

転移期精巣腫瘍の治療成績の向上と晩期合併症
の把握への取り組み

2014

筑波大学

稲井広夢

筑波大学

博士（医学）学位論文

転移期精巣腫瘍の治療成績の向上と晩期
合併症の把握への取り組み

2014

筑波大学

稲井広夢

目次

I. 背景

- I-1 精巣腫瘍の疫学と診断
- I-2 転移期精巣腫瘍の治療と予後
- I-3 研究の着想の契機と目的

II. 研究1；地域連携システム下における転移期精巣腫瘍の長期治療成績の検討

- II-1 目的
- II-2 対象と方法
- II-3 結果
- II-4 考察
- II-5 まとめ

III. 研究2；転移期精巣腫瘍の長期合併症としての腎機能評価に関する検討

- III-1 目的
- III-2 対象と方法
- III-3 結果
- III-4 考察
- III-5 まとめ

IV. 総括

V. 謝辞

VI. 参考文献

VII. 図表

I. 背景

I-1 精巣腫瘍の疫学と診断

精巣腫瘍は人口 10 万人当たり 1-2 人と稀な疾患である。好発年齢は 20-30 歳代であり、これらの年齢における悪性新生物のなかでは最も発生頻度が高い。近年、罹患率は増加傾向にあるが、シスプラチンを中心とした多剤併用全身抗癌剤治療の確立と普及により死亡率は減少傾向にある。

精巣腫瘍の発生には、遺伝的要因と環境因子が関わっており、人種における発生率の差異（アジア系民族や黒人の発生率はヨーロッパの 5 分の 1~10 分の 1 程度）、家族性発生（3-10 倍のリスク）、エストロゲンなど胎内ホルモン環境や母親の喫煙など胎児期における影響、未熟児や低体重児・停留精巣や環境ホルモン被曝など出生から思春期における影響など多くの因子が関わっている(1, 2, 3)。

精巣腫瘍は 90-95%が胚細胞腫瘍で多様な病理像を示すが、そのほとんどが悪性腫瘍である。組織型はセミノーマ、精母細胞性セミノーマ、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、奇形腫（成熟奇形腫、未熟奇形腫、悪性転化）、多胎奇形腫に分類される。セミノーマが約 35~50%を占め、便宜上セミノーマとその他の腫瘍（非セミノーマ）に分類されることが多い。2 種類以上の組織型で構成される複合組織型腫瘍が約 30%ある(4)。

精巣腫瘍の診断や病期分類、病勢のモニタリングにおいて血清腫瘍マーカーが有用な事が多い。重要なマーカーは α -胎児蛋白(alpha-feto-protein: AFP)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(human chorionic gonadotropin: hCG)そして乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase: LDH)である。上昇している腫瘍マーカーにより腫瘍の主な組織成分が予測できる。AFP は卵黄嚢腫瘍、奇形腫、胎児性癌で上昇する事があるが通常セミノーマでは産生されない。そのため、AFP 上昇症例では病理学的に非セミノーマ成分が認められなくても転移先に非セミノーマ成分が存在すると考えて治療方針を立案する必要がある(5)。hCG はセミノーマ、胎児性癌、混合型胚細胞腫瘍で上昇する可能性がある。LDH は組織型

によらず約半数の症例で上昇を認めるが非悪性疾患による上昇の可能性もあり注意が必要である。

精巣腫瘍の病期分類として広く用いられているものは、UICC(International Union Against Cancer)の定める TNM 分類と日本泌尿器科学会・日本病理学会編の精巣腫瘍取扱い規約による病期分類である(4)。UICC の定める TNM 分類では解剖学的な腫瘍の進展度、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無と血清腫瘍マーカー値及びその術後の経過に応じて分類される(表1)。日本泌尿器科学会の定める病期分類では画像所見および腫瘍マーカーの上昇の有無により分類される。いずれにおいてもリンパ節転移の部位とサイズ、肺転移の有無と、肺以外の臓器転移の有無が病期決定において重要とされる。上記分類とは別に転移期精巣腫瘍の予後予測に有用な分類として International Germ Cell Cancer Collaborative Group(IGCCCG)の提唱する IGCC 分類 (International Germ Cell Consensus Classification)がある(表2)(6)。転移期精巣腫瘍においてはセミノーマか非セミノーマ、各腫瘍マーカー値、肺以外の遠隔転移の有無が予後既定因子とされており、本分類は原発部位(精巣または後腹膜原発、縦隔原発)、組織型(セミノーマ、非セミノーマ)、腫瘍マーカー値、肺以外の遠隔転移の有無により予後良好群(Good-prognosis group)、予後中間群(Intermediate-prognosis group)、予後不良群(Poor-prognosis group)に分類される。

I-2 転移期精巣腫瘍の治療と予後

精巣腫瘍は転移があっても抗癌剤治療を中心とした集学的治療により根治が期待できる疾患である。近年、進行期精巣腫瘍の治療成績は向上傾向にある(7, 8)。治療成績向上の要因の一つは、導入化学療法および救済化学療法としての多剤併用レジメンの確立が挙げられる。転移期精巣腫瘍(病期 II・III)に対する実際の治療方針は各症例の組織型(セミノーマか非セミノーマか)と病期分類に応じて決定する。病期分類別の治療方針は、ガイドラインでは下記の様になっている。

