自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法にて完全寛解を得た 進行性性腺外胚細胞腫の1例

松阪市民病院泌尿器科 (医長: 桜井正樹部長)
松 浦 浩 桜 井 正 樹
三重大学医学部泌尿器科 (部長: 川村壽一教授)
有 馬 公 伸

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION IN ADVANCED EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR —A CASE REPORT—

Hiroshi Matsuura and Masaki Sakurai
Department of Urology, Matsusaka City Hospital
(Director: Masaki Sakurai)
Kiminobu Arima
Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University
(Professor: Juichi Kawamura)

We reported the experience of high-dose chemotherapy (HDC) combined with peripheral stem cell transplantation (PBST) in 29 years-old man with advanced retroperitoneal germ cell tumor accompanied with left supraclavicular lymph node metastases, who obtained complete remission after comprehensive treatment. The initial levels of serum AFP, hCG and β -hCG were high at 30.2 ng/ml, 14,000 mIU/ml and 66 ng/ml, respectively. After 3 courses of chemotherapy (BEP regimen), while left supraclavicular lymph node swelling was disappeared, the retroperitoneal mass lesion persisted on CT scan. Not all of 3 markers fell to the normal range. After myelosuppressive chemotherapy (etoposide 500 mg/m² Day 1-3), PBSTs were collected by two consecutive aphereses on Day 17 and 18. In total, 19.5×10^6 /kg CD 34 positive cells were obtained. The patient underwent PBST (all CD 34 positive cells were infused) on Day 0 following HDC (CBDCA 250 mg/m²/day, etoposide 300 mg/m²/day, IFM 1.5 g/m²/day, Day -7 ~ -3, respectively). He became severely leukopenic and thrombopenic with nadir of 200/ μ l on Day 6 and 2×10^4 / μ l on Day 2, respectively. By administration of platelet transfusion and G-CSF, the white blood cell counts and thrombocyte counts recovered to 6,400/ μ l and 4.1×10^4 / μ l on Day 10, respectively. Microbiologically enterocolic and respiratory tract infections occurred with elevated body temperature ($>40^\circ\text{C}$). Antibiotic and antimycotic treatments were continued until disappearance of all clinical and microbiological evidence. He was kept for 10 days in clean room. After HDC, all markers fell to the normal range, but the retroperitoneal residual mass still persisted. Resection of the residual mass and retroperitoneal lymph node dissection were performed with pathological examination revealing tissue necrosis without viable cell. The patient has survived with no sign of the disease for 9 months.

Key words: extragonadal germ cell tumor, peripheral stem cell transplantation, high-dose chemotherapy

要旨：患者は28歳男性。39度の発熱、腹痛が出現し、大動脈周囲リンパ節の腫大を指摘され、当院に入院した。左鎖骨上リンパ節腫大も認め、生検にて胚細胞腫の転移が疑われ、当科に紹介となった。AFP、hCG および β -hCG は各々異常高値を示した。精査にて後腹膜原発性腺外胚細胞腫と診断した。発熱は腫瘍壊死が原因と考えられた。BEP 療法3コース施行後、左鎖骨上リンパ節腫大は消失したものの、マーカーは完全には正常化せず、後腹膜には残存腫瘍が見られた。次に、末梢血幹細胞移植 (PBST) を併用した大量化学療法 (HDC) を行うことにした。採取前化学療法として etoposide (500 mg/m^2) を行い、計 19.5×10^6 個/kg の CD 34 陽性細胞が採取できた。HDC (CBDCA $250 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, etoposide $300 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, IFM $1.5 \text{ g/m}^2/\text{day}$, 各々 Day -7 ~ -3) に続き、PBST (Day 0 に全量注入) を施行した。白血球数、血小板数は低下したが、血小板輸血、G-CSF の併用により、迅速に回復した。消化管、呼吸器感染が出現し、抗生物質および抗真菌剤の投与により改善した。10日間無菌室に入室した。HDC 後各マーカーは正常値に下降したが、後腹膜に残存腫瘍を認めた。残存腫瘍摘出術及び後腹膜リンパ節郭清術を施行した。病理学的には壊死組織のみであった。術後9カ月経過したが、再発なく生存している。

