

進行性精巣腫瘍に対する，末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用大量化学療法

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任：大島博幸教授)

藤井 靖久，木原 和徳，鎌田 成芳*

辻井 俊彦，石坂 和博，影山 幸雄

増田 均，有澤 千鶴，大島 博幸

東京医科歯科大学医学部附属病院輸血部

小 松 文 夫

HIGH DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION (PBSCT) FOR ADVANCED TESTICULAR CANCER

Yasuhisa FUJII, Kazunori KIHARA, Shigeyoshi KAMATA,
Toshihiko TSUJII, Kazuhiro ISHIZAKA, Yukio KAGEYAMA,
Hitoshi MASUDA, Chizuru ARISAWA and Hiroyuki OSHIMA

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Fumio KOMATSU

From the Blood Transfusion Service, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Five patients with metastatic testicular cancer of advanced extent according to the Indiana University criteria were enrolled into this study. All tumors were non-pretreated non-seminomas. Initially all patients were treated with standard dose etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) regimen. The response of two cycles of VIP was evaluated by tumor markers and diagnostic imagings. Two of the five patients showed a good response to VIP and subsequently achieved a pathological complete response (pCR) following surgical resection of residual masses after 3 or 5 courses of VIP. However, they suffered from severe myelosuppression and underwent peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) following the final course of VIP. The remaining three patients unlikely to be cured by VIP underwent chemotherapy consisting of high dose ICE: ifosfamide (6–10 g/m² over 4 days) carboplatin (1,500 mg/m² over 4 days), etoposide (1,600–2,400 mg/m² over 4 days) combined with PBSCT. This regimen resulted in one partial response (PR) with marker-negative and two PR with marker-positive. Residual masses were removed in all three patients and viable tumor cells were found in two. Of the five patients enrolled, four patients (80%) remain disease-free with minimal follow-up of 20 months, and the remaining one died of cancer 10 months after PBSCT. No serious side effects or complications were encountered. This study shows that standard dose induction therapy of VIP followed by early salvage chemotherapy of high dose ICE with PBSCT is well tolerated and effective in the treatment of advanced poor-risk testicular cancer.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 313–318, 1998)

Key words: Testicular neoplasms, High dose chemotherapy

緒 言

cisplatin (CDDP) 導入以後，精巣腫瘍では，進行病期でも治癒が期待できるようになったが，後腹膜や肺の巨大転移，肝，骨，脳転移といった予後不良因子を有する症例や，寛解後の再発症例に対しては，通常の化学療法 (standard chemotherapy) の効果に限界

があることも明らかになっている。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 (autologous bone marrow transplantation : ABMT) や末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation : PBSCT) を併用した大量化学療法が試みられるようになり，良好な治療効果が報告されている¹⁻⁶⁾ 私たちは，1994年に難治性精巣腫瘍に対して，ABMT を併用した大量化学療法を開始した⁷⁾ その後，進行病期の症例に対して

* 現：埼玉医科大学総合医療センター

Table 1. Patient characteristics

Case	Age	Pathology*	Presentation	Stage	Indiana Stage	Metastatic Site §	AFP	HCG-β	LDH
1	37	S+C+TC	Initial	IIIB2	Advanced	RP, Lung	17,000	103.2	5,259
2	42	S+E+T+YC	Initial	IIIC	Advanced	RP, M, Liver	2.2	10.4	2,046
3	24	YC+T+E	Initial	IIIC	Advanced	RP, Lung, Liver	15,640	0.2	582
4	25	C+S+YC	Initial	IIIB2	Advanced	RP, Lung	9,500	17	2,845
5	32	T+E	Initial	IIIC	Advanced	RP, Lung, Liver	6,069	540	1,284

* S: seminoma, T: Teratoma, E: Embryonal carcinoma, YC: yolk sac tumor, C: choriocarcinoma, §RP: retroperitoneum, M: mediastinum AFP and HCG-β (ng/ml), LDH (U/l)

