<原 著>

G-CSF 投与により間質性肺炎を併発した 2 例を含む高齢者 非ホジキン・リンパ腫症例の G-CSF 投与と好中球機能

加藤 雅子 志越 顕 高田 雅史
梅田 正法 塚原 敏弘 白井 達男

<要 約> 7 例の高齢者非ホジキン・リンパ腫を対象として、化学療法後の好中球減少期に G-CSF を投与し、G-CSF 投与前、投与中の好中球機能を測定した。大腸菌由来の G-CSF 75 μ g/d・皮下注投与を好中球が1,500/ μ l 以下に減少した時に開始し、10,000/ μ l 前後に増加するまで続けた。高齢者非ホジキン・リンパ腫症例の G-CSF 投与 3 日目の食食活性は1,130 $\pm$ 403粒子/100PMNs であり、投与前と比較し185.7 $\pm$ 31.4%と顕著に ($p<0.001$) 亢進していた。NAP 活性も前値と比べ、G-CSF 投与 3 日後には398.3 $\pm$ 69を示し135.2 $\pm$ 5.1% ($p<0.001$) に亢進していた。2 例に G-CSF 投与中または投与直後間質性肺炎を併発した。間質性肺炎は好中球数が増加し、好中球機能が亢進した時に急激に発症している。2 例の G-CSF 使用中の食食活性は、使用前のそれぞれ644 $\pm$ 29/100PMNs, 465 $\pm$ 69/100PMNs と比べると、それぞれ1,090 $\pm$ 26/100PMNs, および772/100PMNs に亢進していた。NAP 活性も G-CSF 投与中は372と、投与前の264と比べ同様に亢進していた。1 例で G-CSF 投与中、一過性の呼吸不全を併発した。好中球数は13,000/ μ l 以上に増加し、食食活性も949 $\pm$ 105/100PMNs に亢進した時に発症したが、PaO₂ の低下を伴った呼吸困難は G-CSF の投与を中止すると同時に改善し、可逆性であった。高齢者には肺機能検査を頻回に行わなくてはならない。

Key words : 高齢者非ホジキン・リンパ腫, G-CSF 投与, 好中球機能, 間質性肺炎, 一過性呼吸不全

結 言

Granulocyte colony-stimulating factor (以下 G-CSF と略す) は好中球の数と共に機能も増強させ感染防御に有効な手段である。一方、様々な組織障害を持つ高齢者においては若年者と比べ各種薬剤に対する感受性に差があると考えられる。今回、高齢者非ホジキン・リンパ腫症例を対象として化学療法開始後の好中球減少期に G-CSF を投与し、投与前後の好中球機能を測定し、G-CSF の臨床効果につき検討した。またこのうち 3 例に G-CSF 使用に関連した間質性肺炎を含む肺合併症の出現を見たため、高齢者に対する G-CSF の使用方法に関して考察した。

方 法

1. 対象

1989年 6 月から1990年10月までの間、化学療法施行

M. Katoh, K. Shikoshi, M. Takada, M. Umeda, T.

Tsukahara, T. Shirai : 東邦大学第一内科

受付日 : 1993. 8. 12, 採用日 : 1993. 9. 16

中に G-CSF 投与を受けた59歳以上の非ホジキン・リンパ腫症例 7 例を対象とした。年齢59~67歳、男性 4 例、女性 3 例。臨床病期はII期 1 例、III期 3 例、IV期 3 例。化学療法は COPBLAM, COPBLAM III および IMV-triple P のいずれかを施行した (Table 1)。なお明らかな感染合併例は除外した。骨髄浸潤例は症例 4 の 1 例であった。症例 6 は肝浸潤例、症例 7 は皮膚浸潤例であった。

2. G-CSF 投与方法

E. Coli 由来の Recombinant human G-CSF (キリン・ビール株式会社、東京) 75 μ g/body/day を化学療法後の好中球減少期に皮下注した。原則として好中球数が1,500/ μ l 以下に減少した時点で投与開始し、10,000/ μ l 前後に増加した時、投与を中止した。各症例の G-CSF 投与期間と、G-CSF 投与開始時および投与中止翌日の好中球数の推移を Table 1 に示した。

3. 好中球機能の測定

G-CSF 投与開始前と連続 3 日投与後 (3 回目の皮下注投与後、約 6 時間後) (症例 1 のみ連続 6 日投与後) に好中球を分離し¹⁾、好中球食食活性はイースト法¹²⁾

Table 1 Patient profile, neutrophil count before (A) and after (B) G-CSF treatment, and days of G-CSF treatment

Patient No, Age, Sex, Stage	Chemotherapy	Neutrophil count (/μl)		G-CSF treatment (days)
		A	B	
1 60 M III	COPBLAM	2800	15000	9
2 67 F III	COPBLAM	1400	9200	5
3 59 M III	COPBLAM III	1300	5600	9
4 64 M IV	IMV-tripleP	100	11600	7
5 66 F II	COPBLAM	500	8000	4
6 66 M IV	IMV-tripleP	100	6000	6
7 62 F IV	COPBLAM III	400	10000	9

A : before the start of G-CSF treatment, B : the next day of G-CSF cessation.

