進行性精巣腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法の経験

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：窪田吉信教授）
蓮見　壽史，岸田　健，寺西　淳一，中井川　昇
藤浪　潔，池田伊知郎，上村　博司，矢尾　正佑
武田　光正，野口　純男，窪田　吉信

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION FOR ADVANCED TESTICULAR CANCER

Hisashi Hasumi, Takeshi Kishida, Junichi Teranishi, Noboru Nakaigawa, Kiyoshi Fujinami, Ichirou Ikeda, Hiroji Uemura, Masahiro Yao, Mitsumasa Takeda, Sumio Noguchi and Yoshinobu Kubota
From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Between June 1998 and August 2000, five patients with germ cell tumor were treated with high-dose CEI : carboplatin (1,250 mg/m^2), etoposide (1,500 mg/m^2), and ifosfamide (7.5 g/m^2), followed by peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) at Yokohama City University Hospital. All patients were classified into either poor risk group of International Germ Cell Consensus Classification or advanced extent of Indiana University stage, and received one cycle of high-dose CEI after 4–6 cycles of standard PEB (cisplatin, bleomycin, vinblastin) therapy. Three of the patients achieved complete response, one achieved partial response and one achieved no change after whole treatment. There were no fatal complications and no treatment-related deaths.

(Acta Urol. Jpn. **48**: 469–473, 2002)

Key words: Advanced testicular cancer, High-dose chemotherapy

緒　言

シスプラチンを含む化学療法の進歩により精巣腫瘍では進行病期であっても70～80％の治癒が期待できるようになったが，予後不良因子を有する症例では standard chemotherapy の限界も明らかになってきており[1,2]，より効果的で強力な治療が求められている．

その1つとして，自家末梢血幹細胞移植（PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation）を併用した超大量化学療法（HD-C: high dose chemotherapy）が注目されている[3]　この治療は当初，薬剤耐性例，再発例などの治療抵抗性を示す症例に対する salvage therapy として捉えられていたが，salvage therapy としての奏効率は20～40％であり[4]，近年，Indiana University 分類[5]や IGCCC（International germ cell consensus classification）[6] における予後不良因子を有する症例や，治療中の tumor marker の半減期の延長する症例に対し[7]，初期あるいは早期から本法を用いることにより予後改善につながるのではないかと考えられ始めている．

今回われわれは予後不良因子を有する進行性精巣腫瘍5例に対し PBSCT を併用した超大量化学療法を導入し安全に遂行しえたのでここに報告する．

対象と方法

1999年2月から2000年4月までに当科を受診した進行性精巣腫瘍5例に対し，PBSCT を併用した超大量 CEI（carboplatin, etoposide, ifosfamide）療法[8]を導入した．本化学療法の適応として，Indiana 分類における advanced extent あるいは IGCCC における poor risk に属する症例に対して，初回化学療法の一環として全例に施行することとした．すなわち，PEB 療法[9]などの先行する導入化学療法を4から6クール施行し，それによるマーカーの減少や画像上の縮小などの効果にかかわらず，最終サイクルに本治療を1クール加えた．症例の平均年齢は24（20～28）歳で，初診時の病期は，日本泌尿器科学会精巣腫瘍病期分類では IIb が1例（No. 1），IIIb が3例（No. 2, 3, 5），IIIc が1例（No. 4）であった．組織型の確認は高位精巣摘出術により行い，すべての症例において，non-seminoma 成分が存在していた（Table 1-a）．

超大量化学療法導入前には，前医ですでに施行されてきたものと合わせると，4～6 cycle の PEB 療法な

Table 1-a. Patient characteristics

No.	Age (year)	Primary site	Metastatic sites	Status at initial presentation				Marker status at initial presentation		
				Stage	Indiana stage	IGCCCG class	Pathology	AFP (ng/ml)	β-HCG (IU/ml)	LDH (IU/ml)
1	20	Testis	RPLN	IIb	Moderate	Poor	E, T, STGC	50,159	260	262
2	28	Testis	Lung, CLN, RPLN	IIIb	Advanced	Int.	S, E, YS	1,320	3.39	1,291
3	26	Testis	Lung	IIIb	Advanced	Int.	E, C	2	82	422
4	24	Testis	Lung, CNS	IIIc	Advanced	Poor	S, C, T	450	75	308
5	22	Testis	Lung, RPLN	IIIb	Advanced	Poor	S, YS, E, T	2,203	7	4,307

HD-C: high-dose chemotherapy, RPLN: retroperitoneal lymph node, CLN: cervical lymph node, CNS: central nervous system, E: embryonal carcinoma, T: teratoma, STGC: syncitiotrophoblast germ cell, S: seminoma, YS: yolk sac tumor, C: choriocarcinoma, normal range: AFP <20 ng/ml, β-HCG <0.5 IU/l, LDH <250 IU/l.

