難治性精巣腫瘍に対するPBSCT併用超大量化学療法
—PBSCT研究会・精巣腫瘍分科会による多施設共同臨床試験—

PBSCT研究会・精巣腫瘍分科会
中川　修一*[1]，三木　恒治*[2]，赤座　英之*[3]，大園誠一郎*[4]
岡野　達弥*[5]，薗田　精昭*[6]，塚本　泰司*[7]，寺地　敏郎*[8]
内藤　克輔*[9]，内藤　誠二*[10]，西山　　勉*[11]，野々村祝夫*[12]
原　　勲*[13]，星　　宣次*[14]，吉田　　修*[15]

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AUTOTRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH POOR-RISK TESTICULAR GERM CELL TUMORS
—PILOT STUDY OF THE JAPAN BLOOD CELL TRANSPLANTATION STUDY GROUP—

Shuichi Nakagawa, Tsuneharu Miki, Hideyuki Akaza, Seiichiro Ozono, Tatsuya Okano, Yoshiaki Sonoda, Taiji Tsukamoto, Tosiro Terachi, Katsusuke Naito, Seiji Naito, Tsutomu Nishiyama, Norio Nonomura, Isao Hara, Senji Hoshi and Osamu Yoshida
Japan Blood Cell Transplantation Study Group for Testicular Germ Cell Tumor

The efficacy and toxicity of a single cycle of high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell autotransplantation (PBSCT) in patients with poor-risk testicular germ cell tumors (GCT) enrolled in the Japan Blood Cell Transplantation Study Group was investigated. Previously untreated poor-risk testicular GCT patients were treated with BEP therapy (cisplatin, etoposide and bleomycin) with or without high-dose chemotherapy (carboplatin, etoposide and ifosphamide) followed by PBSCT. Patients were qualified for a change to high-dose chemotherapy if elevated serum tumor markers (human chorionic gonadotropin-β, α-fetoprotein and lactate dehydrogenase) was observed after 3 cycles of BEP therapy. Eighteen patients were treated with BEP therapy alone and 16 with BEP and high-dose chemotherapy. At the completion of high-dose chemotherapy, all tumor markers had returned to normal in 6 patients. Among them, 1 had only teratoma found at resection and 5 had carcinoma resected. Nine patients who had persistent elevation of any tumor marker were treated with high-dose chemotherapy or another anticancer drug. Thirteen are alive (81%) and 9 (56%) are continuously disease-free at a median follow up of 11 months. The median time from PBSCT to a granulocyte count $>500/\mu L$ was 9.5 days and to a platelet count $>50,000/\mu L$ was 13 days.

(Acta Urol. Jpn. **45**: 805–809, 1999)

Key words: Testicular tumor, PBSCT, High-dose chemotherapy, Japan Blood Cell Transplantation Study Group, Pilot study

緒　　言

精巣腫瘍の治療成績はcisplatin（CDDP）を含む多剤併用化学療法の導入以降飛躍的に向上し，遠隔転移を有する進行性精巣腫瘍であっても70～80％の治癒が期待できるようになってきた[1]．しかし，多発性肺転

*[1] 京都府立医科大学泌尿器科学教室
*[2] 京都府立医科大学泌尿器科学教室（研究責任者）
*[3] 筑波大学医学部泌尿器科学教室
*[4] 奈良県立医科大学泌尿器科学教室
*[5] 松戸市立病院泌尿器科
*[6] 京都府立医科大学衛生学教室
*[7] 札幌医科大学泌尿器科学教室
*[8] 京都大学医学部泌尿器科学教室
*[9] 山口大学医学部泌尿器科学教室
*[10] 九州大学医学部泌尿器科学教室
*[11] 厚生連長岡中央総合病院泌尿器科
*[12] 大阪大学医学部泌尿器科学教室
*[13] 神戸大学医学部泌尿器科学教室
*[14] 東北大学医学部泌尿器科学教室
*[15] 日本赤十字社和歌山医療センター院長（前研究責任者，現顧問）

移，巨大な腹部腫瘤，肝転移，脳転移，腫瘍マーカー異常高値などの予後不良因子を有する症例や，完全寛解（CR）後の再発例，通常の多剤併用化学療法に抵抗を示す症例など，いわゆる難治性精巣腫瘍に対しては，通常の化学療法の効果に限界があることも明らかになってきている．近年，これらの難治性精巣腫瘍の薬剤耐性を克服する手段として，自家骨髄移植（ABMT）や自家末梢血幹細胞移植（PBSCT）を併用した超大量化学療法が試みられるようになり，良好な治療成績が報告されている[2]．

