

腎細胞癌の多発性肺転移症例に対する 骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植

土岐典子,¹ 松島孝文,¹ 斉藤泰之¹
横濱章彦,¹ 塚本憲史,¹ 唐沢正光²
村上博和,³ 鈴木和浩,⁴ 野島美久¹

要旨

56歳, 男性. 1996年, 左腎細胞癌 (clear cell type, T3, N1, M0) に対し根治的左腎摘出術を施行され, その後1年間 interferon α (IFN α) を投与された. 1998年11月, 両側肺に多発性転移巣を認めたため IFN α 治療を再開されたが, 効果不良で, 2000年6月には右腎, 副腎にも転移巣が出現し, 部分切除を施行された. 移植前には右腸骨への転移も認めたが, 多発性肺転移巣に対し, 2001年3月, HLA一致同胞より骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植を実施した. day28にT細胞キメラリズムはすべてドナータイプとなった. 急性GVHD, 慢性GVHDともに併発し, GVHDのコントロールに難渋し, ステロイドの減量が困難であった. 原疾患の増悪に加え心不全と肺出血のため, day793に死亡された. 治療効果に関して, 肺の転移巣は縮小していたが, 右腎, 腸骨の転移巣は増大しており, 移植片対腫瘍効果の差が見られた. (Kitakanto Med J 2006 ; 56 : 231~235)

キーワード : 肺転移, 腎細胞癌, 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植, 移植片対腫瘍効果

はじめに

Childsらは転移性腎細胞癌に骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植 (Nonmyeloablative stem cell transplant: NST) を施行し, 50%以上に有効であったと報告した.¹ 今回我々は, 移植前の残腎が4分の1で, 肺を含む多発性転移巣を有する腎細胞癌症例に対し, 腎機能の増悪なくNSTを施行する事ができた. 多発性の肺転移巣に著明な縮小効果が得られたものの, その他の転移巣は増大し, 部位により移植片対腫瘍効果 (graft versus tumor: GVT) の差が見られた.

症 例

症 例 : 56歳, 男性.
主 訴 : NST目的.
既往歴 : 24歳, IgA腎症.
家族歴 : 特記すべき事なし.

現病歴 : 1996年, 左腎細胞癌 (clear cell type, T3, N1, M0) に対し, 根治的左腎摘出術を施行された. その後, 1年間 interferon α (IFN α) 1,500万単位/週を投与された. 画像上転移巣を認めなかったため, IFN α 治療を終了し, 以後経過観察されていた. 1998年11月, 両側肺に多発性転移巣を認めたため IFN α 治療を再開したが, 効果不良で転移巣の増大がみられた. 2000年6月には右腎, 副腎にも転移巣が出現した. このため2000年8月右腎, 副腎の部分切除を施行された. 群馬大学医学部附属病院臨床試験審査委員会の承認と患者本人に対する informed consent を得た後, 肺転移巣の増悪化に対する治療として2001年3月NST目的に当科入院となった.

入院時現症 : 身長167cm, 体重64kg, 体温36.2度, 血圧114/71mmHg, 脈拍60/分(整). 意識清明. 眼瞼結膜貧血なし. 眼球結膜黄染なし. 心音, 呼吸音正常. 表在リンパ節, 肝臓, 脾臓を触知せず. 腹部正中から側腹部にかけて左右に手術痕を認めた. 右側腹部から正中にかけて, 右腎

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科
2 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院輸血部
3 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部保健学科
4 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学研究科 泌尿器病態学
平成18年3月6日 受付
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科 土岐典子

に一致する部位に直径約4 cm大の腫瘤を触知した。神経学的な異常は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血液学的検査では、Hb11.2g/dl と軽度の貧血を認めた。腎機能はBUN32mg/dl, Cr2.2mg/dl と上昇しており、クレアチンクリアランスは27.2ml/min と低下していた。胸部レントゲンでは、両側に多発性肺転移巣 (直径約3 cm大の腫瘤を3カ所, 約2 cm大を13カ所, 約1 cm大を9カ所) を認めた。心電図は異常を認めなかった。移植前の転移巣は、右腎, 右副腎,

