

症例報告

軽度な前処置による同種末梢血造血幹細胞移植 (RIST) が有効であった難治性濾胞性リンパ腫の一症例

松井久未子, 田中芳紀, 松田万幸, 山下浩司, 篠原健次

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

Key words: 濾胞性リンパ腫, 同種末梢血造血幹細胞移植, RIST

和文抄録

濾胞性リンパ腫の31歳の女性において, リンパ腫は繰り返し施行された通常の化学療法に不応性であり, 患者はその薬剤毒性による心臓機能不全を有してこれ以上化学療法を繰り返し受けることは困難であった. 化学療法を終わりにすることおよび移植片対リンパ腫細胞graft versus lymphoma (GVL) 効果を得る目的にて患者はmelphalanおよびcladribineによる弱い強度の移植前処置による同種末梢血造血幹細胞移植RISTを受けた. 移植後の造血能の回復は迅速で, 完全キメラも得られ, 移植片対宿主病graft versus host disease (GVHD) の出現もなく1年間リンパ腫は寛解状態であったが, 1年後に頸部リンパ節の腫脹をみた. これはGVHDの予防の目的で投与していた免疫抑制剤cyclosporinの中止により消退した. 本症例はその後も6ヶ月間寛解を維持しており合併症も無く, 患者の生活の質は良好である.

はじめに

濾胞性リンパ腫は低悪性度リンパ腫indolent lymphomaではあり緩やかな臨床経過をとるが通常の化学療法による根治は困難であり最終的な予後は不良である. そのために治療法としては初期例では経過観察watch and waitも一つの選択であるが, しかし最近の治療法の発展による治療戦略の選択肢の増加により進行例では積極的に治癒を目的にした

治療も行われるようになってきた¹⁾. この目的にて初期より化学療法が行われ, また最近ではCD20モノクローナル抗体rituximabの併用がおこなわれる²⁾. また造血幹細胞移植stem cell transplantation (SCT) は疾患の根治を期待できる治療法である. リンパ腫における移植は自己末梢血造血幹細胞移植peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) がおこなわれることが従来は多かったが, 移植片対リンパ腫細胞graft versus lymphoma (GVL) 効果が得られないために再発が起りやすく, 一方同種移植はGVL効果が期待できる³⁾. また同種PBSCTにおける移植前処置には通常の強度のもの, 骨髄破壊的myeloablative, と非破壊的non-myeloablative, な前処置がある⁴⁾. 後者は移植後の免疫抑制剤の投与を工夫しGVL効果の出現を誘導する. 強力な化学療法や大量の放射線全身照射による前処置の副作用に耐えられない症例や高齢者においては骨髄非破壊的な前処置による同種移植が行われる⁵⁾. 骨髄非破壊的な前処置はさらに, 骨髄破壊的ほど強度の骨髄抑制はおこらない強度の化学療法による前処置reduced-intensity conditioning regimenと, 全く白血球減少作用が無いものに分けられる⁶⁾.

我々は再発, 難治性の濾胞性リンパ腫において繰り返し施行した化学療法により心臓機能不全を伴う症例において弱い強度の化学療法による前処置reduced-intensity conditioning regimenによる同種PBSCT (RIST) を施行し1年以上寛解を維持している症例を経験した. 濾胞性リンパ腫などの低悪性度であるが難治性なリンパ腫においてRISTを施行される症例は近年増えてきてはいるが未だ実験的治療段階でありその治療戦略としての評価は定まって

平成18年3月24日受理

いない。我々は本症例の経過を報告すると共に文献的考案をおこなった。

症 例

31歳，女性

現病歴：平成14年5月に発熱，全身倦怠感が出現し他病院を受診した。頸部，腋窩，鼠蹊部の表在リンパ節腫脹および腹部CTにて大動脈周囲リンパ節腫脹を認めた。鼠蹊リンパ節生検により病理学的に非ホジキンリンパ腫，濾胞性，混合型，non-Hodkin lymphoma, follicular cell, mixed typeと診断され当科に紹介された。免疫染色はL-26 (CD20) (+), MB-1 (-), CD10 (+)であった。

入院時理学所見：身長161cm，体重49kg。貧血，黄疸，心音，呼吸には異常，肝，脾腫は認めなかった。表在リンパ節は両側頸部，鎖骨上窩，耳介後部，鼠蹊部に1-2cm大のリンパ節を多数触知した。