わが国においても1990年代以降，多くの施設でPBSCTを併用した超大量化学療法が施行されるようになってきた[3]．しかし，各施設で経験する難治性精巣腫瘍の症例数は少なく，その有効性を検討することは困難である．そこで，1996年2月にPBSCT研究会・精巣腫瘍分科会が発足し，本研究会でPBSCT併用超大量化学療法の安全性と有効性を検討するための多施設共同研究によるパイロット試験が開始された[4]．Table 1に参加施設の一覧を提示する．今回，1998年11月時点におけるその中間解析結果を報告する．

対象および方法

本臨床試験は，初回治療の難治性精巣腫瘍（Indiana分類 advanced disease）を対象に，初回化学療法としてスタンダードのBEP療法（Table 2-a）を3週間ごとに3コース行い，同時に自家末梢血幹細胞（PBSC）を採取する．BEP療法3コース開始日より4週目に腫瘍マーカー（hCG-β，AFP，LDH）が正常化しない症例に対してPBSCT併用超大量化学療法（Table 2-b）を1コース行い，移植日より6週目の近接効果の判定と2年間の追跡調査を行う．なお，登録症例の適格性は，Table 3の適格条件に適するかどうかを，BEP療法開始時と超大量化学療法施行時に事務局で判定することとした．

Table 1.　Members of Japan Blood Cell Transplantation Study Group for testicular germ cell tumor

北海道大学	横須賀市立市民病院	大阪赤十字病院
国立札幌病院	山梨医科大学	星ケ丘厚生年金病院
札幌医科大学*	信州大学	ベルランド総合病院
日鋼記念病院	厚生連長岡中央綜合病院*	大阪労災病院
山形大学*	新潟大学	近畿大学
東北大学*	新潟県立がんセンター*	和歌山医科大学
岩手医科大学	富山医科薬科大学	日赤和歌山医療センター*
福島県立医科大学	金沢大学	神戸大学*
自治医科大学	福井医科大学	神戸市立中央市民病院
栃木県立がんセンター	浜松医科大学	国立姫路病院
筑波大学*	岐阜大学	兵庫医科大学
茨城県立中央病院*	愛知県がんセンター	岡山大学
千葉大学*	国立名古屋病院	川崎医科大学
松戸市立病院	名古屋大学	島根医科大学
旭中央病院	名古屋第二赤十字病院*	広島大学*
順天堂大学浦安病院	名古屋市立大学	呉共済病院
東京慈恵会医科大学柏病院*	半田市立半田病院	山口大学*
埼玉医科大学総合医療センター	滋賀医科大学*	香川医科大学
埼玉県立がんセンター	滋賀県立成人病センター	徳島大学
日本大学板橋病院	奈良県立医科大学*	愛媛大学*
日本医科大学*	県立奈良病院	国立病院四国がんセンター
東京大学	奈良県国保連合会中央病院	松山赤十字病院
日赤医療センター	京都大学*	高知医科大学
順天堂大学	京都市立病院	九州大学
東京医科歯科大学	京都府立医科大学*	原三信病院
慶應義塾大学	愛生会山科病院*	久留米大学
東京医科大学	関西医科大学*	佐賀医科大学
東京女子医科大学*	大阪大学*	長崎大学
昭和大学	大阪市立大学	大分医科大学
杏林大学*	大阪医科大学	県立宮崎病院
昭和大学藤が丘病院	生長会府中病院*	鹿児島大学
東海大学	大阪市立総合医療センター	琉球大学*
川崎市立川崎病院	国立大阪病院	

*：登録症例のある施設

Table 2.　Regimen

a）BEP 療法

CDDP	20 mg/m^2	days 1～5
VP-16	100 mg/m^2	days 1～5
BLM	30 mg	days 1，8，15

b）超大量化学療法

Day	−7	−6	−5	−4	−3	−2	−1	0	1
CBDCA 250 mg/m^2/day（総量 1,250 mg/m^2）	↓	↓	↓	↓	↓				
VP-16 300 mg/m^2/day（総量 1,500 mg/m^2）	↓	↓	↓	↓	↓				
IFX 1.5 g/m^2/day（総量 7.5 g/m^2）	↓	↓	↓	↓	↓				
PBSCT								↓	
G-CSF									↓…
Mesna* 300～600 mg	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓				

