

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

名古屋第一赤十字病院泌尿器科（部長：村瀬達良）

鈴木 弘一，大石 睦夫，傍島 健，村瀬 達良

一宮市民病院泌尿器科

伊藤 博

名古屋第一赤十字病院血液内科（部長：小寺良尚）

赤塚 美樹

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION AS TREATMENT FOR RELAPSING TESTICULAR CANCER

Kouichi Suzuki, Mutsuo Ohishi, Takeshi Sobajima
and Tatsurou Murase

From the Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

Hiroshi Ito

From the Department of Urology, Ichinomiya City Hospital

Yoshiki Akatsuka

From the Department of Hematology, Nagoya First Red Cross Hospital

In testicular cancer the tumor shows a high response rate to chemotherapy with dose responsiveness, however, when it is treated with high-dose chemotherapy, myelosuppression is severe. To overcome this problem, autologous bone marrow transplantation has been attempted.

This is a report of an 18-year-old man with advanced nonseminomatous testicular cancer (stage IIB, embryonal carcinoma and teratoma) with relapse after first course of therapy. He was treated with high-dose chemotherapy (etoposide 1,750 mg/m², cisplatin 200 mg/m², cyclophosphamide 60 mg/kg) and with autologous bone marrow transplantation. This patient has been in complete remission for more than 15 months without severe side effects or complications.

We consider this a striking response to treatment in an early phase of relapsing testicular cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 403-406, 1991)

Key words: Testicular cancer, High-dose chemotherapy, Autologous bone marrow transplantation

緒 言

精巣腫瘍の治療成績は、cisplatin を中心とした化学療法の発達により飛躍的に向上してきている。しかしながら、その反面、通常之多剤併用化学療法に抵抗を示す症例（refractory case）あるいは再発症例（relapse case）に対する治療が問題点となっている。今回われわれは、進行性精巣腫瘍の再発に対して、自家骨髄移植を用いて大量化学療法を施行し完全寛解を得

た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：18歳，男性

主訴：腰痛，発熱

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴 1986年7月上旬より腰痛が出現し，8月中旬より微熱持続するため近医受診したところ，LDHの高値を指摘され9月6日当院内科へ紹介された。9

月8日精査目的で入院した。理学的所見では、腹部において臍部を中心に手拳大の腫瘤を触知した。腫瘍マーカーでは、AFP 599 ng/ml (正常10以下), β -HCG 51.0 ng/ml (正常1.0以下), LDH 910 IU/L (正常136~305) と異常高値を認めた。画像診断では、腹部CT上でL2からL5に広がる最大径6cmの後腹膜腫瘍を認めた。9月18日泌尿器科へ紹介された。右精巣は、鶏卵大であり、表面は平滑、石様硬であった。右精巣腫瘍および後腹膜転移 (stage IIB) と診断された。9月19日右高位精巣摘除術を施行した。摘出精巣は6×5×4 cmで、重量63 g、断面は白色充実性で髄様増殖を認め、肉眼的には embryonal carcinoma が疑われた。病理組織診断は embryonal carcinoma and teratoma であった (Fig. 1)。9月22日より化学療法として PVB 療法を開始した。PVB療法3クール終了後、腫瘍マーカーは正常値となったが、後腹膜腫瘍は残存した。1987年1月7日後腹膜リンパ節広汎郭清術を施行した。摘出腫瘍は、総重量292 g、肉

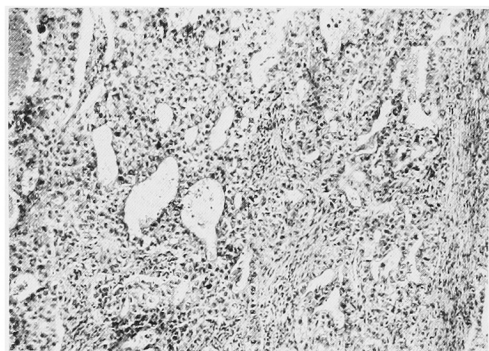


Fig. 1. Microscopic appearance of right testicular tumor. Pathohistological diagnosis was embryonal carcinoma and teratoma.

