

## 診 療

## 末梢血幹細胞採取におけるエトポシド (VP-16)

## 大量導入療法の有用性

名古屋第二赤十字病院産婦人科

山室 理 風戸 秀夫 堀 晴美 塚原洋次郎  
山原 昇 加藤 紀子 長谷川 玄 小林 巖

The Usefulness of High Dose Etoposide for Peripheral  
Blood Stem Cell Harvest

Osamu YAMAMURO, Hideo KAZETO, Harumi HORI, Yojiro TSUKAHARA,  
Noboru YAMAHARA, Noriko KATO, Gen HASEGAWA  
and Iwao KOBAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Aichi*

**Key words:** Peripheral blood stem cell harvest • Etoposide • Ovarian cancer

## 緒 言

末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) 併用大量化学療法は、自家骨髄移植に比べ簡便でかつ骨髄機能の支持に優れており、大量化学療法の一般的普及への道を開くものとして注目されている。しかし、末梢血幹細胞採取 (peripheral blood stem cell harvest, PBSCH) の標準的方法は確立されておらず、今回当院にて行ったエトポシド (VP-16) 大量導入療法の有用性について報告する。

## 対 象

通常の化学療法にて予後不良と思われる進行卵巣癌で、重篤な合併症がなく全身状態のよい2症例を対象とした。症例1は40歳、卵巣漿液性腺癌Ⅳ期で癌性腹膜炎、肝、骨転移があり、CAP療法6コース施行 (Cyclophosphamide (CPA), Pirarubicin, Cisplatin (CDDP)) にて肝転移消失するも、CA125の下降が停滞している症例である。症例2は31歳、卵巣漿液性腺癌Ⅲc期で癌性腹膜炎、胸水 (細胞診未施行)、傍大動脈および鼠径リンパ節腫大を認め、PVB療法2コース施行 (CDDP, Vinblastine, Bleomycin) し、腫瘍は著明に縮小

してきた症例である。2症例ともに、本治療の予想される効果、副作用を十分に説明し、本人および家族より同意を得て行った。

## 方 法

VP-16 2g/m<sup>2</sup> (0.5g/m<sup>2</sup>, 4日間) で導入化学療法を行い、白血球数  $1 \times 10^3/\mu\text{l}$  以下になった日よりフィルグラスチム (rhG-CSF) 150μg を連日皮下投与した。骨髄が回復し白血球数  $10 \times 10^3/\mu\text{l}$  以上を目安に連続血球分離装置 (Spectra, Cobe 社) を用いてPBSCHを隔日2回施行した。アフエレーシスは1回約8~10Lの血液処理を行った。予想される白血球減少に対して抗生剤と抗真菌剤の内服と吸入、嘔気に対してセロトニン受容体拮抗剤、ステロイドを予防的に使用した。

