自家骨髄移植

悪性黒色腫に対する自家骨髄移植を併用した
大量化学療法の治療経験

柳川 茂* 大隅 正義*
熊井 良司** 三比 和美**

Summary

癌化学療法において最大の dose limiting factor である骨髄機能抑制に対処する方法として、ここ数年自家骨髄移植 (ABMT) が脚光を浴びつつある。今回、我々は stage III のメラノーマ 3 例 (37 歳, 女。45 歳, 男。45 歳, 男。) に術後補助療法として, ABMT を併用した DTIC と ACNU の大量化学療法を試みた。症例 1 では ABMT の効果が充分でなかったが, 症例 2, 3 では末梢白血球の回復は速やかで感染症に対するリスクは軽減された。しかし, 副作用として, 長期にわたる悪心, 食思不振と血小板減少症の遷延化が認められ, 症例 3 は DIC を併発して死亡した。症例を供覧し, 本法の適応, 薬剤の選択, 投与量などにつき考察を加えた。

はじめに

メラノーマに対する化学療法剤として DTIC と Nitrosourea の有効性が高いことはよく知られており, 本邦でも DAV 療法 (DTIC, ACNU, Vindesine) が, first line のプロトコルとして広く用いられている。著者らも DAV あるいは Pepleo-DAV を術前, 術後補助療法または進行性メラノーマの治療として 10 年来使用し, 時に有効例を経験してきた。しかし, 進行したメラノーマの予後は依然として悪く, 従来の化学療法によって十分な延命効果が得られたかどうかは疑問である。新分類の stage III 以上のメラノーマは, リンパ行性, 血行性にメラノ-

マ細胞が全身に micro-metastasis を起こしていると考えられ, 手術により肉眼的な腫瘍を切除した後, なお強力な術後療法が必要かと思われる。今回, 著者らは, stage III のメラノーマ 3 例の手術後に, 自家骨髄移植 (autologous bone marrow transplantation, 以下 ABMT と略す) を併用した DTIC と ACNU の大量化学療法を試みたので, その治療経験につき報告する。

対象および方法

1. 症 例

対象患者は 50 歳以下で, 所属リンパ節に明らかに転移を認めた stage III 以上のメラノーマ患者とした。

症例 1 : 37 歳, 女

初 診 : 昭和 61 年 11 月

現 症 : 左下腿腓腹部の 20×13mm 大, 黒褐色調結節。

* Shigeru YANAGAWA, Masayoshi OHSUMI
埼玉県立がんセンター皮膚科

** Ryoji KUMAI, Kazumi SANPI 埼玉県立がん
センター血液科

診 断：Nodular melanoma。厚さ4mm, 浅鼠径リンパ節2ヵ所に転移あり。T₄a, N₁, M₀, stage III (図1)。

症例2：45歳, 男

初 診：昭和63年4月

現 症：左上腕外側の16×16mm大の平坦に隆起した黒褐色斑, 衛星病巣も認めた。

診 断：Superficial spreading melanoma。厚さ1.8mm, 腋窩リンパ節, 2ヵ所に転移あり。T₃, N₁, M₀, stage III (図2)。

症例3：45歳, 男

初 診：昭和63年3月

現 症：左側背部に鳩卵大の黒色結節。左腋窩リンパ節腫大と左上腕の浮腫を認める。

診 断：Nodular melanoma。厚さ20mm, 左腋窩リンパ節, 4ヵ所に転移あり, T₄a, N₁, M₀, Stage III (図3)。

2. 骨髓採取および保存

患者は予め, 骨髓生検を行い, 骨髓浸潤のないことを確認した後, 全麻または腰麻下にて, Thomas¹⁾の方法に準じて骨髓採取を行った。両側腸骨から700ml~1000mlの骨髓血を吸引し, 等量のヘパリン加mediumと混和してcell suspensionとした後, ヘモネティクス, モデル30にて単核細胞成分を分離した。さらに, これを50mlシリコン管を用いフィコールにて遠沈し, 精製した。骨髓単核細胞成分は20% DMSOを等量に加えた後, プログラムフリーザーにて-80℃まで凍結し, 液体窒素中に保存した。使用時は37℃の恒温槽にて速やかに解凍し, そのまま点滴静注として使用した。

3. 支持療法

大量化学療法に際しては, その副作用に対応すべく積極的な支持療法が必要であり, 表1に各種支持療法を示した。隔離に関しては, 高度骨髓抑制期間が1週間程度ならば, 顆粒球数が100くらいでも安全に管理できることから, 一般病棟の個室を使用した。また, 症例2, 3についてはG-CSF(顆粒球成長促進因子)を併用した。

