

後藤 哲也¹⁾ 原 朋子¹⁾ 藤野 修¹⁾ 前川 路子¹⁾
 市原 寿江¹⁾ 木村 聡¹⁾ 佐藤 幸一¹⁾ 宮 恵子¹⁾
 増田健二郎¹⁾ 長田 淳一¹⁾ 藤井 義幸²⁾

1) 小松島赤十字病院 内科
 2) 小松島赤十字病院 検査部

要 旨

症例は18歳男性、平成10年5月初旬より腹痛、腰痛が出現。近医にて腹部腫瘤を指摘され、6月15日当科に紹介、入院した。触診で腹部に多数の腫瘤を認め、急速な増大傾向があるため6月16日超音波ガイド下に腫瘍生検を行った。病理診断は非ホジキンリンパ腫び慢性大細胞型であった。6月20日より biweekly CHOP を3コース行い、さらに etoposide 700mg/day を3日間投与し骨髄回復期に末梢血幹細胞を採取した。その後、biweekly CHOP を2コース追加しほぼCRの状態となったため、超大量化学療法を施行し自家末梢血幹細胞移植を行った。移植後造血細胞の速やかな回復が得られた。

本例のようなハイリスクの aggressive lymphoma に対しては、通常化学療法のみでは長期生存を得ることが困難であるため、積極的に末梢血幹細胞移植術を用いた超大量化学療法を行うべきであると考えられた。

キーワード：非ホジキンリンパ腫、末梢血幹細胞移植、超大量化学療法

はじめに

抗癌剤を通常の数倍以上の投与量で用いる超大量化学療法は、対象疾患の種類・病態によっては癌細胞の total kill すなわち治癒を可能とするものである。しかし、治療後必然的に起こる高度の骨髄抑制に対して造血幹細胞の移植が必要であるため、自家骨髄移植と同種骨髄移植が従来行われてきた。近年、これらに代わるものとして末梢血幹細胞移植術 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) が開発され、全身麻酔を必要とせず、移植後の造血回復が速やかである等の利点を有していることが明らかとなった¹⁾。

我々は、急速に増大する腹腔内腫瘤を有する High risk (International Prognostic Index²⁾) の悪性リンパ腫症例に対し、PBSCT を施行し比較的短期間の中に完全寛解で治療を終了し得た症例を経験したので、一般病院における PBSCT の導入の実際と問題点も含め報告する。

症 例

患者：18歳、男性。

主 訴：腹痛、腰痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：4歳時に胸腺腫を指摘されたが無治療。

現病歴：平成10年5月初旬より心窩部・側腹部・腰背部の痛みがあり胃腸薬や消炎鎮痛剤を内服していた。症状が悪化するため近医を受診し、腹部腫瘤を指摘され6月15日当科に紹介、精査の目的で入院した。

入院時現症：身長175cm、体重77kg、体温37.2℃、血圧122/70mmHg。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節腫脹なし。腹部は膨満し、境界不明瞭な弾性硬の腫瘤を多数触知した。

入院時検査成績 (表1)：フィブリノーゲン・CRP の増加を伴う白血球増多があり、腫瘍量を反映してLDと可溶性IL-2レセプターは著明に増加していた。HTLV-Iは陰性。腎機能は正常範囲で、尿酸の増加もなかった。全身のガリウムシンチ (図1) では左深頸部と腹部に著明な集積亢進を認めた。上部消化

表1 入院時検査成績

検尿	異常なし		
末梢血		血液化学	
Hb	14.1mg/dl	AST	13IU/l
RBC	481万/ μ l	ALT	7 IU/l
WBC	10320/ μ l	LD	918IU/l
Seg	65.5%	ALP	146IU/l
Ly	23.3%	γ -GTP	9 IU/l
Mo	8.0%	T-bil	0.7mg/dl
Eo	3.1%	CK	38IU/l
Ba	0.1%	TP	6.2 g/dl
Plt	26.5万/ μ l	γ -glb	16.4%
凝固		T-cho	136mg/dl
PT	81%	HDL	27mg/dl
APTT	41.7"	TG	75mg/dl
Fib	496mg/dl	FPG	71mg/dl
AT-3	87%	BUN	9 mg/dl
FDP	4 μ g/ml	Cr	0.7mg/dl
血清・免疫		UA	6.6mg/dl
CRP	6.6mg/dl	Na	139mEq/l
TPHA	(-)	K	4.3mEq/l
HB-s 抗原	(-)	Cl	100mEq/l
HCV 抗体	(-)	Ca	10.0mg/dl
HTLV-I 抗体	(-)	P	4.7mg/dl
EB-VCA-IgM	10>		
可溶性IL-2 R	5785U/ml		

