

## 原 著

## Etoposide 中等量療法による末梢血幹細胞採取

石崎 卓馬<sup>1</sup>, 横濱 章彦<sup>5</sup>, 清水 啓明<sup>1</sup>, 柳澤 邦雄<sup>1</sup>, 小川 孔幸<sup>2</sup>, 三井 健揮<sup>1</sup>,  
小磯 博美<sup>3</sup>, 滝沢 牧子<sup>4</sup>, 齋藤 貴之<sup>7</sup>, 村上 博和<sup>7</sup>, 塚本 憲史<sup>6</sup>, 半田 寛<sup>1</sup>

- 1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院血液内科  
2 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血液内科学  
3 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院感染制御部  
4 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医療の質・安全学  
5 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  
6 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター  
7 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学

## 要 旨

再発難治悪性リンパ腫や若年者症候性多発性骨髄腫に対し，自家末梢血幹細胞移植が標準治療として行われている．移植後の速やかな生着には  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$  の CD34 陽性細胞が必要とされ，末梢血幹細胞採取効率の向上が期待される．当科で 2000 年 12 月から 2015 年 3 月までに末梢血幹細胞採取 (Peripheral blood stem cell harvest: PBSCH) を行った悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の 82 例のうち，動員化学療法として etoposide 中等量療法 ( $350 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4 日間) を施行した 19 例を対象として，その有効性と安全性を検討した．15 例 (79%) で必要量の CD34 陽性細胞の採取を達成した．白血球数  $1000/\mu\text{l}$  以下の期間中央値は 5 日間 (3 日 ~ 7 日) で， $37.5$  度以上の発熱は解析可能な 13 例中 9 例に認め，菌血症の 1 例以外は発熱性好中球減少症で，全例抗菌薬治療が奏効した．Grade 3 の口腔粘膜炎を 1 例に認めたが，それ以外に重篤な有害事象はなかった．Etoposide 中等量療法は有効で安全な動員化学療法と考えられた．

## 文献情報

## キーワード：

CD34,  
末梢血幹細胞採取,  
エトポシド

## 投稿履歴：

受付 平成29年 9 月15日  
修正 平成29年10月27日  
採択 平成29年12月 7 日

## 論文別刷請求先：

塚本憲史  
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15  
群馬大学医学部附属病院腫瘍センター  
電話：027-220-8529  
E-mail: tsukamoto@gunma-u.ac.jp

## 1. 緒言

65 歳以下の再発悪性リンパ腫，症候性多発性骨髄腫初発例に対する自家末梢血幹細胞移植 (auto peripheral blood stem cell transplantation: ASCT) 併用大量化学療法の有効性が示され，標準治療となっている．造血幹細胞移植の幹細胞源として骨髄細胞，末梢血幹細胞，臍帯血があるが，自家移植には末梢血幹細胞 (Peripheral blood stem cell: PBSC) が用いられる．造血幹細胞は主に骨髄中に存在し，造血幹細胞を含む CD34 陽性細胞分画は末梢血単核球の 0.2% 程度に過ぎないが，化学療法の回復期や顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor: G-CSF) 投与後に一過性に末梢血中に動員される．これらをアフエレーシスで回収し造血幹細胞移植に用いる．ASCT 後に速やかな生着を得るには，少なくとも体重  $1 \text{ kg}$  あたり  $2.0 \times 10^6$  の CD34 陽性細胞が必要とされ，末梢血幹細胞採取 (Peripheral blood stem cell harvest: PBSCH) の効率向上が期待される．G-CSF 単独のほか，化学療法後に G-CSF を併用することにより PBSC 動員を図ることもあり，etoposide 大量療法，cyclophosphamide 大量療法はその代表的な動員化学療法レジメンである。<sup>1-6</sup>

当院では，PBSC 動員化学療法として etoposide 中等量療法 ( $350 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4 日間) を行なっている．これは欧米から報告されている  $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4 日間に比べて一日投与

量を70%に減量したものである。<sup>2</sup> 今回、PBSCH時にetoposide 中等量療法を行なった悪性リンパ腫、多発性骨髄腫症例を後方視的に検討し、その有効性と安全性を検討した。

