好中球減少症性発熱と抗生物質の使用頻度を 指標とした G-CSF 製剤の評価 —婦人科癌治療における検討—

原 田 彩 織^{*1} 角 田 肇^{*2} 高 橋 秀 人^{*3}
幸 田 幸 直^{*4} 加 納 克 己^{*3} 久 保 武 士^{*2}

(受付：1997 年 3 月 31 日)

The Effectiveness of G-CSF on the Incidence of Febrile Neutropenia and Antibiotic Usage in Gynecologic Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Saori HARADA^{*1} Hajime TSUNODA^{*2} Hideto TAKAHASHI^{*3}
Yukinao KOHDA^{*4} Katsumi KANO^{*3} and Takeshi KUBO^{*2}

^{*1} Graduate School of Medical Sciences, University of Tsukuba
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan

^{*2} Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

^{*3} Department of Epidemiology, Institute of Community Medicine, University of Tsukuba

^{*4} Department of Clinical Pharmacy, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

The efficacy of recombinant granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has been shown in clinical trials. However, the high cost of G-CSF has led to concern about its beneficial effects in clinical practice.

Reviewing medical records of 57 gynecologic cancer patients with 250 courses of cytotoxic chemotherapy, we evaluated the effectiveness of G-CSF administration on the incidence of febrile neutropenia and on antibiotic usage. The courses were divided into two groups: "case" (post-marketing of G-CSF) and "control" (pre-marketing of G-CSF). Information on the blood cell count, regimen, age and number of days since the operation for both cases and controls was obtained from their medical records. Data of cases and controls were compared.

In the analysis of odds ratios from the logistic regression model, there were no significant differences between case and control groups in terms of the incidence of febrile neutropenia and antibiotic usage for the treatment of febrile neutropenia. On the other hand, the incidence of antibiotic usage for the prevention of infection was significantly high in the case group ($p < 0.05$).

^{*1} 筑波大学医科学研究科 〒305 つくば市天王台 1-1-1

^{*2} 筑波大学臨床医学系産婦人科 ^{*3} 筑波大学社会医学系疫学

^{*4} 筑波大学臨床医学系臨床薬理学

These results may indicate that the effectiveness in G-CSF usage is probably dependent on physician's decision-making in the administration of the above agents. Further studies are warranted on the effectiveness of pharmaceutical agents in clinical practice as well as clinical trials.

Key words : G-CSF, febrile neutropenia, antibiotics, logistic regression model

緒 論

癌化学療法時の重篤な副作用の一つである好中球減少症は、治療時の患者易感染性を招く¹⁻⁴⁾。感染が原因で死に至ることもあるため⁵⁾、好中球減少症の対策は不可欠であるが、その対策として1991年に市販開始されたGranulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)が、化学療法時の感染予防効果を著明に向上させるものと期待されている^{6,7)}。

薬剤のbenefitは、医薬品そのものがもたらす直接効果(薬効、有効性)、および間接的な波及効果(薬効の影響、有用性)、に分けることができる⁸⁾。G-CSFが優れた薬効を持つことは、すでに臨床試験において証明されている⁹⁾が、G-CSFは薬価が高額であり臨床現場の患者がG-CSFのbenefitを受けているか否かを評価することは極めて重要である。

これまでのG-CSFに関する研究の多くは、議論の重点が薬効・治療法に置かれていた。しかし、American Society of Clinical Oncology (ASCO)は、好中球減少症性発熱の頻度や、抗生物質の使用頻度など「薬効の影響」を示すエンドポイントに重点を置き、無作為化臨床試験のreviewをもとに、「CSF製剤臨床実施ガイドライン」において、治療上妥当なCSF製剤の投与法を提言している¹⁰⁾。

薬剤の臨床試験は、患者層・投与法などが十分に制御された、いわゆる理想的な環境下における評価であるのに対し、市販後薬剤の治療効果は、薬効以外に主治医の治療方針、患者の多彩な背景因子などに左右される。このことから、臨床試験で得られる結果が臨床現場の実態と乖離する可能性がある。したがって、ASCOが行ったような投与

法の提言だけでなく、臨床現場を対象としたG-CSFの使用実態の評価を行わなければ、G-CSFが患者にbenefitをもたらしているとは断定できない。

G-CSFが臨床現場の患者にもたらすbenefitに関してはいまだ不明確な点が多く、とくに主治医の治療方針や背景因子を考慮したG-CSFの評価は少ない。本研究では、患者のbenefitの指標として「好中球減少症性発熱の頻度」と「抗生物質使用頻度」を用い、G-CSF市販前後のこれらの項目の変化を、婦人科癌患者を対象に検討することにより、癌治療の現場において、G-CSFが患者のbenefitに繋がっているか否かを明らかにすることを目的とした。

