

固形がん患者における 抗がん剤の適正使用のための白血球数評価

根来 寛^{1,2}, 矢野良一^{*2}, 谷 大輔², 渡辺享平²,
塚本 仁², 五十嵐敏明², 中村敏明², 脇屋義文³,
後藤伸之⁴, 横山照由¹, 政田幹夫²

京都薬科大学病院薬学教室¹
福井大学医学部附属病院薬剤部²
北陸大学薬学部臨床薬学教室³
名城大学薬学部医薬品情報学教室⁴

Monitoring of Leukocyte Counts to Help Ensure Proper Use of Anticancer Drugs in Patients with Solid Tumors

Yutaka Negoro^{1,2}, Ryoichi Yano^{*2}, Daisuke Tani², Kyohei Watanabe²,
Hitoshi Tsukamoto², Toshiaki Igarashi², Toshiaki Nakamura², Yoshifumi Wakiya³,
Nobuyuki Goto⁴, Teruyoshi Yokoyama¹ and Mikio Masada²

*Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Sciences,
Kyoto Pharmaceutical University¹
Department of Pharmacy, University of Fukui Hospital²,
Department of Clinical Pharmacy,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University³,
Department of Drug Informatics,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University⁴*

[Received July 12, 2007
Accepted January 17, 2008]

During cancer chemotherapy, myelosuppression is a frequently observed toxicity manifestation which may sometimes cause severe infections. In this regard, though leukopenia-induced infections are more closely related to neutrophil counts than leukocyte counts, it is important to evaluate both leukocyte counts and neutrophil counts as markers of myelosuppression. Neutrophil counts, however, are sometimes estimated to be half leukocyte counts without conducting differential leukocyte counts.

In the present study, the authors evaluated the necessity of differential leukocyte counts during cancer chemotherapy using pooled laboratory data at the University of Fukui Hospital. Variation in the percentage of neutrophils in leukocytes was observed in each leukocyte range, with the neutrophil count decreasing in pace with decreases in the leukocyte count. As an alternative index to the neutrophil count, the utility of the leukocyte count is thus considered to be low in cancer chemotherapy. There was also a divergence between adverse event grade between neutrophil and leukocyte numbers. In addition, neutrophil counts in 14.8% of the patients (26) were less than 1000/ μ L in spite of the fact that their leukocyte counts were higher than 3000/ μ L, and it was noted that 23 of them had undergone a paclitaxel-containing regimen.

These results suggested that leukocyte differential counts should be measured during cancer chemotherapy, especially during the nadir period and when receiving chemotherapy containing paclitaxel.

Key words — cancer chemotherapy, myelosuppression, leukopenia, neutropenia, differential leukocyte counts

* 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23 ; 23, Matsuokashimoaizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 Japan

緒 言

がん化学療法による有害事象の中で、白血球減少を代表とする骨髄抑制は、発現頻度が高く、多くの抗がん剤レジメンにおいて投与量規制因子(DLF: dose limiting factor)となっている。健常人において白血球中の40-70%を占める好中球は、生体内に侵入してきた異物を貪食、殺菌、消化する機能を持ち、免疫以前の非特異的な生体防御反応の一部を担っている¹⁾。また、好中球数の低下期間の持続により重症感染症発症リスクが高まることが報告されており、好中球数が重症感染症発症リスクの重要な指標となることが知られている^{2,3)}。そのため、骨髄機能の低下が懸念されるがん化学療法の際は、感染症発症のリスクを予見するために、分画測定を含めた血球算定検査が頻回に行われる。一方、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤の添付文書には、好中球数が確認できない場合に、白血球数の半数を好中球数として推定することが記載されている⁴⁻⁶⁾。また、副作用重篤度の指標とされるCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events: 有害事象一般用語基準)v 3.0のグレード分類では、好中球数は白血球数の半数に対応させて定義されている⁷⁾。こうした背景から、がん化学療法において好中球数を白血球数の半数とみなし、分画測定を実施せずに易感染性が評価されることがある。しかしながら、新規抗がん剤の一つであるパクリタキセル(PAC: タキソール®(ブリストル・マイヤーズ(株)))の添付文書には「白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。」と明記されており、好中球数の実数評価の重要性が示されている⁸⁾。一方、骨髄抑制をDLFとする他の抗がん剤の添付文書には、頻回に血液検査を行う等の注意事項が記載されているものの、分画測定については触れていない。このように、がん化学療法における分画測定の必要性を明確にした指針が存在しないのが現状である。そこで今回、がん化学療法における白血球数評価のあり方について検証するために、好中球数の実数把握の必要性について検討した。

