

多発性骨髄腫の分子標的治療導入後血流感染合併リスクおよび小細胞肺癌
細胞 Lu-165 細胞活性に果たす電位依存性ナトリウムチャネルの役割

Risk of Blood Stream Infection during Molecular Targeting
Pharmacotherapy in Multiple Myeloma and Role of Voltage-Gated
Sodium Channel in Cell Viability of SCLC Cell Line Lu-165

平成 27 年度入学

清水 幸宏 (Shimizu, Yukihiro)

指導教員

菱沼 滋

目次

	頁
略語	1
緒言	2
第 1 章	3
第 1 節	3
第 2 節	4
第 3 節	5
第 4 節	6
第 2 章.....	10
第 1 節	10
第 2 節	11
第 3 節	13
第 4 節	15
総括	16
謝辞	17
参考文献	18
図表	24

略語

AVP	Arginine vasopressin
BSI	Blood stream infection
CBZ	Carbamazepine
CDDP	Cisplatin
Chemo	Cytotoxic chemotherapy
CNS	Coagulase-negative staphylococci
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ETP	Etoposide
ISS	International Staging System
IMiDs	Immunomodulatory drugs
MM	Multiple myeloma
MTD	Molecular targeting drug
PHT	Phenytoin
PIs	Proteasome inhibitors
PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
SCLC	Small cell lung cancer
VGSC	Voltage-gated sodium channels

緒言

近年、がん化学療法は著しく、細胞傷害性抗がん剤（以下 Chemo）及び放射線療法に加え、分子標的治療薬（以下 MTD）が一般的に使用されるようになった。分子標的治療は、がん細胞に発現する特定の分子もしくはがん細胞の増殖に必要な特定のタンパクを標的とした治療や、がん細胞に対する免疫を賦活あるいは免疫寛容の解除などによって、正常な細胞に障害を与えず、効率よくがん細胞を攻撃する治療である。そのため、分子標的治療は、有害事象が最小となるよう設計された治療法であると考えられるが、実臨床においては、MTD 投与による有害事象は少なからず報告され、また、これまでにない特有の有害事象も発現していることから、治療の継続においては、そのマネジメントが重要となっている。

第 1 章においては、MTD 投与に伴う感染症に着目し、血液腫瘍の一つである多発性骨髄腫（以下 MM）の患者を対象に、プロテアソーム阻害薬（以下 PIs）や免疫調節薬（以下 IMiDs）を含む分子標的治療導入後の血流感染症（以下 BSI）の危険因子および病原細菌について、臨床データをもとに後方視的に検討した。また、第 2 章においては、がん化学療法における新たな標的分子として注目される電位依存性ナトリウムチャネル（以下 VGSC）のがん細胞生存活性における役割について解析することにより、小細胞肺癌（以下 SCLC）に対する MTD 開発の可能性について検討した。

第1章 多発性骨髄腫の分子標的治療導入後血流感染合併リスク

第1節 序論

MM 患者における死因の一つは感染症である¹⁾。MM では、形質細胞のモノクローナルな増殖とモノクローナルな免疫グロブリン（M 蛋白）の過剰な産生が生じることで、免疫機能が低下している。また、Chemo による治療によっても免疫力が低下し、易感染状態となる。近年、ボルテゾミブなどの PI_s やレナリドミドなどの IMiD_s 等を用いた分子標的治療が臨床に導入され、MM の治療は飛躍的に進歩した反面、MTD 投与に関連する重篤な感染症も報告されている^{2,3,4)}。

BSI は、血液腫瘍患者における主な死亡原因の一つである⁵⁾。特に、Chemo による治療は重篤な好中球減少症と感染症のリスクが高く、MTD と比較して BSI の発症率も高い^{6,7,8)}。しかし近年、MTD が重篤な感染症の危険因子となり得るとの報告がなされている^{9,10)}。

Chemo による治療では、国際病期分類（以下 ISS）および Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下 PS）が BSI の危険因子として同定されている¹¹⁾。PI_s の一つであるボルテゾミブによる治療においては、リンパ球減少、PS の低下、早期の治療が BSI の危険因子であることが報告されている¹²⁾。しかし、他の報告では MTD は感染症のリスク因子とならないとの報告もあり、MTD 投与下における BSI の危険因子については不明な点が多い¹³⁾。

BSI で同定される細菌として、Chemo による治療においては、グラム陽性細菌やビリダンスレンサ球菌が多く同定されている⁷⁾。一方、MTD では、大腸菌、レンサ球菌属、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（以下 CNS）の

頻度が高い¹³⁾。しかし、両者を比較あるいは詳細に解析した報告はこれまでにない。

今回、MTD および Chemo による治療を施行中の MM 患者について、BSI の発症とその危険因子、ならびに原因となった細菌について調査した¹⁴⁾。

第 2 節 方法

防衛医科大学校病院において、2010 年 1 月から 2017 年 1 月までの期間に MM に対する治療を目的に入院した患者 108 例を対象とし、外来治療患者および感染症による入院患者については除外した。対象患者に関して、各治療レジメンの投与サイクル毎に臨床データを収集して解析した。収集した臨床データは、年齢、性別、合併症、International Staging System (以下 ISS)、PS、推算糸球体濾過量 (以下 eGFR) (mL/min/1.73m²)、治療開始時の好中球数およびリンパ球数、好中球数およびリンパ球数の最低値、治療歴、中心静脈カテーテルの有無、治療レジメンの内容、MM に対する治療ライン数、および血液培養検査から検出された細菌の種類である。対象患者を BSI の有無で分け、両群を χ^2 検定 (有意水準 5 %) で比較した。また、治療レジメンを Chemo 群と MTD 群に分け、各群において BSI の危険因子を単変量解析及び多変量解析にて検討した。単変量解析において有意水準 20 %未満で抽出された因子を多変量解析に導入し、有意水準を 5 %未満として解析した。なお、MTD 群及び Chemo 群の詳細を表 1 に示した。また、MTD と Chemo の併用および大量デキサメタゾン療法を施行したサイクルは除外した。

同一患者で複数回のデータを収集し、独立のデータとして扱うことにつ

いて、1 サイクルのみのデータを収集した群と 2 サイクル以上のデータを収集した群の背景をフィッシャーの正確検定 (有意水準 5 %) で比較した。

BSI の定義は、Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) surveillance provided in 2008 を参考にした¹⁵⁾。CNS、*Bacillus* sp.、*Corynebacterium* sp.などの皮膚常在菌に関してはコンタミネーションの可能性を考慮し、2 セットの血液培養あるいは1 セットの血液培養とカテーテル先培養から同じ種類の病原菌が検出された場合を BSI とした。また、同時に 2 種類以上の病原菌が検出された場合、BSI は 1 イベントとして集計した。

第 3 節 結果

対象患者は 108 例、解析対象となる治療レジメンの総サイクル数は 245 サイクルであり、43 サイクルで BSI (+) であった。対象患者の背景を表 2 に示す。BSI の有無で分けた場合、年齢 ($P = 0.001$)、中心静脈カテーテルの有無 ($P < 0.0001$)、好中球数およびリンパ球数の最低値 ($P < 0.0001$)、フルオロキノロンの予防投与の有無 ($P = 0.0004$)、治療レジメン ($P < 0.0001$)、及び治療ライン数 ($P < 0.0001$) において統計学的に有意な差があった。BSI の発症は Chemo 群 52.6 %、MTD 群 6.9 %と Chemo 群で有意に高かった ($P < 0.001$, χ^2 検定) (図 1)。

BSI の危険因子を検討した結果、Chemo 群では fourth line 以上の治療歴 (オッズ比 [95 %信頼区間]: 3.09 [1.01-9.48]) が有意な因子として検出され (表 3)、MTD 群ではリンパ球数最低値 ($< 200/\mu\text{L}$) (オッズ比 [95 %信頼区間]: 7.85 [1.75-35.11]) が有意な因子として検出された (表 4)。

BSI の病原菌として CNS (51.1 %)、*E. coli* (8.9 %) および

Corynebacterium sp. (6.7 %)が多く検出された(表 5)。Chemo 群では CNS が最も多く検出されていた。また、*Bacillus* sp.、*Enterococcus* sp. および *Proteus vulgaris* は、MTD 群でのみ検出されていた。

第 4 節 考察

本試験では、治療レジメンの総サイクル数は 245 サイクルであり、43 サイクルで BSI の発症が認められ、Chemo 群では 52.6 %、MTD 群では 6.9 %であった。BSI の発症は高齢で、中心静脈カテーテルが留置されている症例が多かった。BSI 発症の危険因子を Chemo 群と MTD 群に分けて検討した結果、Chemo 群では forth line 以降の治療であることが危険因子となる一方で、MTD 群ではリンパ球数の最低値が 200/ μ L 未満であることが危険因子として見いだされた。また、Chemo 群では、BSI の病原菌として CNS が最も多く検出された。

Chemo 群で BSI の発症が多かったのは、Chemo の投与による強力な骨髄抑制と免疫抑制に起因すると考えられる。Satlin らは大量メルファラン療法 (200 mg/m²) の治療で BSI の発症は 41.2 %と報告しており⁷⁾、Gojo らは大量抗がん剤を施行された MM 患者においては菌血症を含む感染症が 60 %であったと報告している¹⁶⁾。一方、PIs による治療においては BSI を含む感染症が 7.8 %⁹⁾、IMiDs では 16.6 %⁸⁾との報告がある。本研究においては、これらの試験と同様の結果となったが、BSI の発症に関して、Chemo と MTD とを直接比較した結果はこれまでにないことから、本研究は有用な知見を提供すると考えられる。