管内視鏡検査では軽度のびらん性胃炎の所見で、生検でも腫瘍性病変は認めなかった。また骨髓穿刺も行ったが、塗抹・組織標本、リンパ球免疫フェノタイプに腫瘍浸潤を示唆する所見はなかった。図2に腹部CTを経過を追って示してあるが、入院当日(6/15/98)と翌日(6/16/98)を比べても明らかに腫瘍は増大しており、表在リンパ節の有意の腫脹がなかったため、6月16日超音波ガイド下に腹腔内腫瘍の針生検(スタンプ標本を図3に示す)を施行した。以上の検査成績と生検組織像より悪性リンパ腫(non-Hodgkin, diffuse, large cell type, clinical stage III A)と診断した。

臨床経過(図4): 6月21日より標準量のCHOP療法を2週間隔で3回行い、自覚症状の消失、血清LDの正常化、CT上90%以上の腫瘍縮小効果(図2、8/7/98)を認めた。そこで、本人ならびに保護者への説明と同意の下に、末梢血幹細胞採取を念頭に置いた治療として8月8日よりetoposide700mg/dayの投与を3日間行った。好中球減少を確認後G-CSFを使用し、骨髓回復期の8月24日(治療終了2週間)より3

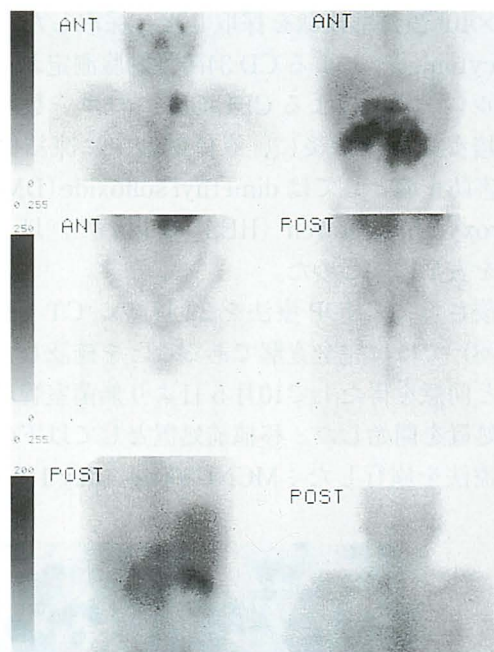


図1 ガリウムシンチグラム

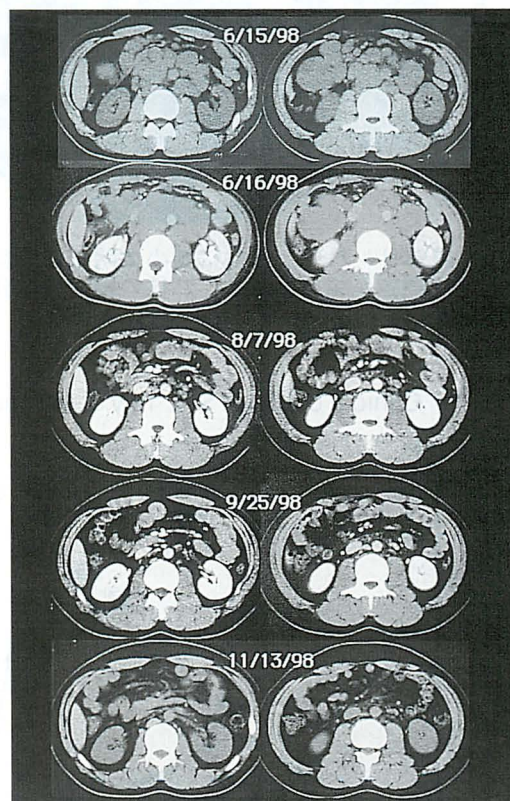


図2 腹部CT像の経過

日間連続でPBSC採取を行った。採取方法の詳細は成書³⁾にゆずるが、アフエレーシスはSpectra(Cobe社製)を用いて一回につき10 ℓ を処理し、3日間合

計 5.68×10^{10} 個の単核球を採取した。採取した単核球は flowcytometry による CD 34陽性細胞測定およびメチルセルロース法による CFU-GM コロニー数評価のための培養を行った後に、液体窒素中に凍結保存した。凍害防止薬としては dimethyl sulfoxide (DMSO) と hydroxyethyl starch (HES) を用いた。以上の採取結果を表2にまとめた。

この後さらに CHOP 療法を2回行い、CT (図2、9/25/98) でほぼ完全寛解であることを確認し、再度の説明と同意を得た上で10月5日より無菌室管理下で移植前処置を開始した。移植前処置として以下の超大量化学療法を施行した：MCNU300mg (day 1 & 6)、