方 法

1. 調査期間および対象

調査期間は2004年9月1日-2005年8月31日までの1年間とした。対象薬剤は、固形がんに対して適応があり、骨髄抑制をDLFとする、1990年代に登場した新規抗がん剤であるパクリタキセル(PAC: タキソール®(ブリストル・マイヤーズ(株))), ドセタキセル水和物(DOC: タキシテール®(アベンティスファーマ(株))), 塩

酸イリノテカン(CPT-11: トポテシン®(第一製薬(株))), 塩酸ゲムシタピン(GEM: ジェムザール®(イーライリリー(株)))および酒石酸ピノレルピン(VNR: ナベルピン®(協和醗酵工業(株)))の5剤とした。福井大学医学部附属病院において調査期間内に対象薬剤が投与されたことのある患者を対象患者とした。血液腫瘍内科および小児科の患者は除いた。臨床検査値は、病院情報システムに蓄積されたデータから、調査期間における対象患者の白血球数検査値と分画成分5種の百分率検査値のデータを抽出し、それらから分画成分の絶対数を算出した(白血球数×分画成分百分率/100)。好中球百分率において桿状核球(Band)および分葉核球(Segment)に分けて測定されている検査値に関しては、それらの和を好中球百分率とした。なお、対象患者のうち調査期間内で対象薬剤を含まないレジメンスケジュールが存在した場合、その影響による骨髄機能の低下と考えられる検査値は除外した。また、調査期間中に分画測定が一度も実施されていない患者(5名)を除外した。

2. 定義

当院で薬剤師が対象薬剤を調剤する際に医師への問い合わせ対象としている白血球数3000/ μ L未満を「白血球数異常値」とし、感染リスクが上昇すると考えられている好中球数1000/ μ L未満を「重篤な好中球減少」と定義し評価した。これをもとに、白血球数正常で重篤な好中球減少に該当する検査値(白血球数3000/ μ L以上かつ好中球数1000/ μ L未満)を「重篤な好中球減少見落とし検査値」とし、重篤な好中球減少発現患者のうち「重篤な好中球減少見落とし検査値」を一度でも認めた患者を「見落とし患者」、一度も認めなかった患者を「対照患者」と定義した。

3. 分画測定の必要性の検討

がん化学療法施行患者の全検査値をもとに白血球数と好中球百分率の関係を評価した。

対象患者において調査期間中に最も低値を示した好中球数の検査値を患者1名あたり1件抽出し、その際の白血球数をCTCAEv 3.0⁷⁾に従ってグレード分類した(白血球数/好中球数, グレード1: 4000/ μ L未満-3000/ μ L以上/2000/ μ L未満-1500/ μ L以上, グレード2: 3000/ μ L未満-2000/ μ L以上/1500/ μ L未満-1000/ μ L以上, グレード3: 2000/ μ L未満-1000/ μ L以上/1000/ μ L未満-500/ μ L以上, グレード4: 1000/ μ L未満/500/ μ L未満)。ただし、CTCAEv 3.0における白血球減少および好中球減少のグレード1は、それぞれ施設基準値以下-3000/ μ L以上および施設基準値以下-1500/ μ L以上と定義されているが、今回は白血球数4000/ μ L未満-3000/ μ L以上、好中球数2000/ μ L未満-1500/ μ L以上をグ

レード1とした。

また、見落とし患者の背景(患者数、併用された抗がん剤、年齢、性別、基礎疾患、分画成分の内訳)を調査した。

4. 統計学的処理

統計学的処理については Mann-Whitney *U*-test を適用し、危険率 5% 未満(両側検定)を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

対象となった患者は、男性 100 名、女性 76 名の計 176 名、年齢は 32-86 歳(中央値:66 歳)であった。抗がん剤別に延べ人数で分類した対象患者の背景および薬剤の

