

精巣腫瘍化学療法時の好中球減少に対する rG-CSF (ノイトロジン®注) の至適投与法の検討

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| 北海道大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柳知彦教授) | 市立江別総合病院泌尿器科 (医長: 後藤敏明) |
| 野々村克也, 篠原 信雄, 信野祐一郎 | 後 藤 敏 明 |
| 関 利盛, 小柳 知彦 | |
| 国立札幌病院泌尿器科 (医長: 藤枝順一郎) | 市立釧路総合病院泌尿器科 (医長: 榊原尚行) |
| 永森 聡, 藤枝順一郎 | 榊 原 尚 行 |
| 市立札幌病院泌尿器科 (医長: 大橋伸生) | 帯広厚生病院泌尿器科 (医長: 坂下茂夫) |
| 富樫 正樹, 大橋 伸生 | 坂 下 茂 夫 |
| 苫小牧市立総合病院泌尿器科 (部長: 阿部弥理) | 岩見沢市立総合病院泌尿器科 (医長: 小杉雅郎) |
| 阿部 弥理, 豊田 健一 | 小 杉 雅 郎 |
| 仁榆会病院泌尿器科 (院長: 丸 彰夫) | 足立泌尿器科クリニック (院長: 足立祐二) |
| 丸 彰 夫 | 足 立 祐 二 |

EFFECTIVE ADMINISTRATION OF RECOMBINANT GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR TO PREVENT GRANULOCYTOPENIA DUE TO COMBINATION CHEMOTHERAPY FOR TESTICULAR GERM CELL TUMORS

Katsuya NONOMURA, Nobuo SHINOHARA
Yuichiro SHINNO, Toshimori SEKI
and Tomohiko KOYANAGI
*From the Department of Urology,
Hokkaido University School of Medicine*

Satoshi NAGAMORI and Junichiro FUJIEDA
*From the Department of Urology,
Sapporo National Hospital*

Masaki TOGASHI and Nobuo OHASHI
*From the Department of Urology,
Sapporo City General Hospital*

Nobumichi ABE and Kenichi TOYOTA
*From the Department of Urology,
Tomakomai City General Hospital*

Akio MARU
From the Jinyukai Hospital

Toshiaki GOTOH
*From the Department of Urology,
Ebetsu City General Hospital*

Naoyuki SAKAKIBARA
*From the Department of Urology,
Kushiro City General Hospital*

Shigeo SAKASHITA
*From the Department of Urology,
Obihiro Kousei Hospital*

Masao KOSUGI
*From the Department of Urology,
Iwamizawa City General Hospital*

Yuji ADACHI
From the Adachi Urological Clinic

A prospective randomized study on the administration of recombinant granulocyte colony stimulating factor (rG-CSF) was conducted on 15 patients with testicular germ cell tumors. The clinical stagings of all patients except one were minimal to moderate extent according to the Indiana University staging system. Combination chemotherapy using bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) was performed as the initial treatment on the eligible patients. rG-CSF was administered by two different methods; 1) routine administration on the 6th day after BEP chemotherapy (group A), and 2) the same method, but after granulocytopenia of $1,500/\text{mm}^3$ had developed (group B). The administration of rG-CSF in group A significantly reduced the severity of leucocytopenia and also the incidence of stomatitis compared with group B. Although rG-CSF produced no significant side effects, the thrombocytopenia was prominent in the group A patients (not significant). BEP chemotherapy itself is an easily-tolerable and well established method for treating young adult patients. The method used in group B seems to be suitable in situations where thrombocytopenia and cost effectiveness

are factors.

