

〔B. 最近の知見〕

1. 血液幹細胞の移植法

東海大学医学部
産婦人科助教授
篠塚 孝男

座長：浜松医科大学
産婦人科教授
寺尾 俊彦

はじめに

現在抗癌剤として用いられている薬剤には、癌細胞のみを選択的に殺す能力はなく、宿主の正常細胞に対する反応ともいべき種々の副作用も合せ持っており、これが抗癌剤の投与量を制限する因子となっている。この規制因子が骨髓毒性であるものでは、血液幹細胞移植法を用いてこれに対処すれば、通常投与量の数倍もの抗癌剤を投与することが可能であり、この抗癌剤が dose-dependent なもので、その癌に感受性を有するものであれば、その治療効果には大いに期待が持てることになる。

最近における進行卵巣癌の治療成績をみると、以前に比べ著明に改善したかのように見える。確かに、可能な限りの腫瘍摘出術を行い、残存腫瘍径が 2 cm 以下になるまで腫瘍摘出術をした群に白金製剤を含む多剤併用療法を行えば、高い治療成績が得られるようになったが、その長期予後をみると決して満足できるような成績は得られていない。このようなことから私達は、進行卵巣癌の長期予後の改善を求めて、徹底した debulking surgery 後に血液幹細胞移植法併用による大量化学療法に着目し、11年前より本療法を開始したので、その方法や治療成績などについて述べてみる。血液幹細胞移植法として現在卵巣癌治療に応用されているものには、自家骨髓移植法 (autologous bone marrow transplantation, ABMT) と末梢血幹細胞移植法 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) とがあり、ここに、これら両者について解説する。

自家骨髓移植法 (ABMT)

ABMT 法は、患者自身の腸骨骨髓より、あらかじめ骨髓細胞を採取して凍結保存しておき、大量化学療法後体内より投与された抗癌剤が代謝消失されるのを待って、凍結保存しておいた骨髓細胞を患者自身にもどすことにより、大量の抗癌剤の投与で障害された骨髓機能の回復を図る方法である。私達は、大量化学療法のレジメンとして、シスプラチン 100 mg/m²+アドリアマイシン 80 mg/m²+シクロホスファミド (エンドキサン) 1,600 mg/m²を2日間に分けての投与を1コースとして2コース投与より開始し、最終的には

(表1) 自家骨髓移植 (ABMT) 法を併用した大量CAP療法

	day 1	2	3	4	5~
シクロホスファミド(mg/m ²)	800~1,200	800~1,200			
アドリアマイシン(mg/m ²)	40~50	40~50		ABMT	G-CSF
シスプラチン(mg/m ²)	50~75	50~75			

ABMT : autologous bone marrow transplantation

(東海大学)

それぞれ150 mg/m²+100 mg/m²+2,400 mg/m²まで増量した(表1)。その治療成績は5年生存率でⅢ期(25例)62.8%,Ⅳ期(12例)33.4%となった。Ⅲ,Ⅳ期症例につき1コースあたりのシスプラチンの投与量が150 mg/m²の群(総投与量中央値,376 mg/m²)と135 mg/m²以下の群(総投与量中央値,278 mg/m²)とに分けて5生率をみると,それぞれ,66.6%,35.7%となり,1コースあたりの投与量の増量が高い生存率に結びつく結果となった。

シスプラチンの主な副作用が腎毒性であることから,ABMTを併用しても増量には限界があったが,カルボプラチンの出現により白金製剤の増量が可能となった。私達が試みたレジメンはシクロホスファミドを3 g/m²に固定し,カルボプラチンは安全性を確認しながら900 mg/m²,1,200 mg/m²,1,500 mg/m²と増量し,これを3日間に分けての投与を1コースとして2コース行うことを原則とした(表2)。シスプラチンの4倍量のカルボプラチンが抗腫瘍作用として等力価といわれていることから,カルボプラチンのそれらの量をシスプラチンに換算すると,それぞれ,225 mg,300 mg,375 mgに相当し,ABMTを併用することにより白金製剤のさらなる増量が可能となった。本療法における治療成績をⅡ期3例,Ⅲ期10例,Ⅳ期6例の合計19例でみると,4年生存率64.4%の成績が得られた。しかし,カルボプラチンを1,500 mg/m²まで増量すると,ABMTを併用しても著明な骨髓機能障害が出現し,とくに血小板低下期間が著明に延長し,血小板輸血回数は4~19回,平均10回となった。

