

自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を 施行した進行期悪性黒色腫の2例

いの うえ まさ や つ むら ひろ と かわ かみ こう し
井 上 政 弥 津 村 弘 人 川 上 耕 史
たか はし つとむ もり やま いち ろう いし くら ひろ と
高 橋 勉 森 山 一 郎 石 倉 浩 人

キーワード：悪性黒色腫，自家末梢血幹細胞移植，
大量化学療法，IL-2，IFN- α 2a

要 旨

今回、我々は標準的治療に対して治療抵抗性の進行期悪性黒色腫の2例に対し、interleukin-2 (IL-2) や interferon- α 2a (IFN- α 2a) を併用した自家末梢血幹細胞移植 (auto peripheral blood stem cell transplantation: auto PBSCT) 併用大量化学療法を施行した。1例は自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を2回可能であったが、もう1例は1回しか実施できなかつた。さらに免疫療法を併用することにより、抗腫瘍効果の増大と生存期間の延長を期待した。しかし、欧米の報告と同様に抗腫瘍効果は2例とも認められたが、生存期間に対する効果は十分ではなかつた。

はじめに

悪性黒色腫は、転移を生じやすく、治療抵抗性の難治性腫瘍として知られている。特に、進行期の悪性黒色腫 (Stage IV) は、極めて予後不良で生存期間中央値が6から10ヶ月で5年生存率は5%以下である。このグループには無作為臨床試験の報告は少ないが、アルキル化剤である cisplatin (CDDP), dacarbazine (DTIC) など

を2種類以上併用した多剤併用療法を実施して、抗腫瘍効果と生存期間の有意な延長が報告されていることを踏まえて、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が実施された。しかしながら、移植早期の再燃が問題となり治療成績は満足できるものではない。また、進行期の悪性黒色腫に免疫学的療法として IL-2 や IFN- α 2a が有効であり、再発までの期間の延長の可能性が示されている。そこで、今回我々は、再燃、増悪までの期間の延長を意図して、治療抵抗性の進行期悪性黒色腫に対して、抗腫瘍効果を期待して自家末梢血幹細胞移植を併用した大量多剤併用療法を実施し、それに加え、腫瘍無進行期間の延長を目的として IL-2

Masaya INOUE et al.

- 1) 島根大学医学部附属病院腫瘍センター
- 2) 島根大学医学部第三内科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

とIFN- α 2aを併用した自験例を報告する。

症 例

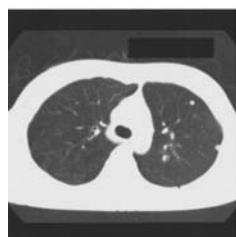
【症例1】26歳 男性

1999年より右腰部に黒色の腫瘍を認めるも放置。2002年12月に腫瘍の増大を認め近医受診し、悪性黒色腫と診断後、拡大切除術を施行された。病期はstage IIb (pT4a N0 M0)。術後、DAV-feron療法を3コース施行され、経過観察となるが、2004年9月右腋窩に腫瘍を認め、精査にて多発リンパ節転移及び肺転移を認めた。同年10月左肺上葉区域切除+右腋窩リンパ節・右単径リンパ節廓清術施行。DAC-tam療法を2コース施行したが、腫瘍の縮小効果は認めず。患者と家族に十分なインフォームド・コンセントを実施したうえで、auto PBSCT併用大量化学療法を選択し2005年2月に、VP-16大量療法(1600 mg/m²)を前処置とした自己末梢血幹細胞採取(CD34陽性細胞:4.8×10⁶/kg採取)を実施。その後、急速な腫瘍の増大を認めたため、DTIC 800 mg/body (day-6~day-4) + CBDCA 800 mg/body (day-

