

CQ 5-1

シクロホスファミドは多発性硬化症の治療に有効か

推奨

シクロホスファミド(cyclophosphamide；CPA)の高用量静脈内投与が、多発性硬化症(multiple sclerosis；MS)の障害度進行の阻止や再発の抑制にわずかながら有効である可能性が報告されている。

- (1) 通常型多発性硬化症(conventional multiple sclerosis；CMS)(再発寛解型)でインターフェロンβ(interferon-β；IFNβ)製剤が無効な症例(グレードB)。
- (2) 副作用などのためIFNβ製剤が選択できない場合(グレードB)。
- (3) 進行性MSではかの治療法が効果的でない場合〔グレードB。ただし、一次性進行型多発性硬化症(primary progressive multiple sclerosis；PPMS)と二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis；SPMS)に群分けしたエビデンスはない〕。
- (4) 視神経脊髄炎については、CPAの使用に関して明確なエビデンスはない。

背景・目的

CMS〔再発寛解型・進行型(PPMS，SPMS)〕における効果には、CPAの高用量静脈内投与が障害度進行の阻止や再発の抑制にわずかながら有効である可能性が報告されている。しかし、効果を認めなかったとする報告もあり、より効果が確実なIFNβを第一選択として考慮すべきと考えられる。しかし、副作用のためIFNβの使用継続が困難である場合には、副作用に十分留意して使用すればCPAは考慮してもよい薬剤と考えられる。

解説・エビデンス

本剤のMSにおける有用性に関するランダム化比較試験(randomized controlled trial；RCT)は、1980年代から現在にかけて断続的に報告されている。MSを再発型、進行型に分類して解析されているが、進行型に関しては、PPMSとSPMSに群分けしたエビデンスはないのが実情である。以下にそのエビデンスについて論述する。

1. 再発寛解型MSに対するCPAのRCT

Smithらは、IFNβ治療抵抗性(IFNβ投与中(3か月以上))においても疾患活動性あり：2

回以上の再発, 2回以上のステロイドパルス療法, 6週間以上続く Kurtzke 総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke; EDSS)の1.5以上の悪化, ガドリニウム(Gd)増強像の出現]を示す59例の再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis; RRMS)症例(EDSS 2以上で補助具なしで歩行可能)について, IFN β に加えて, CPA 800 mg/m²+メチルプレドニゾロン(methylprednisolone; MP)1 gあるいはMP 1 g 静脈注射を1か月に1回, 6か月間投与した. その後, IFN β のみに戻して18か月間経過を追った¹⁾. ランダム化, 単盲検(評価担当神経内科医と神経放射線医は治療の内容を知らない), 多施設, 並行群間比較試験である.

CPA 800 mg/m²+MP 1 gあるいはMP 1 g 静脈注射の1か月前, 全例にMP 1 g 静脈注射3日間を行った. またIFN β はすべてIFN β -1a 30 μ g/週とした(1bは1aにスイッチした).

一次評価項目は, Gd 造影病巣数の変化である. 二次評価項目は, その他の脳MRI 所見, treatment failure までの時間, 再発およびtreatment failureの累積確率などである. Gd 造影病巣数は3か月, 6か月, 12か月において, CPA 投与群で有意に少なかった. Gd 造影病巣ありの症例数は, 3か月, 6か月においてはCPA 群で有意に少なかったが, 12か月では有意差を認めなかった. 脳萎縮, T2 burden では有意差を認めなかった. 再発, treatment failure についてのKaplan-Meier 曲線ではCPA 投与群が有意に優っていた.

Killian らの再発寛解型MS 14例を対象とした臨床試験では月1回のCPA 高用量(750 mg/m² 静脈内投与)群とプラセボ群を1年間観察した²⁾. 1年後, プラセボ群8例中6例は, オープンで1年間CPAを投与された. 再発回数や再発期間はCPA 投与群で減少傾向(年間再発率はCPA 投与群0.5に対しプラセボ群2.3, $p=0.06$)があり, CPAの有用性が指摘された. しかし, 症例数が少なく統計的な有意差を認めるまでには至らず, また障害度で差はなかった.