図1. 症例1. 臨床像および組織像 (HE×1.5)

図2. 症例2. 臨床像および組織像 (HE×1.5)

図3. 症例3. 組織像 (HE×1.0)

表1. 支持療法

1) 制吐剤等吐き気に対する処置
2) 中心静脈栄養
3) 顆粒球colony stimulating factor
4) 隔離 (顆粒球<500/mm ³)
5) 広スペクトル抗生物質 (発熱時)
6) 腸管滅菌 (gut sterilization)
7) 血小板輸血 (Plt<20×10 ³ /mm ³)

結 果

1. 治療および経過

各症例の治療および経過を表2, 3, 4に示した。症例1ではpepleo-DAVを4回施行後に骨髓採取を行ったためか、骨髓単核細胞数は十分に集めることができなかった。ACNU 300 mg/m², DTIC 750mg/m²にて治療後、0.73×10⁶/kgの単核細胞を輸注したが、骨髓抑制は40日にわたって続き、骨髓細胞の生着効果を十分に認めなかった。個室隔離、抗生剤投与、血小板輸血などの支持療法にて白血球数は2000/mm³以上に回復したが、軽度の貧血、血小板減少は3ヵ月間継続してみられた。患者は2年後、現在まで経過良好で、再発の徴候を認めない。症例2では、ACNU 300mg/m², DTIC 1800 mg/m²を投与後、0.75×10⁸/kgの単核細胞を輸注し、G-CSFを14日間投与した。白血球数は1700/mm³がnadirで7日以内に上昇を示し、骨髓移植の効果を認めた。しかし、退院後、合併症である糖尿病性腎症が悪化し、尿タンパク(卅), 浮腫と共に急性心不全症状が出現して再入院した。心不全は対症療法で軽快し、現在は糖尿病をcontrolしながら通院中であるが、再発の徴候はない。症例3は術後に1回 standard DAVを行った後に、ACNU 240mg/m², DTIC 2100mg/m²を投与し、0.38×10⁸/kgの骨髓細胞

表2. 症例1 (37歳女) 治療および経過

S61-11-17	DAV-P (1回目)								
S61-12-10	切除, 植皮及び左ノ径部郭清術								
S61-12-22	DAV-P (2回目)								
S62-1-20	DAV-P (3回目)								
S62-2-17	DAV-P (4回目)								
S62 3/25	4/2	4/3	4/4	4/7	4/21	5/6	5/25		
骨髓採取	↓ (700ml)								
化学療法									
DTIC	250mg/m ² × 3	(750mg/m ²)							
ACNU	150mg/m ² × 2	(300mg/m ²)							
VDS	(-)								
骨髓輸注									↓ (0.73×10 ⁶ /kg)
WBC (/mm ³)									3990 ↘ 940 ↘ 480 ↗ 2200
Hb (g/dl)									11.5 ↘ 9.0 ↘ 7.0 ↗ 9.1
PLT (10 ³ /mm ³)									180 ↘ 4 ↘ 11 ↗ 48
血小板輸血									4/21 → 5/24

表3. 症例2 (45歳男) 治療および経過

S63-525	切除, 植皮術及び左腋窩郭清術								
S63-6-8	DAV-P (1回目)								
S63 5/25	7/18	7/19	7/20	7/22	8/3	8/12	8/16		
骨髓採取	↓ (1000ml)								
化学療法									
DTIC	600mg/m ² × 3	(1800mg/m ²)							
ACNU	150mg/m ² × 2	(300mg/m ²)							
VDS	4mg × 1								
骨髓輸注									↓ (0.75×10 ⁸ /kg)
G-CSF									400μg/m ² → 8/6
WBC (/mm ³)									4850 ↘ 1700 ↗ 2680 ↗ 3800
Hb (g/dl)									11.8 ↘ 10.6 ↘ 9.2 ↘ 9.5
PLT (10 ³ /mm ³)									224 ↘ 8 ↗ 33 ↗ 105
血小板輸血									8/1 → 8/12