6~day-3) + ACNU 100 mg/body (day-6) の大量化学療法を行い、3月25日(day-0)にauto PBSCT (CD 34 陽性細胞:2.6×10⁶/kg)を実施した。併用療法として移植前よりIFN α 2a (180 μ g/body/week)を移植後よりIL-2 (140万単位/day (5日間投与し2日間休薬を1コースとして繰り返し))を使用した。移植後、5-S-CD及びLDHは速やかに低下し、画像上も腫瘍は縮小し(図1)、腹水も消失し移植後39日目に退院した。(図2)。移植後46日、腫瘍の増大を認め、原疾患の増悪と判断し、第2回目のauto PBSCT併用大量化学療法を行う目的で再入院となった。前処置はDTICの投与量を増量して大量化学療法(DTIC 1200 mg/body (day-6~day-4) + CBDCA 750 mg/body (day-6~day-3) + ACNU 100 mg/body (day-6))を行った。6月1日にauto PBSCT (CD 34 陽性細胞:2.6×10⁶/kg)を施行。併用療法として移植前よりIFN- α 2aを、移植後よりIL-2 (今回は2コースで中止)を使用した。移植後、5-S-CDは低下したが、LDHはむしろ増加し、腫瘍の縮小効果は認めら



2005/3/10(化学療法前)



縮小



増大



縮小

2005/4/10

図1 大量化学療法前後の比較

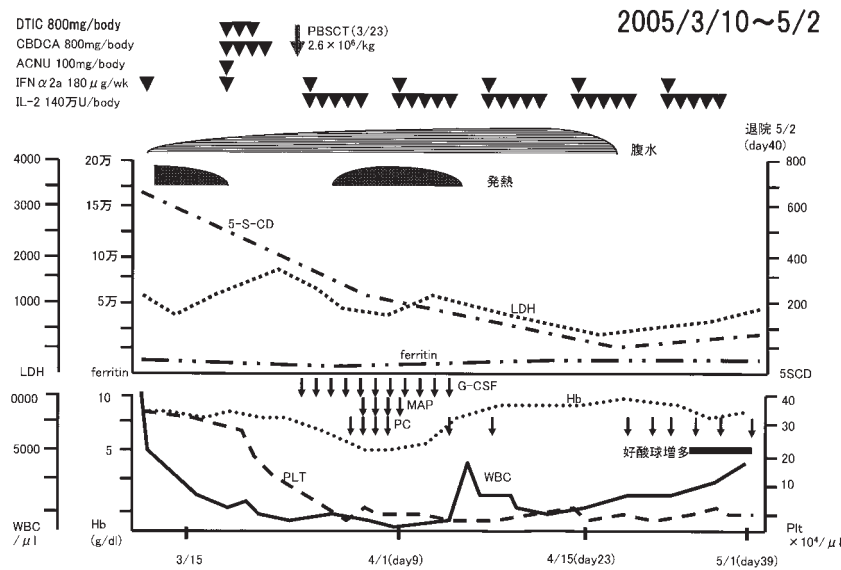


図2 Auto PBSCT 併用大量化学療法 (1回目)

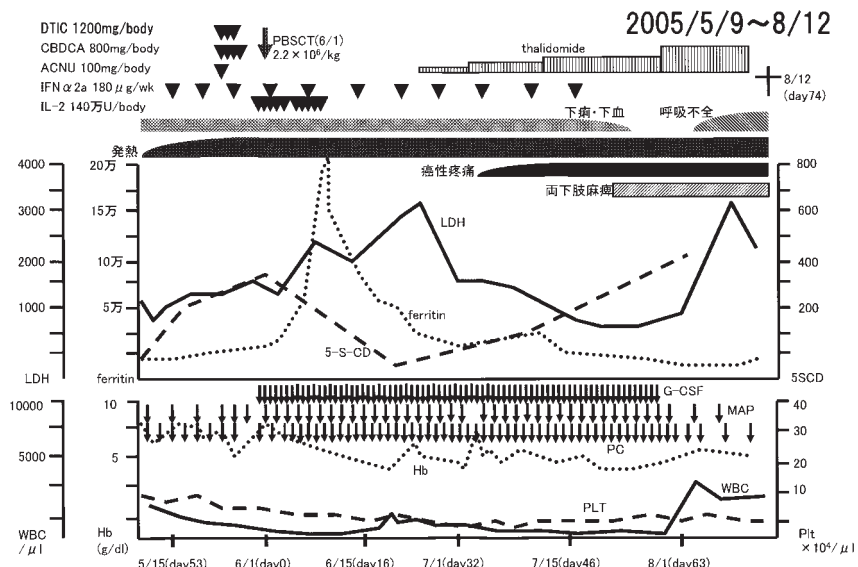


図3 Auto PBSCT 併用大量化学療法 (2回目)