併用状況を示した(表 1)。対象薬剤同士の併用治療患者が 2 名存在し、これらの患者は 5 剤と別に示した。対象薬剤 5 種および対象薬剤を組み合わせたレジメン 2 種の計 7 種のうち、3 種経験した患者が 1 名、2 種が 13 名、1 種のみが 162 名、延べ 191 名であった。PAC を投与された患者数は 81 名であり、他の対象薬剤と比較して多かった。また、対象患者の年齢に抗がん剤の種類による差は認められなかった。2 剤以上の併用レジメンは PAC, DOC, CPT-11 および GEM において半数以上を占め、特に PAC の併用率が高かった(79.0%)。併用薬剤は主に白金製剤およびフッ化ピリミジン系薬剤であり、PAC+カルボプラチン(CBDCA: パラプラチン®(プリストル・マイヤーズ(株)))の組み合わせが最も多かった(47 名)。対象患者のがん種は、消化器がん(食道、胃、大腸および膵臓)、泌尿器がん(腎臓、膀胱および前立腺)、呼

表 1. 患者背景

	PAC	DOC	CPT-11	GEM	VNR	PAC +GEM	DOC +CPT-11
患者数	81	40	26	39	3	1	1
男性	44	31	12	18	3	1	1
女性	37	9	14	21	0	0	0
年齢(範囲)	65 (32-83)	65 (34-86)	65 (32-75)	66 (45-85)	70 (49-75)	78	68
併用レジメン (%)	64 (79.0)	26 (65.0)	16 (61.5)	22 (56.4)	0	1	0
白金製剤	49 (60.5)	7 (17.5)	9 (34.6)	10 (25.6)	0	1	0
フッ化ピリミジン系薬剤	13 (16.0)	6 (15.0)	9 (34.6)	12 (30.8)	0	0	0
他	3 (3.7)	12 (30.0)	0	0	0	0	0
基礎疾患							
乳がん	8	4	0	0	0	0	0
肺がん	12	4	2	9	3	0	0
卵巣がん	9	0	2	0	0	0	0
頭頸部がん	0	8	0	0	0	0	0
大腸がん	0	0	16	0	0	0	0
食道がん	3*	3	0	0	0	0	0
胃がん	18	8	5	0	0	0	1
膀胱がん	10*	0	0	0	0	1*	0
膵臓がん	0	0	0	30	0	0	0
腎臓がん	4*	0	0	0	0	0	0
子宮体がん	4	1	1*	0	0	0	0
子宮頸がん	2*	1*	0	0	0	0	0
前立腺がん	11*	11*	0	0	0	0	0

*適応外

吸器がん(肺), 婦人科がん(卵巣, 子宮体および子宮頸), 乳がんおよび頭頸部がんであった。

2. 分画測定の必要性の検討

全対象患者における白血球数と好中球百分率の関係を図1に示した。白血球数1000/ μ Lずつに階層別にした領域いずれにおいても好中球百分率の分布にはばらつきが認められた。また、白血球数が少ないほど好中球百分

率が低下しており、26名(延べ27名)の患者に重篤な好中球減少見落とし検査値を認めた。

対象患者において調査期間中に最も低値を示した好中球数に着目し、その際の白血球数をグレード分類し、対応を図に示した結果を図2に示した。好中球数と白血球数のグレードが一致した患者は、45.7%(80名/175名)であった。好中球数のグレードが白血球数より低い患者が10.3%(18名/175名)であったのに対し、高い患者は44.0

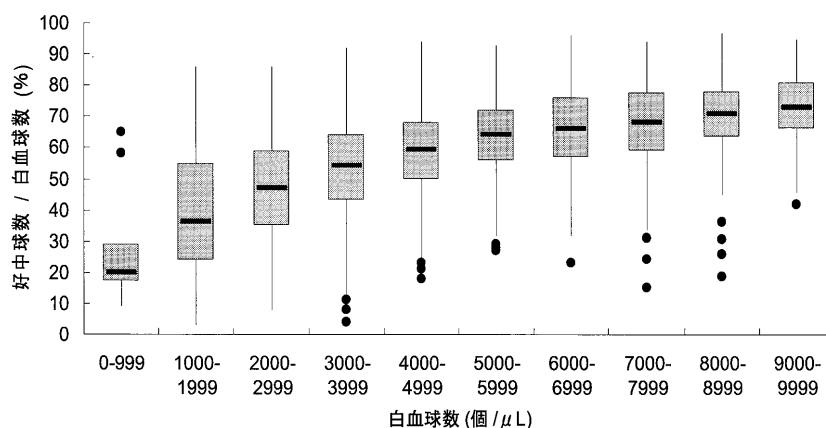


図1. 白血球数と好中球百分率の関係

箱の内部の線が中央値, 上端が75%点, 下端が25%点, 箱の上下の線は上端, 下端から(75%点-25%点) $\times$ 1.5の距離に最も近い中央値よりの点までの距離, ●が外れ値を示す。