また、BSI の危険因子は、Chemo 群では forth line 以降の治療であることが本研究において見いだされた。治療歴の多い患者は、病勢の進行や再

発難治性であることが多く、重症な感染症に罹りやすいため¹⁷⁾、危険因子としては妥当である。対称的に MTD 群では、リンパ球数の最低値 200/ μ L 未満が危険因子として見いだされた。一般に、リンパ球減少は、ウイルス感染や真菌感染と関連があるとされている¹⁸⁾。しかしながら、Li らは、ボルテゾミブの投与によって T リンパ球が減少することが、細菌性およびウイルス性の感染症と関連があることを報告している¹⁹⁾。また、ボルテゾミブをベースとした MM の治療において、治療開始前のリンパ球減少症が重篤な感染症の危険因子であるとの報告もある¹²⁾。本研究では、ボルテゾミブのみならず、IMiDs や抗体薬を含めた分子標的治療において、リンパ球減少が BSI の危険因子となることを初めて見いだすことが出来た。

悪性腫瘍患者において、好中球減少は BSI の危険因子となることが示されている^{20,21,22)}。本研究では、好中球減少は BSI の危険因子として検出されなかったが、その理由として、実臨床では治療前の好中球数は常に確認され、基準値と照らし合わせて、治療の延期や抗がん剤の減量などが行われるためと考えられる。また、好中球減少時には、顆粒球コロニー刺激因子製剤の投与も行われ、感染症への予防的な対応が強化されていることも、その要因と推察される。

今回の防衛医科大学校病院における MM 患者の血流感染サーベイランスでは、CNS が病原菌として最も多く検出されたが MTD 群においては *Bacillus* sp. や *Proteus vulgaris* も BSI を引き起こしていた。本邦では、BSI の病原菌としては CNS が最も多く報告されており²³⁾、*Bacillus* sp. や *Proteus vulgaris* は一般的には日和見感染の原因として知られている。*Bacillus* sp. はカテーテル関連血流感染症の原因となることがあり²⁴⁾、*Proteus vulgaris* は尿路感染症において検出される事があるが、菌血症の

原因ともなり得る²⁵⁾。MTD では重篤な骨髄抑制は生じにくいものの、免疫抑制状態となり、日和見感染を引き起こす可能性がある」と推察される。

重篤な骨髄抑制を引き起こす Chemo による治療においては、経験的に予防的な抗菌薬が投与されることがある。フルオロキノロンは発熱性好中球減少症に対し、またスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤はニューモシスチス肺炎の予防に対して処方されている^{26,27)}。MM 患者に対する抗菌薬の予防的な投与が有効であるとする報告はいくつかあるが^{7,28,29)}、ランダム化比較試験においては、その有効性を示すに至っていない³⁰⁾。本研究においては、フルオロキノロンおよびスルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与が BSI のリスクを減らすことは示されなかった。故に、MM 患者における抗菌薬の予防投与の有効性については明確ではないが、予防的な投与をしている場合でも BSI の発症には注意をすべきであることが示唆される。

本研究は、単施設の後方視的研究である。対象症例 108 例のうち、55 例は 1 サイクルのみの結果であり、53 例は 2 サイクル以上のデータを用いた。同一患者において、各サイクルのデータを収集し、それぞれ独立の因子として解析に用いることについては、Chemo 群および MTD 群において 1 サイクルのみの場合と 2 サイクル以上の場合を比較し、BSI の発症率に有意な差がなかったことでその妥当性を確認した（表 6）。今回、感染症を評価する上で乳酸デヒドロゲナーゼや、尿道カテーテルの有無などの情報が欠けており、また、ステロイドの蓄積投与量や MM の診断からの時間、Charlson Comorbidity Index の評価も加えるべきであったと考えられる。さらに、本研究の対象患者の多くは日本人であり、これまでボルテゾミブ^{31,32)}、カルフィルゾミブ³³⁾、ポマリドミド^{34,35)}、パノビノスタット³⁶⁾、

およびエロツズマブ³⁷⁾の臨床試験では、日本人集団において骨髄抑制および感染症の頻度が高いことが報告されていることにも留意が必要である。

第2章 小細胞肺癌細胞株 Lu-165 の生存に果たす電位依存性ナトリウムチャンネルの役割

第1節 序論

SCLC は増殖速度が速く、副腎皮質刺激ホルモンや抗利尿ホルモンの産生を伴う神経内分泌腫瘍の一つとされている。SCLC はしばしば難治性の低ナトリウム血症を合併するが、これは、腫瘍からのアルギニン・バソプレッシン（以下 AVP）の産生・放出が原因と考えられている^{38,39,40)}。これまでの研究では、SCLC 細胞株 Lu-165 において電位依存性ナトリウムチャンネル（以下 VGSC）と AVP mRNA の発現が確認されており、VGSC 阻害薬のフェニトイン（以下 PHT）が AVP の産生を抑制することが明らかとなっている⁴¹⁾。

SCLC を含むいくつかの癌種において、VGSC の発現が確認されており^{42,43)}、VGSC が癌の増殖、浸潤および転移に影響を及ぼしていることが報告されている⁴²⁾。これらの報告を踏まえると、VGSC は癌細胞の生存に重要な役割をしていると考えられる。その機序として、VGSC が細胞のアポトーシスに関連があるとされているものの⁴⁴⁾、これまで、癌細胞における VGSC とアポトーシスの関連は十分に検討されていない。

VGSC 阻害薬である PHT は、乳癌の増殖や転移を阻害し^{45,46)}、前立腺癌細胞からの前立腺特異抗原の分泌や運動性を抑制することが示されている^{47,48)}。しかし、SCLC において PHT の抗腫瘍効果を検討した報告はない。Lu-165 細胞からの AVP 産生が、細胞の生存に有利に働くと仮定すると、PHT による AVP 産生の抑制は、Lu-165 細胞の生存に影響する可能性がある。そこで本研究では、PHT の SCLC 細胞株 Lu-165 の生存に与える

影響と、抗がん剤と PHT の併用効果に関して検討した。

第 2 節 方法

2.1 実験用試薬及び実験材料

Lu-165 細胞は Riken Bio Resource Center より購入した。細胞培養に用いた RPMI1640 は Sigma Aldrich 社、ウシ胎児血清は Gibco 社、75 cm² フラスコおよび 24 穴プレートは Bio-Rad 社より購入した。

2.2 培養条件

5 継代までの細胞を実験に使用した。細胞培養の培地は RPMI1640 を用い、75 cm² フラスコに播種し、10 % 血清、95 % air、5 % CO₂、37 °C 環境下でインキュベータ（池本理化工業株式会社 010-0212AG）を用いて培養した。

2.3 継代方法

倒立型培養顕微鏡（OLYMPUS CK40）で、Lu-165 細胞がコンフルエントになるのを確認してから、細胞と培地との混合液を遠心管に回収し、1,000 rpm、5 分間遠心分離を行い、上清を吸引除去し、血清入りの RPMI1640 培地を加えて細胞数を 1×10^5 cells/cm² に調整し、75 cm² フラスコに播種し、さらにコンフルエントになるまで培養した。培養後、細胞を回収した。

2.4 VGSC 阻害薬および抗がん剤の調製

96 穴プレート（細胞活性および細胞毒性解析）あるいは 24 穴プレート（アポトーシス／ネクローシス解析）を用い、無血清の RPMI1640 を加えて Lu-165 細胞を播種した。24 時間後に、溶媒（DMSO）、PHT（20, or 50 µg/mL）、カルバマゼピン（CBZ）（12 µg/mL）、シスプラチン（CDDP）（5

μg/mL)、エトポシド (ETP) (12 or 200 μg/mL)、PHT (50 μg/mL) +CDDP (5 μg/mL)、PHT (50 μg/mL) +ETP (12 μg/mL)、および CDDP (5 μg/mL) +ETP (12 μg/mL) を加えて 48 時間培養した後、細胞生存率解析、細胞毒性解析、およびアポトーシス／ネクローシス解析を行った。

2.5 細胞生存率解析

96 穴プレートに 8×10^6 cells/cm² になるよう播種し、各試薬を添加後、95 % air、5 % CO₂、37 °C 環境下で 48 時間培養した後、ホルマザン法による分析を用い、同仁化学研究所の Cell Counting Kit-8 製品マニュアル推奨のプロトコルに従い、生細胞測定を実施した。

WST-8 液を 10 μL 添加後、37 °C で 4 時間インキュベートしたのち、マイクロプレートリーダーを用い、450 nm の波長で吸光度を測定した。細胞活性は DMSO 群と比較して算出した。

2.6 細胞毒性解析

96 穴プレートに 1.3×10^5 cells/cm² になるよう播種し、各試薬を添加後、95 % air、5 % CO₂、37 °C 環境下で 48 時間培養した後、同仁化学研究所の Cytotoxicity LDH Assay Kit-WST 製品を用い、マニュアル推奨のプロトコルに従い、細胞上清にて LDH を測定した。

細胞毒性解析では、high control として DMSO 群に Lysis Buffer を添加し、95 % air、5 % CO₂、37 °C 環境下で 30 分間インキュベートし、100 μL の Working Solutions を加え、室温、遮光下で 30 分間インキュベートした。その後、Stop Solution を加え、マイクロプレートリーダーを用い、460 nm の波長で吸光度を測定した。細胞毒性は DMSO (high control) 群と比較して算出した。

