前立腺がん患者に対するdocetaxel初回投与後の grade 4の好中球減少症と肝機能検査値異常との関連

影山 明^{*1}, 中澤佑介¹, 原田 大¹, 北村正樹¹, 川久保孝¹, 浅野晃司²
東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部¹, 泌尿器科²

Association between Grade 4 Neutropenia and Abnormal Liver Function Test Values after Initial Administration of Docetaxel for Prostate Cancer Patients

Akira Kageyama^{*1}, Yusuke Nakazawa¹, Dai Harada¹, Masaki Kitamura¹, Takashi Kawakubo¹ and Koji Asano²
Department of Pharmacy¹, Department of Urology², The Jikei University Hospital

Received March 10, 2020
Accepted August 29, 2020

The use of docetaxel as the primary treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer is frequently associated not only with neutropenia but also liver dysfunction. Neutropenia in most patients is usually accompanied by liver dysfunction, but the relationship between the two disorders is unclear. In this study, by analyzing the alanine aminotransferase (ALT) levels of 60 patients who received initial docetaxel therapy, the relationship between grade 4 neutropenia and liver function was investigated. With regard to neutropenia, 31 patients developed grade 4 and 29 developed grade 0–3, with mean ALT levels of 34.1 ± 26.6 U/L and 22.3 ± 11.7 U/L, respectively. ALT levels were higher in grade 4 neutropenia than grade 0–3 neutropenia. The increase in ALT was negatively correlated with the decrease in neutrophil count. In the grade 4 neutropenia group, the mean ALT level before docetaxel treatment and the previous nadir neutrophil count significantly increased from 19.5 ± 7.4 U/L to 30.1 ± 19.5 U/L. Furthermore, between the two groups, ALT fluctuation was significantly greater in the grade 4 neutropenia group. The observed fluctuations in ALT after docetaxel administration were important, as patients with elevated ALT had a high incidence of grade 4 neutropenia after administration; thus, careful monitoring of the neutrophil count may be required.

Key words — docetaxel, prostate cancer, neutropenia, alanine aminotransferase

緒言

Docetaxel は転移性去勢抵抗性前立腺がんに対する一次治療として用いられ、国際的な標準治療として位置づけられている。^{1,2)} Docetaxel では、grade 3–4 の好中球減少症だけでなく致死性である発熱性好中球減少症の発現頻度も高いことから、docetaxel 投与時の好中球数のモニタリングは必要不可欠である（タキソテール® 点滴静注用添付文書、サノフィ株式会社、2018年3月第26版）。治療の延期や中止は治療強度の低下を招き、治療成績への影響を及ぼすため、grade 4 の好中球減少症の発現に関連する因子の解明は、治療を

継続するうえでの重要な管理指標となる。

転移性去勢抵抗性前立腺がんに対する docetaxel の投与量は $70–75 \text{ mg/m}^2$ とほかのがん種における投与量 $60–70 \text{ mg/m}^2$ よりも高用量での使用が認められており、^{3–10)} 高用量での使用は grade 4 の好中球減少症の発現頻度が高いことが示されている。¹¹⁾ Grade 3–4 の好中球減少症の発現頻度および肝機能検査値の上昇にはともに用量依存性が認められており、国内第Ⅱ相試験では、docetaxel 70 mg/m^2 で grade 3–4 の好中球減少症の発現頻度は 93%、¹²⁾ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase: AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase: ALT）

*〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18

上昇の発現頻度は40%および47%と報告されている（タキソテール®点滴静注用インタビューフォーム，サノフィ株式会社，2018年3月第14版）。これらの発現頻度は高いことから，好中球減少症を認める患者の多くでASTやALTの上昇を伴うケースが多いと考えられるが，これらの関連について明確な知見は得られていない。我々は過去に転移性去勢抵抗性前立腺がんに対するdocetaxelの初回投与後にgrade4の好中球減少症を発現しているケースを多く経験している。そこで本研究では，転移性去勢抵抗性前立腺がんに対しdocetaxelが初回投与された患者について肝機能検査値の上昇とgrade4の好中球減少症の発現との関連を検討した。