2. 進行型MSに対するCPAのRCT

Weiner ら(The Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group)は, より早期のCPA 導入法を探ることとブースター投与の有効性の検討を目的に, 進行型(PPMS, SPMS) 256例を対象とし, ①副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)静脈内投与+高用量CPA(500 mg/日を8~18日静脈内投与, 白血球数4,000/ μ L以下で中止), ②ACTH 静脈内投与+高用量CPA+ブースターCPA(700 mg/m², 2か月に1回静脈内投与を2年間), ③ACTH 静注+高用量CPA(600 mg/m²を1, 2, 4, 6, 8日), ④ACTH 静注+高用量CPA+2年間のブースターCPAの各投与群で, 3年間の症状の進行の具合を評価した³⁾. その結果, 導入方法の違いによる障害度進行の差はなかった. 一方, ブースター投与群では12か月では有意差を認めなかったが, 24か月, 30か月では症状の安定した患者の割合(それぞれ38%と27%)は非ブースター群(24%と17%)に比べ高く($p=0.04$), ブースター投与の有効性を示唆している. 特に発症早期である40歳以下の患者ではこの傾向がより強く認められている.

Hauser らは, 進行型MS 58人を, ①ACTH 単独(25単位/日, 静脈内投与3日間, 15日まで3日ごとに5単位減量し, 以後40単位/日筋注を3日間, 20単位/日筋注を3日間),

② ACTH+高用量 CPA (400~500 mg/日を 10~14 日間静脈内投与, 白血球数 4,000/ μ L 以下で中止), ③ 血漿交換療法(plasma exchange; PE)+ACTH+経口 CPA (2 mg/kg/日服用を 8 週間)の 3 群に分けた⁴⁾. ACTH+高用量 CPA 群では 12 か月後に障害度が不変あるいは改善した患者は 16/20 例で, ACTH 単独群の 4/20 例に比べ有意 ($p=0.0004$) に高く, CPA は有効と述べた. PE+ACTH+経口 CPA 群の症状安定は両者の中間 (9/18 例) でほかの 2 群と有意差は認めなかった.

The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group は, 168 人の進行性(慢性進行型, 再発進行型)患者を, ① 高用量 CPA (1 g/隔日静脈内投与し白血球数 4,500/ μ L 以下, または総量 9 g で中止)+プレドニゾロン(prednisolone; PSL) (40 mg/日を 10 日間服用, 以後漸減し 16 日で中止), ② PE (1 週間に 1 回を 20 週)+PSL (20 mg/隔日を 22 週間服用)+経口 CPA (1.5~2 mg/kg/日を 22 週間服用), ③ プラセボの 3 群に分け 6 か月おきに 3 年間にわたる観察を行い, EDSS の 1.0 以上の悪化を treatment failure と定義し, その割合を評価項目として CPA の有用性を検討した⁵⁾. しかし, PE+PSL+経口 CPA 群で 12 か月後にプラセボに比べ良好な傾向(有意差には至らず)がみられたが, それ以外, 3 群間で明らかな有意差を見出せなかった.

Likosky らは, 42 例の慢性進行型 MS を対象として, 22 例には高用量 CPA (400~500 mg/日を 1 週間に 5 日静脈内投与, 白血球数 4,000/ μ L 以下で中止), 20 例には対照として葉酸を静脈内投与し, 24 か月にわたり障害度(EDSS など)の観察を行った⁶⁾. しかし 12, 18, 24 か月での両群の障害度に有意差はなく, Hauser ら⁴⁾の報告した短期的効果について支持する結果は認めなかった.

3. まとめ

以上を含めて, 総括すると以下の 2 点に集約される.