(Acta Urol. Jpn. 42: 699-704, 1996)

Key words: Testicular germ cell tumors, BEP chemotherapy, Granulocyte colony-stimulating factor

緒 言

シスプラチンを含む多剤併用化学療法の発達により精巣胚細胞性腫瘍の治療成績が飛躍的に向上した¹⁾さらに、この化学療法を最も規定する副作用である好中球減少症に対して、顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF: recombinant granulocyte colony stimulating factor) の登場によって、進行例ではより強力な、非進行例では安全かつ患者の身体的負担を軽減させる化学療法が可能となってきた^{2,3)}しかし、本邦においては rG-CSF は臨床応用が始まったばかりであり、個々の化学療法のスケジュールに対して本薬剤の使用をどのタイミングで行うのが妥当で効果的であるのかわからない点も多い⁴⁾

今回、本薬剤の使用が化学療法使用時期によって一律に行うのが良いのか、あるいは患者の好中球減少が確認された時期に行うのが良いのか知ることを目的として、精巣腫瘍の化学療法における本薬剤の使用法に関して、北海道大学泌尿器科およびその関連施設による多施設共同 prospective randomized study を行い検討した。

対象および方法

1. 対 象

1992年3月～1994年2月までに、北海道大学医学部附属病院およびその関連施設 (Table 1) の泌尿器科に入院し、原則として初回化学療法施行予定の精巣腫瘍患者で以下の条件を満たす症例を対象とした。① Indiana 大学病期分類⁵⁾で minimal もしくは moderate extent の症例、②全身状態 (PS) が 0～3 の症例、③化学療法施行前に好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上で、血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の骨髄機能を保持している症例、④十分な腎機能を有する症例とした。

Table 1. 参加施設

| |
|-----------|
| 北海道大学医学部 |
| 国立札幌病院 |
| 市立札幌病院 |
| 市立江別総合病院 |
| 仁徳会病院 |
| 岩見沢市立総合病院 |
| 苫小牧市立総合病院 |
| 市立釧路総合病院 |
| 釧路労災病院 |
| 帯広厚生病院 |

(順不同)

なお、以下の項目に該当する患者は原則として対象から除外した。①肝機能、腎機能、心肺機能、その他に障害を有し医師が不適当と判断した症例、②皮内反応試験により医師が不適当であると判断した症例、③本剤投与開始前1カ月間に他の CSF 製剤を投与した症例、④その他医師が対象として不適当であると判断した症例とした。

2. 試験方法

化学療法は BEP 療法 (cisplatin $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ iv. day 1～5, VP-16 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ iv. day 1～5, Bleomycin $30 \text{ mg}/\text{body}$ iv. or sc. day 1, 8, 15) とし、open trial にて行った。本化学療法は3週間を1コースとし、原則3コース投与とした。rG-CSF 投与のタイミングは以下の2群に設定した。

[A群] 化学療法開始日を第1日目とし、rG-CSF を各コース第6日目より投与開始する。

[B群] 化学療法施行後、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ (白血球数 $3,000/\text{mm}^3$) 以下になった時点より rG-CSF を投与開始した。

投与用量は原則として、rG-CSF (ノイトロジン®注; 中外製薬株) $2 \mu\text{g}/\text{kg} \times 1$ 回/日を皮下投与 (出血性素因がある場合は $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注) した。その後、好中球数が $10,000/\text{mm}^3$ (白血球数 $20,000/\text{mm}^3$) 以上に増加したときは投与を一時中断し、 $1,500/\text{mm}^3$ (白血球数 $3,000/\text{mm}^3$) 以下に減少してきた場合に投与を再開することを原則とした。また、好中球数が nadir 経過後 $5,000/\text{mm}^3$ (白血球数 $10,000/\text{mm}^3$) 以上に増加した場合は症状を観察しながら投与を中止した。

3. 検査項目

以下の項目につき、化学療法各コースの実施前と3コース目終了時点は必ず実施することとし、この間は最低週1回の検査を行った。但し、主治医が治療上必要と思われる場合は適宜行うこととした。

- 項目 ①過敏症の有無。
②自覚所見として体温 (有熱期間)、全身状態 (PS)、口内炎。
③血液学的検査 (白血球数、白血球分画、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン)
④血液生化学検査 (総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、Al-P、 γ -GTP、BUN、クレアチニン)。
⑤尿検査 (糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン)。
⑥感染症の有無。