病期 II : セミノーマと非セミノーマにより治療方針が異なる。セミノーマの場合に

は、後腹膜リンパ節の最大径が 2-5cm 以下の場合には放射線照射を施行する事が一般的である。最大径が 2-5cm 以上の場合には導入化学療法が行われる。非セミノーマでは、IIA 期で腫瘍マーカー陰性の場合には後腹膜リンパ節廓清を先行させることがあるが、その他の II 期症例では導入化学療法の先行が推奨される。化学療法後、腫瘍マーカーが陰転化した後の残存病変に対しては後腹膜リンパ節廓清の適応となる。標準的導入化学療法はブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンを併用した BEP 療法とエトポシド、シスプラチンの 2 剤を併用した EP 療法とが用いられる。

病期 III：組織型に関係なく適切な導入化学療法を選択し、嚴重な副作用管理の下に薬剤強度を維持した化学療法を遂行する事が最も重要である。現状での標準的導入化学療法は BEP 療法である。BEP 療法に反応性が悪い場合や抵抗性である場合、治療後の再発症例等に対しては救済化学療法としてタキソール、イフォスマイド、シスプラチンの 3 剤併用化学療法 (TIP 療法) 等が用いられることが多い。

転移期精巣腫瘍における治療において多剤併用化学療法は治療の中核を占める。特に導入化学療法においては薬剤の減量を極力さけるとともに決められた投与期間を維持して遂行する事が重要であり(9)、そのためには抗癌剤の副作用に適切に対処する必要がある。抗癌剤の副作用は骨髄抑制、腎障害、呼吸器障害、心障害、神経障害など多岐にわたり、時に重篤化する。特に予後不良群においては転移巣からの出血等の重症合併症を発症する事があり注意が必要である(10)。さらに呼吸機能障害や腎機能障害等の抗癌剤治療に対するリスクを有する患者に対する治療にも注意が必要となる。これら高リスク症例においては特に適切な抗癌剤治療の選択と治療の遂行が必要となり、難治症例の治療に習熟した施設での施行が望ましいと考えられる。また抗癌剤治療に伴う合併症としては、急性期障害のみならず晩期の 2 次発癌、生殖機能低下、腎機能障害、心機能障害なども問題となる。治療後は再発、転移の出現の有無のみでなく晩期障害の評価も行いながら経過観察する事が重要である。

このように転移期精巣腫瘍に対する標準的治療法の確立に伴い、治療成績の向上も報告されている(7, 8)。しかし、時に全身状態や病勢の進行程度によっては化学療法の副作

用管理に困難が伴う事があり、習熟した施設の方が治療成績は良好である(11, 12, 13)。また、安易な薬剤投与量の減量や各コース間の治療間隔の延長などの治療計画からの逸脱は治癒率の低下につながる危険性が指摘されている。また、本邦においては欧米諸国に比して精巣腫瘍の発生頻度が低いため、精巣腫瘍症例とくに予後不良症例などの難治症例の治療経験を多数例積み重ねる事は困難な状況にある(14, 15)。この為、精巣腫瘍の治療に際しては地域の周辺医療機関との連携をとって明確な基準のもとに治療の分業、症例の集約を行う事の必要性が認識されつつある。しかしながら本邦における地域全体としての地域連携下の治療成績の報告はないのが現状である(16, 17)。

I-3 研究の着想の契機と目的

転移期精巣腫瘍は泌尿器科領域における重要な疾患のひとつであるが、治療に困難を伴う事も多い。治療は化学療法が中心であり、時として集学的治療が必要となるが、適切な対処により高率に治癒が期待できる。また、その治療成績は向上傾向にある。多くの症例で治癒を目指すためには個々の予後因子、治療リスクに応じた適切な管理が必要である。治療困難症例として予後不良症例や抗癌剤投与にリスクを有する症例が挙げられるが、これらの症例は治療中に重篤な副作用、合併症を発症し治療継続が困難となる事があるとされている。しかしながら治療成績向上のためには、これらの症例に対しても可能な限り予定した投与量と治療間隔を維持した化学療法を遂行することが求められる。

1981年から2003年間の筑波大学附属病院における精巣腫瘍の治療成績では5年非再発率がIGCC分類の予後良好群で90%、中間群で70%、不良群で64%となっている。予後不良群の治療に関しては1990年台に治療経験症例数により治療成績に差を生じる事を提唱する報告が散見される(11, 12, 13)。これらの報告を参考とし、我々は精巣腫瘍の治療に際して、予後不良群の治療成績向上を目標として筑波大学附属病院を中心とした地域連携による治療施設の中核化に先駆的に取り組んできた。実際の取り組みとしては1990年台初めより茨城県内の地域病院に対して転移を有する精巣腫瘍に関しては筑波大