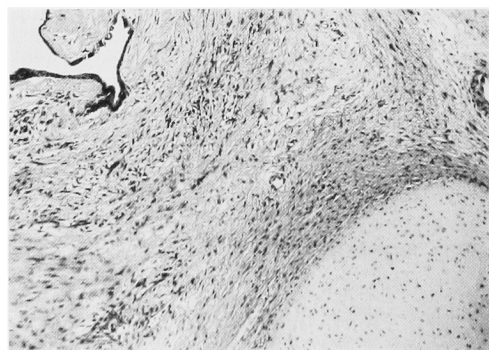


Fig. 2. Microscopic appearance of retroperitoneal lymph node. Pathohistological diagnosis was mature teratoma.

眼的には白色で多数の嚢胞を認めた。病理組織診断では、癌組織は認められず mature teratoma の成分のみであった (Fig. 2)。術後に PVB 療法をさらに1クール追加施行した。以上での化学療法と手術により、complete response (CR) が得られたと考えられた。以後外来で follow up されていたが、腫瘍マーカーは正常値であり、腹部CT上でも異常所見はなく、再発は認められなかった。

1988年11月29日腫瘍マーカーで AFP が 20.0 ng/ml と上昇し、腹部CT上でもL2からL4にかけて最大径2cmの腫瘍陰影の出現を認め、再発と診断した (Fig. 3)。自家骨髄移植を用いた大量化学療法による治療を計画し当院血液内科にも協力を依頼して1988年12月26日入院となった。

入院後経過：全身状態は良好であり、骨髄検査、カリウムシンチ検査では特に異常を認めなかった。以上より骨髄浸潤はなく骨髄採取可能と判断された。1989年1月12日自家骨髄採取術を施行した。ついで自家末梢血幹細胞移植術¹⁾も考慮されたために1月15日より1月18日にかけて vinblastine 7.5 mg, actinomycin D 1.5 mg, cyclophosphamide 1 g, bleomycin 30 mg, carboplatin 450 mg の投与量による化学療法を施行した。残念ながら今回は末梢白血球数の nadir が 2,800/mm³ であったために末梢血幹細胞の採取は施行できなかった。なお、AFP は2月16日に 17.0 ng/ml まで低下したがその後3月8日には 29.2 ng/ml と再上昇したため、この化学療法は無効と思われた。

骨髄移植の前処置として、傍大動脈リンパ節から両側の外腸骨リンパ節を含む逆Y字照射野において合計50.4 Gy のライナック照射を施行した。支持療法として Day-13 (Day 0 が骨髄移植日) より非吸収性経口

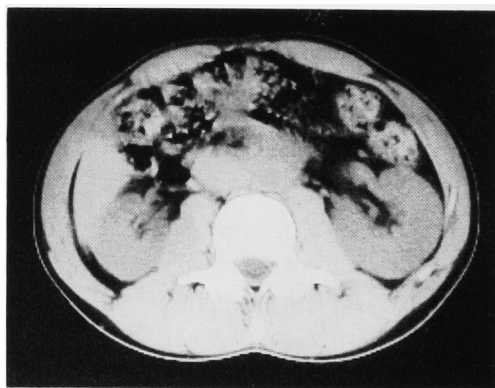


Fig. 3. CT shows retroperitoneal lymph node swelling. (L3 level)

抗生剤による腸内無菌化, 無菌食投与, 中心静脈栄養を施行した. 大量化学療法は, Day-7 より Day-3 までに, etoposide 525 mg (350 mg/m^2) $\times 5$ days, cisplatin 60 mg (40 mg/m^2) $\times 5$ days を投与し, Day-2 に cyclophosphamide 3 g (60 mg/kg) を投与した. 抗癌剤の副作用としては, 全身倦怠感, 食欲不振, 悪心嘔吐が強度であったが, 腎機能障害等の臓器障害は認められなかった. Day-2 に簡易無菌室に入室した.

1989年3月20日 (Day 0) 自家骨髄移植を施行した. 患者に戻した骨髄細胞数は $3.3 \times 10^7/\text{kg}$ であった.