方 法

1. 対象患者

2013年4月～2018年3月の期間に当院において，前立腺がんに対してdocetaxelが70–75 mg/m²で初回に投与された患者を調査対象とした。Docetaxelの初回投与は入院にて行い，副作用モニタリングの後に退院した。

2. 調査項目および調査方法

診療録を基に後方視的に調査した。調査項目は年齢，体重，体表面積，docetaxel投与量，AST，ALT，AST/ALT比，総ビリルビン，総タンパク，血清アルブミン，アルカリホスファターゼ，白血球数，好中球数，血小板数とした。Docetaxel初回投与から2回目投与時まで，好中球数が最低値となった（nadir）時の好中球数から患者をgrade4およびgrade0–3の好中球減少症発現群に分類し，治療開始時，治療開始から好中球数が最低値となる前（nadir前）およびnadir時におけるALTおよび好中球数を評価した。Nadir前のデータ採取点は治療開始時とnadir時の中間点を用いた。中間にあるデータ採取点が2つとなる場合には，nadir時側をデータ採取点とした。治療開始時からnadir時までのALTおよび好中球数の変動の比較には各値の対数の差を用い，ALTの変動と好中球数の変動との相関を評価した。好中球減少症に

おける重症度は，有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 - JCOG）に基づき，好中球数2,000 /μL未満をgrade1の好中球減少症，好中球数1,500 /μL未満をgrade2の好中球減少症，好中球数1,000 /μL未満をgrade3の好中球減少症，好中球数500 /μL未満をgrade4の好中球減少症と定義した。ALTの基準値は日本臨床検査標準協議会（JCCLS）共用基準範囲（10–42 U/L）に基づき，43 U/L以上をALT高値と定義した。

3. 統計解析

両群間における量的データの比較にはMann-Whitney *U* test（両側検定）を用い，質的データの比較にはFisher's exact test（両側検定）を用いた。ALTの変動と好中球数の変動との相関にはSpearman rank correlation coefficientを用いた。各患者のALTおよび好中球数の変動の比較にはWilcoxon signed-rank test（両側検定）を用いた。Grade4の好中球減少症の発現を予測するALTのカットオフ値はreceiver operating characteristic（ROC）解析により算出した。統計解析はSAS version 9.4（SAS institute Inc., Cary, NC, USA）を用い，*P* < 0.05を統計学的有意水準とした。

4. 倫理規定

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し，東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認（倫理委員会受付番号：30-297（9318））を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

調査対象となるdocetaxelの投与が行われた患者60名の好中球減少症の発現頻度は，grade4が52%（31名），grade3が22%（13名），grade0–2が27%（16名）であった。対象患者の入院期間の中央値（最小値–最大値）は10（6–21）日であり，入院期間中のデータ採取回数の中央値（最小値–最大値）は3（2–9）回であった。Docetaxelによる化学療法開始時のgrade4およびgrade0–3の好中球減少症発現群における患者背景および

臨床検査値を **Table 1** に示す。治療開始時の両群間の患者背景において AST, ALT およびほかの背景因子に有意差は認められなかった。Docetaxel は薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4 により代謝されるが、全患者で CYP3A4 を阻害および誘導する薬剤の使用はなかった。また、治療開始時に肝庇護剤の使用はなかった。

2. Grade 4 の好中球減少症と ALT との関連

Docetaxel 投与後に好中球数が最低値となった時

点における臨床検査値を **Table 2** に示す。好中球減少症の発現時期中央値（最小値 – 最大値）は、grade 4 および grade 0–3 の好中球減少症発現群でそれぞれ 8 (3–11) 日および 7 (3–11) 日であった。Grade 4 および grade 0–3 の好中球減少症発現群における ALT の平均値は、それぞれ 34.1 ± 26.6 U/L および 22.3 ± 11.7 U/L であり、grade 4 の好中球減少症発現群で有意に高く ($P = 0.044$)、AST/ALT 比の平均値は、それぞれ 0.95 ± 0.36 および 1.27 ± 0.56 であり grade 4 の好中球減少症発現群で有意

