好中球減少をきたした頭頸部腫瘍患者における G-CSF の使用経験

米田和典・尾崎登喜雄・広田重水
山本哲也・植田栄作

A clinical trial of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in patients with head and neck carcinomas accompanied by neutropenia

Kazunori YONEDA・Tokio OSAKI・Jusui HIROTA
Tetsuya YAMAMOTO・Eisaku UETA

Abstract: Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was subcutaneously administered to 12 patients with malignant tumors of the head and neck for the prophylaxis and treatment of leukocytopenia. Based on these cases, the following results were obtained:

1. Compared to late (therapeutic) administration, the response to G-CSF was better when it was administered at the early stage of leukocytopenia (prophylactic administration) in cancer patients.

2. To avoid extremely severe leukocytopenia, it is apparently beneficial to inject about 50 μg of G-CSF two or three times a week if white blood cells (WBC) decrease to less than 3,000/ mm^3 during chemoradiotherapy of squamous cell carcinomas.

3. In patients who receive cis-diamminedichloro-platinum (CDDP), The dose of G-CSF should be increased and administered for a long period.

4. In CHOP therapy for malignant lymphoma, it is recommended to administer 50 to 75 μg of G-CSF every two days during the first cycle, and 100 μg of G-CSF daily in the second cycle.

5. Once WBC starts to increase, the dose of G-CSF can be decreased considerably.

These results apparently indicate the clinical characteristics of G-CSF usage in head and neck malignancies. However, rational dosage regimens for the cytokine in the treatment of these regions will most likely be established by further clinical trials.

Key words: granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子), neutropenia (好中球減少), head and neck carcinoma (頭頸部癌), chemotherapy (化学療法)

緒 言

近年、骨髄細胞の分化、増殖に関わるサイトカインの研究は目を見張るものがあり、骨髄抑制を修復すること

の可能なサイトカインが臨床使用できるようになってきた。granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)はそれらの中の1つであり、癌治療に伴う骨髄抑制—白血球(顆粒球)減少に対する治療薬として登場し^{1,2)}、悪性腫瘍における最大の“dose-limiting factor”である骨髄抑制に、対処することが可能となりつつある。頭頸部領域においても、扁平上皮癌の導入療法としての化学・放射線治療は骨髄抑制を招来し、中には、著明な白血球・血小板の減少をきたすことがある。われわれは、少数例ではあるが、白血球(好中球)の減少をきたした口腔悪性腫

高知医科大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任: 尾崎登喜雄教授)

Department of Oral Surgery, Kochi Medical School
(Chief: Prof. Tokio Osaki)

受付日: 平成4年12月8日

表 1 G-CSF 投与患者の内訳

症例	年齢	病 名	治 療	G-CSF 総投与量	投与目的
1	53	翼口蓋窩膿瘍	antibiotics	675 μ g	治 療
2	65	口底癌+肺炎	C+R+S	2,500 μ g	治 療
3	67	下顎歯肉癌	D+R	200 μ g	治 療
4	58	上顎部癌	S+C+R	750 μ g	治 療
5	78	上顎歯肉癌	C+R	400 μ g	治 療
6	73	下顎歯肉癌 後発リンパ節転移	C	1,050 μ g	予 防
7	64	口底癌再発	C	1,650 μ g	予 防
8	71	悪性リンパ腫	C(CHOP)+R	2,325 μ g	予 防
9	78	悪性リンパ腫	C(CHOP)	3,825 μ g	予 防
10	73	上顎歯肉癌+肺炎	C+R	225 μ g	治 療
11	81	舌 癌	C	450 μ g	治 療
12	61	下顎歯肉癌	C+R	225 μ g	治 療

