

化学療法に対してG-CSF製剤を 投与すべきか

施設名 五島中央病院 山内診療所

作成者 : 塚本 祐生

監修 : 宮崎 岳大

分野 : 腫瘍

テーマ : 治療・予防

【症例】 62歳男性

【現病歴】

今まで特に検診など受けていない

最近便秘になり、気になって病院を受診し便潜血検査陽性のため
大腸内視鏡検査を行なった

S状結腸癌（2型進行癌）＋多発肝転移＋リンパ節転移
cStageⅣの診断

研修医 「大腸癌cStageIVで狭窄症状もないため手術適応はなく
化学療法導入の方針となりました」

上級医 「FolFox4+P-mabのレジメンがいいかもね」

研修医 「初回コースの時に発熱性好中球減少症（FN）予防で
G-CSFを投与した方が良いですか？」

**上級医 「1次予防のことだね。G-CSFはどんな患者さんに投与
すべきなのかな？」**

研修医 「確かに・・・」

上級医 「いい機会だから勉強してみよう」

研修医 「はい！」



Clinical Question

CQ1：1次予防の適応は？

CQ2：1次予防のエビデンスは？

CQ3：2次予防の適応は？



1次予防と2次予防

1次予防：化学療法初回導入時に使用

2次予防：化学療法でFNを発症した患者に使用

1次予防

米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドライン2015

米国感染症学会（IDSA）ガイドライン2010

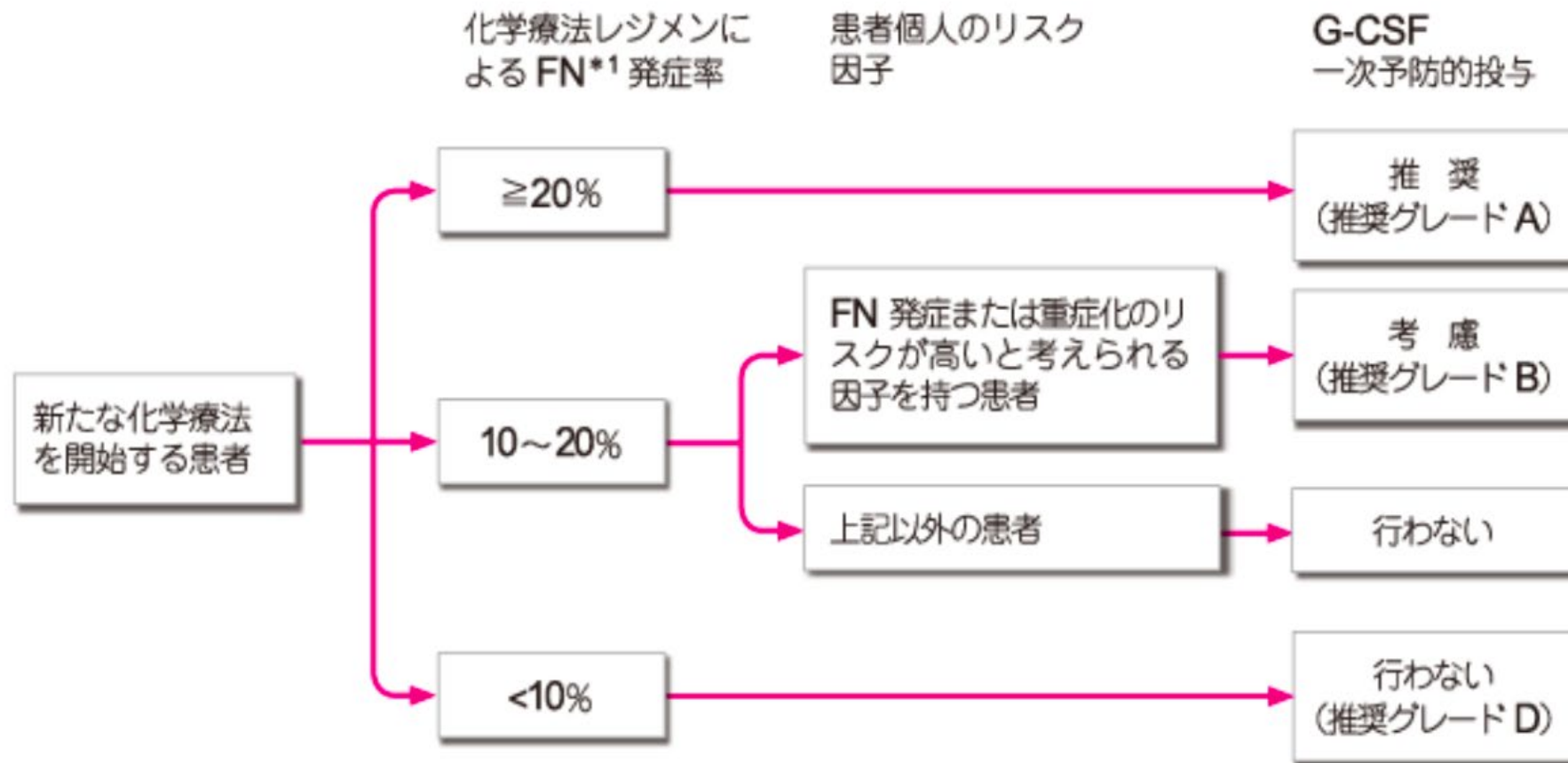
欧州腫瘍学会（ESMO）ガイドライン2016

