

## 原 著

## 固形癌に対する自己末梢血造血幹細胞移植の臨床的意義

縄田涼平<sup>1)</sup>, 高橋 徹<sup>1)</sup>, 村木和彦<sup>1)</sup>, 太田逸朗<sup>1)</sup>, 篠原健次<sup>1)</sup>, 豊重充広<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 山口県立中央病院血液内科 防府市大字大崎77(〒747-8511)<sup>2)</sup> 小野田市立病院内科 小野田市東高泊1863-1(〒756-0094)

Key words : 固形癌, 造血幹細胞移植

## はじめに

進展した乳癌, 肺小細胞癌などの固形癌に対しては従来の外科的切除, 放射線照射などの治療法では治癒は困難である. 癌細胞が化学療法剤に対して感受性があればその投与量を増す大量化学療法high dose chemotherapy(HDC)を移植前処置として行い, 大量化学療法後の重篤な骨髄抑制を克服する目的にて自己造血幹細胞移植を移植する末梢血幹細胞移植 peripheral blood stem cell transplantation(PBSCT)を施行することにより抗腫瘍効果を上げることが期待できる. 我々は昨年1年間に4例の固形癌に対して末梢血幹細胞移植を施行したので, その治療成績に文献的考察を加えて報告する

症例1: 50才女性. 1987年4月に右乳癌, stage II に対しPateyの手術. 鎖骨上窩への放射線照射を施行後, tamoxifen+ 5-FUの内服を継続していた. 1998年2月皮膚転移を認め, 諸検査にて骨, 肺, 肝, 骨髄へも転移を認めた.

症例2: 50才男性. 1998年7月右頸部腫瘍, 皮膚の黄染, 全身倦怠感を自覚した. 8月に入り発熱, ソ径部リンパ節腫脹を自覚し, 生検の結果肺小細胞癌のリンパ節転移と判明した. CTにて肺門部腫瘍(図1a)の他に腹腔内リンパ節, 膺頭部, 右頭頂部, 左後頭部に転移巣を認め, 進展例extended disease(ED)と診断した.

症例3: 37才男性. 1998年3月に心窩部から右季肋

部の疼痛を自覚した. 左鎖骨上窩, 両側ソ径部リンパ節の腫脹を認めた. CTにて多発性の肝腫瘍(図2a)と腹腔内リンパ節の腫大を認めた. リンパ節生検にて未分化癌, 原発巣不明と診断した.

症例4: 42才男性. 1998年10月下腹部痛および発熱を自覚した. CTにて傍大動脈から骨盤腔にかけてリンパ節腫脹を認めた. 同時に腫脹していた左頸部リンパ節の生検にて腺癌と診断されたが原発巣は不明であった.

PBSCT前の通常の化学療法および腫瘍の状態を表2に示す.

これらの症例に対してインフォームドコンセントにより患者および家族の了解を得てPBSCTを施行した.

## 末梢血幹細胞移植

通常の化学療法後の骨髄抑制からの回復期に顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)を投与し末梢血中に造血幹細胞(peripheral blood stem cell, PBSC)を動員しこれを血液成分分離装置を用いて採取し冷凍保存した. 次いでHDCにより移植前処置を施行しその1日後にPBSCを移植(PBSCT)した.

PBSCT直前のHDCによる移植前処置を表2に示す.

PBSCT後の臨床経過(表3)

症例1: 骨痛は減弱し腫瘍マーカーは大幅に減少したものの依然高値であること(表4), 骨シンチグラフィでは転移巣は減少したもののTh8にhot lesionを認めたことから治療効果はPRと判定した. しかし10ヶ月後に皮膚転移を認め再燃した. 化学療