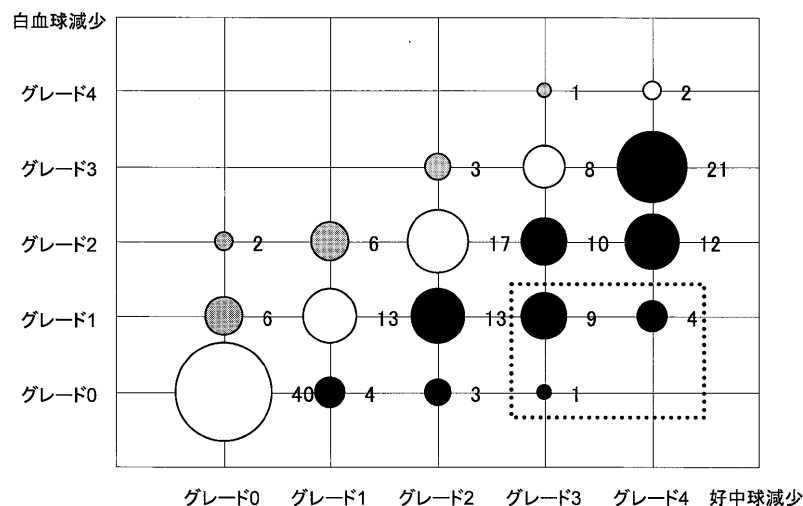


図2. 白血球減少および好中球減少発現患者のグレード内訳

調査期間中, 各対象患者において最も低値を示した好中球数と, それに対応する白血球数の関係をCTCAE v 3.0で分類したグレード別に示した。ただし, 患者1名あたり検査値1件とした。○は好中球数と白血球数のグレードが一致した患者, ●は好中球数に比べ白血球数のグレードが高かった患者, ●は好中球数のグレードが白血球数のグレードより高かった患者を示す。シンボルの大きさは患者数を示す。なお, 点線の囲みは見落とし患者を示す。

%(77名/175名)であった。また、調査期間中の好中球数の最低値における見落とし患者は8.0%(14名/176名)存在した。

見落とし患者は、PACを投与された患者が最も多く(PAC+GEM併用患者1名も含めた計23名)、重篤な好中球減少発現患者に占める見落とし患者の割合も半数以上の59.0%(23名/40名)を占め、他剤と比較して高かった(図3)。PAC投与による重篤な好中球減少発現患者はPAC単剤、PAC+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1: ティーエスワン®(大鵬薬品工業(株))), PAC+CBDCA および PAC+GEM+CBDCA の4種のレジメンに分けられ、そのうち見落とし患者は、それぞれ50%(1名/2名)、100%(4名/4名)、51.5%(17名/33名)および100%(1名/1名)であり、いずれのレジメンにも認められた。また、結果は示していないが、見落とし患者群の性別や年齢、がん種等に特徴は認められなかった。

PAC投与による重篤な好中球減少発現時の分画成分の内訳について、見落とし患者は対照患者と比較して、好酸球数およびリンパ球数が高値を示していた(図4)。

PAC投与による重篤な好中球減少発現患者について、調査期間内における白血球数1000/ μ L ずつの階層別に好中球数およびリンパ球数を検討したところ、見落とし患者および対照患者いずれにおいても、好中球数は顕著な変動、リンパ球数は緩やかな変動を示していた(図5)。また、見落とし患者は対照患者と比較して、平均値で好中球数は低値、リンパ球数は高値の傾向を示した。