C：化学療法，R：放射線療法，S：手術

図 1 好中球の機能低下を伴った翼口蓋窩膿瘍に対する投与例（症例 1）

スーパーオキシド (O_2^-) はチトクローム C 還元法によって測定し，貪食能は，ラテックス粒子取り込みによって測定した。

ドニゾロン）に伴い生じるであろう好中球減少に対する予防的処置として G-CSF を用い，さらに，扁平上皮癌患者のうちの 2 例には，リンパ節転移巣あるいは局所再発に対する，長期の化学療法による好中球減少を防止する目的で投与した。これに対し，7 例の扁平上皮癌患者においては治療的投与が行われ，それらは導入化学・放射線治療中，ある程度好中球減少 ($1,500/mm^3$) が認められた時点で投与した 6 例，ならびに化学・放射線治療とそれに続く手術後の好中球減少を伴う肺炎の 1 例である。上顎腫瘍に合併して認められた膿瘍の 1 例では，その時点ではいまだ腫瘍に対する治療は行われておらず，抗生剤の投与と共に低下した好中球の機能上昇を目的に G-CSF を投与した。G-CSF としては，三共株式会社と中外製薬株式会社の双方を用い，いずれも皮下注射でもって投与した。対象患者の年齢，治療内容等の臨床的なうちわけ，さらには G-CSF の総投与量については別表（表 1）に示すとおりである。

結 果

1. 治療的投与

好中球のスーパーオキシド (O_2^-) 産生能が健常人における値 ($105.2 \pm 19.4 \text{ pmol/min}/10^4 \text{ cells}$) よりも大きく劣り ($42 \text{ pmol/min}/10^4 \text{ cells}$)，好中球機能の低下した難治性の翼口蓋窩膿瘍（症例 1）に対して，好中球機能の改善をはかるべく G-CSF を投与した（図 1）。OK-432 (5KE) と共に G-CSF $75 \mu\text{g}$ を 3 回連続 2 クール投与したが，好中球の増加はわずかであった。そこで 3 クール目には IFN- γ ($1 \times 10^5 \text{ JRU} \times 3$) との併用を試みたところ，好中球は増加したものの， O_2^- 産生能の

瘍患者に G-CSF を用いる機会を得ると共に，好中球減少を予防する目的で，G-CSF の投与を行った。その結果，本サイトカインの用法に関して多少の目安が得られたので，それらについて報告することとした。

対 象

対象は，口腔扁平上皮癌患者 9 例，歯肉および顎下腺にみられた悪性リンパ腫患者 2 例，それと上顎腫瘍（上皮性であるが，組織学的に確定診断は得られず）患者に認められた好中球機能低下を伴う翼口蓋窩膿瘍の 1 例，計 12 例である。これらのうち，悪性リンパ腫患者においては CHOP 療法（サイクロフォスファミド：CPM，アドリマイシン：ADM，ビンクリスチン：VCR，ブレ

図2 三者併用療法後の極度な leukopenia における投与例 (症例2)

図3 CDDPと⁶⁰Coを中心としたchemoradiotherapy後の leukopenia に対する投与例 (症例4)

図4 化学・放射線療法後に生じた中程度の leukopenia に対する投与例 (症例3)

亢進は得ることができなかった。

三者併用療法後 (症例2および症例4) あるいは化学・放射線療法後 (症例3) に生じた白血球減少症に対して G-CSF を用い、白血球の増多を目指した。症例2では、放射線 (⁶⁰Co: 30Gy) に加え、ペプロマイシン (PLM: 40 mg), シスプラチン (CDDP: 140 mg) とともに、多量 (6,300 mg) の5-フルオロウラシル (5-FU) が投与され、約2週間後に頸部郭清と口底切除が行われた (図2)。術後しばらくして肝炎とともに、極度の白血球減少症が生じた。これに対し、G-CSF を250 µg 連日投与したところ、6日後には上昇傾向を示し、7日後には正常範囲内にまで白血球は増加した。症例4は症例2に比べ、5-FU の投与量は2,375 mg と少なかったものの、CDDP: 300 mg, ⁶⁰Co: 40 Gy が術後に投与された (図

図5 長期間の化学療法中、G-CSF を投与し、極度の leukopenia を予防した1例 (症例6)

図6 化学療法における G-CSF の予防的投与例 (症例7)

3). 治療直後より白血球は減少しはじめ、1週間後には、好中球は約 600/mm³ にまで低下した。そこで、G-CSF を75 µg 連日4回投与したところ、好中球数は増加しはじめ、最終的には総計10回、750 µg が投与された。症例3では、術前導入治療後に生じた白血球減少症に対し、G-CSF を50 µg、週3回投与したところ、白血球数は正常に復した (図4)。これら3例では、G-CSF 投与終了後には、白血球数は再び低下はしたものの、いずれもほぼ正常範囲内にとどまっていた。

