

腫瘍最前線レポート - 第 57 回

～筆者から一言～

今回は抗癌剤治療中の好中球減少についてです。ご承知の通り、抗癌剤は非選択的に急速に分裂する細胞の中で感受性のある集団すべてに影響を及ぼします。骨髄内細胞は増殖が活発なため、細胞毒性薬（抗癌剤）の標的として代表的なものです。通常抗癌剤を使用した場合に骨髄抑制は頻繁に認められますが、多くの場合には次回の薬物投与サイクルまでに回復していることが多く、また特別な治療を必要としません。骨髄抑制の程度と持続時間は、通常症例の一般状態に加え、薬物や薬用量などによって異なります。正常好中球の寿命は数時間のため、好中球減少症は積極的な化学療法によく見られる副作用です。生死に関わるような敗血症などの合併症が重度の好中球減少症によって起こされる可能性があるため、好中球減少が認められた場合には抗癌剤治療を延期するべきですし、必要に応じて予防的抗生剤を使用するべきです。しかし、どのような場合に治療を延期したり抗生剤を使用すればいいのか、ヒトの医療の場合のようなきちんとしたプロコールがないのが現状です。今回ピックアップした論文では予防的抗生剤使用時の好中球のカットオフを $0.75 \times 10^3 / \mu\text{L}$ にまで下げても特に問題はないとしています。筆者は、通常好中球数が $<1.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ の場合や、それ以上でも消化器症状や発熱がある場合には抗生剤を使用するようにしています。基本的に、必要のないときには抗生剤を極力使用しないというアプローチが必要だと思います。

CHOP 療法を受けているリンパ腫の犬における抗癌剤治療前の好中球数が抗癌剤投与と副作用に及ぼす影響

J Vet Intern Med. 2018 Jan;32(1):384-393. doi: 10.1111/jvim.14895. Epub 2017 Dec 4.

Impact of Pretreatment Neutrophil Count on Chemotherapy Administration and Toxicity in Dogs with Lymphoma Treated with CHOP Chemotherapy.

Fournier Q, Serra JC, Handel I, Lawrence J.

Royal (Dick) School of Veterinary Studies, Roslin Institute, The University of Edinburgh, Roslin, UK.

背景：

抗癌剤治療前の全好中球数（ANC）のカットオフ値はあいまいで、施設や臨床医により異なる。同様に、好中球減少を示す犬に対する予防的抗生剤投与も主観的なガイドラインが用いられている。

目的：

CHOP 療法により治療を受けているリンパ腫の犬において、様々な ANC のカットオフの影響を調べ、抗癌剤治療前の ANC と治療後の副作用に関連があるかどうかを検討することである。第 2 の目的は、現在予防的抗生剤投与に用いられている ANC のカットオフが適切であるかどうかを検討することにある。

症例：

リンパ腫と診断され、CHOP 療法により治療を受けている犬 64 例。

方法：

615 の ANC が 6 層のクラス*に分類された。3 通りの ANC のカットオフ $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、 $2.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ と $2.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ が検討された。それぞれのクラスで、抗癌剤治療前の ANC と治療後の副作用の関連の有無を調べた。発熱を伴わない好中球減少で、ANC が $<1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であるが予防的抗生剤投与の ANC がカットオフ以上である症例について調べた。

結果：

全体の 7% で ANC が $<1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であり、抗癌剤治療投与が延期された。ANC が $2.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ および $2.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった場合、抗癌剤治療投与がそれぞれ 10% と 16% で延期されることになる。抗癌剤治療前の ANC の低い 3 クラスと副作用との間に関連は認められなかった。ANC が $0.75\text{-}1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であった全ての症例で、内科的治療を行わずに自発的に回復した。

結論と臨床的意義：

抗癌剤治療の遅延は、ANC のカットオフを $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ とすることで最小限にとどめることができ、抗癌剤治療前の ANC が（一番低いクラスである） $1.5\text{-}1.99 \times 10^3 / \mu\text{L}$ が、毒性を高めることはなかった。予防的抗生剤投与の ANC カットオフが $0.75 \times 10^3 / \mu\text{L}$ あたりで適切であるかどうかは、今後さらなる検討が必要である。

*筆者注) 6 層のクラス：C1 $1.5\text{-}1.99 \times 10^3$, C2 $2.0\text{-}2.49 \times 10^3$, C3 $2.5\text{-}2.99 \times 10^3$, C4 $3.0\text{-}3.49 \times 10^3$, C5 $3.5\text{-}12.0 \times 10^3$, C6 $>12.0 \times 10^3$

BACKGROUND:

Prechemotherapy absolute neutrophil count (ANC) cutoffs are arbitrary and vary across institutions and clinicians. Similarly, subjective guidelines are utilized for the administration of prophylactic antibiotics in neutropenic dogs.

OBJECTIVES:

To evaluate the impact of various ANC cutoffs on chemotherapy administration in dogs with lymphoma treated with CHOP chemotherapy and to determine whether an association between prechemotherapy ANC and subsequent toxicity exists. The secondary objective was to evaluate a currently used ANC cutoff to indicate prescription of prophylactic antibiotics.

ANIMALS:

Dogs diagnosed with lymphoma treated with CHOP chemotherapy (n = 64).

METHODS:

Six hundred and fifteen ANCs were stratified into 6 classes. The 3 ANC cutoffs $1.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$, $2.0 \times 10^3 /\mu\text{L}$, and $2.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ were assessed. The presence of an association between prechemotherapy ANC class and toxicity was determined. Afebrile neutropenic dogs with ANC $<1.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ but above the criteria for prophylactic antibiotics were evaluated.

