

# 平成 26 年度新潟薬科大学薬学部卒業研究Ⅱ

## 論文題目

慢性リンパ性白血病の治療に関する研究  
Studies on the treatment for chronic lymphocytic leukemia

臨床薬学研究室 6 年

09P144 佐久山 光平

(指導教員：青木 定夫)

## 要 旨

慢性リンパ性白血病(chronic lymphocytic leukemia;CLL)は、CD5、CD23 陽性成熟 B 細胞の白血病であり、明確な特徴を有する一つの臨床的存在であるが、その臨床経過は一律ではない。短期間で進行し早期に治療が必要な例から、長期間未治療で経過する例まで、さまざまな場合が存在する。CLL の治療は基本的にはフルダラビンを中心とした多剤併用療法である。その中でも、フルダラビンにアルキル化剤の一種であるシクロホスファミドとヒト化モノクローナル抗体のリツキシマブを併用した FCR 療法が最も良い療法とされていた。しかし、患者の状況もさまざまであり、果たしてこれが標準的治療となるのだろうか。本論文では CLL の疾患概念と診断・治療の現況を調査した。

CLL の治療は、患者の年齢や状態に合わせて治療方法を変え、症例に合わせて適切な治療法が選択されるべきである。また FCR 療法で使われるリツキシマブが日本では保険適応ではないため、適応拡大の試験が進むことや、CLL の治療方法に有効性が高いと期待されている分子標的薬の臨床開発が進みこのような有効性の高い薬剤が使用可能となることで、薬物療法の選択の幅が広がることにより治療成績が伸びていき予後を改善することが可能となることが望まれる。

## キーワード

- |              |             |            |
|--------------|-------------|------------|
| 1. 慢性リンパ性白血病 | 2. フルダラビン   | 3. リツキシマブ  |
| 4. シクロホスファミド | 5. ビンクリスチン  | 6. プレゾニゾロン |
| 7. Rai 分類    | 8. Binet 分類 | 9. FCR 療法  |
| 10. R-CVP 療法 |             |            |

## 目 次

1. はじめに	1
2. 対象と方法	5
3. 結果	6
4. 考察	8
謝辞	11
引用文献	12

## 論文

### はじめに

慢性リンパ性白血病(CLL)は、末梢血中に成熟リンパ球が増加する腫瘍性疾患で、WHO分類2008年版の定義では、末梢血中に5000/ $\mu$ L以上の単クローン性のCD5、CD23陽性B細胞の増加が3ヶ月以上継続していること、ただし血球減少や疾患関連症状があればリンパ球数にはこだわらないとなっている<sup>1)</sup>。CLLは、欧米では全白血球の約20～30%を占める最も頻度の高い白血病であるが、日本では極めてまれな疾患で、欧米の約1/10の頻度にすぎない。日本での発症率は、年間10万人に0.3人前後である。発症原因はまだ不明であり、放射線の暴露や化学物質、アルキル化剤、あるいはウイルスとの関連はないとされている。米国へ移住した日本人にも頻度が低いために、環境的な因子よりも、遺伝的な素因の関与が推測される。発症年齢は60歳以後の中高年に多く、30歳未満の若い人にはほとんどみられない疾患で、女性より男性に多いのが特徴である<sup>2)</sup>。

### 臨床症状

発症は緩やかで非常にゆっくりした経過をとるため、初期の段階ではほとんど自覚症状はみられない。そのために、診断される患者さんの少なくとも1/4は、定期健康診断や他の病気の検査で、白血球の増加をきっかけに偶然発見されている。自覚症状がない状態で発見されてから、症状が出現するまで平均で4年かかるとされている。一部に進行が早く生存期間が1年未満の人もあるが、10年から20年と長い経過をとることが多く、患者さんによって経過は異なる<sup>3)</sup>。

