

Cytotoxic chemotherapy 施行前における骨髓像検査

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

高島 健次, 大園 誠一郎, 田畑 尚一
岩井 哲郎, 百瀬 均, 平尾 佳彦, 岡島 英五郎

奈良県立奈良病院泌尿器科

金子 佳照

厚生連松阪中央病院泌尿器科

丸山 良夫

BONE MARROW EXAMINATION BEFORE CYTOTOXIC CHEMOTHERAPY

KENJI TAKASHIMA, SEIICHIRO OZONO, SHOICHI TABATA,
AKIO IWAI, HITOSHI MOMOSE, YOSHIHIKO HIRAO
and EIGORO OKAJIMA

Department of Urology, Nara Medical University

YOSHITERU KANEKO

Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital

YOSHIO MARUYAMA

Department of Urology, Matsusaka Chuo Hospital

Received February 24, 1994

Abstract: The present investigation was conducted to evaluate the predictive value of bone marrow examination for myelotoxicity after cytotoxic chemotherapy. A total of 25 patients with urogenital cancer underwent bone marrow examination in the Department of Urology, Nara Medical University and its affiliated hospitals between August 1989 and September 1991. Those parameters including myeloid counts before chemotherapy (M-Number), reticulocyte counts before chemotherapy (Ret), WBC counts before chemotherapy (WBC) and at nadir (N-WBC), interval of the beginning of chemotherapy and nadir (N-Day), interval of recovering days from nadir (R-Day) and N+R-Day were examined. A significant relationship between M-Number and WBC was observed ($r=0.367$, $p=0.016$). A negative relationship between WBC and N-Day was observed ($r=-0.257$, $p=0.097$). There were also negative relationships between Ret and R-Day ($r=-0.337$, $p=0.068$) and between WBC and R-Day ($r=-0.254$, $p=0.084$). In addition, a negative relationship could be seen between WBC and N+R-Day ($r=-0.306$, $p=0.061$). As for M-Number, however, no relationship with any other parameters concerned with myelotoxicity after chemotherapy was found. Thus, bone marrow examination before cytotoxic chemotherapy did not show a predictive value for myelotoxicity after chemotherapy.

Index Terms

bone marrow examination, myelotoxicity, cytotoxic chemotherapy, urogenital cancer

結 言

泌尿器科悪性腫瘍に対する化学療法の位置づけは、集学的治療の概念の導入にともない、重要性が増し、最近さらに強力な多剤併用 regimen による化学療法も試みられるようになった。一方、それにとまなり副作用も無視できない存在であり、なかでも骨髄障害にとまなり白血球(好中球)減少が重要な問題である。もし、化学療法後の白血球(好中球)減少の程度を施行前に予知できれば、抗癌剤の投与量と投与期間の決定に有用であることは言うまでもない。

骨髄像検査は、白血球減少時の検査法として原因の診断ならびに重症度の判定に有用とされている。そこで、われわれは cytotoxic な化学療法前に骨髄像検査を施行し、化学療法後の白血球(好中球)減少との相関につき検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1989年7月より1991年9月までに、奈良県立医科大学、県立奈良病院ならびに松阪中央病院泌尿器科にて入院治療した尿路性器悪性腫瘍症例25例を対象とした。内訳は、男性19例、女性6例で、年齢分布は26歳から77歳、平均64.3歳であった(Table 1)。疾患別内訳は、膀

Table 1. Patients characteristics

No. of patients	25
Sex	
Male	19
Female	6
Age(mean)	26-77(64.8)
Disease	
Bladder cancer	8
Renal pelvic and/or Ureteral cancer	7
Prostatic cancer	4
Retroperitoneal tumor	3
Testicular cancer	2
Urethral tumor	1
Regimen(No. of cycles)	
CAP	14(20)
M-VAC	3(4)
BEP	2(3)
Others	8(16)