右腸骨, 肺 (多発) に存在していた。

臨床経過：多発性肺転移巣に対し、2001年3月28日、HLA一致同胞よりNSTを実施した。移植直前のCrは3.0mg/dl と高く、腎機能障害を有するため、Childsらの報告より cyclophosphamide および fludalabine の減量が必要と考えた。前処置は day-7, -6 に cyclophosphamide 30mg/kg, day-5 から day-1 に fludalabine 20mg/day, day-2, -1 に antithymocyteglobuline 10mg/kg を投与し、GVHD 予防は cyclosporine を使用した。cyclosporine の starting dose は通常量の1/6量の持続投与で開始し、血中濃度を200-400ng/ml に保つように調節した。day9に好中球は500/ μ l を超え、day28にT細胞キメリズムはすべてドナータイプとなった。day131に顆粒球も完全キメラとなった。また移植後腎機能は悪化する事なく、Crは2 mg/dl 台を保ち全経過中透析は不要であった。

腎細胞癌の治療効果に関して、肺の転移巣は、移植前最大径3cm大のものを多発性に認め、day120には最大径1.5cmと縮小が見られ (Fig. 1-a), 移植2年後も、同様の大きさであった。固形がん化学療法効果判定基準²では、Partial Response (PR) であった。右腎, 副腎の転移巣は、移植前に直径約7 cm大で、移植2年後も大きさに変化はなかった (Fig. 1-b) が、死亡時の day793には増大しており、Progressive Disease (PD) であった。移植前に腸骨の断面に部分的に融解像が見られた骨の転移巣は、移植後も徐々に増大したため (Fig. 1-c), day400に除痛目的で右腸骨に対し放射線照射が施行されたが効果不良であった。このため腎細胞癌に対するNSTの効果はPDと判断した。

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6000/ μ l
RBC	388 \times 10 ⁴ / μ l
Hb	11.2g/dl
Ht	33.2%
Plt	16.6 \times 10 ⁴ / μ l
PT	11.2sec
APTT	37.3sec
Fbg	286mg/dl
TP	7.3g/dl
Alb	4.4g/dl
T-Bil	0.5mg/dl
GOT	20IU/l
GPT	13IU/l
LDH	370IU/l
ALP	240IU/l
UA	8.0mg/dl
BUN	32mg/dl
Cr	2.2mg/dl
Na	134mEq/l
K	4.9mEq/l
Cl	101mEq/l

