

れば、回収された末梢血幹細胞は骨髓細胞にも充分匹敵する CFU-GM 値を有し、そのみで移植に充分足りることもわかった。悪性脳腫瘍に対する化学療法に於て、末梢血幹細胞を予め保存しておく機会は今後ますます増加するものと思われる。

脳腫瘍に対する造血幹細胞移植の適応症例は、新潟大学で年間5～10例程度と見込まれる。今後増加するであろう造血幹細胞移植に対応できるように、小児への新たな対応を含めた高密度無菌治療室の整備拡充、SPECTRAなどの効率良い PBSC 分離装置の早期導入、更には細胞凍結保存スペースの確保を望みたい。

ま と め

再発脳腫瘍に対する自家骨髓移植および自家末梢血幹

細胞移植の支援による超大量化学療法の経験を示し、その適応と今後の見通しについて述べた。

司会 どうもありがとうございました。何故自家骨髓移植が必要になってきたのか、という過程までお話し頂きました。今後自家骨髓移植の応用によって脳腫瘍の根治ができるかと思いますが、どなたかご質問ございませんでしょうか。ないようであります。ではまたあとで、ディスカッションの際にお願いしたいと思います。次に第6席「進行性精巣腫瘍に対する造血幹細胞移植」ということで、泌尿器科の西山先生、お願いします。

6) 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

厚生連長岡中央総合病院泌尿器科 西山 勉

High Dose Chemotherapy Followed by Autologous Blood Stem Cell Transplantation for the Treatment of Advanced Testicular Tumors

Tsutomu NISHIYAMA

Department of Urology, Koseiren,
Nagaoka Central General Hospital

Five patients with advanced testicular cancer expected of poor prognosis were treated with high dose chemotherapy followed by autologous blood stem cell transplantation. Four patients are surviving without the disease, but one died from intercurrent disease after this therapy. If the patients with advanced testicular cancer expected of poor prognosis were treated with this therapy in an early time, they could be hoped to have good prognosis. Moreover, we presented a system of peripheral blood stem cells and bone marrow

Reprint requests to: Tsutomu NISHIYAMA,
Department of Urology, Koseiren,
Nagaoka Central General Hospital,
Fukuzumi 2-1-5, Nagaoka City, Niigata
940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 長岡市福住2丁目1-5
厚生連長岡中央総合病院泌尿器科

西山 勉

collection, and a simplified method of cryopreserving blood stem cells.

Key words: advanced testicular tumor, autologous blood stem cell transplantation, high dose chemotherapy, simplified method of cryopreserving blood stem cells

進行性精巣腫瘍, 自家造血幹細胞移植, 高用量化学療法, 造血幹細胞簡易凍結保存法

進行性精巣腫瘍の治療成績は cis-platinum (CDDP) の登場による化学療法の発達により飛躍的に向上してきた¹⁾。しかし予後不良が予想される症例では必ずしも満足の結果を得ていない²⁾。我々は新潟大学医学部泌尿器科ならびに厚生連長岡中央総合病院泌尿器科において予後不良が予測された5症例に対して造血幹細胞移植併用高用量化学療法を施行したので報告するとともに、最近厚生連中央総合病院で造血幹細胞採取ならびに簡易凍結保存法のシステムを確立したので紹介する。

造血細胞採取ならびに移植

骨髄採取は高位精巣摘除術後、初回化学療法後の血液所見の回復後、または再発後に行った。2例で末梢血幹細胞採取を行った(表1)。高用量化学療法のプロトコルは第1日から第5日に carboplatin (CBDCA) を 200 mg/m²/日, etoposide (VP-16) を 250mg/m²/日, cyclophosphamide (CPM) 1.2 g/m²/日を投与するものを基本としたが症例により変更した(表2)。造血幹細胞移植は第8日に行い、第9日から rG-CSF350 µg/m² (中外製薬から供与) を末梢血白血球数 10,000/µl を以上になるまで投与した。

症例1(図1)

症例は20才男性で、左巨大精巣腫瘍(4.5 kg)、奇形

癌、多発性肺転移、stage III B2 の診断で高位精巣摘除術後、CDDP, VP-16, vinblastine (VBL), bleomycin (BLM) による化学療法を3コース施行した。施行後 AFP は正常化した。肺転移所見は不変であった。肺腫瘍切除術を施行した。病理診断は未熟型奇形腫であり、胸腔洗浄液から悪性細胞が検出された。以上の結果から6月25日から CBDCA, VP-16, ifosfamide (IFM),