表4. 症例3 (46歳男) 治療および経過

S63-4-1	DAV-P (1回目)								
S63-4-20	切除, 植皮及び左腋窩リンパ節郭清								
S63-6-10	DAV-P (2回目)								
S63 7/10	8/2	8/3	8/4	8/6	8/12	8/25	9/5	9/20	
骨髓採取	↓ (1000ml)								
化学療法									
DTIC	700mg/m ² × 3	(2100mg/m ²)							
ACNU	120mg/m ² × 2	(240mg/m ²)							
VDS	4mg × 1								
骨髓輸注									↓ (0.38×10 ⁸ /kg)
G-CSF									200μg/m ² → 8/19
WBC (/mm ³)									6180 ↘ 560 ↗ 2180 ↗ 3060 ↗ 4530
Hb (g/dl)									13.0 ↘ 11.5 ↘ 9.9 ↗ 10.2 ↘ 9.2
PLT (10 ³ /mm ³)									236 ↘ 26 ↘ 10 ↗ 14 ↗ 33

胞を輸注した。G-CSF も14日間併用した。化療後10日目に白血球数 $560/\text{mm}^3$ と nadir に至ったが、その後順調に回復し、骨髄移植は有効であった。しかし症例1, 2と同様に血小板の減少が遷延化し、自覚症状として食思不振、口渴感を訴え続けた。外来通院中に、貧血、肝機能障害も発現したため化療後70日にて再入院となった。血小板減少は慢性化し、血小板輸血によっても改善傾向が少なく、やがて四肢の紫斑の他、DIC を思わせる所見を呈し、黄疸、BUN 上昇、呼吸困難などの multiple organ failure が急速に進行して、再入院2週間で他界した。剖検では肝の一部に veno-occlusive disease²⁾ を思わせる所見を認めた。

2. 副作用および毒性

3例の副作用および毒性について表5にまとめた。3例ともに血小板減少が顕著であった。また、食思不振とともに、症例2, 3では著明な口渴感を訴えた。実質臓器障害は症例2では、心毒性を grade 3 としたが、心筋障害ではなく、顕著な浮腫と貧血による負荷性の急性心不全徴候であった。また症例3は、前述のごとく DIC を発症し、MOF に発展した。

表5. Side effects & toxicities

		case 1	case 2	case 3
1) leucopenia ($<2000/\text{mm}^3$)	duration	40d	7d	10d
2) thrombocytopenia ($<40 \times 10^3/\text{mm}^3$)		40d	11d	35d
3) high fever		(-)	(-)	(-)
4) infection		(-)	(-)	(+)
5) nausea, anorexia		moderate	severe	severe
6) thirsty		(-)	(++)	(+)
7) other symptom		(-)	headache	diarrhoe
8) hepatic toxicity	grade	0	1	1
9) renal toxicity	grade	0	2	0
10) cardiac toxicity	grade	0	3	0

考 察

自家骨髄移植 (ABMT) を固形癌の化学療法に応用するというアイデアは20年以上前から

あったが、近年、白血病の同種骨髄移植法の成功に刺激されて再び脚光を浴びつつある。自家骨髄移植法は、化学療法における最大の dose limiting factor である骨髄機能抑制に対処する方法であり、自家骨髄球を再輸注することにより、なるべく短期間に骨髄機能の回復を図るためのものである。従って、白血病の骨髄移植とはやや異なり、治療よりもむしろ支持療法の範疇に入れるべきかもしれない。自験例では症例1で白血球、血小板数の回復が予想よりも遅れ、ABMT がうまく生着しなかった可能性が高い。これは、骨髄採取時すでに4回の DAV 療法を施行していたため、骨髄細胞数が充分でなかったことに起因すると思われる。骨髄生検にて骨髄低形成の有無を確認する必要があった。症例2, 3では白血球の回復が速やかであり、ABMT は効果的であったと思われる。また白血球増殖因子も併用しているため、両者の相乗効果があったかもしれない。今後これらの各種支持療法 (表2) が更に充実することにより、より積極的で安全な化学療法が可能となろう。

固形癌に対する大量化学療法の試みは、各科領域で次第に定着しつつあるが、メラノーマに対する ABMT を併用した大量化学療法も、McElwain ら³⁾に始まり、欧米では数多く行われている。抗腫瘍剤としては L-PAM (melphalan) と BCNU (carmustine) が最も頻用されており、常用量の3~5倍程度、種々の量で投与されている⁴⁾⁵⁾。これらのアルキル化剤系抗癌剤は、増量によって抗腫瘍作用が高まる (dose dependent) と考えられ、骨髄抑制以外の臓器毒性が少なく、また速やかに血中より消失するため、ABMT 下に dose escalation の行いやすい薬剤である。進行性メラノーマに対する奏功率も40~90%⁵⁾⁶⁾とかなり良いが、残念ながら奏功期間が短く、生存期間を著明に延長せしめてはいないようである。今回、我々は ACNU (nimustine) と DTIC の併用療法を試みたが、ACNU は日本で開発された nitrosourea 系のアルキル化剤であり、外国での使用例はない。

