末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した 頭頸部領域に発症した悪性リンパ腫の治療経験

森本佳成・桐田忠昭・大儀和彦
今井裕一郎・山本一彦・杉村正仁

Treatment with peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for malignant lymphoma arising in the head and neck region

Yoshinari MORIMOTO・Tadaaki KIRITA・Kazuhiko OHGI
Yuichiro IMAI・Kazuhiko YAMAMOTO・Masahito SUGIMURA

Abstract: Peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a new therapeutic technique in which harvested peripheral hematopoietic progenitor cells are used to promote hematopoiesis after marrow ablative chemoradiotherapy.

We report the clinical efficacy of chemotherapy followed by PBSCT in 4 patients with malignant lymphoma in the head and neck region.

The results were as follows: 1. A median of 2.14×10^8 mononuclear cells/kg was collected by peripheral blood stem cell harvest (PBSCH). These cells contained a median of 1.08×10^5 granulocyte-macrophage colony forming units (CFU-GM)/kg and 1.31×10^6 CD34 positive cells/kg. 2. The dose of chemotherapy could be increased by 1.5 to 1.8 times higher than the initial dose. 3. Clinically, all 4 patients had a complete remission (CR). 4. These results suggest that by promoting hematopoiesis, PBSCT can facilitate salvage chemotherapy with an increased dose in patients with malignant lymphoma in the head and neck region.

Key words: peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) (末梢血幹細胞移植), peripheral blood stem cell harvest (PBSCH) (末梢血幹細胞採取), malignant lymphoma (悪性リンパ腫), head and neck region (頭頸部領域)

緒 言

悪性リンパ腫に対する化学療法に用いる薬剤は、量依存性にその効果が増大し、予後の改善が期待できる反面、高度の骨髄抑制が生じるため、使用量には限界があった。そこで、造血機能の回復を促進させる目的に、末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation; PBSCT) が普及しつつあるが、頭頸部領域における報告は少ない¹⁾。われわれは、頭頸部領域に発症した悪性リンパ腫4例に対し、PBSCTを併用した化学療法を行ったので、その概要について報告する。

対象および研究方法

患者は、当科を受診した頭頸部領域の悪性リンパ腫患者4例である (表1)。このうち症例1, 2, 4は、頸部リンパ節に初発したもの (病期分類I期) で、症例3は、前立腺に初発した悪性リンパ腫の左側上顎洞への再燃例である (病期分類III_E期)。病理組織分類 (REAL分類²⁾) では、全例とも非ホジキンリンパ腫 (びまん性大細胞型、B細胞性) であった。

これらに対し、原発巣に放射線治療 (ミニマントル照射を含む) を施行し、その後PBSCTを併用した化学療法を行った。化学療法のレジメンは、頭頸部領域に初発した症例1, 2, 4ではCHOP療法、症例3では以前にCHOP療法を受けていたことから、THP-COPE療法³⁾を行った。なお、末梢血幹細胞採取 (peripheral blood stem cell harvest; PBSCH) およびPBSCTについては、本学輸血部に依頼した。また、化学療法については、全症例とも頭頸部領域に局限して発症していたため、当

奈良県立医科大学口腔外科学講座
(主任: 杉村正仁教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Nara Medical University (Chief: Prof. Masahito
Sugimura)

受付日: 平成9年10月20日

図 症例 1 における PBST 併用化学療法の経過

表 1 症 例

症例	年齢	性別	臨床診断名	病期分類	病理組織分類	化学療法前治療
1	48	男性	オトガイ部 悪性リンパ腫	I	びまん性大細胞型 (B細胞性)	放射線治療 (外照射50Gy)
2	55	女性	左側頸下部 悪性リンパ腫	I	びまん性大細胞型 (B細胞性)	放射線治療 (外照射50Gy)
3	56	男性	左側上顎洞 悪性リンパ腫	III E	びまん性大細胞型 (B細胞性)	放射線治療 (外照射50Gy)
4	65	男性	右側ワルダイエル輪 悪性リンパ腫	I	びまん性大細胞型 (B細胞性)	放射線治療 (外照射50Gy)

表 2 化学療法レジメンおよび薬剤量

症例	レジメン	1クール	2クール	3クール	4クール	5クール (mg/m ²)
1	CHOP	ADR	50	75	90	
		CPA	800	1200	1400	
		VCR	1.0	1.4	1.4	
		PSL	24 × 5 日	24 × 5 日	24 × 5 日	
2	CHOP	ADR	36	50	64	
		CPA	540	700	850	
		VCR	1.0	1.4	1.4	
		PSL	21 × 5 日	21 × 5 日	21 × 5 日	
3	THP-COPE	THP	40	60	60	
		CPA	500	750	750	
		VCR	1.0	1.5	1.5	
		ETP	80	120	120	
		PSL	30 × 5 日	45 × 5 日	45 × 5 日	
4	CHOP	ADM	36	50	50	50
		CPM	500	750	750	750
		VCR	1.0	1.4	1.4	1.4
		PSL	45 × 5 日	45 × 5 日	45 × 5 日	45 × 5 日

