

自家末梢血幹細胞移植術併用超大量化学療法を 施行した難治性精巣腫瘍の1例

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

杉本 浩造, 中川 修一, 三神 一哉, 渡辺 決

京都府立医科大学衛生学教室 (主任: 阿部達生教授)

藺田 精昭, 阿部 達生

京都第一赤十字病院 第三内科

藤 井 浩

ULTRA HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AUTOTRANSPLANTATION FOR REFRACTORY TESTICULAR CANCER

Kozo Sugimoto, Shuichi Nakagawa, Kazuya Mikami
and Hiroki Watanabe

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Yoshiaki Sonoda and Tatsuo Abe

From the Department of Hygiene, Kyoto Prefectural University of Medicine

Hiroshi Fujii

From the Clinic of Internal Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital

This is a report of 45-year-old man with advanced nonseminomatous germ cell tumor (stage IIIB2: embryonal carcinoma, yolk sac tumor, seminoma), who had relapse after PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) chemotherapy. Peripheral blood stem cells (PBSCs) were taken by two consecutive apheresis using a CS-3000 blood separator after high-dose chemotherapy of cytarabine and mitoxantrone. In total, 6.4×10^5 /kg of granulocytic cells (CFU-GM) was collected. He was treated with ultra high-dose chemotherapy consisting of carboplatin (800 mg/m^2), etoposide ($1,000 \text{ mg/m}^2$) and cyclophosphamide (100 mg/kg) from day 1, followed by peripheral blood stem cell autotransplantation (PBSCT) on day 9. We transfused 2.4×10^6 /kg CFU-GM, which was enough number of stem cells for safe PBSCT. No serious side effects or complications were encountered. The patient achieved partial remission for more than two months. However, he died of respiratory dysfunction caused by metastatic lung cancer 5 months later. It was thought that ultra high-dose chemotherapy with PBSCT might be a new therapy for refractory testicular cancer.

(Acta Urol. Jpn. 40: 155-159, 1994)

Key words: Testicular cancer, Ultra high-dose chemotherapy, Peripheral blood stem cell autotransplantation (PBSCT)

緒 言

精巣腫瘍の治療成績は cisplatin(CDDP)の導入以後著しく向上し, stage II 以上の進行症例においても治癒が期待できるようになってきた。しかし, 多発性肺転移などの予後不良因子を有する症例や, 再発例,

CDDP に抵抗を示す難治例などでは, 依然として治癒が困難な状況にある^{1,2)}。最近, このような症例に対して, dose intensity を高めた化学療法が試みられ, 良好な成績をえている。今回, われわれは, 難治性精巣腫瘍に対して, 自家末梢血幹細胞移植術(peripheral blood stem cell autotransplantation; PB-

SCT) 併用超大量化学療法^{3,4)}を施行したので報告する。

症 例

患者：45歳，男性。

主訴：右陰嚢内腫瘍。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1991年1月下旬右陰嚢内腫瘍に気づき，2月6日近医を受診した。右精巣腫瘍の診断のもと，2月7日高位精巣摘除術を施行された。病理組織学的所見は embryonal carcinoma, yolk sac tumor, seminoma が混在していた。また，両肺野に多発性の肺転移巣，および後腹膜に bulky mass を認め，Stage IIIB2 と診断された。2月19日から PVB 療法 (CDDP 35 mg, vinblastine (VBL) 20 mg, bleomycin (BLM) 30 mg) を施行したところ，転移巣は急速に縮小し，部分寛解 (PR) となったが，4コース終了した5月頃より肺の転移巣が増大し，新たに肝転移巣も出現したため，6月21日当科入院となった。なお，PVB 療法での各薬剤総投与量は CDDP 700 mg, VBL 80 mg, BLM 360 mg であった。

入院後経過：入院時血液検査所見では，AFP 298 ng/ml, HCG- β 23.9 ng/ml, LDH 603 IU/l と腫瘍マーカーが高値であったが，ほかに異常は認めなかった。本症例は PVB 療法に抵抗を示した難治例であ

るため，salvage chemotherapy として PBSCT 併用超大量化学療法の適応と考えた。

8月1日から採取前化学療法として cytarabin 13,600 mg (4,000 mg/m², day 1, 2), mitoxantrone 18 mg (10 mg/m², day 3) を投与した。採取前化学療法開始後 12日目に白血球数が 360/ μ l と nadir になった時点から顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF) 250 μ g を連日皮下投与し⁵⁾，白血球数が 21,370/ μ l となった17日目に連続血液成分分離装置 (Fenwall 社製 CS-3000) を用いて apheresis を行った。採取した細胞は，パーコール二層比重遠心法⁶⁾により分離，凍結，保存し，メチルセルロース法⁷⁾にて幹細胞の定量を行った。apheresis により採取された総単核球数は 1.1×10^8 /kg，顆粒球系幹細胞数 (CFU-GM(Eo)) は 6.4×10^5 /kg であった。