表1 骨髄または末梢血幹細胞採取

高位精巣摘除術後：症例3

初回化学療法後の血液所見の回復後：症例1, 2

再発入院後(骨髄, 末梢血幹細胞)：症例4

化学療法後の血液所見の回復期：症例5

表2 進行性精巣腫瘍に対する高用量化学療法のプロトコル

第1日～第5日

CBDCA 200 mg/m²/日

VP-16 250 mg/m²/日

CPM 1.2 g/m²/日

第8日：造血幹細胞移植

第9日～

rG-CSF (内外製薬より供与) 350 µg/m²/日
(末梢血白血球数 10,000/µl 以上になるまで)

1989年 10月	11	12	1	3	4	6 11日	25	7 2	10	16
↑ 精巣摘除術	↑↑↑ CDDP VP-16 VBL BLM			↑ 肺腫瘍切除	↑ 骨髄採取 (BMC)	↑ 高用量化学療法 CBDCA VP-16 IFM EpiADM		↑ ABMT	↑ 挿管	↑ 死亡
AFP 20600 (ng/ml)	30	<5				902		200	100	102
						3000		3.0	0.5	400
						9		34	85	3.9
						0.6		2.1	5.5	129
						39		80	17	6.3
						46		54	9	37
						0.6		0.9	3.4	27
										4.7

図1 症例1(20才男性 奇形癌 Stage III B2)の臨床経過

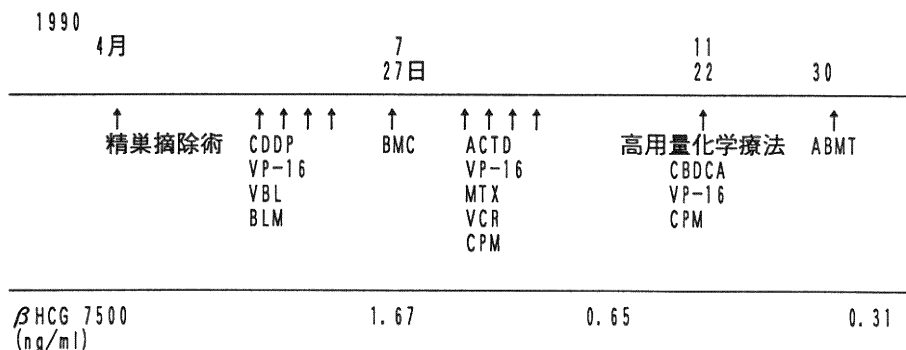


図2 症例2 (25才男性 絨毛癌 Stage III B2) 臨床経過

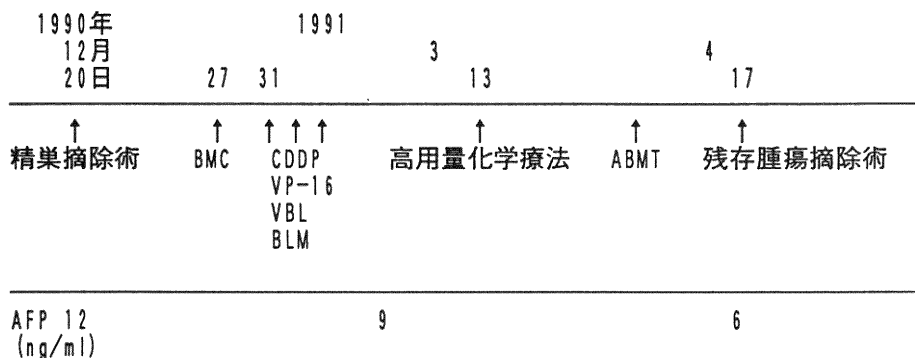


図3 症例3 (25才男性 胎児性癌>精上皮種 Stage III B2) の臨床経過

epirubicin を用いた自家骨髄移植併用高用量化学療法を施行した。施行直前の AFP は 902 と再上昇していた。高用量化学療法を施行後、7月1日頃より BUN, Cre の上昇が徐々に進行し、7月7日に血液透析開始した。7月10日呼吸状態悪化、血液ガス所見悪化したため挿管し、人工呼吸監視とした。同日肺出血が認められ、アスペルギルス感染症を強く疑った。7月13日 ECG 上 ST 低下, T の陰性化, 心エコーで心筋障害が強く疑われた。同日より Bil の上昇を認めた。7月16日多臓器不全, アスペルギルス感染症による肺出血, 病的気胸により死亡した。死亡当日の骨髄生検で骨髄の回復は認められた。

