免疫抑制療法を施行した重症再生不良性貧血患者 に対する薬剤管理指導 —症例の検討—

石田志朗†¹, 岡野善郎*†¹, 森 一徳†^{1,2}, 北島弘之†³, 山本義尚†³,
杉山昌晃†⁴, 上能伊公雄†²
徳島文理大学薬学部医療薬学講座†¹
市立岸和田市民病院薬剤部†², 同血液内科†³, 同中央検査部†⁴

Immunosuppressive Therapy with Medication Guidance in Complicated Aplastic Anemia Patients —A Case Study—

Shiro Ishida†¹, Yoshiro Okano*†¹, Kazunori Mori†^{1,2}, Hiroyuki Kitajima†³,
Yoshihisa Yamamoto†³, Masaaki Sugiyama†⁴ and Ikuo Johno†²
Department of Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University†¹
Department of Pharmacy Services†², Haematology†³ and Clinical Laboratory†⁴,
Kishiwada City Hospital

[Received November 28, 2002]
[Accepted April 13, 2003]

We report 2 patients who received medical guidance during immunosuppressive therapy involving the administration of antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporin A (CyA) for complicated aplastic anemia. In case 1, during the second administration of ATG, side effects manifested as allergic reaction and serum sickness. In case 2, the side effects after the first administration of ATG were the same as those in case 1. An antimycotic drug that can increase the blood concentration of CyA was also administered in case 1. The BUN level, which is a marker of renal function, was slightly elevated. In both cases, drug compliance for CyA was good, and the trough blood concentration of CyA remained within the objective concentration. Levels of leukocyte, neutrophils and thrombocytes tended to recover after combined administration of both drugs in the 2 patients. However, the patient's quality of life (QOL) decreased remarkably due to a deterioration of the stomatitis, since the host was immunocompromised. The patient's QOL improved by the administration of narcotic analgesics. In case 2, the stomatitis did not worsen, since infection was prevented by the use of a clean room and care of the oral cavity. This study suggests that appropriate pharmaceutical care during immunosuppressive therapy contributes to QOL maintenance in patients with aplastic anemia.

Keywords — complicated aplastic anemia, stomatitis, immunosuppressive therapy, antithymocyte globulin, cyclosporin A, QOL

†¹ 徳島市山城町西浜傍示180; 180, Yamashiro-cho, Tokushima-shi, 770-8514 Japan

†²⁻⁴ 大阪府岸和田市額原町1001番地; 1001, Gakuhara-cho, Kishiwada-shi, Osaka, 596-0822 Japan

緒 言

厚生労働省により難病に指定されている再生不良性貧血は、骨髓の造血機能が著しく低下する疾患で、原因の詳細は解明されていないが、骨髓中の細胞障害性T細胞で産生されるインターフェロン γ や腫瘍壊死因子(TNF- β)などのサイトカインによる造血幹細胞の傷害が誘因と考えられている¹⁾。治療はT細胞に対する免疫抑制療法あるいは骨髓移植が施行される²⁾。また、薬物治療としては免疫抑制療法が、重症または中等症の再生不良性貧血患者に抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin: ATG)、重症患者にはシクロスポリンA(cyclosporin A: CyA)の単独またはATG併用投与が試みられ、それらの有効性も認められている³⁻⁵⁾。免疫抑制療法は効果発現までに月～年単位の期間を要する一方、ATGは異種蛋白製剤であることからアレルギーの副作用はほぼ必発する⁶⁾。一方、CyAは腎機能障害が高頻度にみられる⁷⁾。さらに患者は易感染状態にあるため、感染症の発症率も高くなる。したがって、薬剤師は再生不良性貧血の免疫抑制療法を十分に把握し、副作用発現に留意した上で薬物治療や薬剤管理指導に関わる必要がある。しかし、わが国での患者数は約5万人に1人とされているため、症例の報告は少ない。今回、市立岸和田市民病院の血液内科にて、2001年1～12月の期間に重症再生不良性貧血患者に対するATGの抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(リンフォグロブリン®: アベンティスファーマ(株)およびCyA(ネオオーラル®: ノバルティスファーマ(株)2剤併用による免疫抑制療法が施行され、薬剤管理指導を実施した症例(症例①、症例②)について報告する。