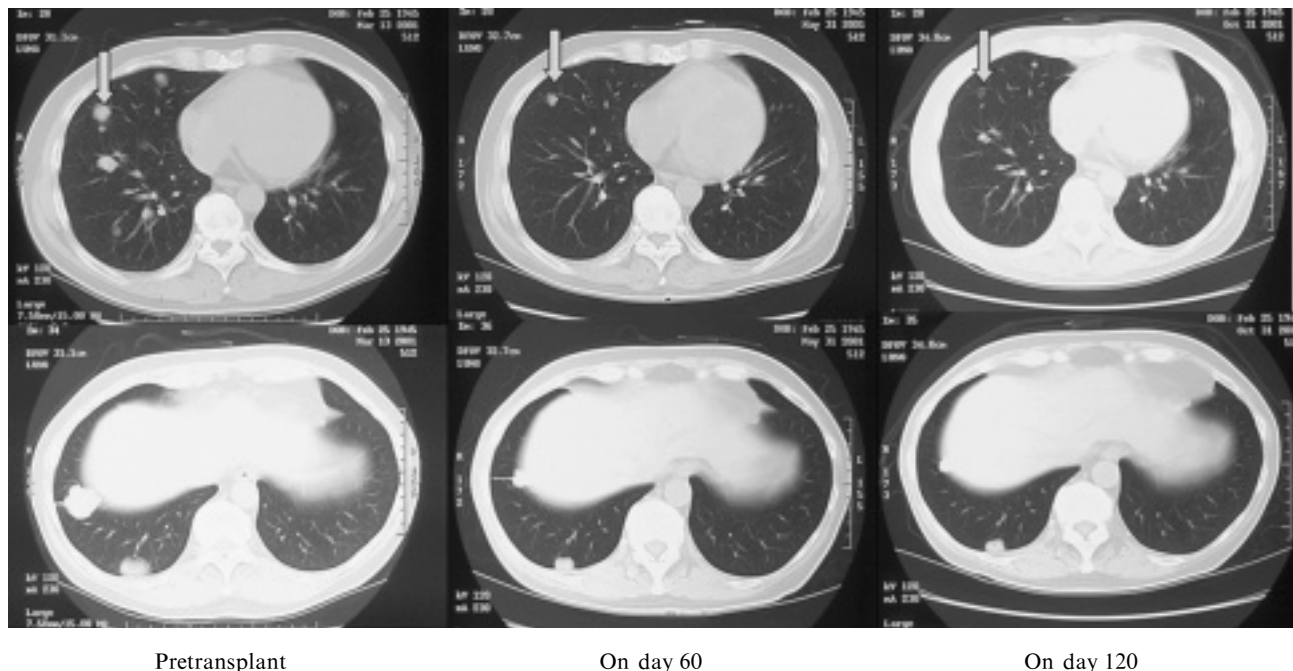
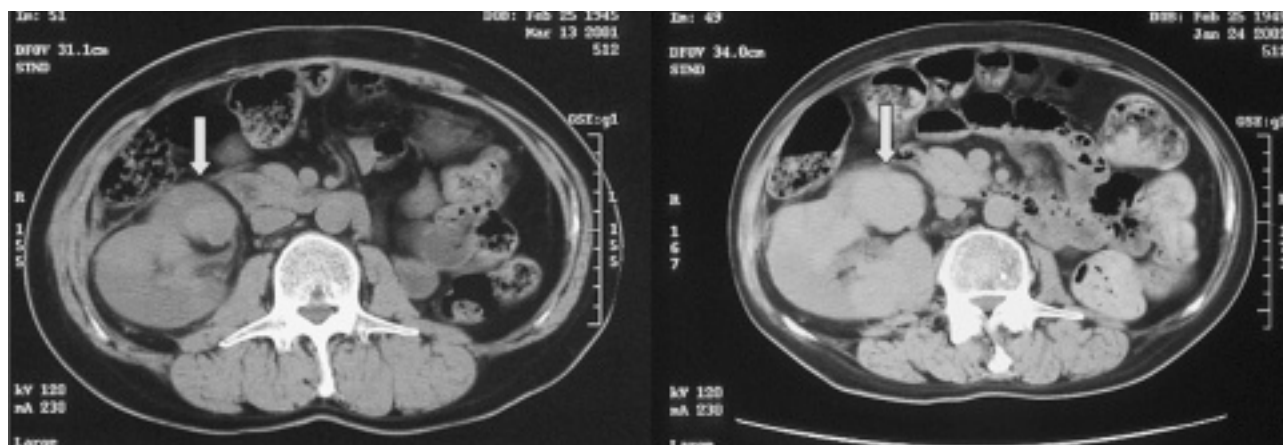


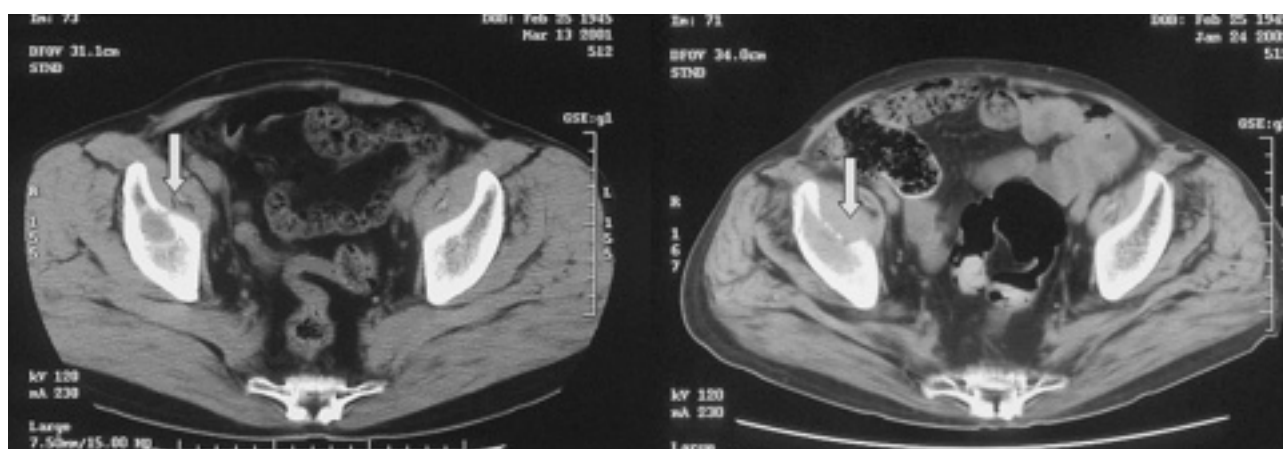
Fig. 1-a. CT images of pulmonary metastases pretransplant, on day 60 and on day120 after PBSCT. The pretransplant images demonstrated multiple pulmonary nodules. The metastases were reduced after transplant.



