

(原 著)

乳癌患者におけるPegfilgrastimによる支持療法の効果

山口 由美 山代 豊 牧野谷真弘 村上 裕樹
山田 敬教 前田 佳彦 齊藤 博昭 西土井英昭

鳥取赤十字病院 外科

Key words : pegfilgrastim, relative dose intensity, 化学療法

はじめに

乳癌化学療法中に発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) が起こると, 入院や入院期間の延長が必要となり, 抗癌剤の減量や治療の延期によりrelative dose intensity (RDI : 一定期間中の実際の薬剤投与量/計画投与量) が低下する. RDIは乳癌の予後と関連すると報告されており¹⁾, その維持は治療上重要である. pegfilgrastimは2014年9月にFNに対する予防的投与が承認された薬剤である. 今回, 本剤による支持療法を行った乳癌患者を対象に導入初期における効果を検討した.

対象と方法

2014年9月より2017年3月までに乳癌化学療法の際にpegfilgrastimを使用した30名の患者を対象とした. 総使用回数は103回であった. 患者の平均年齢は59.7歳で, 補助療法として化学療法を行った患者が20名, 進行再発癌として化学療法を行った患者が10名であった. FNの一次予防 (化学療法の初回からFN予防のためpegfilgrastimを投与) で使用した患者が6名, 二次予防

(前コースでFNを発症あるいは遷延性好中球減少で治療を延期したため, 次コースで予防的にpegfilgrastimを投与) で使用した患者が24名であった. pegfilgrastimを使用したレジメンはepirubicin, cyclophosphamide (EC) 療法が24例, docetaxelが10例, irinotecanが1例であった (表1). 一次予防で使用した患者6名の好中球減少, FNの発症, 入院に関して検討を行った. また, 二次予防で使用した患者24名を対象にpegfilgrastim使用前後の好中球減少, FNの発症頻度, 入院の有無に関して比較を行った. さらに全治療コースにおけるpegfilgrastimの効果と副作用を検討した. 好中球減少の程度に関してはCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0を用いた. 患者ごとのRDIを求め, RDIに関する臨床的因子に関し, 統計学的解析を行った. 解析にはFisherの直接法, t検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

1) pegfilgrastimの一次予防投与の結果

一次予防投与を行った患者は6名であった.

表1 対象患者の背景

乳癌患者	30例		
総使用回数	103回	使用レジメン (重複あり)	
平均年齢	57.3歳 (39~77歳)	EC	24例
補助療法/進行再発治療	20例/10例	docetaxel	10例
1次予防/2次予防	6例/24例	irinotecan	1例
Subtype			
Luminal	9例		
Luminal-HER2	6例		
HER2	4例		
Triple negative	11例		

pegfilgrastim使用後の好中球減少は1名でGrade 3を認めましたが、FNの発症や入院は認めなかった（表2）。

2) pegfilgrastimの二次予防投与の結果

前治療でGrade 3/4の好中球減少を起こした症例はそれぞれ4例/20例であった。FNは16例（66.7%）で発症し、13例（54.2%）に入院が必要であった。pegfilgrastimの使用後はGrade 3/4の好中球減少は1例/5例、FNは5例に減少し、入院を要した症例は1例のみであった（表3）。

3) 全患者および全治療コースにおけるpegfilgrastim予防投与の結果

30名の患者においてpegfilgrastim使用後のGrade 3/4の好中球減少はそれぞれ2例/5例に認めた。FNを発症した患者は7名で、5名で入院が必要であった。全治療コース103コースのうちGrade 3/4の好中球減少はそれぞれ4回/7回あり、FNは8回起こっていた。また、103コースの治療中に入院を必要とした回数は9回であった（表4）。

4) pegfilgrastimの副作用

pegfilgrastimの副作用として関節痛・背部痛が最も多く7名（23.3%）に認めた。また、発熱は1名（3.3%）に認めたが、重篤な副作用は認めなかった。

5) RDIと臨床病理学的因子

化学療法を受けた30名の患者のRDIの平均は92.2%であった。90%以上のRDIを保つことができた症例と90%未満の症例の間で、臨床病理学的因子を検討した。有意差は認めなかったが90%以上のRDIが保つことができた症例の平均年齢は55.0歳で、90%未満の62.7歳と比較して若年の傾向を認めた（ $p=0.084$ ）。また、治療前の好中球数や1次予防あるいは2次予防での使用、ホルモンレセプターの有無、FN発症の有無とRDIの関連は認めなかった。しかし、RDI 90%以上の症例では補助療法患者が多く、進行再発乳癌の治療ではRDI 90%未満の症例が有意に多かった（ $p=0.030$ ）。

考 察

FNはその大半が感染症であり、しばしば重症化し、死に至る危険性があるため、適切な管理が必要となる。pegfilgrastimは持続型顆粒球コロニー形成刺激因子製剤（以下G-CSF）であり、2014年9月よりFNに対する予防投与が可能となった。G-CSF適正使用ガイドラインにおいて、FN発症率が20%以上のレジメンを行う場合は一次予防投与が推奨されている。また、FN発症率が10~20%のレジメンにおいても、FN発症や重症化のリス