RESULTS:

Chemotherapy was not administered in 7% of visits with an ANC cutoff of $1.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$; chemotherapy would not have been administered in 10% and 16% of visits with an ANC cutoff of $2.0 \times 10^3 /\mu\text{L}$ or $2.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$, respectively. There was no association among the 3 lower prechemotherapy ANC classes and toxicity. All dogs with ANC $0.75\text{-}1.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ recovered spontaneously without medical intervention.

CONCLUSION AND CLINICAL IMPORTANCE:

The number of dose delays was minimized with a prechemotherapy ANC cutoff of $1.5 \times 10^3 /\mu\text{L}$, and the prechemotherapy ANC class $1.5\text{-}1.99 \times 10^3 /\mu\text{L}$ was not associated with an increased toxicity. Further investigation of an ANC cutoff near $0.75 \times 10^3 /\mu\text{L}$ in which to prescribe prophylactic antibiotics is indicated.

抗癌剤治療を受けている犬の予防的抗生剤使用における全好中球数のカットオフとしての $0.75 \times 10^9 /\text{L}$ の評価

Vet Comp Oncol. 2019 Oct 10. doi: 10.1111/vco.12544. [Epub ahead of print]

Evaluation of a $0.75 \times 10^9 /\text{L}$ absolute neutrophil count cut-off for antimicrobial prophylaxis in canine cancer chemotherapy patients.

Bisson JL, Fournier Q, Johnston E, Handel I, Bavcar S.

The Royal (Dick) School of Veterinary Studies and the Roslin Institute, The University of Edinburgh, Roslin, UK.

獣医学における抗癌剤治療中の症例の予防的抗生剤使用の全好中球数 (ANC) のカットオフは通常経験に基づいており、治療施設によって異なる。エビデンスに基づいたカットオフ値は抗生剤管理の観点、とくにグローバルな抗生剤耐性菌の増加の観点から非常に重要である。この研究の主な目的は、抗癌剤治療を受けている犬における予防的抗生剤使用の ANC カットオフ $<0.75 \times 10^9 /\text{L}$ の耐容性および抗生剤処方の効果を検討することにある。予測された ANC の底値 (pnANCs) は 6 層のクラスに分類された ($<0.75 \times 10^9 /\text{L}$ 「予防的抗生剤投与」、 $0.75\text{-}0.99 \times 10^9 /\text{L}$ 、 $1\text{-}1.49 \times 10^9 /\text{L}$ 、 $1.5\text{-}1.99 \times 10^9 /\text{L}$ 、 $2.0\text{-}3.59 \times 10^9 /\text{L}$ と $3.6\text{-}12 \times 10^9 /\text{L}$ 「参考値」)。

ANCの底値後の発熱性好中球減少症（FN）と非血液学的副作用（NHT）の発生率とpnANCsの関連を各層で検討した。181症例で586のpnANCsが記録された。ANCの底値後のFNが4件認められ、ANCの底値後のNHTが90件認められた。ANCの底値後のFN（ $P = .063$ ）とANCの底値後のNHT（ $P = .084$ ）は、pnANCsの各層の間で有意な差は認められなかった。予防的抗生剤は抗癌剤投与後8.8%の確率で投与された。ANCが $<1.0 \times 10^9 / l$ および $<1.5 \times 10^9 / l$ の症例に投与された場合には、それぞれ抗癌剤投与後15.3%と25.8%の確率となる。予防的抗生剤投与を行う場合、ANCのカットオフ $<0.75 \times 10^9 / l$ は耐受性が高く、抗生剤処方を最小限に控える。

Absolute neutrophil count (ANC) cut-offs for antimicrobial prophylaxis in veterinary cancer chemotherapy patients are empirical and vary between institutions. Evidence based cut-offs are vital for antimicrobial stewardship, particularly as global antimicrobial resistance rises. The primary objectives of this study were to evaluate the tolerability of a $<0.75 \times 10^9 / l$ ANC cut-off for antimicrobial prophylaxis in dogs after receiving chemotherapy and its impact on antimicrobial prescription. Predicted nadir ANC (pnANCs) were stratified into six groups ($<0.75 \times 10^9 / l$ [receiving antimicrobial prophylaxis], $0.75-0.99 \times 10^9 / l$, $1-1.49 \times 10^9 / l$, $1.5-1.99 \times 10^9 / l$, $2.0-3.59 \times 10^9 / l$ and $3.6-12 \times 10^9 / l$ [reference interval]). The incidences of post-nadir febrile neutropenia (FN) and non-haematological toxicity (NHT) were compared between groups. Five hundred and eighty-six pnANCs were recorded for 181 dogs. There were four episodes of post-nadir FN and 90 episodes of post-nadir NHT. There was no significant difference in incidence of post-nadir FN ($P = .063$) or post-nadir NHT ($P = .084$) between pnANC groups. Antimicrobial prophylaxis was prescribed following 8.8% of the chemotherapy administrations; had cut-off values of $<1.0 \times 10^9 / l$ or $<1.5 \times 10^9 / l$ been used it would have been prescribed in 15.3% and 25.8% of cases respectively. An ANC cut-off of $<0.75 \times 10^9 / l$ for antimicrobial prophylaxis appears to be well tolerated and minimizes the prescription of antimicrobials.