*：IFX 1日量の20％相当量を IFX の投与終了後，4時間後，8時間後に投与する．

Table 3.　Criteria

a）BEP 療法施行時の適格条件
①病理組織学的に胚細胞腫瘍であることが確認されている症例
②原則として15歳以上の症例
③Performance status（PS）が0～3の症例
④肝，腎，心，肺などに重篤な臓器障害のない症例とし，以下の値を基準とする．
T-bil≦2.0 mg/dl，GOT，GPT≦N×4（N：施設正常値上限），血清クレアチニン≦1.5 mg/dl，Ccr≧50 ml/min，白血球数≧3,000/μl，Hb≧10 g/dl，血小板数≧10万/μl
⑤末梢血幹細胞採取に関して十分な説明を行い，同意が得られた症例

b）超大量化学療法施行時の適格条件
a）の適格条件に加え，下記の条件を満たす症例
①PS が0または1の症例
②骨髄の再構築に十分な PBSC が得られている症例（十分量の PBSC とは，CD34 陽性細胞数として 2.0×10^6/kg 以上）
③導入化学療法を3コース終了後，腫瘍マーカー（AFP，hCG-β，LDH）が正常化しない症例
④超大量化学療法および PBSCT に関して改めて十分な説明を行い，同意が得られた症例

c）除外基準
①性腺外胚細胞腫瘍
②重篤な感染症を有する症例
③重篤な精神障害を有する症例
④活動性の重複がん
⑤肝硬変
⑥HBs 抗原陽性者および HCV 抗体陽性者
⑦G-CSF 皮内反応試験等により，担当医師が G-CSF の投与を不適当と判断した症例
⑧インシュリン使用中の糖尿病患者は除外しないが，十分な注意を要する

結　　果

これまでに登録された症例は42例であった．その患者背景は，年齢は16～51歳（平均27歳），セミノーマ2例（5％），非セミノーマ37例（88％），病期は Indiana 分類に従い，Indiana 7 11例（26％），Indiana 8 19例（45％），Indiana 9 12例（29％）であった．これまでに34例（81％）に対して BEP 療法が施行された．その結果，画像診断では CR が2例（6％），部分寛解（PR）が26例（76％）と有効率は82％であった．すべての腫瘍マーカーが正常化した症例は18例（53％）であった．マーカーのいずれかが正常化しなかった16例（47％）（Table 4）を適格例として超大量化学療法が施行された．

PBSC の採取状況については，解析できた31例中，28例（90％）で十分量（CD34 陽性細胞数として 2.0×10^6/kg 以上）の PBSC が採取できた．すなわち，1症例あたり1～5回（平均2.4回）の apheresis を行い，2～89（中央値5.2）$\times10^6$/kg の PBSC が採取された．採取時期は1コース目が15例（48％），2コース目が16例（52％），3コース目が9例（29％）

Table 4.　Patient characteristics

年齢	16～45歳（平均29歳）	
組織分類	セミノーマ	1例（6％）
	非セミノーマ	14例（88％）
	不明	1例（6％）
Stage	IIIB2	9例（56％）
	IIIC	7例（44％）
Indiana 分類	7	3例（19％）
	8	6例（37％）
	9	7例（44％）
転移部位	肺＋RPLN	8例（50％）
	肺＋RPLN＋肝	4例（25％）
	肺＋脳	2例（13％）
	肺＋RPLN＋肝＋脳	1例（6％）
	肺	1例（6％）
マーカー	hCG-β	2.0（0.2～7.5）
	AFP	50（30～69）
	LDH	600（419～718）

RPLN：後腹膜リンパ節

と，1または2コース目に採取された症例が多かった．

近接効果は，移植19日目に死亡した1例を除いた15例で検討した．画像診断では，PR が6例（40%），NC が9例（60%）であった．腫瘍マーカーはすべて正常化したのが6例（40%），いずれかが正常化しなかったのが9例（60%）であった．超大量化学療法前後の腫瘍マーカーの推移をみると（Table 5），hCG-β が高値を示した12例中，2例は上昇し，6例は下降したが正常化しなかった．とくに超大量化学療法施行前に 1 ng/ml 以上あった症例は，いずれの症例も hCG-β が正常化しなかった．AFP が高値を示した4例のうち3例は正常化した．LDH が高値を示した症例は全例正常化した．