2.7 アポトーシス及びネクローシス解析

24 穴マイクロプレートに 5×10^5 cells/cm² になるよう播種し、各試薬を添加後、95 % air、5 % CO₂、37 °C 環境下で 48 時間培養した後、Apoptotic/Necrotic/Healthy Cells Detection kit を用い、PromoCell GmbH 社推奨のプロトコルに従い、GE Healthcare Life Sciences 社の In Cell analyzer 2200 で解析した。

アポトーシス及びネクローシス解析では、Hoechst 33342 溶液 5 µL、FITC-Annexin V 5 µL, Ethidium Homodimer III 5 µL を加え、その蛍光強度をもとに生細胞、アポトーシス細胞、ネクローシス細胞の割合を解析した。

2.8 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差で示した。統計解析には JMP Pro version 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、一元配置分散分析後、Dunnett 検定を行い、有意水準を 5 %未満とした。

第 3 節 結果

3.1 細胞生存率／細胞毒性解析

細胞生存率解析（図 2）において、PHT 20 µg/mL ($P < 0.01$)、PHT 50 µg/mL ($P < 0.001$)、CDDP 5 µg/mL ($P < 0.001$)、ETP 12 µg/mL ($P < 0.001$)、ETP 200 µg/mL ($P < 0.001$)、および PHT 50 µg/mL + ETP 200 µg/mL ($P < 0.001$) は、DMSO と比較して有意な細胞生存率の低下を引き起こした（図 2）。

細胞毒性解析（図 3）において、PHT 20 µg/mL ($P < 0.05$) および CBZ 12 µg/mL ($P < 0.05$) 以外の薬物は、DMSO (high control) と同等の細胞

毒性を示した（図 3）。

3.2 アポトーシス及びネクローシス解析

PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ に曝露した後の Lu-165 細胞の観察例を図 4 に示す。生細胞は青（Hoechst 33342）、アポトーシス細胞は緑（FITC-Annexin V）、ネクローシス細胞は赤（Ethidium Homodimer III）で示されている。以下に、解析結果を示す。

まず、生細胞の割合は、DMSO と比較して PHT 20 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.01$)、CBZ 12 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、CBZ 30 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ + PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ + PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、および ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ + CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$) により有意に減少した（図 5）。アポトーシス細胞の割合は、DMSO と比較して CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ + PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ + PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ + CDDP 5 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、および ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.001$)、により有意に増加した（図 6）。一方、ネクローシス細胞の割合は、DMSO と比較して CBZ 30 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.0001$)、および ETP 12 $\mu\text{g/mL}$ + PHT 50 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.01$) によって有意に増加した（図 7）。即ち、VGSC 阻害薬（PHT および CBZ）は、アポトーシス細胞の割合に有意な影響を与えることなく生細胞の割合を低下させること、特に、PHT は、アポトーシスのみならずネクローシスにも影響を与えることなく生細胞の割合を低下させることが明らかとなった。

第 4 節 考察

VGSC 阻害薬の抗腫瘍効果については、これまで報告が少なく不明な点が多い。本研究において、VGSC 阻害薬である PHT が SCLC 細胞株 Lu-165 の生存率を低下させ、細胞毒性もたらしことが示唆された。また、アポトーシス／ネクローシス解析から、PHT による抗腫瘍効果は、アポトーシスやネクローシスによらない細胞生存率の低下と関連する可能性が示唆された。

SCLC では低 Na 血症を合併することが多く、また、その場合は予後不良と考えられている⁴⁹⁾。低 Na 血症となる原因としては、腫瘍から産生される AVP により、バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) が生じていると考えられている⁴⁰⁾。太田らは、Lu-165 細胞における VGSC サブユニット ($\text{Na}_v 1.3$) の発現と PHT による Lu-165 細胞からの AVP 産生の抑制を明らかにしているが⁴¹⁾、本研究により、PHT は、アポトーシスやネクローシスによらない細胞生存率の低下を介して、Lu-165 細胞における AVP 産生を抑制している可能性が示唆される。

CDDP は、DNA 鎖内の架橋形成によりアポトーシスを誘導し⁵⁰⁾、ETP は、トポイソメラーゼ II の阻害によりアポトーシスを誘導する⁵¹⁾。VGSC 阻害薬が癌細胞の浸潤や転移を抑制する機序として、浸潤突起抑制が関与することが示唆されている⁵²⁾。また、Ganapathi らは、ビンクリスチンとの併用で微小管への毒性が増強されたことを報告している⁵³⁾。従って、VGSC 阻害薬が SCLC 治療に対する分子標的薬となる可能性を含めて、SCLC に対する PHT の抑制機序や臨床的有効性について、さらに検討する価値があると考えられる。

総括

第 1 章では、臨床的視点から、多発性骨髄腫における分子標的治療に伴う血流感染症の危険因子を検討した。一般に分子標的治療は、従来の殺細胞性抗がん剤による治療と比較して好中球減少症等の骨髄抑制の少ない治療であるが、分子標的治療に伴い重篤な細菌感染症が発現することが知られている。本研究においてその危険因子を検討した結果、好中球数の減少ではなく、リンパ球数の減少が、分子標的治療に伴う血流感染症の危険因子となることが明らかとなった。

第 2 章では、基礎的視点から、小細胞肺癌細胞株 Lu-165 に対する電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬の抗腫瘍効果について検討した。先の研究において、電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬であるフェニトインが Lu-165 のアルギニン・バソプレッシンの産生を抑制することが確認されていたが、本研究において、Lu-165 細胞の生存率がフェニトインによって低下することが明らかとなった。従って、電位依存性ナトリウムチャネルは、小細胞肺癌治療における新たな分子標的となることが期待される。

以上、本研究は、悪性腫瘍に対する分子標的治療に関して、基礎及び臨床の両面から新たな知見を提供するものである。

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり、終始懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、明治薬科大学薬効学研究室 庄司 優 教授ならびに菱沼 滋 教授に深く感謝申し上げます。

本論文作成に際し、懇切なる御指導、御教鞭を賜りました、明治薬科大学薬物動態学研究室 花田和彦 教授、同大学分析化学研究室 鈴木俊宏 准教授に深く感謝致します。

本研究を進めるに当たり、多くの御協力を頂きました、明治薬科大学薬効学研究室 大堀寛稀 氏ならびに研究室員の皆様に心より御礼申し上げます。

明治薬科大学大学院博士課程在学中にあたりまして、本研究にご理解ご協力を賜りました、防衛医科大学校病院薬剤部 小杉隆祥 部長ならびに井上博章 主任に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Augustson B.M., Begum G., Dunn J.A., Barth N.J., Davies F., Morgan G., Behrens J., Smith A., Child J.A., Drayson M.T., *J. Clin. Oncol.*, 23, 9219-9226 (2005).
- 2) Ying L., YinHui T., Yunliang Z., Sun H., *Oncotarget*, 8, 46593-46600 (2017).
- 3) Scott K., Hayden P.J., Will A., Wheatley K., Coyne I., *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4, CD010816 (2016).
- 4) Bringhen S., De Wit E., Dimopoulos M.A., *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 17, 391-407 (2017).
- 5) Nørgaard M., Larsson H., Pedersen G., Schönheyder H.C., Sørensen H.T., *Clin. Microbiol. Infect.*, 12, 217-223 (2006).
- 6) Tang Y., Cheng Q., Yang Q., Liu J., Zhang D., Cao W., Liu Q., Zhou T., Zeng H., Zhou L., Wang Q., Wei H., Li X., *Infection*, 46, 513-521 (2018).
- 7) Satlin M.J., Vardhana S., Soave R., Shore T.B., Mark T.M., Jacobs S.E., Walsh T.J., Gergis U., *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 21, 1808-1814 (2015).
- 8) Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A., Bolejack V., Moore D.F. Sr, Whittenberger B.F., Abidi M.H., Durie B.G., Barlogie B., *Blood*, 116, 5838-5841 (2010).
- 9) Jung S.H., Bae S.Y., Ahn J.S., Kang S.J., Yang D.H., Kim Y.K., Kim H.J., Lee J.J., *Int. J. Hematol.*, 97, 382-387 (2013).
- 10) Chen M., Zhao Y., Xu C., Wang X., Zhang X., Mao B., *Ann. Hematol.*,

- 97, 925-944 (2018).
- 11) Huang C.T., Liu C.J., Ko P.S., Liu H.T., Yu Y.B., Hsiao L.T., Gau J.P., Tzeng C.H., Chiou T.J., Liu J.H., Yang M.H., Huang L.J., Liu C.Y., *BMC Infect. Dis.*, 17, e33 (2017).
- 12) Hyun S.Y., Han S.H., Kim S.J., Jang J.E., Kim Y., Cho H., Lee J.Y., Cheong J.W., Min Y.H., Song J.W., Kim J.S., *J. Korean Med. Sci.*, 31, 510-518 (2016).
- 13) Teh B.W., Harrison S.J., Worth L.J., Spelman T., Thursky K.A., Slavin M.A., *Br. J. Haematol.*, 171, 100-108 (2015).
- 14) Shimizu Y., Inoue H., Hishinuma S., Shoji M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, in press (2019).
- 15) Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A., *Am. J. Infect. Control*, 36, 309-332 (2008).
- 16) Gojo I., Meisenberg B., Guo C., Fassas A., Murthy A., Fenton R., Takebe N., Heyman M., Philips G.L., Cottler-Fox M., Sarkodee-Adoo C., Ruehle K., French T., Tan M., Tricot G., Rapoport A.P., *Bone Marrow Transplant.*, 37, 65-72 (2006).
- 17) Hargreaves R.M., Lea J.R., Griffiths H., Faux J.A., Holt J.M., Reid C., Bunch C., Lee M., Chapel H.M., *J. Clin. Pathol.*, 48, 260-266 (1995).
- 18) Ono Y., *Kansenshogaku Zasshi.* 80,475-459 (2006)
- 19) Li J., Li Y., Huang B., Zheng D., Chen M., Zhou Z., *Cell Biochem. Biophys.*, 71, 457-464 (2015).
- 20) Gustinetti G., Mikulska M., *Virulence*, 7, 280-297 (2016).