方 法

1. 研究対象

研究対象は、1988年1月～1996年2月に筑波大学附属病院産婦人科において、癌化学療法が施行された婦人科癌患者57名の病歴(延べ250コース)である。婦人科癌を対象疾患にした理由は、性差が薬剤の反応性に影響を及ぼす可能性があるため、女性に限定し検討できること、また固型癌の中では癌化学療法を施行している患者が多いことの2点である。「好中球減少症性発熱の頻度」と「抗生物質の使用頻度」を評価対象とした理由は、これらの2項目が病歴に基づいて評価が可能だからである。

1991年はG-CSFの市販開始時期と一致し、使用の有無の記録が不明瞭であったため、同年のデータはすべて除外した。また、中心静脈栄養法(IVH)使用コースも、抗生物質の使用理由と発熱原因が不明瞭のため評価対象から除外した。

G-CSFは、調査期間に病院で採用されていた

filgrastim (グラン注[®], 三共-キリンビーエル) および lenograstim (ノイトロジン注[®], 中外製薬) を対象薬剤とした。現在, 本邦では CSF 製剤として Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF) も承認されているが, 本研究では G-CSF のみを取り上げた。

2. 研究方法

癌化学療法の施行期間により, G-CSF 市販前 (1988 年 1 月～1990 年 12 月) と G-CSF 市販後 (1992 年 1 月～1996 年 2 月) の 2 群で比較検討した。

病歴より患者背景, 治療経過 (薬剤投与状況・血液検査値など) に関する項目を転記した。年齢は癌化学療法の各コース開始時の年齢を用いた。臨床進行期は腫瘍取扱い規約¹¹⁻¹³⁾に準じた。

Regimen は CAP 療法 (cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin) および EP 療法 (etoposide/cisplatin) を対象とした。これは, これらの regimen が骨髄抑制が強く, 婦人科癌化学療法として代表的なものだからである。

治療日数は, 化学療法開始日から次回化学療法施行前日までの日数と定義した。

術後日数は, 初回手術, Second Look Operation (SLO) および再発手術の施行日からコース開始日までの日数と定義した。

好中球減少症性発熱の定義は統一されていない。本研究では, 過去の報告¹⁴⁾を参考に「好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満かつ 38°C 以上の発熱」を好中球減少症性発熱と定義した。

対象の「抗生物質投与」は下記のように定義した。

- ・発熱 (好中球減少症性) の治療: 好中球減少症性発熱の感染症治療のために用いられた静注
- ・感染予防: 白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ (好中球数 $1,000/\text{mm}^3$) 以下で, 発熱はないが予防的に投与された静注

G-CSF 製剤の投与方法および投与開始時期は, 添付文書の用法・用量の最低量を使用した。すなわち, 好中球が $1,000/\text{mm}^3$ (白血球数 $2,000/\text{mm}^3$) 未満が観察された時点あるいは 1 コース目の経過

から確実にこの条件を満たすことが判明した時点で G-CSF 製剤の投与を開始し, この条件以上の白血球数になれば直ちに投与を中止した。

3. 解析方法

- ①好中球減少症性発熱の有無
- ②発熱治療のための抗生物質使用の有無
- ③感染予防のための抗生物質使用の有無

の三つの項目について, 全体および G-CSF 市販前・後における分布を求めた。年齢, nadir (白血球数, 血小板数), 治療日数および術後日数について, G-CSF 市販前・後での差異を Wilcoxon 順位検定を用いて検討し, regimen については χ^2 検定を用いて検討した。

交絡因子として, 臨床的に意義のあると考えられる regimen, 年齢および術後日数を検討した。Regimen は, EP 療法に対する CAP 療法におけるオッズ比を検討した。年齢および術後日数については, 層別のうえ, Mantel-Haenszel による調整オッズ比を検討した。

①②③各々の割合と G-CSF 市販前後の関連について, logistic model による回帰パラメータよりオッズ比を算出したが, その際に, regimen, 年齢および術後日数の調整を行った。また, 多重共線性の検討のため, Spearman 相関係数, Pearson 相関係数を算出した。