この方法により得られた各症例の採取細胞の総有核細胞数およびCD34陽性細胞数を計測した。またVP-16大量導入療法時の副作用および腫瘍マーカーの推移を検討した。

## 成 績

2症例のPBSCHの経過を図1, 2に示す。採取細胞数は表1のごとくであり、2回のアフエレーシスを合計した総有核細胞数は、症例1で

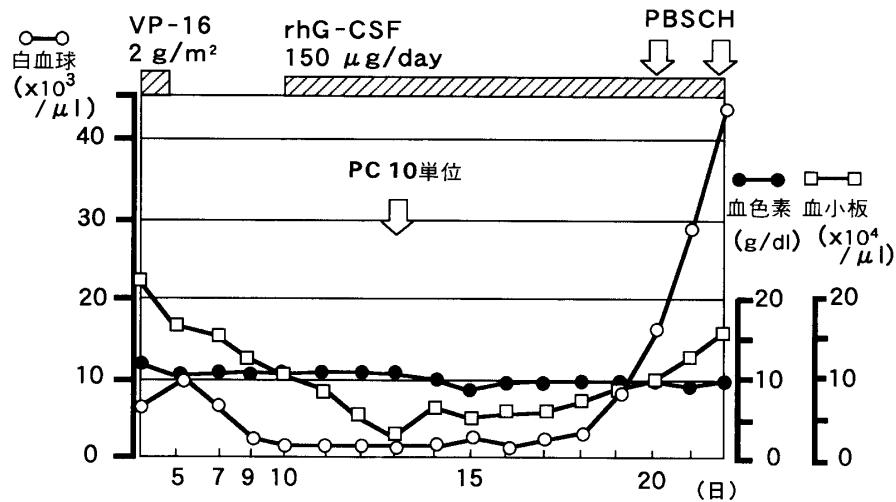


図1 症例1の経過

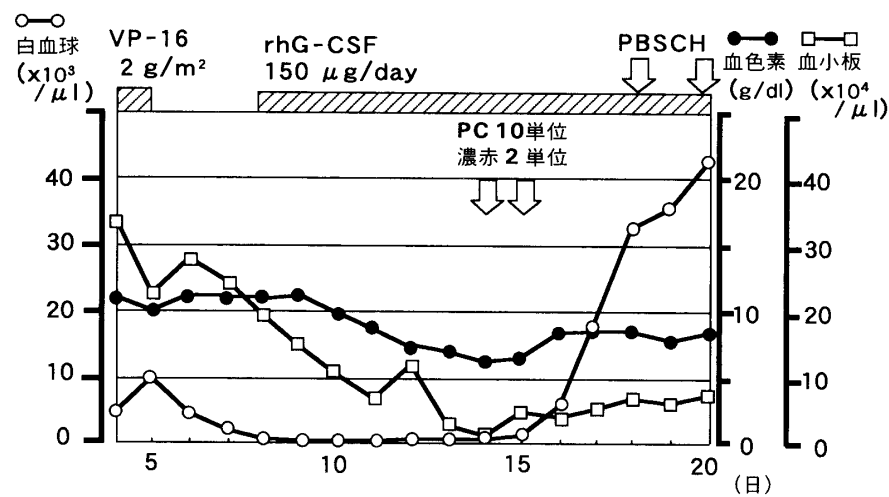


図2 症例2の経過

表1 採取細胞の検討

	第1回アフェレーシス		第2回アフェレーシス	
	総有核細胞数/kg	CD34陽性細胞数/kg	総有核細胞数/kg	CD34陽性細胞数/kg
症例1	$5.7 \times 10^8$	$6.2 \times 10^6$	$6.2 \times 10^8$	$9.8 \times 10^6$
症例2	$5.5 \times 10^8$	$6.0 \times 10^7$	$3.8 \times 10^8$	$3.8 \times 10^7$

表2 骨髄に対する副作用

	血色素	白血球	好中球	血小板
	6 g/dl 未満の日数	$\times 10^3/\mu\text{l}$ 未満の日数	500/ $\mu\text{l}$ 未満の日数	$3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満の日数
	最低値	最低値	最低値	最低値
症例1	0	7	9	2
	6.5g/dl	$0.4 \times 10^3/\mu\text{l}$	0/ $\mu\text{l}$	$1.2 \times 10^4/\mu\text{l}$
症例2	0	5	9	1
	8.3g/dl	$0.6 \times 10^3/\mu\text{l}$	0/ $\mu\text{l}$	$2.3 \times 10^4/\mu\text{l}$

$1.19 \times 10^9/\text{kg}$ , 症例2で $9.3 \times 10^8/\text{kg}$ , CD34陽性細胞は, 症例1で $1.6 \times 10^7/\text{kg}$ , 症例2で $9.8 \times 10^7/\text{kg}$ であった. 表2に示す骨髄抑制を認め, 2症例ともに濃厚血小板輸血(PC, 10単位)が必要であり, 症例2では濃厚赤血球(2単位)も輸血した. 症例1で軽い口内炎(紅斑のみ)が出現した以外は, 2症例ともに発熱, 出血傾向などもなく全身

状態も良好で, 嘔吐も時にみられる程度であった.

CA125値は両症例とも臨床経過をよく反映する腫瘍マーカーになっており, VP-16大量投与前後において, 症例1は前値130U/ml (Day 0), 後値

93U/ml (Day 22), 症例 2 は前値19,000U/ml (Day-5), 後値2,400U/ml (Day 23) と下降を認めた。

### 考 察

卵巣癌治療において抗腫瘍効果の高い薬剤が限られている現状のなかで、PBSCT は、多くの抗癌剤の dose limiting factor となっている骨髓抑制の問題を回避し、薬剤の投与量を通常の 4～20倍に高めることが可能であり<sup>1)</sup>, 進行癌症例の予後を改善するものと期待されている。

PBSCH の方法としては、導入化学療法後 G-CSF を投与する方法が、G-CSF 単独の方法より採取効率がよいため一般的となっている。卵巣癌においては CPA 4g/m<sup>2</sup><sup>2)</sup>, CPA 1.5g/m<sup>2</sup> + CDDP 100mg/m<sup>2</sup><sup>3)</sup>, CDDP 50～100mg/m<sup>2</sup> + Pirarubicin 50mg/m<sup>2</sup> + CPA 1～2g/m<sup>2</sup><sup>4)</sup>, CPA 3g/m<sup>2</sup> + Taxol 150～300mg/m<sup>2</sup><sup>5)</sup>などの導入化学療法の後に、G-CSF を投与する方法が報告されている。抗腫瘍効果を期待すればプラチナ製剤は使いたい<sup>6)</sup>が、一方でプラチナ製剤を含む導入療法では PBSCH の採取効率は低くなり、頻回のアフェレーシスが必要<sup>3)</sup>であったり、骨髓移植を併用<sup>4)</sup>したりしている場合が多い。このジレンマを解決する方法として、血液内科領域において大量 VP-16 による導入療法の有用性が報告されている<sup>6)</sup>ことに着目し、VP-16大量導入療法を卵巣癌症例において試みた。