CAP : CPM+DXR+CDDP
M-VAC : MTX+VLB+DXR+CDDP
BEP : PEP+VP16+CDDP

胱癌8例、腎盂尿管癌7例、前立腺癌4例、後腹膜腫瘍3例、精巣腫瘍2例、尿道腫瘍1例で、化学療法の施行 regimen は、CAP(CPM+DXR+CDDP)療法が14例、M-VAC(MTX+VLB+DXR+CDDP)療法が3例、BEP(PEP+VP16+CDDP)療法が2例、その他の regimen が8例(一部重複施行症例あり)の計43コースであった。なお、原則的にロイコボリン、セフアランチン、アデニン製剤、イノシン製剤、チトクロームC、Biological Response Modifier(BRM)製剤、Colony Stimulating Factor(CSF)製剤、放射線療法、その他骨髄機能に影響を与えると考えられる製剤などの併用症例は除外した。

化学療法の各コース毎に開始7日前に骨髄像検査および末梢血検査を実施した。なお、骨髄液は胸骨を骨髄穿刺の上、吸引して得た。各化学療法開始前の骨髄有核細胞数(M-Number)、末梢血白血球数(WBC)、末梢血網状赤血球数(Ret)と、化学療法後の白血球数の nadir 値(N-WBC)、nadir に達するまでの日数(N-Day)、nadir から白血球数4,000/ μ lまたは好中球数2,000/ μ lに回復するまでに要する日数(R-Day)および化学療法開始後白血球数4,000/ μ lまたは好中球2,000/ μ lに回復するまでに要する日数(N+R-Day)との相関を検討した。各々の統計学的処理は Pearson の相関係数を用い有意差検定を行った。

なお、骨髄液採取による検査の施行に際し、その目的、方法を説明し、口頭または書類で承諾を得た。

結 果

1)25例(43コース)中、N-WBCが4,000/ μ l以上であった症例は1例(2コース)のみであった。N-Dayは7-24日(平均14.8 \pm 3.5)、N-WBCは700-5,500/ μ l(平均2139.5 \pm 1053.6)であった。

2)M-NumberとWBCとの間には $r=0.367(p=0.016)$ と相関が認められた(Fig. 1)。

3)M-NumberとN-WBCとの間には $r=0.180$ と相関は認められなかった(Fig. 2)。また、WBC、RetとN-WBCとの間にも相関は認められなかった($r=0.151$, $r=0.139$)。

4)M-Number、RetとN-Dayの間には、相関関係は認められなかったが($r=-0.153$, $r=0.062$)、WBCとN-Dayの間には、 $r=-0.257(p=0.097)$ と負の相関