症 例

1. 症例①

症例①は48歳の男性で、2000年8月に重症再生不良性貧血と診断されATGおよびCyAが投与され回復傾向にあったが、12月に汎血球減少が進行し、2001年1月に入院。ATGの2回目投与のためアレルギー反応が強くなるのが懸念されたが、ATG2回目投与における有効性と安全性に関して報告⁸⁾されていることから、医師との協議の結果、ATGとCyAの併用による免疫抑制療法が再施行された。ATG投与時のアレルギー予防のためにステロイドホルモン剤が投与され、ATGの副作用には特に注意が払われた。Fig. 1には、免疫抑制療法における投与薬剤と血液製剤および副作用症状を示した。Fig. 1に示す薬剤以外には、テプレノン、ファモチジン、カルバゾクロムおよびゾピクロンが併用されていた。

免疫抑制療法施行中に出現した副作用の膨留疹、倦怠感は経過観察中に消失(Fig. 1)。一方、下肢軽度浮腫は利尿剤の投与により消失。入院14日後の出血は血小板製剤投与により対応。口内炎の症状推移をTable 1に示した。入院16日目に発現した症状は徐々に悪化。21日目に摂食不能。24日目には潰瘍性口内炎が舌体および口腔粘膜に発現し、痛みにより摂食困難となり患者のQOLが著しく低下した。塩酸モルヒネ注射剤の投与を試みたが点滴部位に痛みが生じたため、医師との協議により、適応外使用ではあるが硫酸モルヒネ徐放錠に変更し疼痛を緩和した。入院20日目に抗生剤セフトジジムを投与し、33日目には潰瘍部は縮小。退院6日目、軽度発赤(潰瘍部位の瘢痕化)を経て退院2～3週間後治癒に至った。

退院直後に幻覚、物忘れ、判断力低下、振戦等の精神神経症状がみられたが、MRI検査では頭部に器質的異常は認められなかった。退院100日後にみられた味覚障害は自然軽快。下肢脱力感と足の痺れは継続し、中枢性筋弛緩薬・塩酸エペリゾンや塩酸チザニジン投与で対応したが、退院7カ月後においても改善に至らず。

網赤血球、好中球および血小板の検査値の推移をFig. 2に示した。入院期間中、各値は変動したが、退院後は徐々に上昇傾向。退院10カ月後に再生不良性貧血は重症から軽症へ転帰(判定基準: 厚生省特定疾患突発性造血障害調査班研究班基準⁹⁾)。

薬剤管理指導の経緯をTable 2に示した。ATGの2回目投与であることから、副作用発現に対する注意を患者にも促した。口内炎治療のため抗真菌薬のイトラコナゾールが投与された(Fig. 1)。イトラコナゾールはCyAの血中濃度を上昇¹⁰⁾させ副作用発現の可能性がある。さらに腎機能の指標となるBUNが40mg/dLと正常値(7～20mg/dL)より高値であったため医師へ注意を促した。3日後(入院23日目)に測定したトラフ血中CyA濃度は130ng/mLを示し、再生不良性貧血治療における目標濃度範囲内(100～250ng/mL)¹¹⁾でコントロールされていた。入院中、肝機能の指標となる臨床検査値GOTとGPTは正常値範囲内にあり、肝機能障害は認められなかった。患者は治療に積極的で、服用薬剤の薬効も正確に理解しており、服薬コンプライアンスは良好であった。

2. 症例②

症例②は、66歳の女性。2001年4月に再生不良性貧血中等度と診断。5月に汎血球減少が進行し、重症へ移行。CyAが経口投与されたが、症状の改善が認められないため6月にATGを5日間点滴静注(Fig. 3)。入院9および21日目に濃縮赤血球製剤、入院10日目に血小板製剤を輸血。退院17日後にプレドニゾロンは投薬中止。以後

免疫抑制剤および血液製剤

抗菌・抗真菌剤および鎮痛剤

副作用症状

Fig. 1. 投与薬剤と副作用症状(症例①)

Table 1. 口内炎の症状推移(症例①)