考 察

図1に示したように、好中球百分率は白血球数が少ないほど、より低下する傾向が認められ、白血球数0-999/ μ Lおよび1000-1999/ μ Lの範囲におけるほとんどの好中球数が白血球数の半数以下であることが明らかとなった。さらに、白血球数2000-2999/ μ Lおよび3000-3999/ μ Lにおける好中球百分率は、中央値こそ50%に近似しているものの、大きなばらつきが認められた。好中球百分率は、白血球数が異常時のみならず正常時においても、広範囲なばらつきが認められ、がん化学療法時、いかなるときであっても白血球数から好中球数を予測することは困難であることが示唆された。がん患者は、抗がん剤以外にも、ステロイド等の薬剤による影響や、腫瘍細胞から産生されるサイトカインの影響等、さまざまな要因によって白血球分画は変動することが予想される⁹⁻¹⁴⁾。本調査において認められた好中球百分率のばらつきは、これらの要因が関与している可能性が推察された。

今回、われわれは重篤な好中球減少を発現していた場合の白血球数と好中球数の乖離が著しい例(白血球減少: グレード0または1, 好中球減少: グレード3または4)を「重篤な好中球減少見落とし検査値」と定義した。これは、分画測定が未実施の場合、好中球数の低下が見落とされることを意味している。本調査において、見落とし患者は14.8%(26名/176名)に上った。また、図2に示したように、化学療法後の骨髓抑制状態では、白血球数と好中球数のグレードにずれが生じ、好中球減