日本がん診療ガイドライン2013

上記ガイドラインを元にまとめてみた



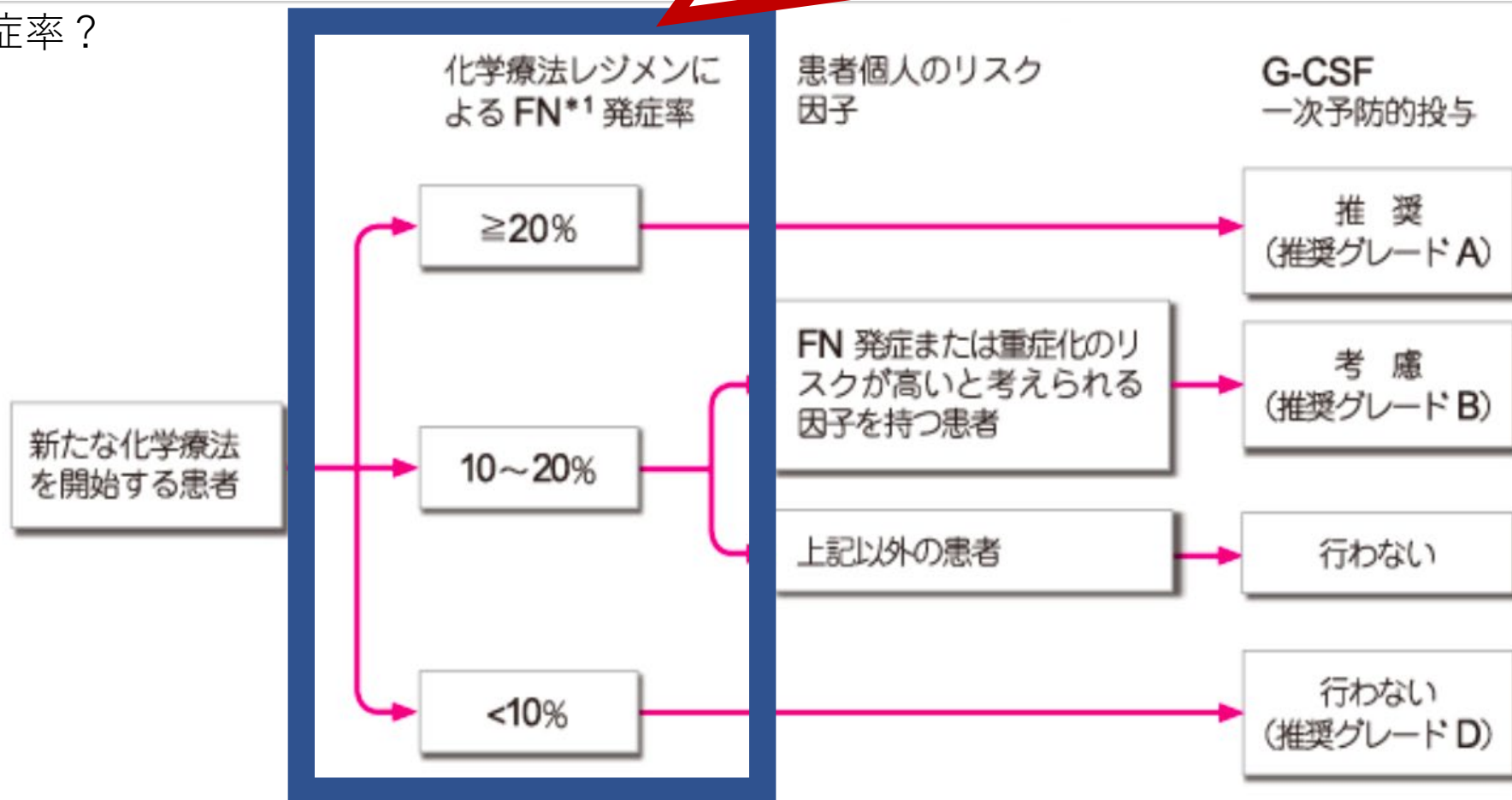
G-CSF1次予防投与のプロトコル



*1 FN : febrile neutropenia 発熱性好中球減少症

FN発症率はどうやって決めたの？

FN発症率？



*1 FN : febrile neutropenia 発熱性好中球減少症

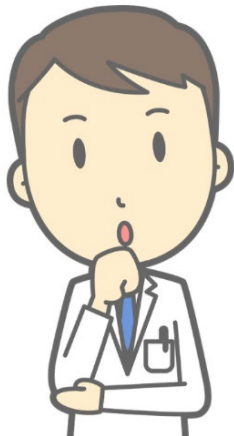
Predicting Individual Risk of Neutropenic Complications in Patients Receiving Cancer Chemotherapy

Gary H. Lyman, MD, MPH¹, Nicole M. Kuderer, MD¹, Jeffrey Crawford, MD¹, Debra A. Wolff, MS, PCNP¹, Eva Culakova, PhD, MS¹, Marek S. Poniewierski, MD, MS¹, and David C. Dale, MD²

¹Department of Medicine, Duke University, Durham, North Carolina

²Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

好中球減少、FN発症を予測したコホート研究
FN発症率が20%を高リスク、10%を低リスクとした場合