症状としては、初期のうちは倦怠感が最も多く、食欲不振、寝汗を伴う微熱、体重減少もよくみられ発熱や肺炎などの感染の症状が、最初に出ることもある。しかし多くの患者さんは、リンパ節の腫脹を訴えて病院を受診している。リンパ節の腫脹は、痛みがないが硬く、大きさは鶏卵大に及ぶことがあり周囲の組織との癒着はほとんどない。場所は、頸部と鎖骨上のリンパ節が最も多く、腋の下や足の付け根のリンパ節の腫脹もよくみられる。脾臓の腫大は約75%の患者にみられるが、巨大になることはまれである。肝臓も、軽度の腫大が約25%の患者にみられる。

CLLでは、他の白血病に比べて皮膚病変が多いことが特徴である。白血病細胞の直接の浸潤によるものと、浸潤を伴わない非特異的なものがある。丘疹や水泡等さまざまな皮膚症状がみられ、頑固なかゆみを伴うものもある。帯状疱疹もしばしばみられ、全身に広がりやすい傾向がある。白血病細胞が涙腺や耳下腺、顎下腺などの唾液腺で増殖し、上まぶたや耳の下部、下あごが腫脹することがある。

骨髄の中で白血病細胞が増加すると正常な造血機能が抑制され、貧血や血小板の減少による出血傾向が現れる。貧血により顔色が蒼白になったり、運動時の息切れ、動悸等の症状が出たり、出血傾向によって皮膚に内出血がでやすくなる。貧血は約半数にみられ、通常は軽度であるが、自己免疫性溶血性貧血を合併すると極めて高度な貧血となることがある。貧血や血小板減少に関しては、このほかにも赤血球

だけが減少する赤芽球癆(せきがきゅうろう)や、自己免疫性血小板減少性紫班病といった、特殊な合併症も起こることが知られている<sup>4)</sup>。

CLLは化学療法のみで治癒を得ることは困難であるので、治療の目的は病勢のコントロール、無進行生存の向上、全生存期間の延長にある。さらに強力な治療を行うことで微少残存病変をできる限り減らそうという試みもある<sup>5)</sup>。

日本でのCLLの治療には、第1選択薬として抗がん剤の中のプリンアナログであるフルダラビンでの治療が中心で行われ、これにアルキル化剤の一種であるシクロホスファミドとヒト化モノクローナル抗体のリツキシマブを併用したFCR療法が標準的治療法である<sup>6)</sup>。フルダラビン単独よりもフルダラビンを中心とした多剤併用療法や抗体を加えた免疫化学療法の有効性が高いとされている<sup>7)</sup>。フルダラビンは体内で遺伝子を合成するのに必要な核酸物質のプリン体によく似た分子構造をし、核酸合成を阻害する作用を持ち、さらにフルダラビン単独の治療も効果があるとされる。第2選択は、第1選択で行われなかった治療法を行うことや、アルキル化剤の一種であるシクロホスファミド、植物アルカロイドであるビンクリスチン、ホルモン剤であるプレゾニゾロンに分子標的薬であるリツキシマブを併用したR-CVP療法がある。

#### <CLL の治療方針>

##### 第1選択

フルダラビンの単独療法

シクロホスファミドの単独療法

リツキシマブの単独療法

フルダラビンを中心にした多剤併用療法

フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ(FCR)

フルダラビン+シクロホスファミド(FC)

フルダラビン+リツキシマブ(FR)

##### 第2選択

第1選択で行われなかった治療法

リツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレゾニゾロン(R-CVP)

抗がん剤の種類は6種類ある。

##### (1)代謝拮抗剤

がん細胞の中にある酵素を利用して分裂を押さえ込む。但し、正常細胞にもある為有害事象が出る。

##### (2)アルキル化剤

DNA はらせん状に構造になっているが、そのDNAの結合を異常なものにして死滅させる。毒ガスの研究から開発された薬。

##### (3)抗がん性抗生物質

他の抗生物質などと同様に、土壌に含まれる微生物からつくられたもの。化学構造

を変化させてがん細胞に効くようにした。

#### (4)植物アルカロイド

細胞の分裂に重要な微小管の働きを止める。

#### (5)分子標的薬

がん細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的として効率よく作用するようにつくられた薬。

#### (6)ホルモン剤

がんの種類によっては、特定のホルモンによって増殖が促進されることがあり、そのホルモンの分泌が止まると、がん病巣も縮小する。この仕組みを利用してがんの増殖を抑える。