入院からの日数	訴え	症状	対応
16	舌縁辺部及び歯茎の疼痛	右舌縁辺部に発赤及び出血の跡あり	経過観察
17		右下歯茎部に白色様の膿、頬部と舌部に潰瘍あり	イトラコナゾール投与(32日目まで)
18	右側の歯、首、胸の辺りの圧迫されるような疼痛	舌の裏や右頬部粘膜奥部にも白色様の潰瘍あり	
19	食事なんとか可能、焼け石を直に当てるような疼痛	右側舌縁辺部3箇所、舌の裏1箇所、右頬1箇所、右下歯肉部1箇所に潰瘍性口内炎あり	
20	疼痛増強	潰瘍部大きくなる	セフトラジジム静注(～23日目)
21	摂食不能		塩酸モルヒネ10mg持続点滴
23	点滴部が痛む		硫酸モルヒネ徐放錠に変更
26	夜間疼痛が激しい		硫酸モルヒネ増量
27-28	疼痛減弱		
30			硫酸モルヒネ中止
31	疼痛再発	潰瘍部改善傾向	硫酸モルヒネ投与再開
34		(退院)	
41	痛みほとんどなし	軽度発赤のみ	鎮痛薬不要
55		治癒	

免疫抑制剤は CyA のみの投与。

ATG 投与直後に、副作用症状として発熱、吐き気、心窩部痛が発現 (Fig. 3)。いずれの症状も 1 日以内に消失。入院 1 週間前に下唇と歯茎の間に原因不明のアフタ性口内炎が発現。感染症併発の回避のために、入院 8 日目から 20 日目の間、クリーンルーム (無菌室) で対応。同時にアムホテリシン B 吸入液・含嗽水とポビドンヨード含嗽水を併用。摂食時の接触痛には、食前にデキサメタゾンの軟膏製剤を塗布。口内炎症状は軽度で推移したが退院 6 カ月後においても治癒は認められず、引き続きデキサメタゾン軟膏で対応。看護師に対しても口腔用薬剤の使用方法について説明を行った。肝機能の指標となる臨床検査値の GOT および GPT、さらに腎機能の指標となる BUN は、正常値を推移し肝および腎機能に異常は認められなかった。

Fig. 4 に、血液系臨床検査値の推移を示した。入院期間中の各値は正常値より低値。退院後も検査値の顕著な改善が認められなかったため、退院 6、27 および 41 日目に赤血球製剤 600mL、退院 7 日目に血小板製剤 200mL の輸血を施行。その後、緩徐ではあるが、改善傾向。退院 6 カ月後に再生不良性貧血は、重症から中等症へと転帰。

症例 ② に対する薬剤管理指導の経緯を Table 3 に示

Fig. 2. 血液系臨床検査値の推移(症例①)

Table 2. 薬剤管理指導記録(症例①)

入院からの 日数	患者の状態, 訴え	薬剤管理指導の内容, 患者の訴えや質問への対応	特記事項 補足
5		食物, 薬剤アレルギーは特になし	ATG投与3日目
		CyA, プレドニゾロン, レボフロキサシン, フルコナゾール等の説明	
	皮疹	ATGに対して皮疹あり	
		普段と違ったことが発生すれば医師, 看護師, 薬剤師に話すように伝える	
12	外見上は良好		
	食事中食物が胃に行きにくい	服用薬の副作用の可能性, テブレノン, ファモチジンを服用しているため蠕動運動促進剤のようなものが必要かも?	
		臨時処方のゾピクロン, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの説明をするが, 薬効はよく知っていた	
19	体調は前回と同様	服用薬剤の種類は多いが, 正確に薬効を理解され正確に服用	医師へ報告
		ネオオーラルの血中濃度はイトラコナゾール, メチルプレドニゾロン (大量投与時) に上昇するため注意してください	
		BUNが40と高値を示しています	
26	微熱		
	口内炎悪化	麻薬性鎮痛薬で痛みを止めながら食事摂取 イトラコナゾールは真菌の感染防止に使用と説明	
33	手の振戦	ネオオーラルの副作用の一つかも?	現在は中止
	口内炎は回復	麻薬性鎮痛薬の服用により食事摂取	
	漢方薬を注文中	薬との相互作用があるため処方連絡することを依頼	
	明日退院予定	退院時の服薬指導を実施	