Table 2. Mononuclear cells (MNCs) and CD34+ cells collected by leukaphereses

Case	Chemotherapy before PBSCH	WBC Nadir (/mm ³)	Apheresis No.	Peripheral WBC at PBSCH (/mm ³)	CD34+ cells at PBSCH (%)	No. of MNCs Collected (×10 ⁸ /kg)	No. of CD34+ cells Collected (×10 ⁶ /kg)
1*	VIP, 2nd	1,500	1	3,900	—	0.88	—
			2	42,800	—	2.45	—
	High-Dose ICE, 1st	600	3	65,500	8.7	2.50	21.75
			4	47,200	1.5	1.06	1.59
	High-Dose ICE, 2nd	400	5	30,900	0.9	0.27	0.24
			6	34,000	0.5	1.06	0.53
2*	VIP, 1st	400	1	2,500	0	0.37	0
			2	11,400	10.7	0.80	8.56
	VIP, 3rd	300	3	9,600	—	0.73	—
4			9,200	—	0.22	—	
3	VIP, 1st	1,900	1	2,400	0.3	1.30	0.39
			2	13,500	1.6	1.28	2.06
			3	—	2.9	1.65	4.80
	VIP, 2nd	1,600	4	45,800	5.7	2.72	15.50
			5	48,000	6.1	2.74	16.69
4	VIP, 2nd	900	1	23,400	8.0	2.88	23.00
			2	45,400	6.3	3.73	23.30
5	VIP, 1st	900	1	10,400	2.1	1.82	3.90
			2	16,300	2.6	2.11	5.40

* CD34+ cells were not counted at all aphereses.

は、強力な standard chemotherapy である VIP 治療を導入治療として行い、その効果が十分でないと判定した場合は、PBSCT を併用した大量化学療法 (high dose ICE 療法) を早くから積極的に行う方針とした。今回、VIP/high dose ICE 治療の有効性と安全性を検討した。

対象と方法

遠隔転移を有する精巣腫瘍の病期分類として、転移臓器と腫瘍重量により決定される Indiana University 分類が、予後をよく反映することで知られており⁸⁾、Indiana 分類で advanced extent であった進行病期の精巣腫瘍 5 例を対象とした。年齢は 24~42 歳で、何れも non-seminoma の初発例である (Table 1)。最近 International Germ Cell Cancer Collaborative Group による国際病期分類が提唱され⁹⁾、今後広く普及すると予想される。この分類において

も、今回対象とした 5 例中 4 例は poor prognosis 群に入った。他の 1 例 (症例 4) は intermediate prognosis 群に分類されたが、alphafetoprotein (AFP) 9,500 ng/ml と非常に高値であり、同分類上 poor prognosis 群に近い症例であった。

治療方法：全例に初回治療として VIP 療法を行った。VIP 後の骨髄抑制期に、末梢血中の白血球数が約 2,000/mm³ 未満になった時点で granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を投与開始した。末梢血中の白血球数および CD34 陽性細胞数をモニターして、骨髄回復期に 2~3 日連続して apheresis を行うことにより末梢血幹細胞を採取し、凍結保存した。apheresis には、独 FRESENIUS 社の CELL SEPARATORAS 104 を使用した。十分量の CD34 陽性細胞数が採取されない時は、その後の化学療法後に再度 apheresis を行った。VIP 1 および 2 コースの効果、marker の推移 (半減期) および画像診断に

Table 3. Treatment results of conventional therapy

Case	Conventional Therapy	Response*	PBSCT following VIP	Status after CR	High Dose Chemotherapy
1	VIP×2	MR marker-positive			Yes
2	VIP×3, RPLND	pCR	Yes	NED	
3	VIP×3	PR marker-positive			Yes
4	VIP×5, RPLND	pCR	Yes	NED	
5	VIP×2	PR marker-positive			Yes