CLL 治療の主なプロトコールは以下のとおりである。FCR 療法<sup>8)</sup>はフルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブであり、FC 療法<sup>8)</sup>はフルダラビン+シクロホスファミドであり、R-CVP 療法<sup>8)</sup>はリツキシマブ+シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレゾニゾロンである。

また、FCR 療法、FC 療法、R-CVP 療法で使用される薬剤を以下の通り整理した。

CLL の治療に用いられる薬は以下のとおりである。

#### (1)フルダラビン(Fludarbine、フルダラ、F)

(A)分類：代謝拮抗剤

(B)作用：がん細胞の中にある酵素を利用して分裂を押さえ込む

(C)副作用：吐き気や嘔吐、下痢、頭痛、血尿など、いろいろな副作用がしやすい。重大な副作用としては、骨髄抑制や間質性肺炎などが報告されている。

#### (2)シクロホスファミド(Cyclophosphamide、エンドキサン、C)

(A)分類：アルキル化剤

(B)作用：がん細胞の成長を阻害、死滅させる。

(C)副作用：骨髄抑制や吐き気・嘔吐、発熱、脱毛、出血性膀胱炎などが生じる。脱毛は治療が終わり薬の使用をやめれば自然に回復する。女性では無月経、男性では精子生産の停止が起こることもある。大量投与や長期投与によりめまいや動悸・息切れが生じ、骨髄抑制も増強することがある。

#### (3)リツキシマブ(Rituximab、リツキサン、R)

(A)分類：分子標的薬

(B)作用：CD20 抗原陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に高い効果を持つ抗体製剤。単独で用いられることもあるが、併用されることも多い。

(C)副作用：初回投与時に発熱や悪寒、かゆみなどのアレルギー症状が現れることがある。その多くは軽い症状で、抗ヒスタミン薬などで予防・治療が可能であるが、

まれに呼吸器や心臓などに重い障害を引き起こすことがある。  
 重大な副作用としては、骨髄抑制や心臓障害、間質性肺炎、腎不全、脳神経障害などが報告されている。

(4)ビンクリスチン (Vincristine、オンコロビン、V)

(A)分類：植物アルカロイド。

(B)作用：細胞分裂を妨げ、がん細胞を死滅させる。

(C)副作用：便秘を起こしやすく、ひどくなると腸閉塞を引き起こす場合がある。  
 また、神経に障害を与えやすい特性があり、手足の指のしびれや皮膚の感覚異常、重い場合には筋麻痺や歩行困難などが起こる。

(5)プレズニゾロン (Prednisolone、プレズニゾロン、P)

(A)分類：ホルモン剤

(B)作用：最も標準的なステロイド剤の1つである。リンパ球を破壊する働きがあることから、悪性リンパ腫や白血病の治療に用いられている。

(C)副作用：ムーンフェイス（顔がむくんで丸くなる）、多毛、不眠、うつ状態、また感染症や高血糖の恐れがある。目がかすれたり見えにくくなったりして、緑内障や白内障を発症することもある。そのほか、皮膚の乾燥やかゆみ、発疹、赤身、いった皮膚の異常がみられることもある。

CLLでは、疾患の進行度を判定するための病期分類がある。病期分類は、表1に示すように米国で分類されているRai分類と欧州で分類されているBinet分類の2種類が用いられる。いずれも疾患の経過とよく相関することが知られ、広く用いられている。Rai分類、Binet分類の各病期で平均の生存年数が示されていて、どの病期に属しているかで、生存期間を大まかに推定できるようになっている<sup>9,10)</sup>。