した。患者の質問および不安や悩みは次のとおりであった。a) 検査値の変化：疾患に対する不安—変動することもあるため過敏になりすぎないように説明。b) 漢方薬の効果：疾患の治療効果への疑問—漢方薬の説明を医師に行ったが、使用に至らず。c) アイスクリームの摂食可否：嗜好品の要望—アイスクリームに含まれる雑菌による感染が危惧されたが、QOLを配慮し摂食を認めたが、

感染へ至らず。患者の服薬コンプライアンスは良好で、入院20日目のトラフ血中 CyA 濃度は160ng/mLと目標濃度範囲内にあった。

考 察

再生不良性貧血重症例においてもその約50%の患者で ATG が有効であったという米国の報告³⁾をはじめ、国内

免疫抑制剤および血液製剤

含嗽水および口腔内軟膏など

副作用症状

Fig. 3. 投与薬剤と副作用症状(症例②)

においても有用性が示唆されている^{2,6,8,12,13)}。最近, ATG と CyA の併用による著効例が多数報告され³⁻⁵⁾, さらに ATG, CyA と G-CSF 併用による改善例の報告もある¹⁴⁾。また, ATG 複数回投与に関してリンフォグロブリン®添付文書中の「重要な基本的注意」項目に制限の旨, 明記されているが, ATG 複数回投与の有効性および安全性を示唆する報告^{8,16)}もあることから, 医師との協議の結

果, 症例①の患者に ATG 2 回投与が施行された。重篤なアレルギーや血清病の副作用は認められず, 投与後 6-10 カ月の期間において, 網状赤血球, 好中球および血小板数は増加傾向を示したことから (Fig. 2), 再生不良性貧血の免疫抑制療法における ATG の 2 回投与の有用性を支持していると考ええる。一方, 症例②では, CyA 単独投与では有効性を示さなかったが, ATG 併用による

免疫抑制療法開始約6カ月後に、網赤血球数と好中球数の改善が認められた。血小板数増加はみられなかったものの(Fig. 4)、重症が中等症へ転帰したことから、CyAとATG併用による有用性を示したと考える。藤原等は、ATGの効果発現までの期間は各症例で個体差があり、著効発現までの期間が1カ月と早い症例、一方では1年を要する症例が存在することを報告しており¹⁵⁾、症例②ではさらなる経過観察が必要と思われる。また、G-CSF併用投与に関する試みは今後の経過によっては選択の余地のある療法と考えられる。

ATGの主な副作用として即時型アレルギー、血清病、一過性の血小板減少である。即時型アレルギーはATG投与初期に起こる発熱、蕁麻疹などが主な症状であり⁶⁾、両症例ともに発熱が認められた。予防的にステロイド剤が投与されていたため、症状は軽度であったと思われる。ATG投与開始1週間後からATGと宿主側の抗体からなる免疫複合体の血管への沈着と補体の活性化、好中球の漸増を特徴とする血清病が発現する。主な症状は発熱、皮疹、関節痛であり、時に糸球体腎炎、血管炎を起こすことが知られている。皮疹としては、手指や手掌の周辺に紅斑が出現するのが典型的である⁸⁾。両症例においても発熱や皮下出血を認めており、血清病が発現したものと考えられる。症例①においては、CRPの上昇や軽度の浮腫、また、BUNの上昇が認められており(Fig. 1)、ATGによる糸球体腎炎の発症またはCyAによる腎障害が疑われた。しかし、重症度は低く1週間後には消失していた。血清病の症状は一過性であり、抗原が体内から消失するとともに回復したと思われる。症例①では、口内炎発症期間中の疼痛による摂食困難および不眠等に伴うQOLの著しい低下がみられたが、麻薬性鎮痛薬投与により改善が認められた(Table 1)。化学療法薬の副作用である口内炎の重症例(潰瘍、経口摂取障害、出血)では、塩酸モルヒネの静脈内投与による除痛が推奨されているが¹⁷⁾、投与部位の痛みのため、医師との協議の結果、保険適応外ではあるが硫酸モルヒネの徐放錠への変更となり疼痛は緩和された。この選択は、QOL維持と向上の点で適切な薬剤選択であったと考えられる。潰瘍性口内炎の治療に約1カ月を要し、抗菌剤変更により治癒に至ったことから、原因菌の迅速な同定による適切な抗菌剤の選択は重要と考えられる。症例②では口内炎の原因自体が特定できず、発症6カ月経過後も治癒に至らなかったことから、微生物感染とは考え難い。それでも症状が軽度を維持できたことは、クリーンルーム適用による感染防止および含嗽剤による口腔ケアが、口内炎症状の悪化を回避したものと考えられる。なお、再生不良性貧血に限らず免疫低下状態の予防的措

