

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫再々発に対して PBSCT を適応した例

6060 長井 美奈子、担当医 山本由香

緒言

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma) は全悪性リンパ腫の 30 ~ 40% を占める最も頻度の高い病型である。化学療法に感受性が高く、また、骨髄内に再発した non-Hodgkin lymphoma ; NHL に対する化学療法中の臀部への再々発を認めたもので、さらに、年齢も 45 歳と若く適応年齢範囲内であることより末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation ; PBSCT) の適応となった症例である。PBSCT とは多剤併用化学療法後または造血幹細胞採取用に設定された化学療法後に回復してくる自己造血幹細胞を顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) で末梢血中に動員し採取した後、大量化学療法 ; HDCT を施行し、採取した自己造血幹細胞を移植することにより造血系細胞を回復させる方法である。

症例

患者: 45 歳、男性。

主 訴: Diffuse large B cell lymphoma (stage A)、PBSCT 目的。

既往歴: 40 歳時、右脳 (後頭葉 ~ 側頭葉) 腫瘍摘出術。(奈良県立医科大学にて手術。Diffuse large B cell lymphoma と診断される。)

44 歳時、骨盤内に DLBCL 再発。

44 歳時、右臀部に DLBCL 再々発。末梢血幹細胞採取 (PBSCH)。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 40 歳の時、右側頭葉腫瘍にて手術施行され、病理診断にて Diffuse large B cell lymphoma (Fig. 1,2,3) と診断され、化学療法 (PAV療法)、全脳照射 (whole30Gy、local20Gy) が施行され完全寛解 ; CR となる。44 歳の時、骨

盤内に lymphoma 再発 (Fig. 4) し、2004 年 1 月から Rituximab-CHOP 療法 (R-CHOP 療法) 施行。2004 年 7 月の CT 像で CR であったが、2004 年 6 月から右足底に疼痛が出現、増強がみられ、2004 年 8 月 CT で右臀部に腫瘍を認め、骨盤内の NHL に対する化学療法中の再々発と診断された。そのため、CHOP 療法を中止し、化学療法の内容変更を余儀なくされた。PBSCT 併用大量化学療法の前処置として 2004 年 9 月より ESHAP 療法と PBSCH が施行された。幹細胞マーカーである CD34 陽性細胞を 1.939×10^6 個/kg (PBSCT の安全域には 2.00×10^6 個/kg 必要) 採取し、2004 年 12 月退院した。2005 年 1 月、PBSCT 併用 HDCT 目的で奈良県立医科大学、総合診療科に入院となった。

入院時現症: 身長 173cm、体重 65kg。体温 36.2。脈拍 64 回/分 (整、緊張良好)、血圧 120/68 mmHg (左上腕、仰臥位) 意識清明。眼球結膜貧血なし、黄染なし。眼球左下方 1/4 視野障害。【頸部】リンパ節腫大なし。甲状腺腫大なし。頸静脈怒張なし。【胸部】心音、呼吸音異常なし。【腹部】平坦、軟。臓器触知なし。【四肢】特記事項なし。【神経学所見】右足底触覚・振動覚・痛覚いずれも低下。右足底に違和感あり。右下腿外側振動覚低下。

入院時検査所見: (末梢血) WBC $2900/\text{mm}^3$ 、Hb 13.9g/dl、Plt $15.4 \text{ 万}/\text{mm}^3$ (血清学) 可溶性 IL-2 レセプター 452U/ml (生化学) 特記所見なし。

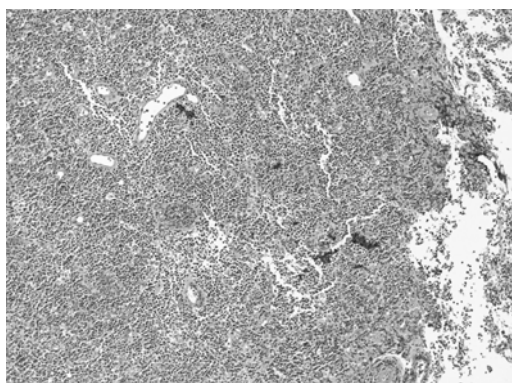


Fig. 1 右側頭葉(HE 染色 弱拡大)