表1 慢性リンパ性白血病の病期分類

Rai 分類	病期	基準	生存期間 (年)
低リスク群	0	末梢血リンパ球 5000/ $\mu$ L 以上または B 細胞 5000/ $\mu$ L 以上	10
中間リスク群	I	病期 0+リンパ節腫脹	9
	II	病期 0+脾腫または肝腫大	7
高リスク群	III	病期 0+貧血（血色素 10g/dl またはヘマトクリット<33%以上）	5
	IV	病期 0+血小板減少（血小板数<100,000/ $\mu$ L）	5

Binet 分類	病期	基準	生存期間 (年)
	A	末梢血リンパ球 5000/ $\mu$ L 以上または B 細胞 5000/ $\mu$ L 以上	7～10
	B	病期 A+腫大領域* 3 ヲ以上	5～7
	C	貧血（血色素<10g/dl）または血小板減少（血小板数<100, 000/ $\mu$ L）	2～5

\* 頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節、肝、脾の 5 ヲ所のうちで数える

本論文では、CLL の治療適応に該当する 4 例を対象し、カルテから実際に CLL の治療はガイドラインに沿って行われているのかを調査した。

#### 対象・方法

2010 年 4 月 12 日～2013 年 3 月 22 日までの期間に N 病院血液内科に入院し、CLL の治療適応に該当する 4 例を対象とした。

#### <症例一覧>

年齢	69 歳	54 歳	55 歳	86 歳
性別	女性	女性	女性	男性
診断	CLL	CLL	CLL	CLL
治療内容	フルダラビン単独療法	FC 療法→FCR 療法	R-CVP 療法	フルダラビン単独療法
治療効果	リンパ節の縮小著明で効果あり	軽度の脾腫を残す以外は効果あり	sIL2R 減少し効果あり	WBC も減少し効果あり

治療の適応については、

National Cancer Institute (NCI)-sponsored Working Group のガイドライン (1996 年発表、2008 年改定)があり<sup>11)</sup>、表 2 にそのガイドラインを示す。各項目のいずれかが認められれば、治療を開始するべきであるといわれている。



表2 慢性リンパ性白血病の治療開始のガイドライン

(1)	疾患に関連した症状のうち以下の少なくとも1つが認められること (a) 過去6ヶ月間で10%以上の体重減少 (b) 重篤な倦怠感（仕事不可能、通常の日常生活に支障） (c) 2週間以上続く38度以上の発熱 (d) 感染症を伴わない寝汗
(2)	骨髄抑制の進行：貧血、血小板減少の出現、進行
(3)	ステロイドホルモン治療に抵抗性の自己免疫性溶血性貧血・血小板減少
(4)	左季肋下6cm以上の脾腫あるいは進行性の脾腫
(5)	直径10cm以上のリンパ節腫脹あるいは進行性のリンパ節腫脹
(6)	2ヶ月で50%以上のリンパ球増加あるいは6ヶ月以内の2倍以上のリンパ球

## 結果

### <処方例1>

女性、69歳。X年11月に健康診断にてWBC増加(12600/ $\mu$ L)を指摘され受診した。12月にマーカー施行しCLLと診断されたが治療の適応ではないということで外来にて経過観察された。しかしWBCは徐々に増加し、X+3年6月ころには頸部リンパ球節腫脹、血小板減少症が出現し、X+4年6月にはWBC 34500/ $\mu$ L、PLT 7.2万/ $\mu$ Lとなり、リンパ節腫脹も増大した。X+5年12月10日にWBC 65080/ $\mu$ L、Hb11.0g/dL、PLT4.63万/ $\mu$ L、リンパ球99%、表2の(2)(4)(5)に該当しCLLの治療適用ありと判断した。

治療薬 フルダラビン50mg単独療法 1日1回5日間連続 4週間ごとに3～6回繰り返す。

初回はフルダラビン単独でX+6年1月11日～1月15まで投与。2コース目は2月8日～2月12日まで投与。その結果、初回治療でWBCは3000/ $\mu$ L程度まで減るがまだCLL細胞は残存した。2コース目のフルダラビン単独5日間投与後WBC1000/ $\mu$ L近くまで減少したのでG-CSF使用した。しかし、1月19日ころから発熱し、G-CSFによる可能性も考えて中止したが、1月20日～21日と39度を越える高熱となり抗生剤で対