9月18日から超大量化学療法を開始した。レジメは carboplatin 1,200 mg (200 mg/m², day 1~4), etoposide 1,600 mg (250 mg/m², day 1~4), cyclophosphamide 5,800 mg (50 mg/kg, day 5~6) で，9月26日 (day 9) PBSCT を施行した。また，rhG-CSF 250 μ g を day 10 より連日皮下投与し，白血球数が 10,000/ μ l を越えた時点で 1/2 に減量し，20,000/ μ l を越えた時点で投与中止とした。

超大量化学療法施行後，白血球数，血小板数ともに減少したが，PBSCT と rhG-CSF の投与により移植後10日目で白血球数が 1,000/ μ l 以上に，血小板数

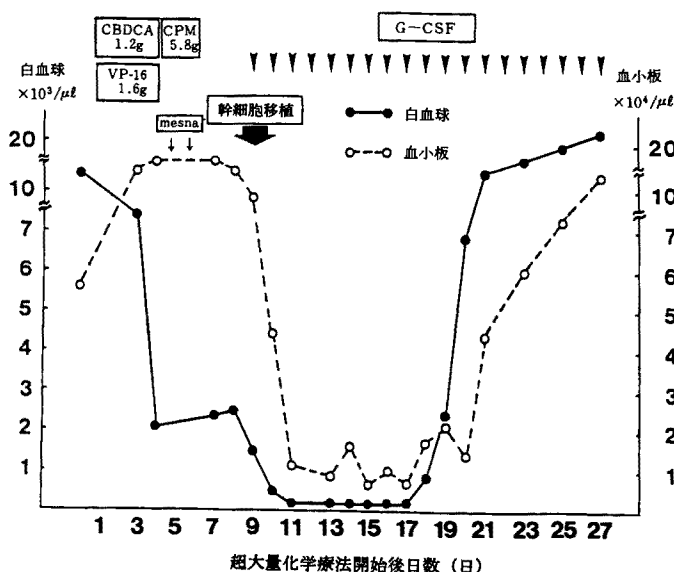


Fig. 1. Changes of white blood cell and platelet number during ultra high-dose chemotherapy

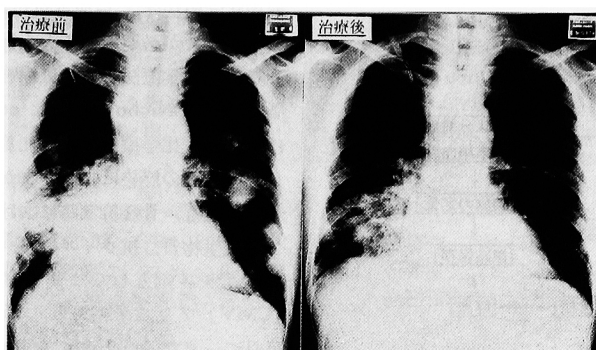


Fig. 2. Chest X-P before and after ultra high-dose chemotherapy.

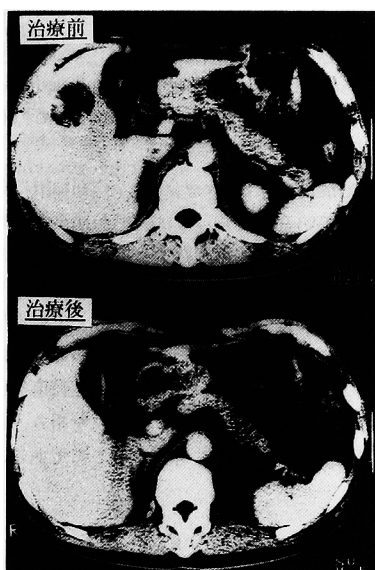


Fig. 3. Abdominal CT before and after ultra high-dose chemotherapy.

が $20,000/\mu\text{l}$ 以上に回復した (Fig. 1). 移植時に輸注した総 CFU-GM (Eo) 数は, $2.4 \times 10^5/\text{kg}$ であった. その間, 重篤な合併症は認められなかった.

治療前後の胸部レ線像 (Fig. 2) では, 肺の転移巣は著明に縮小していた. 腹部 CT 像 (Fig. 3) でも肝転移巣は消失していた. また, 腫瘍マーカーは, AFP が $10,400 \text{ ng/ml}$ から 78 ng/ml に, hCG- β は 377 ng/ml から 2.3 ng/ml に, LDH は $3,680 \text{ IU/l}$ から 435 IU/l と, いずれも著明に減少したが, AFP のみ正常化しなかった.