これらの統計解析は統計パッケージ SAS を用いた。有意水準はすべて 5% とし, 両側検定を行った。

結 果

1. 対 象

調査対象患者 57 名 (250 コース) の内訳は, G-CSF 市販前 24 名, 市販後 33 名であり, 再発入院のため市販前後で 1 名が重複していた。卵巣癌, 子宮体癌, 子宮頸癌, 子宮肉腫に癌化学療法が施行された (Table 1)。

平均年齢および平均術後日数は G-CSF 市販前後で統計学的有意差を認めなかった。白血球数の nadir は市販後のコースにおいて有意に高かった ($p < 0.001$) (Table 2)。

Table 1 対象者の臨床進行期の内訳 (n=57, 250 コース)

疾患	疾患の臨床進行期 (重複あり)	G-CSF 市販前		G-CSF 市販後	
		患者数	コース数	患者数	コース数
卵巣癌	Total	19	87	14	58
	I a-c	5	25	1	4
	II a-c	2	10	2	6
	III a-c	8	36	9	43
	IV	1	5	0	0
	unstaged	1	5	0	0
	I a-c (再発)	2	6	0	0
	III a-c (再発)	0	0	2	5
子宮体癌	Total	5	20	8	31
	I a-c	1	5	0	0
	III a-c	2	9	3	14
	IV a-b	2	6	1	4
	I a-c (再発)	0	0	3	12
	unstaged	0	0	1	1
子宮頸癌	Total	0	0	4	17
	III a-b	0	0	3*	10
	I a-b (再発)	0	0	1	5
	III a-b (再発)	0	0	1*	2
子宮肉腫	Total	0	0	7	37
		0	0	7*	35
	(再発)	0	0	1*	2
合計		24	107	33	143

*: 重複

Regimen は、G-CSF 市販前は CAP 療法、市販後は EP 療法が多く、市販前後で統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$) (Table 3)。

2. 交絡因子の検討

①発熱(好中球減少症性), ②抗生物質の使用(発熱治療), ③抗生物質の使用(感染予防)について, EP 療法に対する CAP 療法のオッズ比を検討したところ, いずれも統計学的有意差は認めなかった。年齢および術後日数については, 層別のうえ, Mantel-Haenszel 調整オッズ比を検討したところ, いずれも統計学的有意差を認めなかった。

3. Logistic model による検討

①発熱(好中球減少症性), ②抗生物質の使用(発熱治療), ③抗生物質の使用(感染予防)の各々の割合と, G-CSF 市販前後との関係を検討するために, G-CSF 市販前に対する市販後のオッズ比を検討した。③抗生物質の使用(感染予防)については G-CSF 市販後に使用頻度が有意に増加した。ほかはいずれも統計学的有意差を認めなかった (Table 4)。

4. 多重共線性の検討

Logistic model の多重共線性の検討のために

Table 2 患者背景，血液検査値の比較 (250 コース)

項目	G-CSF 市販前 (106 コース)		G-CSF 市販後 (144 コース)		P 値
	n ₁	Median±QD*	n ₂	Median±QD*	
年齢 (歳)	106	54.0±7.5	144	57.0±9.3	0.07
術後日数	100	70.0±30.8	108	70.5±31.8	0.67
治療日数	83	28.0±1.0	113	27.0±2.5	0.68
入院中のコース数	106	3.0±1.0	144	3.0±1.0	0.94
Nadir					
白血球数 (mm ⁻³)	106	1400.0±400.0	143	2100.0±500.0	<0.001
コース開始から nadir までの日数	106	14.0±1.5	143	14.0±2.0	0.50
血小板数 (×10 ⁴ ・mm ⁻³)	106	11.5±3.7	143	10.7±3.6	0.37
コース開始から nadir までの日数	106	13.0±0.5	143	15.0±2.0	<0.001
血液検査値 (コース開始前)					
白血球数 (mm ⁻³)	78	4450.0±1200.0	44	4950.0±1375.0	0.06
好中球数 (mm ⁻³)	73	2295.0±691.5	39	2350.0±1242.0	0.66
血色素量 (g/dl)	78	10.6±0.8	38	10.0±0.8	0.06
血小板数 (×10 ⁴ ・mm ⁻³)	78	29.5±7.1	44	32.9±5.8	0.14
血液検査値 (G-CSF 開始当日)					
白血球数 (mm ⁻³)	0	—	80	2050.0±225.0	—
好中球数 (mm ⁻³)	0	—	62	672.5±332.5	—
コース開始から G-CSF 投与開始までの日数	0	—	110	10.5±3.0	—