- 21) Pagano L., Tacconelli E., Tumbarello M., Laurenti L., Ortu-La Barbera E., Antinori A., Caponera S., Cauda R., Leone G., *Haematologica*, 82, 415-419 (1997).
- 22) Teh B.W., Harrison S.J., Allison C.C., Slavin M.A., Spelman T., Worth L.J., Thursky K.A., Ritchie D., Pellegrini M., *Front. Immunol.*, 8, e1247 (2017).
- 23) Nagao M., *Clin. Microbiol. Infect.*, 19, 852-858 (2013).
- 24) Ikeda M., Yagihara Y., Tatsuno K., Okazaki M., Okugawa S., Moriya K., *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 14, e43 (2015).
- 25) Drzewiecka D., *Microb. Ecol.*, 72, 741-758 (2016).
- 26) Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., Martino P., Dionisi M.S., Martinelli G., Allione B., D'Antonio D., Buelli M., Nosari A.M., Cilloni D., Zuffa E., Cantaffa R., Specchia G., Amadori S., Fabbiano F., Deliliers G.L., Lauria F., Foà R., Del Favero A.; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA), *N. Engl. J. Med.*, 353, 977-987 (2005).
- 27) Stern A., Green H., Paul M., Vidal L., Leibovici L., *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10, CD005590 (2014).
- 28) Jung S.H., Kang S.J., Jang H.C., Ahn J.S., Yang D.H., Lee S.S., Kim Y.K., Kim H.J., Lee J.J., *Int. J. Hematol.*, 100, 473-477 (2014).
- 29) Oken M.M., Pomeroy C., Weisdorf D., Bennett J.M., *Am. J. Med.*, 100, 624-628 (1996).
- 30) Vesole D.H., Oken M.M., Heckler C., Greipp P.R., Katz M.S., Jacobus S., Morrow G.R.; University of Rochester Cancer Center and the

Eastern Cooperative Oncology Group., *Leukemia*, 26, 2517-2520 (2012).

- 31) San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K., Dimopoulos M.A., Shpilberg O., Kropff M., Spicka I., Petrucci M.T., Palumbo A., Samoilova O.S., Dmoszynska A., Abdulkadyrov K.M., Schots R., Jiang B., Mateos M.V., Anderson K.C., Esseltine D.L., Liu K., Cakana A., van de Velde H., Richardson P.G.; VISTA Trial Investigators., *N. Engl. J. Med.*, 359, 906-917 (2008).
- 32) Ogawa Y., Suzuki K., Sakai A., Iida S., Ogura M., Tobinai K., Matsumoto M., Matsue K., Terui Y., Ohashi K., Ishii M., Mukai H.Y., Ando K., Hotta T., *Cancer Sci.*, 104, 912-919 (2013).
- 33) Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R., Joshua D., Chng W.J., Oriol A., Orłowski R.Z., Ludwig H., Facon T., Hajek R., Weisel K., Hungria V., Minuk L., Feng S., Zahlten-Kumeli A., Kimball A.S., Moreau P., *Lancet Oncol.*, 18, 1327-1337 (2017).
- 34) Miguel J.S., Weisel K., Moreau P., Lacy M., Song K., Delforge M., Karlin L., Goldschmidt H., Banos A., Oriol A., Alegre A., Chen C., Cavo M., Garderet L., Ivanova V., Martinez-Lopez J., Belch A., Palumbo A., Schey S., Sonneveld P., Yu X., Sternas L., Jacques C., Zaki M., Dimopoulos M., *Lancet Oncol.*, 14, 1055-1066 (2013).
- 35) Matsue K., Iwasaki H., Chou T., Tobinai K., Sunami K., Ogawa Y., Kurihara M., Midorikawa S., Zaki M., Doerr T., Iida S., *Cancer Sci.*, 106, 1561-1567 (2015).
- 36) San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S., Beksac M., Dimopoulos

M.A., Elghandour A., Jedrzejczak W.W., Günther A., Nakorn T.N., Siritanaratkul N., Corradini P., Chuncharunee S., Lee J.J., Schlossman R.L., Shelekhova T., Yong K., Tan D., Numbenjapon T., Cavenagh J.D., Hou J., LeBlanc R., Nahi H., Qiu L., Salwender H., Pulini S., Moreau P., Warzocha K., White D., Bladé J., Chen W., de la Rubia J., Gimsing P., Lonial S., Kaufman J.L., Ocio E.M., Veskovski L., Sohn S.K., Wang M.C., Lee J.H., Einsele H., Sopala M., Corrado C., Bengoudifa B.R., Binlich F., Richardson P.G., *Lancet Oncol.*, 15, 1195-1206 (2014).

- 37) Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A., White D., Grosicki S., Spicka I., Walter-Croneck A., Moreau P., Mateos M.V., Magen H., Belch A., Reece D., Beksac M., Spencer A., Oakervee H., Orłowski R.Z., Taniwaki M., Röllig C., Einsele H., Wu K.L., Singhal A., San-Miguel J., Matsumoto M., Katz J., Bleickardt E., Poulart V., Anderson K.C., Richardson P.; ELOQUENT-2 Investigators., *N. Engl. J. Med.*, 373, 621-631 (2015).
- 38) Shoji M., Kimura T., Ota K., Yamaji T., Ishibashi M., Ohta M., Sasano H., Kawarabayashi Y., Kimura N., Funyu T., Mori T., Sahata T., *Life Sci.*, 61, 2561-2566 (1997).
- 39) Keegan B.P., Memoli V.A., North W.G., *Mol. Cancer Ther.*, 1, 1153-1159 (2002).
- 40) Castillo J.J., Vincent M., Justice E., *Oncologist*, 17, 756-765 (2012).
- 41) Ohta T., Mita M., Hishinuma S., Ishii-Nozawa R., Takahashi K., Shoji M., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 8, e94 (2017).

- 42) Lang F., Stournaras C., *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol Sci.*, 369(1638), e20130108 (2014).
- 43) Pancrazio J.J., Viglione M.P., Tabbara I.A., Kim Y.I., *Cancer Res.*, 49, 5901-5906 (1989).
- 44) Kondratskyi A., Kondratska K., Skryma R., Prevarskaya N., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1848, 2532-2546 (2015).
- 45) Nelson M., Yang M., Dowle A.A., Thomas J.R., Brackenbury W.J., *Mol. Cancer.*, 27, e13 (2015).
- 46) Mohammed F.H., Khajah M.A., Yang M., Brackenbury W.J., Luqmani Y.A., *Int. J. Oncol.*, 73-83 (2016).
- 47) Fraser S.P., Salvador V., Manning E.A., Mizal J., Altun S., Raza M., Berridge R.J., Djamgoz M.B., *J. Cell Physiol.*, 195, 479-487 (2003).
- 48) Abdul M., Hoosein N., *Anticancer Res.*, 21, 2045-2048 (2001).
- 49) Grohé C., Berardi R., Burst V., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 96, 1-8 (2015).
- 50) Siddik Z.H., *Oncogene*, 22, 7265-7279 (2003).
- 51) Smith P.J., Souès S., Gottlieb T., Falk S.J., Watson J.V., Osborne R.J., Bleehen N.M., *Br. J. Cancer*, 70, 914-921 (1994).
- 52) Koltai T., *F1000Res.*, 4, 297 (2015).
- 53) Ganapathi R., Hercbergs A., Grabowski D., Ford J., *Cancer Res.*, 53, 3262-3265 (1993).