症例2 (図2)

症例は24才男性で、右精巣腫瘍、絨毛癌、傍大動脈リンパ節転移、多発性肺転移、stage III B2 の診断で高位精巣摘除後、CDDP, VP-16, VBL, BLM を用いた療法を4コース施行したが、βHCG は正常化しなかった。さらに actinomycin D (ACTD), VP-16, methotrexate (MTX), vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPM) を用い

た救済化学療法を4コース施行した。施行後も両肺腫瘍は不変で、βHCG は正常化せず、完全寛解導入療法として CBDCA, VP-16, CPM を用いた自家骨髄移植併用高用量化学療法を施行した。施行後 βHCG は正常化し、肺転移も消失した。1992年8月現在再発の兆候はない。

症例3 (図3)

症例は25才男性で、右精巣腫瘍、胎児性癌>精上皮腫、傍大動脈リンパ節転移、多発性肺転移、stage III B2 の診断で高位精巣摘除後、CDDP, VP-16, VBL, BLM を用いた療法を3コース施行した。腹部腫瘍は消失したが、両肺腫瘍は縮小するも消失せず、AFP が正常化しなかったため、完全寛解導入療法として CBDCA, VP-16, CPM を用いた自家骨髄移植併用高用量化学療法を施行した。施行後、AFP が正常化したため、残存肺腫瘍摘除術を施行した。病理組織学的所見では全て壊死組織で、癌細胞の残存を認めなかった。1992年8月現在再発の兆候はない。

症例4 (図4)

症例は3才男性で、左精巣腫瘍、卵黄嚢腫、stage I

立した(図6). 簡易凍結保存法は九州大学第一内科のグループの方法に従った³⁾. 骨髓採取も末梢血幹細胞採

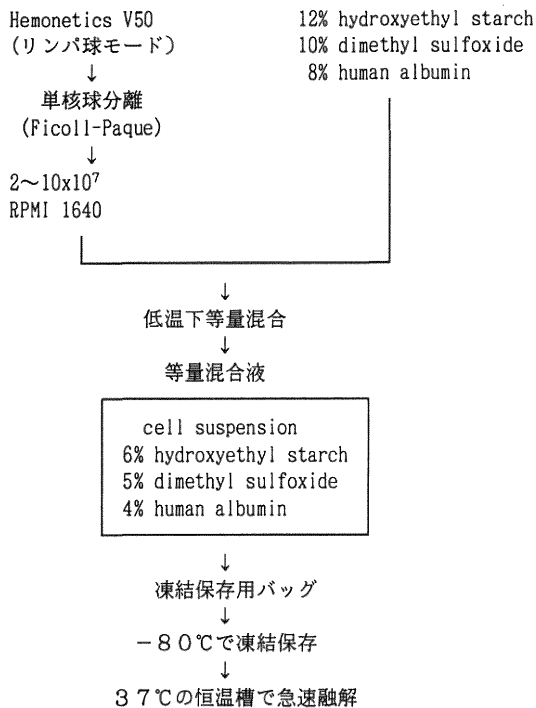


図6 造血幹細胞簡易凍結保存法

表3 採取標本の CFU-GM

No.	CFU-GM	No.	CFU-GM
1	2.8×10^6	11	2.6×10^4
2	3.2×10^7	12	2.1×10^6
3	3.2×10^7	13	1.1×10^6
4	1.2×10^8	14	2.4×10^6
5	4.0×10^6	15	2.3×10^6
6	4.9×10^6	16	2.7×10^6
7	1.3×10^7	17	7.1×10^6
8	4.4×10^4	18	1.1×10^6
9	3.4×10^5	19	1.8×10^6
10	2.7×10^5		

No. (1~3), (4~9), (10~19): 3人の患者からの標本

No. 1~3: プログラムフリーザによる凍結で液体窒素内に保存されていた標本

No. 4~19: 簡易凍結保存法による標本

No. 2~16, 18, 19: 末梢血幹細胞保存標本

No. 1~17: 骨髓細胞標本

取もほぼ同様の方法で行っている。まず, Hemonetics V50 成分採血装置を用いてリンパ球モードで末梢血液又は骨髓液中の単核球を集め, それをさらに Ficoll-paque を用いた比重遠沈法により, 単核球分離を行い, RPMI1,640 培養液中で 10^7 レベルに調整し, 12% hydroxyethyl starch, 10% dimethyl sulfoxide, 8% human albumin 混合液と低温下で等量混合する。この細胞浮遊液を凍結保存用バッグに入れ, -80°C で凍結保存する。使用時に 37°C の恒温槽で急速融解し, 点滴静注する。現在までに CFU-GM で評価できた16回分の末梢血幹細胞標本ならびに骨髓細胞標本の結果から, 治療早期より計画的に末梢血幹細胞採取を行えば高用量化学療法に使用するに十分の末梢血幹細胞を採取できる(表3)。