平成12年5月12日受理

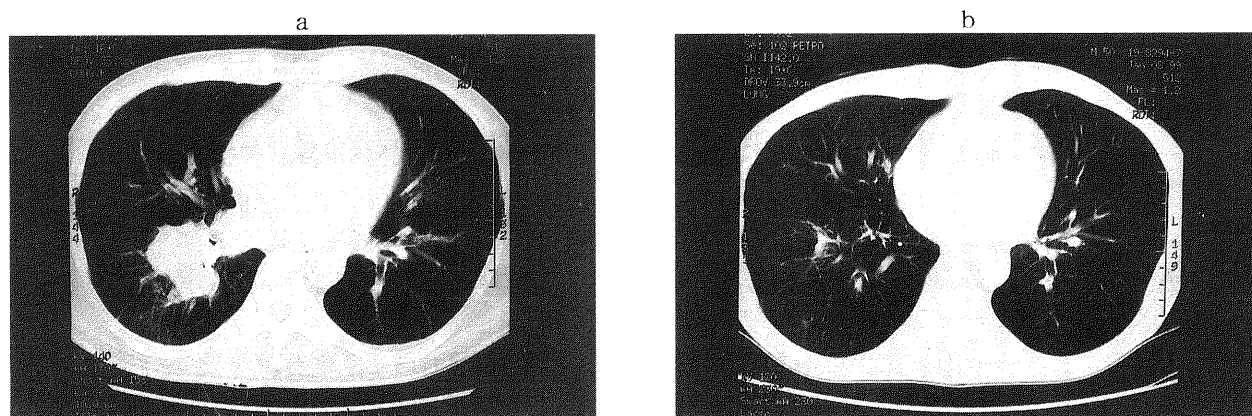


図1：症例2における胸部CT所見. a. 初診時, b. PBSCT後. 肺門部腫瘍の消失を認めた.

Case	Age	Sex	Diagnosis	Stage
1	50	F	Breast cancer	M1: SKI, PUL, HEP, OSS, MAR
2	50	M	Small cell lung cancer	ED: PUL, LYM, PANC, BRA
3	37	M	Undifferentiated carcinoma Uncertain origin	M1: HEP, LYM
4	42	M	Adenocarcinoma Uncertain origin	M1: LYM

表1：PBSCTを施行した固形癌の症例.

M1: metastasis, ED: extended disease

Case	Chemotherapy before PBSCT	Status before PBSCT	Preconditioning
1	2 courses of TEMP (TAM, ETP, MIT, CDDP)	PR	CPM 60mg/kgX3D TPA 6mg/kgX3D EPI 120mg/m <sup>2</sup> X1D
2	1 course of CHOP (CPM, ADR, VCR) 6 courses of CODE (CDDP, VCR, ADR, ETP)	CR	CDDP 700mgX3D ETP 700mgX3D
3	6 courses of VAC (VCR, ADR, CPM)	1 PR	Ara-C 3gX2, X3D MIT 10mgX3D ETP 400mgX3D
	1 course of VAC 1 course of CPM, CBDCA	2 NR	CPM 5gX2D CBDCA 500mgX2D DNR 80mgX2D
4	2 courses of CDDP, ETP	PR	CBDCA 500mg/m <sup>2</sup> X3D ETP 500mg/m <sup>2</sup> X3D

表2：PBSCT前の化学療法, 症例の状態および移植前処置.

ADR: adriacin, Ara-C: cytosine arabinoside, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, CPM: cyclophosphamide, DNR: daunomycin, EPI: epirubicin, ETP: etoposide, MIT: mitoxantrone, TAM: tamoxifen, TPA: thiotepa, VCR: vincristine, D: day

Case	Engraftment	Effect of PBSCT	Outcome
1	+	PR Decrease of tumor marker Decrease of metastasis	Aggravation 10M later Alive for 1Y and 4M
2	+	CR Decrease of tumor marker	Generalized metastasis including brain Died 1M later
3	1 +  2	PR Decrease of liver mass, but remained  ND	Died of pulmonary hemorrhage
4	+	PR Decrease of lymph node, but remained	Posttransplant Radiation Alive for 1Y

表3：PBSCT後の生着，効果および最終結果。

ND: not determined Y:year, M:month

	Admission	PBSCT		Relapse
		before	After	
Case 1				
NCC-ST439(<7.0 U/ml)	37000	4400	1800	10000
BCA225(<160 U/ml)	2600	280	170	370
Case 2				
NSE(<10.0 ng/ml)	18.0	2.6	3.6	ND

表4：入院時，PBSCT前後および再発時の腫瘍マーカー値の推移．PBSCT後の著明な減少を認めた。

法を継続し，移植後1年4ヶ月間生存中である。

症例2：腫瘍マーカーは正常化し(表4)，画像上病巣は消失し(図1b)，CRと判定した。しかし移植後7ヶ月に脳転移を含めた全身転移で再発した。放射線照射を行うも1ヶ月後に死亡した。

症例3：1回目のPBSCT後肝腫瘍は著明に減少したが，わずかな残存を認めた(図2b)。その後の化学療法によっても無効であり，肝腫瘍は再度増加したため(図2c)，2回目のPBSCTを行ったがその直後に血小板減少に伴う肺出血を来し死亡した。