* QD: 四分位偏差 $QD = \frac{Q3 - Q1}{2}$

(Wilcoxon 順位和検定)

Table 3 治療経過に関する項目の比較 (250 コース)

項目		G-CSF 市販前 (106 コース)		G-CSF 市販後 (144 コース)		P 値
		コース	%	コース	%	
G-CSF 使用有無	使用あり	0	0.0	110	76.4	—
	使用なし	106	100.0	34	23.6	
Regimen	CAP 療法	101	95.3	32	22.2	<0.001
	EP 療法	5	4.7	112	77.8	
発熱 (好中球減少症性)	発熱あり	18	17.0	19	13.2	0.41
	発熱なし	88	83.0	125	86.8	
抗生物質の使用 (発熱治療)	使用あり	10	9.4	15	10.4	0.80
	使用なし	96	90.6	129	89.6	
抗生物質の使用 (感染予防)	使用あり	10	9.4	26	18.1	0.06
	使用なし	96	90.6	118	81.9	

(χ^2 検定)

Table 4 Logistic Model によるオッズ比の検討 (250 コース*)

項目	オッズ比**	95%信頼区間
発熱 (好中球減少症性)	1.26	0.47~3.41
抗生物質の使用 (発熱治療)	2.26	0.75~6.78
抗生物質の使用 (感染予防)	3.15	1.13~8.79

*: 術後日数は 42 コースが欠損値のため, 208 コースで解析した。

**: ①~③各々のオッズ比は, 市販前のオッズ比を 1.00 としたときの市販後のオッズ比を示す。

項目間の相関係数を求めた。G-CSF 市販前後-regimen 間に強い相関が認められた ($|r_s| = 0.724$)。ほかの項目間において相関は認められなかった (Table 5)。

考 察

臨床試験は, 理想的な環境下において薬剤の有効性や有用性の評価を行うために, 得られた結果は, 臨床現場の実態と異なる可能性がある。臨床試験において把握できなかった問題点を指摘するため, 日常の臨床現場を対象とした薬剤使用実態研究は不可欠である。しかしながら, 現段階ではその評価手法が十分に確立されていない。また, 文献的にも, 薬効や治療法に重点を置いた臨床試験の報告が多数みられるのに対し^{7,9,15}, 臨床現場を対象とした G-CSF の評価に関する報告は少ない。今までに臨床現場を対象とした研究の一つとして, G-CSF 市販後において抗生物質の使用頻度の有意な減少が認められたとの報告がある¹⁶。しかし, 日常診療においては多様な目的のもとに抗生物質が処方されており, その使用目的を考慮した解析が望まれる。このようにいまだ不明な点は多い。したがって, 一般の癌治療の現場の患者を対象とし, G-CSF が患者にもたらす benefit の評価を行う意義は大きい。本研究においては, 患者 benefit を示すエンドポイントとして, 「ASCO ガイドライン」¹⁰において対象とされた「好中球減少症性発熱の頻度」および「抗生物質の使用頻度」を用いた。

本研究のような疫学調査においては, データ収集の時点で交絡因子の比較群間の等質性は期待できず, 事後的な調整が必要である¹⁷。また, 得られ

る結果は調整時に選定した交絡因子に依存するために, 選定する際の基準も重要である。本研究の交絡因子は, G-CSF 市販前後の 2 群において分布が異なり, かつ結果に影響を与える因子が該当する。臨床的には, 好中球減少症に影響を与える項目が交絡因子であると考えられるため, これらの項目について検討を行った。

年齢に関しては, 年齢間で CSF 製剤の効果に差が存在しなかったことが meta-analysis で明らかになっている¹⁸。その一方で, 無作為化臨床試験においては, 年齢間で発熱 (白血球減少時) の有無に差が存在することも報告されている¹⁹。したがって, 年齢は G-CSF の効果には影響せず, かつ発熱 (好中球減少症性) に関しては交絡因子である可能性がある。

術後日数の浅い時期は, 手術時の侵襲が患者の全身状態に影響を及ぼし, その影響で癌化学療法の副作用が高頻度に発現すると考えられる。さらに, 本研究での対象患者については, 1 コース目は G-CSF をなるべく用いず白血球数の推移を観察するという治療方針が背後にあるために, 術後日数の調整は不可欠である。