超大量化学療法後の追跡重査によると，腫瘍マーカーが正常化した6例すべてに残存腫瘍切除が行われたが，そのうちの5例（83%）では病理組織学的に viable な癌細胞を認めた．無腫瘍生存（NED）が4例（4～32カ月，中央値14カ月），治療中が2例である．超大量化学療法後も腫瘍マーカーが高値を示した9例のうち6例に対しては，追加療法として1～2コースの超大量化学療法が行われた．3例は腫瘍マーカーが正常化し，NED（中央値5カ月）であるが，3例は腫瘍マーカーが正常化せず，他の化学療法後に腫瘍マーカーが正常化して残存腫瘍切除が行われ，NED（9カ月），治療中（9カ月），癌死（7カ月）が各1例である．残る3例のうち2例は腫瘍マーカーが高値のまま残存腫瘍切除を行い，NED（4カ月），癌死（7カ月）が各1例である．1例は他の化学療法で治療中（5カ月）である．以上のごとく，15例の転帰は NED が9例（中央値11カ月），治療中が4例（中央値12カ月），癌死が2例（中央値7カ月）であった．

Table 5.　Response to high-dose chemotherapy

hCG-β (n=12)		AFP (n=4)
7.5→3.2	0.6→0.2	69→22
6.5→2.8	0.5→正常	52→正常
3.5→0.8	0.4→正常	50→正常
2.8→0.4	0.3→正常	30→正常
1.9→0.9	0.3→2.9↑	LDH (n=3)
1.6→2.2↑	0.2→正常	781→正常
		771→正常
		494→正常

Table 6.　Non hematologic toxicities of high-dose chemotherapy

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
出血	4 (25%)	3 (19%)	0	0
感染	3 (19%)	3 (19%)	0	1 (6%)
悪心・嘔吐	4 (25%)	8 (50%)	2 (13%)	0
下痢	1 (6%)	4 (25%)	1 (6%)	2 (13%)
口内炎	6 (38%)	4 (25%)	0	0
GOT/GPT	2 (13%)	3 (19%)	0	0
血清クレアチニン	0	0	0	1 (6%)
脱毛	3 (19%)	10 (63%)	0	0
便秘	2 (13%)	1 (6%)	0	0
その他	0	2 (13%)	0	0

日本癌治療学会副作用判定基準（1995）による

超大量化学療法後の移植 CD34 陽性細胞数は0.9～21.0（中央値7.3）×10^6/kg であった．移植後の造血機能の回復は速やかで，白血球数が 1,000/μl 以上に達するのに8～13（中央値9）日，好中球数が500以上に達するのに8～14（中央値9.5）日，血小板数が2万以上に達するのに7～18（中央値11.5）日，5万以上に達するのに8～19（中央値13）日，網状赤血球数が1%以上に達するのに9～15（中央値14）日を要した．

副作用（Table 6）については，日本癌治療学会「副作用判定基準」による grade 3 以上の副作用を4例に認めた．このうち血清クレアチニンの上昇を認めた1例が移植後19日目に死亡した．本症例は ifosphamide によると思われる興奮状態に対して haloperidol を投与したところ，腎機能の悪化によりその効果が増強し，横紋筋融解による多臓器不全で死亡した[5]．なお，死亡時に造血機能は回復していた．本症例のように PBSCT 併用超大量化学療法では新たな投与規制因子となる髄外毒性についても細心の注意を払う必要がある．このため本臨床試験では BEP 療法の適格条件の Ccr を 50 ml/min 以上から，新たに 60 ml/min 以上（酵素法）または 85 ml/min 以上（Jaffe 法）に変更した．

考　　察

いわゆる難治性精巣腫瘍に対する通常化学療法の効果に限界があり，近年，これら難治性精巣腫瘍の薬剤耐性を克服する手段として，ABMT や PBSCT を併用した超大量化学療法が試みられるようになり，良好な治療成績が報告されている．しかし，CR 後の再発症例では，たとえ超大量化学療法を行ってもその効果は低く，初回化学療法後の早い段階からの超大量化学療法の開始が有用ではないかと考えられている．