症例4：移植後のCTにて残存リンパ節の内容はlow densityになり壊死に陥った印象もあったが，サイズの変化は認めずPRと判定した。残存リンパ節に対しては放射線照射を施行し移植後の約1年間再燃無く経過中である。

## 考 察

固形癌における造血幹細胞移植は基本的には化学療法に感受性を有する腫瘍が適応となる。急性白血病，悪性リンパ腫などの造血器腫瘍に於いてはその有用性が確立されており良い適応となるが，近年固形癌にもその適応が拡大しつつある。EGBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)では各種疾患に対する造血幹細胞移植の適応をRoutine, Clinical research protocol(CRP), Developmental, Not generally recommended, の4段階に分類している<sup>12)</sup>。乳癌の転移性，治療反応例はCRP，肺小細胞癌では限局例limited disease(LD)あるいはEDでも患者の状態が良い場合はCRPとされて

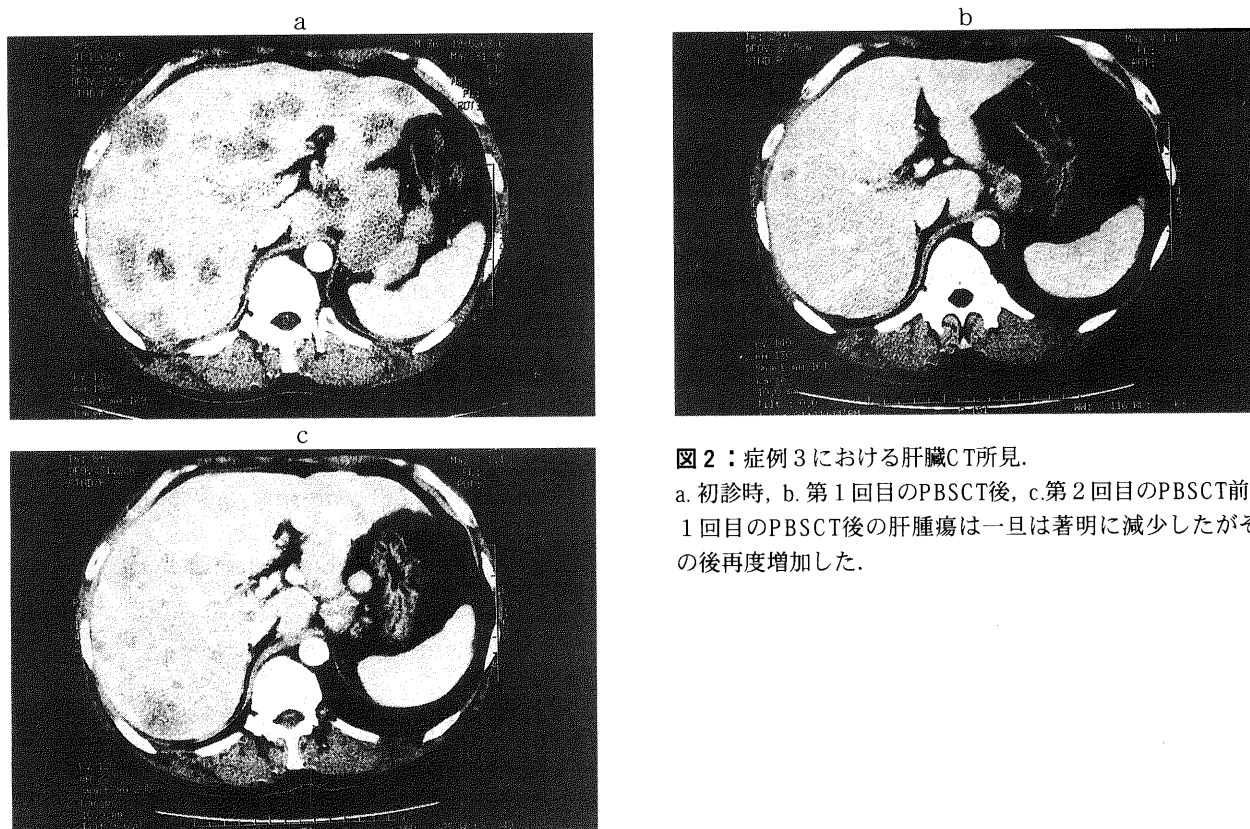


図2：症例3における肝臓CT所見.

a. 初診時, b. 第1回目のPBSCT後, c. 第2回目のPBSCT前.  
1回目のPBSCT後の肝腫瘍は一旦は著明に減少したがその後再度増加した.