Table 1 Patient characteristics

	Neutropenia		P value
	Grade 4 (n = 31)	Grade 0–3 (n = 29)	
Median age (min – max)	75 (51 – 88)	70 (45 – 89)	0.31 ^{a)}
Body weight (kg)	62.6 ± 9.9	64.3 ± 10.7	0.29 ^{a)}
Body surface area (m ²)	1.69 ± 0.12	1.71 ± 0.14	0.31 ^{a)}
Docetaxel dose			
75 (mg/m ²)	23	19	0.58 ^{b)}
70 (mg/m ²)	8	10	
Laboratory data			
AST (U/L)	26.0 ± 9.5	22.8 ± 9.2	0.11 ^{a)}
ALT (U/L)	20.3 ± 6.9	17.7 ± 7.5	0.10 ^{a)}
AST/ALT ratio	1.40 ± 0.62	1.45 ± 0.67	0.99 ^{a)}
Total bilirubin (mg/dL)	0.69 ± 0.29	0.57 ± 0.19	0.17 ^{a)}
Total protein (g/dL)	7.00 ± 0.51	6.70 ± 0.50	0.12 ^{a)}
Serum albumin (g/dL)	3.96 ± 0.48	3.82 ± 0.40	0.18 ^{a)}
Alkaline phosphatase (U/L)	396 ± 397	753 ± 1,126	0.71 ^{a)}
White blood cell count (/μL)	6,226 ± 1,910	6,459 ± 2,196	0.55 ^{a)}
Neutrophil count (/μL)	4,313 ± 1,800	4,421 ± 1,912	0.78 ^{a)}
Platelet count (*10 ³ /μL)	215 ± 52	228 ± 69	0.57 ^{a)}

Numerical data are indicated as mean ± standard deviation. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase. a) Mann-Whitney U test, b) Fisher's exact test.

Table 2 Patient characteristics at the neutrophil count nadir after docetaxel administration

	Neutropenia		P value
	Grade 4 (n = 31)	Grade 0–3 (n = 29)	
Median of days at the neutrophil count nadir (min – max)	8 (3 – 11)	7 (3 – 11)	0.07 ^{a)}
Laboratory data			
AST (U/L)	26.7 ± 13.8	24.9 ± 12.9	0.41 ^{a)}
ALT (U/L)	34.1 ± 26.6	22.3 ± 11.7	0.044* ^{a)}
ALT ≥ 43 U/L	9	1	0.013* ^{b)}
ALT < 43 U/L	22	28	
AST/ALT ratio	0.95 ± 0.36	1.27 ± 0.56	0.013* ^{a)}
Total bilirubin (mg/dL)	0.77 ± 0.30	0.64 ± 0.28	0.06 ^{a)}
Total protein (g/dL)	6.70 ± 0.51	6.60 ± 0.50	0.40 ^{a)}
Serum albumin (g/dL)	3.80 ± 0.46	3.77 ± 0.41	0.71 ^{a)}
Alkaline phosphatase (U/L)	305 ± 210	659 ± 884	0.22 ^{a)}
White blood cell count (/μL)	1,603 ± 980	2,910 ± 1,758	< 0.01** ^{a)}
Neutrophil count (/μL)	245 ± 130	1,590 ± 1,416	< 0.01** ^{a)}
Platelet count (*10 ³ /μL)	191 ± 59	212 ± 73	0.32 ^{a)}

Numerical data are indicated as mean ± standard deviation. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

a) Mann-Whitney U test, b) Fisher's exact test.

に低かった ($P = 0.013$). ALT 高値となった患者は, grade 4 および grade 0–3 の好中球減少症発現群でそれぞれ 9/31 名 (29%) および 1/29 名 (3%) であり, grade 4 の好中球減少症発現群では発現頻度が有意に高かった ($P = 0.013$). ALT 高値となったことによる肝庇護剤の投与が開始された患者はいなかった. 治療開始時から nadir 時までの ALT の変動と好中球数の変動との相関を Fig 1 に示す. 好中球数の減少度および ALT の上昇度には負の相関が認められた ($r = -0.274$, $P = 0.034$).

3. 好中球数 nadir 前における ALT および好中球数の変動

Nadir 前の ALT が測定された患者は, grade 4 および grade 0–3 の好中球減少症発現群でそれぞれ 24/31 名 (77%) および 12/29 名 (41%) であり, nadir 前の測定時期中央値 (最小値 – 最大値) は, grade 4 および grade 0–3 の好中球減少症発現群で, それぞれ 3 (2–7) 日および 4 (2–7) 日であり, 有意差は認められなかった ($P = 0.677$).