* pCR: pathological complete response, PR: partial response, MR: minor response

Table 4. Duration of Cytopenia after PBSCT

Case	Chemotherapy before PBSCT	No. of CD34+ cells Transfused ($\times 10^6$ /kg)	WBC/mm ³			Platelets Transfusion (U)	RBC Transfusion (U)
			<1,000 (day)	<20,000 (day)	<50,000 (day)		
1	High-Dose ICE, 1st	—	2	0	5	60	
	High-Dose ICE, 2nd	21.75	5	3	9	45	
3	High-Dose ICE, 1st	15.50	8	5	9	80	11
5	High-Dose ICE, 1st	3.90	8	5	8	50	
	High-Dose ICE, 2nd	5.40	6	3	5	40	

より判定し, 効果良好ならばVIPを継続し, 要すれば残存腫瘍摘出手術を併用した. 一方, VIPの効果は認められるものの, markerの半減期が延長していたりして完全寛解 (complete response: CR) までは期待できないと判定された症例に対しては, 速やかにPBSCT併用大量化学療法を施行した. なお, 本治療に関して, 患者と家人には十分な説明を行い同意を得た.

high dose ICE療法は, 症例1に対しては ifosfamide (IFM) 6g/m², carboplatin (CBDCA) 1,500 mg/m², etoposide (VP-16) 1,600 mg/m² を4日間に分けて投与し, これを同じ薬剤量で2コース行った. 症例3では, IFM 10g/m², CBDCA 1,500 mg/m², VP-16 2,400 mg/m² に増量し, 1コース施行した. 症例5は, 症例3と同じ量で1コース行い, 薬剤量を1/2に減量して2コース目を行った. 大量化学療法終了3日後にPBSCTを行い, 翌日からG-CSF 300 μ gを投与した. またセロトニン拮抗薬やメスナなど抗癌剤の副作用を抑える薬剤も併用した.

結 果

末梢血幹細胞採取数. Table 2に, 末梢血幹細胞採取 (PBSCH) 前の化学療法とそのコースの末梢白血球数の最低値, 各apheresis時の白血球数, CD34陽性細胞の割合, および採取された細胞の数を示す. 1回のPBSCTには, 2×10^6 /kgのCD34陽性細胞があれば十分であるとされるが, 念のためその数倍量の細胞を採取することを目標とした. 全例ともVIP治療後に末梢白血球は2,000/mm³未満となり, PBSCHのために十分と考えられる骨髓抑制が得られ

た. いずれの症例も, G-CSFを投与し骨髓回復期に数回のapheresisを行うことにより, 十分量のCD34陽性細胞数を採取できた. 最近の症例では, 末梢白血球数20,000/mm³, CD34陽性細胞数が3%程度になった時点で, apheresisを行うことにより, 1~2回で十分量のCD34陽性細胞を採取できている.

conventional therapyの効果. VIP療法を中心に後腹膜リンパ節郭清を組み合わせた, conventional therapyのみの治療効果をTable 3に示す. 2例 (症例2, 4) では, VIPによる初期治療の効果が良好であったため, VIPを継続した. 残存後腹膜リンパ節郭清で, いずれもviable cellを認めず, 病理学的寛解 (pathological CR) が得られた. ただし, この2例は, VIPを繰り返すうちに骨髓抑制が強烈になり, G-CSF投与にもかかわらず白血球1,000未満/mm³が, 最大3日 (症例2) および9日 (症例4) と遷延するようになった. また血小板数が低下している期間も延長し, 20~45単位の血小板輸血を要するようになったため, VIP最終コースではPBSCTを併用した. この結果, VIP最終コース後は, 骨髓機能は比較的速やかに回復した. 他の3例 (症例1, 3, 5) は, 画像診断およびmarkerの推移からみて, conventional therapyではCRが得られないと判定された. この3例に対してPBSCT併用high dose ICE療法を行った. 結果として, 全5例にPBSCTが施行された.

high dose ICE療法の副作用. 副作用をNational Cancer Instituteの基準で評価した. 造血機能に関しては, 全例でgrade 4の副作用を示した. Table 4に, 移植したCD34陽性細胞数と, 骨髓抑制の持続