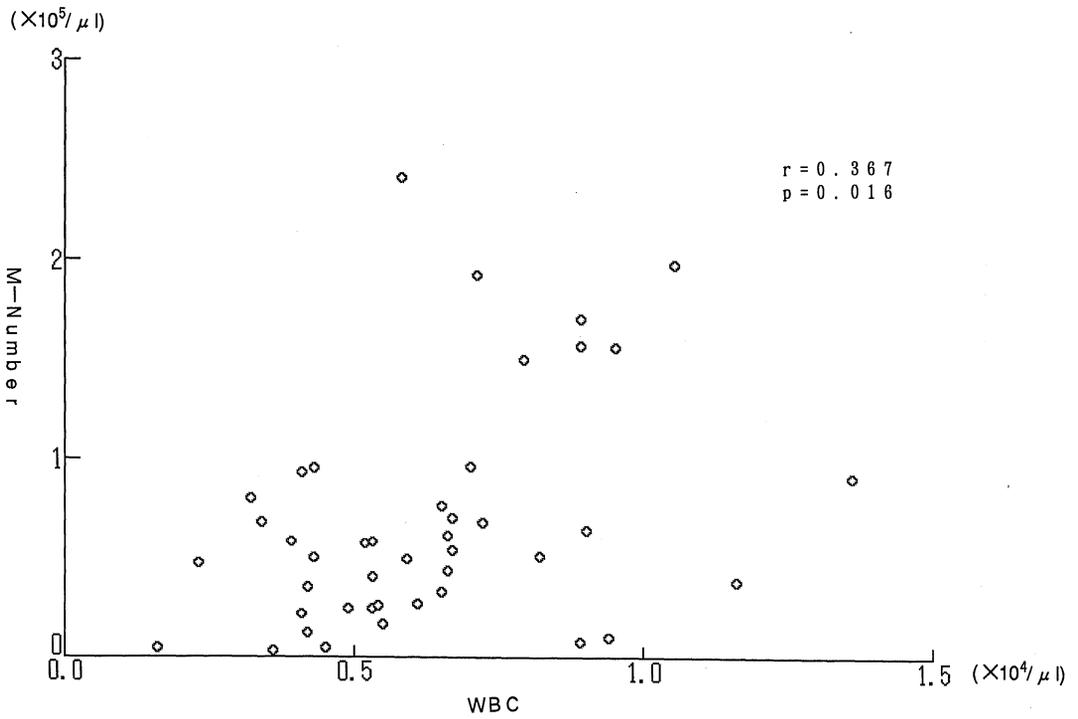


Fig. 1. Relationship between WBC and M-Number.

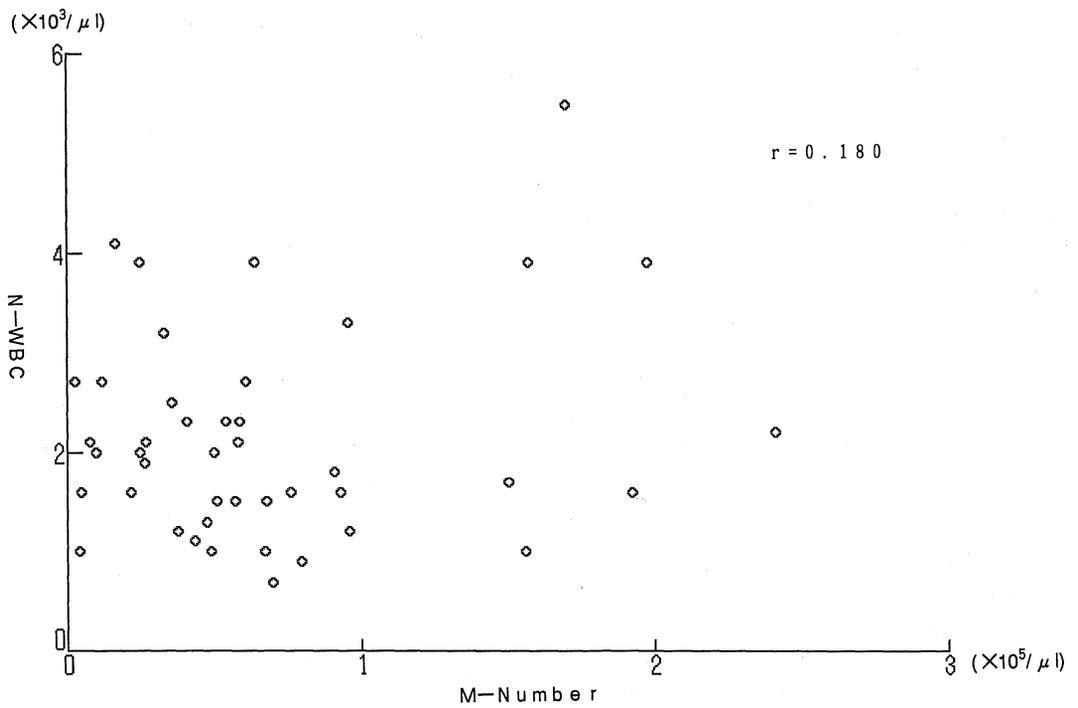


Fig. 2. Relationship between N-WBC and M-Number.