4. 評価方法

担当医は最終 rG-CSF 投与終了時,あるいは中止時に以下の評価を行った.有効性は,好中球数,発熱の有無,感染症の有無を参考にして①著効,②有効,③やや有効,④無効の4段階で評価した.化学療法の施行状況は,①予定通り完全実施,②ほぼ予定通り実施,③予定通りに実施できなかったの3段階で評価した.安全性は,臨床検査値異常を含む副作用の有無および程度を考慮し,①安全性に問題はない,②ほぼ安全である,③安全性に疑問があるの3段階で評価した.有用性は,有効性,化学療法の施行状況,安全性を総合的に考慮して,①きわめて有用,②有用,③やや有用,④有用性なしの4段階で評価した.

5. 統計解析

治験統括医師の指示に従い,患者背景・投与前の状態・効果・安全性などの項目を集計した.データ解析は中外製薬(株)札幌支店学術室において行った.なお,有意差検定には χ^2 検定, Student-t 検定を用いた.

結 果

1. 患者背景

A群, B群それぞれ8例の登録があり,うちB群1例は全コース rG-CSF 未使用により不適格症例と判定され, A群8例, B群7例を適格症例として比較検討した.両群の患者背景は Table 2 の如くで,年齢・体格, performance status (PS) 病理診断・臨床病期に有意差を認めなかった.

化学療法はA群の1例がマーカー正常化により3コース目未施行であった.他の症例については全例3コース目迄施行された.また, rG-CSF 使用に際して,投与開始日を間違えたり,未使用であったコースが各群1例ずつにみられた.結局,プロトコール通り施行され評価可能であったのベコース数はA群21コース(1コース8例, 2コース7例, 3コース6例)であり, B群20コース(1コース6例, 2コース7例, 3コース7例)であった.さらに,副作用のため bleomycin (BLM) 投与を中止している例があり,いわゆる BLM 完全投与はA群14コース, B群17コースとなり,その両群比較の検討もデータ解釈の参考とし

Table 2. 患者背景

| 項 目 | A群 8例 | B群: 7例 | 検定 |
|-----------|----------------------------|----------------------------|------|
| 年 齢* (歳) | 34.4±2.8 (31~39) | 33.0±6.1 (22~41) | N.S. |
| 身 長* (cm) | 169.5±5.2 (164.0~180.0) | 169.7±5.1 (164.4~180.2) | N.S. |
| 体 重* (kg) | 63.1±9.2 (47.5~74.5) | 69.2±15.4 (57.0~101.4) | N.S. |
| 病理診断** | | | N.S. |
| S | 3 | 2 | |
| E | 0 | 1 | |
| YST | 2 | 1 | |
| S+E | 0 | 1 | |
| E+T | 0 | 1 | |
| S+E+T | 1 | 0 | |
| S+E+C | 1 | 0 | |
| S+YST | 1 | 0 | |
| S+E+T+YST | 0 | 1 | |
| PS*** | | | N.S. |
| 0 | 7 | 5 | |
| 1 | 1 | 1 | |
| 2 | 0 | 1 | |
| Stage | | | N.S. |
| Minimal | 6 | 5 | |
| Moderate | 1 | 2 | |
| Advanced | 1 | 0 | |
| 転 移 | | | N.S. |
| マーカーのみ上昇 | 2 | 1 | |
| 転移部位あり | 6 | 6 | |
| 肺 | 4 | 1 | |
| 後腹膜リンパ節 | 5 | 6 | |
| 縦隔リンパ節 | 1 | 2 | |
| 鼠頸部腫瘍 | 1 | 0 | |

* MEAN±SD (range)

** 病理診断 S: Seminoma, E: Embryonal carcinoma, C: Choriocarcinoma, T: Teratoma, YST: Yolk sac tumor

*** PS: performance status

た (Table 3)。

なお、A群に advanced 症例が1例登録されたが、本治験の目的が化学療法の効果や予後についての検討ではなく、rG-CSFの有用性についての判断ということから、本症例のデータも以下の各群評価検討項目に含めた。