応した。熱以外の上気道症状はないがCRPの上昇があった。レボフロキサシン、フルコナゾールを投与したところ2日間で解熱、WBCも徐々に回復し全身状態も改善し、リンパ節は著明に縮小した。

#### <処方例2>

女性、54歳。Y年12月15日に健康診断でWBC増加を指摘され、Y+1年1月12日に受診し、リンパ球の増加、リンパ節腫脹が出現し、WBC15140/ $\mu$ L、Hb14.3g/dL、PLT12.9万/ $\mu$ L、リンパ球83%、骨髓クロット病理で脾辺縁帯リンパ腫と診断された。また、表2の(4)(5)(6)にも該当するためCLLとしても治療適用ありと判断した。治療薬 初めFC療法(フルダラビン50mg、シクロホスファミド250mg)を行い、次にFCR(フルダラビン30mg+シクロホスファミド300mg+リツキシマブ10mg)療法3～4週間ごと6コースを行った。

FC療法はY+1年2月24日～2月26日まで行い、次にFCR療法をY+1年3月22日～7月12日まで行った。結果、軽度の脾腫を残す以外はWBCも回復し全身状態も改善した。

#### <処方例3>

女性、55歳。Z年からシクロホスファミドで断続的に治療し、M蛋白増加に対し、Z+7年、Z+10年にフルダラビンを使用していた。Z+11年3月、IgMの増加はないが、貧血の急激な進行によりZ+11年4月12日に入院した。骨髓検査でリンパ球の浸潤を認め、WBC4350/ $\mu$ L、Hb6.0/dL、PLT39.8万/ $\mu$ L、IgM(2548)からCLLの増悪による貧血と診断された。表2の(2)(4)(5)に該当しCLLの治療適用ありと判断した。

治療薬 R-CVP療法(リツキシマブ10mg、シクロホスファミド1000mg、ビンクリスチン2mg、プレゾニゾロン55mg) 3週間ごと6コース行った。

輸血後、R-CVP療法の1クール目をZ+11年4月15日に開始し、2クール目を同年5月8日に行った。その結果、sIL2R(悪性リンパ腫など悪性腫瘍で上昇する)は3372から2232まで低下し、IgMは2548から1798まで低下した。輸血の必要性も減り、5月6日に赤血球濃厚液(RCC)2単位を実施した以降は不要となった。

#### <処方例4>

男性、68歳。W年6月25日に健康診断でWBC14200/ $\mu$ Lが高値と指摘され、W年10月1日にWBC17300/ $\mu$ L、Hb13.1g/dL、PLT15.15万/ $\mu$ Lに当院で受診しCLLと診断された。その後、定期的に通院し経過観察をしていた。W+3年11月30日にWBC60180/ $\mu$ L、Hb12.1g/dL、PLT 9.9万/ $\mu$ L、画像CTで腹部リンパ球腫大、骨髓抑制、脾腫あり病状が悪化したため治療を開始した。ガイドラインでは、(2)(4)(5)(6)に該当し治療適用ありと判断した。

治療薬 フルダラビン40mg単独療法 1日1回5日間連続 4週間ごとに3回繰り返した。

フルダラビン単独療法の1クール目をW+3年12月18日に開始し、2クール目をW+3年1月22日、3クール目をW+3年2月18日に行った。その結果、1クール目ではWBC46300/ $\mu$ Lまで下がり、2クール目ではWBC27250/ $\mu$ Lまで下がり、3クール目ではWBC27490/ $\mu$ Lまで下がり、3クールとも特に副作用症状がなく治療効果があった。

