ALL	6歳3ヶ月	AA	6MP、VCR、 THP、PSL 67%	3	0	2	0	3	3	発熱あ り(体温 記載無)	7日間	急性気管支炎 (マイコプラズマ)	MEPM、CAM、免疫グロブリン、アミノフィリン、 副腎皮質ホルモン、β 刺激薬(貼、吸入)、 鎮咳薬、去痰剤	4日
4	F	ALL	3歳7ヶ月	B	(-)	3	0	4	0	0	3	39℃	3日間	急性気管支炎	PAPM/BP、β 刺激薬(貼)	予定通り 実施
5	M	ALL	7歳9ヶ月	AA	6MP 67%	2	0	2	0	1	3	38.5℃	3日間	急性気管支炎	MEPM、アセトアミノフェン	7日
6	M	ALL	4歳6ヶ月	B	(-)	0	1	1	0	2	3	39.9℃	4日間	急性副鼻腔炎	MEPM、CFPN-PI、鎮咳薬、抗ヒスタミン剤、 去痰剤、アセトアミノフェン、β 刺激薬(貼)	予定通り 実施
7	M	ALL	5歳1ヶ月	B	(-)	2	2	1	0	3	3	38.8℃	5日間	急性腸炎	MEPM、アセトアミノフェン、CFPN-PI	予定通り 実施
8	M	ALL	5歳5ヶ月	A	(-)	0	0	1	0	3	3	39.1℃	7日間	急性気管支炎	MEPM、CLDM、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン 剤、去痰剤、鎮咳薬、β 刺激薬(貼、吸入)	6日
9	F	ALL	13歳3ヶ月	B	(-)	4	2	4	0	2	3	39℃	4日間	インフルエンザ	MEPM、オセルタミビル、ACV、PIPC、ACV、 G-CSF	予定通り 実施
10	F	ALL	4歳10ヶ月	B	(-)	1	1	2	0	0	3	38.6℃	3日間	外耳炎	MEPM、CDTR-PI、去痰剤、抗ヒスタミン剤	予定通り 実施
11	F	ALL	4歳10ヶ月	AA	6MP 67%	0	0	0	0	0	3	38℃	4日間	急性気管支炎	MEPM、CAM、β 刺激薬(貼、吸入)	7日
12	M	ALL	4歳8ヶ月	B	(-)	4	1	4	0	1	3	40℃	5日間	急性気管支炎	MEPM、CAM、鎮咳薬、去痰剤、抗ヒスタミン 剤、β 刺激薬(貼、吸入)、抗アレルギー剤吸入	2日
13	F	ALL	5歳8ヶ月	B	(-)	3	2	4	0	0	3	38.5℃	5日間	中耳炎	MEPM、CDTR-PI、OFLX(点耳)、 アセトアミノフェン	7日

症例番号1,2 7,8 10,11はそれぞれ同一患者

ALL : acute lymphocytic leukemia WBC : White blood cell count Hb : hemoglobin Neu : neutrophile Plt : platelet count AST : aspartate
aminotransferase ALT : alanine aminotransferase MEPM : emropenem trihydrate G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor CAM :
clarithromycin PAPM/BP : panipenem/betamipron CFPN-PI : cefcapene pivoxil hydrochloride CLDM : clindamycin ACV : aciclovir PIPC :
piperacilin sodium CDTR-PI : sefditren pivoxil OFLX : ofloxacin

引用文献

- 1) R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson “ネルソン小児科学”原著第17版, 衛藤義勝, 五十嵐隆, 大澤真木子, 河野陽一, 森川昭廣, 山城雄一郎, エルゼビア・ジャパン, 2005, pp.1705 1755.
- 2) 森川昭廣, 内山聖, 原寿郎 “標準小児科学”第6版, 医学書院, 2006, pp.532 579.
- 3) 衛藤義勝, 斉藤佳代子, 斉藤博久, 長谷川行洋, 平岩幹男, 渡辺博 “小児科診療”第69巻増刊号, 診療と治療社, 2006, pp.451 516.
- 4) 垣添忠生 “QOL 向上を目指した癌の外來化学療法マニュアル”, メディカルレビュー社, 2003, pp.12 45.
- 5) 関口久紀, 谷川原祐介, 林正弘, 林昌洋, がん薬物療法に活かす薬剤師の専門性, 月刊薬事, **46**, 2307 2375 (2004).
- 6) 三沢あき子, 足立壮一, 梅田雄嗣, 平松英文, 渡邊健一郎, 松本繁巳, 柳原一広, 細井創, 杉本徹, 中畑龍俊, わが国における小児がん外來化学療法の診療, 日本小児科学会雑誌, **111**, 550 555 (2007).
- 7) 續木康夫, 奥野藍, 上野智子, 梨あゆみ, 西田真佐夫, 和田洋忠, 中多泉, 山崎直美, 上田なつみ, 陰下敏昭, 竹内聡, 由宇芳才, 中村慶, がん化学療法の全レジメン対応型患者向けパンフレットを使用した薬剤指導の試みと評価, 医療薬学, **32**, 657 666 (2006).
- 8) 赤澤麻衣子, 橋田亨, 矢野育子, 桂敏也, 北野俊行, 植野正也, 松本繁巳, 柳原一広, 福島雅典, 乾賢一, 外來化学療法レジメンの登録と処方支援機能の有用性, 医療薬学, **32**, 327 333 (2006).
- 9) 池末裕明, がん化学療法ワークシートの開発と評価に関する研究, 医療薬学, **32**, 1 12 (2006).
- 10) 中田栄子, 折井孝男, 榊原賢一朗, 安水洗彦, 癌化学療法に関わる薬剤師の役割 - 質の高い情報提供の試み -, 医療薬学, **31**, 883 891 (2005).
- 11) 武隈洋, 岩井美和子, 藤原俊恵, 川岸亨, 熊井正貴, 松浦麻耶, 馬淵朋美, 須田範行, 宮本剛典, 荻野修, 菅原満, 宮崎勝巳, がん化学療法の調剤業務支援のためのプロトコルデータベースの構築と運用, 医療薬学, **31**, 575 584 (2005).
- 12) 大谷佳代子, 橋田亨, 祝千佳子, 大塚哉, 尾上雅英, 尾崎淳子, 石津雅弘, 矢野育子, 北野俊行, 植野正也, 松本繁巳, 柳原一広, 福島雅典, 乾賢一, 外來化学療法部開設に伴う抗癌剤投与の安全管理システムの確立, 医療薬学, **31**, 301 306 (2005).
- 13) 日野美波理, 石井雅人, 藤原聡子, 松香直行, 定金典明, 森山雅弘, 二神幸次郎, 柴田和彦, 五味田裕, 外來がん化学療法における薬剤師の関与のあり方, 医療薬学, **30**, 457 467 (2004).
- 14) G.P. Bodey, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann. Intern. Med.*, **64**, 328 340 (1966).
- 15) E.A. Engels, Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis, *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1179 1187 (1998).
- 16) R. Rampazzo, Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis, *Clin. Infect. Dis.*, **23**, 795 805 (1996).
- 17) G. Bucaneve, Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia, *N. Engl. J. Med.*, **353**, 977 987 (2005).