また好中球アルカリ・ホスファターゼ(以下 NAP と略す)活性は朝長法¹⁾³⁾にて測定した。食食能は若年者と高齢者の間で特に有意差を認めなかった⁴⁾ことから健常成人を対照として行った。

4. G-CSF 投与に関連した肺合併症を認めた症例

症例 5 と症例 7 で G-CSF 投与に引き続く間質性肺炎の発症を見た⁵⁾。症例 1 では間質性肺炎には至らなかったが一過性の呼吸困難を併発した。

成 績

1. 高齢者非ホジキン・リンパ腫症例に対する G-CSF 投与と好中球機能

化学療法開始後 2 ～ 3 週で、1 例を除く全例の好中球数は1,500/μl 以下に減少した(Table 1)。この時の

好中球機能を前値とすると、3 例を除きいずれの症例も食食活性の前値は若年健常成人と比べ低下傾向を示した。一方 G-CSF 連続投与後では好中球数の増加と共に食食活性、NAP 活性いずれも全症例で前値を上回っており、平均でそれぞれ186±31%(Mean±SD 以下略)および135±5%と明らかに(いずれも p<0.001)亢進しており、これは同時に行った健常若年成人の活性の平均値を上回るほどの回復であった(Table 2)。

2. 肺障害を併発した 3 例と好中球機能

症例 5 と症例 7 は経過中、G-CSF 投与に関連して間質性肺炎を併発し、また症例 1 は一過性の呼吸不全を合併した。すなわち症例 5 では COPBLAM 療法中、好中球が500/μl に減少したため G-CSF を 4 日間投与し

Table 2 Phagocytic activity of neutrophils and neutrophil alkaline phosphatase (NAP) activity during G-CSF treatment in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma

Pat. No	Phagocytic activity (yp/100PMNs)		NAP score	
	before G-CSF	day3 of G-CSF	before G-CSF	day3・G-CSF
1	535±69	949±105**	n.d.	n.d.
2	327±21	820±79**	n.d.	n.d.
3	1354±101	1965±111**	256	329
4	453±20	853±81**	n.d.	n.d.
5	644±29	1090±26**	264	372
6	720±81	1460±100**	363	494
7	465±69	772*	(333)	n.d.
Mean±SD	642.6±314 (100%)	1129.9±403* (185.7±31.4%**)	294.3±48 (100%)	398.3±69 (135.2±5.1%**)

Blood was obtained before and on day 3 of G-CSF therapy, except in patient 1, on day 6. Data was expressed as Mean±SD, and N>5. The phagocytic activity of neutrophils from normal young adult volunteers was 750.3±152.7 particles/100PMNs (n=9, Mean±SD). The normal range of NAP score in us was 188.5 to 335.0.

(** : p<0.001, * : p<0.05 ; by student's t-test)

たところ好中球数 $8,000/\mu\text{l}$ まで増加したので投与を中止した。G-CSF 連続投与3日目の好中球貪食活性は $1,090 \pm 26$ 粒子/100PMNsと、G-CSF 投与前の 644 ± 29 粒子/100PMNsと比べると著明に ($p < 0.001$) 亢進しており、若年健常成人の平均値を上回っていた (Table 2)。また NAP 活性も連続3日投与後にはスコアで372と前値のスコア264を上回っており (Table 2)、いずれの好中球機能も正常、もしくは明らかに亢進していた。この時感染の合併は見られていない。G-CSF 中止9日後に好中球数 $5,000/\mu\text{l}$ と保たれていたにもかかわらず、発熱を伴わない深刻な呼吸困難に急に陥り、間質性肺炎 (Fig. 1) を発症した⁵⁾。この症例ではG-CSFの2日目の投与とプレオマイシンとが同一日に重なっていた。

症例7はCOPBLAM IIIのPortion Aの途中で PaO_2 が65torr以下に低下したのでプレオマイシンの投与を総量63mgのところまで中断したが、その後のPortion Bの10日目に好中球 $400/\mu\text{l}$ と低下したためG-CSF投与を開始した。G-CSF開始6日後、好中球数 $2,700/\mu\text{l}$ と増加したところで、発熱を伴わない呼吸困難を訴え、間質性肺炎 (Fig. 2) を併発した⁵⁾。G-CSF