感度80%、特異度59%でFNの発症を予想しリスク分類した



こういった文献がもとになっているのか

ここ
重要!



FNの発症率はG-CSF適正使用ガイドライン2013参照

がん診療ガイドライン Clinical Practice Guideline

がん診療ガイドラインについて 対象項目 支持療法 構造化抄録検索 医薬品検索 関連リンク [トップページへ](#)



ガイドライン文中の文献番号から、該当する文献リストへリンクされます

目次: --- 選択した治療法が表示されます ---

1 総論

表1 FN発症頻度

1 造血器腫瘍 1) 骨髄系腫瘍

対象疾患 (臓器がん)	レジメン	FN発症率 (%) G3+G4	Grade 3/4 neutropenia (%)	Grade 4 neutropenia (%)	対象Stage and Prior Therapy	出典
急性骨髄性白血病	JALSG AML201					
	IDR+Ara-C	78.2		100	初回寛解導入療法	①
	DNR+Ara-C	77.4		100	初回寛解導入療法	
	大量Ara-C療法	66.5		100	初回寛解後療法	
	多剤併用療法 (MIT+Ara-C, DNR+Ara-C, ACR+Ara-C, Ara-C+ETP+VCR+VDS)	66.4		100	初回寛解後療法	②

- 寛解導入療法中は、骨髄中の芽球<15%であれば、感染症を合併した時に救命目的にG-CSFの使用は許可された。
- 寛解後療法では、白血病細胞は<10%に減少しており、好中球減少期には感染症の合併が多いため、治療後の積極的なG-CSF投与が推奨された。