このため, 年齢および術後日数が交絡因子である可能性を考慮し, これらの変数の調整を行った。

Regimen は, 最近 CAP 療法から EP 療法へと化学療法が推移している影響を受け, G-CSF 市販前・後で偏りがみられたため, 調整を行った。

解析時の各コースの扱いは次のように行った。たとえば, 症例 C のコース C1, C2, …は症例 C に依存しないと考えることができるので, 対象患者 57 例の 250 コースをそれぞれ独立として扱った。

Table 5 相関係数 (Spearman) (250 コース)

項目	目的変数			G-CSF 市販前後	交絡因子		
	発熱	抗生物質 発熱治療	抗生物質 感染予防		Regimen	年齢	術後日数*
発熱 (好中球減少症性)		0.800	0.631	-0.053	0.075	-0.003	-0.002
抗生物質の使用 (発熱治療)			0.813	0.016	0.072	0.028	0.048
抗生物質の使用 (感染予防)				0.121	-0.003	0.102	-0.001
G-CSF 市販前後					-0.724	0.114	0.030
Regimen 治療時年齢						-0.149	-0.096
							-0.038

*：術後日数は、42 コースが欠損値

□ 内は、Pearson 相関係数

無作為化臨床試験においては、G-CSF の使用により、好中球数の nadir が有意に増加し、発熱(好中球減少症性)の発症率が有意に減少したとの報告⁹⁾、抗生物質使用頻度が有意に減少したとの報告¹⁵⁾がある。これらの良好な結果より、本研究を企画するにあたって、一般の臨床現場においても、G-CSF の使用が感染症併発リスクの軽減に繋がることが期待されていた。

しかし、logistic model を用い、交絡因子を調整して得られた結果は、G-CSF の薬効から予想される結果とは著しく異なっていた。発熱(好中球減少症性)の発生割合、および抗生物質(発熱治療)の使用割合は、G-CSF 市販前後で有意差がみられず、抗生物質(感染予防)の使用割合は、G-CSF 市販後にむしろ増加していた。

このような結果が得られた理由として regimen の影響が考えられる。CAP 療法と EP 療法の間では骨髓抑制に差があるため、この差が結果に影響している可能性がある。また、G-CSF 市販前後-regimen 間に強い相関($|r_s| = 0.724$)があり、この相関に由来する多重共線性の影響も否定できない。

発熱の有無は、患者の全身状態や骨髓抑制の重篤度などの患者背景因子に依存し、抗生物質の予防的な使用の有無は、主治医の治療方針に左右されるデータである。したがって、主治医の治療方

針に影響を与える要因も結果に影響を与えていると考えられる。

主治医の治療方針に影響を与える要因の一つとして、本邦においては、保険診療上の適応症を遵守して G-CSF を使用しなければならないことがあげられる。G-CSF は高額かつ使用頻度の高い薬剤である。このために、過剰投与として査定されることは極力避けるようにしなければならない。このような保険診療上の制約のもと、主治医が好中球減少症に対する積極的な予防的投与を行わず、必要最小限の処方に留めた結果、発熱の頻度および抗生物質(発熱治療)の使用頻度が減少しなかったと考えられる。

そのほかの要因としては、癌治療における治療方針の変遷の影響が考えられる。近年、癌化学療法は副作用の対策を重視した治療に移行しつつある。この影響で、G-CSF と抗生物質の併用による濃厚な副作用対策が行われるようになり、G-CSF 市販後の抗生物質(感染予防)の使用頻度が有意に増加したと考えられる。

そのほかの問題点としては、病歴に記載されていない項目が交絡因子に該当する場合、調整が不可能である可能性が考えられる。たとえば、全身状態の指標である performance status は、臨床的に意義のある交絡因子と推察されたが、これは病歴に記載されていない項目であった。

今後、臨床現場を対象とした市販後薬剤の治療効果の評価においては、これらの問題を改善するため、比較可能性を保証かつ臨床現場において実施可能なデザインの設定が要求される。無作為化は、比較可能性を含めた内的妥当性を保証するために行われるが²⁰⁾、臨床現場において無作為化を行うことは、倫理上の問題が関わるために実施が難しく、このほかにも、得られた結果が臨床現場の実態に必ずしも反映されない点も問題である。

これらの問題の解決策として、標準化された治療方針を日常診療に組み込み、比較可能な群を設定することが考えられる。しかし、臨床現場の実態を反映させるためには、主治医の治療方針に介入しない手法であることが望ましい。薬剤疫学研究の実施にデータベースが必要であることはすでに指摘されており²¹⁾、蓄積されたデータの中で比較可能な群を設定することが、前述の問題点を解決しうる最良の方法と考えられる。