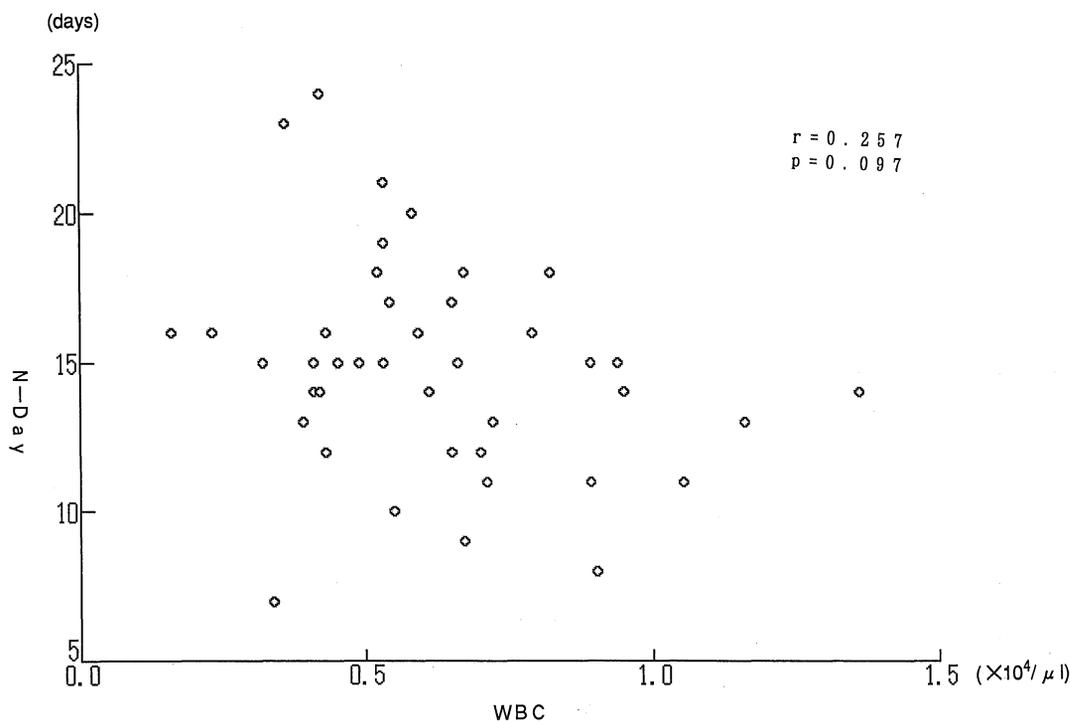


Fig. 3. Relationship between N-Day and WBC.

傾向がみられた(Fig. 3).

5) M-Number と R-Day との間には相関は認められなかった($r = -0.232$)が, Ret, WBC と R-Day の間には, $r = -0.337$ ($p = 0.068$), $r = -0.254$ ($p = 0.084$) と負の相関傾向がみられた(Fig. 4), (Fig. 5).

6) M-Number, Ret と N+R-Day との間には相関は認められなかったが($r = -0.204$, $r = -0.151$), WBC と N+R-Day との間には, $r = -0.306$ ($p = 0.061$) と負の相関傾向が認められた(Fig. 6).

考 察

骨髄障害は化学療法の副作用の中でもっとも高頻度に見られ, これが dose limiting factor となることが多い. このうち, 赤血球減少と血小板減少はその程度が症例によって異なり, また治療も輸血によってある程度解決されるが, 白血球(好中球)減少はもっとも重篤な骨髄障害で, とくに感染症を合併し易いことから注意が肝要である. 造血器悪性腫瘍に対する化学療法に併発する感染症に関しては, 起炎菌の選択的細菌調節(selective antimicrobial modulation)に関する検討や抗生物質の予防投与の有用性に関する検討など数多く臨床的検討がなされている¹⁻⁴⁾. 一方, 尿路器悪性腫瘍に対しても, 集学的

治療の概念の導入にともない, 最近さらに強力な化学療法法の多剤併用 regimen が開発され, 化学療法による骨髄障害およびそれにとまらぬ感染症のコントロールが治療上重要な課題のひとつとなってきた. したがって, 化学療法施行時に G-CSF を併用し, 感染症を予防する試みが実施されつつあるが⁵⁾, 感染症併発を未然に防ぐ方法に関しては未だ一定の結論は出されていないのが現状である. そこで, もし, 化学療法後の白血球(好中球)の減少の程度を施行前に予知できれば抗癌剤の投与量や投与期間の決定に有用であると考えられる.