れなかった。転移性脊椎腫瘍による脊髄麻痺を合併し、呼吸状態の悪化を認め、第2回移植後74日に意識障害出現し、永眠された。(図3)

【症例2】49歳 男性

2004年3月の健診にて食道腫瘍を指摘され、生検にて悪性黒色腫と診断。胸部食道切除術を施行され、腫瘍は粘膜下腫瘍の形を呈し、周囲リンパ節にも浸潤を認めた。病期は stage III (pT4a N2

MX)であったが、術後は無治療で経過観察された。2005年5月には画像検査にて、縦隔・左副腎に腫瘍を認め、再発と診断。DAV-feron療法を施行するも、効果なく、同年7月より、DAC-tam療法に変更したが、腫瘍は増大傾向であった。患者・家族に十分にインフォームドコンセントを実施し、auto PBSCT 併用大量化学療法を実施することとした。G-CSF 単独投与での自家

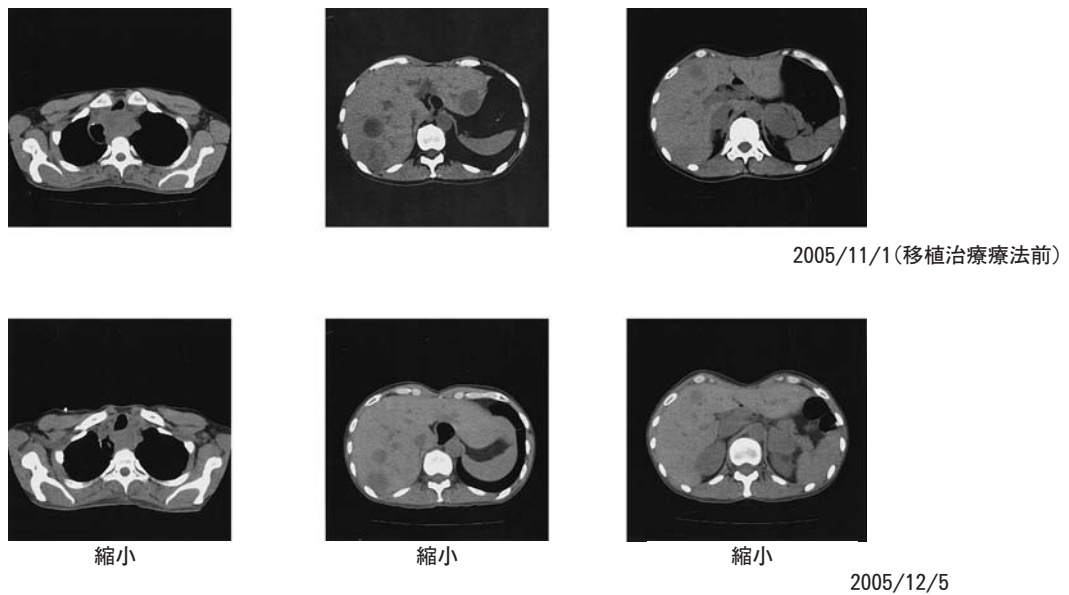


図4 大量化学療法前後の比較

末梢血幹細胞採取 (CD 34 陽性細胞: 1.12×10^6 /kg 採取) を施行。同年11月既存病変の増大及び肝転移病巣の出現を認め、縦隔腫瘍による気道狭窄の危険性を考慮し、気管切開を施行した上で、12日より、大量化学療法として、DTIC 800 mg/body (day-6~day-4) + CBDCA 800 mg/body (day-6~day-3) + ACNU 100 mg/body (day-6) の投与を行い、11月18日 (day0) に auto PBSCT (CD 34 陽性細胞: 2.6×10^6 /kg) を施行した。併用療法として、IFN $\alpha 2a$ (180 μ g/body) を、day-5 に投与した。移植直後には、一過性に LDH の上昇を認めたが、以後速やかに低下し、画像上も腫瘍の縮小を認めた (図4)。移植後は、高度の骨髄抑制が遷延し、G-CSF の長期投与及び輸血が頻回に必要となった。移植後31日より、LDH の再上昇を認め、移植後46日より、呼吸困難・疼痛が出現。CT 上腫瘍の再増大を認めた。移植後48日より、化学療法 (DTIC + CBDCA + ACNU) を開始した。腫瘍による気道狭窄が顕著となり、移植後54日に、気道内ステントを挿入した。以後、癌性疼痛・呼吸苦が持続