## 考察

CLL は低悪性度のリンパ系腫瘍性疾患で一般的に経過は緩慢であり、長期の生存が期待される。CLL の治療目的は根治的ではなく、あくまで緩和的であり、臨床徴候の改善と生存期間の延長が目標となる。しかし、明らかな臨床徴候を示さないこともあるため、治療開始のタイミングが問題となる<sup>12)</sup>。臨床徴候やリンパ節腫脹、臓器腫大、血液学的異常によって分類される「Rai 分類」「Binet 分類」などが予後との相関性も確立されていることから、これを参考に治療の必要性が検討される。

症例(1)では、Rai 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 IV に該当、Binet 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 C に該当したため治療が必要と判断された。症例(1)では、治療方法として第一選択である FCR 療法とフルダラビン単独療法が考えられ、この症例ではフルダラビン単独療法が用いられた。これは、患者の年齢や状態から判断し、FCR 療法では副作用による負担が大きいためフルダラビン単独療法を用いたと考えられる。結果、フルダラビン単独療法では良好な反応を示し、リンパ節は縮小著明し効果は十分あった。また、投与期間中 39 度を越える高熱がみられたが、熱の原因は FN/sepsis かプリンアナログに対するアレルギー反応による遅発性の熱だと考えられた。

症例(2)では、Rai 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 II に該当、Binet 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 B に該当したため治療が必要と判断された。症例(2)では、治療方法として CLL の第一選択薬である FCR 療法、R を外した FC 療法が考えられ、この症例ではまず FC 療法が用いられた。これは、初回治療ということもあり R 使用での副作用としての腫瘍崩壊症候群の不安があったため FC 療法を行ったと考えられる。また、使用して副作用も特になく問題なかったため効果の高い FCR 療法に変えて治療した。結果、軽度の脾腫を残す以外は WBC も回復し全身状態も改善した。

症例(3)では、Rai 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 III に該当、Binet 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 C に該当したため治療が必要と判断された。症例(3)では、治療方法として CLL の第一選択である FCR 療法や FC 療法、R-CVP 療法が考えられ、この症例では R-CVP 療法が用いられた。これは、も

とともに M 蛋白増加に対しフルダラビンを使用していてフルダラビンの副作用もあったためフルダラビンを使わない治療方法として R-CVP 療法を行ったと考えられる。

症例(4)では、Rai 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 III に該当、Binet 分類に照らし合わせると High risk 群の病期 B に該当したため治療が必要と判断された。症例(4)では、治療方法として第一選択である FCR 療法とフルダラビン単独療法とシクロホスファミド単独療法が考えられ、この症例ではフルダラビン単独療法が用いられた。FCR 療法の効果が F 療法よりも優れていることが明らかになっているが、もともと悪性度の低い病期であることや高齢であるため、副作用が出にくい点から F 療法の治療を選択したと考えられる。また、シクロホスファミド単独療法は副作用がこの中では最も出にくく高齢の場合に使われることが多いが、長期にわたって治療をする必要があるため選択しなかったと考えられる。

今回の研究からガイドライン上の治療方法が実際の臨床現場でそのまま使われていないことが明らかになった。実際の臨床現場での治療は、患者に起こるうる有害事象を十分にコントロールしながら治療継続を行い、期待される治療効果と患者の全身状態を十分に加味して治療選択を判断することが重要であることがわかった。治療により患者の QOL 低下を招かないように注意することが重要であり、鎮痛薬、ステロイドなどによる緩和ケアも必要である。また、FCR 療法が標準治療とするのが一つの考え方ではあるが、感染症などの合併症が多く強い免疫不全が惹起されるため、高齢者や合併症の多い例にも一律に FCR 療法を行うことは良いとは言えない。さらに厳密に言えば、日本では CLL にリツキシマブの保険適応はなく(現在治験中)、症例に合わせて適切な治療法が選択されるべきである。日本ではまだ使用できないが、CLL の治療に有効性が高い薬と期待されているヒト化モノクローナル抗体であるアレムツズマブが治療抵抗性の CLL に有効であり、またアルキル化薬であるベンダムスチンとリツキシマブと併用した BR 療法などもある。今後、臨床開発が進みこのような有効性の高い薬剤が使用可能となる日が近く、薬物療法の選択の幅が広がることにより治療成績が伸びていき予後を改善することが可能となることが望まれる。また日本では CLL はまれであるため、全国調査などによってきちんと症例が集められることが必要と考える。