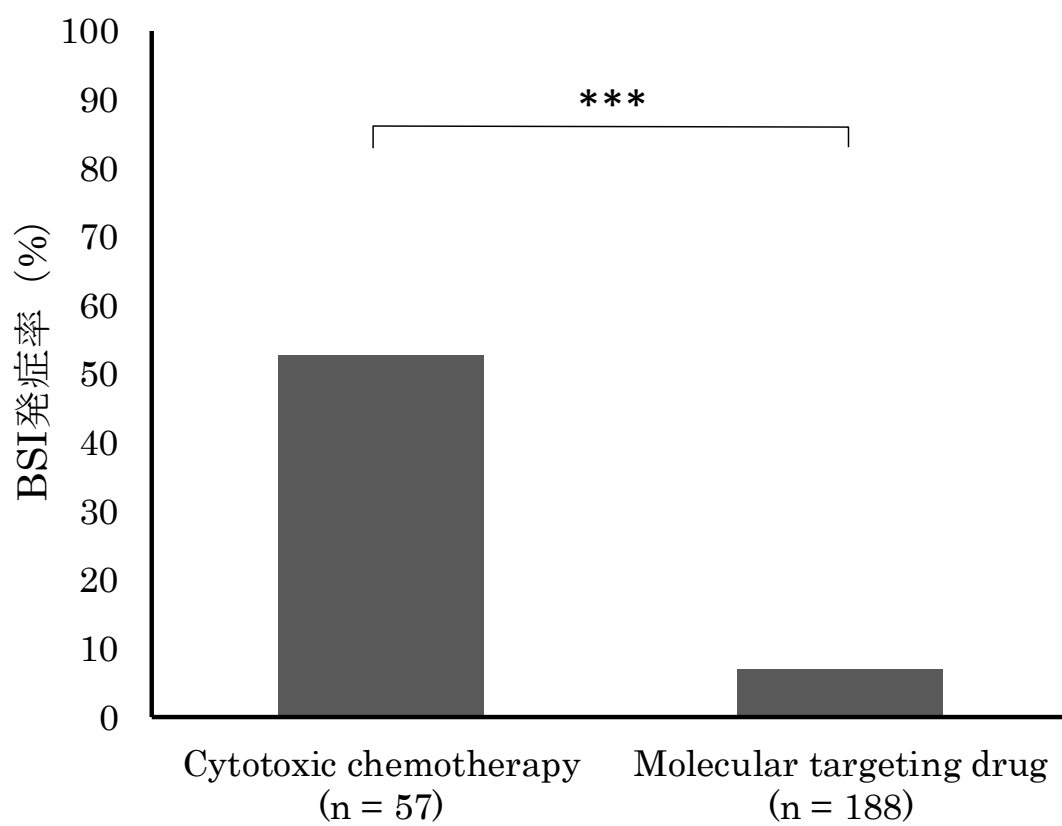


図 1 Chemo 群及び MTD 群における BSI 発症率の相違

*** $P<0.001$

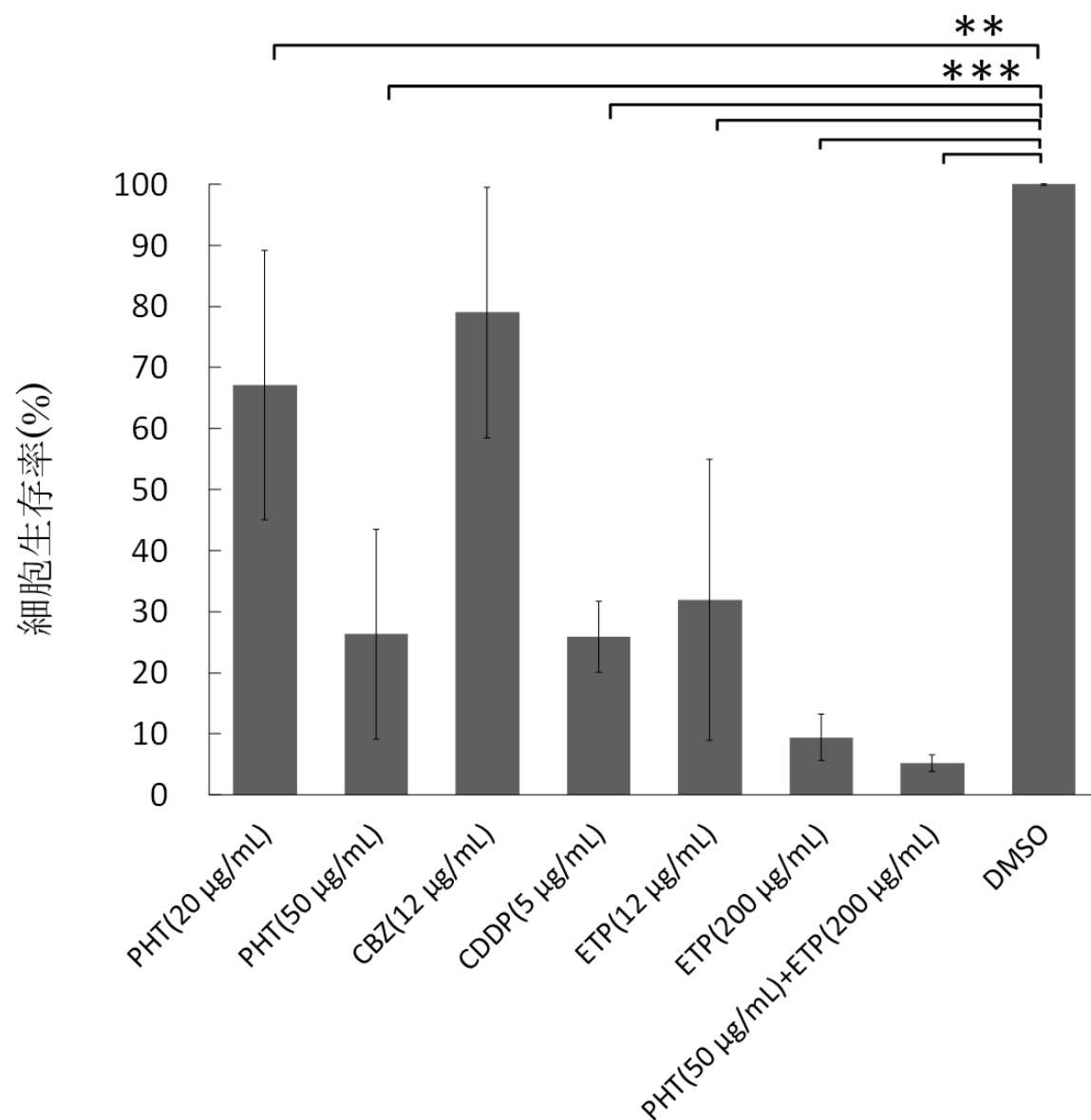


図2 細胞生存率に対する抗悪性腫瘍薬及び VGSC 阻害薬の影響

** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$ (n=8)

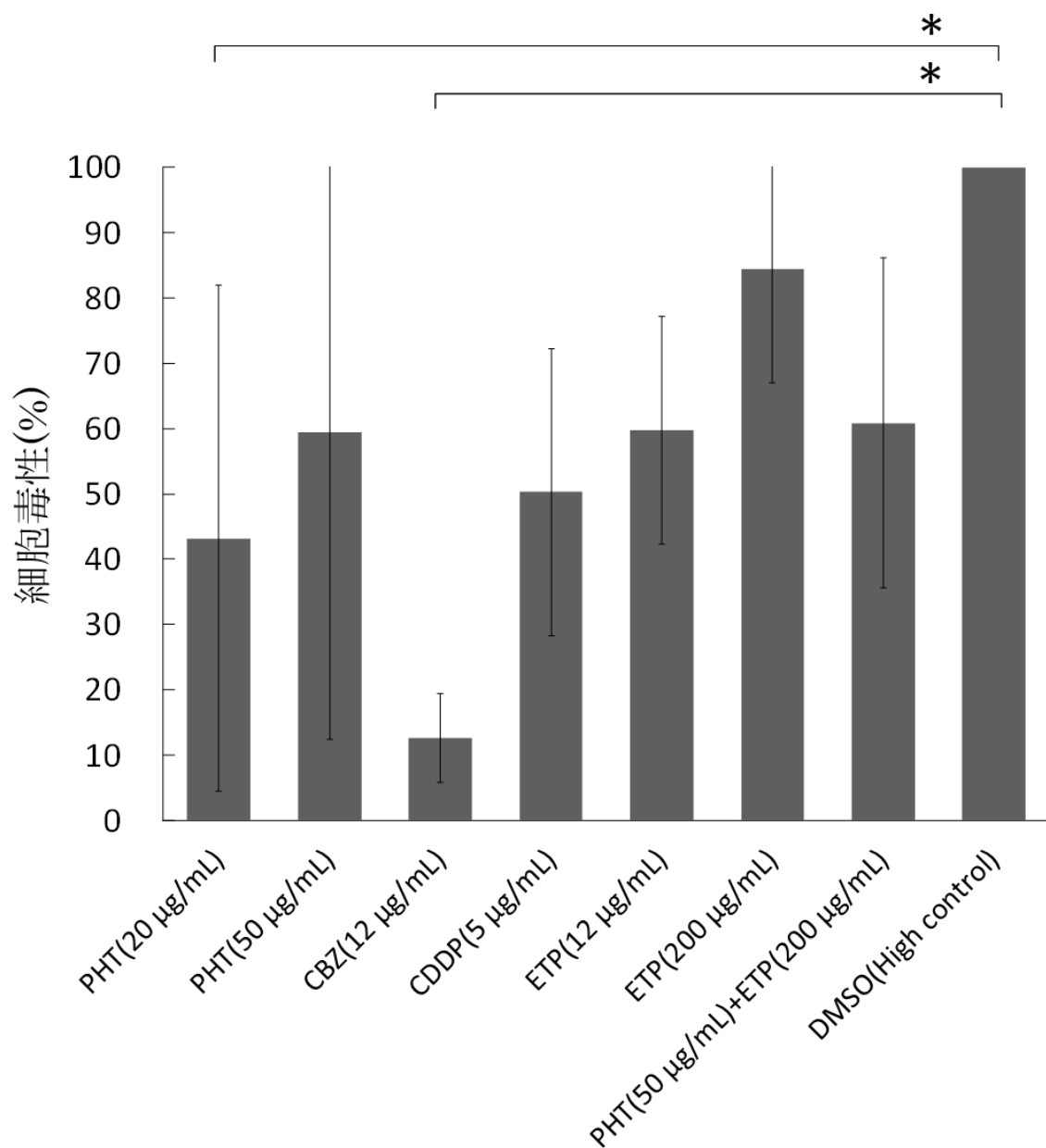


図 3 抗悪性腫瘍薬及び VGSC 阻害薬による細胞毒性

* $P < 0.05$ (n=3-4)