4週間後の諸検査でも同様の所見をえたため PR と判定した. 超大量化学療法開始時には呼吸困難が強く, performances status (PS) 4 の状態であったが, 移植後38日目には PS 0 にまで回復した. 残存す

る腫瘍に対し, 再度, 超大量化学療法の施行を考慮したが, 幹細胞数が安全量に満たなかったこと, 患者が一時帰宅を希望したことにより外来での経過観察とした. しかし, 2カ月後より肺転移巣が増大したため再入院となった.

12月3日から採取前化学療法として etoposide $3,200 \text{ mg}$ (500 mg/m^2 , day 1~4) を施行し, 2回の apheresis を施行した. しかし, apheresis により採取された総単核球数は $0.77 \times 10^8/\text{kg}$, 総 CFU-GM (Eo) 数は $0.46 \times 10^5/\text{kg}$ と, 十分量の幹細胞は採取できず, 1992年2月23日死亡した.

考 察

精巣腫瘍の予後不良因子として, 巨大な腹部腫瘍, 肝転移, 巨大な縦隔腫瘍, 多発性肺転移, 腫瘍マーカーの異常高値, 性器外原発, 脳転移が指摘されており⁸⁾, このような症例の薬剤耐性を克服する手段として, 自家骨髄移植 (autologous bone marrow transplantation; ABMT) を併用した大量化学療法を試みがすでに行われている⁹⁻¹¹⁾.

精巣腫瘍は, 若年発症例が多いこと, 化学療法に感受性の高い腫瘍であること, 骨髄浸潤が稀であることより, 超大量化学療法の期待できる腫瘍と考えられる. PBSCT はこのような超大量化学療法を行う際の dose limiting factor となる骨髄抑制をレスキューする方法で, ABMT に変わりうる方法である^{3,4)}.

幹細胞は骨髄だけでなく末梢血にも存在し, 特に化学療法後の骨髄抑制からの回復期には, さらに増加することが知られている¹²⁾. PBSCT は, この時期に, 末梢血から採取した幹細胞を分離, 凍結, 保存し, 超大量化学療法後の融解, 再輸注することにより骨髄機能の回復を図る方法である (Fig. 4).

PBSCT は ABMT と比較し, つぎのような長所

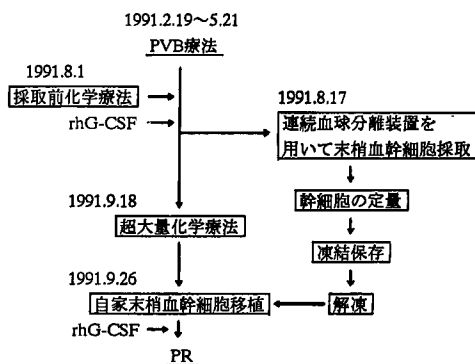


Fig. 4. Schedule of ultra high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell autotransplantation (PBSCT)

がある。すなわち、全身麻酔が不要なため、採取が容易でリスクが少ないこと、無菌操作を必要とせず、管理が容易で一般病棟でも行えること、ABMT よりも成熟した幹細胞を輸注するため、末梢血液所見の回復が早く、同時に大量のリンパ球も輸注することから、免疫機能の再構築が早期にえられる⁹⁾ことである。一方、1回の採取で十分な幹細胞がえられないことがある¹⁰⁾、幹細胞の分離に手間を要する、といった短所もみられる。しかし、rhG-CSF の出現により私たちはすでにほぼ1回で十分量を採取できるようになってきている。また、幹細胞の分離も泌尿器科医の技術で十分行うことができ、これらの短所はすでに克服できている。

本法を施行するにあたり重要な点は、採取前化学療法のレジメである。ひとつは十分量の幹細胞を採取できること、もうひとつは腫瘍に対して感受性があることである。本邦でも、精巣腫瘍に対して末梢血幹細胞採取を試みたが十分量採取できず断念したとの報告もある¹⁰⁾。そこで、われわれは1回の apheresis で十分量の幹細胞を採取するため、これまで園田らが悪性リンパ腫など10数例で確実に末梢血幹細胞を採取できた cytarabin および mitoxantrone を用いるレジメを使用した⁴⁾。今回も解凍後に実際に移植した総 CFU-GM(Eo) 数は $2.4 \times 10^5/\text{kg}$ と、安全量と考えられている $2 \times 10^5/\text{kg}$ を上回っていた。しかし、採取前化学療法における抗腫瘍効果は不十分であった。

現在、悪性リンパ腫などに etoposide を用いた採取前化学療法が確立されており、この薬剤は精巣腫瘍の採取前化学療法に適しているのではないかと考えている。高上らは幹細胞を採取する時期として白血球数が nadir を過ぎて血小板や白血球分類で単球成分が増加する頃が最適であると報告している³⁾。また、採