2. rG-CSF 投与日数

rG-CSF 投与の平均日数はA群、B群それぞれ1コース目 8.3 ± 4.3 日、 7.0 ± 1.7 日、2コース目 6.7 ± 3.5 日、 5.4 ± 2.1 日、3コース目 6.2 ± 3.0 日、 4.9 ± 1.6 日、全コース平均 7.1 ± 3.6 日、 5.7 ± 1.9 日とB群のほうが全コースで短かったが、両群間に有意差はみられなかった。

3. 白血球数

試験実施要綱は好中球数をもって比較検討することを原則としたが、白血球数での表現でも可としたところ、多くの施設で白血球式での報告となった。したがって、結果は白血球で評価した。

各コース毎の白血球数の最低値の平均を比較すると、2コース目以降ではA群で有意に軽減していることが観察され (Table 4)、白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数もA群の方が短い傾向を示した (Table 5)。

4. 発熱・口内炎

各コース毎の発熱のあった症例はA群、B群ともに約20%と同じであった。各コース毎の発熱平均日数は、A群、B群ともに1日未満であり、有意差はなかった。

口内炎の発生は、A群は1例のみであり3コースとも口内炎が発生していた。B群では複数の症例に口内炎の発生が見られた。A群とB群を各コース毎に比較すると有意差はみられないが、全コース合計では、A

群がB群に比較して有意に口内炎の発生頻度が少なかった (Table 6)。

5. その他検査値の異常

rG-CSF 投与後に LDH が上昇した症例は両群ともに各4例ずつであった。grade 3以上の血小板数の減少はA群で3例4コースに認められたが、B群では認められなかった。同様に Hb の減少はA群のみに認められ2例2コースであった。GPT およびアルカリフォスファターゼ (Al-P) には rG-CSF 投与後に grade 3以上の異常値は認められなかった。

6. 総合評価

有効性の評価では、著効がA群5例、B群5例、有効がA群3例、B群2例と両群ともに全例有効以上の評価であった。化学療法の施行状況は、A群、B群それぞれ予定通り完全実施は3例、5例、ほぼ予定通り実施が2例、1例、予定通りに実施できなかったが3例、1例であった。また、安全性については、全例問題なしであった。以上を総合的に考慮して有用性を評価したところ、きわめて有用がA群5例、B群6例、有用がA群3例、B群1例であり両群ともに全例有用以上の評価であった。

考 察

精巢胚細胞性腫瘍は抗癌化学療法が有効であり、かつ本疾患を有する患者の多くが青壮年期であることから通常行われている PVB 療法や BEP 療法を3~4コース完遂することは必ずしも困難でなく、手術療法の併用により高率に完全寛解をえることができる¹⁾ 一方、化学療法の際生じる好中球減少症に対して使用される rG-CSF は泌尿器系悪性腫瘍では本疾患のみ適応が認められている。疾患 使用される抗癌剤の種類を問わず、好中球減少症に対して本剤が有効である

Table 3. 評価可能化学療法施行コース数

| コース | A 群 | B 群 |
|-----|---------|---------|
| 1 | 8 (8) | 6 (6) |
| 2 | 7 (4) | 7 (6) |
| 3 | 6 (2) | 7 (5) |
| 計 | 21 (14) | 20 (17) |

(): BLM 完全投与例

Table 4. 白血球数の最低値 ($/\text{mm}^3$)

| | A 群 | B 群 | 検 定 |
|-------|--------------------------------------|------------------------------------|------------|
| 1 コース | $1,925 \pm 942.7$ (500~2,900) | $2,026 \pm 693.6$ (900~2,800) | N.S. |
| 2 コース | $3,200 \pm 1,016.5$ (2,200~4,700) | $2,281 \pm 811.8$ (1,170~3,400) | $P < 0.10$ |
| 3 コース | $3,350 \pm 1,366.3$ (2,000~5,300) | $1,941 \pm 561.3$ (1,290~2,800) | $P < 0.05$ |
| 全コース | $2,757 \pm 1,240.4$ (500~5,300) | $2,086 \pm 676.1$ (900~3,400) | $P < 0.05$ |