Pretransplant

On day 300

Fig. 1-b. CT images of right kidney and adrenal gland pretransplant, on day300 after PBSCT. The CT images show right kidney and adrenal gland unchanged 300 days after transplantation. The size was about 7 cm.



Pretransplant

On day 300

Fig. 1-c. CT images of bone metastases pretransplant, on day 300 after PBSCT. The CT images show bone metastases. The tumor size increased 300 days after transplantation.

急性GVHDは、day40に腸にgrade2が出現したため、ステロイドを併用した。ステロイドでコントロール可能であったが、減量を行うとGVHDが再燃し、prednisolone (PSL) 20から30mg/dayの投与が必要であった。慢性GVHDは全身性に皮膚に出現し、PSLのみではコントロール不良のため、ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA)療法を施行した。PSLを長期に使用したため、骨粗鬆症、白内障を併発した。経過中慢性GVHDのコントロールは不良で、PSLの減量は困難であった。

2003年5月、原疾患の増悪に加え心不全と肺炎を発症し、day793に死亡した。剖検では、肺はうっ血性水腫と肺胞内出血が高度であった。両肺に腎細胞癌は多数残存していたが2cm以下に抑えられていた。右腎には副腎と一塊となった18×13.5×8.5cmの腎細胞癌を認めた。他の転移巣として、右腸骨部(長径11cm)、気管分岐部リンパ節(3cm以下、多数)を認めた。右腎細胞癌には、中心部に

20から30%の壊死部分を認めた。右腎臓癌と肺転移巣には、ごく軽度のリンパ球浸潤が見られたが、その他の転移巣にはリンパ球浸潤を認めなかった。

考 察

腎細胞癌の肺転移症例の予後は不良で、5年生存率は5%未満といわれている。³ 全身的な抗癌剤の投与は効果がなく、IFN α やIL-2といったサイトカインを中心とした治療が行われており、転移症例でも10から20%の効果があるが、効果が続くのは5%未満と報告されている。⁴⁻⁶ Childsらは、治療抵抗性の転移性腎細胞癌にミニ移植を行い、partial response以上の効果が約50%に認められ、特にclear cell typeには有効で、抗腫瘍効果発現の中央値は5ヶ月(1-9ヶ月)と報告した。¹ 本症例の場合、初発後補助療法としてIFN α を使用していたが中止後再発し、IFN α を再開したが効果は認められなかった

め、NST を施行した。初発時に左腎を全摘され、再発時に右副腎、腎臓への転移巣を切除されたため残腎は4分の1であった。またCrも増悪傾向にあったため、NSTによる腎不全、透析導入が危惧されたが、前処置の薬剤投与量を減量し、尿量を保つように輸液を行う事で、死亡直前まで腎機能は増悪する事なく経過観察可能であった。

Childsらは、腎細胞癌に対するミニ移植の適応について、骨単独の転移や脳への活動的な転移がある場合は除外している。¹これは、allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT)はGVT効果が得られるまでに時間を要するためと述べている。¹急速に進行する転移巣をもつ症例の場合、移植後早期の免疫抑制期間に転移巣が増大する事も多く、GVTを得るまで生存出来ない可能性がある。腎細胞癌に対するGVT効果は、0から71%と報告により差がある。⁷本症例では、移植前に右腎、副腎、肺に転移巣があり、寛骨にも存在していたが、以前と比較して、腫瘍の増大速度は早くないため、NSTの治療効果を期待出来ると判断した。移植後2年の時点で、肺は移植前最大3cmが1.5cmに縮小したが、副腎は7cmと移植前後で大きさの変化はなく、骨の転移巣は増大していた。転移巣の部位により、GVT効果に違いが見られた。