入院時検査所見：可溶性interleukin (IL) - 2レセプターは3300U/mlと増加していた。

腹部CT所見：両側腋窩，傍大動脈リンパ節，鼠蹊部リンパ節など多数のリンパ節腫脹を認めた。Ann Arbor分類によるリンパ腫の病期はstage IIIであった。

入院後の経過：入院後患者，家族に濾胞性リンパ腫の臨床的病態およびリンパ腫は進展していること，患者はまだ若年であることより治癒をめざした治療法が勧められること，などを十分に説明し化学療法を開始することの承諾を得た。6月中旬よりCHOP[cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin (adriamycin) vincristine (oncovine), prednisolone]にCD20モノクローナル抗体 (rituximab®, 375mg/m², 500mg/body)を加えたR-CHOPを開始し，その後2コース加え，リンパ節の縮小を認めたが，8月中旬に間質性肺炎を合併した。その原因としてrituximabによる免疫不全による感染症の可能性が考えられたためその後一時的にはこれを抜いてさらにCHOP3コースを施行した。このころより動悸，不整脈を自覚することがあり心機能を評価したところ駆出率ejection fraction (EF)は53%と低下していた。CTにてリンパ腫は完全に消退したのを確認し完全寛解の状態にて平成15年1月に退院し以後外来通院にて経過を観察した。しかし

6月には頸部，鎖骨上窩にかけてリンパ節の腫脹による再発を認めた。8月中旬よりはcladribine (0.09mg/kg, 5mg/body)を投与し，9月中旬から10月初旬にかけて週1回rituximabを投与するも効果は認めず，10月中旬より，他に有効な副作用の軽度な治療法がないためにさらにCHOP6コースを施行し再度寛解に入った。しかし平成16年3月の最後のCHOPより1ヶ月半後のCTにて既に腹腔内大動脈周囲リンパ節の増大を認めた。4月下旬よりは他の多剤併用療法であるProMACE-CytaBOM (prednisolone, methotrexate, leucovorin, adriamycin, cyclophosphamide, etoposide, cytosine arabinoside, bleomycin, vincristine)を1コース行い寛解に入った。Adriamycinはこれまでに既に総計1000mg投与されていた。心臓エコーによる心機能評価を定期的に行い，EFは55-60%程度に保たれていた。本人と家族にはこれまでに投与した抗痛剤はほぼ極量でありこれ以上の化学療法の施行は臓器障害をひきおこすだけで疾患を治癒に導くものではないこと，今後の治療法としては造血幹細胞移植があることを再三説明した。また移植の各方法 (自己，同種；骨髄，末梢血；通常，ミニ，RIST)についてそれぞれの長所，短所について十分に説明を行った。患者，家族の理解度，協力度などより患者はHLA一致の同胞，弟，よりの骨髄非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植RISTを希望した。そこで院内の倫理委員会にはかり本症例におけるRISTの施行に対して承認を受けた。6月下旬に再入院したが既に腹部CTで傍大動脈リンパ節の腫脹が認められた。EFは45-50%であった。7月上旬にさらにDHAP (dexamethasone, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin)を1コース施行したが，CTでは残存を認めた。寛解の状態にこだわって化学療法を続けることは心機能をさらに低下させ移植自体もできなくなることを十分に説明し，非寛解状態ながら移植を施行した。

移植の経過 (図1)：8月10日よりMD Anderson癌センターの方式による移植前処置²⁾に準じcladribine (2-chlorodeoxyadenosine, 2-CdA) 0.09mg/Kg, 5mg/body, 6日間, 16, 17日にmelphalan (Mel) 100mg/日を投与した。この前処置による心毒性の報告はない。ドナーの弟には顆粒球コロニー刺激因子granulocyte colony-stimulating