し、徐々に全身状態悪化、2月5日 (day79) に永眠された (図5)。

考 察

進行期悪性黒色腫に対する抗がん剤の奏効率は低く、種々のアルキル化剤単剤で10%前後であるが¹⁾、CDDP, DTIC などのアルキル化剤を2剤以上併用することで奏効率が20%前後に上がり、生存中央期間が7ヶ月から9ヶ月という臨床試験の結果が報告された²⁾。さらに、悪性黒色腫は比較的若い人に多く (中央値50歳代)、腫瘍は modest chemosensitive であり、抗がん剤治療の中心となる薬剤がアルキル化剤で用量依存性に抗腫瘍効果が期待できる。その上、実験的には併用するアルキル化剤には交叉耐性は認められず相乗的な効果が期待できるとの報告がある³⁾。これらに基づき、悪性黒色腫は理論的には集約的多剤併用化学療法が治療成果を生むと期待され、比較的早期から、骨髄移植を併用した大量化学療法の試みがなされてきた⁴⁾⁵⁾ (表1)。しかしながら、自家骨髄移植併用大量化学療法は、奏効率は著明に改善

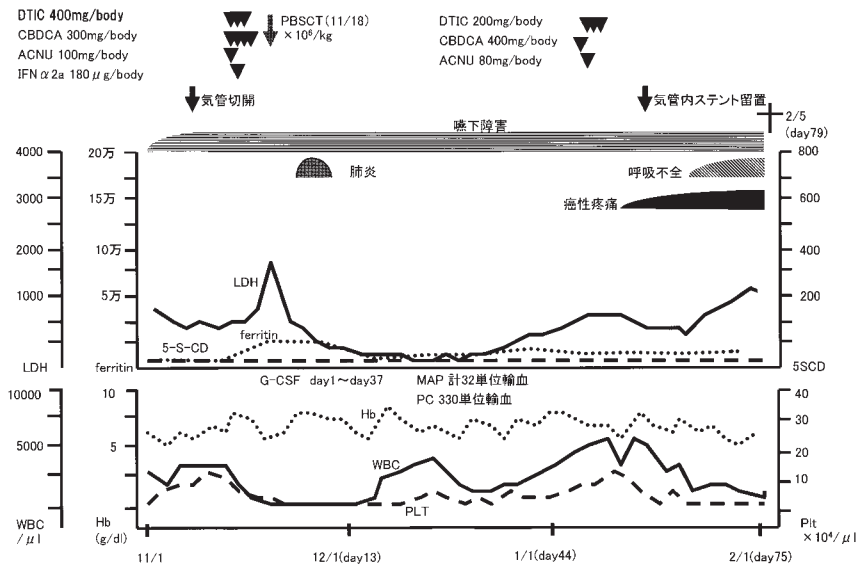


図5 Auto PBSCT 併用大量化学療法

したが、生存期間は、多剤併用療法と同等もしくは劣る結果となった。自験例も、報告と同様で、移植直後に腫瘍の縮小を認め、腫瘍マーカーの減少、自覚症状の改善などの抗腫瘍効果は確認できたが、短期間に再燃した。生存期間については症例1は移植後4.5ヶ月、症例2は2ヶ月であった。

移植早期における再燃、転移については、移植後の免疫再構築の関与が考えられ、特にT細胞、NK細胞の関与が問題視されている。この問題を克服するために、自験例のように移植細胞源をリンパ球が多数含まれている自家末梢血幹細胞とする試み、さらには同種造血幹細胞を利用した骨髄非破壊的移植を実施し、免疫学的抗腫瘍活性を利用する試み⁶⁾があるが、同様な結果で有益な成果は得られていない。