一般に骨髄における幼若細胞の増殖の程度, すなわち造血機能の亢進か減退かの指標として骨髄の有核細胞数が用いられ, また, ラットの動物実験にてマイトマイシンCやフルオロウラシル投与にて骨髄細胞数が直線的に減少するとの報告がある⁷⁾. 今回われわれは, 尿路器悪性腫瘍に対する化学療法施行前に骨髄像検査と末梢血検査を施行し, 比較検討を行った.

その結果, 化学療法前の白血球数と骨髄の有核細胞数が正の相関を示したことは, 白血球数は骨髄機能をみる目安となりうると考えられる. しかしながら, 有核細胞数と化学療法後の白血球数の nadir 値あるいは nadir からの回復日数とは相関がみられず, また, 化学療法後の

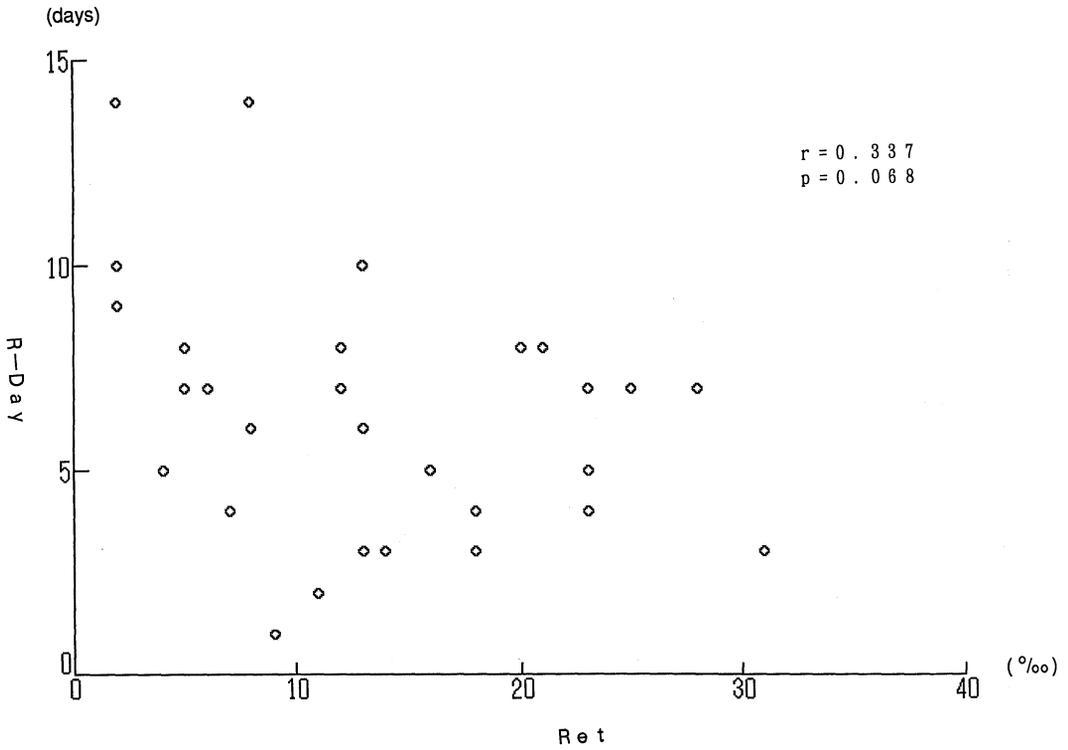


Fig. 4. Relationship between R-Day and Ret.