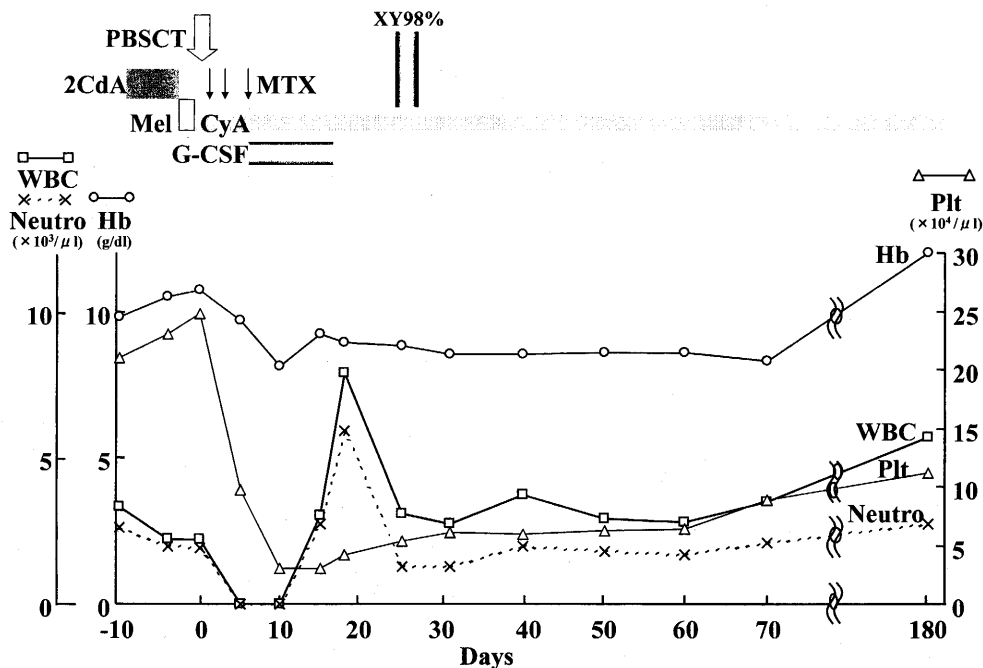


図1 臨床経過

PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation
 2CdA : 2-chlorodeoxyadenosine, cladribine
 Mel : melphalan

MTX : methotrexate
 CyA : cyclosporine
 G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor

factor (G-CSF), $300 \mu\text{g}/\text{日}$ を7日間投与し白血球を $20,000/\mu\text{l}$ にまで増加し造血幹細胞を末梢血に動員した後、血液成分分離装置を用いて移植当日に採取し静注した。輸注細胞数は、CD34陽性細胞数は $0.8 \times 10^6/\text{kg}$ 、単核球mononuclear cell (MNC)は $2.6 \times 10^8/\text{kg}$ であった。移植片対宿主病graft versus host disease (GVHD)の予防としては短期間methotrexate (MTX) およびcyclosporine (CyA)を投与した。移植後day13より白血球の回復を認めday15には白血球数は2900、好中球数は1600まで回復し、生着を確認しday25の骨髓細胞での異性間FISHは46XY, 98%で完全キメラ状態を認めた。急性GVHDは全く認めなかった。10月下旬のCTではリンパ節腫脹を認めず、完全寛解状態にて退院となった。以後慢性GVHDも全く認めていず、リンパ腫の再発も認めなかったが、移植後約1年の平成17年9月に頸部リンパ節が1個0.5cm大に腫脹しこれはCyAの投与を中止すると一ヶ月後には消失し、またGVHDの出現もなかった。この間の腫瘍マーカー、ウイルス感染マーカーの変化については検査を行わなかった。本症例の移植後の経過は順調であり平成18年2月現在再発は無く寛解状態を維持しており合併症、心機能の悪化も認めていない。患者さんは長

かった化学療法より開放され日常生活を楽しんでおり移植治療を受けて良かったと言っている。

考 案

国際骨髓移植登録international bone marrow transplantation registry (IBMTR)による低悪性度リンパ腫における同種骨髓移植の治療成績では、3年間の再発率、生存率および無病生存期間disease free survival (DFS)はそれぞれ16%, 49%, 49%であった³⁾。高い生存率はperformance status (PS) >90%, 化学療法に対する感受性、全身放射線照射total body irradiation (TBI)による前処置、40歳以下の症例、で得られた³⁾。IBMTRの報告によれば濾胞性リンパ腫において移植を受けた患者の5年間の治療関連死亡率treatment related mortality (TRM)は、同種造血幹細胞移植allo-SCT, 処理自己造血幹細胞移植purged autologous SCT (ASCT), および非処理unpurged ASCT, においてそれぞれ30%, 14%, 8%であり、再発率はそれぞれ21%, 43%, 58%であり、生存率は51%, 62%, 55%であった⁴⁾。Allo-SCTでは再発率は低いが移植前処置およびGVHDによるTRMは高く生存率では

