四肢悪性骨軟部腫瘍における G-CSF, M-CSF の使用経験

久留米大学整形外科

三 宮 貴 彦・小 宮 節 郎
成 田 修 吾・井 上 明 生

Administration of Granulocyte— or Macrophage— Colony Stimulating Factor for Bone Marrow Suppression during Chemotherapy

by

Takahiko Sannomiya, Setsuro Komiya, Syugo Narita
and Akio Inoue

Department of Orthopaedics Kurume University School of Medicine

A small series of patients with malignant bone or soft tissue tumors treated by chemotherapy with macrophage colony stimulating factor (M-CSF) or granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) were reviewed. During the course of severe chemotherapy, bone marrow suppression was noted and G-CSF or M-CSF used for treating this. Although both G-CSF and M-CSF increased the number of peripheral granulocytes, G-CSF was more effective. Platelets and monocytes were also increased in number by G-CSF or M-CSF. Side effects were seen. in one case, however, they were minor and did not require treatment. G-CSF and M-CSF were safe and useful.

は じ め に

造血系細胞を刺激してコロニーを形成する糖蛋白を CSF (コロニー刺激因子) という。CSF には IL-3, IL-5, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, エリスロポエチンなどが知られている。

最近, 1980 年代に入ってから遺伝子工学の発達により CSF をきわめて大量に生産する事が可能になり臨床の場にて多用される事が多くなってきた。

高久, 元吉ら多数の報告によると内科系疾患特に血液系の腫瘍の化学療法, 骨髄移植等に白血球増多因子である G-CSF, M-CSF が有用であると報告している。

G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) は好中球系の幹細胞にはたらく直接好中球を増加させる作用をもつ一方 M-CSF (単球コロニー刺激因子) は単球系を介し間接的に好中球を増加させる働きがあるとされている (図 1)。

この二つの CSF は共に多彩な細胞より産生される (表 1), 主な産生細胞は共に骨髓幹細胞や単球, マクロファージである。

このように WBC 低下に対して有用であると注目されている両薬剤であるが, その保険適応は血液系腫瘍, 肺癌, 卵巣癌, 睾丸腫瘍の化学療法時, 骨髄移植時などに限られている。またその作用には少なからず違いがあるといわれている (表 2)。

今回我々はこの両薬剤について使用, 比較する経験

図 1 G-CSF, M-CSF の作用機序

をえたのでここに報告する。

症例および方法

対象症例

骨、軟部に発生した Non-Hodgkinlymphoma 3 例と chondrosarcoma 1 例である。Lymphoma は強力な化学療法の適応となる疾患であり ACOP-E (ADR, CY, VP-16, VCR, PSL) などの化学療法後の白血球低下に対して CSF を使用した。また chondrosarcoma は化学療法にあまり反応しない疾患とされているが、この症例では手術にて完治することができなかったため lymphoma 同様強力な化学療法をおこなった。

その時の白血球低下に対して、感染症の予防を目的として CSF を投与した。

投与方法

化学療法を行ってからだいたい 10~14 日程で白血球低下を来すためその頃から投与を開始し、末梢白血球が 10,000 を越えたところで投与を終了した。

また同じ症例での 2 回目以降の化学療法では予防的に少し早めの投与を行った。

評価項目

データの評価は以下のものについて行った。

1) 末梢血

- 1) 白血球数
- 2) 白血球数分画 (桿状核, 分葉核)
- 3) 血小板数

4) 単球数

2) 副作用

結 果

1) G-CSF 投与による白血球の動き

G-CSF 投与にては、ほぼどの症例でも同様に図 2 に示すような動きを示した。

この症例では化学療法を行ってから 14 日目に白血

G-CSF

- ※ 生成は、単球、マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、ストローマ細胞
- ※ 好中球コロニー形成
- ※ 成熟好中球 生存延長
- ※ 好中球 遊走、貧食、殺菌の亢進
- ※ 骨髄性白血病の分化増殖

M-CSF

- ※ 生成は単球、マクロファージ、ストローマ細胞、血管内皮細胞
- ※ 単球、マクロファージ コロニー形成
- ※ 成熟単球を刺激し、G-CSF, M-CSF, Meg-pot を放出
- ※ 単球の殺腫瘍活性を高める
- ※ その他、破骨細胞産生、ゴナドトロピン分泌、血中コレステロール低下