## 2. 対象と方法

2000年6月から2015年3月までに、群馬大学医学部附属病院血液内科でPBSCHを施行した悪性リンパ腫、多発性骨髄腫82例のうち、PBSC動員化学療法としてetoposide 中等量療法を施行した19例を対象とした。化学療法後は、白血球数1000/ $\mu$ l以下となった時点からG-CSF (Lenograstim 10 $\mu$ g/kgまたはFilgrastim 400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>)皮下投与を開始、採取前日まで連日行った。単核球分離はTERUMO BCT社のCOBE® Spectraを用い、ドナー体重あたり200mlを基準に血液処理量を決定した。採取はharvest 4ml, chase 6mlで行った。CD34陽性細胞数測定はBD社のBD™ Stem Cell Enumeration Kit システムにて行い、フローサイトメーターはBD社のFACS Caliber® およびFACS CANTO II®を用いた。採取CD34陽性細胞数は当日報告が可能であり、2.0 $\times 10^6$ /kg以下の場合には翌日にも採取を施行した。本研究は、群馬大学医学部附属病院臨床試験部の審査、承認を受けて実施した。

## 3. 結果

### 3.1 患者背景 (表1)

患者背景を表1に示す。年齢中央値は52歳 (範囲: 16歳~66歳)、男性12例、女性7例で、初発9例、再発10

例であった。悪性リンパ腫17例のうち、6例が初発ハイリスク症例に対するup front PBSCTで、組織型はmantle cell lymphoma 3例、diffuse large B cell lymphoma 2例、lymphoblastic lymphoma 1例であった。多発性骨髄腫の2例は治療が奏功している初発例で、うち1例はcyclophosphamide 大量療法中に抗HLA抗体を生じたために、HLA適合血小板が間に合わず採取に至らなかった。悪性リンパ腫再発11例の先行レジメンは、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 様レジメン8例、cytarabine 大量含有レジメン6例、cisplatin 含有レジメン4例、ABVD 2例、bendamustine 2例、放射線照射2例、ibritumomab tiuxetan 1例であった。複数レジメン実施症例数は13例で、3レジメン以上の症例は6例であった。他の動員化学療法で目標細胞数を採取できなかった (poor mobilizer) は5例で、内訳はcytarabine 大量含有レジメン3例、Rituximab 併用CHOP (R-CHOP) 療法1例、Methotrexate 大量療法1例であった。

### 3.2 PBSCH (表2)

全例のCD34陽性採取細胞数の中央値は3.39 $\times 10^6$ /kg (範囲: 0.56~20.6)であり、15例 (79%) で目標とした2.0 $\times 10^6$ /kgを達成した。達成に要したアフエレーシスの回数は6例で2回を要したが、残り13例は1回で目標細胞数を達成した。アフエレーシスを2回要した6例中3例が再発例であったのに対し、1回で目標細胞数を採取できた13例のそれは7例であった。Etoposide 中等量療法からアフエレーシス開始日までの中央値は15日 (範囲: 13日~17日)であった。Poor mobilizerの4例はいずれも2レジメン以上の先行治療歴があるリンパ腫再発例で、うち3例

表1 Characteristics of autologous stem cell donors

	all	lymphoma	myeloma
Patients, no	19	17	2
Median age (range)	52 (16-66)	53 (16-66)	47.5 (46-49)
Sex, no			
Male	12	12	0
female	7	5	2
Disease status, no			
primary	9	7	2
relapse	10	10	0
Histological type, no			
DLBCL		7	
MCL		3	
FL		2	
HL		2	
LBL		1	
TCL		2	

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, MCL: mantle cell lymphoma, FL: follicular lymphoma, HL: Hodgkin's lymphoma, LBL: lymphoblastic lymphoma, TCL: T cell lymphoma

表2 Efficacy of peripheral blood stem cell harvest

	All (n=19)	Lymphoma (n=17)	Myeloma (n=2)
Duration from Cx to apheresis, day (range)	15 (13-17)	15 (13-17)	16
Total CD34+cells, 10 <sup>6</sup> /kg (range)	3.39 (0.56-20.6)	3.39 (0.56-20.6)	9.89 (2.17-17.6)
Total Processed blood volume, L (range)	12.95 (4.2-27.2)	12.8 (4.2-27.2)	14.15 (8.1-20.2)
> 2 times of apheresis, no (%)	4 (21%)	3 (18%)	1 (50%)
Successful harvest * no (%)	15 (79%)	13 (76%)	2 (100%)

Cx: chemotherapy \* more than 2×10<sup>6</sup> CD34+cell/kg

表3 Adverse events

	All (n=17)	Lymphoma (n=16)	Myeloma (n=1)
Minimum WBC count, / μl (range)	300 (100-1200)	300 (100-1200)	400
Days below 1000/ μl, day(range)	5 (3-7)	5 (3-7)	3
Fever, no (%)	9/13 (69%)	8/12 (66%)	1 /1 (100%)
Bacteremia, no (%)	1/13 (7.7%)	1/12 (8.3%)	0/1 (0%)
Others (CTCAE more than grade 3)	1 * (Grade3)	1 * (Grade3)	None