学附属病院の関連施設への転院を依頼してきた(18)。その後 2000 年頃より、さらなる中核化をすすめ、茨城県下に 23 ある筑波大学附属病院の関連施設において各精巣腫瘍症例のリスクに応じた治療体制の構築を行ってきた。具体的には精巣腫瘍転移例の予後良好群・中間群に関しては筑波大学附属病院を含む 5 つの基幹病院（筑波大学附属病院以外の 4 病院のうち 3 病院は地域の癌治療拠点病院に指定されている）で化学療法を施行する事、予後不良群と化学療法に対して高リスクを有する症例においては筑波大学附属病院で治療を開始する事を原則としている。また、2nd line 化学療法以後の治療も筑波大学附属病院での施行を原則としている（図 1）。

このような背景を基に、地域連携下での精巣腫瘍治療ネットワークを構築し症例の集約化を実施して現在約 10 年以上が経過していることから、本ネットワーク下での転移期精巣腫瘍の治療現状を明らかにする事を目的として研究 1 を立案した。研究 1 では導入化学療法における薬剤強度と急性期有害事象を評価するとともに、長期生存率に関して検討を行った。

前述のように精巣腫瘍は適切な管理を行えば、転移期症例でも高率に治癒が見込める **Curative Cancer** の代表である。治癒を得るためには種々の急性期有害事象を伴う化学療法が必要であるが、一般にがん化学療法における急性期有害反応についてはよく知られ、またその対策に関する研究も多い。これに対して化学療法終了後 1 年以上持続するような長期有害事象については十分な情報が得られなかった経緯がある。しかし、最近では小児癌や造血器腫瘍での化学療法後の長期生存者、いわゆる **cancer survivor** に関するデータが得られつつありがん化学療法後の晩期合併症についても関心が高まっている(19, 20, 21)。精巣腫瘍においても晩期合併症としての 2 次癌及び臓器障害に関する知見が得られつつある(22)。

このなかで臓器障害としては末梢神経障害及び聴力障害、造精機能障害、虚血性心疾患などの心血管合併症及び腎機能障害が注目されている。これらの臓器障害の発症機序は十分には明らかになっていないが、精巣腫瘍化学療法のキードラッグであるシスプラチ

ンが大きく関与していると考えられている。また、心血管合併症と腎機能障害については、近年 eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体濾過量) を用いた腎機能評価の有用性が提唱されるとともに、eGFR により定義される慢性腎臓病(CKD; chronic kidney disease)が腎臓病のみならず心血管系疾患のリスクになる事も示唆されていることから特に注目される(23, 24, 25, 26)。一方で、化学療法後の精巣腫瘍患者における長期腎機能障害については従来の GER 測定法やクレアチニンクリアランス測定法の煩雑さなどから必ずしも十分な知見が得られていない。

筑波大学付属病院では 1980 年代よりシスプラチン併用化学療法を導入し、積極的に治療を行ってきた。また、寛解導入に成功した場合には 5 年以降も半年から 1 年毎に観察を行うことを基本方針としてきた。本研究 2 ではこれらの長期観察データベースを用いて腎機能障害に注目し eGFR を指標として CKD の発症頻度とその危険因子に関する検討を行った。

II. 研究 1

地域連携システム下における転移期精巣腫瘍の長期治療成績の検討

II-1 目的

転移期精巣腫瘍症例の治療において実施している地域連携システムを用いた症例集約化の治療アウトカムと有効性を評価する。

II-2 対象と方法

対象患者 : 2000 年 1 月から 2010 年 9 月の間に筑波大学附属病院および茨城県内の 4 施設で加療された転移期精巣腫瘍 86 例を対象とした。患者背景と施行された治療を表 3 に示す。84 症例が転移期精巣腫瘍で残り 2 例は後腹膜胚細胞腫であった。63 例が非セミノーマ性胚細胞腫で残り 23 例がセミノーマであった。診断時の年齢は中央値で 34 歳 (16-65

歳)であった。身体所見、血清腫瘍マーカー、画像検査所見に応じて治療前 stage を決定した。また IGCC 分類に従って分類すると 47 例 (55%) が予後良好群、18 例 (31%) が中間群、21 例 (24%) が不良群であった(6)。

治療内容：導入化学療法の内訳は表 3 に示した通りに 76 例がブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンを用いた化学療法(BEP 療法)を選択、施行された(27)。残り 10 例は代替療法としてエトポシドとシスプラチンを用いた EP 療法(28)もしくはエトポシド、イフォスファミド、シスプラチンを用いた VIP 療法(29)を施行された。全ての導入化学療法は 1 サイクルを 21 日間で予定した。そのため BEP 療法における予定薬剤強度はシスプラチンが 33.3 mg/m²/week、エトポシドが 166.7 mg/m²/week、ブレオマイシンが 30 mg/body/week であった。白血球数が 2000/mm² 未満まで減少した際には顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の皮下注射で対処した。

予後良好群は BEP 療法 3 コースを標準治療とし、中間群と不良群は BEP4 コースを標準とした。予後中間群および不良群の導入化学療法において BEP 療法の 3 コース目までの血清腫瘍マーカーの減少が不十分であると判断された症例は間隔をあけずに 2nd line 化学療法を開始する方針としている。2nd line 化学療法を施行された症例は 26 例あり、うち 24 例 (92%) がパクリタキセル、イフォスファミド、シスプラチンを用いた TIP 療法を施行された(30, 31)。その他に 2nd line 化学療法や救済化学療法として用いた治療法としては大量化学療法(32, 33)やイリノテカンやジェムシタピンを用いた化学療法(34, 35)があった。これらの 2nd line 以後の化学療法は原則として筑波大学附属病院で行うこととした。