MEAN \pm SD (range)

Table 5. 白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の日数 (日)

| | A 群 | B 群 | 検 定 |
|-------|------------------------|------------------------|------------|
| 1 コース | 1.6 ± 2.3 (0~5) | 1.5 ± 2.0 (0~5) | N.S. |
| 2 コース | 0 (0) | 0.9 ± 1.2 (0~3) | $P < 0.10$ |
| 3 コース | 0.2 ± 0.4 (0~1) | 1.4 ± 1.6 (0~4) | $P < 0.10$ |
| 全コース | 0.7 ± 1.6 (0~5) | 1.3 ± 1.6 (0~5) | N.S. |

MEAN \pm SD (range)

Table 6. 口内炎の発生したコース数

| | A 群 (%) | B 群 (%) | 検 定 |
|-------|-------------|-------------|------------|
| 1 コース | 1/8 (12.5) | 2/6 (33.3) | N.S. |
| 2 コース | 1/7 (14.3) | 5/7 (71.4) | N.S. |
| 3 コース | 1/6 (16.7) | 2/7 (28.6) | N.S. |
| 全コース | 3/21 (14.3) | 9/20 (45.0) | $P < 0.05$ |

ことは広く知られている⁶⁾。本疾患での適応にあたっては、1) 通常の化学療法では副作用を軽減し、より安全に決められたスケジュールどおりに行うことができる。2) 進行例・難治例に対して行われるより強力な化学療法では好中球減少という dose limiting factor の枠を広げることができる等の効用が期待できることは想像に難くなく、実際にそれらを目的に日常臨床で使用されている。しかし、本剤の応用を前提とした化学療法の施行という経験は端緒についたばかりであり、比較的 PS の良い精巣腫瘍の患者に対して通常の化学療法を行う際に本剤をどのタイミングで、どの程度の用量を、どのくらいの期間投与するのが最も効果的かつ経済的であるかを知ることが今回の研究目的であった。

本疾患の初回化学療法を選択するにあたっては、取扱規約上の臨床病期はもちろん、後腹膜リンパ節や肺等の転移部位の腫瘍の大きさも考慮しなければならない。したがって、本研究では共同参加施設の意見の一致を得易くするために Indiana 大学の病期分類を採用し、しかも minimal から moderate extent の症例に限定した。その化学療法は当科および関連施設で経験の豊富な BEP 3 コースを基本とした。また、rG-CSF の投与方法の如何にかかわらず治療により全例完全寛解がえられることが予想されたため、end point の評価を生存率や生命予後とせず、副作用の出現の有無・軽減の程度をもって有効か否かを検討した。

両群ともに重篤な副作用の出現によって化学療法を中断した例はなく、A 群の 2 コース終了時点で CR となり 3 コース目未施行が 1 例あるのみであった。このことは従来 rG-CSF を使用せずとも行いえた BEP 療法が、本剤併用によりさらに安全に特別の設備を持たない多くの施設で行いえることを示している。また、呼吸器系の副作用（間質性肺炎等）の懸念から BLM 未使用例が両群合わせて 10 コースに達したが、実際に治療効果の面で難渋した例がないことから、BLM を抜きたいいわゆる EP 療法にても十分抗腫瘍効果が期待できると判断され、むしろ積極的に BLM が抜かれたものと解釈された⁷⁾

rG-CSF 投与日数に関しては、A 群は好中球の値にかかわらず投与することになっており、有意差はみられないものの全コースを通じて B 群よりも多く投与していた。このことは両群の白血球数/好中球数にも反映され、好中球数減少症に対する本剤の効果は B 群に比較し A 群の方が有意に良好な結果をえた。そのほか好中球減少症に随伴する症状としての発熱に関しては両群間に差はみられなかったものの、口内炎の発症頻度は A 群の方に少ない結果であった。一方、有意差はないものの血小板の減少が A 群より顕著であった。こ