2. 扁平上皮癌の化学療法における G-CSF の予防的投与

再発頸部転移巣 (症例6) および再発口底癌 (症例7) においては、あらかじめ好中球減少が予想されたことより、好中球数が極度に少なくなる前に、G-CSF を投与し、極度の好中球減少を予防しようとした。症例6では、化学療法として CDDP を含め多剤が用いられていたが、G-CSF 75 µg の投与により、強い好中球減少症をみないままに治療を続けることができた (図5)。症例7は、比較的多量の抗癌剤 (ADM: 30 mg, CPM: 300 mg, PLM: 5 mg, 5-FU: 1,000 mg) が短期間 (5日間) に投与されたが、G-CSF の投与により、さしたる好中球の減少をきたすことなく計画通り、抗癌剤の投与を完了することができた (図6)。

CHOP療法では白血球減少は必発なことより、CHOP療法開始日より G-CSF を75~100 µg 連日投与した (図7, 8)。投与開始後2, 3日は一過性に白血球は増加し

図 7 CHOP 療法とともに G-CSF を投与した悪性リンパ腫患者の白血球数の推移 (症例 8)

図 8 CHOP 療法を施行した悪性リンパ腫患者における G-CSF の leukopenia 予防効果 (症例 9)

たが、数日後には、G-CSF を投与し続けたにもかかわらず、減少しはじめ、CHOP 開始約 1 週後には、最低となった。しかしながら、第 1 クール施行後の白血球減少は程度が軽く、2 例とも G-CSF の 14 日間連続投与後には正常値以上に白血球数は増加した。これに対し、第 2 クール施行後の白血球減少は著しく、底 (nadir) からの回復が遅延していた。G-CSF を投与し続けることにより、白血球数は一時的に増加したものの、G-CSF の投与を中止すると再び減少しはじめ、G-CSF を追加投与せざるを得なかった。症例 9 では、G-CSF の 1 日投与量は 100 μg であったが、2 クール後においても白血球減少は観察されなかった。

3. 副作用

副作用としての臨床症状はみられなかったが、検査の結果、3 例にアルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 両酵素の軽度上昇を認めた (表 2)。これらの 3 例における G-CSF の投与量は、2,000 μg 前後であり、1,500 μg 以上投与された 4 例のうち、3 例に酵素活性の上昇が認められた。逆に、1,000 μg 以下では何ら異常は認められなかった。

考 察

悪性腫瘍、特に白血病、リンパ腫あるいは骨肉腫等における最大の薬物用量制限要因は治療薬による骨髄抑制

表 2 G-CSF 投与によって考えられた臨床検査値異常症例

症例	検査項目	G-CSF 投与前	G-CSF 投与後	G-CSF 総投与量
7	ALP (IU/l)	162	326	1,725 μg
	LDH (IU/l)	236	477	
8	ALP	115	226	1,050 μg
	LDH	318	694	
9	ALP	104	173	2,800 μg
	LDH	338	451	

である。なかでも骨髄抑制による白血球、血小板の減少はしばしば致死的で、骨髄抑制は悪性腫瘍を治療する上での大きな障害となってきた。幸いなことに、近年、各種の CSF が製品化され、それらを骨髄抑制の治療に適用することによって、より多量の抗癌剤の使用が可能となり、現在では治療の大きな前進が期待されている^{1~5)}。

われわれ頭頸部の領域では、取り扱われるのは扁平上皮癌がほとんどであり、通常は極度の白血球、血小板減少をきたすことはない。しかしながら骨髄抑制作用の比較的強い CDDP⁶⁾が用いられることはしばしばであり、骨髄に対する影響は弱いものの、多量となると抑制作用が生じてくる 5-FU⁹⁾あるいは PLM⁹⁾、さらには照射野に脊椎が含まれていなくても、⁶⁰Co を中心とした高エネルギー線源による放射線による骨髄抑制を無視することはできない。事実、強力な化学・放射線治療を施行すると、しばしば、重篤な汎血球減少症が生じてくる。

