

静岡がんメソッド

静岡がんセンターから学ぶ
最新化学療法 & 有害事象マネジメント

血液腫瘍編

シリーズ監修 | 安井博史 静岡県立静岡がんセンター副院長/消化器内科部長
編著 | 池田宇次 静岡県立静岡がんセンター血液・幹細胞移植科部長



静岡がんセンターロゴマーク

AML (acute myelogenous leukemia ; 急性骨髄性白血病)

● 65 歳未満

初発 CBF IDA + Ara-C または DNR + Ara-C (※p10) → JALSG-AML201-C 群 (※p20)

初発 non-CBF IDA + Ara-C または DNR + Ara-C (※p10) → JALSG-AML201-D 群 (※p26)

標準リスク以上の場合、原則的にCR1での同種移植を計画する。
APLの場合は、ATRAを併用する。

MDSからの進展 CAG (※p34) → 5-AZA (※p41) → allo-SCT

再燃 MEC変法(AEM) (※p48) → JALSG-AML201-C 群 (※p20) または D 群 (※p26) → allo-SCT

● 65 歳以上

初発・再燃 CAG (※p34) → JALSG-AML201-D 群 (※p26)

CBF : core binding factor
MDS : myelodysplastic syndromes
allo-SCT : allogeneic hemopoietic stem cell transplantation
APL : acute promyelocytic leukemia
ATRA : all-trans retinoic acid

ALL (acute lymphoid leukemia ; 急性リンパ性白血病)

● 25 歳未満

初発 JALSG-ALL202-U (※p58) → allo-SCT

条件良好なドナーが確保できる場合は同種移植を検討する。
Ph1陽性の場合、dasatinibを併用する。

● 65 歳未満

初発 Hyper CVAD / MA (※p71) → allo-SCT

適切なドナーが確保できる場合は、可能な限り同種移植を計画する。
Ph1陽性の場合、dasatinibを併用する。

再燃 MEC変法(AEM) (※p48) → Hyper CVAD / MA (※p71) → allo-SCT

Ph1陽性の場合、dasatinibを併用する。

● 65 歳以上

初発 Hyper CVAD / MA (※p71) または CHOP (※p81) または EPOCH (※p122)

Ph1陽性の場合、dasatinibを併用する。

allo-SCT : allogeneic hemopoietic stem cell transplantation

MDS (myelodysplastic syndromes ; 骨髄異形成症候群)

● 70 歳未満

IPSS : Int-2, high
IPSS-R または WPSS : (intermediate), high, very high

5-AZA (※p41) または CAG (※p34) → allo-SCT

IPSS : Int-1, low
IPSS-R または WPSS : very low, low, (intermediate)

臨床症状あり → AZA (※p41) または Len (5q-症候群) → allo-SCT を考慮

症例ごとの選択になるが、可能な範囲で同種移植の適応を広げる。

● 70 歳以上

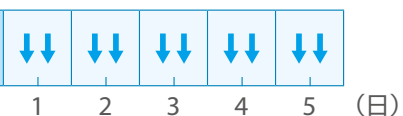
5-AZA (※p41) または Len (5q-症候群)

IPSS : International Prognostic Scoring System
IPSS-R : revised IPSS
WPSS : WHO classification-based prognostic scoring system
allo-SCT : allogeneic hemopoietic stem cell transplantation

JALSG-AML201-C群 (HiDAC)

投与スケジュール

Ara-C 2,000mg/m², 点滴静注 3時間,
1日2回



上記を1コースとして、3コースを施行する。
血球回復から1週間経過した時点で、次コースを開始する。

投与例

投与日	投与順	投与量	投与方法
1~5	1	グラニセトロン塩酸塩(カイトリル®) 3mg/body + 生食 50mL	点滴末梢本管 (15分)
	2	シタラピン[Ara-C](キロサイド®) 2,000mg/m ² + 生食 300mL	点滴末梢本管 (3時間)

上記12を1日2回投与。

適応・治療開始基準

- 急性骨髄性白血病(AML: acute myelogenous leukemia)(急性前骨髄球性白血病を除く)。
- 主要臓器機能が保たれている(以下の基準が目安)。

- PS 0~3
- 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
- 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{L}$
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$
- 血清ビリルビン $< 2.0\text{mg/dL}$
- 血清クレアチニン $< 2.0\text{mg/dL}$
- 心エコー上でLVEF $> 50\%$
- $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$, または $\text{SaO}_2 > 93\%$