Fig. 2 症例7の間質性肺炎発症時の胸部レ線像

連続投与3日目、好中球数 $50/\mu\text{l}$ と著明低値であったが、好中球貪食活性は772粒子/100PMNsと、G-CSF 投与前値の 465 ± 69 粒子/100PMNsと比べ亢進していた (Table 2)。NAP 活性は好中球減少著明なため測定不能であった。なお、いずれの症例もG-CSF投与後、好中球数が増加し、好中球機能の回復・亢進とともに急激に、間質性肺炎を発症していた。両症例とも細菌感染、ウイルス感染、真菌感染は除外されており、いずれの症例もそれまで化学療法に良く反応しており Performance status も良好で、リンパ腫の肺浸潤も考えられなかった。症例5では化学療法開始前から軽度の PaO_2 の低下と酸素拡散不均等の高値は認められていた⁹⁾が、胸部レ線では両症例とも以前には異常所見は見られなかった。

やや古い例であるが症例1はG-CSF連続投与8日目と9日目に好中球数 $13,000/\mu\text{l}$ 以上に増加した時に呼吸困難を訴え、 PaO_2 の低下を認めG-CSF投与を拒否したが、G-CSF投与中止と同時に改善した。この時の好中球貪食能はG-CSF投与前が 535 ± 69 粒子/100PMNsとやや正常値を下回っていたが、連続G-CSF投与6日目には 949 ± 105 粒子/100PMNs ($p < 0.001$) と回復していた (Table 2)。

Fig. 1 症例5の間質性肺炎発症時の胸部レ線像

考 察

G-CSF は高齢者非ホジキン・リンパ腫症例に対しても若年者と同様に化学療法後の好中球減少期に使用すると、好中球数の増加と共に好中球機能も回復、あるいは亢進させることが確認された。一方、若年者と比べるとサブ・クリニカルにびまん性肺組織障害を伴った高齢者に対しては、特に肺障害性の高いプレオマイシンと併用する場合には、G-CSF の投与が過剰にならないよう、厳重な注意が必要であると思われた。G-CSF は成熟好中球の強力なアクチベータであり、in vivo においても in vitro においても活性酸素放出能や粘着能、貪食能など種々の好中球機能を亢進させる事が報告されている^{1)~3)6)7)}。ある種の肺組織障害の発症には活性化好中球が大きく関与している事は、1970年代ごろから透析中の症例で初めて報告された。すなわち透析膜を介する血中補体の活性化が原因で好中球が生体内でプライミングされ、活性化した好中球が肺の末梢組織に粘着し、そのため一過性の好中球減少と共に呼吸障害が生じる事が明らかとなった⁸⁾⁹⁾。その後、灌流肺モデルに活性化好中球を流し、肺組織障害を惹起させる際に、好中球の粘着を抑える抗 Mo-1抗体を作用させると、肺への好中球集積と肺組織障害の両者が同時に阻止される事¹⁰⁾や、肺胞上皮細胞の培養系に活性化好中球を加えると肺胞上皮が障害を受けるが、ここでも抗 Mo-1抗体を添加すると肺胞上皮障害が抑制される事¹¹⁾等、好中球の粘着能の亢進が肺の組織障害の発症に、ある面に関わっている事を示す報告が重ねられている。好中球の粘着能の亢進の他に、活性酸素放出能やライソゾーム酵素などの傷害物質の放出、脱顆粒の亢進もこのプロセスに深く関与しているものと推察される。G-CSF を in vivo で投与した直後に一過性の好中球減少をきたす事は既に報告した¹⁾。その機序としては透析膜から発生する活性化補体がちょうど好中球をプライミングするように、G-CSF が好中球を生体内で活性化し、一連の同様の現象が生ずるものと思われる。

高齢者は臨床的には明らかにできなくても若年者と比べ肺の組織障害が進行しているものであるから、肺障害性のある抗癌剤、特にプレオマイシンの投与を行うと、肺組織障害がさらに進み、ここで G-CSF の投与を追加すると、それまで平衡を保っていた肺の機能障害が一気に悪化する事となり、G-CSF の投与を契機として加速される事が十分考えられる。高齢者にはプレ

オマイシンの投与は除外すべきであり、プレオマイシンの入らない化学療法を施行することが望ましいと考えられる。また G-CSF 投与に際しては、頻回な肺機能の厳重なチェックが必要であり、G-CSF 投与量、投与期間とも必要最低限に抑えなくてはならない。