GVTのメカニズムに関してはまだ不明な点が多い。免疫抑制剤の減量、完全キメラリズム、GVHDに伴った転移巣の縮小には、ドナーのcytotoxic T cellが重要な役割を果たしていると考えられている。⁷またレシピエント特異性のminor抗原は多くの組織に存在しており、これがGVT効果を誘導する可能性も指摘されている。⁸しかし、GVT効果はGVHDをしばしば伴う。GVHDは、腎細胞癌に対するallogeneic PBSCTの主要な死因であり、GVHDをコントロールすることが大切である。¹本症例では、急性GVHD、慢性GVHDともに併発し、GVHDのコントロールに難渋し、ステロイドの減量が困難であった。GVHDのコントロールが出来、ステロイドの減

量が可能であれば、更にGVT効果を導いた可能性も考えられる。

ミニ移植の適応疾患は、まだ検討されている。腎細胞癌に関しては有効であるという報告が多くあり、本症例のような臓器障害のある症例も安全に施行出来た。しかし、本症例ではNSTによる抗腫瘍効果は認められなかった。NSTは、既存の治療が無効な症例に対して有望な治療法である。このため、GVTのメカニズムを明らかにし、より抗腫瘍効果を導くための前処置や免疫抑制療法などの検討が必要であると思われる。

文 献

1. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-758.
2. Patrick T, Susan G.Arbus, Elizabeth A.Eisenhauer, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
3. Motzer R.J, Bander N.H, Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-875.
4. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1928-1935.
5. Nanus DM. New treatment approaches for metastatic renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 417-422.
6. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 187-193.
7. Childs R. Non myeloablative transplantation for solid tumors. *Hematology (Am Soc Haematol Educ Program)* 2003; 387-392.
8. Childs R, Clave E, Tisdale J, et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: Evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2044-2049.

Nonmyeloablative Allogenic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Lung Metastases of Renal Cell Carcinoma

Noriko Doki,¹ Takafumi Matsushima,¹ Yasuyuki Saito,¹
Akihiko Yokohama,¹ Norifumi Tsukamoto,¹ Masamitsu Karasawa,²
Hirokazu Murakami,³ Kazuhiro Suzuki⁴ and Yoshihisa Nojima¹

1 Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine

2 Division of Blood Transfusion Service, Gunma University Hospital

3 Department of Health Science, Faculty of Medicine, Gunma University

4 Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 56-year-old male underwent a left nephrectomy in 1996. A histological examination resulted in a diagnosis of a clear-renal-cell carcinoma (T3, N1, M0). After undergoing a nephrectomy, he received subcutaneous interferon α for a year. In November 1998, a CT scan showed lung metastases. He received subcutaneous interferon α again. However follow-up CT scans showed progressive disease. In June 2000, the metastases additionally appeared in the right kidney and adrenal gland. As a result, he underwent a partial right kidney and adrenal gland resection. Coxal bone metastases appeared before stem cell transplantation. In March 2001, he underwent nonmyeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation (NST) from his HLA-identical sister due to multiple lung metastases. A chimerism analysis of his blood demonstrated 100% donor chimerism in the T-lymphoid lineages on day 28. Acute and chronic graft-versus-host-disease (GVHD) developed and could not be controlled. It was difficult to reduce the steroid dosage. Because we reduced the dosage, thereafter the GVHD developed again. The renal cell carcinoma progressed and on day 793 he died due to cardiac failure and pulmonary hemorrhaging. The effect of NST was a regression of the lung metastases. However, the metastases to the right kidney and coxal bone nevertheless progressed. Differences were observed in the graft-versus-tumor-effect (GVT) between the lung metastases and other metastatic organs. (Kitakanto Med J 2006 ; 56 : 231~235)

Key Words : lung metastases, renal cell carcinoma, Nonmyeloablative stem cell transplant (NST), graft-versus-tumor-effect (GVT)