各測定時における両群間の ALT および好中球数の変動を Fig 2A および Fig 2B に示す. Grade 4 の好中球減少症発現群における治療開始時から nadir 前の ALT の平均値は, 19.5 ± 7.4 U/L から 30.1 ± 19.5 U/L へと有意な上昇が認められたが ($P < 0.01$), grade 0–3 の好中球減少症発現群における ALT の平均値は 17.2 ± 7.5 U/L から 16.7 ± 6.6 U/L であり, 有意な変動は認められなかった ($P = 0.721$). 両群間の ALT の変動の差を解析したところ, grade 4 の好中球減少症発現群では有意な上昇が認められた ($P = 0.035$). Nadir 前から nadir 時の ALT の平均値は, grade 4 の好中球減少症発現群で 30.1 ± 19.5 U/L から 36.2 ± 28.6 U/L, grade 0–3 の好中球減少症発現群で 16.7 ± 6.6 U/L から 21.4 ± 10.0 U/L であり, 両群ともに有意な変動は認められなかった ($P = 0.259$, $P = 0.051$). 治療開始時から nadir 前の好中球数の平均値は, grade 4 の好中球減少症発現群で $4,642 \pm 1,872$ / μ L から $4,067 \pm 1,870$ / μ L, grade 0–3 の好中球減少症発現群で $4,283 \pm 1,968$ / μ L から $3,383 \pm 1,618$ / μ L であり, 両群ともに有意

Fig 1 Correlation between neutrophil count and ALT fluctuation after docetaxel administration

Sixty patients were available for correlation analysis. ALT: alanine aminotransferase. * $P < 0.05$, Spearman rank correlation coefficient.

な変動は認められなかった ($P = 0.063$, $P = 0.068$). Nadir 前における好中球減少症は, grade 0–2 が 100% (36/36 名) であり, grade 3 および grade 4 の発現はなかった. 両群間の好中球数の変動の差を解析したところ, 有意差は認められなかった ($P = 0.763$). Nadir 前から nadir 時の好中球数の平均値は, grade 4 の好中球減少症発現群で $4,067 \pm 1,870 /\mu\text{L}$ から $250 \pm 122 /\mu\text{L}$, grade 0–3 の好中球減少症発現群で $3,383 \pm 1,618 /\mu\text{L}$ から $1,083 \pm 418 /\mu\text{L}$ であり, 両群ともに有意な低下が認められた ($P < 0.01$, $P < 0.01$). Grade 4 の好中球減少症の発現を予測する nadir 前における ALT につい

て ROC 解析によりカットオフ値は 30.5 U/L と算出された (ROC 曲線下面積 = 0.738, 特異度 = 100%, 感度 = 41.7%). Nadir 前の ALT が 30.5 U/L 以上の患者における grade 4 の好中球減少症の発現頻度は 100% (10/10 名) であり, ALT が 30.5 U/L 未満の患者の発現頻度 54% (14/26 名) と比較して有意に高かった ($P = 0.015$) (Table 3). Nadir 前の ALT が 30.5 U/L 以上の患者において nadir 時に ALT 高値となる発現頻度は 70% (7/10 名) であり, 30.5 U/L 未満の患者の発現頻度 4% (1/26 名) と比較して有意に高かった ($P < 0.01$) (Table 3).

Fig 2 The fluctuations of ALT and neutrophil count until reaching neutrophil count nadir

Data are indicated as mean $\pm$ standard deviation. A: ALT, B: Neutrophil count. ALT: alanine aminotransferase. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. a) Wilcoxon signed-rank test, b) Mann-Whitney U test.

Table 3 Outcome of patients with ALT levels 30.5 U/L or more at previous neutrophil count nadir

	ALT		P value
	≥ 30.5 U/L (n = 10)	< 30.5 U/L (n = 26)	
Grade 4 neutropenia	10	14	0.015 *
Grade 0–3 neutropenia	0	12	
ALT at the neutrophil nadir			
≥ 43 U/L	7	1	< 0.01 **
< 43 U/L	3	25	

ALT: alanine aminotransferase. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Fisher's exact test.