腫瘍マーカーが陰転化したのちに残存した病変に対しては外科的切除が施行された。ただしセミノーマ症例の 3cm 未満の残存後腹膜リンパ節、及び非セミノーマ症例の 1cm 未満の残存後腹膜リンパ節に対しては手術を行わずに経過観察するという選択肢も提示した。結果として 35 例が手術を施行された。後腹膜リンパ節廓清術を施行された症例が最も多く、その他としては胸腔内手術や肝部分切除術があった。

導入化学療法の相対薬剤強度(RDI)の算出：導入化学療法における各薬剤の相対薬

剤強度(RDI)を算出した。薬剤の予定投与量と予定投与間隔が完遂できた場合を 1.0 として実際の投与量、投与間隔との比を計算した。またブレオマイシンに関してはコース施行中での減量は有意としたが、コースの合間での BEP から EP への計画的な変更に関しては減量と扱わなかった。算出は抗癌剤投与量と投与間隔が明らかな 78 例について施行した。

統計解析：データの収集は該当症例の診療録を基に後方視的に調査用紙を用いて連結不可能匿名化して行った。生存率に関しては、診断日を起算日として最終確認日または死亡日までの期間について Kaplan–Meier 法を用いて生存曲線を算出し、log-rank テストによる比較検定をおこなった。有意水準を 5%($p<0.05$)とした。統計処理には Jmp®9 software (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた。本研究は筑波大学および参加施設における倫理委員会の承認の後に施行した。

II-3 結果

症例集約化の現状について：表 3 に示す通り 56 例(65%)が筑波大学附属病院で導入化学療法を受け、残り 30 例(35%)が 4 基幹病院で受けた。筑波大学附属病院の 56 例中 53 例(95%)が他病院より高位除脳術後に紹介された患者であった。導入化学療法後、26 症例に 2nd line 以上の化学療法が施行され、35 症例に化学療法後の外科的治療が施行された。2nd line 以上の化学療法の全症例(100%)と手術を受けた 35 例中 26 例(74%)が筑波大学附属病院で治療されていた。

予後不良群 21 例のうち 18 例が筑波大学附属病院で導入化学療法を施行され、残り 3 症例が基幹 4 病院で施行された。筑波大学附属病院の 18 例中 9 例は 4 つの基幹病院から導入化学療法開始前に紹介された。予後不良群においては 84%の症例で 2nd line 以上の化学療法が施行され、68%の症例で化学療法後の外科的治療が施行された。

ブレオマイシンによる肺障害に関する危険因子を有する 10 症例は EP 療法もしくは VIP 療法を施行された。10 症例のうち 9 症例は筑波大学附属病院で加療を受けた。危険因子の内訳は高齢（中央値で 54 歳）が 5 例、肺転移に起因する肺機能障害が 3 例、その他の

肺機能障害が 2 例であった。さらに、筑波大学附属病院で BEP による導入化学療法を開始した 6 症例のうち 3 症例は EP 療法に、残りの 3 症例は VIP 療法に導入化学療法の途中で変更となった。変更となった主な原因はブレオマイシンによる肺障害であった(36, 37)。

導入化学療法の実施状況と RDI: 導入化学療法として BEP もしくは EP 療法を施行された 78 例の 252 サイクルについて RDI を算出した。3 日以上が遅延を認めたのは 16 サイクルのみであった。シスプラチン減量は 5 サイクル(2.0%)、エトポシド減量は 4 サイクル(1.6%)に認めた。ブレオマイシンの中止もしくは減量は 8 サイクル(3.2%)に認めた。

各薬剤の平均 RDI は表 4 に示す通りで BEP においてはシスプラチンが 0.975、エトポシドが 0.980、ブレオマイシンが 0.962 であった。EP においてはシスプラチン 0.995、エトポシド 0.991 であった。各 RDI は筑波大学附属病院と他の基幹病院との間で差は認めなかった。IGCC 分類毎に各薬剤の RDI を比較した結果を表 5 に示すが、予後良好群、中間群、不良群のいずれの間にも有意差は認めなかった。加えて予後不良群患者の 4 症例に対して筑波大学附属病院において VIP 療法を合計 5 サイクル施行されたが、3 日以上遅延は 1 サイクルに認めたのみで薬剤の減量は認めなかった。

導入化学療法の副作用: 導入化学療法の有害事象の主たるものは骨髄抑制と消化器症状であった。CTCAE の Grade3 以上の白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少をそれぞれ 92%(78/85)、51%(43/85)、66%(56/85)の症例で認めた。消化器症状は Grade3 以上の症例が 19%(16/85)あった。腎機能障害に関しては Grade3 以上のクレアチニン値の上昇は認めなかったが、15%(13/85)の症例で Grade2 の上昇を認めた。IGCC 分類毎の検討では、予後中間・不良群において血小板減少が有意に多い結果となったが、その他の項目については有意差を認めなかった。予後不良群の 3 例において転移巣からの出血や消化管穿孔等の重篤な合併症を発症したがいずれも集学的治療により救命できた。