1) Clinical Practice Guidelines (American Academy of Neurology; AAN), (Goodin, 2002)⁷⁾

AAN による Clinical Practice Guidelines が, 2002 年に発表された. 進行型 MS 症例を対象にした文献の検討から, 以下のような記載がされている. (クラス分類については AAN のウェブサイト www.neurology.org を参照), ① CPA のパルス療法は, 進行型 MS の経過を変える効果があるとは考えられない(クラス I, 質の高い RCT). ② 進行型 MS の若年症例では, CPA のパルスとブースターが, 何らかの効果をもたらす可能性がある(クラス III, 質の低い RCT あるいはランダム化のない比較試験など). 以上の結論は 5 編の採用論文から導かれた. インターネット上でのみ参照可能な資料に, 5 編の採用論文についての評価が記載されている.

Hauser ら(1983)の論文⁴⁾については, RCT ではあるが, 盲検化されておらず, プラセボ群を欠くとのことで, クラス III の評価であった.

The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group (CCMSSG) (1991)⁵⁾ と Likosky ら(1991)の論文⁶⁾については, クラス I の評価であった.

Weiner ら(1993)の論文³⁾については, RCT ではあるが盲検化されていないとのことでクラス III の評価であった.

ランダム化されていない研究であるが、Goodkin らの論文が採用されている⁸⁾。クラスⅢの評価であり、採用された理由が不明である。

再発寛解型 MS については、検討されていない。

2) Cochrane review, 2007 (La Mantia, 2007)⁹⁾ [Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) エビデンスレベル Ia]

Cochrane review (2007) では、進行性 MS の進行抑制効果について、システマティックレビュー(1966～2006年の研究)の後、メタアナリシスが行われた。再発・寛解型の論文は検討対象から除外されている。461論文から厳格な基準で最終的に4論文が採用された。

Hauser ら (1983)⁴⁾、The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group (CCMSSG) (1991)⁵⁾、Likosky ら (1991)⁶⁾ の論文は、本ガイドラインおよび AAN のガイドライン⁷⁾ と同一である。異なるのは、Weiner ら (1993) の論文が再発型 MS を扱ったものとの判断で採用されなかったことである。逆に、Wender らの論文が採用されているが¹⁰⁾、本文がポーランド語であり、短い英文のサマリーからは詳細がわからない。本ガイドラインでは採用しなかった。

メタアナリシスの結果は以下のとおりであった。① CPA は、152 例の進行性 MS について、12 か月、18 か月、24 か月の時点で、EDSS の進行(1 点以上)を抑制する効果を認めなかった。しかし、EDSS 変化の平均値でみると、12 か月、18 か月でコントロール群に優っていた。ただし、24 か月ではコントロール群が優っていた。これらの結果から、著者らは、CPA の効果は支持されなかったとしている。

再発寛解型 MS については、検討されていない。

文献

- 1) Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler.* 2005 ; 11(5) : 573-582.
- 2) Killian JM, Bressler RB, Armstrong RM, et al. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988 ; 45(1) : 27-30.
- 3) Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis : final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology.* 1993 ; 43(5) : 910-918.
- 4) Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med.* 1983 ; 308(4) : 173-180.
- 5) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet.* 1991 ; 337(8739) : 441-446.
- 6) Likosky WH, Fireman B, Elmore R, et al. Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis : the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 ; 54(12) : 1055-1060.
- 7) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002 ; 58(2) : 169-178.
- 8) Goodkin DE, Plencner S, Palmer-Saxerud J, et al. Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis. Maintenance vs nonmaintenance therapy. *Arch Neurol.* 1987 ; 44(8) : 823-827.

- 9) La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; (1) : CD002819.
- 10) Wender M, Tokarz-Kupczyk E, Mularek O. Early results of the treatment of chronic progressive forms of multiple sclerosis with cyclophosphamide and ACTH. Neurol Neurochir Pol. 1988 ; 22(5) : 399-403.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND “Cyclophosphamide” [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 98 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 5-2

シクロホスファミドはどのように使用するか

推奨

メチルプレドニゾロン (methylprednisolone ; MP) パルス療法, 副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone ; ACTH) 静脈注射, インターフェロン β (interferon- β ; IFN β) 製剤併用下での, 1~2 か月に 1 回 700~800 mg/m² の点滴静脈注射が推奨される (グレード B).