考 察

我々の自家造血幹細胞移植併用高用量化学療法の目的は, 標準化学療法施行により PR 以上の効果が期待できるが, CR 状態に出来ない患者に対して造血幹細胞移植を併用した高用量化学療法をおこない, CR 状態に持ち込み, 患者の治療効果の改善を期待して行なうものである。進行性精巣腫瘍の難治症例に対して自家骨髓移植を併用した高用量化学療法の報告は散見されるが, その治療成績は期待したほど高くない⁴⁾⁻⁶⁾。この原因としては自家骨髓移植を併用した高用量化学療法が行われている症例はすでに初回化学療法, 救済化学療法により有効とされる CDDP などの抗癌剤が多量に使用され, 癌細胞がこれらの薬剤に耐性を獲得していることが予測される⁷⁾。一般的に初回化学療法終了後完全寛解が得られない症例に対しては救済化学療法が行われているが, 今回の我々の治療結果からも, 予後不良が予想される症例に対してはより早い段階で自家造血幹細胞移植を併用した高用量化学療法を施行することにより, より良好な治療結果が期待できるものと思われる。また, 我々の確立した採取ならびに簡易凍結保存法により頻回に行われる末梢血幹細胞採取にも対応できるようになったので, 今後この造血幹細胞移植併用高用量化学療法を有用に活用していきたい。

参 考 文 献

- 1) Einhorn, L.H.: Treatment of testicular cancer: A new and improved model, J. Clin. Oncol., 8: 1777~1781, 1990.
- 2) Birch, R., Williams, S., Cone, A., Einhorn, L., Roark, P., Turner, S. and Greco, F.A.:

- Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors, *J. Clin. Oncol.*, 4: 400~407, 1986.
- 3) Makino, S., Harada, M., Akashi, K., Taniguchi, S., Shibuya, S., Inaba, S. and Niho, Y.: A simplified method for cryopreservation of peripheral blood stem cells at -80°C without rate-controlled freezing, *Bone Marrow Transplant.* 8: 239~244, 1991.
 - 4) Mulder, P.O.M., De Vries, E.G.E., Koops, H.S., Splitter, T., Maas, A., Van der Geest, S., Mulder, N.H. and Sleijfer, D.T.H.: Chemotherapy with Maximally tolerable doses of vp-16-123 and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation for the treatment of relapsed or refractory germcell tumours, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24: 675~679, 1988.
 - 5) Nichols, C.R., Tricot, G., Williams, S.D., van Besien, K., Loehrer, P.J., Roth, B.J., Akard, L., Hoffman, R., Gouiet, R., Wolff, S.N., Giannone, L., Greer, J., Einhorn, L.H. and Jansen, J.: 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.
 - 6) 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例の経験-, *日泌尿会誌*, 81: 1473~1479, 1990.
 - 7) Coldman, A.J. and Goldie, J.H.: Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance, *Semin. Oncol.*, 14(Suppl. 4): 29~33, 1987.

司会 泌尿器科領域では自家移植でいい成績をあげていますし, また極めて簡便でどこでもやれるような凍結方法で実際にやっておられ, 非常に興味ある報告でしたが, どなたかご質問ございませんでしょうか. では最後の7席「乳癌の自家骨髄移植療法」ということで, 東海大学外科学教授田島先生, どうぞよろしくお願いします.

7) 乳癌の自家骨髄移植療法

東海大学医学部外科学教室 II 田 島 知 郎

Dose Intensive Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Transplantation in Breast Cancer

Tomoo TAJIMA

*Department of Surgery II,
Tokai University School of Medicine*

Autologous bone marrow transplantation (ABMT) was first introduced in 1979, and by the end of 1991, 61 patients with recurrent/advanced breast cancer were treated with ABMT-supported chemotherapy, and their responses appeared superior to those obtained with conventional chemotherapy. Although there have been some prolonged disease-free

Reprint requests to: Tomoo TAJIMA,
Department of Surgery II
Tokai University School of Medicine,
Bohseidai, Isehara 259-11, JAPAN.

別刷請求先: 〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台
東海大学医学部外科学教室 II 田 島 知 郎