Fig. 4. 血液系臨床検査値の推移(症例②)

置として、ポビドンヨード含嗽が推奨されている¹⁸⁾。また、熱い飲食物、化学薬品、タバコは局所的粘膜障害によって口内炎を悪化させることなどが判明していることから¹⁸⁾、回避する等の生活指導も望まれる。両症例とも服薬コンプライアンスは良好であり、トラフ血中CyA濃度は目標濃度を推移していた。症例①で口内炎の感染症に対してCyAの血中濃度を上昇させる抗真菌剤が併用され、腎機能の臨床検査値(BUN)の上昇を認めたため、医師に対して腎機能への注意を促した。腎機能障害には至らなかったが、経過には十分注意する必要があると思われる。また、両症例の患者ともに漢方薬の服用を考えるなど、免疫抑制療法に対して不安や疑問を抱えている状況であった(Table 1および3)。薬剤師による免疫抑制療法の経過について十分な説明を行うことで、患者の治療効果に対する不安を取り除く必要があると考える。

難病の再生不良性貧血に対する免疫抑制療法は効果発現に長期の経過観察が必要であり、薬剤管理指導を介して薬剤師がチーム医療に関与することで薬物治療や患者のQOL維持向上に貢献することは重要であり、再生不良性貧血に対して薬剤師が関与した症例は稀少と考え報告した。

Table 3. 薬剤管理指導記録(症例②)

入院からの 日数	患者の状態, 訴え	薬剤管理指導の内容, 患者の訴えや質問への対応	特記事項 補足
3	口内炎がしみる, ビタミンB製剤を服用中	CyA, プレドニゾロン等の説明 服用薬との相互作用チェック	
6	耳の後ろが痛む		ATG投与初日, 氷枕使用
7	昨夜発熱した. どの程度 熱が出るものなのか	熱の程度については不明である ことを伝えた	ATG投与2日目
9	朝歯磨きをしようとしたら 唾液の中に血が混じってい た	血小板減少の影響であること, 唾液により血液が多量に出た 錯覚をした可能性を指摘	ATG投与4日目
10	以前, 血小板輸血で発疹が 出たので不安です。	発疹が出て薬を作りますと 励ます。	ATG投与5日目
13	GOTやGPTはどういうものな のか教えてください。	数字が大きすぎると, 肝臓が 悪いことがあります	
14	デキサメタゾン軟膏は朝嗽 をしてから, そして夜寝る 前に塗っています ビリルビン値が高値	デキサメタゾンは炎症を抑える 反面, 感染しやすくなる点を説 明	
15	顔が赤い		微熱の可能性あり
16	義歯が合にくくなっている どうしてでしょう 微熱あり	調べます, と答える。 食事以外では義歯を外すよう勧 めた	CyAの副作用の歯肉肥厚か
18	肩こりが激しいです 右足親指, 内出血	スチックゼノールの追加を医師 に依頼した	内出血は血小板減少の影響
20	何もしないのにヘモグロビン が下がる 困った病気です	傾聴した	
21	輸血の時, 薬を飲みました		赤血球製剤輸血時, 発疹の 予防のためフマル酸クレマ スチン内服
23	お薬が今日でなくなるので お医者さんに言っておいて ください	医師へプレドニゾロンの処方 を依頼した	
25	退院後, アイスcreamを 食べていいですか	食べてけっこうですが, 食後嗽 をしてくださいと伝えた	調査の結果, アイスcreamに は細菌が多く勧められないこ とが分かった
27	何か良い漢方薬はないです か		十全大補湯と人参養栄湯が候補 に挙がったが, 大きな効果は期 待できないという医師の判断か ら投与されなかった
28	血小板が少ないから気になり ます	検査値が多少上下することは頻 繁にあるので気にし過ぎないよ う伝えた	

引用文献

- 1) N.S. Young, A.J. Barrett, The treatment of severe acquired aplastic anemia, *Blood*, **85**, 3367-3377 (1995).
- 2) 通堂満, Anti-thymocyte globulin とシクロスポリンの複合免疫抑制療法が奏効した重症再生不良性貧血の2例, 日常診療と血液, **7**, 923-928(1997).
- 3) N. Young, P. Griffith, E. Brittain, G. Elfenbein, F. Gardner, A. Huang, D. Harmon, J. Hewlett, J. Fay, K. Mangan, A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases, *Blood*, **72**, 1861-1869(1988).
- 4) M. Hinterberger-Fischer, P. Hocker, K. Lechner, H.