Day 1 より rhG-CSF 500 μg を連日投与した. 末梢血白血球数は, Day 2 に $25/\text{mm}^3$ と nadir を示し, $100/\text{mm}^3$ 未満の期間は Day 2~7 の6日間続いたが, Day 14 に $1,000/\text{mm}^3$ を越えて $2,400/\text{mm}^3$ (顆粒球数 $1,200/\text{mm}^3$) と回復を認めた. 網状赤血球数は, Day 0 に 0% となり, 0% の期間は Day 0~9 の9日間続いたが, Day 15 に 1% を越えて 1.8% となった. 輸血は合計 9 単位施行した. 血小板数は, Day 14 に最低 $27,000/\text{mm}^3$ となったが, Day 15 には $50,000/\text{mm}^3$ を越えて $180,000/\text{mm}^3$ と回復を認めた. 血小板製剤の投与は合計 5 回施行した. 以上の末梢血検査の結果, Day 15 には臨床的に骨髄は生着したと判断された. この期間に 38°C 以上の発熱は 1 度も認められなかった. Day 4 頃に鼻出血を認めたが軽度

であった. Day 16 に rhG-CSF の投与を終了し, 簡易無菌室での管理を解除した. 以後, 重篤な副作用や合併症をきたすことも無く経過は順調であった.

抗腫瘍効果については, 腫瘍マーカー AFP が Day 5 に 10 ng/ml 以下と正常値となり以後も正常値が続いた. また 4 月下旬に施行した腹部 CT でも腫瘍陰影の消失を認めた (Fig. 4). 以上の治療にて, 再度 CR が得られたと考えた.

1989年5月30日全身状態良好にて退院となった. 以上の入院経過を Fig. 5 にまとめた.

1990年6月現在骨髄移植後15カ月を経過しているが再発の徴候もなく完全寛解の状態にて外来 follow up 中である.

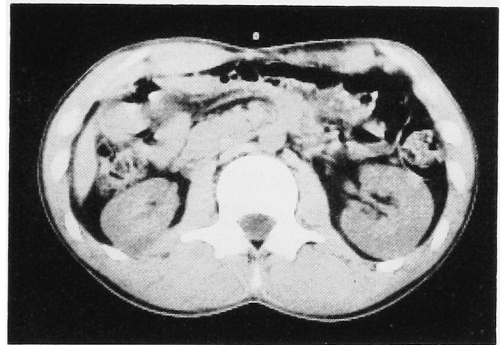


Fig. 4. CT shows retroperitoneal lymph node disappeared. (L3 level)