表 2 G-CSF, M-CSF の働き

表 1 主なサイトカインとその産生細胞

産 生 細 胞	T リンパ球	マクロファージ	ストローマ細胞	血管内皮細胞	肥 満 細 胞	そ の 他
主 な サ イ ト カ イ ン	IL-2**	IL-1*	IL-1*	IL-6*	IL-1*	EPO**
	IL-3*	IL-6*	IL-6*	IL-7**	IL-3*	TGF- α
	IL-4**	IL-8	IL-7**	IL-8	IL-4**	TGF- β
	IL-5**	GM-CSF**	IL-8	GM-CSF**	IL-5**	
	IL-6*	G-CSF**	IL-8	GM-CSF**	IL-5**	
	IL-6*	G-CSF*	IL-11*	G-CSF**	IL-6*	
	IL-8	M-CSF**	GM-CSF**	M-CSF**	IL-10**	
	IL-9**	IFN- α	G-CSF**	M-CSF**	IL-10**	
	IL-9**	IFN- α	G-CSF*		GM-CSF**	
	IL-10**	TNF- α	M-CSF**		(IFN- γ)	
	GM-CSF**		LIF**		TNF- α	
	LIF**		SCF*		MIP-1	
	IFN- γ		IFN- β			
	TNF- α , β		MIP-1			

IL : interleukin, G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF : granulocyte-macrophage CSF, M-CSF : macrophage CSF, LIF : leukemia inhibitory factor, SCF : stem cell factor, IFN : interferon, TNF : tumor necrosis factor, EPO : erthropoietin, MIP-1 : macrophage inflammatory protein-1, TGF : transforming growth factor.

* : 造血幹細胞の増殖に作用する因子, ** : 造血前駆細胞の増殖に関係する因子

球 1,500 まで低下したため、その日より G-CSF の投与を開始した、17 日目には 13,800 まで増加したので投与を終了した。

白血球は図 2 の如く急激な立ち上がりで増加し、投与終了後は速やかに減少した。

2) G-CSF 投与による桿状核、分葉核の動き

G-CSF は白血球の分化、増殖を促進するため、骨髓穿刺にて未熟な顆粒球系細胞の増殖を確認されるはずである。

しかし頻回に骨髓穿刺を繰り返すことは患者への負担が大きいため末梢血中の白血球分画における桿状核、分葉核を調べた。

図 3 の如く桿状核、分葉核共に上昇傾向を示したが、特に桿状核の分画中に占める割合の増加を認めた。

これは未熟な白血球の増加を反映していると思われた。

3) M-CSF 投与による白血球、桿状核、分葉核の動き

この症例では（図 4）化学療法を行ってからまだ白血球数の減少みられない 6 日後より予防的に投与を開始した。

図 2 G-CSF と白血球の動き
急激な増加、そして減少を示した。

図 3 G-CSF 投与と桿状核、分葉核
桿状核の比率が白血球増加時に増大している。

しかし M-CSF 投与開始しているにもかかわらず白血球は低下を続け投与を終了した 20 日目よりやっと増加しはじめた。

M-CSF は合計 2 クールしか行っていないが G-CSF より顕かに立ち上がりが遅く、また最高値も低い傾向にあった。

桿状核、分葉核については G-CSF の時と同様に桿状核の増加を認めた。

つまりこのことは M-CSF が緩やかではあるが効いていることを示していると思われた。

4) G-CSF と血小板

これらの症例（図 5）でも白血球は急激な動きを示した。

血小板は本来 G-CSF の影響を受けないとされており、増加を示さないとされたが、我々の症例では図 5 が示すように増加傾向を示すことが多かった。

5) G-CSF と単球

G-CSF は血小板同様単球に対しても影響を与えないため、単球も増加しないと思われた。

しかし白血球に先行して増加し始め白血球のピークをはさんだ二峰性の pattern を示した（図 6）。

この二峰性の動きはデータを白血球分画よりとっているため、白血球の増加時には分画上の 100 % に占める桿状核、分葉核の割合が増加し、その結果みかけ上の単球の割合が白血球の peak に一致して低下してみえるという、データ上の問題であると考えられた。

6) G-CSF と予防投与

我々はまた、同一症例に対して化学療法を繰り返しておこなった場合、白血球低下が容易におこるため予防的に投与をおこなってみた。しかし、図 7 に示すよう

図 4 M-CSF 投与と白血球、桿状核、分葉核の動き
白血球は G-CSF よりあきらかに増加がゆるやかであった。また、桿状核の比率は G-CSF 同様増加した。

に、予防的に投与をおこなっても、白血球の減少をくいとめることはできず、骨髄が回復し白血球が増加し始める頃の投与がもっとも投与期間を短くでき、かつ充分な効果を得ることができた。

7) M-CSF と血小板

M-CSF は megakaryocyte potentiator を刺激することで血小板を増加させると言われている。

我々の症例では、はっきりとした増加傾向を認めることはできなかった(図8)。上段の症例では血小板は M-CSF 投与以前より増加傾向を示しており、むしろ M-CSF 投与中は減少傾向を示した。