解説・エビデンス

再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) に対しては, IFN β などほかの治療法で効果が認められない場合に, 1 か月に 1 回シクロホスファミド (cyclophosphamide ; CPA) 800 mg/m² + MP 1 g 静注 (IFN β -1a 30 μ g/週投与併用) を実施する方法がある (1 年間)¹⁾.

また, 進行型 MS に対しては, Weiner らの方法に準拠して, ① ACTH 静脈注射に加えて, 高用量 CPA 500 mg/m² を 8~18 日静脈注射 (白血球 4,000/ μ L 以下で中止) + CPA 700 mg/m² を 2 か月に 1 回ブースター静脈注射する方法, ② ACTH 静脈注射に加えて, 高用量 CPA 600 mg/m² を 1, 2, 4, 6, 8 日目に静脈注射 + CPA 700 mg/m² を 2 か月に 1 回ブースター静脈注射する方法 (3 年間) がある²⁾.

一定数以下 (2,000/ μ L) の白血球減少には投与を中止や終了する。

肝機能障害については, 肝酵素上昇の上昇を認めるが, <10% の頻度とされている。

悪心, 嘔吐には, 分割投与や鎮吐薬を併用する。CPA 静注治療 (パルス療法など) 前に塩酸グラニセトロンやオンダンセトロンを 8 mg/日静注する方法を推奨する向きもある³⁾。

出血性膀胱炎予防に, 投与後 24 時間に最低 2 L 以上の飲水や 3 L の持続点滴を実施して一定の尿量を維持する。特に出血性膀胱炎に関しては, CPA の毒性代謝産物であるアクロレインと結合し解毒する作用のあるメスナ (ウロミテキサン[®]) 点滴静注の使用が推奨される。

CPA を使用された患者における性腺機能不全は, 男性, 女性どちらでも起こりうる。投与量にも依存するが, CPA パルス療法を受けた MS 女性患者では, 12~50% で無月経となる^{4,5)}。

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) における CPA パルス療法では 7 回投与で持続性無月経が 12%, 15 回以上投与では 39% に認められた⁶⁾。Gourley らの報告 (パルスを 1 回/月, 6 か月 + 4 回/年, 2 年間) では, 50% に無月経を認めた⁷⁾。

MS での報告 (CPA 700 mg/m² 静注 1 回/月, 12 か月 + 1 回/2 か月, 12 か月) では, 持続性無月経を 33.3% に認めたが, すべて 34 歳以上の症例であった⁵⁾。CPA 投与を受けた男性患者でも性腺機能低下が生じ, 重症では一過性, あるいは恒久的な造精障害が 50~

90% に生じる⁸⁾。精子バンクの利用を考慮することが必要である。

許容される総投与量については、静注パルスによる CPA 治療の長期間の安全性のデータに関して詳細に検討しているものは存在しない。しかしながら、長期経口 CPA 治療に関しては、出血性膀胱炎や膀胱癌を含む膀胱毒性や副次的癌発生が報告されている。長期の関節リウマチへの CPA 経口投与により発癌頻度は 2.3~4.1 倍に増加したことは留意すべきである⁹⁾。CPA を内服していた関節リウマチ患者 119 例を 20 年間観察した結果、癌を発生したものの平均 CPA 投与量は 79.0 g であった⁹⁾。よって、累積投与量 80~100 g を超えた場合には、静注療法であっても十分癌発生に留意する必要がある。パルス療法で MS 患者に使用される 1 回投与量が 1,000 mg/m² なら 50 回投与が目安である。2,531 例の MS 患者に経口で CPA を投与した研究では、0.29% に膀胱腫瘍(2 女性, 5 男性)を認めたと¹⁰⁾。長期カテーテル留置症例に多かった。