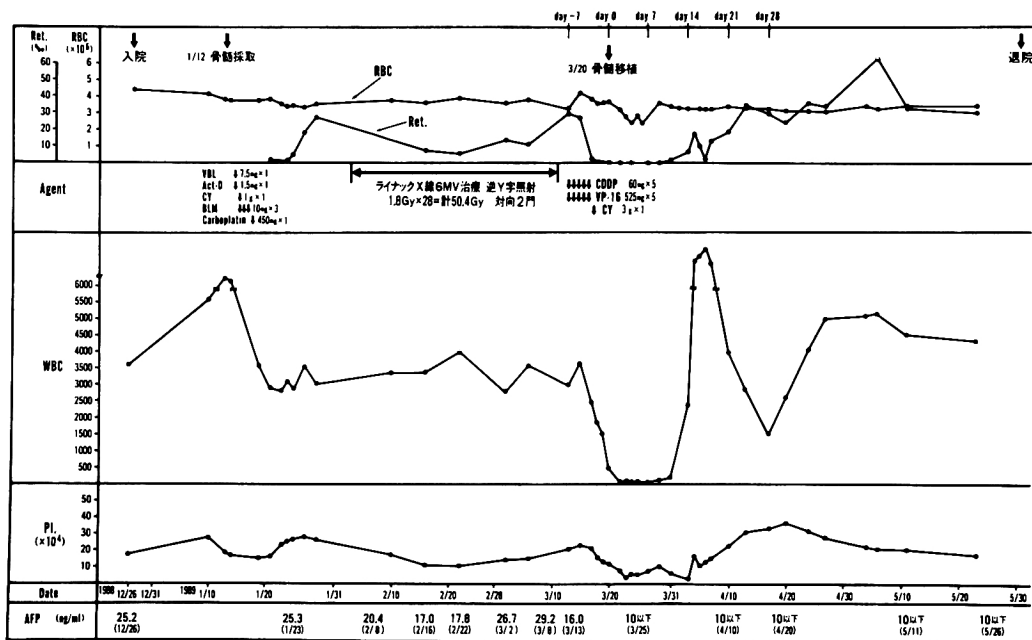


Fig. 5. Clinical course

考 案

精巣腫瘍の治療成績の向上は、目をみはるべきものである。これは腫瘍マーカーや CT などの画像診断の進歩、手術を組み入れた集学的治療の成果、cisplatin を中心とした化学療法の発達によるものである。しかしながら、薬剤抵抗性の症例や再発症例の治療をどうするかというのはまだまだ難しい問題である。進行性精巣腫瘍に対して cisplatin, vinblastin, bleomycin を併用したいわゆる PVB 化学療法を施行した後に、約80%は CR が得られるが、そのうち約10%は再発するとされる²⁾。そして、再発症例の予後はまだ悪く、一度 CR となっても再び再発する場合が多く、どうしても予後につながらないとされる³⁾。今回われわれは、進行性精巣腫瘍 (stage IIB) で一度 CR となったが再発をきたした症例を経験した。CR の状態で外来 follow up 中に腫瘍マーカーと CT でごく早期の再発を認めた症例であった。われわれは、再発のごく早期により強力かつより安全な徹底的治療を行えば完全寛解および長期生存が期待されると考え、自家骨髄移植を併用した大量化学療法を施行することを計画した。

自家骨髄移植は、担癌患者において自己の骨髄細胞を事前に採取保存しておき、強力な化学療法や放射線治療により腫瘍細胞をせん滅させた後、保存骨髄細胞を輸注して造血細胞の回復をはかるものである。吉川⁴⁾は、自家骨髄移植の適応における必須条件として次の4条件をあげている。(1)腫瘍細胞が大量の化学療法剤や放射線治療に感受性のあること。(2)患者から事前に十分の骨髄細胞の採取ができること。(3)移入骨髄細胞に腫瘍細胞が入っていないこと。(4)患者は移植前処置に耐えて、しかも移植骨髄細胞が生着して十分増殖してくるまでの高度の末梢血汎血球減少の時期を乗りきることができること。

精巣腫瘍も、この治療法の対象症例と考えられ、研究がされつつある⁵⁾。精巣腫瘍に対する自家骨髄移植を併用した大量化学療法のまとまった報告は少ない。Blijham ら⁶⁾は、13例の進行性精巣腫瘍患者に対して自家骨髄移植を併用して cyclophosphamide と etoposide とを投与した結果、10例の評価可能な患者のうち4例が CR で3例が PR を得たとしているが、その平均反応期間は15週と短かった。Ozols ら⁷⁾は、予後不良な非セミノーマ性精巣腫瘍に対して必要に応じて cisplatin と etoposide との大量化学療法を自

家骨髄移植を併用して施行しているが、有効であったとしている。今回われわれは、精巣腫瘍への有効性と相乗効果を期待して化学療法として etoposide (350 mg/m²×5 days), cisplatin (40 mg/m²×5 days), cyclophosphamide (60 mg/kg) を併用使用し、完全寛解へ導くことができた。薬剤の種類および量についていかなる regimen が有効であるかは今後検討されるべき問題点である。しかしながら、自家骨髄移植を併用しての大量化学療法は、腫瘍細胞を全滅させることが期待できしかも厳しい骨髄抑制に対応が可能であるため、実施する時期や薬剤の種類および量を検討することにより今後難治性精巣腫瘍治療の有効な一手段になるであろうと思われた。

結 語

自家骨髄移植を用いて大量化学療法を施行し完全寛解を得た再発性精巣腫瘍の1例を経験したので、報告した。

文 献

- 1) 高上洋一：自家末梢血幹細胞移植術。難治性癌疾患に対するあらたな治療法。医学のあゆみ 146：367-369, 1988
- 2) Einhorn LH: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors. Cancer 60: 570-573, 1987
- 3) 古畑哲彦：辜丸腫瘍。再発例。卵巣腫瘍。辜丸腫瘍。末舛恵一，加藤 俊，吉田 修編。pp. 186-191, メジカルビュー社，東京，1988
- 4) 吉川 敏：自己骨髄移植。日本臨床 39：2850-2855, 1981
- 5) Sleijfer DT, Mulder POM, De Vries EGE, et al.: High dose chemotherapy followed by autologous bone marrow re-infusion in relapsing or refractory testicular cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 5, Progress and Controversies in Oncological Urology. 2, pp. 429-436, 1988
- 6) Blijham G, Spitzer G, Litam J, et al.: The treatment of advanced testicular carcinoma with high dose chemotherapy and autologous marrow support. Eur J Cancer 17: 433-441, 1981
- 7) Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, et al.: Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. Cancer 51: 1803-1807, 1983

(Received on April 24, 1990)
(Accepted on August 24, 1990)