わが国においても1990年代以降，多くの施設で PBSCT を併用した超大量化学療法が施行されるようになってきた．しかし，各施設で経験する難治性精巣腫瘍の症例数は限られており，その有効性を比較検討することは困難である．そこで，1996年2月に PBSCT 研究会精巣腫瘍分科会が発足し，本研究会で PBSCT 併用超大量化学療法の安全性と有効性を多数例で検討するための多施設共同研究によるパイロット

試験が開始された．本研究の目的は，PBSCT 施行日から6週目の近接効果と2年間の追跡調査で生存率を検討することである．同時に PBSCT 併用超大量化学療法の副作用，BEP 療法によるPBSC の採取効率，PBSCT 後の造血機能回復についても検討する．

本臨床試験は Indiana 分類の advanced disease を対象に BEP 療法を3コース行い，腫瘍マーカーが正常化しない症例に対して PBSCT 併用超大量化学療法を1コース行う．本法の特徴は，dose intensity を考慮して，BEP 療法3コース開始日より4週目に腫瘍マーカーの測定を行い，腫瘍マーカーが正常化しない症例に対してのみ可及的速やかに超大量化学療法を行うという点である．

今回の中間解析結果では，BEP 療法3コースと超大量化学療法1コースを行った後に腫瘍マーカーが正常化し，残存腫瘍切除を行った6例中5例と高い頻度で病理組織学的に viable な癌細胞を認めた．症例が少なく，観察期間も短いために断言はできないが，早い時期から1コースの超大量化学療法を行っても十分な治療効果があったとはいえなかった．しかしながら，各施設の判断で超大量化学療法を複数回行った症例や CPT-11，nedaplatin，paclitaxel といった新規の抗癌剤を投与されている症例もあり，それらの効果については今後検討する必要がある．また，超大量化学療法開始時の hCG-β が 1.0 ng/ml 以上の症例で，超大量化学療法1コース後に正常化した症例はなく，治療戦略の再検討が必要である．

副作用については，grade 3 以上の副作用を25％に認めているが，本レジメの薬剤投与量ではほぼ安全に行えたといえる．死亡した1例は腎機能障害時に投与された haloperidol が死亡の原因と考えられたが，開始前の適格条件における Ccr の測定法が重要であることがわかった．つまり，Ccr の測定法は2種類あり，従来の Jaffe 法で Ccr が 60 ml/min の症例は酵素法では 85 ml/min に相当する．

PBSC の採取については，化学療法後の骨髄回復期に十分量の PBSC をいかに効率よく採取するかが重要なポイントである．同時に，その化学療法の抗腫瘍効果が高ければよりよい．今回の検討では，BEP 療法に G-CSF を併用することにより，抗腫瘍効果と幹細胞動員の両者を達成することが判明した．移植後の造血機能回復についても，速やかに回復することが明らかとなった．

今後の課題としては，超大量化学療法がはたして従来の salvage chemotherapy を上回る治療法かどうかについて検討することである．

結　　語

Indiana 分類 advanced disease 42例のうち BEP 療法3コース終了後に，腫瘍マーカーが正常化しなかった16例に対して PBSCT 併用超大量化学療法を1コース行い，その有効性と安全性について検討した結果，超大量化学療法1コースでは十分な効果があるとはいえなかった．とくに hCG-β が高値の症例に対しては効果が不十分であった．BEP 療法による PBSC の採取効率は良好で，移植後の造血機能回復も速やかであった．

文　　献

1) Einhorn LH : Treatment of testicular cancer : a new and improved model. J Clin Oncol **8** : 1777-1781, 1990
2) Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al. : High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer : an eastern cooperative oncology group protocol. J Clin Oncol **10** : 558-563, 1992
3) 中川修一：成人固形腫瘍における末梢血幹細胞移植―精巣腫瘍―．末梢血幹細胞移植―基礎から臨床まで（原田実根，薗田精昭，高上洋一編）．第1版，pp. 140-144，南江堂，東京，1995
4) 吉田　修：末梢血幹細胞移植臨床試験実施計画書―精巣腫瘍―（PBSCT 研究会・精巣腫瘍分科会編），1996
5) Hoshi S, Itoh A, Kato S, et al. : Severe rhabdomyolysis as a complication of high-dose chemotherapy in a patient with advanced testicular cancer. Int J Urol **6** : 56-58, 1999

(Received on August 17, 1999
Accepted on September 18, 1999)