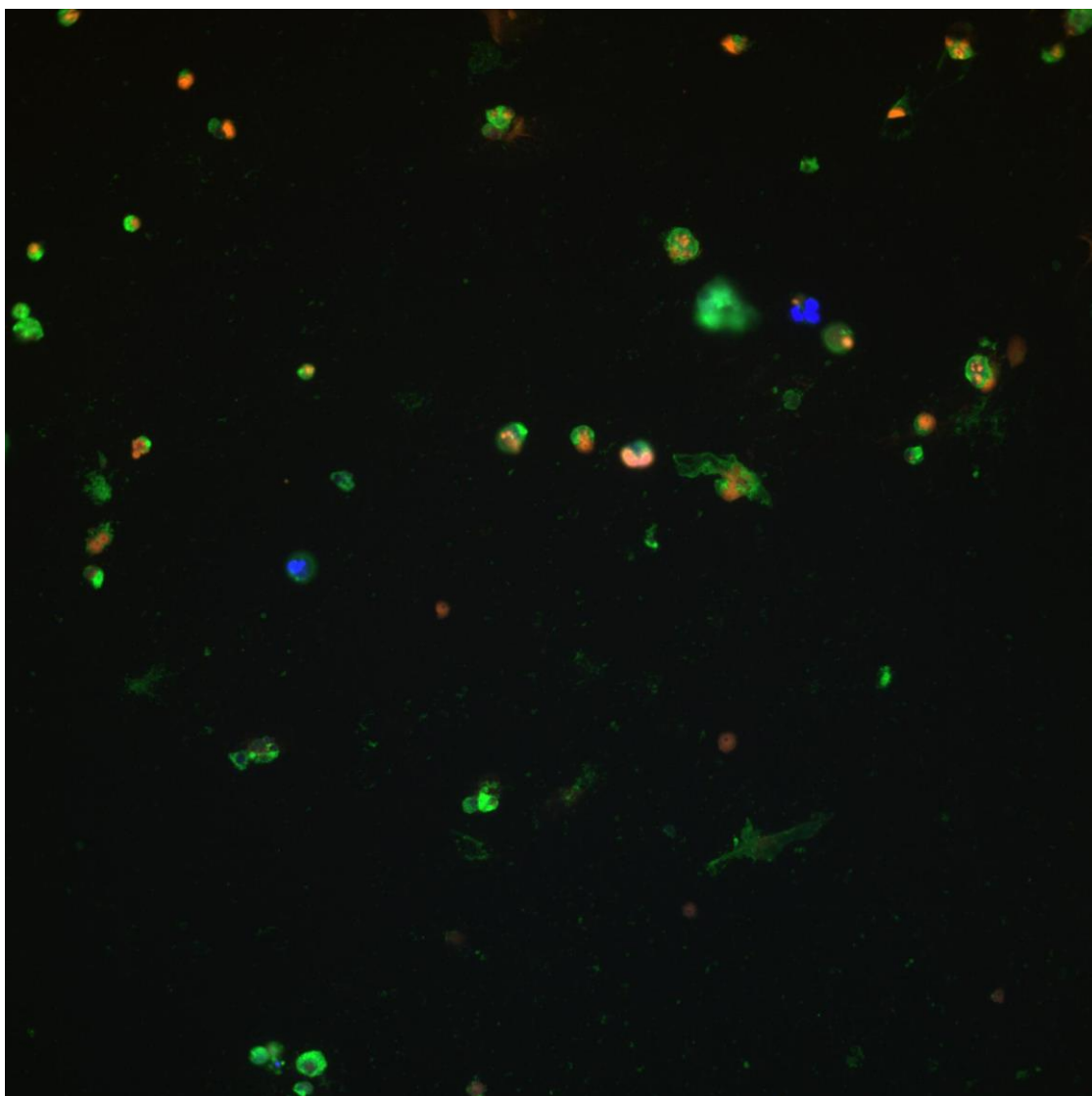


図 4 PHT (50 $\mu\text{g/mL}$) 曝露後の生細胞、アポトーシス細胞、ネクローシス細胞

生細胞：青 (Hoechst 33342)、アポトーシス細胞：緑 (FITC-Annexin V)、
ネクローシス細胞：赤 (Ethidium Homodimer III)