(表2) 自家骨髓移植(ABMT)とG-CSF投与による大量カルボプラチン(CBDCA)+シクロホスファミド(CPM)療法

	day 1	2	3	4	5	6	7~
CBDCA (mg/m ²)	300	300	300				
	500	500	500			ABMT	G-CSF
CPM (mg/m ²)	1,000	1,000	1,000				

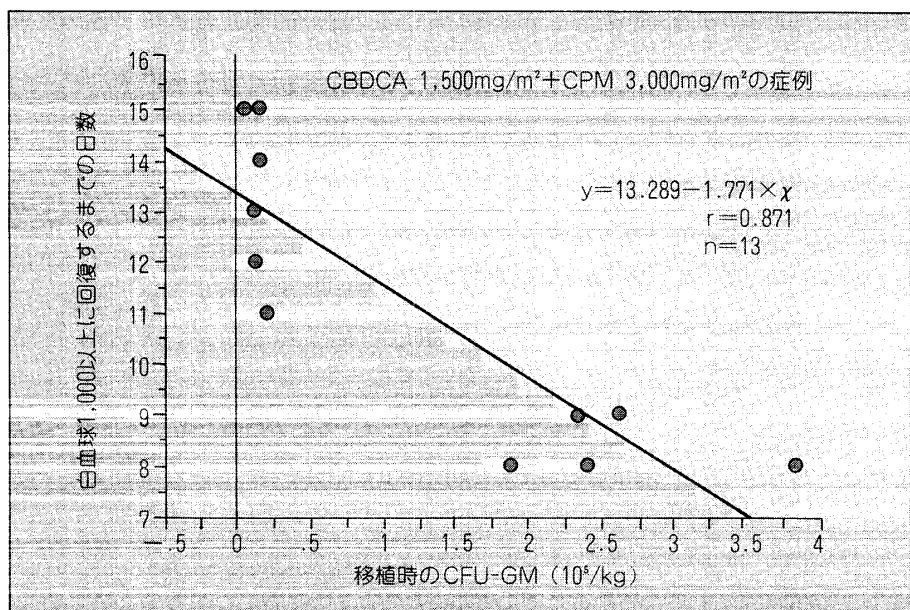
(東海大学)

末梢血幹細胞移植法(PBSCT)

血液幹細胞移植法のもう一つの方法としての本法が最近注目されている。この方法は,ある種の抗癌剤投与後の骨髓機能回復期に,一過性に末梢血中に幼若な造血幹細胞が大量に出現してくることから,これを血液成分分離装置を用いて採取保存し,大量化学療法後にABMT同様患者自身にもどすことにより骨髓機能の回復を図る方法である。採取のための化学療法としては,PBSCT併用による卵巣癌の治療対象は進行症例が多いことから,術前化学療法の意味も込めて,白金製剤を含めた多剤併用療法で行っているものが多く,私達も,シスプラチン50~100 mg/m²+ピラルピシン50 mg/m²+シクロホスファミド1~2 g/m²で行い,白血球数が最低値となった頃よりG-CSFを投与し,白血球数7,000~10,000/μlの頃に幹細胞採取を行っている。採取された造血幹細胞の量をCFU-GM(colony forming unit granulocyte macrophage)数で計測すると,患者の体重1 kgあたり,自家骨髓採取法では0.42±0.4×10⁵であったのに対し,末梢血幹細胞採取法では4.6±5.4×10⁵と,後者では約10倍量ものCFU-GMの採取が可能であった。

図1は移植されたCFU-GM数と白血球数が1,000/μl以上にまで回復するのに要する日数との関係をみたものであるが,CFU-GMを多量に移植すればするほど,白血球数の