治療成績: 観察期間中、86 症例中 14 例に再発をみとめた。再発時の診断は、10 例は胚細胞癌で 3 例が成熟奇形腫、1 例が奇形腫の悪性転化と思われる原始神経外胚葉性腫瘍であった。14 例全てが筑波大学附属病院で加療を受けた。14 例中 9 例は救済化学療法や外

科的治療により救命できたが残り 5 症例は癌死に至った。死亡した 5 症例は予後不良群が 3 例、予後中間群と予後良好群がそれぞれ 1 例であった。治療関連死は認めなかった。中央観察期間 48.5 か月（6~136 か月）で 81 例が生存していた。80 例は癌なし状態での生存、残る 1 例は切除不能の奇形腫悪性転化病巣を有する状態での生存であった。

図 2(A, B)に示す通り 86 例の 5 年非再発率(PFS)は 82%、5 年生存率(OS)は 93%であった。IGCC 分類毎の生存率を図 2(C, D)に示す。予後良好群の 5 年 PFS は 85%、中間群が 89%、不良群が 70%であった。5 年 OS は良好群 97%、中間群 93%で不良群が 84%であった。5 年 PFS と OS のいずれも各群間に有意差は認めなかった。

II-4 考察

本研究では進行精巣腫瘍症例の治療に際して導入している地域医療ネットワークを用いた症例集約の現状における有効性を検討した。表 3 に示す通り予後不良群の 86%の症例が筑波大学附属病院で治療を開始され、化学療法後の外科的治療を受けた症例の 74%と 2nd line 以後の化学療法全症例が筑波大学附属病院に集約して行われており、治療困難症例が効率よく集約されている事が分かった。治療成績は良好で 5 年非再発率は予後良好群で 85%、中間群で 89%、不良群で 70%であった。5 年生存率は良好群 97%、中間群 93%、不良群 84%であった。今回の検討における予後中間群、不良群の治療成績は 1981 年~2003 年の期間の我々の成績(5 年非再発率が中間群 70%、不良群 64%) (18)と比べて良好であった。治療成績の向上には複数の因子が関与していると考えられるが、症例の集約がいくつかの良い影響を与えたと考えられた。

表 6 には IGCC 分類別の症例数と治療成績に関する諸家の報告をまとめた(6, 7, 15, 18, 38)。IGCCCG の報告は IGCC 分類が提唱されるに至るもとになったデータベースであり、10 カ国の研究機関から 5862 例の胚細胞腫瘍症例が集計された。これは現在に至るまで最も規模の大きい胚細胞腫瘍データベースである。IGCCCG では転移期胚細胞腫瘍中の IGCC 分類予後不良群の割合は約 14%であり、5 年全生存率は 48%であった。一方で、IGCCCG

の解析対象は 1975 年－1990 年に加療された症例であり、1980 年代後半に導入されたエトポシド使用例が約 60%にとどまり、このために長期成績が 1997 年の IGCC 分類発表時点で既に実状に合わないという批判があった。また Colltte らは大規模臨床試験のサブ解析で、同様のレジメンで治療しているにもかかわらず 4 年間の臨床試験中に不良群のエントリー数が 5 症例未満（1.25 例/年未満）の施設の治療成績は 5 症例以上の症例を治療した施設に比べて有意に不良であったと報告した。van Dijk らは 1989 年－2001 年に発表された 10 論文に基づいてメタアナリシスを行い、この期間における予後不良群の 5 年全生存率が 71%と IGCCCG に比べ大幅に向上していること及び対象症例における不良群の割合が 26%と IGCCCG の 14%に比べ高いことを報告した。van Dijk らは良好な治療成績の要因としてエトポシドなどの導入と予後不良群を多数扱う中核施設のデータであることを指摘している。

一方、わが国からは、ともに対象群が 1990－2001 年に治療された 2 つの臨床研究が報告されている。Shintaku らは 7 施設（大学病院及びがんセンター病院）の 296 症例を集計し、予後不良群の割合が 22%、5 年全生存率が 61%であったとしている。これに対して Murakami らは単一施設（大学病院）での解析であり 61 例と比較的少数例であるが、予後不良群の割合が 33%、5 年全生存率が 71%であったとしている。今回の自験例の結果を表 5 に示したが、予後不良群の割合が筑波大学では 32%を占め Murakami らの報告と同様の結果であった。また、1 年当たりの予後不良群経験数を算出すると自験例では 1.8 症例であり、わが国の他施設（1.27－0.85）及び筑波大学の 1981－2003 年の間の 0.63 に比べて向上していることが推察された。また、治療年度が異なり単純には比較できないが欧米のメタアナリシス（71%）や本邦の他施設（61%－71%）に比べて、自験例の予後不良群の 5 年全生存率（84%）が良好であることが示唆された。