allo-SCTとASCTの間では差は認めなかった⁴⁾。

骨髄非破壊的な移植前処置としてはfludarabine (Flu) /total body irradiation (TBI) 200Gy, Flu/cyclophosphamide (CY), Flu/busulfan (BU), Flu/melphalan (Mel)などが行われる。Flu/CY, Flu/BU, Flu/Melは共に骨髄抑制の程度が強く、真の意味で骨髄非破壊的ではないことから、Flu/CY, Flu/BU, Flu/Mel, BEAM/Campath Iなどの比較的毒性軽微なregimenによる移植はreduced intensity conditioning stem cell transplantation, RIST,と呼ぶようになっている^{5, 6)}。これは殆ど白血球減少のみられないTBI 200Gyを併用するregimen, いわゆるミニ移植と区別するための用語である⁷⁾。MD Anderson癌センターのKhouriらは、purine analogであるfludarabine 25mg/m² 5日間,あるいはcladribine 12mg/m² 5日間に, melphalan 90mg/m² 2日間を組み合わせた薬剤でのRISTをおこなっている²⁾。我々の症例においてもこれに準じて行った。

濾胞性リンパ腫におけるnonmyeloablative regimenでの移植例では国内外において100例程度行われているのもでありまた十分な経過観察期間がなくその評価は未だ定まてはいなく確立された治療法ではない¹⁻¹³⁾。濾胞性リンパ腫におけるRISTの成績のいくらかの報告では無進行生存率progression free survival (PFS)は29-80%, 全体の生存率overall survival (OS)は40-80%, TRMは16-39%であり幅がある^{5, 8-10)}。MD Andersonの報告では20例の濾胞性リンパ腫において19ヶ月間の経過観察期間でのPFSは85±8%で良好であり, 一方II-IV度の急性GVHDは20%, 広範性の慢性GVHDは36%で認められた¹⁰⁾。移植前処置の多様性がRISTの成績の比較を困難にしている^{5, 6)}。RISTにおける前処置による心毒性の報告はない。

ASCTではリンパ腫の再発がallo-SCTに比べ起こりやすくまた晩期の副作用として二次性の白血病および骨髄異形成症候群の発症頻度が5-15倍も高い¹¹⁾。RituximabをASCTに際して, in vitroおよびin vivo purging処理を行い微少残存腫瘍細胞minimal residual disease (MRD)に関する遺伝子をpolymerase chain reaction (PCR)により陰性化しMRDを減少させると, PFSが改善する¹¹⁾。

我々の症例では移植細胞数は従来の報告, CD34

陽性細胞 $2-4 \times 10^4/\text{kg}$ ^{9, 12)}, MNC $3-16 \times 10^8/\text{kg}$ ⁹⁾, に比べて少なかった。しかし移植後の生着は早く, 患者の骨髄細胞も早期に完全にドナー型に置き換わった。また急性あるいは慢性GVHDは認められなかった。骨髄非破壊的前処置による同種移植ではリンパ球性悪性腫瘍に対してはGVL効果は移植後数ヶ月から1年をかけてゆっくり出現するが, PBSCTでは骨髄移植より多くのリンパ球が輸注されるためにより強いGVL効果が期待される。リンパ腫が残存あるいは再発を起こした場合にはドナーリンパ球輸注donor lymphocyte infusion (DLI)あるいは免疫抑制剤の減量などが行われる。我々の症例においても移植後1年間は再発をせず, その後頸部リンパ節腫脹を認めたがCyAの投与を中止したところ消退した。

長期に亘る臨床経過をとりまた通常の治療に難治性の濾胞性リンパ腫を含む低-中等度の悪性度のリンパ腫および慢性リンパ性白血病などでは副作用が多い化学療法を漫然と繰り返す,あるいは強力な化学療法および放射線全身照射などの前処置後の同種あるいは自己造血幹細胞移植をおこなうよりは, 骨髄非破壊的前処置に引き続いて行う同種PBSCT, RISTはGVL効果が期待され再発が少なくまたTRMが少なく, 根治が期待される有望な治療戦略である^{1-5, 8-10, 12, 13)}。しかし未だ確立された治療法ではなく, その臨床的効果の検討がなされている。今後同様な症例があれば積極的に試みるべきである。