キーワード：性腺外胚細胞腫、末梢血幹細胞移植、大量化学療法

緒 言

末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBST) を用いた大量化学療法 (High-dose chemotherapy: HDC) は造血器腫瘍に対して開発され、最近では乳癌、精巣腫瘍などの抗癌剤に感受性を持つ固形癌にも利用されている。今回、転移を伴った後腹膜原発性胚細胞腫に PBST を併用した HDC を行い、完全寛解 (以下 CR) が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：28歳男性。

主訴：発熱、左側腹部痛、心窩部痛。

既往歴・家族歴：特記事項無し。

現病歴：H9年1月39度の発熱、左側腹部から心窩部に疼痛が出現し、近医に受診した。腹部CTにて大動脈周囲リンパ節の腫大を指摘された。悪性リンパ腫を疑われ、当院内科に入院となった。左鎖骨上リンパ節腫大も認め、生検にて胚細胞腫の転移が疑われ、精査目的にて当科に紹介となった。

初診時現症：血圧102/55、体温36.5度。左鎖骨上窩に生検後残存リンパ節を触知した。左上腹部を中心に圧痛を認めた。精巣には腫瘍は触知せず、精巣上体にも異常は認められなかった。

初診時血液検査所見：WBC $16,400/\text{mm}^3$, CRP 16.5 mg/dl と高値が認められ、AFP, hCG および β -hCG は 30.2 ng/ml (正常値10以下), $14,000 \text{ mIU/ml}$ (同1.0以下) および 66 ng/ml (同0.1以下) と異常高値を示していた。血液培養、尿培養では陰性であった。

初診時画像所見：腹部CT (図1) および超音波検査 (以下US) では腹部大動脈周囲にmassを多数認め、最

図1 腹部造影CT：massは右腎下極よりやや尾側の高さで最大で、内部は造影されなかった。

大径7cmであった。一部のmassでは造影CT上内部が低濃度となっていた。胸部レントゲンおよびCTでは縦隔、肺野には異常は認められなかった。頸部USでは左鎖骨上窩を中心に一塊となった残存リンパ節を認めた。両側精巣にはUS上異常所見はみられなかった。Gaシンチでは腹部大動脈周囲および左鎖骨上に集積を認めた。消化管など他臓器には異常は認められなかった。

病理組織検査：リンパ節内にN/C比の高い腫瘍細胞の管状～乳頭状増殖を認め、核小体が明瞭で核分裂像を伴い (図2)、胚細胞腫 (胎児性癌) の転移が考えられた。

臨床経過 (図3)：以上により、後腹膜原発で、左鎖骨上窩にリンパ節転移を伴った性腺外胚細胞腫と判断した。発熱は腫瘍壊死が原因と考えられた。抗生剤投与を行い、WBC, CRP 値の改善を待って、3月7日よりBEP療法 (bleomycin 30 mg/body , Day 1, 8, 15, ctopo-

図2 組織所見：リンパ節内にN/C比の高い腫瘍細胞の増殖を認め、胚細胞腫（胎児性癌）の転移が考えられた。

side 100 mg/m²/day Day 1-5, CDDP 20 mg/m²/day Day 1-5)を開始した。3コース終了時点ではhCGおよびβ-hCGは各々2.8 mIU/ml, 0.1 ng/mlと正常値まで下降しなかった。画像上、鎖骨上リンパ節は消失した。腹部CTでは腫瘍は著明に縮小したが、残存腫瘍が認められた。固形がん化学療法直接効果判定基準ではPRに該当した。一時退院後、PBSCTを併用したHDCを施行することとした。5月13日よりetoposide (500 mg/m² Day 1-3)の投与を開始した。Day 12にWBCは1,200/μl, Day 13に血小板数は3.6万/μlとnadirとなり、Day 13より無菌室に入室し、G-CSF 75 μgの投与を開始した。その後、WBC、血小板数の増加を観察しながら、Day 17および18にapheresisを行った。各apheresisにおいて採取できた単核球数は各々15.4×10⁷個/kgおよび18.5×10⁷個/kgで、保存できたCD34陽性細胞は各々10.6×10⁶個/kgおよび8.92×10⁶個/kgであった。Day 19 (5月31日)に一時退院後、HDCを行う予定であったが、この頃より精神的不安を訴えるようになり、HDCを一時延期した。6月24日をDay 0としてPBSCTを行うこととした。Day -7よりHDC (CBDCA 250 mg/m²/day Day -7~-3, etoposide 300 mg/m²/day Day -7~-3, IFM 1.5 g/m²/day Day 7-3)を開始した。Day 1にはWBC 3,000/μl, 血小板8.1万/μlとなり、無菌室に患者を移した。Day 0および1にhydrocortisone sodium succinate 500 mgを点滴静注し、保存してあったCD34陽性細胞計19.5×10⁶個/kgを移植し、Day 1よりG-CSF 150 μgをDay 9まで連日点滴静注した。Day 1より38度の発熱を認め、cefazopran hydrochlorideの点滴静注、ciprofloxacin hydrochlorideおよびitraconazoleの経