慎重投与・禁忌

	慎重投与	禁忌
年齢	60歳以上	
骨髄抑制	好中球数 $< 1,500/\mu\text{L}$ 白血球数 $< 3,000/\mu\text{L}$ 血小板数 $< 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	
心機能低下	LVEF $< 50\%$	
肺機能低下	$\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$, または $\text{SaO}_2 \leq 93\%$	
腎機能低下	血清クレアチニン $\geq 2.0\text{mg/dL}$	
肝障害	血清ビリルビン $\geq 2.0\text{mg/dL}$	
感染	感染症を合併している場合	重症感染症を合併している場合
女性	授乳婦(授乳を中止させる)	妊婦または妊娠している可能性のある女性
既往歴		本治療によるGrade 2以上のCNS有害事象 開頭手術 全脳照射

CNS: central nervous system

効果¹⁾

	AML	Low risk	Intermediate risk	Adverse risk
5年DFS	43%	57%	38%	33%
5年OS	58%	75%	53%	39%



■本レジメンは低リスク群のAMLにおいて特に良好な成績が報告されているが、それ以外のリスク群においても、感染リスクが低い若年者を中心に優先的に使用している。

■原則的には中心静脈ルートを確認して治療を開始することが望ましい。

■可能な限り、無菌室または水平層流式簡易無菌ベッドなどの感染対策を講じて治療を開始するべきである。



■Ara-Cによる角結膜障害予防のためにステロイド点眼薬を点眼する必要がある。当センターでは、0.1%フルオロメトロン液(フルメトロン®点眼液0.1%)を、Ara-C開始時から6時間ごとに投与終了2日後まで投与している。



■低リスク群を除いて、適切なドナーが得られる場合は第一寛解期での同種移植を積極的に計画している。

有害事象の発現率と発現時期¹⁾

有害事象	発現率 (%)		発現時期
	all Grade	Grade 3以上	
✓ 骨髄抑制			投与5~7日後以降
✓ 発熱性好中球減少症		66.5	投与5~7日後以降
✓ 感染		20.9	投与5~7日後以降
■ 出血		0.8	投与5~7日後以降
■ 早期死亡		0.9	投与5~7日後以降
✓ 悪心・嘔吐			投与当日~数日後
✓ 発熱			投与当日~数日後

☑: 「有害事象マネジメントのポイント」参照。

減量早見表

減量レベル	Ara-C	投与日数
初回投与量	2,000mg/m ²	5日間
-1	1,500mg/m ² (60歳以上)	4日間
-2		3日間

有害事象マネジメントのポイント

✓ 骨髄抑制・感染

治療開始前のマネジメント

- 骨髄抑制が最も注意の必要な有害事象であり、感染に伴う早期死亡も生じている。感染予防行動(手洗い、うがい、人混みでのマスク着用等)と発熱時の対応(38℃以上の急な発熱、または37.5℃以上の持続する発熱があるときにはすぐに連絡する)を指導しておく。
- 通常、投与後7~10日頃に発現し、骨髄抑制は治療コース数が重なると深くなり、また遷延しやすくなる。
- 口腔内感染巣が感染の原因となる可能性も高いため、歯科との連携により口腔内衛生環境の維持に努めている。併せて副鼻腔炎や肛門周囲感染巣の有無も評価した上で治療を開始している。
- 当センターでは感染予防薬として、ポリミキシンB硫酸塩(硫酸ポリミキシン配合



錠)、耐性乳酸菌(ジオフェルミンR[®])、ポリコナゾール(ブイフェンド[®])、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤(バクタ[®])の投与を行っている。

有害事象発生時のマネジメント

- 本レジメンの骨髄抑制はきわめて高度であり、この時期の感染コントロールが治療の成否を大きく左右する。発熱性好中球減少症に際しては、血液培養や画像評価を速やかに行うとともに、直ちに静注抗菌薬[4世代セフェム系薬剤(セフェピム塩酸塩水和物)、カルバペネム系薬剤メロペネム水和物(メロベン[®])など]の投与を開始する。
- Break throughする発熱に対しては、ガイドラインに則って塩酸バンコマイシン(バンコマイシン)、抗真菌薬の投与を追加する。
- 速やかなコントロールが難しい場合は、ためらわずにG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 投与を開始する。併せて免疫グロブリン投与なども検討する。