\* mucositis

が60歳以上の高齢、2例がcytarabine大量療法でもpoor mobilizerであった。

### 3.2 有害事象（表3）

Grade 4の血液毒性（WBC 1,000/μl以下）の持続期間中央値は5日（範囲：3日～7日）で、白血球数最低値の中央値300/μl（範囲：100/μl～1,200/μl）であった。白血球減少期に発熱を呈したのは解析可能な13例のうち9例で、菌血症1例を除き全例発熱性好中球減少であったが、いずれも抗菌薬が奏功し、重症化することなく経過した。非血液毒性は1例にgrade 3の口腔粘膜炎を生じ食欲不振となったが、退院までに軽快した。発熱を呈した9例中7例が再発例で、先行レジメン数が2以上であった。Grade 3の口内炎を呈した1例の先行レジメン数は1であったが、大量化学療法を含む治療であった。採取不可能であった4例中3例で発熱の有害事象を認めた。

## 4. 考察

PBSCTを安全に行うためには、十分なCD34陽性細胞数を採取する必要がある。今回我々は動員化学療法としてetoposide中等量療法を19例に行い、15例で重篤な有害事象を生ずることなく目標数を採取できた。

G-CSF単独投与、あるいは化学療法との組み合わせによるPBSCHが試みられている。化学療法後の骨髓回復期に末梢血に造血幹細胞を大量に動員するには、顆粒球が一時的にゼロとなるような強力な化学療法が必要とされる。悪性リンパ腫ではCHOP療法や救済化学療法が用いられることもあるが、これらで採取困難な場合であった場合に

はcyclophosphamide大量療法、cytarabine大量療法、etoposide大量療法が有効な動員化学療法として報告されている。<sup>1-6</sup> 多発性骨髄腫ではcyclophosphamideの骨髄腫細胞への抗腫瘍効果が認められており、cyclophosphamide大量による幹細胞動員が選択されることが多い。採取困難例であるpoor mobilizerは5～40%とされる。<sup>4</sup> リスク因子は高齢、先行する放射線照射、骨髄病変の存在があるが、最も重要な要因は先行する化学療法である。<sup>5,7</sup> 今回の検討で、目標数の造血幹細胞を採取できなかった4例すべてが再発例で化学療法歴があり、うち3例が60歳以上の高齢患者であった。Poor mobilizerに対してはG-CSF増量やStem Cell Factorの併用による採取効率の増加が試みられているが50%未満の成功率である。<sup>1,4,5</sup> 近年poor mobilizerに対してCXCR4ケモカインのアンタゴニストであるplerixaforを用いることで末梢血幹細胞の動員を促し、poor mobilizerであった非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫患者の70%でPBSCHが可能であったと報告されている。<sup>5,8</sup> これまで動員化学療法の工夫による採取効率の改善が試みられてきたが、plerixaforが本邦でも2016年12月に製造販売承認となり、今後が期待される。

Etoposide大量療法によるPBSC動員は、主に悪性リンパ腫患者で行われている。悪性リンパ腫への治療効果に加え、cyclophosphamide大量療法で採取困難な例における動員化学療法としての有用性が示されている。<sup>3</sup> Etoposideの投与量は500 mg/m<sup>2</sup>を4日間投与で行い3.6×10<sup>6</sup>/kgのCD34陽性細胞を得たと報告されているが、<sup>3</sup> 350 mg/m<sup>2</sup>に減量した今回の検討でも同等の採取効率であった。有害事象に関しては、500 mg/m<sup>2</sup> 4日間投与の報告では発

熱 84.6%, 敗血症 23.1%, 肺炎 7.6% に認めているが, 350 mg/m<sup>2</sup> に減量した今回の検討では, 発熱 69%, 敗血症 7.7% と少ない傾向であった. Etoposide の有害事象として急性白血病, 骨髄異形成症候群, 固形癌などの二次発がんの問題がある. Etoposide 総投与量が 2,000 mg/m<sup>2</sup> を超えるとそのリスクが増大するため,<sup>9</sup> 造血幹細胞採取の動員化学療法での etoposide 投与量は少ないことが望ましい. Etoposide を 200 mg/m<sup>2</sup> 3 日間投与に減量しても 83.5% の症例で  $2.0 \times 10^6$ /kg 以上の CD34 陽性細胞が得られたとする報告もあり, その至適量についてはさらなる検討が必要である.<sup>10,11</sup>

## 5. 結語

Etoposide 投与量を 350 mg/m<sup>2</sup> で 4 日間に減量した中等量療法は, 悪性リンパ腫と多発性骨髄腫患者において, 有効で安全な動員化学療法であった. 採取困難例の動員化学療法として考慮できる選択肢である.