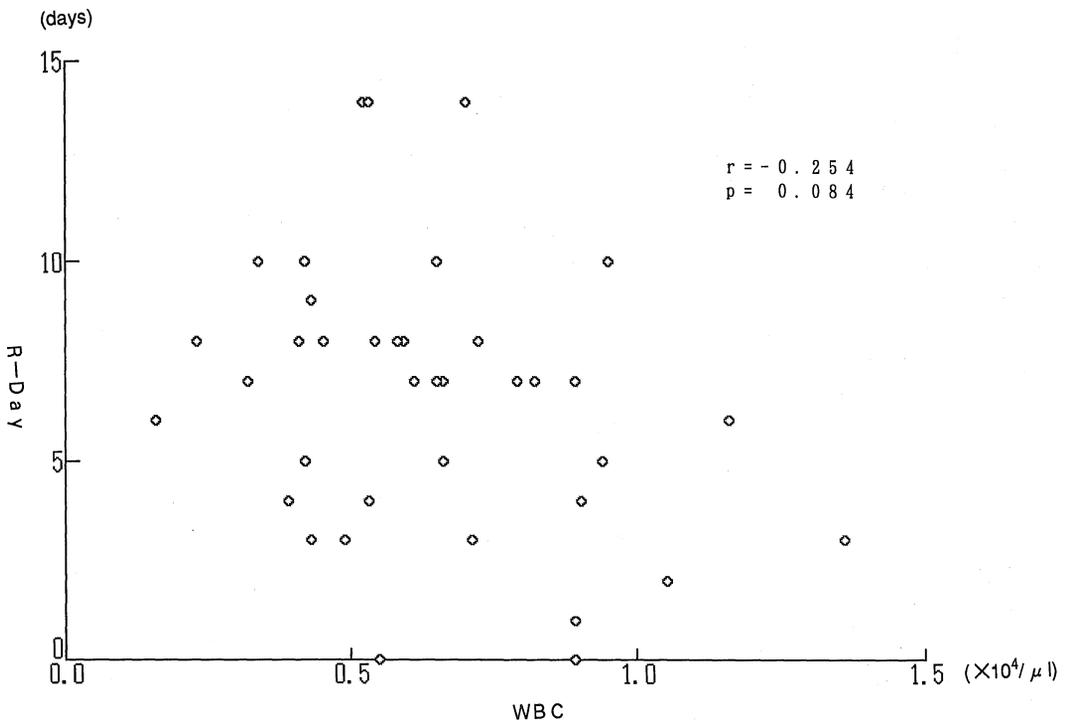


Fig. 5. Relationship between R-Day and WBC.

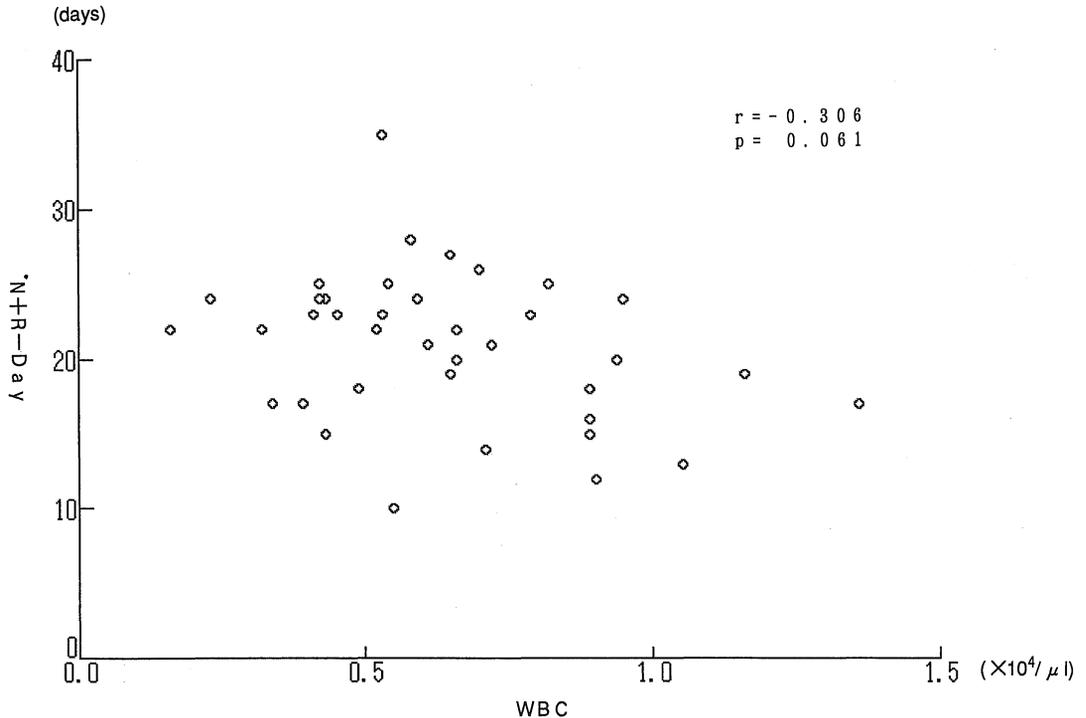


Fig. 6. Relationship between N+R-Day and WBC.