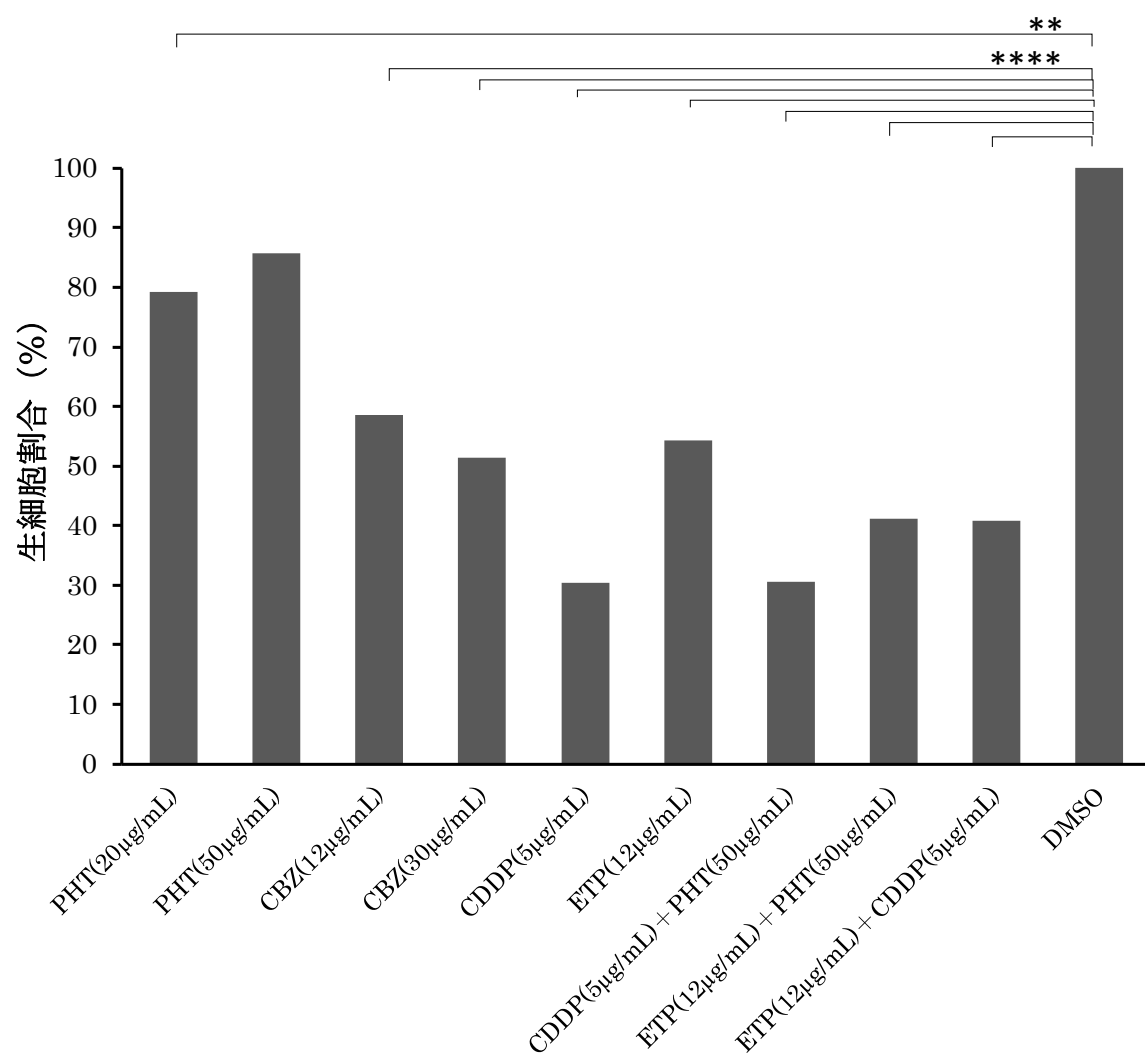


図 5 生細胞の割合に対する抗悪性腫瘍薬及び VGSC 阻害薬の影響

** $P<0.01$ 、**** $P<0.0001$ (細胞数 277-490)

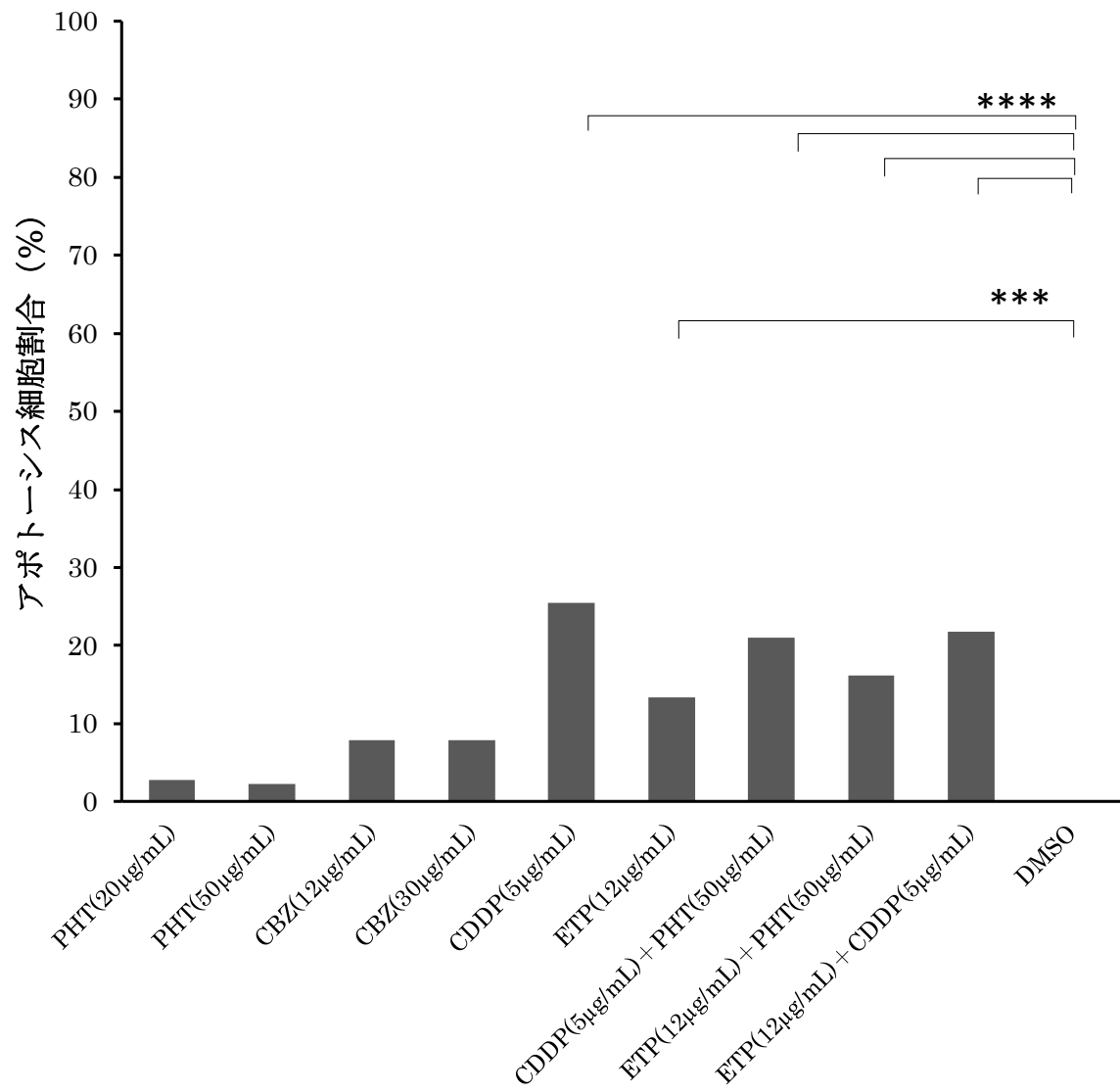


図 6 抗悪性腫瘍薬及び VGSC 阻害薬によって誘導されたアポトーシス細胞の割合

*** $P < 0.001$ 、**** $P < 0.0001$ (細胞数 277-490)

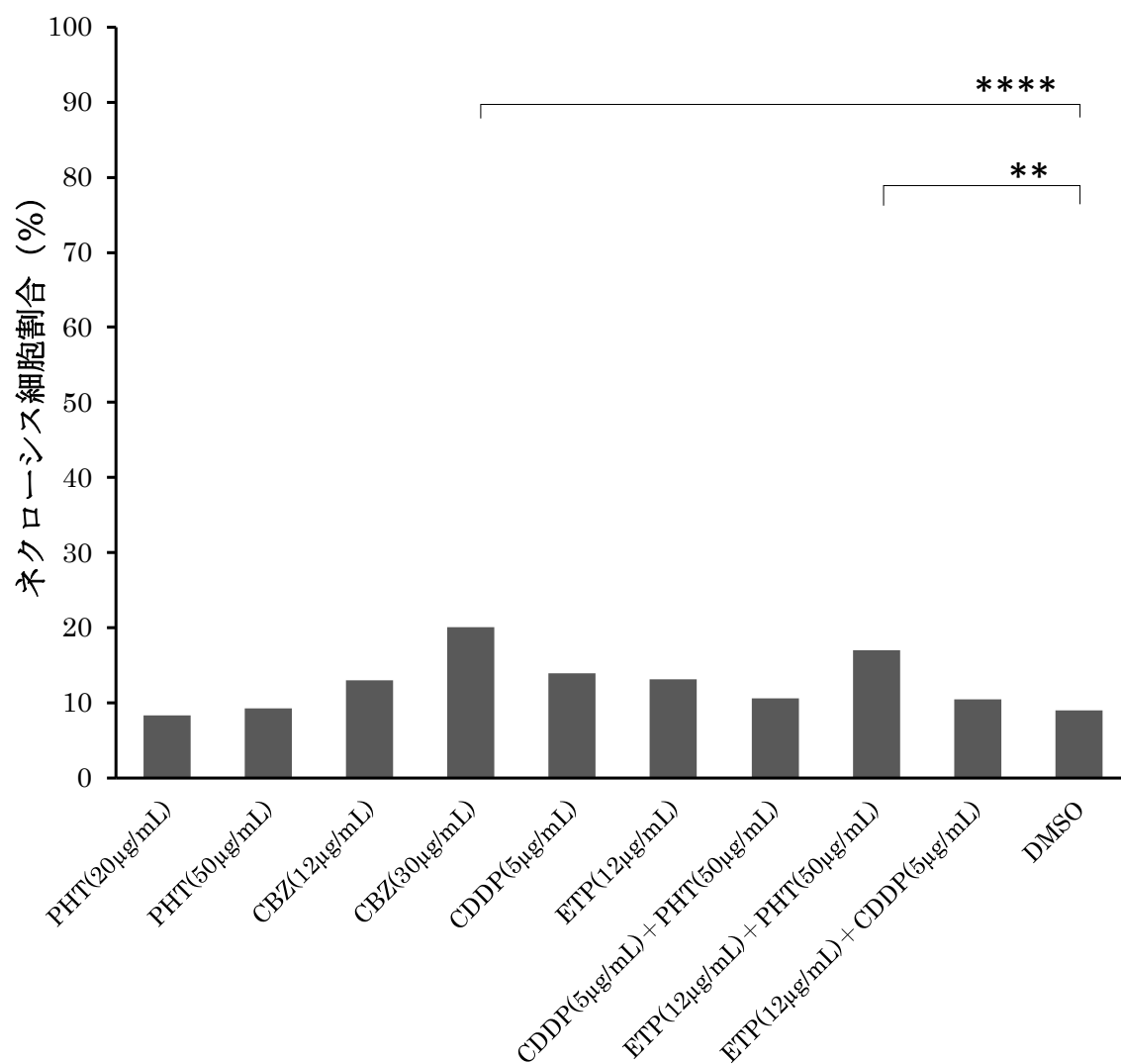


図 7 ネクローシス細胞の割合に対する抗悪性腫瘍薬及び VGSC 阻害薬の影響

** $P<0.01$ 、**** $P<0.0001$ (細胞数 277-490)

表 1

細胞障害性抗がん剤治療群と分子標的治療薬群の治療内容とサイクル数

治療レジメン	サイクル数
Cytotoxic chemotherapy cycle	
cyclophosphamide pulse	1
cyclophosphamide/dexamethasone	3
cyclophosphamide/doxorubicin /vincristine/dexamethasone	3
fludarabine/melphalan	2
high dose cyclophosphamide	26
high dose etoposide	9
high dose melphalan	10
peroral melphalan/dexamethasone	1
peroral melphalan/prednisolone	1
preoral cyclophosphamide	1
total	57
Molecular targeting drug cycle	
bortezomib	1
bortezomib/dexamethasone	110
bortezomib/dexamethasone/panobinostat	9
bortezomib/lenalidomide/dexamethasone	12
carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	4
elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	1
lenalidomide	1
lenalidomide/dexamethasone	19
lenalidomide/dexamethasone/clarithromycin	2
pomalidomide	1
pomalidomide/bortezomib/dexamethasone	2
pomalidomide/dexamethasone	11
thalidomide	13
thalidomide/dexamethasone	2
total	188