われわれの少数例における経験からすると、G-CSF による好中球数の増加作用は顕著ではあるものの、好中球の機能上昇に関しては十分な証拠を得ることができなかった。G-CSF の主たる作用は、好中球の分化と増殖であり^{10,11)}、機能亢進は弱く、高濃度においてはじめて発揮されるようであり^{12~14)}、そのような高濃度は臨床で得ることができないためと思われる。

化学・放射線によって 1 度、骨髄が抑制されてしまうと、骨髄の機能回復には一般に時間がかかり、多量の G-CSF が必要と思われる。特に、多量の化学療法剤が用いられると骨髄の障害は強く、G-CSF に対しても反応しづらいことが、われわれの症例 (図 2) でも観察された。また、障害の程度と G-CSF との反応は CHOP を 3 クール施行した 2 症例 (図 7, 8) における経過をみれば、なお一層納得が得られる。薬剤によって、造血過程での障害レベルが異なることが知られており、CDDP は造血幹細胞を障害するようで、これに対し、G-CSF の作用点は好中球系造血前駆細胞とされており¹⁰⁾、CDDP の障害に対しては、G-CSF は対応しきれないことが考えられる。経験例においても多量の 5-FU とともに CDDP (140 mg) が併用されたケースでは、

極度の白血球減少が生じ(図2), G-CSF の効果はなかなか得ることができなかった。

経験からすると、絶対的に治療が要求されるまで好中球数が減少してから G-CSF を用いるよりも、好中球数が1,500~2,000/mm³ のあたりで、なお、減少傾向が想定される場合には、予防的に G-CSF を投与した方が得策のように思われる。その際の G-CSF 投与量は1週間に200 µg/body 前後(週3~4回分注)で済みそうである。これに対し、極度に、つまり、好中球数が1,000/mm³ を大きく下回ってから投与する場合には、連日100 µg/body の投与が必要になってくるように思われる。特に CHOP を2クール以上施行する場合には、好中球減少は必発と考えられることより、早目に G-CSF を投与することが得策であろう。

患者における用量の実際に関して、いまだ十分なデータが報告されていないこともあって、投与量については、好中球数の推移をみながら調節することとしたが、G-CSF を投与し好中球が増加傾向に転じた時、そのままの量を投与しつづけると、好中球数は増加しすぎてしまうことがしばしば経験された。このような経験からすると、G-CSF を投与し、好中球数が正常範囲内に回復した時には、G-CSF の投与量・間隔を思いきって調節することが良いように思われる。

G-CSF は細胞の増殖を促すことより癌細胞にも作用し、増殖せしめるのではないかと危惧を抱かせる。事実、G-CSF による株化細胞の増殖が示された報告も認められる^{15,16)}。しかしながら、これは普遍的なものではなく、癌細胞の増殖が得られなかったとする研究報告も数多くみられる^{17~19)}。メソトレキセート、5-FU の大量投与後のレスキューに関しても、レスキューが癌治療に不利となりはしないかとの心配があるが、抗癌剤の投与後、一定の時間(数時間)を経てレスキューを行うならば、不利とはならないとされており²⁰⁾、G-CSF においてもこのことは当てはまるのではないかと想定される。われわれは、抗癌剤投与後、あるいは放射線照射後、3時間以上経てから G-CSF を投与してきた。投与量、投与間隔をも含め、G-CSF 投与のタイミングに関しても、今後の臨床使用から導かれる経験法則と基礎的実験による理論とを加味して、より合理的で詳細な投与方法が確立される必要があるであろう。

副作用としては、検査値の異常をみるのみで、他には何ら認められなかった。LDH および ALP の上昇は G-CSF の投与量がいずれも 1,000 µg/body 以上であり、多量投与した場合、血清中の両酵素活性が上昇することが確かめられた。G-CSF による好中球の代謝亢進が両酵素の上昇の原因とされている^{1,2)}が、今後、副作用の発生機序についてもあきらかにされてくるであろう。

ま と め

1. G-CSF による白血球増多作用は認められたが、白血球機能亢進作用は認められなかった。
2. G-CSF の投与は、白血球が極度に減少してから投与する(治療的投与)よりも、癌化学・放射線治療中に白血球数が2,000/mm³ 以下となった時点で早目に(予防的に)投与する方が有利のように思われた。
3. “予防的投与”では、25~50 µg×3/週程度の投与でよく、治療時投与では50~100 µg を連日投与する必要があるように思われた。
4. CHOP 療法では白血球減少が必発なことより、G-CSF の“予防的投与”が望まれる。
5. G-CSF 投与によって白血球数が正常範囲内にまで増加したならば、ただちに投与量を大きく減じることが良いように思われた。