また下段の症例では白血球より早く立ち上がり増加傾向を示した。

8) M-CSF と単球

M-CSF は単球、マクロファージ系を刺激して G-CSF を放出させ白血球を増加させると言われている。そのため単球は白血球より早く立ち上がり増加すると予測された。我々の症例では M-CSF は 2 クールしか用いていないためはっきりとしたことは述べられないが、G-CSF の投与時と同様に白血球より早い立ち上が

図6 G-CSF 投与と単球の働き
はっきりしないが増加傾向をしめた。

図5 G-CSF と血小板の働き
増加傾向を示した。
M-CSF と差はあまりみとめられなかった。

図7 G-CSF 通常投与と予防的投与
予防的に投与してもあまり白血球減少を抑制することはできなかった。

りの二峰性の pattern を示した (図 9), この理由は G-CSF の時と同様にデータ上の問題であると思われた。

9) 副作用

副作用は胸部不快感, 食欲不振を M-CSF 投与にて 1 症例に認められたのみであり, G-CSF 投与にては顕かな副作用は認めなかった (表 3)。

考 察

結果として G-CSF, M-CSF 共に白血球を充分増加させたがその作用機序の違い同様, 白血球の増加の仕方には違いが見られた¹⁾。G-CSF 投与では白血球は投与後平均 8.13 日にて peak をむかえ, 最高白血球数は平均 16,700 と早い時期からの充分な増加を示した。

それに比べ M-CSF 投与では白血球は投与後平均 15 日にて peak をむかえ, 最高白血球数は平均 6,500 と G-CSF と比べて顕かに反応が遅く増加の程度も緩やかであり, また投与中はあまり増加傾向を示さず, むしろ投与を中止してからの方が増加傾向は顕かであった。

図 8 M-CSF 投与と血小板の働き
症例によってさまざまであった。
血小板増加作用は G-CSF とあまり差はなかった。

図 9 M-CSF 投与による単球の働き
はっきりとしなが増加傾向を示した。

表 3 G-CSF, M-CSF の副作用

副作用	G-CSF	M-CSF
発熱	—	—
悪心, 嘔吐	—	—
皮疹	—	—
動悸 胸部不快	—	1/4
臨床検査値異常	—	—

このことは G-CSF は直接顆粒球系を刺激するが, M-CSF は単球系を刺激して G-CSF を放出させるという回り道をしなければならない事が反映している。また M-CSF 投与にては, 理論上単球が顆粒球より先に増殖するため, 増殖した単球にて骨髓内がいっぱいになり顆粒球の増殖を妨げるのではないかと考えられた²⁾。

また, 我々の症例にては 2 回目以降の化学療法にて G-CSF を予防的に投与してみたが, 白血球の減少をくいとめることはできず, 骨髓が回復にむかい始めた頃に投与をおこなうのがもっとも理にかなっている, と思われた。血小板や単球は一般には M-CSF にては増加を示し, G-CSF にては増加を示さないと言われてい

る。しかし我々の症例では多くの場合増加傾向を示すことが多かった。しかし、これらの症例において CSF を投与しない時の白血球の動きを調べ、それと比較したわけではないので（我々の症例においての化学療法では、CSF を投与しないことはリスクが大きすぎると考えられた）、はっきりと増加しているとはいえない³⁾。M-CSF は Meg-pot を介し血小板を増加させると言われている¹⁾。G-CSF は一般には血小板、単球にはあまり作用しないといわれているが、G-CSF は多能性幹細胞にも作用してその増殖を起こしうするため、全く増加作用がない訳ではない³⁾。単球については、わずかながら増加を示したという報告もなされているが、単球の G-CSF に対する受容体は結合能が低いため、あまり単球に対して影響をおよぼさないとされているようである。

ま と め

- 1) G-CSF, M-CSF を整形外科領域にて使用し、

比較検討をおこなった。

- 2) G-CSF, M-CSF ともに白血球を増加させた。
- 3) 同程度の血小板増加能しかないのであれば、白血球の立ち上がりが早く、最高値も高い G-CSF の方が有用に思われた。
- 4) 今後、多くの症例にて安全性が確かめられれば整形外科領域にでも有用で有ると思われた。

参 考 文 献

- 1) 元吉和夫：M-CSF の臨床応用。癌治療と宿主，3：49-58，1991。
- 2) 元吉和夫，高久史鷹：M-CSF の臨床応用。実験医学，7：178-183，1989。
- 3) 浅野茂隆，高久史鷹：G-CSF の臨床応用。実験医学，7：191-197，1989。