減量のポイント

- 以下の場合には投与日数で2レベル減量する。
 - 投与開始直前の好中球数2,000/μL未満、あるいは血小板数10.0~15.0×10⁴/μLの症例。
 - 35日目までに好中球数1,000/μL以上かつ血小板数10.0×10⁴/μLに回復しない症例。
 - 発熱性好中球減少症で、Grade 4に至った症例。
 - 発熱性好中球減少症以外の非血液毒性で、Grade 3の有害事象をきたした症例。
- 以下の場合には投与日数で1レベル減量する。
 - 発熱性好中球減少症以外の非血液毒性で、Grade 4の有害事象をきたした症例。

✓ 発熱

治療開始前のマネジメント

- 本レジメンでは、薬剤性の皮疹や発熱を生じる可能性が高いため、患者本人および病棟スタッフに教育・説明を行っておく。

有害事象発生時のマネジメント

- Ara-C投与に際して、皮疹や、感染に起因しないと思われる発熱がある場合には、ヒドロコルチゾン(ハイドロコートン)100mgなどをAra-C投与前に投与する。
- 症例によっては、ステロイドの投与量がヒドロコルチゾンで300~1,000mgとなる場合もある。

減量のポイント

- 基本的に減量は行わない。

✓ 悪心・嘔吐

治療開始前のマネジメント

- 寛解導入療法時の悪心・嘔吐の出現状況によって、ドパミン受容体拮抗薬〔メトクロプラミド(プリンペラン®)5mg, ドンペリドン(ナウゼリン®)10mg, プロクロルペラジンマレイン酸塩(ノバミン®)5mgの定期的あるいは頓用での投与を検討する。
- 症例によっては、アプレピタント(イメンド®)の投与も検討する。
- 制吐薬は嘔吐してから飲む薬ではなく、**予防用として早めに使うのがコツ**であることを患者に十分説明しておくこと。

有害事象発生時のマネジメント

- 遅発性悪心・嘔吐が続く場合はドパミン受容体拮抗薬〔メトクロプラミド(プリンペラン®)5mg, ドンペリドン(ナウゼリン®)10mg, プロクロルペラジンマレイン酸塩(ノバミン®)5mg]や5-HT₃受容体拮抗制吐薬の追加投与,あるいは抗不安薬(アタラックス®-P)などを頓用で使用する。
- 治療前から悪心がするなどの予期性嘔吐の場合は,ベンゾジアゼピン系抗不安薬(アルプラゾラムなど)を治療開始前に内服させるのも有効である。

減量のポイント

- 基本的に減量を行わない。

症例 31歳男性, 急性骨髄性白血病(AML with AML1/ETO)

身長168cm, 体重54kg, PS 0。20XX年9月に持続する発熱と倦怠感を主訴に近医を受診し, 血球数異常を指摘されて当センターを紹介受診。末梢白血球数13,000/ μ Lで60%がAuer小体を伴うblastで占められていた。同日入院し, 骨髓穿刺でAMLと診断されたことから, 翌日より寛解導入療法を開始。回復期の骨髓で初回寛解を得ていることが確認された。血球回復から1週間を経過した10月X日よりHiDAC (high-dose Ara-C) 療法を開始。3日目から37℃後半~38℃を超える発熱と皮疹が出現し, 以後はAra-C投与前にヒドロコルチゾン100mgを投与してアレルギー反応を抑え治療を継続した。9日目にはGrade 3の, 10日目にはGrade 4の好中球数減少をきたし, 発熱性好中球減少症を呈した。メロペナム水和物(メロペン®)投与を開始したが, 熱型コントロールが不良であり, 塩酸バンコマイシン(バンコマイシン)を開始するとともに, G-CSF投与で血球回復促進をはかった。18日目から血球回復とともに解熱を得ることができ, 無事に地固め療法1コース目を終了することができた。その後も同様の感染は生じたが, 無事に3コースまで完遂して治療を終了した。地固め療法1コース終了時点でPCRでの分子生物学的寛解を得ており, 以後は維持できている。

文献

- 1) Miyawaki S, et al:A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. Blood. 2011;117(8):2366-72.
- 2) Miyawaki S:Clinical studies of acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol. 2012;96(2):171-7.
- 3) Mayer RJ, et al:Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med. 1994;331(14):896-903.

(池田宇次)