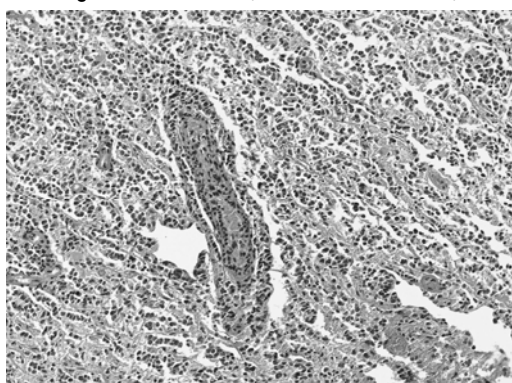


Fig. 2 右側頭葉(HE 染色 強拡大)

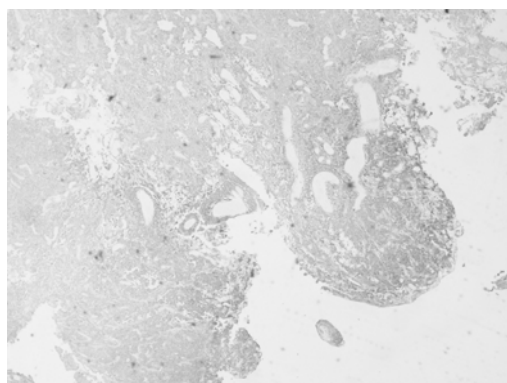


Fig. 3 右側頭葉(特殊染色 CD20 弱拡大)

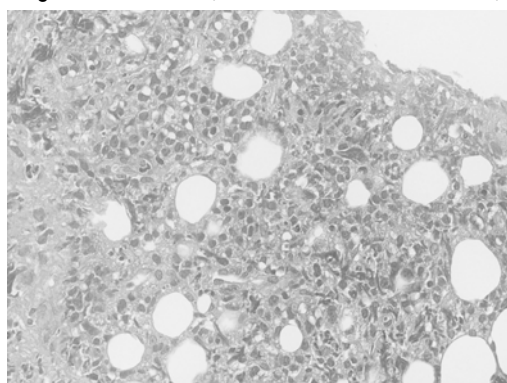


Fig. 4 腎臓周囲(HE 染色 強拡大)

臨床経過: PBSCT 前に前処置として大量の化学療法を開始した。

- 7日 MCNU(サイメリン[®])300mg/body
- 6日 CBDCA(パラプラチン[®])450mg/body
- 5日 CBDCA450mg/body
+ VP-16(ラステット[®])800mg/body
- 4日 CBDCA450mg/body
+ VP-16 800mg/body
- 3日 CBDCA 450mg/body
+ VP-16 800mg/body
- 2日 MCNU300mg/body
+ CY(エンドキサン[®])3500mg/body
+ Mesna(ウロテムキサン[®])1600mg/body
- 1日 休息日
- 0日 PBSCT 施行

同年1月24~29日までの化学療法施行中の副作用は食欲低下など想定範囲内であった。化学療法

後、二日にわけてPBSCTを施行。大量化学療法前のWBCは 2500/mm³前後で、化学療法中も特に著変は見られなかったが、PBSCT後二日目(day2)より徐々にWBC減少、Hb減少、Plt減少が見られ始め、day5にはWBC100/mm³、Hb12.0g/dl、Plt1.0万と著明な減少が見られるようになり、右足背を中心にPlt低下と思われる点状出血も見られた。そのため、PC(濃厚血小板)を10E輸血された。day10よりWBC600/mm³と上昇がみられはじめ、骨髓幹細胞から成熟した杆状核球、分葉核球が末梢にでてきていることを表わしていた。day10以降は多少の増減はあるものの、ほぼ順調に増加し、day30にはWBC3100/mm³とほぼ安定していた。それと共にPltも24.9万まで順調に増加し、CRPは0.1と落ち着いた。状態も安定しており、同年3月3日退院した。