今回の治療成績の向上が必ずしも集約化にのみ起因するものではないと考えられるが、症例の集約化によってもたらされたと考えられるメリットについて考察する。まず導入化学療法による薬剤 RDI を高い水準(いずれの薬剤も平均 RDI 0.96 以上)で保ち加療できた事が挙げられる。4 つの基幹病院における RDI も筑波大学附属病院とほぼ同等であった。こ

の成績は各基幹病院における治療体制の向上の結果と推測されるが、加えて **BEP** 療法にリスクを有する症例は筑波大学附属病院で加療するという原則のためとも考えられた。実際に **BEP** 療法にリスクを有する **10** 例中 **9** 例が筑波大学附属病院にて代替治療として **EP** もしくは **VIP** による加療を受け、良好な経過をたどった。

次に化学療法における副作用管理が挙げられる。予後不良群、特に血清 **hCG** 高値の症例は導入化学療法に対するリスクを有する事が広く知られている。**Kirch** らは化学療法中に呼吸不全のため集学的治療が必要となった **15** 例を報告しているが、**56%**の症例が **hCG** 高値であった。さらに **6** 例において肺胞出血を来したと報告している(**39**)。**Motzer** らが予後不良群に対して行った無作為臨床試験(**RCT**)では **219** 例中 **8** 例(**3.7%**)が **BEP** 療法施行中に死亡した。死亡原因としては感染症もしくは出血に関連した合併症であった(**40**)。予後良好群に対する合併症発生率は明らかに低く、最近報告された **RCT** における治療関連死は **250** 例中 **1** 例のみであった(**28**)。今回の検討では **BEP** 中に重篤な合併症を発症した症例が **3** 例あった。**2** 例が転移巣からの大量出血を生じ(**41, 42**)、**1** 例が後腹膜腫瘍の壊死による十二指腸穿孔を発症したが集学的治療により救命する事ができ、長期寛解を維持できている。**3** 例はいずれも予後不良群の症例であった。高リスク症例の治療に際しては病院間で連携をとり必要時には迅速に高次医療機関への転送ができる環境を作ることが重要であると考えられた。

一方で、成績が良好な原因として本研究に縦隔原発の予後不良症例が含まれていない事が影響している可能性がある。しかしそれだけではなく、予後不良群に対する化学療法や化学療法後の手術治療の経験を効率よくフィードバックできたことによる影響もあると考えられた。導入化学療法で寛解が得られなかった症例や再発症例に対する化学療法の選択、実施には困難を伴う事が多く経験が必要であるが、今回これらの症例は筑波大学附属病院で集中して治療することができた。表 **3** に示すように最も多く用いられた **2** 次化学療法は **TIP** であった。予後中間群と予後不良群に対する導入化学療法の一部として受けた症例や再発後の救済化学療法の第一選択として選択された症例を合わせて **24** 症例に **TIP** 療法が施行され

た。導入化学療法として TIP を適応する事は Motzer らが報告したオリジナルとは異なった使用法である(30)。導入化学療法として TIP を行う事の正否について、今回の後ろ向き検討において結論付ける事はできないが、最近報告された予後中間群の胚細胞腫に対する RCT において導入化学療法の BEP にパクリタキセルを組み合わせることにより成績向上が得られる可能性が示唆されている(43)。予後中間群、不良群の選択症例に対する早期の TIP 療法導入が治療成績向上に貢献した可能性が考えられた。現在 TIP 療法の 1st line 使用を含めた適応拡大に対する phase II 研究が予後中間群、不良群を対象に米国で計画されている(44)。さらに、TIP と大量化学療法(TICE ; カルボプラチンとエトポシドの大量投与後にパクリタキセルとイフォサミドを投与)とを比較する大規模な前向き RCT(TIGER trial)が予定されている(45)。

上に列挙した事が影響して良好な治療成績が得られたと考えられた。当院における症例集約の取り組みが良好な治療成績に影響している可能性があると考えられ、他の医療圏においても同様の取り組みにより治療成績の向上が得られる可能性が示唆された。

II-4 まとめ

地域の医療ネットワークを用いて進行胚細胞癌症例をそのリスクに応じて指定病院に集約する取り組みは奏功していると考えられた。化学療法の実施においては高い RDI が維持できており、重篤な副作用を発症した症例においても救命できた現状が明らかとなった。このように急性期の副作用に対処しつつ導入化学療法を実施し、さらに適切な 2nd line 以後の化学療法の実施や化学療法後の手術の施行ができた事により良好な治療成績を得られたと考えられた。個々の症例に対する適切な対処が可能となった一因として、症例集約による経験症例の増加があると示唆された。

III. 研究 2

転移期精巣腫瘍の長期合併症としての腎機能評価に関する検討

Ⅲ-1 目的

研究1で示したように精巣腫瘍の治癒率はIGCC分類が提唱された1997年以降も向上しつつあり、予後不良群の治癒率も80%を超えつつある。一方で、化学療法の負担、特に急性期有害事象は骨髄抑制、消化器症状を中心として高頻度に認められる。これらの急性期有害事象の多くは可逆的なものであるが、近年、化学療法後のcancer survivorにおける晩期合併症に関する知見も増えつつある(19、20、21)。シスプラチンをキードラッグとする精巣腫瘍では腎機能障害、心血管系障害、神経系障害、性腺機能障害などの臓器障害が注目されている。またエトポシドやアルキル化剤に関連する2次癌としての白血病に関する報告も散見される(22)。

