転移性腎細胞癌に対する骨髄非破壊性同種末梢血幹細胞移植の経験

¹⁾岩手医科大学泌尿器科, ²⁾岩手医科大学第三内科

大森 聡¹⁾ 藤岡 知昭¹⁾ 小野 葉子²⁾

沼岡 英晴²⁾ 石田 陽治²⁾

REDUCED INTENSITY STEM CELL TRANSPLANTATION FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

So Omori¹⁾, Tomoaki Fujioka¹⁾, Yoko Ono²⁾,

Hideharu Numaoka²⁾ and Yoji Ishida²⁾

¹⁾Department of Urology, Iwate Medical University

²⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine III, Iwate Medical University

(Purpose) We reviewed reduced intensity stem cell transplantation (RIST) in metastatic renal cell cancer (RCC).

(Patients and method) Two cases of lung metastasis of immunotherapy invalidity. Six days of fludarabine 30mg/m² and 2 days of busulfan 4mg/kg were given as conditioning for mini-SCT. CyA and short-term MTX were used as immunosuppressive agents.

(Results) Size reduction of tumor was observed with dose reduction of CyA. Following steroid therapy for the treatment of GVHD, the tumor progressed. No serious complications except for GVHD.

(Conclusion) These results suggested that RIST might be considered as salvage therapy in patients metastatic RCC.

Key words: mini-transplant, metastatic renal cell carcinoma

要旨: (目的) 従来の免疫療法が無効の転移性腎細胞癌 2 症例に対し骨髄非破壊性造血幹細胞移植 (reduced intensity stem cell transplantation: RIST) を施行したので報告する。

(対象と方法) 対象は腎細胞癌術後肺転移の 2 例で、いずれもインターフェロン α やインターロイキン 2 の免疫療法無効例である。ミニ移植の前処置としてはフルダラビン: 30mg/m² を 6 日間、ブスルファン: 4mg/kg を 2 日間投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン+短期間メソトレキセートを用いた。

(結果) 2 例とも移植前後の重篤な副作用は認めず、移植後 2 週間で完全キメラを達成した。経過中免疫抑制剤の減少に伴い転移巣の縮小を認めたが、最終的には癌の進展を認め 2 症例とも癌死した。

(結論) 今回経験した 2 症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2 例とも重篤な治療関連合併症は認めず、安全に施行できた。また、経過中に転移巣の縮小効果も観察できたことより抗腫瘍効果も期待できると考えられる。転移性腎細胞癌に対する RIST は Childs らの報告した成績の奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果が得られる治療であることも事実であり、今後安全性・有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

キーワード: 転移性腎細胞癌, 骨髄非破壊性造血幹細胞移植

緒 言

従来、同種造血幹細胞移植は大量化学療法や全身放射線照射の前処置により患者由来の腫瘍細胞や免疫担

当細胞を可能な限り根絶し、ドナー由来の造血幹細胞で再構築することを治療の目的としていた。しかしこれらの前処置では腫瘍細胞の根絶には限界があるこ

と、移植後に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) が発症すると原病の再発が減少すること¹⁾、再発に対してドナーのリンパ球を輸注することで寛解導入が得られること²⁾、などから同種造血幹細胞移植では免疫学的な機序により抗腫瘍効果 (graft-versus-tumor effect: GVT 効果) が生じるとの認識が示されるようになった。これらの検証から腫瘍細胞の根絶を図る目的ではなく、一定の免疫抑制をかけることでドナー由来造血細胞の生着を目指した移植前処置を行い、移植されたドナーリンパ球により GVT 効果を誘導するいわゆる RIST が行われるに至っている。

RIST の前処置は従来の造血幹細胞移植の前処置に比較して毒性が軽度である。このため前処置に伴う副作用・合併症更には移植関連死のリスクの軽減が図られ、結果として同種移植の適応外とされていた高齢者や臓器障害のある患者にも同種移植が可能となってきた。このような適応の拡大を背景に RIST を免疫療法としてとらえ、固形腫瘍の治療に応用する試みが行われている。

転移性腎癌に対する RIST は Childs らが 50% を越す奏効率を報告³⁾して以来、多くの施設で検証が行われている。今回我々はインターフェロンなど従来の免疫療法が無効な転移性腎細胞癌の 2 例に RIST を施行したので、その臨床経過とともに若干の文献的考察を含め報告する。

対象と方法

患者選定：レシピエントの選択基準は、①年齢 20 歳以上 75 歳以下、②Performance Status は 0 または 1、③原発巣は摘除され組織学的に腎細胞癌と同定、④測定可能な転移巣を有する、⑤INF α や IL-2 などの免疫療法が無効、⑥3 カ月以上の生存期間が見込まれる、⑦文書による本治療の同意、とした。除外基準として、①治療から 1 年以内の重複癌を持つ、②30 日以内に腎細胞癌に対しての他の治療を受けている、③重篤な合併症を有する (糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など)、④脳転移を有する、⑤担当医が本治療に不適当と判断、とした。ドナーの選択基準は、①レシピエントの 2 親等以内で HLA typing が完全一致、②Performance Status は 0、③文書による本治療参加の同意、とした。除外基準として、①重篤な合併症を有する (糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など)、②心筋梗塞、脳梗塞の既往 (G-CSF の禁忌)、③担当医が本治療に不適当と判断、とした。