4. ALT 高値となった患者の治療経過

Grade 4 の好中球減少症発現時に ALT 高値となった患者 9 名の治療経過を **Table 4** に示す。Grade 4 の好中球減少症の発現後に 7 名の患者が顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）製剤を投与されていた。2 コース目の docetaxel 投与が延期された患者はいなかった。9 名中 3 名の患者では、2 コース目開始時に ALT の改善が認められず ALT 高値を示していた。これら 3 名の患者のうち 2 コース目に docetaxel が同量で投与された患者は 2 名、減量された患者は 1 名であった。3 名ともに ALT は docetaxel 2 コース目投与後に上昇が認められており、1 名の患者は ALT 上昇の後に grade 4 の好中球減少症を発現し、2 名の患者は ALT 上昇と同日に grade 3 および grade 4 の好中球減少症を発現した。一方で、ALT の改善を認めた 6 名の患者のうち、2 コース目に docetaxel が同量で投与された患者は 4 名、減量された患者は 1 名、治療が中止された患者は 1 名であった。中止された 1 名を除く患者 5 名のうち 2 名では、2 コース目の治療期間中に ALT および好中球数が測定されていなかった。ALT および好中球数が測定された患者 3 名では、docetaxel 投与後に ALT の上昇は認められず、grade 3-4 の好中球減少症の発現は認められなかった。

考 察

国内臨床試験では docetaxel による治療期間中

における grade 3-4 の好中球減少症の発現頻度は 93% とされる¹²⁾ 一方で、本研究では初回投与後の grade 3-4 の好中球減少症の発現頻度は 73% であった。Docetaxel の投与による重篤な好中球減少症の発現頻度は高く、初回投与後から高頻度で認められるため、リスク因子の特定は治療継続するうえで重要である。本研究では docetaxel 初回投与後の grade 4 の好中球減少症の発現には ALT の上昇および AST/ALT 比の低下が関連することが示された。ALT は肝細胞で産生され、肝臓に多く存在することから肝機能を反映する検査値である。¹³⁾ 一方で、AST は ALT と同様に肝機能を反映する検査値であるが、肝臓、心臓、骨格筋、腎臓、赤血球中など複数の組織に存在することから、¹³⁾ 肝障害の程度を直接的に評価するためには AST より ALT が有用である。また AST/ALT 比は、急性肝疾患の時には ALT が優位となるため AST/ALT 比は低値となる。¹⁴⁾ すなわち、本研究において grade 4 の好中球減少症発現群では、ALT の上昇および AST/ALT 比の低下を示しており、急性の肝障害を発現していたと示唆された。各種抗がん剤により副作用を発現する組織や発現頻度は異なる。Docetaxel では好中球減少症だけでなく ALT 上昇を伴う肝障害の発現頻度も高いことから、好中球減少症を認める患者の多くで肝障害を伴っている可能性が高いと考えられる。本研究では grade 4 の好中球減少症発現群で ALT 高値を示した患者は 29%（9/31 名）であった。また、ALT の上昇度は好中球数の減少度と負の相関にあると

Table 4 Outcome after docetaxel second course treatment in 9 patients with ALT levels 43 U/L or more at the neutrophil count nadir

Patient No	First course		Second course				
	ALT at the neutrophil count nadir (U/L)	G-CSF administration	ALT before treatment (U/L)	Docetaxel dose	Measurement frequency	Maximum ALT (U/L)	Neutropenia
1	69	With	56	100%	2	101 (day 8)	Grade 4 (day 10)
2	150	With	51	80%	1	77 (day 10)	Grade 3 (day 10)
3	48	With	45	100%	2	63 (day 8)	Grade 4 (day 8)
4	61	With	36	Discontinuation	N/A	N/A	N/A
5	44	Without	34	100%	0	No data	No data
6	61	With	30	80%	1	27 (day 8)	Grade 2 (day 8)
7	58	Without	29	100%	0	No data	No data
8	43	With	24	100%	1	22 (day 10)	Grade 0 (day 10)
9	43	With	19	100%	2	17 (day 5)	Grade 2 (day 5)

ALT: alanine aminotransferase, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, N/A: not applicable.