表 3 症例の経過表

症例1	X年1月4日～3月3日					
治療	フルダラビン単独療法					
検査日	1/4	1/11～1/15	1/26	2/8～2/12	2/21	3/1
CRP	0.30		0.30		3.50	0.37
WBC	70460		3200		1150	2030
Hb	10.5		9.3		9.1	9.6
Plt	4.1		5.6		5.3	14.7
投与	○ ○					

症例2	Y年2月7日～8月12日						
治療	FC療法			FCR療法			
検査日	2/7	2/24～2/26	3/22	3/22～6/14	6/21	7/12	8/9
CRP	0.60		0.35		0.30		0.46
WBC	14930		2320		1560		1760
Hb	14.3		12.5		12.5		8.7
Plt	13.1		14.2		11.1		7.0
投与	○ ○ ○						

症例3	Z年4月12日～5月19日					
治療	R-CVP療法					
検査日	4/12	4/15	4/27	5/6	5/10	5/17
CRP	4.54		2.22		3.57	1.98
WBC	4350		2440		5380	1320
Hb	6.0		7.2		6.7	7.0
Plt	39.8		35.5		32.6	29.8
投与	○ ○					

症例4	W+3年11月30日～W+4年3月25日						
治療	フルダラビン単独療法						
検査日	11/30	12/18～12/20	1/11	1/22～1/24	2/1	2/18～2/20	3/22
CRP							
WBC	60180		33550		27250		27490
Hb	12.1		11.7		12.0		11.6
Plt	9.9		10.9		10.9		10.6
投与	○ ○ ○						

## 謝 辞

本論文を作成するにあたり、熱心かつ丁寧にご指導して頂いた指導教員の新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室教授 青木定夫先生に深く感謝をいたします。そして多くの知識や示唆を頂いた同教授 影向範昭先生、朝倉俊成先生、河田登美枝先生、坂爪重明先生、同助教 阿部学先生、齋藤幹央先生、同助手 宮下しずか先生に感謝いたします。

## 引用文献

- 1)Muller-Hermelink HK et al: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphoma.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues,ed by Swerdlow SH et al,IARC,Lyon,p180,2008
- 2)青木定夫:慢性リンパ性白血病とその類縁疾患.日本血液学会編,血液専門医テキスト.南江堂.pp277-280,2011.
- 3)独立行政法人国立がん研究センター:  
<http://ganjoho.jp/public/cancer/data/CLL.html>
- 4)平田直:内科学書改訂(第7版).小川聡編,血液/造血器疾患.中山書店.pp126,2009
- 5)山口徹,北原光夫:今日の治療指針.福井次矢,高木誠,小室一成編,血液疾患.医学書院.pp638,2014.
- 6) 青木定夫:慢性リンパ性白血病とその類縁疾患の治療.木崎昌弘編,白血病リンパ腫骨髄腫:今日の診断と治療(第4版),中外医学社,pp445-454,2011
- 7) Hallek M,Fischer K,Fingerle-Rowson G,et al;German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group:Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia:A randomized,open-label,phase 3 trial Lancet 376:1164-1174,2010
- 8) 山口徹,北原光夫:今日の治療指針.福井次矢,高木誠,小室一成編,血液疾患.医学書院 pp639,2014.
- 9)Dighiero G,Hamblin TJ:Chronic lymphocytic leukaemia Lancet 371:1017, 2008
- 10)Boelens J et al:Chronic lymphocytic leukaemia Anti-cancer Res 29:605,2009
- 11)Hallek,M.et al.:Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:areport from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines Blood,111:5446-5456,2008
- 12) 平田直:内科学書改訂(第7版).小川聡編,血液/造血器疾患.中山書店.pp129,2009