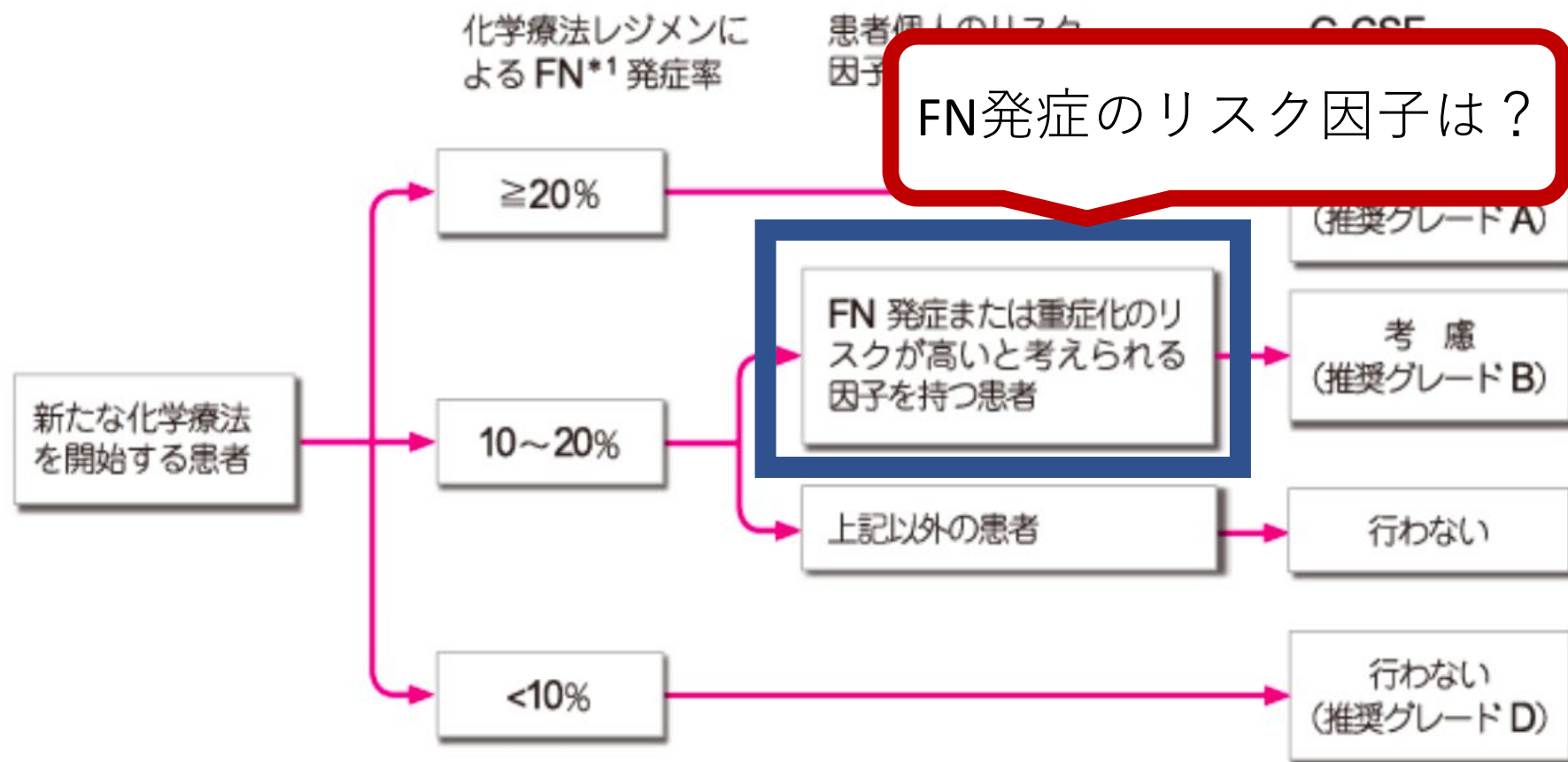
急性リンパ性白血病	JALSG ALL-93					
	VCR+DXR+PSL+ASP+ CPM+G-CSF				初回寛解導入療法	③

- 寛解導入療法の化学療法投与直後より好中球>1,500/ μ LとなるまでG-CSFが投与された。

URL: <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/30.html>

発症率が20%を超えるレジメン数が多いのは血液腫瘍、婦人科、泌尿器科で、消化器、呼吸器では少ない

G-CSF1次予防投与の Protocol



*1 FN : febrile neutropenia 発熱性好中球減少症



FN発症のリスク因子

- 患者年齢**65**歳以上
- 前治療として化学療法や放射線療法を有する
- 好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤を有する
- **FN**発症前の合併症がある
 - 1) 好中球減少症
 - 2) 感染症や解放創
 - 3) 直近に手術療法を受けた
- **PS(Performance Status)**が悪い
- 腎機能低下、肝機能障害（特に高**Bil**血症）がある