図3 臨床経過

口的投与、povidone-iodineの含嗽を併用した。Day 3より40度以上の発熱を認め、喀痰培養ではナイセリア、便培養ではCandidaが検出された。Panipenem・betamipron, fluconazoleに抗生剤、抗真菌剤を変更し、γ-グロブリン製剤を追加投与した。Day 2には血小板2万/μl, Day 6にはWBCは200/μlとnadirとなったが、骨髄機能の回復は順調で、Day 10にはWBC 6,400/μl, Day 13には血小板7.4万/μlとなった。この間計40単位の血小板輸血を行った。また、Day 5には発熱も改善した。最終的にHDC期間中WBCが2,000/μl, 血小板3万/μlを下回ったのは各々9日間, 3日間で、無菌室には10日間入院した。38度以上の発熱は5日間認めた。Day 16(7月10日)に一時退院とした。hCG, AFP, β-hCGは正常化したものの、腹部CT上残存腫瘍が認められ、7月30日残存腫瘍摘出術及び後腹膜リンパ節郭清術を施行した。病理組織学的検索では壊死組織のみでviable cellは認められなかった。術後経過は良好で、8月19日退院し、外来経過観察となった。術後9カ月まで、再発転移は認めていない。

考 察

胚細胞腫は大多数が精巣原発で、通常cisplatinを主体とする多剤併用療法に感受性を有し、高い治癒率が期待できる¹⁾。しかし、性腺外原発例、遠隔転移例、巨大腫瘍例、腫瘍マーカー異常高値例や再発例では治療は困難なことが多く^{2,3)}、難治例ではdose intensityを高めたHDCが行われるようになり、さらにG-CSFやPBSCTの臨床応用によりHDCはより安全に施行可能となった⁴⁾。また、胚細胞腫は若年で発症し、骨髄浸潤が稀であるため、HDCには適した腫瘍である。種々の固形癌の解析結果から同法は化学療法や手術により腫瘍量を0に近い状態へ導入できた症例に施行した場合に無再発生存率、全生存率の向上に寄与できる

可能性が示唆されている³⁾。また、通常の化学療法ではCRの可能性の低いfar advanced例に対して、治療に反応している早い段階からHDC施行することが有用であると報告されている⁵⁾⁶⁾。本例では標準的治療法であるBEP療法を施行したが、マーカーは完全には正常化せず、画像上もPRであったため、PBSCTを併用したHDCを行った。

PBSCTを用いたHDCを施行するにあたって、重要な点の1つに採取前化学療法がある。PBSCTは骨髓移植に比べ、造血機能の回復は速やかなものの、十分な顆粒球・単核球前駆細胞を採取し移植する必要がある。そのためには、PBSCの採取効率が良好であるのと同時に疾患自体に有効な化学療法、G-CSFの併用を行う必要がある。一般に、採取前治療として、寛解導入療法の白血球数回復期にPBSCを採取する方法⁷⁾、cyclophamide大量療法、Ara-C大量療法、etoposide大量療法などがある⁸⁾。PBSCTが安全に施行可能なCD34陽性細胞数は 3×10^6 個/kgとされている⁹⁾。本症例ではetoposide大量療法を選択したが、CD34陽性細胞 19.5×10^6 個/kgと十分な量を移植でき、造血機能回復も迅速であった。また、抗腫瘍効果の点からも有効な方法と思われた。