ACNU のメラノーマへの有効性は充分確立されていないが、BCNU と同程度の効果があると予測される。また ACNU は水溶性でありながら、脳血液関門を通過するため⁷⁾、メラノーマの CNS 浸潤を予防することが期待される。三比ら⁸⁾は ABMT との併用で 300mg/m²まで dose escalation しているが、時に血小板減少症が遷延化することがある。ACNU の特徴として遅延性骨髄抑制作用があり、血小板減少頻度が高いことが知られており⁹⁾、大量投与時には注意を要する。一方、DTIC は現在最も有効な抗メラノーマ剤とされながら、ABMT を併用した大量療法の治験が少ない。その理由は、対象となる患者は既に DTIC に不応性の進行性メラノーマ患者であることと、DTIC は nonvisceral (皮膚、軟部組織、リンパ節) に対して有効であるが、内臓転移には有効率が低いこと¹⁰⁾などによる。このことから逆に、比較的初期のものに DTIC の大量療法を行えば、その効果は増幅される可能性があると考えた。DTIC はアルキル化作用を持ち、血中半減期も短く、骨髄抑制も軽度であり、大量療法に適しているように思えた。しかしながら、症例 2, 3 にみられたように、長期にわたる悪心、口渇感と、肝機能、腎機能障害の出現、また症例 3 が不幸な結果に終わったことから、その投与量については更に検討の余地があろう。

新分類の stage III, 特に病理学的に所属リンパ節転移を 2 ヶ所以上に認めるものの予後は悪く、その 5 年生存率は 30% 以下とされている¹¹⁾。手術的にリンパ節郭清を行った後でも、既にリンパ行性、血行性に微小転移が生じているとみるのが妥当であり、術後の補助的治療は重要な意味を持つと思われる。従来、本邦では比較的 mild な DAV 療法を 5~6 回繰り返すのが標準的な方法であったが、山本ら¹²⁾は、 β インターフェロンの局注を併用することによって優れた再発防止効果があることを報告し、注目されている。インターフェロンがどのような機序でメラノーマの微小転移に作用するのかなど、

いまだ不明な点も多いが、簡便な方法であり、今後の成果が期待される。一方、我々は、術後の腫瘍細胞が最少数となったところで、total cancer cell kill をねらって、大量化学療法を試みたが、手技は繁雑であり、患者の苦痛、費用も大きく、欠点が多い。また、いくら量を多くしてもメラノーマに著効するプロトコルが不足する現況では、治療の確実さにも欠けている。しかし、将来的に、より効果的な薬剤やプロトコルの出現があれば、免疫療法では及ばない範囲の治療も可能であり、有用な治療法の一つとなり得よう。今後、更に検討を加えて行きたい。

文 献

- 1) Thomas, E.D. & Storb, R.: Technique for human marrow grafting. *Blood*, 436: 507-515, 1970.
- 2) Burk, P.D., Popper, H., et al: Veno- occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 90: 158-164, 1979.
- 3) McElwain, T.J., Hedly, D.W., et al: Marrow autotransplantation accelerates haematological recovery in patients with malignant melanoma. *Br. J. Cancer*, 40: 72-86, 1979.
- 4) Cornbleet, M.A., McElwain, T.J., et al: Treatment of advanced malignant melanoma with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Br. J. Cancer*, 48: 329-334, 1983.
- 5) Fay, J.W., Levine, M.N., et al: Treatment of metastatic melanoma with intensive BCNU and autologous bone marrow transplantation. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 22: 532-537, 1981.
- 6) Lazarus, H.M., Herzig, R.H., et al: Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for the treatment of refractory cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1: 359-367, 1983.
- 7) 横山正和: ACNU, 癌と化学療法, 7 (2): 339-349, 1980.
- 8) 三比和美, 柳川 茂, 熊井良司: 自家骨髄移植を利用したニムスチン (ACNU) の大量療法の治

- 療経験. 癌と化学療法 15(8) : 2339-2341, 1988.
- 9) 涌井 昭; ニトロソウレア, 癌と化学療法 9(8) : 1327-1338, 1982.
- 10) Comis, R.L. : DTIC in malignant melanoma : a perspective. Cancer Treat. Rep., 60 : 165-176, 1976.
- 11) Cascinelli, N., Vaglini, M., et al : Prognosis of skin melanoma with regional node metastases. J. Surg. Oncol., 25 : 240-247, 1984.
- 12) 山本明史, 森 俊二 : 悪性黒色腫初回治療における IFN- β の併用効果. Skin cancer, 4 : 8-12, 1989.