文 献

- 1) Winter J N, Gascoyne R D, van Besien K. Low-grade lymphoma. *Hematology 2004* (American Society of Hematology) 2004; 203-220.
- 2) Griralt S, Thall P F, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson B S, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno N, Mollodrem J, Champlin R. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies

- undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001 ; **97** : 631-637.
- 3) van Besien K, Sobochinski K A, Rowlings P A, Murphy S C, Armitage J O, Bishop M R, Chaekal Ok-k, Gale R P, Klein J P, Lazarus H M, McCarthy P L, Raemaekers L M M, Reiffers J, Phillips G L, Schattenberg A V M B, Verdonck L F, Vose J M, Horowitz M M. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998 ; **92** : 1832-1836.
 - 4) van Besien K, Loberiza F R, Bajorunaite R, Armitage J O, Bashey A, Burns L J, Freytes C O, Gibson J, Horowitz M H, Inwards D J, Marks D I, Martino R, Maziarz R T, Molina A, Pavlovsky S, Pecora A L, Schouten H C, Shea T C, Lazarus H M, Rizzo J D, Vose J M. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003 ; **102** : 3521-3529.
 - 5) Tse W W, Lazarus H M, van Besien K. Stem cell transplantation in follicular lymphoma : progress at last?. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; **34** : 929-938.
 - 6) 今滝 修, 上 昌広. 造血幹細胞移植の現状と問題点. *血液フロンティア* 2002 ; **12** : 1617-1625.
 - 7) McSweeney P A, Niederwieser D, Shizuru J A, Sandmaier B M, Molina A J, Maloney D G, Chauncey T R, Gooley T A, Hegenbart U, Nash R A, Radich J, Wagner J L, Minor S, Appelbaum F R, Bensinger W I, Brayant E, Flowers M E D, Georges G E, Grumet F C, Kiem H-P, Torok-Storb B, Yu C, Blume K G, Storb R. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies : replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001 ; **97** : 3390-3400.
 - 8) Yakoub-Agha I, Fawaz A, Folliot O, Guillerm G, Quesnel B, Fenaux P, Bauters F, Jouet J P, Morschhauser F. Non-Hodgkin's lymphoma. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma : a single center study. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; **30** : 229-234.
 - 9) Tanimoto T E, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Kami M, Kanda Y, Ando T, Yoshihara S, Masuo S, Kim S-W, Nakai K, Tobinai K, Tanosaki R, Mineishi S, Takaue Y, Muto Y. High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; **32** : 131-137.
 - 10) Khouri I F, Champlin R E. Nonmyeloablative stem cell transplantation for lymphoma. *Semin Oncol* 2004 ; **31** : 22-26.
 - 11) Lister T A. High-dose therapy for follicular lymphoma revisited : not if, but when?. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 3894-3896.
 - 12) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Clividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998 ; **91** : 756-763.
 - 13) Khouri I, Saliba R M, Giralt S A, Lee M-S, Okoroji G-J, Hagemester F B, Korbing M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski J L, McLaughlin P, Anderlini P, Donato M L, Cabanillas F F, Champlin R E. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma : low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001 ; **98** : 3595-3599.

A Case of Refractory Follicular Lymphoma Successfully Treated with Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation following the Reduced Intensity Conditioning Regimen (RIST)

Kumiko MATSUI, Yoshinori TANAKA, Kazuhiro MATSUDA,
Koji YAMASHITA and Kenji SHINOHARA

*Division of Hematology, Department of Medicine,
Yamaguchi Prefectural Medical Center,
Osaki 77, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

SUMMARY

Follicular lymphoma in a 31 years-old female was refractory to repeated conventional chemotherapies. She had cardiac dysfunction due to the regimen related toxicity of chemotherapy. She received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following the reduced intensity conditioning regimen with melphalan and cladribine. Hematopoietic recovery after transplantation was prompt, and complete chimerism was obtained. The patient had not acute or chronic graft versus host disease. Lymphoma was in complete remission for a year until the swelling of neck lymphnode which disappeared after the withdrawal of cyclosporine. The patient enjoyed good quality of life after transplantation.