これらの晩期障害のうち、1981年から2010年の間に化学療法を施行された筑波大学附属病院の106例のcancer survivorデータベースでは重篤な晩期合併症として白血病が2例、狭心症及び胸部大動脈破裂が各1例観察されている。

腎機能障害についてはeGFRを用いた腎機能評価の有用性が提唱されるとともに、CKDが腎臓病のみならず心血管系疾患のリスクになる事も示唆されていることから特に注目される(23, 24, 25, 26)。近年、化学療法による晩期の腎機能障害に関する報告が小児科領域、造血器腫瘍領域において散見される(19, 20, 21)。一方で、精巣腫瘍に対する化学療法では特にシスプラチンによる急性期の腎毒性は良く知られ、その管理法に関する研究も多いが、晩期障害に関する検討は少ない。以上より、精巣腫瘍に対して化学療法を施行された症例の長期腎機能評価結果を用いてCKDの発症頻度とその危険因子に関して検討することを目的として本研究を立案した。

Ⅲ-2 対象と方法

対象患者: 1981年1月から2010年1月までの間に筑波大学附属病院で転移期精巣腫瘍に対して白金製剤を中心とした化学療法を施行された106例中、治療終了後1年以上の経過観察が可能であった96例を対象とした。患者背景を表6に示す。診断時の年齢は中

中央値で 31 歳(17~73 歳)。精巣腫瘍の病理診断としては 29 例がセミノーマ、67 例が非セミノーマであった。IGCC 分類では予後良好群 49 例、中間群 22 例、不良群 25 例であった。治療前の eGFR は全体の中央値が 98.33ml/min/1.73m²(43.8~216.0 ml/min/1.73m²)であった。診療記録に記載された治療前安静時血圧において収縮期血圧が 130mmHg 以上もしくは拡張期血圧 80mmHg 以上の両方またはいずれかに該当する症例を血圧高値例と定義した。結果として 16%が血圧高値ありと判断された。また、後腹膜リンパ節転移に起因する水腎症を有する症例が 17 症例あったが、腎実質の菲薄化を伴う高度水腎症の症例は認めなかった。うち 10 例が化学療法開始前に尿管ステント留置もしくは経皮腎瘻増設の処置を受け、10 例中 9 例は治療開始前の eGFR が 60 ml/min/1.73m²以上に改善していた。

治療内容: 全症例がシスプラチンをキードラッグとする導入化学療法を施行された。BEP を用いた化学療法を施行された症例が 60 例、また BEP が導入される前の標準治療であったシスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン(PVB)を用いて治療された症例が 25 例あった(27, 46)。残り 11 例はブレオマイシンの呼吸器毒性に対してリスクを有していたためエトポシドとシスプラチンを用いた EP もしくはエトポシドとイフォスファミド、シスプラチンを用いた VIP を施行された(29)。難治症例や再発症例が 43 例あり、それらに対して 2 次以上の化学療法や救済化学療法が施行された。もっとも多く施行された化学療法はパクリタキセル、イフォスファミド、シスプラチンを用いた TIP であった(30)。3rd line 以上の化学療法を施行された症例が 10 例あった。施行された化学療法サイクル数は中央値で 4.5 サイクルであった。5 サイクル以上施行された症例が 38 例(40%)あった。シスプラチンの累積投与量が 400mg/m²以上の症例が 27 例、400mg/m²未満の症例が 71 例であった(表 7)。3 症例において化学療法施行中のシスプラチン減量(20%~40%)が施行された。減量の理由は腎機能障害が 1 例と重篤な血小板減少が 2 例であった。

化学療法施行後、全ての腫瘍マーカーが陰転化したにも関わらず残存した腫瘍に対しては原則として外科的切除術を選択した。しかし、セミノーマに関しては 3cm 未満で PET 陰性の残存リンパ節腫大に関しては手術を行わずに経過観察の方針とした。結果 46 例が後

腹膜リンパ節廓清術 (RPLND) を施行された。腎臓を合併切除した症例はなかった。観察の最終時点(観察期間の中央値 70.0 か月)で 95 例が癌なしで生存しており、残り 1 例が切除不能奇形腫を有する状態で生存していた。

腎機能評価法：eGFR の算出には Matsuo らが報告した計算式を用いた(47)。この計算式は the Modification of Diet in Renal Disease 研究グループが提唱したものを日本腎臓学会によって日本人に適応するように修正を加えたもので、実際の計算式は $eGFR(mL/min/1.73m^2)=194 \times sCr^{-1.094} \times age(years)^{-0.287}$ である。

本研究では eGFR により腎機能良好群(eGFR90 mL/min/1.73m²以上)、軽度低下群(eGFR60 以上、90 未満)、中等度低下群(eGFR30 以上、60 未満)、高度低下群(eGFR30 未満)と分類した。