文献

- 1) Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler.* 2005 ; 11(5) : 573-582.
- 2) Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis : final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology.* 1993 ; 43(5) : 910-918.
- 3) Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, et al. Combination of cyclophosphamide and interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 ; 71(3) : 404-407.
- 4) Khan OA, Zvartau-Hind M, Caon C, et al. Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating multiple sclerosis patients resistant to conventional therapy. *Mult Scler.* 2001 ; 7(3) : 185-188.
- 5) Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis : a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler.* 2003 ; 9(5) : 446-450.
- 6) Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993 ; 119(5) : 366-369.
- 7) Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 ; 125(7) : 549-557.
- 8) Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 ; 291(6507) : 1457-1460.
- 9) Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1995 ; 38(8) : 1120-1127.
- 10) De Ridder D, van Poppel H, Demonty L, et al. Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol.* 1998 ; 159(6) : 1881-1884.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01~2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Cyclophosphamide" [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])

OR Practice Guideline[ptyp]OR Randomized Controlled Trial[ptyp]OR Review[ptyp]OR Clinical Trial, Phase I [ptyp]OR Clinical Trial, Phase II [ptyp]OR Clinical Trial, Phase III [ptyp]OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp]OR Comparative Study[ptyp]OR Controlled Clinical Trial[ptyp]OR Evaluation Studies[ptyp]OR Guideline[ptyp]OR Multicenter Study[ptyp]OR Validation Studies[ptyp]OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 98 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2008/9/30

多発性硬化症 AND(Cyclophosphamide or シクロフォスファミド or シクロホスファミド)AND(IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30)AND(LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 32 件

CQ 5-3

シクロホスファミドにはどのような副作用があるか

回答

シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPA)の一般的な副作用としては、骨髄抑制を中心とする血液学的副作用(白血球・血小板減少など)、出血性膀胱炎、肝障害、二次性悪性腫瘍、脱毛が挙げられる。男性および女性不妊の可能性があるので、生殖可能年齢の患者に使用する際には慎重に適応を考慮する。

解説・エビデンス

骨髄抑制を中心とする血液学的副作用は最も多い副作用であり、投与量の減量や中止を必要とすることがある。特に白血球数が2,000/ μ L以下になれば薬剤を中止するのが安全である。血液学的異常は、通常、薬剤中止により回復するが、パルス療法施行時の白血球と血小板のnadir(最も減少する時期)は8~12日後であり、2~3週間後に回復する。非腫瘍性疾患に用いる用量では、顆粒球コロニー刺激因子を用いるほどの白血球減少は稀である。また、低 γ グロブリン血症が生じることがある¹⁾。したがって、水痘などを含めて感染症合併時には、使用には十分留意する必要がある。

出血性膀胱炎の発現は非常に重要である。代謝産物のアクロレインが原因物質と考えられる。尿中でアクロレインと結合する thiosulfate (2-mercaptoethane sulfonate, ウロミテキサン[®])がこの副作用のリスクを低下させるので、十分な水分負荷に加えて、CPA 大量点滴静注のときは本薬剤の使用を考慮してもよい。

そのほか肝障害、二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍など)²⁾、(種々の程度の)脱毛などがある。患者の状態をよく観察し、血液検査、肝、腎機能検査などを定期的に行う必要がある。これらの副作用がみられたら、減量・中止などの適切な処置を行う。また、二次性悪性腫瘍発生との関連から、生涯使用用量を約80gとしているものもある³⁾。

男性および女性不妊の可能性があるので、生殖可能年齢の患者に使用する際には慎重に適応を考慮する必要がある。また、妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌である。授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させる。乳汁中に分泌されることが報告されている。低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量ならびに投与間隔に留意する必要がある。

文献

- 1) Mullins GM, Anderson PN, Santos GW. High dose cyclophosphamide therapy in solid tumors. Therapeutic, toxic, and immunosuppressive effects. *Cancer*. 1975 ; 36(6) : 1950-1958.

- 2) Baltus JA, Boersma JW, Hartman AP, et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide : a controlled retrospective follow-up. Ann Rheum Dis. 1983 ; 42(4) : 368-373.
- 3) Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. Arthritis Rheum. 1995 ; 38(8) : 1120-1127.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Cyclophosphamide" [Mesh]AND("adverse effects" or "side effects")AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese =65 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(Cyclophosphamide or シクロフォスファミド or シクロホスファミド)AND(IDAT=1983/1/1 : 2008/9/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト)=32 件