Cases	Preconditioning	Outcome	Ref
<Breast cancer> 10 or more axillary LN	CPM/CDDP/BCNU	2.5 yrs EFS, 72%	4
7 or more axillary LN	BU/CPM	Overall EFS, 42%	5
		Median EFS, 487 days	
Locally advanced	Miscellaneous	3 Y EFS, 65% for stage II 60% for stage III	6
Metastatic		3 Y EFS, 7% with NR to conv Chemo 13% with PR 32% with CR	
Metastatic	CPM/MIT/ETP	Over all RR, 95%	7
Metastatic	CPM/TPA	CR, 51%	8
		Median survival, 16M 5 Y survival, 19±4% 5 Y EFS, 31±8% with CR to conv Chemo 3±3% with PR	
<Small cell lung cancer> Limited, CR to PR	CPM/CDDP/BCNU +Thoracic radiation +Cranial radiation	Median time to treatment failure, 12M OS, 73% at 1 Y 53% at 2 Y	11

表5：乳癌および肺小細胞癌における自己造血幹細胞移植の治療成績の報告.

BU: busulfan, BCNU: carmustine, 他は表2の注に記載.

EFS: event free survival, RR: response rate, OS: overall survival

いる<sup>11,2)</sup>。

乳癌においてはHDCは通常の化学療法より治療に対する反応率、寛解率を向上させ再発率を減少させた<sup>3)</sup>。乳癌は自己PBSCTが最も多く試みられている疾患であり、その治療成績は①早期であり腋窩などの局所リンパ節への進展があっても全身へは転移していない、②移植直前の通常の化学療法に感受性がある、ことなどが良い予後因子としてあげられる<sup>4)~8)</sup>。表5に現在まで報告された治療の成績を示した<sup>4)~8)</sup>。治療の不成功の最大の問題点としては再発率が高いことである<sup>4)~8)</sup>。我々の症例では転移例であったこと、PBSCT前の状態はPRであり腫瘍細胞の抗癌剤に対する感受性が十分でなかったことが再燃の原因と考えられた。

肺小細胞癌に対する化学療法の発達により治療効果は改善し生存率は延びた<sup>9)</sup>。しかし通常の化学療法では限局例LD(stage I~IIIb)および進展例ED(stage IV)における当初の化学療法後の完全寛解率は各々>50%、15~30%と改善したが、その後進展例は殆ど死亡し、また限局例の90~95%が死亡した<sup>9)</sup>。肺小細胞癌に対するPBSCTの治療成績の報告を表5に示す<sup>10)</sup>。PBSCTによる治療成績の不良の要因としては①高齢、②合併疾患、③単剤での移植前処置、④進展例、⑤局所病変の残存あるいは再発、⑥巨大腫瘍、⑦薬剤耐性、⑧転移、⑨非小細胞癌の混合、などであった<sup>11)</sup>。死因の主なもの原発巣での再発であり、中枢神経系への転移は死因の30%以上であった<sup>11)</sup>。これらに対する対策として、①ETP+CDDPによる4コースの移植前の化学療法の施行<sup>10)</sup>、②胸部照射<sup>12)13)</sup>、③予防的頭蓋放射線照射<sup>14)</sup>、などが行われる。我々の症例は当初よりEDで予後不良であったが通常の化学療法およびPBSCT前処置に良く反応し一旦はCRに導入できたが、後に脳を含む全身性に再発した。この症例においては予防的に胸部および頭蓋への放射線照射を行うべきであった。

その他の固形癌では、卵巣癌、胚細胞腫瘍、神経芽細胞腫、脳腫瘍、ウィルムス腫瘍などに造血幹細胞移植が試みられている<sup>11,2)</sup>。症例3の様な未分化癌および症例4の様な腺癌における移植例は少ない<sup>11,2)</sup>。我々の症例3ではHDCにより一旦は癌の縮小効果を認め延命効果があった。また、症例4ではその後放射線照射を加え移植後約1年間再燃無く生存

している。これらの疾患では現時点では造血幹細胞移植の有用性が確立されていないため、患者、家族へのインフォームドコンセント、倫理委員会の承認などを受け、慎重にpilot studyとして実施されるべきであり、その臨床的有用性に関しては今後の評価を必要とする<sup>11,2)</sup>。