## 文献

- Ataca P, Bakanay M, Demirel T. How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? *Transfus Apher Sci* 2016; article in press.
- 中川 均, 藤井 浩, 有山由布子ら. Etoposide 大量療法による末梢血幹細胞採取法. *臨床血液* 1995; 36: 185-192.
- Reiser M, Josting A, Draube A, et al. Successful peripheral blood stem cell mobilization with etoposide (VP-16) in patients with relapsed or resistant lymphoma who failed cyclophosphamide mobilization. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:1223-1228.
- To B, Levesque P, Herbert E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011; 118:4530-4540.
- Jantunen E, Lemoli M. Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion* 2012; 52:906-914.
- Duong K, Savani N, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:1262-1273.
- Rossi G, Skert C, Morello E, et al. PBSC mobilization in lymphoma patients: analysis of risk factors for collection failure and development of a predictive score based on the kinetics of circulating CD34+ cells and WBC after chemotherapy and G-CSF mobilization. *Hematol Oncol* 2015; 33:125-132.
- Yuan S, Nademanee A, Kaniewski M, et al. Efficacy of just-in-time plerixafor rescue for Hodgkin's lymphoma patients with poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion* 2014; 54:2015-2021.
- Kollmannsberger C, Hartmann T, Kanz L, et al. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999; 83:860-863.
- Wood W, Whitley J, Moore D, et al. Chemomobilization with etoposide is highly effective in patients with multiple myeloma and overcomes the effects of age and prior therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:141-146.
- Güner I, Yanmaz T, Selvi A, et al. The high effect of chemomobilization with high-dose etoposide + granulocyte-colony stimulating factor in autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation: A single center experience. *Hematol Rep* 2016; 8:6319.

---

# Efficacy and Safety of Intermediate dose Etoposide for Mobilization of Peripheral Blood Stem Cells in Hematopoietic Tumors

Takuma Ishizaki<sup>1</sup>, Akihiko Yokohama<sup>5</sup>, Hiroaki Shimizu<sup>1</sup>, Kunio Yanagisawa<sup>1</sup>, Yoshiyuki Ogawa<sup>2</sup>, Takeki Mitsui<sup>1</sup>, Hiromi Koiso<sup>3</sup>, Makiko Takizawa<sup>4</sup>, Takayuki Saitoh<sup>7</sup>, Norifumi Tsukamoto<sup>6</sup>, Hirokazu Murakami<sup>7</sup> and Hiroshi Handa<sup>1</sup>

1 Department of Hematology, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

2 Department of Hematology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa -machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

3 Infection Control and Prevention Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

4 Department of Medical Quality and Safety Management, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa -machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

5 Blood Transfusion Services, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

6 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

7 Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences, 3-39-22 Showa -machi, Maebashi, Gunma 371-8514, Japan

---

## Abstract

Autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation is a standard treatment for the recurrent refractory malignant lymphoma and symptomatic multiple myeloma in young patients. For faster engraftment after transplantation,  $2.0 \times 10^6$  /kg of CD34 positive cells are required and research is ongoing regarding methods to improve the yield of PBSC collection. We investigated the efficacy and safety of chemomobilization by the intermediate dose etoposide (VP-16; 350mg/m<sup>2</sup> on days 1-4). We reviewed 19 patients with malignant lymphoma and multiple myeloma who underwent this regimen as mobilization in our institute from December 2000 to March 2015. In 15 of 19 cases (79%), stem cells were collected successfully. The median period of white blood cell count below 1,000 cells or lower was 5 days (3 days to 7 days). Though body temperature was higher than 37.5°C in 9 of 13 patients, one of whom developed bacteremia, antibiotic therapy was effective in all cases. As for non-hematological grade  $\geq 3$  adverse events, oral mucositis was observed in one case. Intermediate dose etoposide regimen is a safe and efficient mobilization regimen for PBSC collection.

---

---

## Key words:

CD34,

Peripheral blood stem cell harvest,  
etoposide

---