Table 1-b. Patients characteristics

No.	Treatment before HD-C	Prior best response	Marker status before HD-C		
			AFP (ng/ml)	β-HCG (IU/ml)	LDH (IU/ml)
1	BEP (4), EP (1)	RPLN→NC	15	<0.1	386
2	BEP (3), EP (2)	Lung→CR, CLN→CR, RPLN→CR	3	<0.1	383
3	BEP (5)	Lung→PR	2	<0.1	222
4	BEP (4), VAB-16 (1), EP (1)	Lung→NC, CNS→NC	52	0.8	1,656
5	BEP (3), EP (1)	Lung→PR, RPLN→PR	3	<0.1	134

NC: no change, CR: complete response, PR: partial response.

Table 2. Peripheral blood stem cell harvest

No.	G-CSF (μg/day)	GCSF starting day	WBC/μl nadir	Timing of PBSCH	WBC/μl at PBSCH	CD34+Cell (×1,000,000/kg)
1	Lenograstim (350)	BEP (4: d15) EP (5: d17)	1,100 1,600	d19 d21, 22	4,700 8,600	7.4 14.0
2	Lenograstim (250)	EP (5: d19)	1,800	d22, 23	5,300	5.5
3	Lenograstim (100)	BEP (2: d5) BEP (5: d15)	2,300 900	d19 d20	25,200 5,300	(−) 5.4
4	Lenograstim (350)	BEP (4: d13)	800	d20, 23	5,600	9.9
5	Filgrastim (600)	BEP (3: d12)	1,300	d16, 17	4,000	3.5

PBSCH: peripheral blood stem cell harvest.

どの先行化学療法が行われた．その治療効果判定は画像上，No. 1，4 では NC であり，No. 3，5 では PR であり，No. 2 では CR が得られた．また，No. 1，4 では腫瘍マーカーの半減期の延長を認めた（Table 1-b）．

末梢血幹細胞採取（PBSCH: peripheral blood stem cell harvest）は standard chemotherapy の 2～5 cycle 中に施行した（Table 2）．G-CSF の開始時期は化学療法開始から12日から19日であり，採取日は16日から23日であった．1回の PBSCT には CD34 陽性細胞が 2×10^6個/kg 必要とされており，今回の PBSCT 時にも 2×10^6個/kg が投与されたが，すべての症例において必要量を上回る十分量を採取することができた．

4～6コースの PEB 療法などの先行化学療法の後，high-dose CEI therapy（Table 3）が導入された．PBSCT を行う日を day (0) とし，day (−13) より加熱食，抗生剤内服などの無菌化処置を開始し，簡易無菌室を使用した．CBDCA，VP-16，IFM の投与開始は day (−7) からとなり，PBSCT 翌日より G-CSF 投与を開始した．

治療効果の判定は腫瘍マーカーの正常化と画像診断および残腫瘍の病理診断を用いた．マーカーが正常化し，画像診断上腫瘤が完全に消失したものを cCR (clinical complete response)，残腫瘍に対する手術を含めた治療効果判定においては，完全切除はできなくとも切除標本が壊死，繊維化組織あるいは奇形腫であった時を pCR (pathological CR) とした．すべての症例において十分な informed consent がとられた．

結　　果

1）奏効率と生存率（Table 4）

超大量化学療法のみによる治療効果としては，すべての症例において画像上 NC であった．No. 1，3 に

Table 3. HD-C regimen

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

PBSCT: peripheral blood stem cell transplantation.

Table 4. Treatment result

No.	Response to HD-C	Surgery for residual tumor	Pathology	Response to whole treatment	Prognosis (months)
1	NC	RPLN	Teratoma	pCR	NED (31)
2	NC	/	/	cCR	NED (38)
3	NC	Lung	Necrosis	pCR	Relapse (13)
4	NC	Brain	Choriocarcinoma	NC	Death
5	NC	RPLND planned	/	cPR	NED (15)

HD-C: high dose chemotherapy, NC: no change, RPLN: retroperitoneal lymph node, RPLND: retroperitoneal lymphadenectomy, pCR: pathological complete response, cCR: clinical complete response, NC: no change, NED: no evidence of disease.