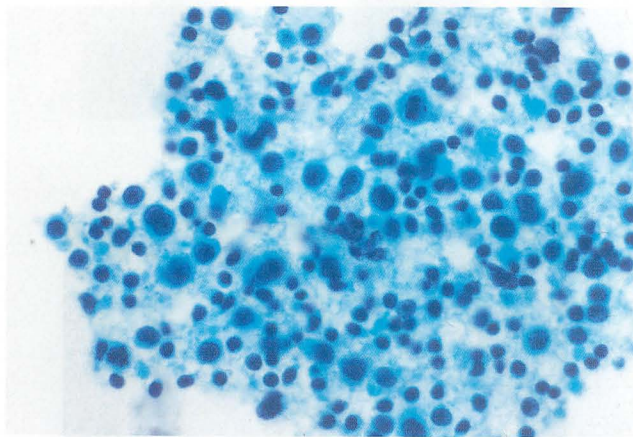


図3 小型成熟リンパ球とともに核小体明瞭な大型悪性リンパ腫細胞が認められる。二核の細胞や核分裂像も散見される。(Papanicolaou 染色、X160)

表2 末梢血幹細胞採取の結果

Date	MNC ($\times 10^{10}$)	CD34+ ($\times 10^6$)	CFU-GM ($\times 10^6$)
8/24/98	2.80	14.87	85.82
8/25/98	1.85	7.23	25.81
8/26/98	1.03	4.16	9.37
total	5.68	26.26	121.00

CBDCA450mg (day 2 ~ 5)、etoposide800mg (day 3 ~ 5)、cyclophosphamide 3000mg (day 6 & 7)。化学療法終了24時間後の10月13日に PB SCT を行い、翌日から G-CSF150 μ g を連日投与した。10月14日より好中球は500/ μ l 以下となり発熱が続いたが、移植一週後の10月20日には好中球712/ μ l と回復し解熱、10月23日には血小板も4.4万/ μ l となり血小板輸血の必要もなくなった。退院時の全身 CT では腹部大動脈周囲に痕跡程度の小結節を残すのみとなっており (図2、11/13/98)、臨床検査値にも異常なく、CRu (unconfirmed CR) と判定した。患者は現在、無治療で外来経過観察中である。

考 察

悪性リンパ腫においては、第1寛解期のハイリスク (High/High-intermediate risk) aggressive lymphoma 症例で、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法による survival benefit がすでに確認されている⁴⁾。本例はまさにこれに合致するものであり、PB SCT の良い適応

であると考えられた。また、PB SCT を安全に施行するために必要な PB SC の量は、CD 34 陽性細胞で $1 \sim 2 \times 10^6$ /kg、CFU-GM では $1 \sim 5 \times 10^5$ /kg であるといわれているが^{5), 6)}、本例においてはそれぞれ、 34.1×10^6 /kg、 15.7×10^5 /kg と十分量の PB SC が移植された。このため移植後好中球500/ μ l 以上となるまでの期間が一週間と非常に速やかな造血の回復が得られ、血小板輸血の総量も40単位と最小限に抑えることができた。さらに、初回入院からの総治療期間も約5ヶ月と、ハイリ

Clinical course: S.T. 18 y.o. M. non-Hodgkin's lymphoma

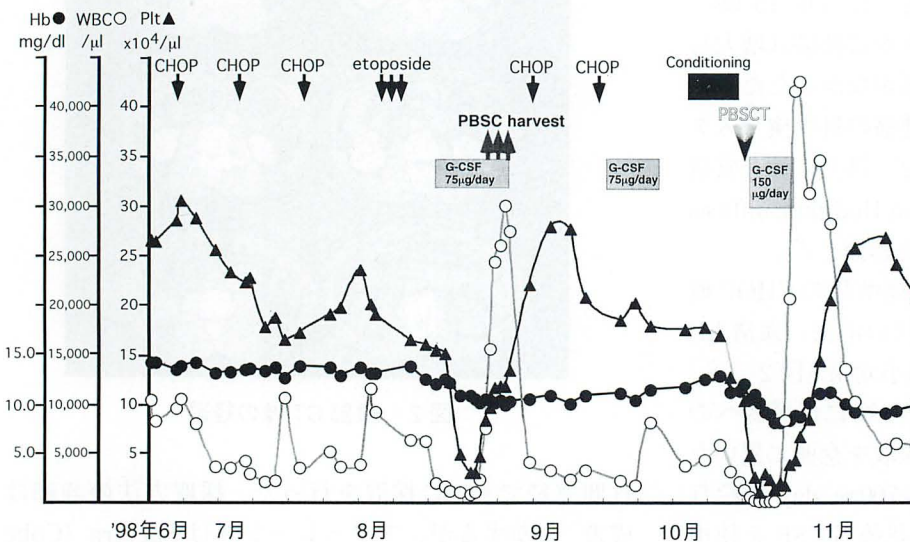


図4 臨床経過

スク症例としては比較的短期間で済み、患者のQOLの点からも良好な結果といえよう。本例の予後に関しては、International Prognostic Index からみても予断を許さないものがあり、慎重な経過観察が必要である。今後の再発に対してもPBSCTが適応となるが、その際は移植前処置として放射線照射を考慮すべきである⁷⁾。