研修医「今回のレジメンは発症率2%なので投与なしですね！」

上級医「そうだね。レジメンごとに調べるのが大切だよ」

上級医「1次予防についてもう少し論文を調べてみようか」

研修医「ガイドラインからさらに踏み込んで調べてみます」

Clinical Question

CQ1 : 1次予防の適応は？

CQ2 : 1次予防のエビデンスは？

CQ3 : 2次予防の適応は？



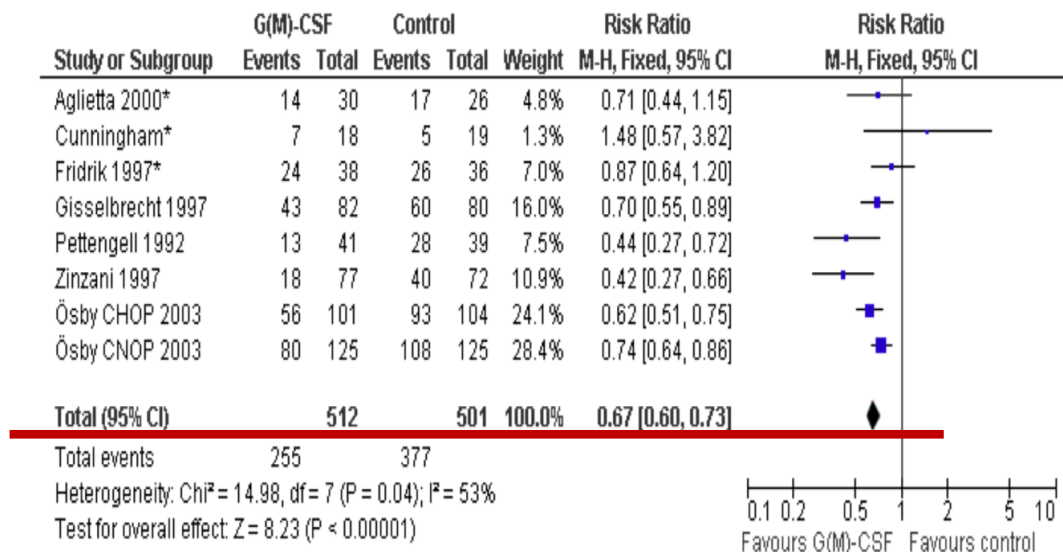
Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Review)

Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A

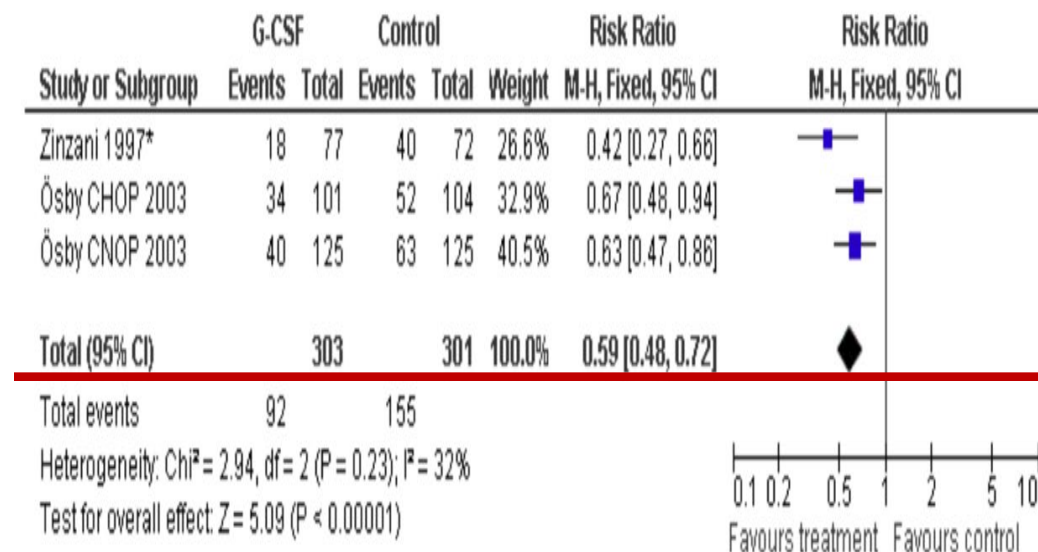
Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 8