本研究の結果より、臨床現場において G-CSF が患者に benefit をもたらすか否かは、主治医の治療方針に左右され、その治療方針は、保険診療下の治療という制約に依存している可能性が示唆された。今後は、臨床現場を対象とした継続的な評価、さらに詳細な情報を得るための prospective study の両者が不可欠である。

本研究においては患者に主眼を置いたが、今後は主治医を対象とした評価も必要とされるであろう。これは、白血球減少時の不安・緊張感から解放されたという点で、G-CSF は患者のみならず主治医の benefit に繋がると考えられるためである。これらの多角的な評価の結果、得られる情報の伝達をはかることにより、臨床現場を、治療上妥当な G-CSF の処方が行える環境に改善することが可能になるであろう。

結 論

市販後薬剤の治療効果には、薬効のほかに、主治医の治療方針や、患者の多彩な背景因子が影響するため、G-CSF のように優れた薬効を持つ薬剤でも、臨床試験で得られたような良好な成績が再現されないこともありうる。

したがって、薬剤の治療効果の評価には、いわゆる臨床試験のほかに、臨床現場における評価が必要不可欠である。そのための評価手法の確立、および評価を支援しうる体制の整備が求められる。

文 献

- 1) 螺良英郎：癌治療と感染、図説臨床「癌」シリーズ No. 28, メジカルビュー社, 東京, pp. 6-11 (1989).
- 2) Pizzo, A. P., Commers, J., Cotton, D., et al.: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am. J. Med.*, **76**: 436-449 (1984).
- 3) Schimpff, S. C., Young, V. M., Greene, W. H., et al.: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.*, **77**: 707-714 (1972).
- 4) Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S., et al.: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.*, **64**, 328-340 (1966).
- 5) Dranitsaris, G. and Sutcliffe, S. B.: Economic analysis of prophylactic G-CSF after mini-BEAM salvage chemotherapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, **17**: 139-145 (1995).
- 6) 北原武士, 竹中武昭, 吉野正曠: 感染免疫低下. 癌と化学療法, **16**: 1108-1114 (1993).
- 7) 中村洋之, 山地康文, 藤田次郎ほか: 肺癌化学療法時における rhG-CSF の投与時期に関する検討. 肺癌, **34**: 229-235 (1994).
- 8) 鈴木伸二: 薬剤疫学の基礎—副作用情報から薬剤疫学へ—, 薬事日報社, 東京, pp. 89-107 (1995).
- 9) Crawford, J., Ozer, H., Stoller, R., et al.: Reduction by granulocyte-colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **325**: 164-170 (1991).
- 10) American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.*, **12**: 2471-2508 (1994).
- 11) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編: 卵巣腫瘍取り扱い規約, 金原出版, 東京, pp. 3-8 (1990).
- 12) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 子宮体癌取り扱い規約, 改訂第2版, 金原出版, 東京, pp. 5-14 (1996).
- 13) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 子宮頸癌取り扱い規約, 金原出版, 東京, pp. 5-15 (1987).
- 14) 中島秀明, 池田康夫, 平嶋邦猛ほか: 寛解導入療法

- 後の急性骨髄性白血病に対する遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子の無作為割付群間比較試験. 臨床血液, **36**: 597-605 (1995).
- 15) Trillet-Lenoir, V., Green, J., Manegold, C., et al.: Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur. J. Cancer.*, **29 A**: 319-324 (1993).
 - 16) 田中照夫: 発生したデータの解析と診療への還元. 第13回医療情報学連合大会論文集, p. 58 (1993).
 - 17) 丹後俊郎, 山岡和枝, 高木晴良: ロジスティック回帰分析—SASを利用した統計解析の実際—, 朝倉書店, 東京, pp. 1-20 (1996).
 - 18) Shank, W. A. and Balducci, L.: Recombinant hemopoietic growth factors: comparative hemopoietic response in younger and older subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **40**: 151-154 (1992).
 - 19) 小河原光正, 古瀬清行: 化学療法による顆粒球減少とその対策. 医学のあゆみ, **164**: 358-362 (1993).
 - 20) 折笠秀樹: 臨床研究デザイン医学研究における統計入門, 真興交易医書出版部, 東京, pp. 48-62 (1995).
 - 21) 日本RAD-AR協議会: 薬剤疫学の基本的概念と実際の応用, 日本RAD-AR協議会, 東京, pp. 39-60 (1993).