幾つかのグループから難治性胚細胞腫に対する自家骨髓移植併用HDCの治療成績が報告されている。CDDPはhigh doseに用いるには適さない¹⁾ことから代わりにCBDCAおよびetoposideを用いたregimenが主体で、CR率は24—56%と報告されている^{10)~13)}。我々と同じregimenの報告¹⁰⁾ではCR率31%で、2年間のfollow upではoverall survival 44%, relapse free survival 67%であった。HDCはPBSCTやG-CSFの併用などにより比較的安全に行えるものの、治療成績は必ずしも満足のいくものではなく、長期成績も確定していない。本邦でも胚細胞腫瘍に対し自家骨髓移植併用HDCを行った報告は認められるが、本症例の如く、左鎖骨上窩にリンパ節転移を伴った後腹膜原発性腺外胚細胞腫に対し、PBSCT併用HDCを施行し、組織学的にもCRが得られた症例は少ない。現在、厳重に経過観察中であるが、術後9カ月再発転移は認めていない。しかし、各薬剤の使用量が単剤でのmaximum tolerated doseに到達している。今後、治療成績を向上させるための新たな薬剤の開発や治療戦略の検討が期待される。

文 献

1) 笠井正晴, 木山善雄: 胚細胞腫瘍。癌と化学療法,

22, 1749—1755, 1995.

- 2) Ozols, R.F., Ihde, D.C., Linehan, W.M., Jacob, J., Ostchega, Y. and Young, R.C.: 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.
- 3) 向井雄人: 末梢血幹細胞輸血を用いた固形癌治療。医学のあゆみ, **176**, 607—613, 1996.
- 4) 向山雄人, 岡元るみ子, 佐々木常雄: 自家造血幹細胞移植を用いた乳癌治療。癌と化学療法, **22**, 1731—1740, 1995.
- 5) 石井弘之, 長 雄一, 岡野達弥, 井坂茂夫, 安田耕作, 島崎 淳: 進行性肺細胞腫瘍に対する自家骨髓移植併用の大量化学療法。日泌尿会誌, **81**, 1473—1479, 1990.
- 6) 丸山文夫, 江崎幸治, 宮崎 仁, 岩田正巳, 小林千鶴, 脇田待子, 野村俊之, 都築基弘, 岡本昌隆, 松井俊和, 井野昌夫, 篠田正幸, 名出頼男, 平野正美: 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を併用した大量化学療法。癌と化学療法, **22**, 297—300, 1995.
- 7) 藤井 浩, 中川 均, 蘭田精昭, 前川 平, 葛山布由子: 成人例における自家末梢血幹細胞移植術の試み。癌と化学療法, **20**, 515—520, 1993.
- 8) Cooper, M.A. and Einhorn, L.H.: Maintenance chemotherapy with daily oral etoposide following salvage therapy in patients with germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, **13**, 1167—1169, 1995.
- 9) 河野嘉文, 高上洋一: 純化CD34⁺細胞移植戦略の適応と限界。最新医学, **53**, 252—259, 1998.
- 10) Siegert, W., Beyer, J., Strohscheer, I., Baurmann, H., Oettle, H., Zingsem, J., Zimmermann, R., Boke-meyer, C., Schmoll, H.J. and Huhn, D.: 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. *J. Clin. Oncol.*, **12**, 1223—1231, 1994.
- 11) Motzer, R.J., Gulati, S.C., Crown, J.P., Weisen, S., Doherty, M., Hear, H., Fair, W., Sheinfeld, J., Sogani, P. and Russo, P.: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer*, **69**, 550—556, 1992.
- 12) Nichols, C.R., Andersen, J., Lazarus, H.M., Fisher, H., Greer, J., Stadtmayer, E.A., Loehrer, P.J. and Trump, D.L.: 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.

- 13) Nichols, C.R., Tricot, G., Williams, S.D., van, B.K., Loehrer, P.J., Roth, B.J., Akard, L., Hoffman, R., Goulet, R., Wolff, S.N., 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.

(1998 年 3 月 3 日受付, 8 月 25 日受理)