なお、本論文の内容は、第37回日本口腔外科学会総会において発表した。

引用文献

- 1) Gabrilove, J.L., Jakubowski, A., et al.: Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Invest* 82: 1454-1461 1988.
- 2) 木村郁郎, 大槌泰亮, 他: 肺癌化学療法後の白血球減少に対する KRN 8601 第2相試験一用量設定試験一. *臨床医薬* 6: 311-326 1990.
- 3) Masaoka, T., Shibata, H., et al.: Double-blind test of human urinary macrophage colony-stimulating factor for allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation: effectiveness of treatment and 2-year follow-up for relapse of leukemia. *Br J Haematol* 76: 501-505 1990.
- 4) Morstyn, G. and Burgess, A.W.: Hemopoietic growth factors: a review. *Cancer Res* 48: 5624-5637 1988.
- 5) Miwa, S., Shibata, A., et al.: Phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with advanced malignancy. *Acta Haematol* 87: 22-28 1992.
- 6) 藤田昌宏, 真崎規江, 他: 頭頸部腫瘍に対する少量 Cisplatin の連日投与併用放射線治療一血中濃度および副作用の検討一. *日放腫会誌* 2: 255-262 1990.
- 7) 山本哲也, 米田和典, 他: 頭頸部癌治療における CDDP の副作用とシメチジン (CMT) の腎保護作用について. *日口外誌* 37: 127-137

- 1991.
- 8) 菊地金男, 佐藤敏朗, 他: 5-FU の外科的使用経験—特に腫瘍組織像の変化について—, 癌の臨床 13: 670-676 1967.
 - 9) 岩成 治, 伊達美江, 他: 進行期子宮頸癌に対する昇圧動注化学療法 (CDDP, PEP) の効果と副作用, 癌と化学療法 16: 2792-2796 1989.
 - 10) Lord, B.I., Bronchud, M.H., et al.: The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA 86: 9499-9503 1989.
 - 11) Ikebuchi, K., Clark, S.C., et al.: Granulocyte colony-stimulating factor enhances interleukin 3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. Proc Natl Acad Sci USA 85: 3445-3449 1988.
 - 12) Yuo, A., Kitagawa, S., et al.: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence. Blood 74: 2144-2149 1989.
 - 13) Ohsaka, A., Kitagawa, S., et al.: *In vivo* activation of human neutrophil functions by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignant lymphoma. Blood 74: 2743-2748 1989.
 - 14) Khwaja, A., Carver, J.E., et al.: Interactions of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (CSF), granulocyte CSF and tumor necrosis factor α in the priming of the neutrophil respiratory burst. Blood 79: 745-753 1992.
 - 15) Park, L.S., Waldron, P.E., et al.: Interleukin-3, GM-CSF, and G-CSF receptor heterogeneity and relationship to growth factor responsiveness. Blood 74: 56-65 1989.
 - 16) Motoji, T., Mineshima, M., et al.: Correlation between the proliferative response to granulocyte colony-stimulating factor and the positivity of transferrin receptor in acute myeloblastic leukemia cells. J Cell Physiol 148: 421-425 1991.
 - 17) Asano, Y., Okamura, S., et al.: Growth of clonogenic myeloblastic leukemic cells in the presence of human recombinant erythropoietin in addition to various human recombinant hematopoietic growth factors. Blood 72: 1682-1686 1988.
 - 18) 大野竜三: CSFによる癌の支持療法と効果判定の問題点, 癌と化学療法 19: 308-314 1992.
 - 19) Motoji, T., Watanabe, M., et al.: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptors on acute myeloblastic leukemia cells and their relationship with the proliferative response to G-CSF in clonogenic assay. Br J Haematol 77: 54-59 1991.
 - 20) 犬山征夫, 廣戸幾一郎, 他: 頭頸部癌に対する moderate dose Methotrexate-CF rescue 療法, 癌と化学療法 9: 2193-2200 1982.