悪性リンパ腫への化学療法導入時に
G-CSF投与群とコントロール群での比較を行った
システマティックレビューを検索した

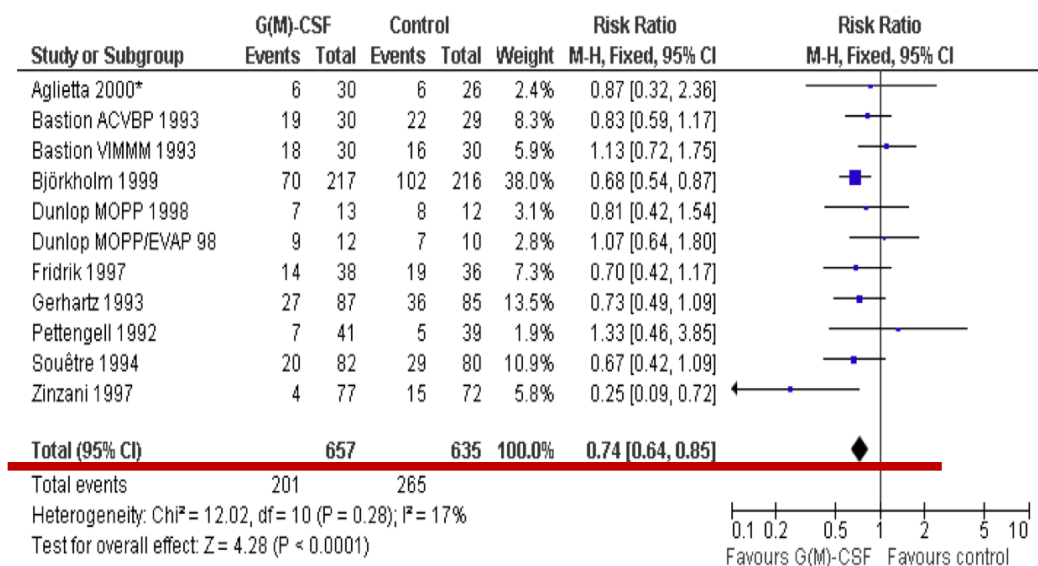
好中球減少



FN



感染症

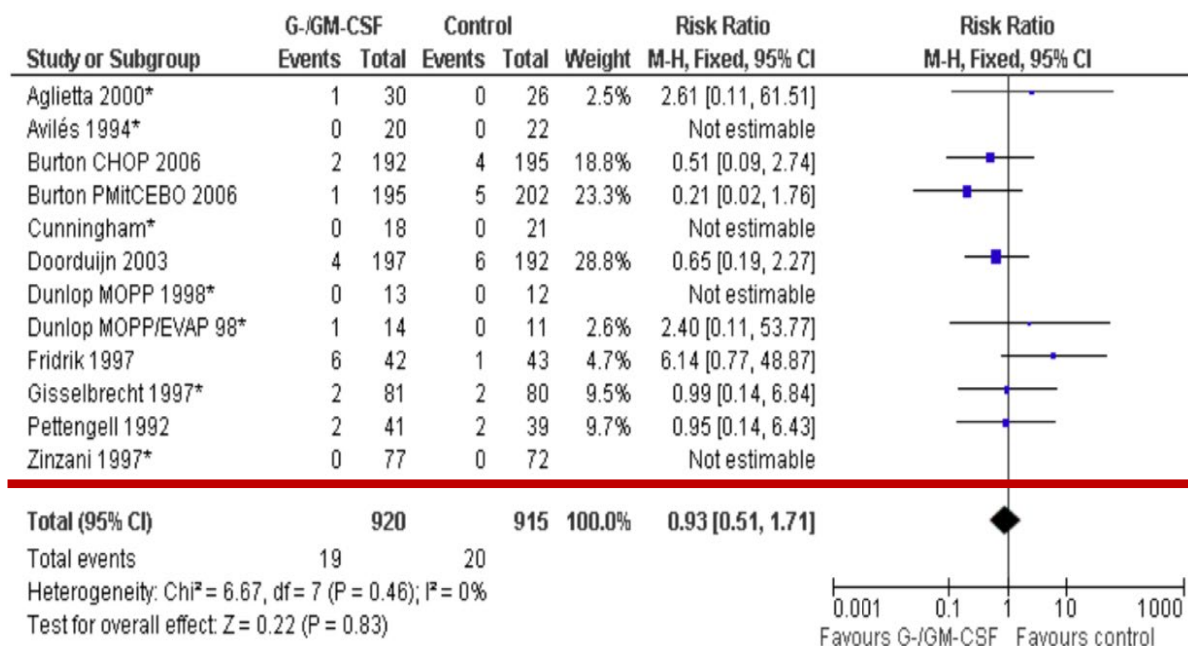


G-CSF投与群が非投与群と比較して
好中球減少症、FN、感染症発症率が低下

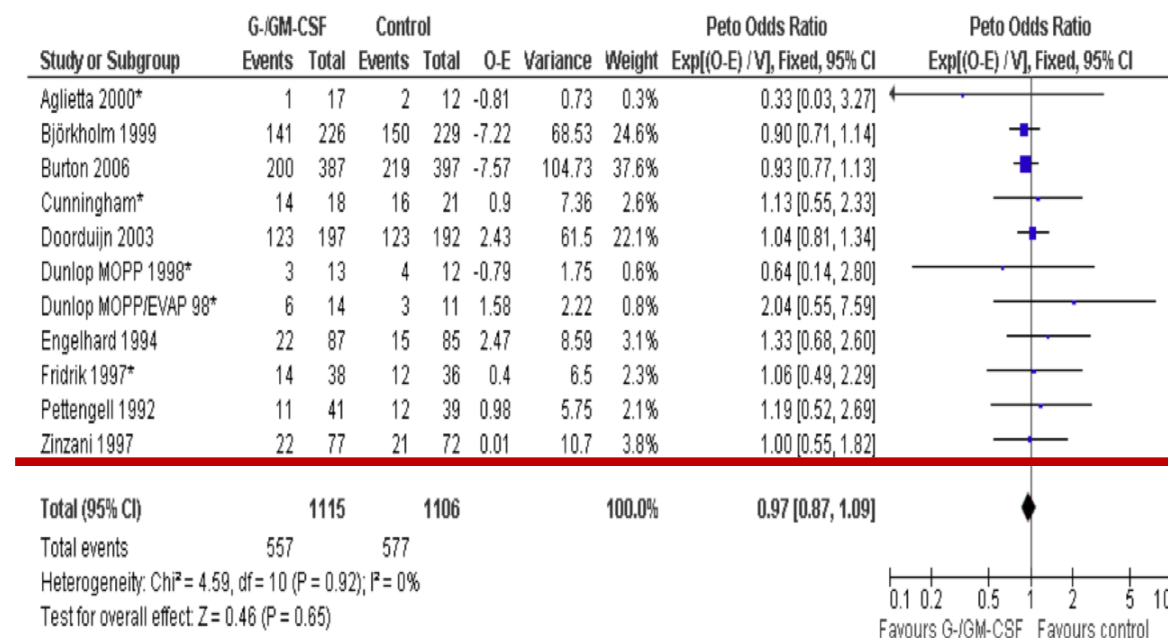


G-CSFによって発症を予防できる

感染症罹患期間



全生存率



感染症罹患期間や全生存率は差がなかった



FN発症後の治療期間や癌自体の予後に関連はない

他文献でも

- FN発症率が25%のレジメンを使用した小細胞肺癌の患者において予防的にG-CSFを投与するとFNの発症率が14%低下した

Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, et al. J Clin Oncol. 2006 ; 24 : 2991-7.

- ドセタキセルを使用した乳がんの患者においてG-CSF投与群と非投与群で優位にFN発症率が低下した（1%vs17%）

Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 1178-84.