Table 5. Nonhematological toxicities of high dose chemotherapy according to NCI grade

Case	Fever without Infection	Renal	Nausea/Vomiting	Mucositis	Diarrhea	Hepatic	Neurotoxicity
1	2	0	2	0	0	0	3
3	2	0	2	0	4	2	0
5	2	0	2	0	1	2	0

Table 6. Treatment results of 5 patients undergoing high dose chemotherapy with PBSCT

Case	High Dose Chemotherapy	Maximal Response	Surgery for Residual Tumors	Viable Cell	Prognosis (Duration, M)
1	High-Dose ICE×2	PR marker-positive	Lung, RPLND	—	NED (38)
3	High-Dose ICE×1	PR marker-negative	RPLND	+	NED (20)
5	High-Dose ICE×2	PR marker-positive	RPLND	+	Cancer Death (10)

した期間、および要した輸血量を示す。安全のため、CD34陽性細胞数は、十分量とされる $2 \times 10^6/\text{kg}$ よりも多い量を移植した。PBSCT後だいたい3日目に白血球 $1,000$ 未満/ mm^3 、血小板 2 万未満/ mm^3 と強い骨髄抑制の時期を迎えたが、その約1週間後、すなわちPBSCT後約10日目には回復した。1回の大量化学療法で要した血小板輸血も、 $40 \sim 80$ 単位と大量ではなかったことから、PBSCT後の造血機能の回復は、従来の報告と同様に比較的速やかであった。骨髄抑制が著明な期間は、一般病棟の個室に簡易ベッドアイソレーターを設置し、無菌食を供して管理した。白血球 $1,000$ 未満/ mm^3 となると、いずれの症例も38度をこえる発熱を呈し、セフェム系やカルバペネム系抗生剤の点滴、および抗真菌薬シロップを約10日間、ガンマグロブリン製剤を3～5日間投与した。全例とも、末梢白血球数の上昇と一致して解熱した。骨髄機能以外の副作用をTable 5にまとめた。症例1で、grade 3の難聴と耳鳴を、症例3でgrade 4の下痢を認めたが、他の副作用は軽微であった。

大量化学療法の治療効果：Table 6にhigh dose ICE療法の治療効果を示す。症例1は、部分寛解(partial response: PR)となり、HCG- β は 0.2 ng/ml とほぼ正常域まで下降した。残存腫瘍摘出でviable cellは認めず(pathological CR)、38カ月間再発なく生存している。症例3は、PRでmarkerは正常化し、後腹膜リンパ節郭清を行った。摘出組織の一部にviable cellを認めるという結論になったが、当初は病理医の間でもviableか否か見解が分かれるほどで、viable cellとしても非常に少数であるということで、そのまま経過をみた。20カ月後現在、CRを継続している。症例5の治療効果は、PR marker-positiveに留まり、残存リンパ節には病理学的に多数のviable cellを認めた。後腹膜リンパ節郭清術後すぐにmarkerは再上昇したが、すでに大量化学療法を2コース施行しており、骨髄の疲弊によりさらなる化学療法で寛解を得ることは困難であると考えられたた