注) ADR: アドリアマイシン, CPA: シクロフォスファミド, VCR: ビンクリスチン, PSL: プレドニゾン, THP: ビラピジン, ETP: エトポシド

科にて行った。

これらについて、化学療法のレジメンと使用薬剤量、採取された末梢血幹細胞数 (granulocyte-macrophage colony forming units (CFU-GM) 数と CD34陽性細胞数)、治療効果および経過につき検討した。

症 例

図には、症例 1 の PBST 併用化学療法の経過を示す。CHOP 療法 1 クール目を施行後、白血球数が 3000/mm³ を下回った 10 日目より granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 150 μg/日の皮下投与を開始した。白血球数は 11 日目に 1000/mm³ (顆粒球数 980/mm³) と最低値を示した後に増加し、14 日目に 15400/mm³ (顆粒球数 13552/mm³) となったので、15 日目に PBST を行った。2 クール目の 1 クール目の薬剤投与 39 日後に、薬剤量を 1.5 倍に増量して

行い、2 日目に PBST (全量返還) を行った。白血球数は 5 日目に 3000/mm³ を下回り、G-CSF の投与を開始した。白血球数は 12 日目に 1000/mm³ (顆粒球数 150/mm³) と最低値を示した後に増加し、14 日目に 5400/mm³ (顆粒球数 2114/mm³) となったので、16 日目に PBST を行った。3 クール目は、2 クール目の薬剤投与 46 日後に、薬剤量を 1.8 倍に増量して行い、2 日目に PBST (全量返還) を行った。白血球数は 7 日目に 3000/mm³ を下回り、G-CSF の投与を開始した。白血球数は 11 日目に 700/mm³ (顆粒球数 287/mm³) と最低値を示した後に増加し、14 日目に 17600/mm³ (顆粒球数 11792/mm³) となったので、15 日目に PBST を行った。

結 果

1. 化学療法剤の増量 CHOP 療法を行った症例 1, 2, 4 のうち、症例 1 では、2, 3 クール目はそれぞれ 1 クール目の 1.5, 1.8 倍量を投与した。症例 2 では、放射線治療による骨髄抑制がみられたため、1 クール目は通常量の 70% で開始し、2, 3 クール目はそれぞれ 1 クール目の 1.5, 1.8 倍量を投与した。症例 4 は本療法を行うには比較的高齢であったため、1 クール目は通常量の 70% で開始し、2 クール目は 1 クール目の 1.5 倍量とし、3 ~ 5 クール目も同等量で行った。THP-COPE 療法を行った症例 3 では、2 クール目は 1 クール目の 1.5 倍量としたが、全身倦怠感などの自覚症状が強く出たため、3 クール目は 2 クール目と同等量で行った (表 2)。

2. 採取された幹細胞数 4 症例に対して、13 回の PBST が行われ、10 回の PBST 併用化学療法を行った。血液処理量は平均 152.6 ml/kg、凍結保存された単核細胞数は平均 2.14 × 10⁸ /kg、CFU-GM 数は平均 1.08 × 10⁵ /kg、CD34陽性細胞数は平均 1.31 × 10⁶ /kg であった (表 3)。

3. 治療効果および経過 全症例において、放射線治療および PBST 併用化学療法により、CR が得られた。予後は、症例 1, 2, 4 は無病生存であるのに対し、症例 3 は 4 か月後に右側上腕部に再燃し、現在加療中である (表 4)。

表3 採取された幹細胞数

症例	項 目	1クール後	2クール後	3クール後	4クール後	平均
1	処理量 (ml/kg)	161.0	153.7	144.0		152.9±8.5
	単核細胞数 ($\times 10^8$ /kg)	2.20	1.26	1.43		1.63±0.50
	CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	0.54	1.71	1.13		1.13±0.59
	CD34 ($\times 10^6$ /kg)	0.88	2.39	0.29		1.19±1.08
2	処理量 (ml/kg)	184.8	169.5	173.6		176.0±7.9
	単核細胞数 ($\times 10^8$ /kg)	0.77	1.11	1.28		1.05±0.26
	CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	0.04	0.73	1.27		0.68±0.62
	CD34 ($\times 10^6$ /kg)	0.31	0.89	1.15		0.78±0.43
3	処理量 (ml/kg)	122.9	150.7/152.1			141.9±16.5
	単核細胞数 ($\times 10^8$ /kg)	2.77	2.40/2.72			2.63±0.20
	CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	1.99	1.75/1.86			1.87±0.12
	CD34 ($\times 10^6$ /kg)	4.21	2.54/1.88			2.88±1.20
4	処理量 (ml/kg)	134.8/143.1		141.4	151.8	142.8±7.0
	単核細胞数 ($\times 10^8$ /kg)	3.20/3.49		2.39	2.82	2.98±0.48
	CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	1.02/0.56		0.48	0.90	0.74±0.26
	CD34 ($\times 10^6$ /kg)	/0.31		0.36	0.56	0.41±0.13
全症例の平均						
	処理量 (ml/kg)	152.6±16.7				
	単核細胞数 ($\times 10^8$ /kg)	2.14±0.88				
	CFU-GM ($\times 10^5$ /kg)	1.08±0.61				
	CD34 ($\times 10^6$ /kg)	1.31±1.22				