nadir に達するまでの日数とも相関は認められなかったことより、化学療法後の骨髄障害の程度は、前の骨髄機能とは相関を示さず、むしろ化学療法の regimen の種類および dose に影響されると考えられた。

また、化学療法後の骨髄抑制状態から回復までの期間における造血機能の回復性を示す指標を検討したが、有核細胞数には相関は認められず、むしろ今回の結果からは、網状赤血球数および白血球数の多い方が回復までの日数が短いという結果が得られた。このことより、網状赤血球および白血球数が将来の骨髄機能を予知する指標となり得ることが示唆された。さらに、化学療法前の白血球が多いほど nadir になるまでの日数が短いという興味深い結果も得られたが、この原因については現在のところ不明であり、今後検討すべき課題であると考えられる。

以上、cytotoxic chemotherapy 前の骨髄像検査および末梢血検査について検討したが、化学療法後の白血球(好中球)減少の回復度の予知に関する骨髄像検査の有用性はみられず、むしろ網状赤血球および白血球数とその有用性を示すとの結果が得られたにすぎなかった。

結 語

尿路性器悪性腫瘍に対する cytotoxic chemotherapy 施行前に骨髄像検査を施行し、chemotherapy による白血球(好中球)減少との相関を検討した。対象は、1989年7月より1991年9月までに、当施設にて入院治療した尿路性器悪性腫瘍症例25例を対象とした。原則として chemotherapy 各コース毎、開始7日前に骨髄検査および末梢血検査を実施し、骨髄像、末梢血所見、chemotherapy 後の nadir 値、nadir に達する日数および nadir から白血球 $4,000$ または好中球数 $2,000/\mu\text{l}$ に回復する日数の相関を検討した。その結果、nadir に達するまでの日数と白血球数($p=0.097$)、nadir から回復する日数と網状赤血球数($p=0.068$)および、chemotherapy 後回復する日数と白血球数($p=0.061$)の間に相関がみられたのみであった。

以上、cytotoxic chemotherapy 前の骨髄像検査の有用性はみられなかったが、末梢血検査は骨髄抑制の回復度の予知には有用であることが示唆された。

本研究の一部は文部省科学研究費一般研究(C)および厚生省がん研究助成金「難治がんの総合的な対策に関する

研究」の援助を受けた。

文 献

- 1) **Levine, A. S., Siegel, S. E., Schreiber, A. D., Hauser, J., Preisler, H., Goldstein, I. M., Seidler, F., Simon, R., Perry, S., Bennett, J. E. and Henderson, E. S.** : Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 288: 477-483, 1973.
- 2) **Guiot, H. F. L., van den Broek, P. J., van der Meer, J. W. M. and van Furth, R.** : Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Infect. Dis.* 147: 615-623, 1983.
- 3) **Kauffman, C. A., Liepman, M. K., Bergman, A. G. and Mioduszewski, J.** : Trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients. *Am. J. Med.* 74: 599-607, 1983.
- 4) **Wade, J. C., de Jongh, C. A., Newman, K. A., Crowley, J., Wiernik, P. H. and Schimpff, S. C.** : Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: trimethoprim-sulfamethoxazole vs. nalidixic acid. *J. Infect. Dis.* 147: 624-634, 1983.
- 5) **Morstyn, G., Campbell, L., Souza, L. M., Alton, N. K., Keech, J., Green, M., Sheridan, W., Metcalf, D. and Fox, R.** : Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1: 667-672, 1988.
- 6) **寺田秀夫** : 骨髓穿刺の検査. *臨床検査* 19: 931-938, 1975.
- 7) **松本清司, 白井俊一** : 薬剤の骨髓毒性に関する基礎的研究—骨髓検査の毒性試験への応用. *順天堂医学* 33: 74-86, 1987.