の現象は他疾患の抗癌化学療法の際にも本剤を使用することにより同様のことが観察され報告されている⁸⁾。換言すれば、本研究で行われるような通常の抗癌化学療法では抗癌剤投与直後より rG-CSF を投与するよりも、好中球減少が生じてから本剤を投与した方が好中球減少に対して十分対応可能であり、dose limiting factor となりえる血小板減少を生じ難いという点で有利であるといえよう。以上を鑑みると、青壮年期に発症する精巣腫瘍の抗癌化学療法において好中球減少症を予防するには、化学療法剤投与直後で好中球数が減少する前より rG-CSF を使用することが、投与量・期間は多くなるものより効果的であると思われるが、一方で血小板減少という重要な問題をかかえることとなり、必ずしも望ましい投与方法とはいえないと思われた。

最新のバイオテクノロジーを駆使して誕生した rG-CSF が抗癌化学療法の臨床に大きく寄与することは間違いのないところであるが、そのより効果的な使用法というソフトの面の確立にはさらなる臨床経験が必要と思われる。

結 語

Indiana 大学病期分類に基づく minimal もしくは moderate extent の精巣腫瘍 15 例に対し、初回化学療法として BEP 療法を行い、その際の rG-CSF の効果を検討した。rG-CSF 投与方法として、A 群：化学療法各コース 6 日目より投与する、および B 群：化学療法施行後、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以下となった時点より投与するの 2 群に分けて比較検討した。

A 群は B 群に比較して 2 コース目以降に有意に白血球数の減少が軽減し、口内炎の発症頻度が少なかった。しかし、両群とも本剤の併用により重篤な副作用をひき起こすことなく化学療法が完遂できており、有意ではないが A 群で顕著であった血小板減少や本剤投与による医療費を考慮すると現時点では B 群に沿った投与方法が適切と思われる。

文 献

- 1) Einhorn LH: Testicular cancer as a model for curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* **41**: 3275-3278, 1981
- 2) Ozols R, Ihde DC, Linehan M, et al.: A randomized trial of standard chemotherapy versus high dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis. *J Clin Oncol* **6**: 1031, 1988
- 3) Horwich A, Dearnaley DP, Nicholls J, et al.: Effectiveness of carboplatin, etoposide, and bleomycin combination chemotherapy in good-prognosis metastatic testicular nonseminomatous

- germ cell tumors. *J Clin Oncol* **9**: 62-69, 1991
- 4) 古武敏彦, 三木恒治, 阿曾佳郎, ほか: 尿路性器癌化学療法時の好中球減少(または白血球減少)に対する recombinant human G-CSF (rG-CSF 注) の臨床効果—rG-CSF 臨床評価研究会(尿路性器癌) 多施設比較試験—. *泌尿器外科* **3**: 1017-1027, 1990
 - 5) Asano S and Ono M: Human granulocyte colony-stimulating factor: Its biological actions and clinical implication. *Acta Haematol Jpn* **50**: 1550-1556, 1987
 - 6) Peckam MJ, Horwich A, Blackmore C, et al.: Etoposide and cisplatin with or without bleomycin as first line chemotherapy for patients with small-volume metastases of testicular non-seminoma. *Cancer Treat Rep* **69**: 483-488, 1985
 - 7) Fossa SD, Poulsen JP and Aaserud A: Alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase changes during leucocytosis induced by G-CSF in testicular cancer. *Lancet* **340**: 1544, 1992
 - 8) Migita M, Fukunaga Y, Watanabe A, et al.: Emperipolesis of neutrophils by megakaryocytes and thrombocytopenia observed in a case of Kostmann's syndrome during intravenous administration of high dose rhG-CSF. *Br J Haematol* **80**: 413-415, 1992

(Received on May 13, 1996)

(Accepted on June 4, 1996)

(迅速掲載)