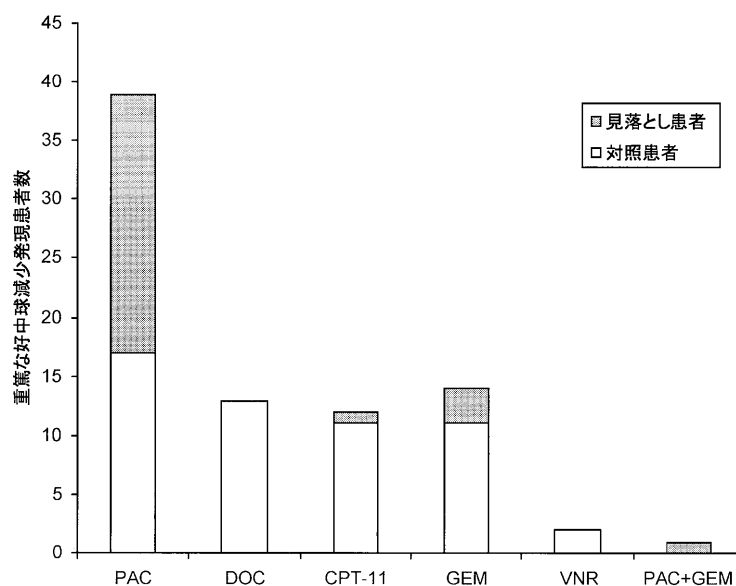


図3. 重篤な好中球減少発現患者の内訳

「重篤な好中球減少」を発現した患者のうち、「見落とし患者」の占める割合を、投与薬剤別に示した。

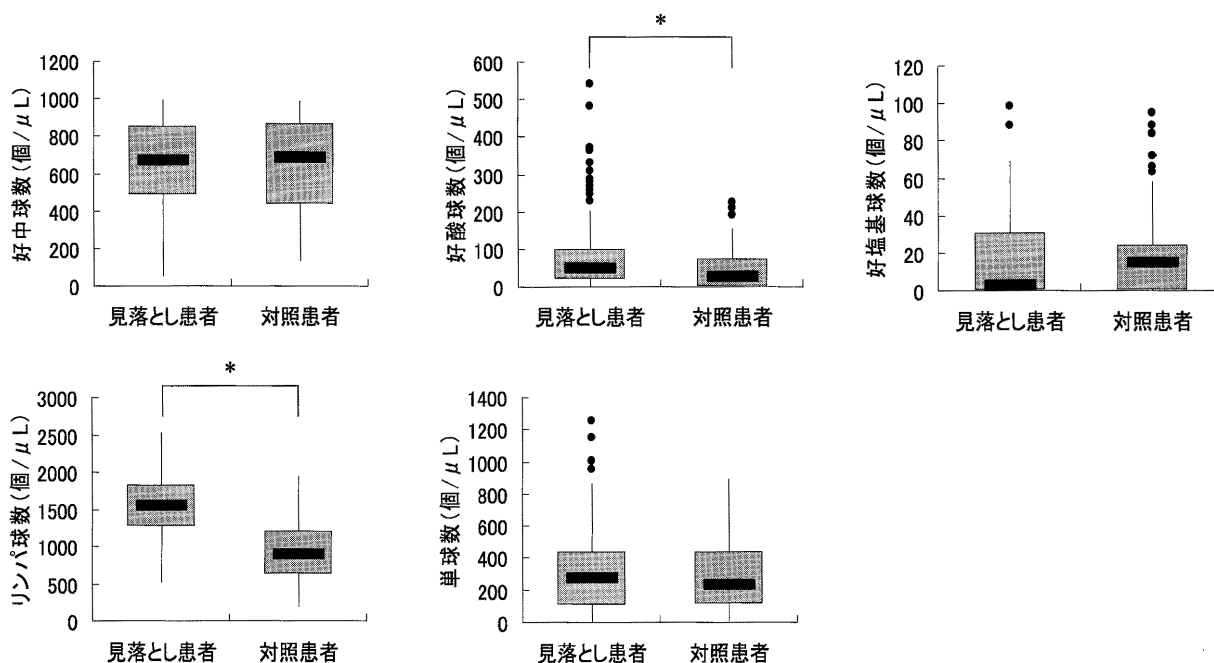


図4. PACによる重篤な好中球減少発現時の白血球分画成分

箱の内部の線が中央値, 上端が75%点, 下端が25%点, 箱の上下の線は上端, 下端から(75%点-25%点) $\times$ 1.5の距離に最も近い中央値よりの点までの距離, ●が外れ値を示す.

*: $p < 0.001$

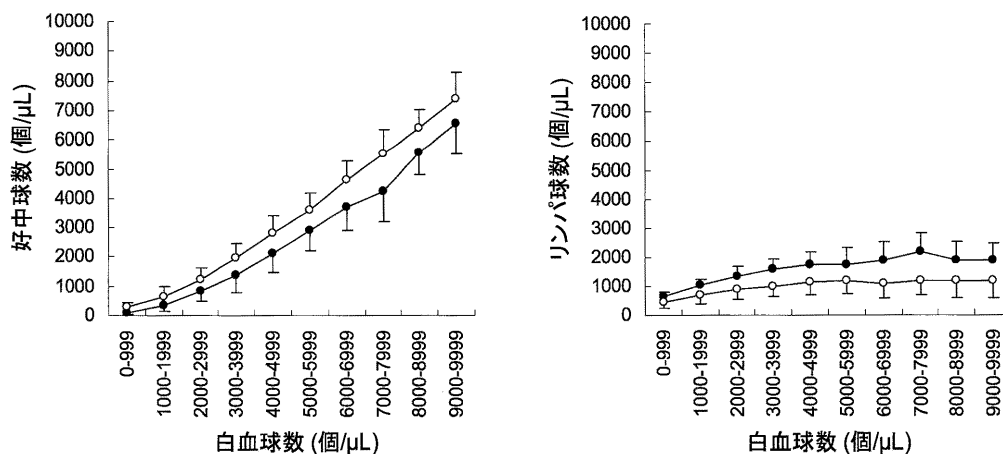


図5. PACによる重篤な好中球減少発現患者における好中球数とリンパ球数の関係

シンボルは平均値を, 誤差線は標準偏差を示す.

●見落とし患者, ○対照患者

少は白血球減少より重篤になる傾向を認めた. したがって, 抗がん剤投与後の骨髄抑制モニタリングにおいて, 白血球数のみの評価では, 好中球数の低下を見落とす可能性が高いことが示唆された. 白血球数と好中球数の乖離について, Liらは, 全対象患者のうち白血球数 $3000/\mu\text{L}$ 以上で, かつ好中球数 $1500/\mu\text{L}$ 未満を示した患者は

1%(16名/1811名)にすぎず, 不必要な分画測定を行うべきではないと報告している¹⁵⁾. しかしながら, われわれの検討において, 白血球数 $3000/\mu\text{L}$ 以上で好中球数 $1500/\mu\text{L}$ 未満を認めた患者は 39.1%(69名/176名)存在しており, 発現率が大きく異なっていた. Liらは, 調査対象とした抗がん剤について明記していないが, 1980

年代当時に固形がんに対して用いられた抗がん剤は、現在のがん化学療法で使用される抗がん剤と比較して、骨髓抑制の発現頻度は低かった。したがって、好中球減少の発現頻度の高い抗がん剤を使用している現在のがん化学療法において、白血球数と好中球数が乖離する症例を経験する機会は少なくないことが考えられる。