示されたことから、ALTの上昇は好中球減少症の発現に関与する可能性があると考えられた。さらに、好中球減少症へ至る前にALTの上昇が先行するかどうか両者の発現時期を調査し、ALTの上昇がgrade 4の好中球減少症を予測する因子となり得るか検討した。Nadir前のALTが測定されたgrade 4およびgrade 0-3の好中球減少症発現群の患者それぞれ24名および12名の評価により、grade 4の好中球減少症発現群における治療開始時からnadir前のALTには有意な上昇が認められており、ALTの変動の差においてもgrade 4の好中球減少症発現群では有意に上昇していた。一方で、grade 4の好中球減少症発現群における治療開始時からnadir前の好中球数に有意な変動は認められないことから、grade 4の好中球減少症の発現には、好中球数の低下よりもALTの先行した上昇が関与する可能性があり、ALTの注意深いモニタリングが重要であると示唆された。またROC解析により、grade 4の好中球減少症の発現を予測するnadir前におけるALT上昇のカットオフ値は30.5 U/Lと算出されており、nadir前におけるALTが30.5 U/L以上に上昇した患者の多くでは、nadir時にgrade 4の好中球減少症の発現およびALT高値を示していた。すなわち、docetaxel投与3日目におけるALT 30.5 U/L以上への上昇はgrade 4の好中球減少症を予測するリスク因子となる可能性が示唆された。

一方で、ALT高値となった患者のdocetaxel 2コース目投与時におけるALTも治療を行ううえで留意すべきである。Docetaxelは肝代謝型薬物であり、肝障害を有する場合には全身クリアランスが低下し、¹⁵⁾代謝遅延を来すため、重篤な好中球減少症の発現に影響する可能性がある。本研究ではgrade 4の好中球減少症発現時にALT高値となった患者のうち、docetaxel 2コース目投与時にALTの改善が認められなかった患者では、docetaxel投与後にALTの上昇およびgrade 3-4の好中球減少症を発現した。一方で、docetaxel 2コース目投与時にALTの改善が認められた患者では、docetaxel投与後にALTの上昇および重篤な好中球減少症の発現は認められなかった。すなわち、docetaxel初回投与後にgrade 4の好中球減

少症を来しG-CSF製剤による好中球の増加促進を行っていても、docetaxel 2コース目投与時のALT高値だけでなく、docetaxel投与後のさらなるALTの上昇は、重篤な好中球減少症の発現に関与する可能性があると考えられた。

本研究の考慮すべき事項として、nadir前のALT変動を評価するための症例数が少なく、評価が十分でない可能性があることから症例数を増やし検討を重ねる必要がある。また、docetaxel 2コース目の治療は入院でなく外来で施行されており、ALTおよび好中球数の測定回数が少なくなることから、2コース目投与後の経過は患者毎の評価であり、統計学的な評価には至っていない。加えて、CYP3A4の遺伝子多型によるdocetaxelのクリアランス変動が、好中球減少症の発現頻度に影響する可能性も考慮されるが、本研究では検討できておらず今後の研究推進にあたり議論の余地があると考ええる。

転移性去勢抵抗性前立腺がんに対するdocetaxel単剤療法では、日本人の重篤な好中球減少症の発現頻度は海外よりも高いことが報告されているため、^{1, 12, 16)}日本人集団におけるgrade 4の好中球減少症および関連因子の解析は意義があるものである。また、現在わが国では前立腺がんの罹患率は急増傾向にあり（国立がん研究センターがん情報サービス 最新がん統計, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, 2020年3月9日）、本研究は同治療を行う患者へ寄与できるものと考ええる。