め、追加治療を行わなかった。PBSCT後10カ月で癌死した。

考 察

CDDPを含む化学療法により、精巣腫瘍では進行病期でも治癒が期待できるようになったが、Indiana分類でadvanced extentに相当する症例や、CR後の再発症例においては、standard chemotherapyの限界も明らかになっている。近年、これらの難治症例に対して、ABMTやPBSCTを併用した大量化学療法が行われるようになり、良好な治療効果が報告されるようになった¹⁻⁶⁾。しかし、再発例においては大量化学療法の奏効率も20～40%と決して高いものではなく、難治例に対しては早い段階で自家血液幹細胞移植を併用した大量化学療法を行うことが試みられている^{6,10)}。一方で、初回治療においては、Indiana分類でadvanced extentの症例でも、conventional therapyで60%程度の生存は得られる^{3,8)}ことから、初回治療として大量化学療法を行うことはovertreatmentの可能性もある。われわれは、導入化学療法として、standard chemotherapyでは最も効果があるとされるVIP療法¹¹⁾を行い、腫瘍マーカーや画像診断で効果を判定し、効果が著明ならばVIPを継続した。VIPの効果は認められたものの、CRまでは期待できないと判定した症例に、治療早期から積極的に大量化学療法を行うことを方針とした(VIP/high dose ICE治療)。Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterのBoslは、初回治療時のマーカー半減期が予後と強く反映するとし、AFPとHCGの半減期がそれぞれ7、3日以内ならばstandard chemotherapyを継続し、どちらかが延長しているならば大量化学療法を行うとしている¹²⁾。われわれの方針もほぼ同様だが、画像診断での縮小効果も参考にした。

造血幹細胞移植として、われわれは当初ABMTを行っていた⁷⁾が、その後以下に述べる理由でPBSCTを第一選択として用いている。すなわち、PBSCT

は, ABMT に比し, 幹細胞採取の際に全身麻酔の必要性がなく, 血液学的に骨髓機能の回復が早いとされているからである. 最近では本邦でも難治性 精巣腫瘍に対して PBSCT 併用大量化学療法が行われるようになってきている^{10, 13-15)}が, 大量療法の対象症例, 薬剤の種類, 用量などについては, 現在のところ共通のコンセンサスが得られておらず, 今後の検討課題である.

PBSCT 併用大量化学療法を組み込んだ治療戦略を考える場合, 幹細胞採取前化学療法は, 末梢血中に十分量の幹細胞を動員できると同時に, 有効な抗腫瘍効果をもつことが求められる. 精巣腫瘍においても幹細胞動員を重視し, その採取のために, Etoposide 大量療法を行うという報告もある¹⁶⁾ われわれは, VIP に G-CSF を併用し, 抗腫瘍効果と幹細胞動員の2つの目的に用いたが, 両者を満足する結果が得られた. すなわち, 導入化学療法として VIP 治療を行い, 早くから大量化学療法を念頭に1~2コース後に apheresis を行った結果, すべての症例で十分量の幹細胞を採取できた. したがって, VIP を選択した場合は, 幹細胞採取のための特別な化学療法を行う必要はないと考えられる.

今回, 大量化学療法を行った3例では, PBSCT 後の骨髓機能の回復は, 他の報告と同様に比較的速やかであった. 白血球 $1,000$ 未満/ mm^3 の期間は約1週間ほどで, この間は発熱を合併したが重篤な状態に陥った例はなかった. 一方, VIP 治療を継続し大量化学療法を行わなかった他の2例(症例2, 4)も, VIP を繰り返すうちに G-CSF を投与しても強い骨髓抑制が持続するようになった. この2例に対しても最終 VIP 後に PBSCT を行い, 有効な結果が得られた. 例えば症例4では VIP 第4コース後の白血球 $1,000$ 未満/ mm^3 の期間は9日であったが, PBSCT を併用した第5コース後は2日のみになった. このことから, 大量化学療法でなくとも強力な化学療法を行う場合には, 治療早期から血液幹細胞を採取しておくことは有用であると思われた.

大量化学療法の造血機能以外の副作用は, 1例で耳鳴が続いている他は全体に軽微であり, 耐受性の高い治療と考えられた. 当初 ABMT による大量化学療法で20%程度の治療関連死が報告されていたが, 治療経験の集積, G-CSF 併用, PBSCT の導入などにより, 死亡率は10%以下になっている. しかしながら, 必ずしも安全な治療とは言いきれないため, 大量化学療法を行う場合は, 安全性には十分配慮する必要がある.