見落とし患者はPACが投与された患者が延べ人数で最も多く(23名)、他の4剤ではほとんど認められなかった(4名)。また、見落とし患者は、PACの4種のレジメンいずれにおいても確認された。PACの国内第Ⅱ相臨床試験の報告によると、副作用発現頻度について白血球減少および好中球減少は、グレード1-4で比較するとほぼ変わらない(91.1% vs 94.0%)が、グレード3以上で発現頻度に差が生じる結果となっている(43.4% vs 76.2%)¹⁶⁾。これは、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現することを示し、この結果に基づいて、PACの添付文書に骨髓機能の評価として分画測定実施の内容が記載された。今回調査した結果についても白血球数と好中球数のグレードに相違を認め、また、見落とし患者が多かったことより、PAC治療時に分画測定が必要であることが再確認された。

PACが投与された見落とし患者における重篤な好中球減少発現時の分画成分は、対照患者と比較して、好酸球数およびリンパ球数が高値を示した。PACの最も特徴的な副作用は過敏症であり、即時型のⅠ型アレルギーの関与が考えられている¹⁷⁾。そのため、PAC投与前にはステロイドおよびH₁、H₂受容体拮抗薬から成る前投薬が必ず行われる。今回の見落とし患者は、Ⅰ型アレルギーに関連する好酸球数が有意に高値を示したが、重篤な好中球減少発現時の検査値は、抗がん剤投与後、中央値で13日(7-21日)経過しており、投与直後には認められなかった。また、白血球に占める好酸球の割合が低いことから、本症例は少なくとも、白血球数に影響を及ぼすほどの好酸球数はなかったと考えられる。したがって、重篤な好中球減少見落とし検査値の出現は、PACが引き起こす過敏症による可能性は低いことが示唆された。一方、見落とし患者のリンパ球数は、顕著に高値を示していたことから、重篤な好中球減少見落とし検査値の出現はリンパ球数に起因する可能性が考えられた。そこで、重篤な好中球減少発現患者を対象に好中球数およびリンパ球数を調査した結果、好中球数の著明な変動に対して、リンパ球数の変動は比較的緩徐であった(図5)。Sakoらは、PAC投与後の各分画成分の推移を経時的に観察したところ、好中球数の有意な低下に対して、リンパ球数は減少傾向を示したものの、投与前後で有意な差はなかったと報告している¹⁸⁾。したがって、PACに対するこれら分画成分の感受性は相違すると考えられた。さらに、見落とし患者の好中球数は、対照患者より白血

球数正常域においても低値を示し、リンパ球数は高値であった。がん患者は、健常者と比較して、白血球数が高値であるのに対して、リンパ球数が低値を示す傾向にあると報告されている¹⁴⁾。すなわち、がん患者は、白血球数正常域において、高い好中球百分率を示す傾向にあることが考えられる。今回、図1に示すように、白血球数4000/ μ L以上の範囲において、好中球百分率が正常値(40-70%)以上の検査値、すなわち、リンパ球数の減少状態を多く認めた。しかしながら、リンパ球数が正常である見落とし患者のように、白血球数正常域において好中球百分率が比較的低い場合も稀に存在する。したがって、白血球数が正常の場合、リンパ球数が正常の患者あるいは好中球数が十分であっても好中球百分率の低い患者は、抗がん剤投与後の骨髓抑制について、白血球数と好中球数が乖離する可能性に留意する必要があると考えられる。

PACを除く4剤の添付文書には、骨髓機能評価として血液検査に関する記載があるものの、分画測定実施についての記載はない。今回の調査においてPAC以外の4剤に見落とし検査値はほとんど認められなかったが、これら4剤の臨床試験においても重篤な白血球減少および好中球減少の発現頻度は異なっている¹⁹⁻²²⁾。DOCの添付文書は、分画測定実施に関する記載がないものの、使用上の注意の欄には好中球数の変動の留意および2000/ μ L未満で投与延期することが記載されており、好中球数実数評価の重要性を示している²³⁾。今後より多くの症例について検討し、PAC以外の抗がん剤についても、その妥当性を評価することが望ましい。

以上の結果より、がん化学療法における分画測定の重要性が示され、抗がん剤投与後の骨髓抑制モニタリングにおいて、白血球数のみならず好中球数の実数を把握することによって、よりの確に骨髓抑制を捉え、安全で有効ながん化学療法の実施に貢献できるものと考えられる。