表 2 血流感染症（BSI）を発症しなかった群（BSI-）と発症した群（BSI+）の患者背景

Characteristics		Number of cases (%)		P value
		BSI - (n = 202)	BSI + (n = 43)	
Gender	Male	90 (44.5)	13 (30.2)	0.119
	Female	112 (55.5)	30 (69.8)	
Age				0.002
	< 65 yrs	54 (26.7)	22 (51.2)	
	≥ 65 yrs	148 (73.3)	21 (48.8)	
ECOG performance status	0	37 (18.3)	11 (25.6)	0.494
	1	71 (35.1)	18 (41.9)	
	2	30 (14.9)	6 (13.9)	
	3	12 (5.9)	1 (2.3)	
	4	7 (3.5)	2 (4.7)	
	no date	45 (22.3)	5 (11.6)	
eGFR(mL/min/1.73m2)	< 60	81 (40.1)	13 (30.2)	0.227
	≥ 60	121 (59.9)	30 (69.8)	
Presence of central venous catheters	+	57 (28.2)	35 (81.4)	<0.0001
	-	145 (71.8)	8 (18.6)	
Neutrophil counts (at the onset of treatment)	< 1,500/μL	51 (25.3)	6 (13.9)	0.112
	≥ 1,500/μL	151 (74.7)	37 (86.1)	
Neutrophil counts (at nadir)	< 500/μL	39 (19.3)	33 (76.7)	<0.0001
	≥ 500/μL	163 (80.7)	10 (23.3)	
Lymphocyte counts (at the onset of treatment)	< 800/μL	64 (31.7)	18 (41.9)	0.199
	≥ 800/μL	138 (68.3)	25 (58.1)	
Lymphocyte counts (at nadir)	< 200/μL	34 (16.8)	31 (72.1)	<0.0001
	≥ 200/μL	168 (83.2)	12 (27.9)	
Fluoroquinolone prophylactic administration	+	16 (7.9)	14 (32.6)	0.0108
	-	186 (92.1)	29 (67.4)	
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylactic administration	+	84 (41.6)	13 (30.2)	0.167
	-	118 (58.4)	30 (69.8)	
Treatment regimen	Cytotoxic chemotherapy	27 (13.4)	30 (69.8)	<0.0001
	Molecular targeting drug	175 (86.6)	13 (30.2)	
The number of regimens performed	1	53 (26.2)	3 (7.0)	0.002
	2	50 (24.8)	7 (16.3)	
	3	26 (12.9)	6 (14.0)	
	4 or more	73 (36.1)	27 (62.7)	
ISS	I	30 (14.9)	3 (7.0)	0.403
	II	94 (46.5)	25 (58.1)	
	III	77 (38.1)	15 (34.9)	
	no date	1 (0.5)	0 (0.0)	
Types of M proteins	IgG	101 (50.0)	16 (37.2)	0.184
	IgA	66 (32.7)	22 (51.2)	
	BJP	28 (13.8)	5 (11.6)	
	Non secretory	7 (3.5)	0 (0.0)	
Monoclonal light chain	κ	130 (64.3)	31 (72.1)	0.332
	λ	63 (31.2)	12 (27.9)	
	no date	9 (4.5)	0 (0.0)	
Hemodialysis		12 (5.9)	2 (4.7)	0.681
Diabetes		18 (8.9)	3 (7.0)	0.741

表 3 細胞障害性抗がん剤治療時の血流感染症の危険因子に関する単変量および多変量解析

Clinical variable		Univariate			Multivariate		
		Odds ratio	95% confidence interval	P value	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Gender	Female	reference	-	-	reference	0.69-8.23	0.168
	Male	2.5	0.76-8.25	0.132			
Age	< 65 yrs	reference	-	-			
	≥ 65 yrs	0.5	0.17-1.50	0.216			
ECOG performance status	< 3	reference	-	-			
	≥ 3	0.86	0.05-14.15	0.915			
eGFR(mL/min/1.73m2)	≥ 60	reference	-	-			
	<60	2.33	0.54-10.16	0.259			
Presence of central venous catheters	-	-	-	-			
	+	-	-	-			
Neutrophil counts (at the onset of treatment)	≥ 1,500/μL	reference	-	-			
	< 1,500/μL	0.85	0.19-3.78	0.827			
Neutrophil counts (at nadir)	≥ 500/μL	reference	-	-			
	< 500/μL	3.78	0.37-38.82	0.263			
Lymphocyte counts (at the onset of treatment)	≥ 800/μL	reference	-	-			
	< 800/μL	0.69	0.22-2.16	0.52			
Lymphocyte counts (at nadir)	≥ 200/μL	reference	-	-			
	< 200/μL	0.95	0.25-3.58	0.942			
Fluoroquinolone prophylactic administration	+	reference	-	-			
	-	1.5	0.52-4.33	0.454			
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylactic administration	+	reference	-	-	reference	0.11-1.19	0.095
	-	2.33	0.78-6.98	0.13			
The number of regimens performed	1, 2, and 3	reference	-	-	reference	1.01-9.48	0.049
	4 or more	3.18	1.06-9.58	0.04			
ISS	I or II	reference	-	-			
	III	0.56	0.19-1.62	0.286			

表 4 分子標的治療時の血流感染症の危険因子に関する単変量および多変量解析

Clinical variable		Univariate			Multivariate		
		Odds ratio	95% confidence interval	P value	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Gender							
	Female	reference	-	-			
	Male	0.55	0.17-1.75	0.312			
Age							
	< 65 yrs	reference	-	-			
	≥ 65 yrs	3.56	0.45-28.19	0.23			
ECOG performance status							
	< 3	reference	-	-			
	≥ 3	1.81	0.35-9.41	0.481			
eGFR(mL/min/1.73m2)							
	≥ 60	reference	-	-			
	<60	1.09	0.35-3.38	0.88			
Presence of central venous catheters							
	-	reference	-	-	reference	-	-
	+	2.79	0.86-9.10	0.088	3.29	0.85-12.80	0.086
Neutrophil counts(at the onset of treatment)							
	≥ 1,500/μL	reference	-	-			
	< 1,500/μL	0.5	0.11-2.32	0.372			
Neutrophil counts (at nadir)							
	≥ 500/μL	reference	-	-	reference	-	-
	< 500/μL	4.42	1.22-15.97	0.024	1.05	0.19-5.91	0.954
Lymphocyte counts(at the onset of treatment)							
	≥ 800/μL	reference	-	-	reference	-	-
	< 800/μL	7.47	1.98-28.23	0.003	4.05	0.90-18.31	0.069
Lymphocyte counts (at nadir)							
	≥ 200/μL	reference	-	-	reference	-	-
	< 200/μL	14.54	4.26-49.65	<0.0001	7.85	1.75-35.11	0.007
Fluoroquinolone prophylactic administration							
	+	reference	-	-			
	-	0.67	0.14-3.25	0.619			
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylactic administration							
	+	reference	-	-			
	-	1.5	0.44-5.06	0.513			
The number of regimens performed							
	1, 2, and 3	reference	-	-			
	4 or more	1.6	0.52-4.98	0.415			
ISS							
	I or II	reference	-	-	reference	-	-
	III	0.33	0.07-1.53	0.156	1.58	0.30-8.33	0.589

表 5 血流感染症の病原菌として検出された細菌の種類と件数

Isolated pathogens	Number of cycles		
	Cytotoxic chemotherapy (n =57)	Molecular targeting drug (n =188)	total (n =245)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1		1
<i>Bacillus sp.</i>		2	2
Coagulase-negative staphylococci	20	3	23
<i>Corynebacterium sp.</i>	2	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>		2	2
<i>Escherichia coli</i>	2	2	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1		1
<i>Micrococcus sp.</i>	1		1
<i>Proteus vulgaris</i>		1	1
<i>Sphingomonas</i>	1		1
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	1	1	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1		1
α - <i>Streptococcus</i>		1	1
β - <i>Streptococcus</i>		1	1
γ - <i>Streptococcus</i>	1		1
total	31	14	45

表 6 同一患者で 1 サイクルのみのデータを集計した場合と、2 サイクル以上のデータを集計した場合の各治療薬群における患者背景および血流感染発症数の比較

Clinical variable	Cytotoxic chemotherapy (n=57)			Molecular targeting drug (n=188)		
	1サイクルのみ	2サイクル以上	P 値	1サイクルのみ	2サイクル以上	P 値
Gender						
Female	7	9	—	32	58	—
Male	7	34	0.047	36	62	0.880
Age						
< 65 yrs	5	30	—	17	24	—
≥ 65 yrs	9	13	0.031	51	96	0.465
ECOG performance status						
< 3	10	42	—	51	70	—
≥ 3	1	1	0.369	2	18	0.006
eGFR(mL/min/1.73m2)						
≥ 60	9	37	—	41	64	—
< 60	5	6	0.116	27	56	0.365
Presence of central venous catheters						
—	2	0	—	59	92	—
+	12	43	0.057	9	28	0.126
Neutrophil counts (at the onset of treatment)						
≥ 1,500/μL	13	36	—	57	82	—
< 1,500/μL	1	7	0.664	11	38	0.024
Neutrophil counts (at nadir)						
≥ 500/μL	3	2	—	67	101	—
< 500/μL	11	41	0.089	1	19	0.001
Lymphocyte counts (at the onset of treatment)						
≥ 800/μL	11	28	—	50	74	—
< 800/μL	3	15	0.511	18	46	0.111
Lymphocyte counts (at nadir)						
≥ 200/μL	4	8	—	67	101	—
< 200/μL	10	35	0.463	1	19	0.001
Fluoroquinolone prophylactic administration						
+	2	23	—	3	18	—
—	12	20	0.013	65	102	0.030
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylactic administration						
+	4	19	—	19	55	—
—	10	24	0.361	49	65	0.020
Prior therapies						
1, 2, and 3	9	15	—	61	60	—
more	5	28	0.067	7	60	< 0.001
ISS						
I or II	6	23	—	41	82	—
III	8	20	0.550	26	38	0.339
Bloodstream infection						
+	6	25	—	4	9	—
—	8	18	0.219	64	111	0.674

数値は件数を示す。各群の比較についてはフィッシャーの正確検定を用いた。
ECOG PS は Chemo 群で 3 件、MTD 群で 47 件の欠失、ISS は MTD 群で 1 例の欠失があった。