今回われわれは, Indiana University 分類で advanced extent の5例を対象に, VIP 先行, 早期 high dose ICE 救済療法 (VIP/high dose ICE 療法) の方針で治療した. 全5例中4例 (80%), すなわち VIP

のみで寛解が得られた2例と high dose ICE 療法で寛解が得られた2例は, いずれも最低で20カ月の経過観察を経て, 再発転移なしで生存している. advanced extent 症例の長期寛解率は一般に60%程度と報告されているから, まだ症例数は少なく, 経過観察期間も十分ではないが, 難治性精巣腫瘍に対して VIP/high dose ICE 療法は, 有効性, 安全性ともに高い治療であろうと考えられる. 最近提唱された国際分類では, poor prognosis 群の再発転移なしの5年生存率は41%と報告されている⁹⁾ 今後, 大量化学療法の安全性がさらに確立したならば, このような症例に対して, 初回治療から大量化学療法が行われるようになるかもしれない.

結 語

Indiana University 分類で advanced extent の5例を対象に, 導入化学療法として VIP 治療を行い, 効果の十分でない症例には早期に大量 ICE 療法を行う方針で治療した. 全5例中4例 (80%), すなわち VIP のみで寛解が得られた2例と大量 ICE 療法で寛解が得られた2例は, いずれも最低20カ月の経過観察を経て, 再発転移なしで生存している. 重篤な合併症も認められなかったことから, 本治療は, 有効性, 安全性ともに高い治療であろうと考えられる.

文 献

- 1) 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
- 2) Wilson WH, Jain V, Bryant G, et al.: Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. *J Clin Oncol* **10**: 1712-1722, 1992
- 3) Bokemeyer G and Schmoll HJ: Treatment of advanced germ cell tumours by dose intensified chemotherapy with haematopoietic growth factors or peripheral blood stem cells (PBSC). *Eur Urol* **23**: 223-230, 1993
- 4) Yeung AW, Pang YK, Tsang YC, et al.: Double-cycle high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cells and hematopoietic growth factor support in patients with advanced solid tumor. a pilot study by the Hong Kong Biotherapy Group. *Cancer* **73**: 1960-1970, 1994
- 5) 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
- 6) Beyer J, Kingreen D, Krause M, et al.: Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* **79**: 161-168, 1997
 - 7) 鎌田成芳, 木原和徳, 永松秀樹, ほか: 高度進行胚細胞腫瘍に対する広汎病巣切除と自己造血幹細胞移植例. *泌尿器外科* **9**: 80, 1996
 - 8) Birch R, Williams S, Cone A, et al.: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* **4**: 400-407, 1986
 - 9) The international germ cell cancer collaborative group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
 - 10) 西山 勉, 岸 賢治, 品田章二, ほか: 進行性精巣腫瘍に対する造血幹細胞移植を併用した高用量化学療法: 5例の経験. *日癌治療会誌* **29**: 751-757, 1994
 - 11) Grigor KM and Schmoll HJ: Should high dose chemotherapy with, or without, autologous bone marrow transplant be included in the primary treatment of testicular cancer? round table discussion. *Eur Urol* **23**: 240-244, 1993
 - 12) Bosl GJ: Prognostic factors for metastatic testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan-Kettering cancer model. *Eur Urol* **23**: 182-187, 1993
 - 13) 杉本浩造, 中川修一, 三神一哉, ほか: 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. *泌尿紀要* **40**: 155-159, 1994
 - 14) 丸山文夫, 江崎幸治, 宮崎 仁, ほか: 予後不良辜丸腫瘍に対する初回治療としての末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を併用した大量化学療法. *癌と化療* **22**: 297-300, 1995
 - 15) 出口修宏: 精巣腫瘍に対する造血幹細胞移植併用大量化学療法. *血液 免疫 腫瘍* **2**: 33-37, 1997
 - 16) 中川 均, 藤井 浩, 有山由布子, ほか: Etoposide 大量療法による末梢血幹細胞採取法. *臨血* **36**: 185-192, 1995

(Received on August 13, 1997)
 (Accepted on February 27, 1998)