前処置・免疫抑制プロトコール：前処置は経静脈的

にフルダラビン：30mg/m² を 6 日間 (Day-8～-3)、経口的にブスルファン：4mg/kg を 2 日間 (Day-5, -4) 投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン：3mg/kg で開始し、メソトレキセート (10mg/m² を Day1, 7mg/m² を Day3, 6) を併用した。キメラ解析は Human Androgen Receptor の多形性を用いて T 細胞で判定した (異性間の場合は T-細胞—異性間 FISH 法も併用した)。

結 果

症例 1, 53 歳女性。46 歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌, G2, pT1, N0, M0 であった。術後定期経過観察となっていたが、51 歳時に肺転移を認めインターフェロン α 300 万単位週 3 回投与を開始。1 年後に肺転移巣の増大のためインターロイキン 2 の 70 万単位週 3 回投与を開始。6 カ月後より再び肺転移巣の増大を認め、53 歳時の平成 13 年 5 月 24 日 RIST を目的に入院となった。入院時検査所見：Hb 7.8g/dl, Plt 226 $\times 10^3$ / μ l, Ca 7.8mg/dl, LDH 200IU/l, CRP 1.2mg/dl。入院後前述のレジメンに従って RIST を施行した。移植前に肺転移巣に対して CT ガイド下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認した。ドナーは HLA 完全一致の弟で G-CSF 製剤を用いて 4.7 $\times 10^6$ 個の CD34 陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。臨床経過を図 1, 2 に示す。前処置による重篤な副作用や移植後のグレード III 以上の急性 GVHD は認めなかった。血小板や網状赤血球の回復も速やかで移植 3 週間後にはほぼ正常に復した。移植後 2 週間で末梢血リンパ球は完全キメラを達成し、7 週間後よりシクロスポリンの漸減を開始した。しかし、この間に転移巣は徐々に増大、移植 3 カ月後に骨転移、皮膚転移を認めた。皮膚転移巣は外科的に切除、組織系は肉腫様癌で原発巣と異なる組織型を示した。また、シクロスポリンの漸減に伴い移植後 105 病日で慢性 GVHD の急性増悪によるグレード I の肝機能障害のため一時的にシクロスポリンを増加したところ肝転移の出現を見た。このためシクロスポリンを休薬したところ転移巣の縮小を認めた。しかし、再び肝機能障害が悪化したためやむなく移植後 140 病日よりシクロスポリンを再投与した。これにより肝機能は改善したが、同時に脳転移を発症した。GVHD や脳転移に伴う脳浮腫に対してステロイドを使用するも逆に癌は進行し移植後 220 病日で癌死した。

症例 2, 43 歳男性。42 歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌, G2,

図1 臨床経過 (症例1)

図2 肺転移の推移 (症例1)

a: 入院時. b: 移植後19週. c: 移植後28週

pT3b, N0, M0であった。術後8カ月で肺転移を認めインターフェロン α 300万単位週3回投与開始。投与3カ月で肺転移巣の増大のためインターロイキン2の70万単位週3回投与に切り替えるも効果なく、43歳時の平成14年8月23日HLA完全一致の肺をドナーとしたRISTを目的に入院となった。入院時検査所見: Hb 13.0g/dl, Plt $315 \times 10^3/\mu\text{l}$, Ca 9.8mg/dl, LDH 210IU/l, CRP 3.5mg/dl。ドナーより 5.0×10^6 個のCD34陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。臨床経過を図3に示す。症例1と同様に移植前に肺転移

巣に対してCTガイド下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認した。移植前後で重篤な副作用は認めず、移植後2週間で完全キメラを達成。移植後6週目よりシクロスポリンの漸減を開始した。25mg/dayまで減量した時点でグレードIの肝機能障害のため減量を中止した。この間転移巣の評価はNCであった。その後GVHDによる口内炎の悪化のため経口摂取困難となり移植後120病日よりシクロスポリンを200mg/dayまで増量。慢性GVHDの縦隔気腫を合併し190病日よりステロイド投与を開始。ステロイド投与開始

図3 臨床経過 (症例2)

2週間後に脳転移を発症し移植後238病日に癌死した。

考 察

転移性腎細胞癌に対するRISTはChildsらの報告³⁾⁴⁾以来多施設で検証がなされている。Childsらは転移性腎細胞癌に対するRISTの奏効率は約50%で、組織学的には淡明細胞癌の奏効率が良好で、抗腫瘍効果発現の中央値は5カ月(1~9カ月)と述べている。また、GVHDの発症とGVT効果が直線的に関連したとしている^{5)~8)}Riniらは12例の転移性腎細胞癌にRISTを施行し奏効率は33%(4例)であったと報告している⁹⁾。しかし、その後の他の施設の報告ではその奏効率は一定でなく、0~57%と奏効率にかなりのばらつきがある⁵⁾。本邦では上らが7例の転移性腎細胞癌に対するRISTの成績を報告している。1例(14.3%)がPR, 3例(42.8%)がSDであったとしている⁵⁾。