引用文献

- 1) 松橋直監修, “免疫の新しい考え方 Q&A”, 初版, 協和企画通信, 1986, pp. 406-407.
- 2) G.P. Bodey, M. Buckley, Y.S. Sathe, E.J. Freireich, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann. Inter. Med.*, **64**, 328-340 (1966).
- 3) K.G. Lucas, A.E. Brown, D. Armstrong, D. Chapma, G. Heller, The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis, *Cancer*, **77**, 791-798 (1996).
- 4) フィルグラスチム(グラン®)注添付文書, 第11版, 麒麟麦酒株式会社, 2007年.
- 5) ナルトグラスチム(ノイアップ®)注添付文書, 第4

- 版, 協和醗酵工業株式会社, 2006 年.
- 6) レノグラスチム(ノイトロジン®)注添付文書, 第 15 版, 中外製薬株式会社, 2007 年.
 - 7) Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 日本語版, *Int. J. Clin. Oncol.*, **9** (Suppl 3), 1-82 (2004).
 - 8) パクリタキセル(タキソール®)注添付文書, 第 10 版, プリストル・マイヤーズ株式会社, 2007 年.
 - 9) 高折修二, 福田英臣, 藤原元始, 大森義仁, 高木敬次郎, 上條一也監訳, “グッドマン・ギルマン薬理書”, 9 版, 廣川書店, 1999, p.1941.
 - 10) B.I. Lord, M.H. Bronchud, S. Owens, J. Chang, A. Howell, L. Souza, T.M. dexter, The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 9499-9503 (1989).
 - 11) 水野正彦, 吉川裕之, 桑原慶紀, 婦人科癌化学療法後の白血球減少症に対する KRN 8601(rh-G-CSF)の第二相臨床試験成績, *産科と婦人科*, **57**, 531-547 (1990).
 - 12) K.G. Steube, C. Meyer, H.G. Drexler, Secretion of functional hematopoietic growth factors by human carcinoma cell lines, *Int. J. Cancer*, **78**, 120-124 (1998).
 - 13) F.J. Xu, S. Ramakrishnan, L. Daly, J.T. Soper, A. Berchuck, D. Clarke-Pearson, R.C. Bast Jr, Increased serum level of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **165**, 1356-1362 (1991).
 - 14) M. den Ouden, J.M. Ubachs, J.E. Stoot, J.W. van Wersch, Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumours, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **72**, 73-77 (1997).
 - 15) F.P. Li, J. Danahy, R. Gelman, Utility of differential leukocyte counts in cancer management, *JAMA*, **252**, 1312-1314 (1984).
 - 16) パクリタキセル(タキソール®)注インタビューフォーム, 第 3 版, プリストル・マイヤーズ株式会社, 2005 年.
 - 17) R.B. Weiss, R.C. Donehower, P.H. Wiernik, T. Ohnuma, R.J. Gralla, D.L. Trump, J.R. Baker, D.A. Van Echo Jr, D.D. VonHoff, B.L. Jones, Hypersensitivity reactions from taxol, *J. Clin. Oncol.*, **8**, 1263-1268 (1990).
 - 18) T. Sako, N. Burioka, K. Yasuda, K. Tomioka, M. Miyata, J. Kurai, H. Chikumi, M. Watanabe, H. Suyama, Y. Fukuoka, Y. Ueda, E. Shimizu, Cellular immune profile in patients with non-small cell lung cancer after weekly paclitaxel therapy, *Acta. Oncol.*, **43**, 15-19 (2004).
 - 19) ドセタキセル水和物(タキソテール®)注インタビューフォーム, 第 4 版, サノフィ・アベンティス株式会社, 2006 年.
 - 20) 塩酸イリノテカン(トポテシン®)注インタビューフォーム, 第 2 版, 第一製薬株式会社, 2007 年.
 - 21) 塩酸ゲムシタビン(ジェムザール®)注インタビューフォーム, 第 5 版, 日本イーライリリー株式会社, 2005 年.
 - 22) 酒石酸ビンORELビン(ナベルビン®)注インタビューフォーム, 第 1 版, 協和醗酵工業株式会社, 2005 年.
 - 23) ドセタキセル水和物(タキソテール®)注添付文書, 第 12 版, サノフィ・アベンティス株式会社, 2006 年.