取前化学療法は、白血球数が $2,000/\mu\text{l}$ 以下となるようなレジメが必要であると述べている。

超大量化学療法を行った場合、その副作用対策が必要となる。Nichols ら⁹⁾は etoposide, carboplatin による大量化学療法を33例に施行したところ、細菌ならびに真菌の感染により7例が死亡したと報告している。今回も、骨髄抑制時における感染症の予防策として、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤を使用した。抗ウイルス剤としては高力価抗 cytomegalovirus (CMV)-ヴェノグロブリン 15g を化学療法開始後2日目に、また aciclovir を5～6日目に 500mg、7日目以降に 750mg を投与した。cyclophosphamide による出血性膀胱炎の予防には尿量の確保、尿のアルカリ化、mesna¹³⁾ を使用し有用であった。mesna は cyclophosphamide の代謝産物である acrolein にキレート的に働く薬剤で、cyclophosphamide を使用する超大量化学療法開始後5、6日目に $4,000\text{mg}$ ずつ投与した。

近年、難治例を作らないために、初期治療の重要性が注目されている。石井ら¹¹⁾は腫瘍が薬剤耐性を獲得する前に大量化学療法を施行することが重要であるとし、通常の化学療法では CR の可能性の低い far advanced 例に対しては、治療に反応している早い段階から超大量化学療法を施行することが有用であると指摘している。われわれも、難治性精巣腫瘍症例に対しては PBSCT 併用超大量化学療法を組み入れた新しい集学的治療法を検討しているところである。

結 語

難治性精巣腫瘍に対して PBSCT 併用超大量化学療法を施行し PR をえた症例を経験した。今後、採取前化学療法の改良を必要とするが、予後不良因子を有する精巣腫瘍症例に対しても、PBSCT を併用した大量化学療法を組み入れた新しい集学的治療法を行うことで、ある程度治癒が期待できるものと思われた。

本論文の要旨は第138回日本泌尿器科学会関西地方会、医工学治療研究会第4回学術大会において発表した。なお、本論文の一部は文部省科学研究費（一般研究C、課題番号04670974）の援助によった。

文 献

- 1) 中尾昌宏、中川修一、豊田和明、ほか：進行性辜丸腫瘍に対する PVB 療法の臨床的検討。泌尿紀要 35：1871-1875, 1989
- 2) 温井雅紀、中尾昌宏、中川修一、ほか：非セミノーマ精巣腫瘍の臨床的検討。泌尿紀要 37：1281-1285, 1991

- 3) 高上洋一: 自家末梢血幹細胞移植術. 医のあゆみ **146**: 367-369, 1988
- 4) 藺田精昭, 前川 平, 藤井 浩, ほか: 末梢血幹細胞移植術 (PBSCT) を用いる 難治性悪性腫瘍に対する超大量化学療法の開発. 医工学治療 **4**: 165-169, 1992
- 5) 葛山由布子, 藺田精昭, 奥田 司, ほか: 悪性リンパ腫における rhG-CSF 併用化学療法の臨床的有意性とその意義. 臨血 **33**: 1789-1796, 1992
- 6) 高上洋一, 渡辺 力, 河野嘉文, ほか: Percoll 2 層比重遠心法を用いた末梢血幹細胞大量分離法. 臨血 **29**: 539-543, 1988
- 7) Sonoda Y, Okuda T, Yokota S, et al.: Actions of human interleukin-4/B-cell stimulatory factor-1 on proliferation and differentiation of enriched hematopoietic progenitor cells in culture. Blood **75**: 1615-1621, 1990
- 8) Ozols RF, Daniel CI, Linehan WM, et al.: A randomized trial of standard chemotherapy via high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. J Clin Oncol **6**: 1031-1040, 1988
- 9) Nicols CR, Tricot 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
- 10) 鈴木弘一, 大石弘一, 傍島 健, ほか: 自家骨髄移植を用いて大量化学療法を施行した再発性精巣腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 **37**: 403-406, 1991
- 11) 石井弘之, 長 雄一, 岡野達弥, ほか: 進行性胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用の大量化学療法. — 6 症例の経験 —. 日泌尿会誌 **81**: 1473-1479, 1990
- 12) Tilly H, Vannier JP, Jean P, et al.: Daily evaluation of circulating granulocyte-monocyte progenitors during bone marrow recovery from induction therapy in acute leukemia. Leuk Res **10**: 353-356, 1986
- 13) 今宿晋作: メスナによるシクロホスファミドおよびイフォスファミド投与時の尿路毒性予防. 医のあゆみ **164**: 380-383, 1993

(Received on December 21, 1992)
(Accepted on September 21, 1993)