このように報告者による奏効率のばらつきの一因としては、RISTのレジメンの相違(特に前処置の相違)が考えられる。RISTの前処置の目的は、ドナーリンパ球の生着(早期の完全キメラへの導入)と重篤な急性GVHDの予防にあると思われる。反面、転移性腎細胞癌に対するRISTにおいてはGVT効果とGVHDの発症に強い相関が見られることから、安全性のみを考慮した強い免疫抑制はかえって本来の目的である抗腫瘍効果を損ねる可能性がある。上らは奏効率が14%し

か達しなかった要因としてGVHD予防としてATGを用いたことが関連するかもしれないと述べている⁵⁾。RiniらはGVT効果の見られた症例は全例に慢性GVHDを認めたとし、移植後に一過性の腫瘍増大を認めた例を報告している⁹⁾。上らはGVHDに対してステロイドを用いた症例で、ステロイド投与により腫瘍の増大、減量により腫瘍の縮小をみた症例を報告している⁵⁾。この事は移植後の維持免疫抑制においても、GVHDの予防や治療に伴う強い免疫抑制下では腫瘍の進展が助長されることを示していると考えられる。したがって、前処置も含めた免疫抑制療法の相違が奏効率のばらつきを生じていると考えられ、GVHDを調節しつつGVT効果を得ることを目的とした安全性と有効性を兼ね備えた最適なレジメンの開発が急務であると思われる。

一方で患者選定にも検討の余地がある。ひとつはRISTにおいてGVT効果が得られるまでに相当の期間が必要であるという点、さらに移植後早期の免疫抑制の期間に転移巣の増大が危惧されるという点である。この事は患者の生命予後や転移部位についての慎重な検討が必要であることを示している。当科ではperformance statusが0または1で3カ月以上の予後が期待できる症例を対象とし、脳転移は除外した。さらに、rapid growth typeの症例や、椎骨に転移のある症例は慎重な検討を行うこととしている。組織型につ

いては Childs らは淡明細胞癌に有効と述べているが、これを支持する明確な根拠は無く現時点では結論つけ難いと思われる。

今回経験した2症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2例とも移植早期に完全キメラを達成し、重篤な急性GVHDも認めなかった。安全性という面からは適切なレジメンと考えている。また、免疫抑制剤の増減に伴って転移巣の増大や縮小を認めた。2例ともこのような転移巣の変化の際にはGVHDの発症を伴っており、免疫学的機序によるGVT効果を確認することができたと考えている。加えて、2例ともステロイドの投与後より癌の急速な進行を認めており、これは転移性腎細胞癌に対するミニ移植において、GVHDの治療としてのステロイド使用はGVT効果に重大な影響を与える可能性を示し、移植後の免疫抑制療法に更なる検討の余地を残しているものと考えられた。

症例1では経過中に発生した皮膚転移の組織型が原発巣と異なる肉腫様癌であった。原因は不明であるが、患者選定を行う上で特に術後長期間経過してからの転移例については可能であれば転移巣の組織型を確認する必要性を示唆するものと思われた。

転移性腎細胞癌に対するRISTは当初期待された奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果が得られる治療であることも事実であり、今後安全性・有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

尚、この論文の要旨は第40回日本がん治療学会総会で報告した。

文 献

- 1) Horowitz, M.M., Gale, R.P., Sondel, P.M. et al.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, **75**, 555—562, 1990.
- 2) Kolb, H.J., Mittermuller, J., Clemm, C. et al.: Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*, **76**, 2462—2465, 1990.
- 3) Childs, R., Chernoff, A., Contentin, N., Bahceci, E., Schrupp, D., Leitman, S., Read, E.J., Dunbar, C., Linehan, W.M., Youg, N.S., and Barrett, A.J.: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **343**, 750—758, 2000.
- 4) Childs, R., Clave, E., Tidale, J., Plante, M and Hensel, N.: Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood cell progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2017—2024, 2002.
- 5) 上 昌広, 高上洋一: ライフサイエンス, **22**, 1701—1712, 2002.
- 6) Childs, R., Drachenberg, D.: Allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Opin. Urol.*, **11**, 495—502, 2001.
- 7) Childs, R., Clave, E., Contentin, N.: Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood*, **94**, 3234—3241, 1999.
- 8) Childs, R., Barrett, J.: Nonmyeloablative stem cell transplantation for solid tumors: expanding the application of allogeneic immunotherapy. *Seminars in Hematology*, **39**, 63—71, 2002.
- 9) Rini, B., Zimmerman, T., Stadler W.M., Gajewski, T.F., Vogelzang, N.J.: Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical result. *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2017—2024, 2002.

(2003年7月3日受付, 2004年1月20日受理, 特別掲載)