Table 5. Hematological side effect

No.	WBC <1,000/μl	G-CSF	Platelet <50,000/μl	Platelets transfusion (U)	RBC transfusion (U)
1	d (2)-d (7)	Lenograstim 350 mg/day d (1)- (9)	d (4)-d (13)	40	2
2	d (−1)-d (8)	Lenograstim 350 mg/day d (1)- (9)	d (3)-d (15)	60	4
3	d (−1)-d (8)	Lenograstim 250 mg/day d (1)-d (12)	d (−1)-d (20)	110	4
4	d (4)- (7)	Lenograstim 350 mg/day d (1)- (9)	d (5)	55	0
5	d (2)-d (8)	Lenograstim 250 mg/day d (1)-d (10)	d (3)-d (9)	60	0

関してはマーカーは正常化したがそれぞれ比較的大きな後腹膜リンパ節転移や肺転移が残存したためこれらに対し外科的切除を行い，完全切除は困難であったものの，それらの病理は奇形腫（No. 1）および壊死組織（No. 3）であった．No. 5 は後腹膜リンパ節が残存するものの90％以上縮小したため経過観察とした．これらの外科的治療も含めた全体の治療に対する治療効果は，cCR が 1 例（No. 2），pCR が 2 例（No. 1, 3），cPR が 1 例（No. 5），NC が 1 例（No. 4）であった．現時点までの観察において 3 例（No. 1, 2, 5）で最長38カ月の非再発期間を認めている．1 例（No. 3）で13カ月後および24カ月後に肺に再発を認めたが，その都度外科切除および救済化学療法を施行し42カ月生存中，1 例（No. 4）は開頭腫瘍切除や全脳照射も含めた包括的治療にて脳転移は well controlled の状態にあったが，その後，肺転移の急速な増大を認め 5 カ月後に死亡した．

2）副作用

血液学的副作用（Table 5）としては，白血球は1,000以下の期間が各々 4 ～ 9 日間あったが，その後速やかに回復した．全例に血小板輸血を必要とし，3 例に濃厚赤血球輸血を必要とした．

Table 6. Non-hematological side effect

	No. (%)
Patients	5
Peak serum creatinin>2 mg/dl	0 (0)
Elevated bilirubin, AST or ALP>2-5× normal range	2 (40)
Nausea and vomitting	5 (100)
Fever beyond 38°C	4 (80)
Diarrhea	5 (100)
Nasal bleeding	0 (0)
Arrythmia	0 (0)

非血液学的副作用（Table 6）としては，全例に grade 3 以上の悪心，嘔吐，食欲不振，下痢を認め，No. 3 において胸水貯留を伴う肺炎を併発したが致命的な合併症はなく，超大量化学療法の治療関連死はなかった．

考　　察

近年，予後不良因子を有する進行性精巣腫瘍に対して ABMT（autologous bone marrow transplanta-

tion）または PBSCT を併用した超大量化学療法の早期導入が試みられている[3,7,10] その背景として，a）通常量化学療法反復は薬剤耐性を増強させる恐れがあり早くから超大量化学療法を導入することによりこの薬剤耐性を克服することが出来る[11]，b）通常量化学療法反復は治療歴が濃厚となり薬剤毒性の蓄積，重篤な副作用出現につながる，c）通常量化学療法反復に比し治療期間が短い，などが挙げられる．骨髄抑制の救済として，PBSCT は ABMT に比べ，1）手技が簡便であること，2）造血細胞回復がより速やかであること，3）腫瘍細胞の混入の可能性が少ないこと，などの長所があり，最近では PBSCT が主流になっている[12]

一方，本療法の問題点として（a）急性白血病などの二次性悪性腫瘍[13]．高血圧，高コレステロール血症，Raynaud's syndrome，腎機能低下，低マグネシウム血症，末梢神経障害[14~16]をはじめとする晩期合併症発生の可能性，（b）採取された PBSC への悪性細胞混入，（c）overtreatment の可能性があること，が挙げられる．（a）については Kollmannsberger らは VP-16 の総投与量が 2.5 g/m^2 をこえれば治療後2～3年以降に1.3%に急性白血病がみられたと報告しており[17]，本療法施行後は十分な観察を必要とする．（b）については，血液系腫瘍では約29%と高頻度に腫瘍細胞の混入が証明されており[18]，また固形腫瘍でも乳癌では約19%で腫瘍細胞の混入がみられたと報告されている[19] また郷司らは PBSC 13 検体について腫瘍細胞の混入を nested PCR 法について検討したところ，7例（54%）で PBSC 中に β-HCG mRNA の存在が示されたが，ごく微量であり，再発の原因になりうるかは今後の長期の観察を必要とするとしている[20] われわれは，腫瘍細胞の混入を出来るだけ避けるため，2クール目以降に PBSCH を行うことにしている．