一方、悪性黒色腫の免疫学治療として、高用量のIFN-α2aの投与は、Stage IIIの悪性黒色腫において、奏効率、生存期間の従来の化学療法に比較して有意な延長が認められている⁷⁾。また、大量IL-2療法では、奏効率は低い、CRに入った症例の長期生存率が90%を超えているという報

表1 Data of HDCT + bone marrow rescue In metastatic melanoma

Reference	N	Regimen	Doses(mg/m ²)	Response rate	Median duration Of response
McClay	20	Melphalan	180-225	60%	4ヶ月
Herzig	31	BCNU	1200	45%	6ヶ月
Herzig	58	Melphalan BCNU	90-180 900-1200	58%	5ヶ月
Shea	15	CY BCNU Cisplatin	1500-5625 150-600 75-180	65%	5ヶ月
Wolff	71	Thiotepa	180-1575	60%	3ヶ月
Thatcher	16	DTIC Melphalan	4300-10500 60-130	81%	3.5ヶ月
Schrader	27	Melphalan BCNU Thiotepa	120-200 300-450 350-500	44%	5ヶ月

告と有意に無病期間を延長するという報告がある⁸⁾⁹⁾。IL-2はT細胞、NK細胞及 lymphokine-activated killer (LAK)細胞の分裂増殖を促進しNK及びLAK細胞の細胞障害毒性を増強した上にinterferon-γ(IFN-γ)を誘導するとされ、さらに造血幹細胞移植直後には全身の腫瘍量が少ないため免疫学的治療にとっては効果を発揮しやすいとされている¹⁰⁾。上記の効果を期待しさまざまな試験が実施されたが、効果のあるサブグループは明らかに存在するが、サイトカインを併用す

る場合の全身性の副作用の問題などがあり、確実な結論にはいまだ至っていない。自験例では、一例に IL-2 と IFN- α 2a を投与し、もう一例は IFN- α 2a を単独に自家末梢血幹細胞移植前後に計画的に投与したが、2例とも腫瘍縮小の効果持続期間は短期間であった。また、IL-2 と IFN- α 2a の投与は、移植経過には直接的に影響をあたえなかったと判断している。

今回、われわれは抗腫瘍効果持続期間の延長を

期待してサイトカイン投与を加えた自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を実施した。抗腫瘍効果は認められたが、その持続期間は短く、移植早期に再燃した。進行期の悪性黒色腫に対しての造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応については、他の治療法の有効な治療法の選択肢がない現状と明らかに認められる抗腫瘍効果を考慮すると、議論は分かれるところであるが今後のさらなる検討継続の必要性を示唆した。

文 献

- 1) Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials. *Int J Cancer*; 50(4): 553-6. 1992 Feb 20
- 2) Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*; 351(10): 998-1012. 2004 Sep 2
- 3) Frei E 3rd, Cucchi CA, Rosowsky A, Tantravahi R, Bernal S, Ervin TJ, Ruprecht RM, Haseltine WA. Alkylating agent resistance: in vitro studies with human cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 82(7): 2158-62. 1985 Apr
- 4) Meisenberg B. High-dose chemotherapy and autologous stem cell support for patients with malignant melanoma. *Bone Marrow Transplant*; 17(6): 903-6. 1996 Jun
- 5) Schrader AJ, Atzpodien J. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with pretreated advanced malignant melanoma. *Ann Oncol*; 11(10): 1361-2. 2000 Oct
- 6) Childs RW. Nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation as immunotherapy for malignant diseases. *Cancer J*; 6(3): 179-87. 2000 May-Jun
- 7) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*; 14(1): 7-17. 1996 Jan
- 8) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*; 17(7): 2105-16. 1999 Jul
- 9) Keilholz U, Conradt C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thatcher N, Goey SH, Gore M, Dorval T, Hancock B, Punt CJ, Dummer R, Avril MF, Brocker EB, Benhammouda A, Eggermont AM, Pritsch M. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol*; 16(9): 2921-9. 1998 Sep
- 10) Thierry Guillaume, Daniel B. Rubinstein, and Michel Symann Immune Reconstitution and Immunotherapy After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Blood*; 92: 1471-1490. 1998