採取した造血幹細胞数の指標として、今回我々は CD34陽性細胞数を計測した。従来使用された Colony Forming Unit Granulocyte-Macrophage (CFU-GM) 数は、CD34陽性細胞数と相関する<sup>5)7)</sup>ものの、特殊な培養技術が必要で測定施設により値に差異が大きく施設間の比較には不適當であり、一方 CD34陽性細胞数は、測定方法が簡便でかつ再現性に優れ、CFU-GM 数に変わって使用されるようになってきている<sup>7)</sup>。婦人科領域では CD34陽性細胞での検討はいまだ少ないが、前治療のない患者に CPA + Taxol の導入療法にて Fennelly et al. は、1 回のアフェレーシスにて  $3.56 \times 10^6$ /kg の CD34陽性細胞数を採取できたと報告<sup>5)</sup>しており、本検討ではこの 1.7～17 倍の採取が可能で

あった。これは本検討症例が比較的若いことも一因であるが、両症例とも前治療があることを考えれば極めてよい成績といえよう。一般に CD34陽性細胞が  $2 \times 10^6$ /kg あれば大量化学療法が可能とされており、今回の採取量はこれをはるかに上回っており、後に施行する大量化学療法の安全性を高め、また複数回の大量化学療法への可能性も広がると思われた。

症例 1 では、症例 2 に比べ、総有核細胞数に含まれる CD34陽性細胞の割合が低くなっている。これは骨髓造血能に対する前治療の影響の差によると考えられる。特にプラチナ製剤を含む多剤化学療法を 3 コース以上行った場合、PBSCH の効率はかなり落ちると考えられており、症例 1 のように CAP 療法 6 コース (総 CDDP 投与量 480 mg) 後にもかかわらず CD34陽性細胞を  $1.6 \times 10^7$ /kg 採取できたことは、この VP-16大量導入療法の有用性を強く示唆している。

VP-16は卵巣癌に対する抗腫瘍効果をプラチナ製剤に次いで期待できる薬剤であり<sup>8)</sup>、本症例においても腫瘍マーカーの推移より抗腫瘍効果はあったと判断している。また副作用も骨髓抑制以外にはほとんど認めず、骨髓抑制に対してあらかじめ注意を払えば安全に施行できるものと思われた。

### 結 語

VP-16大量導入療法による PBSCH は、極めて高い血幹細胞採取効率を示すとともに、抗腫瘍効果も期待できる方法として、非常に有用と考えられた。

稿を終えるにあたり、多大なご協力を頂いた後藤整一副部長をはじめ当院血液内科スタッフに深謝いたします。

### 文 献

1. Shea TC, Storniolo AM, Mason JR, Newton B, Mullen M, Taetle R, Green MR. A dose-escalation study of carboplatin/cyclophosphamide/etoposide along with autologous bone marrow or peripheral blood stem cell rescue. *Semin Oncol* 1992; 19: 139-144
2. Tepler BI, Cannistra SA, Frei E III, Gonin R, Anderson KC, Demetri G, Niloff J, Goodman H, Muntz H, Muto M, Sheets E, Elias AD, Mazanet R, Wheeler C, Ayash L, Schwartz G,

- McCauley M, Gaynes L, Harvey S, Schnipper LE, Antman KH.* Use of peripheral-blood progenitor cells abrogates the myelotoxicity of repetitive outpatients high-dose carboplatin and cyclophosphamide chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1583—1591
3. *Menichella G, Pierelli L, Scambia G, Salerno G, Panici PB, Foddai ML, Serafini R, Puglia G, Lai M, Cirlì M, Mancuso S, 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 Transplantation* 1994; 14: 907—912
  4. 篠塚孝男. 進行卵巣癌に対する造血幹細胞移植法を併用した大量化学療法. 産婦人科治療 1995; 71: 673—679
  5. *Fennelly D, Schneider J, Spriggs D, Bengalo C, Hakes T, Reich L, Barakat R, Curtin J, Moore MAS, Hoskins W, Norton L, Crown J.* Dose escalation of paclitaxel with high-dose cyclophosphamide, with analysis of progenitor-cell mobilization and hematologic support of advanced ovarian cancer patients receiving rapidly sequenced high-dose carboplatin/cyclophosphamide courses. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1160—1166
  6. 葛山由布子, 菌田精昭, 坂部秀明, 中川 均, 藤井 浩, 阿部達生. G-CSF を併用した Ara-C 大量療法, Etoposide 大量療法による末梢血幹細胞の効率的採取法. 臨床血液 1993; 34: 1525—1531
  7. 日浦昌道, 村上順子, 重政和志, 藤岡 徹, 横山隆, 野河孝充, 千葉 丈, 下河達雄. 卵巣癌における G-CSF を併用した化学療法の相違による末梢血幹細胞採取効率の検討. 日産婦誌 1995; 47: 257—263
  8. *Schmoll H.* Review of etoposide single-agent activity. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9: 21—30

(No. 7788 平8・7・15受付)