表2 一次予防投与の結果

	n = 6	
好中球減少：Grade 3/4	1例/0例	16.70%
FN	0例	0%
入院	0例	0%

表3 二次予防投与の結果

	n = 24			
	pegfilgrastim使用前		pegfilgrastim使用后	
好中球減少：Grade 3/4	4例/20例	100%	1例/5例	25%
FN	16例	66.7%	5例	20.8%
入院	13例	54.2%	1例	4.2%

表4 全予防投与の結果

	患者ごと n = 30		治療コース 103コース	
好中球減少：Grade 3/4	2例/5例	23.3%	4回/7回	10.7%
FN	7例	23.3%	8回	7.7%
入院	5例	16.7%	9回	8.7%

表5 RDIと臨床的因子

	RDI		p値
	<90%	≥90%	
年齢	62.7歳	55.0歳	0.084
治療前 好中球 ≥3,000/<3,000	7/2	11/10	0.248
進行・再発治療/補助療法	6/3	4/17	0.030
1次予防/2次予防	2/7	4/17	>0.999
ホルモンレセプター 陽性/陰性	5/4	10/11	>0.999
FN あり/なし	4/5	3/18	0.153

クが高い場合は一次的予防投与が考慮される²⁾。

乳癌の化学療法後の好中球減少時にはFNが2～34%の頻度で起こることが報告されている³⁾。乳癌化学療法においてはアンスラサイクリンを含むレジメンやタキサンの使用が標準となるが、日本人におけるFEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) 療法のFN発症率は20%、docetaxelにおいては7%と報告されている⁴⁾。EC療法のFN発症率は20%よりやや低いか、同等であると予想されるため、当初は一次予防投与を行っていなかった。しかし、pegfilgrastim使用前のGrade 3/4の好中球減少を起こした患者のFN発症率、入院率は高かった。FNの発症には治療レジメンのみならず患者のリスク因子が関与するが、リスク因子として高齢、performance status不良、FNの既往があげられている⁵⁾。二次予防投与を行った患者においてもFNが20.8%発生しているのは、すでにFNの既往がある患者が多く、リスク因子を有しているためと推察された。また、全予防投与の結果において、7名の患者で11回の好中球減少を認め、5名の患者で9回の入院が必要であり、予防投与を行っても複数回の好中球減少や入院を要するリスクの高い患者には、血液検査の回数を増やしたり、患者教育を含めた慎重な管理が必要であると考えられた。

乳癌においてはアンスラサイクリンレジメンでpegfilgrastimを使用するケースが多く、当院では化学療法終了後から24時間以上経過した治療翌日に投与するケースが多い。しかし、アンスラサイクリンレジメンにおいてpegfilgrastimを化学療法翌日に投与した場合、91.7%にGrade 3以上の重篤な好中球減少を認めたという報告もある⁶⁾。日本人におけるFEC療法のnadirは11～15日とされるが、pegfilgrastimの治療翌日投与では、nadirが8日目前後と、通常より早く好中球減少が起こる可能性があることが報告されている。他の臨床試験においてもアンスラサイクリン使用後のpegfilgrastimの投与は2日目に行うより、4日目投与の方がGrade 4の白血球減少が少なかったという報告も認めている⁷⁾。当科ではEC療法後10～14日目に血液検査を行っており、Grade 3/4の好中球減少の頻度は10.7%であった。しかし、繰り返すFNや入院となる患者の中には通常のnadirより早期に重度の好中球減少を起こしている可能性もあり、アンスラサイクリンレジメンにおける予防投与の時期や、血液検査の時期、患者指導に関してはさらなる検討が必要であると考えられた。

RDIに関して、Chirivellaら⁸⁾はアンスラサイクリンベースの術後補助療法における後方視的解析においてRDIが85%未満の場合は、無病生存期間、全生存期間とも

有意に短縮することを示している。今回の検討ではpegfilgrastimの予防投与で92.2%のRDIを保つことができたが、進行再発乳癌患者や高齢者においては治療強度を落とさざるを得なかった。緩和的化学療法においては、減量を行ってもFNはしばしば認められ、生命に危険を及ぼす可能性もあったため、治療強度を保つ目的というより、安全のために使用した症例もあった。一方で補助化学療法を行う場合は、治療強度を保って、治癒をめざすことが重要である。pegfilgrastimは薬価が¥106,660と高額であるということもあり、補助療法の症例を中心に導入することで、支持療法として有用であると考えられた。

文 献

- 1) Bonadonna G. et al : Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332 (14) : 901–906, 1995.
- 2) 日本癌治療学会編 : G-CSF適正使用ガイドライン。2013年版Ver. 2, 金原出版, 東京, 2015.
- 3) Smith T. J. et al : 2006 up-date of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24 (19) : 3187–3205, 2006.
- 4) Toi M. et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110 (3) : 531–539, 2008.
- 5) Smith T. J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 33 (28) : 3199–3212, 2015.
- 6) 藤原大一郎 他 : FEC100療法翌日のペグフィルグラスタム投与が好中球数に与える影響. *癌と化療* 44 (2) : 149–152, 2017.
- 7) Loibl S. et al : Comparison of pegfilgrastim on day 2 vs. day 4 as primary prophylaxis of intense dose-dense chemotherapy in patients with node-positive primary breast cancer within the prospective, multi-center GAIN study: (GBG33). *Support Care Cancer* 19 (11) : 1789–1795, 2011.
- 8) Chirivella I. et al : Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 114 (3) : 479–484, 2009.