PBSCTは平成6年4月に保険診療として認可されたことより、本邦でも急速に普及しつつある。しかし、幹細胞採取、凍結保存、細胞機能評価、超大量化学療法後の患者管理などの面で、相当の設備や経験が要求されることがハードルとなり、一般病院における普及を妨げている⁸⁾。事実、徳島県では徳島大学医学部附属病院が唯一のPBSCT実施施設であるのが現状である。今回我々が地域の中核病院としてPBSCTに取り組む上で最も重視したのは、チーム医療のセットアップである。すでに述べたようにPBSCTは、骨髄移植ほどではないにせよ、非常に煩雑なスケジュールで施行される。したがってこの作業を円滑に行うために、幹細胞採取・凍結保存には臨床工学士や輸血部、細胞機能評価には検査部、そして患者管理には看護部の理解と協力が不可欠である。我々も今回の移植にあたりカンファレンスを繰り返し、第一例を成功裏に終わることができたが、感染予防と細胞処理の点で経験不足があり、外部の助力を要した。これらの問題は、今後症例を積み重ねていく過程で解決されてゆくものと考えられた。

おわりに

ハイリスクの悪性リンパ腫症例に対し、PBSCTを施行し良好な結果を得た。長期予後については今後の経過観察が必要であるが、PBSCTは、化学療法に感受性が高い悪性腫瘍のハイリスク症例に対し、積極的に試みられるべき治療法である。

稿を終えるにあたり、本例の治療に尽力いただいた1号棟6階・5号棟2階のPBSCTチームの諸氏、な

らびにPBSCT全般にわたり助言と協力をいただいた小阪昌明助教授をはじめとする徳島大学医学部第1内科血液・免疫グループの諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Inwards D, Kessinger A: Peripheral blood stem cell transplantation: Historical perspective, current status, and prospects for the future. *Transplantation Med Rev* 3: 183, 1992
- 2) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A prospective model for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987, 1993
- 3) 西川潔, 下山丈人: 末梢血幹細胞の動員および採取, 原田実根, 藺田精昭, 高上洋一編 「末梢血幹細胞移植」, p35-40, 南江堂, 東京, 1995
- 4) Pettengell R, et al: Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 14: 586, 1996
- 5) Siena S, et al: Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 77: 400, 1991
- 6) Bender JG et al: Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematotherapy* 1: 329, 1992
- 7) Nademanee A, et al: Results of high-dose therapy with autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: International index high and high-intermediate risk group. *Blood* 90: 3844, 1997
- 8) 稲葉頌一: 病院輸血部・血液センターにおける自家末梢血幹細胞移植術. *日常診療と血液* 5: 219-223, 1995

Successful Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for a Patient with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

Tetsuya GOTO¹⁾, Tomoko HARA¹⁾, Satoshi KIMURA¹⁾, Osamu FUJINO¹⁾,
Michiko MAEKAWA¹⁾, Hisae ICHIHARA¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Keiko MIYA¹⁾,
Kenjiro MASUDA¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾, Yoshiyuki FUJII²⁾

1) Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

2) Division of Pathology, Komatsushima Red Cross Hospital

An 18-year-old man developed abdominal pain and lumbago in the beginning of May, 1998, and abdominal masses were pointed by a nearby doctor. He was introduced and hospitalized to our division on June 15. Because rapidly growing abdominal tumors were confirmed by serial CT scans, ultrasonic-guided tumor biopsy, instead of open surgical biopsy, was performed on June 16. Pathological diagnosis was non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of diffuse large cell type. From June 20, a standard dose of CHOP was given 3 courses biweekly followed by 3-day administration of etoposide at 700mg/day and peripheral blood stem cells (PBSC) were collected in the bone marrow recovery phase. As subsequent 2 courses of biweekly CHOP lead the patient to the state of unconfirmed CR, ultra high-dose chemotherapy was given and transplantation of PBSC was performed. After transplantation, quick recovery of hematopoietic cells was observed.

For aggressive NHL with high/high-intermediate risk as the present case, it is difficult to obtain long-term survival by a standard chemotherapy alone and, thus, it was suggested that ultra high-dose chemotherapy with PBSC support should be performed positively. Clinical considerations and observations were also discussed in a practical aspect.

Key words : non-Hodgkin's lymphoma, peripheral blood stem cell transplantation, high-dose chemotherapy

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 4 : 22—26, 1999