低下期間は短縮され、その結果、大量化学療法をより安全に行うことが可能となる。



(図1) 移植時のCFU-GM数と白血球1,000/mm³以上に回復するまでの日数との関係

自家骨髄移植法と末梢血幹細胞移植法との比較

末梢血幹細胞採取法は自家骨髄採取法に比し、約10倍量ものCFU-GMが採取されることから、これらの移植後は、当然のことながら末梢血幹細胞移植群に良好な骨髄機能の回復がみられる(表3)。

(表3) 自家骨髄移植法と末梢血幹細胞移植法での骨髄機能回復の比較 (Mean ± SD)

	自家骨髄移植 (n=8)	末梢血幹細胞移植 (n=5)
白血球100以下の期間	2.8 ± 1.4	1.4 ± 1.7
白血球1,000以上に要した日数	13.3 ± 1.4*	8.4 ± 0.5*
白血球3,000以上に要した日数	21.3 ± 2.4*	11.4 ± 3.4*
血小板輸血回数	8.3 ± 4.8	5.2 ± 1.5
血小板5万以上に要した日数	19.4 ± 3.2**	13.2 ± 1.2**

大量化学療法: CBDCA 1,500mg/m² + CPM 3,000mg/m²

* p < 0.0001

** p < 0.001

日数は移植日をday 0とした

血液幹細胞移植法併用大量化学療法における副作用

本療法は血液幹細胞移植を行っても、それが骨髄に生着し、造血機能が回復するまでは白血球や血小板の著明な減少を来す。表4は本療法による副作用死をまとめたものであるが、そのほとんどは白血球低下期間中の感染症や血小板減少時の出血によるものであることから、本療法では患者に対する厳重なる観察と十分な支持療法が必要である。さらに、

本療法では高度な専門的知識も必要なことから、本療法を開始するにあたっては、その分野の専門医の指導・援助が必要と思われる。

(表4) ABMT併用大量化学療法に由来する副作用死の頻度

報告者	頻度
Daupet J, et al. (Gynecol Oncol 1989 ; 34 : 294—298)	0%
Shea T C, et al. (J Clin Oncol 1989 ; 7 : 651—661)	3%
Viens P, et al. (Bone Marrow Transplant 1990 ; 5 : 227—233)	9%
Elias A D, et al. (J Clin Oncol 1991 ; 9 : 320—327)	12.5%
Stiff P J, et al. (J Clin Oncol 1994 ; 176—183)	16%
Nichols C R, et al. (J Clin Oncol 1989 ; 7 : 932—939)	21%
Shpall E J, et al. (Gynecol Oncol 1990 ; 38 : 386—391)	25%

将来の展望

本療法も最近になってPBSCTが行われるようになり、より大量の抗癌剤を、より安全に投与することが可能となった。さらに、パブリタキセルなど、新しい、卵巣癌に対し期待の持てる抗癌剤が臨床に応用できる日も間近かにせまっている。進行卵巣癌に対し、可能な限りの腫瘍を摘出するdebulking surgeryに加えて、このような新しい抗癌剤を用いての多剤併用療法によるPBSCT併用大量化学療法は、進行卵巣癌の長期予後改善のための手段として、その期待されるものは大きい。

《参考文献》

- 1) 篠塚孝男, 平澤 猛, 村松俊成, 平園賢一, 宮本 壮, 村上 優, 黒島義男. Dose intensity chemotherapy の実際—骨髄移植—. *Oncology & Chemotherapy* 1994 ; 10 : 155—162
- 2) 篠塚孝男. 骨髄移植を併用した化学療法. *産科と婦人科* 1994 ; 61 : 792—800
- 3) Menichella G, Pierelli L, Scambia G, Salerno G, Benedetti Panici P, Foddai ML, Serafini R, Puglia G, Lai M, Ciarli M, Mancuso M, Bizzi B. Low-dose cyclophosphamide in combination with cisplatin or epirubicin plus rhG-CSF allows adequate collection of PBSC for autotransplantation during adjuvant therapy for high-risk cancer. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14 : 907—912