再発の原因としては①癌細胞が移植前処置後も体内に残存している場合、あるいは②移植片中に癌細胞が混在している場合がある。前者に対しては移植前処置をさらに強化することも考えられるが、治療関連副作用regimen related toxicity(RRT)の問題がある。乳癌では移植後に地固め療法をdoxorubicin, taxolを用いて行う試みもある<sup>15)</sup>。後者の場合、化学療法およびG-CSFの投与による末梢血幹細胞の採取に際し末梢血中に造血幹細胞の他に癌細胞も動員されることが証明されている<sup>16)</sup>。移植片中の乳癌細胞はcytokeratinのイソタイプK19を免疫化学的方法およびRT-PCR法にて検出する方法がある<sup>17)</sup>。転移を伴う進行例ではその陽性率が増加し、その存在は移植の結果の予後不良因子であった<sup>17)</sup>。

移植片中への癌細胞の混入が疑われる症例では再発のリスクを低下させるために癌細胞をモノクローナル抗体などを用いて選択的に除去する方法(negative selection)や逆にCD34陽性造血幹細胞のみを選択的に分離(positive selection)して移植することが行われている<sup>2)</sup>。後者では免疫磁気ビーズを用いた方法によるCD34陽性造血幹細胞の回収率は30.8%、純度は92.2%であり癌細胞の混在は3.7log減少した<sup>18)</sup>。我々もこの操作をIsolex<sup>®</sup>を用いて行う準備中である。

1回の移植法の限界もあり固形癌では移植を複数回繰り返す方法が試みられている。これには骨髓非破壊的大量化学療法を造血幹細胞の支持のもとに数回繰り返すmultiple cycle、あるいはsequential HDCが試みられている<sup>2)</sup>。Haasらはstage II、IIIで腋窩リンパ節転移10個以上の乳癌患者にIFO, EPI, CBDCAによる前処置で2回以上移植し3年のEFSを77%と報告している<sup>19)</sup>。またShapiroらはstage IIIb, IVの乳癌患者に大量化学療法のみ1/4量のCY, TPA, CBDCAによる前処置でPBSCTを21から42日間隔で4回行うmulticycle HDCを行い治療関連死なく実行した<sup>20)</sup>。我々の症例3においてもdouble transplantを行ったが、固形癌においては今後さらに検討されるべき方

法と考えられる。

### おわりに

固形癌における造血幹細胞移植は乳癌、肺小細胞癌などではその臨床的有用性は認められているがそれ以外の固形癌での症例数は多くなく、その臨床的有用性に関しては未だに結論は出ていない。インフォームドコンセントを得ての慎重な症例の蓄積およびその結果の評価が必要である。さらにCD34陽性幹細胞移植や反復移植も試みられており、今後その成果が期待される。

### 引用文献

- 1) Goldman J M, Scmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 1-7.
- 2) 島崎千尋, 中川雅夫. 造血幹細胞移植の適応, 成績. 固形癌. 日内会誌 1998; **87**: 1488-1494.
- 3) Fields K K, Effenbein G J, Perkins J B, Ballester O F, Goldstein S C, Heimenz J W, Saez R A, Sullivan D M, Partyka J S, Kronisch L A. Defining the role of novel high-dose chemotherapy regimens for the treatment of high-risk breast cancer. *Semin Oncol* 1998; **25**: 1-6.
- 4) Peters W P, Ross M, Vredenburgh J J, Meisenberg B, Marks L B, Winer E, Kurtzenberg J, Bast R C, Jones R, Shpall E, Wu K, Rosner G, Gilbert C, Mathias B, Coniglio D, Petros W, Henderson I C, Norton L, Weiss R B, Budman D, Hurd D. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1132-1143.
- 5) Lalisang R I, Hupperets P S G J, ten Haaf M A, Jansen R L H, Schouten H C. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy in primary breast cancer patients with seven or more involved axillary lymph nodes. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 243-247.
- 6) Antman K H, Rowlings P A, Vaughan W P, Pelz C J, Fay J W, Fields K K, Freytes C O, Gale R P, Hillner B E, Holland H K, Kennedy M J, Klein J P, Lazarus H M, McCarthy P L Jr, Saez R, Spitzer G, Stadtmayer E A, Williams S F, Wolff S, Sobocinski K A, Armitage J O, Horowitz M M. High-dose chemotherapy with auto-logous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1870-1879.
- 7) Bezwoda W R, Seymour L, Dansey R D. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2483-2489.
- 8) Laport G F, Grad G, Grinblatt D L, Bitran J D, Williams S F. High-dose chemotherapy consolidation with autologous stem cell rescue in metastatic breast cancer: a 10-year experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 127-132.
- 9) Blackstein M E. Advances in chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994; **21**: 38-42.
- 10) Elias A D, Ayash L, Frei III E, Skarin A T, Hunt M, Wheeler C, Schwarz G, Mazanet R, Tepler I, Eder J P, McCauley M, Herman T, Schnipper L, Antman K H. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 559-566.
- 11) Lazarus H M, Elias A D. Autologous bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplants in small cell lung cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**: 1-3.
- 12) Johnson B E, Bridges J D, Sobczek M, Gray J, Linnoila R I, Gazdar A F, Hankins L, Steinberg S M, Edison M, Frame J N, Pass H, Nesbitt J, Holden D, Mulshine J L, Glastein E, Ihde D C. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 806-813.
- 13) Turrisi III A T, Kim K, Blum R, Sause W T, Livingston R B, Komaki R, Wanger H, Aisner S, Johnson D H. Twice-daily compared with once-daily thoracic

- radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; **340**: 265-271.
- 14) Auperin A, Arriagada R, Pignon J-P, Pechoux C L, Gtegor A, Stephens R J, Kristjansen P E G, Johnson B E, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; **341**: 476-484.
- 15) deMagalhaes-Silverman M, Hammert L, Lembersky B, Lister J, Rybka W, Ball E. High-dose chemotherapy and autologous stem cell support followed by post-transplant doxorubicin for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 1207-1211.
- 16) Franklin W A, Glapsy J, Pflaumer S M, Jones R B, Hami L, Martinez C, Murphy J R, Shapall E J. Incidence of tumor-cell contamination in leukapheresis products of breast cancer patients mobilized with stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) or with G-CSF alone. *Blood* 1999; **94**: 340-347.
- 17) Fields K K, Eifenbein G J, Trudeau W L, Perkins J B, Janssen W E, Moscinski L C. Clinical significance of bone marrow metastases as detected using the polymerase chain reaction in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1868-1876.
- 18) Kruger W, Gruber M, Hennings S, Fehse N, Fehse B, Gutensohn K, Kroger N, Zander A R. Purging and haematopoietic progenitor cell selection by CD34+ cell separation. *Bone Marrow Transplant* 1998; **21**: 665-671.
- 19) Haas R, Schmid H, Hahn U, Hohaus S, Goldschmidt H, Murea S, Kaufmann M, Wannemacher M, Wallweiner D, Bastert G, Hunstein W. Tandem high-dose therapy with ifosphamide, epirubicin, carboplatin and peripheral blood stem cell support is an effective adjuvant treatment for high-risk primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 372-378.
- 20) Shapiro C L, Ayash L, Webb I J, Gelman R, Keating J, Williams L, Demetri G, Clark P, Elias A, Duggan D, Hayes D, Hurd D, Henderson I C. Repetitive cycles of cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin intensification with peripheral-blood progenitor cells and filgrastim in advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 674-683.

## Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Solid Cancer.

Ryohei NAWATA<sup>1)</sup>, Toru TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Kazuhiko MURAKI<sup>1)</sup>,  
Itsuro OTA<sup>1)</sup>, Kenji SHINOHARA<sup>1)</sup> and Mitsuhiro TOYOSHIGE<sup>2)</sup>

1) *Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefecture Central Hospital, Hofu, 747-8511*

2) *Department of Medicine, Onoda City Hospital, Onoda, 756-0094, Yamaguchi, Japan*

### SUMMARY

We performed peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in 4 patients with solid cancers including breast cancer, lung small cell cancer, undifferentiated carcinoma and adenocarcinoma of unknown origin. The patients with breast cancer and adenocarcinoma entered partial remission after PBSCT and lived for more than a year. A patient with lung small cell cancer entered complete remission after PBSCT, but relapsed 7 months later and died. A patient with undifferentiated carcinoma entered partial remission after first PBSCT, but aggravated and died after second PBSCT. Although the clinical usefulness of PBSCT for breast cancer is generally recognized, the indication for other solid cancers remains to be elucidated and cautiously designed clinical studies are necessary before conclusion.