結 語

本研究では、前立腺がんに対するdocetaxel初回投与後の好中球数の減少とALTの上昇は負の相関を示し、経時的なモニタリングにより、grade 4の好中球減少症の発現前にALTの上昇が先行することが明らかとなった。Docetaxel投与後にはALTの変動を観察することが重要であり、ALTの上昇を認める患者では、その後grade 4の好中球減少症の発現頻度が高いため、注意深い好中球数のモニタリングが必要となると考えられた。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators, Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1502-1512.
- 2) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED, Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer, *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1513-1520.
- 3) 日本泌尿器科学会編, “前立腺癌診療ガイドライン”, 2016年版, メディカルレビュー社, 東京, 2016, p223.
- 4) 田口鐵男, 森 昌造, 阿部力哉, 長谷川浩一, 森下靖雄, 田部井敏夫, 佐々木康綱, 藤田昌宏, 榎本耕治, 浜野恭一, 富永 健, 佐々木常雄, 山口晋, 西山 潔, 飯田 太, 神田和弘, 高木 弘, 正岡 昭, 高橋俊雄, 岡 隆宏, 高井新一郎, 太田潤, 和田富雄, 弥生恵司, 内藤泰顯, 小西 豊, 園尾博司, 平木俊吉, 山本泰久, 中瀬 明, 土肥雪彦, 門田康正, 小川道雄, 進行・再発乳癌に対するRP56976 (Docetaxel) の後期第Ⅱ相臨床試験, 癌と化学療法, 1994, **21**, 2625-2632.
- 5) 工藤翔二, 日野光紀, 藤田昭久, 五十嵐敢, 有田健一, 仁井谷久暢, 田口鐵男, 非小細胞肺癌に対するRP56976 (Docetaxel) の後期第Ⅱ相臨床試験, 癌と化学療法, 1994, **21**, 2617-2623.
- 6) 磨伊正義, 坂田 優, 金丸龍之介, 栗原 稔, 住永雅司, 太田 潤, 平林直樹, 田口鐵男, 古江 尚, 進行・再発胃癌に対するRP56976 (Docetaxel) 後期第Ⅱ相臨床試験: 多施設共同研究 (Bグループ), 癌と化学療法, 1999, **26**, 487-496.
- 7) 犬山征夫, 形浦昭克, 戸川 清, 西條 茂, 佐竹文介, 竹生田勝次, 今野昭義, 海老原敏, 佐々木康綱, 木田亮紀, 神崎 仁, 市川銀一郎, 甲能直幸, 森山 寛, 鎌田信悦, 三宅浩郷, 坂井 真, 堀内正敏, 久保田彰, 佃 守, 松浦秀博, 馬場駿吉, 斎藤 等, 松永 喬, 村上 泰, 安田範夫, 中井義明, 吉野邦俊, 天津睦郎, 夜陣紘治, 小宮山
- 8) Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, Watanabe A, Yamaguchi T, Kuroboshi H, Kato Y, Yasuda J, Fujita H, Nakata Y, Honjo H, A pilot study of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in Japanese patients with epithelial ovarian cancer, *Int J Clin Oncol*, 2007, **12**, 205-211.
- 9) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, Fujita H, Takiyama W, Ohtsu T, A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer, *Ann Oncol*, 2004, **15**, 955-959.
- 10) Katsumata N, Noda K, Nozawa S, Kitagawa R, Nishimura R, Yamaguchi S, Aoki D, Susumu N, Kuramoto H, Jobo T, Ueki K, Ueki M, Kohno I, Fujiwara K, Sohda Y, Eguchi F, Phase II trial of docetaxel in advanced or metastatic endometrial cancer: a Japanese Cooperative Study, *Br J Cancer*, 2005, **93**, 999-1004.
- 11) Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, Cold S, Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer, *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4963-4970.
- 12) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, Harabayashi T, Sumiyoshi Y, Hoshi S, Akaza H, Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan, *Jpn J Clin Oncol*, 2008, **38**, 365-372.
- 13) Giannini EG, Testa R, Savarino V, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, *CMAJ*, 2005, **172**, 367-379.
- 14) Rekha M, Jayaprakash Murthy DS, Poornima RT, Dattatreya K, Evaluation of Deritis Ratio, Alkaline Phosphatase and Bilirubin in Liver Diseases, *J Pharm Sci & Res*, 2011, **3**, 1096-1102.
- 15) Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Tahara M, Igarashi T, Itoh K, Fujii H, Saeki T, Ozawa K, Sato H, Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice, *Cancer Sci*, 2009, **100**, 144-149.
- 16) 矢野良一, がん化学療法による好中球減少症のリスクファクターに関する研究, 医療薬学, 2014, **40**, 317-333.