注) 症例3では2クール後に、症例4では1クール後に2日連続でPBSCHを行なった。

考 察

1. PBSCT とその適応について 通常、末梢血中には造血幹細胞はほとんど存在しない。しかし、悪性腫瘍に対する化学療法により骨髄抑制をきたし、いったん減少した白血球や血小板が、G-CSFなどのサイトカインの併用により、最低値からすみやかに増加してくる時期には、通常の50~100倍もの造血幹細胞が骨髄から末梢血中に動員されてくる。これらを、血液成分分離装置を用いて単核球分画として採取、凍結保存しておき、大量化学療法や放射線治療後の骨髄救済に用いるのがPBSCTの目的である⁴⁾。

PBSCTでは骨髄移植に比べて、よりすみやかな造血能の回復がみられ、感染症などの移植に伴う危険性が低く、当科においても簡易消毒した個室に収容するのみで、問題は生じていない。また、骨髄移植にとっての高齢者(65~70歳)に対しても安全に施行でき、採取にあたり骨髄穿刺や全身麻酔を必要とせず、簡便であることも利点である⁴⁾。

2. 造血幹細胞の採取について PBSCHは、白血球数や血小板数のnadirから、白血球数が5000~10000/mm³もしくは血小板数100000/mm³に回復した時期(nadirから4~7日)に行う。この急速に造血回復が得られる時期は、末梢血中の幹細胞数がピークとなる時期でもあり、多量の採取が可能となる⁵⁾。

採取された幹細胞数は、顆粒球やマクロファージの前駆細胞であるCFU-GM数と、単核細胞中の未熟な細胞の表面抗原であるCD34をもつCD34陽性細胞数により評価される⁵⁾。

PBSCT後の速やかな造血回復を得るためには、CFU-GM数 $2 \sim 5 \times 10^5$ /kg、CD34陽性細胞数 2×10^6 /kgあるのが理想的であるが、最小限CFU-GM数 0.5×10^5 /kg、CD34陽性細胞数 $0.5 \sim 2 \times 10^6$ /kgあれば、良好な造血回復が可能である⁴⁾。本症例では、CFU-GM数 1.08×10^5 /kg、CD34陽性細胞数 1.31×10^6 /kgと平均して最

表4 治療効果および経過

症例	治療効果	経 過	観察期間
1	CR	無病生存	3年9か月
2	CR	無病生存	3年8か月
3	CR	4か月後再燃	2年
4	CR	無病生存	8か月

小必要量以上を採取できた。そして、化学療法の2クール目以降は、初回量の1.5~1.8倍量で行うことが可能であった。

3. 悪性リンパ腫に対するPBSCT併用化学療法の有効性について 悪性リンパ腫に対するPBSCT併用化学療法については、非ホジキンリンパ腫の中等度~高度悪性群の初発例や薬剤感受性のある再燃例では、本療法が非常に有効^{4, 5)}とされている。本4例は、化学療法に感受性の高い“びまん性”かつ“B細胞性”リンパ腫で、有効性が高い群に属することから、本療法を適応したことは妥当であったといえる。

一般に悪性リンパ腫(I, II期)の5年生存率は60~70%程度であるのに対し、PBSCT併用化学療法施行例では、治療後3~4年経過した時点で80%以上の生存率が得られている⁵⁾。しかし、症例3のような再燃例については、本療法を併用することにより、予後はかなり改善されとはいえ、なお30~50%と低い無病生存率である⁵⁾ことから、再燃した本症例を含めて、今後の検討課題となろう。

本4症例の治療経験より、頭頸部領域の悪性リンパ腫に対するPBSCT併用化学療法は、その造血回復および治療効果について、ほぼ満足できる結果が得られたと考えられる。

結 語

頭頸部領域に発症した悪性リンパ腫4例に対し、PBSCTを併用した化学療法を行い、その概要および治療効果について報告した。

稿を終えるにのぞみ、本治療にご協力賜りました、奈良県立医科大学付属病院輸血部 下山丈人講師に御礼申し上げます。

引 用 文 献

- 坂本浩一, 松田美貴, 他: 頭頸部腫瘍に対するPBSCT併用化学療法の試み. 頭頸部腫瘍 22: 152-156 1996.
- 元井 信: 非ホジキンリンパ腫の新しい分類—REAL分類とその意義. 臨床検査 40: 263-269 1996.
- 北原利博, 白土博樹, 他: 悪性リンパ腫. 犬山征夫編: 頭頸部癌治療における化学療法の役割. 第1版. 東京医学社, 東京, 1997, 410-415頁.
- 原田実根: 成人白血病・悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植術. 日常診療と血液 5: 599-605 1995.
- 神田善伸: 悪性リンパ腫に対するPBSCT. 医学のあゆみ 176: 598-602 1996.