このような考えから，今回われわれは本療法を従来の standard な初回化学療法のみでは予後不良であると予想される症例の初回治療の一環として導入した．1997年，International germ cell cancer collaborative group は10カ国にわたる研究グループの症例5,202例を集計検討し IGCCC と呼ばれる予後分類を定義した[6] IGCCC の poor risk 症例は5年非再発率が41%，5年生存率が48%ときわめて予後不良であり，当科では，この IGCCCG における poor risk 症例および Indiana 分類における advanced 症例に対し通常の PEB 療法などによる初回化学療法を4から6クール施行した後にその治療効果にかかわらず全例に最終クールとして HDC を導入することとした．これは，きわめて悪い予後が予想される症例は化学療法に感受性を持つ初期の段階で徹底的に残腫瘍を叩いておくという考えに基づくもので，現時点では脳転移を有し，前治療の PEB に効果の見られなかった症例4を除き全例癌なし生存中である．なた施行中，特に大きな合併症もなく安全に導入することが可能であった．

一方，poor risk 症例であっても，従来の conventional な化学療法のみで完治する例が存在することを考えると，poor risk 群すべてに超大量化学療法を適応とすることは over treatment であるとの批判もあろう．しかしながら腫瘍マーカーが半減期に沿って下がらない症例に対する追加治療では有効性が低いとの報告もあり[8]，薬剤感受性がある段階での強力な治療により poor risk 症例の予後を改善することにつながるのではと考えている．現時点では症例数も少なく，長期的な予後について言及するには不十分であるが今後慎重に症例を重ねていきたい．現在，欧米では poor risk 症例に対し PEB 療法を4回施行する群と PEB 2回＋PBSCT 併用超大量化学療法2回の群での randomized study が行われており，われわれと同様の概念と考えられ，結果が待たれる．

結　　語

IGCCC における poor risk 症例および Indiana 分類における advanced 症例，計5例に対し PBSCT を併用した超大量化学療法を導入した．PBSC の採取も良好で，超大量化学療法に伴う致命的な合併症や治療関連死もなく安全に導入しえた．Poor risk 症例の長期予後改善をもたらすか，今後さらに検討が必要である．

文　　献

1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res **41**: 3275-3280, 1981
2) Motzer RJ, Bajorin DF and Bosl GJ: "Poor-risk" germ cell tumors: current progress and future direction. Semin Oncol **19**: 206-214, 1992
3) Bokemeyer C and Schmoll HJ: Treatment of advanced germ cell tumors by dose intensified chemotherapy with haematopoietic growth factors or peripheral blood stem cells (PBSC). Eur Urol **23**: 223-230, 1993
4) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al.: High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German testicular cancer cooperative study group. J Clin Oncol **12**: 1223-1231, 1994
5) Birch R, Williams S, Cone A, et al.: For the

Southern Cancer Study Group: prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol **4**: 400-407, 1986
6) International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. J Clin Oncol **15**: 594-603, 1997
7) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol **15**: 2546-2552, 1997
8) 中川修一，三木恒治，赤座英之，ほか：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—. 泌尿紀要 **45**：805-809, 1999
9) William SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Disseminated germ cell tumors: chemotherapy with cisplatin, bleomycin and either vinblastin or etoposide. N Engl J Med **316**: 1435-1440, 1987
10) Nichols CR, Tricat G, Williams SD, et al.: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol **7**· 932-939, 1989
11) Einhorn LH and Donohue JP: Advanced testicular cancer: update for urologists. J Urol **160**: 1964-1969, 1998
12) Beyer J, Schwella NJ, Zingsem JI, et al.: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. J Clin Oncol **13**: 1328-1335, 1995
13) Koldor JM, Day N and Band P: Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease. an international collaborative study among cancer registries. Int J Cancer **39**: 571-585, 1987
14) Boyer M and Raghavan D: Toxicity of treatment of germ cell tumors. Semin Oncol **19**: 128-142, 1992
15) Boyer MJ and Roth BJ: Side effect of treatment. In: principles and practice of genitourinary oncology. Edited by Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, et al.: pp 741-749, Liipincott Raven, Philadelphia, 1997
16) Raghavan D, Cox K, Childs A, et al.: Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. J Clin Oncol **10**: 1386-1389, 1992
17) Kollmannsberger G, Beyer J, Droz JP, et al.: Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treatment for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol **16**: 3386-3391, 1998
18) Elmaagacli AH, Beelen DW, Becks HW, et al.: Molecular studies of chimerism and minimal residual disease after allogenic peripheral blood progenitor cell or bone marrrow transplantation. Bone Marrow Transplant **18**: 397-403, 1996
19) Vogel W, Behringer D, Scheding S, et al.: Ex vivo expansion of CD34+ peripheral blood progenitor cells: implication for the expansion of contaminating epithelial tumor cells. Blood **88**: 2707-2713, 1996
20) 郷司和男，守殿貞夫：進行性胚細胞腫瘍に対する末梢血幹細胞移植（PBSCT）併用超大量化学療法の治療成績. 泌尿紀要 **45**：799-804, 1999

(Received on January 18, 2002
Accepted on March 26, 2002)