G-CSF投与によってFN発症率改善



CQ2：1次予防のエビデンスは？

- G-CSF投与で好中球減少、FN、感染症を抑えた
- 全生存率、寛解率、FN発症後の治療期間は差がない



**FN発症の予防にはなるが発症後の転機や
癌自体の予後には関連はない**



Clinical Question

CQ1：1次予防の適応は？

CQ2：1次予防のエビデンスは？

CQ3：2次予防の適応は？





- **緩和的治療の場合はレジメンの変更や減量を行い、できない場合は2次予防を行う**

(FNを生じた場合、減量を行わずに2次予防を行った場合
64%でFNを発症、全生存率や寛解率に影響なし)

- **血液腫瘍、胚細胞腫瘍のように根治的治療のためレジメンの減量ができない場合は2次予防を行う**

(2次予防によりFNや抗菌薬使用日数が改善した報告あり)

Take Home Message

- ✓1次予防はレジメンやリスク因子で判断する
- ✓2次予防は緩和的治療にはレジメン減量や変更
根治的治療には投与する

補足

- 日本がん治療学会で「改訂版G-CSF適正使用ガイドライン2021」が公開される予定となっており、G-CSF投与基準も変更される可能性がある
- ASCO、NCCNではCOVID-19流行によりFN発生率が10~20%で1次予防が推奨された