考察

悪性リンパ腫に対する治療方法において、ここ数年劇的な発展を遂げている。Rituximabのような新しい薬や、自家骨髄移植、同種骨髄移植などの新しい治療法が開発されている。特にrituximabの有用性を示す報告が相次いでいる。高齢者(60~80歳)の進行期症例においてCHOP療法単独群とrituximab併用CHOP療法(R-CHOP療法)群との第Ⅲ相比較試験の中間解析結果が報告され、2年overall survival(OS)と2年event-free survivalの両方でR-CHOP群の方が良好であった¹⁾。Rituximabは、発熱、血圧の変動、皮膚掻痒感などのアレルギー症状がでることはあるものの、軽度かつ管理可能のものであり、高齢者や合併症をもつ患者に使いやすい。また、血液毒性の発現頻度も低く、従来のがん剤と比べて比較的安全な薬剤であると考えられる。わが国においては2003年9月にrituximabの保険適応拡大が承認されて以降、行われるになり、未治療のDiffuse large B cell lymphomaの患者に対する標準治療はCHOP療法からR-CHOP療法(rituximabとCHOPを併用)に取って代わられた。

再発・難治例に対しては、初回治療時に使用していない薬剤や、初回治療に使用した薬剤と交差耐性のない薬剤を組み入れたり、薬剤の投与時間を長くすることで耐性を克服することをねらった種々の救済化学療法がデザインされている。いずれの治療法でも完全寛解率は30%まで、長期生存率は10%未満と不良である。

Phillip²⁾らは再発例および初回治療抵抗例に対し、化学療法と自家造血幹細胞移植(auto-logous-hematopoietic stem cell transplantation ;auto-HSCT)併用のHDCTとの比較試験を行い、再発の215例では化学療法感受性のある症例において自家造血幹細胞移植群でOSおよびevent-free survivalの有意な延長がみら

れた。このように初回再発で化学療法感受性を有する症例はauto-HSCT併用のHDCTのよい適応と考えられる。原則的にPBSCTは完全寛解の患者に適応であり、適応年齢は65~70歳までである。

本症例では、化学療法の感受性が高く、また骨髄内に再発したNHLに対する化学療法中の臀部への再々発をみとめたもので、さらに、年齢も45歳と若く、適応年齢範囲内であることよりPBSCTの適応となった。本症例はHDCTによる低免疫時の感染予防として予防薬の服用が可能であり、感染もなく順調に回復した。しかし、症例によっては悪心、嘔吐によって予防薬の服用が不可能な場合があり、その際はカリニ肺炎などの感染がおこりやすいことに留意し、突然の呼吸困難感の出現、発熱などの感染兆候を見逃さないように注意する必要がある。

auto-HSCTの予後因子として移植直前の化学療法に対する感受性³⁾、移植前のサルベージ療法*の回数⁴⁾、移植前にCRかPR⁵⁾かなどがあげられている。もし、今回のPBSCT後に再発がみられた場合は、再発の原因は、HDCT後に病変が残存していたか、あるいは輸注した幹細胞に混在した腫瘍細胞の可能性も、低いものの否定はできない。その際の治療法としては同種移植を行い、さらにGraft versus lymphoma(GVL)効果を利用する方法がある。自家移植と同種移植の比較では自家移植で再発が多いもの、同種移植で治療関連死が多いため両者で大きな相違はみられない。⁶⁾⁷⁾自家移植・同種移植をprospectiveに比較した報告ではリンパ腫増悪については治療反応性と同種移植群が有意な因子であった。⁸⁾

しかし、auto-HSCT後の再発例ではサルベージ療法の奏効率は低下し、予後は極めて悪く、全生存期間は3ヶ月といわれている。HDCTの内容をかえて2回目のauto-HSCTが行われることもあるが、おおくの例で長期生存は期待できな

い。

rituximab に放射性元素を組み込んだ薬剤が開発され、放射性免疫療法による治療も新しく考えられており、新しい治療法、治療薬のさらなる開発が期待される。

- * サルベージ療法 (再発・治療抵抗性 aggressive lymphoma の治療); 初回治療で用いられていない抗がん剤で構成される多剤併用化学療法と 造血幹細胞移植を用いる方法に大別される。

文献

1) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235.

2) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540.

3) Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316:1493.

4) Chen CI, Roitman D, Tsang R, et al. Relative chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:885.

5) Prince HM, Imrie K, Crump M, et al. The role of therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive

relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Brit J Haematol* 1996;92:880.

6) Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, et al. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77:649

7) Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European bone marrow transplant group registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10:1690.

8) Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84 :1050