本論文の要旨の一部は第88回内科学会講演会、第33回臨床血液学会総会、第34回老年医学会総会にて発表した。G-CSF 供与を受けたキリン・ビール、三共株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Katoh M, Shirai T, Shikoshi K, Ishii M, Saito M, Kitagawa S: Neutrophil kinetics shortly after initial administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Neutrophil alkaline phosphatase activity as an endogenous marker. *Eur J Hematol* 1992; 49: 19-24.
- 2) 加藤雅子, 原 明博, 志越 顕, 梅田正法, 蘇 健字, 白井達男: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor 投与後における末梢血好中球貪食活性の推移. *医学のあゆみ* 1990; 155: 85-87.
- 3) 加藤雅子, 山内幹雄, 原 明博, 小菅孝明, 高田雅史, 志越 顕, 蘇 健字, 白井達男: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor 投与後における末梢血好中球アルカリホスファターゼ活性の推移. *医学のあゆみ* 1991; 156: 745-746.
- 4) 加藤雅子, 白井達男, 高橋信夫, 山内幹雄, 山口了三, 木谷信行: 高齢者における好中球機能. *臨床血液* 1983; 24: 1473-1478.
- 5) Katoh M, Shikoshi K, Takada M, Umeda M, Tsukahara T, Kitagawa S, Shirai T: Development of interstitial pneumonitis during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Hematol* 1993; 67: (in press).
- 6) Ohsaka A, Kitagawa S, Sakamoto S, Miura Y, Takanashi N, Takaku F, Saito M: In vivo activation of human neutrophil functions by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1989; 74: 2743-2748.
- 7) Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, Ohta M, Miy-

- azono K, Okabe T, Urabe A, Saito M, Takaku F: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: Potentiation of the responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi-receptor expression and adherence. *Blood* 1989; 74: 2144—2149.
- 8) Arnatout MA, Hakim RM, Todd RF III, Dana N, Colten HR: Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med* 1985; 312: 457—462.
- 9) Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 296: 769—774.
- 10) Ismail G, Morganroth ML, Todd RF III, Boxer LA: Prevention of pulmonary injury in isolated perfused rat lungs by activated human neutrophil preincubated with anti-Mol monoclonal antibody. *Blood* 1987; 69: 1167—1174.
- 11) Simon RH, DeHart PD, Todd RF III: Neutrophil-induced injury of rat pulmonary alveolar epithelial cells. *J Clin Invest* 1986; 78: 1375—1386.

Abstract

Neutrophil Functions during Treatment with Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) in the Elderly with Non-Hodgkin's Lymphoma: Including Two Patients Accompanied with Interstitial Pneumonitis during the Treatment with G-CSF

Masako Katoh, Ken Shikoshi, Masafumi Takada, Masanori Umeda,
Toshihiro Tsukahara and Tatsuo Shirai

We examined neutrophil functions in seven elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma before and during treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at the neutropenic stage after combination chemotherapy. Subcutaneous injection of 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ of G-CSF produced by *E. coli* was started when the neutrophil count decreased less than 1,500/ μl , and continued until the neutrophil count increased to about 10,000/ μl . The phagocytic activity of neutrophils from the elderly on day 3 of G-CSF treatment was markedly enhanced; $1,129.9 \pm 403$ ps/100 PMNs, which was $185.7 \pm 31.4\%$ ($p < 0.001$) as compared with that before G-CSF treatment. The neutrophil alkaline phosphatase (NAP) activity was also enhanced on day 3; 398.3 ± 48 score, which was $135.2 \pm 5.1\%$ ($p < 0.001$) as compared with that before G-CSF treatment. Two patients developed interstitial pneumonitis during or shortly after the treatment with G-CSF. Interstitial pneumonitis sud-

denly developed when their neutrophil count was increased, and the phagocytic activity and NAP activity recovered. The phagocytic activity of neutrophils from them was enhanced to $1,090 \pm 26$ ps/100 PMNs and 772 ps/100 PMNs during the treatment with G-CSF, as compared with that before G-CSF treatment of 644 ± 29 ps/100 PMNs and 465 ± 69 ps/100 PMNs, respectively. The NAP activity was also enhanced to 372 from 264. One patient suffered from transient pulmonary dysfunction during the treatment with G-CSF. His neutrophil count was more than 13,000/ μl , and the phagocytic activity enhanced to 949 ± 105 ps/100 PMNs. Dyspnea with suppressed PaO_2 recovered reversibly after cessation of G-CSF. Pulmonary function should be carefully assessed in the elderly.

Key words: *Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Neutrophil functions, Interstitial pneumonitis, Transient pulmonary dysfunction*

(*Jpn J Geriatr* 1993; 30: 953—957.)

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University, Tokyo