- Seewann, W. Hinterberger, Oral cyclosporin-A is effective treatment for untreated and also for previously immunosuppressed patients with severe bone marrow failure, *Eur. J. Haematol.*, **43**, 136-142 (1989).
- 5) 清水佳奈子, 河野文夫, 木村哲也, 抗ヒト胸腺グロブリン(ATG)併用療法が著効を示した重症再生不良性貧血の5症例, 日常診療と血液, **8**, 75-82(1998).
 - 6) 北村聖, 浦部晶夫, 溝口秀昭, 野村武夫, 木村昌行, 高久史麿, リンフォグロブリンの中等, 重症再生不良性貧血に対する臨床的検討—至適投与量及び有効性・安全性の検討—, 診断と治療, **83**, 152-165(1995).
 - 7) 正岡徹, 柴田弘俊, 福田光之, 森山美昭, 大平陸郎, 天木一太, 加藤俊一, 吉川敏, 横幕省三, 平林憲之, 小寺良尚, 岩村春樹, 山田一正, 赤尾幸博, 中出泰充, 平野正美, 永井清保, 篠原健次, 三輪史郎, 堀内篤, 高木省治郎, 田坂英子, 秋山裕一, 長尾大, 同種骨髄移植における cyclosporin A の GVHD に対する予防および治療効果の検討, 移植, **20**, 137-143(1985).
 - 8) 壹岐聖子, 臼杵憲祐, 村松理子, 再生不良性貧血に対する抗胸腺細胞グロブリン(ATG)の安全性, 診断と治療, **86**, 287-295(1998).
 - 9) 高久史麿, 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和58年度研究業績報告書, 127-133(1984).
 - 10) K. Sud, B. Singh, V.S. Krishna, K. Thennarasu, H.S. Kohli, V. Jha, K.L. Gupta, V. Sakhuja, Unpredictable cyclosporin-fluconazole interaction in renal transplant recipients, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **14**, 1698-1703(1999).
 - 11) 樋口駿, 松山賢治, 宮崎長一郎編, “PEDA による TDM の実際”, じほう, 東京, 2001, p.95.
 - 12) 亀田奈緒子, 香月憲作, 山田哲也, 竹田孔明, 高橋徹, 縄田涼平, 篠原健次, Antithymocyte globulin 投与を契機にして血液学的改善を認めた高齢者再生不良性貧血の1例, *Biotherapy*, **12**, 1607-1610(1998).
 - 13) 七野浩之, 麦島秀雄, 鈴木孝, 山田亜古, 永田俊人, 島田俊明, 陳基明, 原田研介, ATG を用いた多剤併用免疫抑制療法を2回施行した小児再生不良性貧血の1例, 日本小児血液学会雑誌, **13**, 195-198(1999).
 - 14) A. Bacigalupo, G. Broccia, G. Corda, W. Arcese, M. Carotenuto, A. Gallamini, F. Locatelli, P.G. Mori, P. Saracco, G. Todeschini, Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party, *Blood*, **85**, 1348-1353(1995).
 - 15) 藤原正博, 黒川和泉, 曾我謙臣, 重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法, 長岡赤十字病院医学雑誌, **13**, 7-9 (2000).
 - 16) A. Tichelli, J. Passweg, C. Nissen, M. Bargetzi, T. Hoffmann, A. Wodnar-Filipowicz, E. Signer, B. Speck, A. Gratwohl, Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia, *Br. J. Haematol.*, **100**, 393-400(1998).
 - 17) “ワシントンマニュアル第9版”, 高久史麿, 和田功監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2002, p. 561.
 - 18) 浦出雅裕, 岸本裕充, “口内炎・口腔乾燥症の正しい口腔ケア”, 南雲正男編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001, pp. 53-59.