統計解析：化学療法前後および経過観察中の eGFR 値の比較には ANOVA 検定と Tukey-Kramer 法を用いた。化学療法終了 1 年後の腎機能に影響を及ぼす因子の検討に関しては Fisher の正確確立検定を用いた。化学療法後の CKD 発症に関与する治療開始前の危険因子としては IGCC 分類、治療前の eGFR (60 mL/min/1.73m²未満、60 以上 90 未満、90 以上に階層化)、BMI (カットオフ値 22)、喫煙歴 (既往も含む)、水腎症 (既往も含む)、血圧高値 (カットオフ値 130/80) の 6 項目を用いた。さらに後腹膜リンパ節廓清術施行の有無とシスプラチンの累積投与量 (400mg/m²未満か以上か) の 2 項目も加えて検討を行った。その他、一般的に腎機能に影響を及ぼす因子として糖尿病が挙げられるが、今回の対象症例のうち糖尿病と診断された症例は 2 例のみであったため、今回の検討因子からは除外した。多変量解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。多変量解析には単変量解析で有意差を示した項目を用いた。p<0.05 で有意差ありと判定した。統計処理には JMP ソフトウェア(version 9.02; SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

III-3 結果

化学療法前後の腎機能：化学療法前後の eGFR を図 3 に示す。治療前に腎機能軽度低下群と判断された症例が 35 例(36.4%)、中等度低下群が 4 例(4.2%)であった。化学療法中の急性期腎機能障害としては CTCAE 分類の grade2 を 34 例(35.4%)に認めしたが、grade3 は 1 例(1.0%)のみであった。化学療法終了時には、軽度低下群の割合に変化は認めなかったが中等度低下群は 16.7%と増加した。年齢別に評価すると 30 歳未満では治療前、後ともに中等度低下と判断される症例は認めなかった。一方で年齢とともに腎機能低下症例の割合は増える傾向にあり、化学療法後に中等度低下と判断された症例は 30~39 歳で 19.5%、40~49 歳で 33.3%、50 歳以上では 33.3%であった。

晩期の eGFR 変化：腎機能の長期予後を図 4A に示す。eGFR の中央値は治療前(98.3 mL/min/1.73m²)から治療後(86.6 mL/min/1.73m²)、治療終了 1 年後(76.1 mL/min/1.73m²)まで有意に低下を続ける結果となった(p<0.01)。しかし治療終了 1 年後以降は有意な変化を認めなかった。10 年後の eGFR の中央値は 78.8 mL/min/1.73m²であった。

症例を治療 1 年後の eGFR が 60 mL/min/1.73m²未満の群(CKD 群；22 例)と 60 以上の群(非 CKD 群；74 例)に分別して検討した。図 4B に示す通りいずれの群においても治療によって腎機能は有意な低下を認めた(p<0.01)。経時変化に注目すると CKD 群では有意な腎機能低下は化学療法終了時までだが非 CKD 群では治療終了 1 年後まで続くことが分かった。さらに CKD 群の eGFR は 3 年後 50.8 mL/min/1.73m²、5 年後 50.5、10 年後 49.1 と有意差はないものの長期間低下を続ける傾向にある事が分かった。

CKD 発症のリスク因子：化学療法後の CKD 発症に関与するリスク同定目的で施行した単変量解析の結果を表 8 に示す。治療前の eGFR 低下と血圧高値が CKD 発症に有意に影響する結果となった(p<0.01)。RPLND 施行の有無やシスプラチンの累積投与量は、今回の解析では有意な因子ではなかった。多変量解析においても治療前 eGFR(p=0.03)と血圧高値(p<0.01)はそれぞれ独立して腎機能に影響を与える因子として同定された。表 9 に示す通り治療前の腎機能軽度低下(eGFR 60mL/min/1.73m²以上 90 未満)と血圧高値はいずれも有

意な危険因子で、それぞれのオッズ比は 2.63(95%CI 1.09-6.73)と 4.22(95%CI 1.45-12.6)であった。

Ⅲ-4 考察

精巣腫瘍に対する化学療法による腎毒性は良く知られている。今回の検討では治療前の eGFR の中央値は 98.3 mL/min/1.73m² であったが治療 1 年後には 76.1 mL/min/1.73m² と有意な低下を認めた。今まで様々な評価法を用いて検討された結果、治療により GFR は 20~30%低下するとされているが、今回の検討でも同等の低下率であった(48-53)。さらに本研究では治療終了時の腎機能低下のみでなく、より長期の観察期間を行い、かつ詳細に検討する事によりいくつかの重要な結果を得る事ができた。

第一として eGFR の有用性が示唆された。腎毒性の評価手段として血清クレアチニン値のみでは不十分であると知られているが、過去に用いられてきた GFR 測定方法(クレアチンクリアランスやイヌリンクリアランス、またはアイソトープを用いた測定法)はいずれも時間的または経済的な制約があり外来通院患者に対して簡便に用いる事はできなかった。近年 GFR の評価における eGFR の有用性が提唱されてきており、さらに悪性腫瘍患者の腎機能評価においても有用であるとの報告が散見されるようになってきた(54-58)。本研究においても CKD 発症リスクを有する外来通院患者の腎機能評価において簡便かつ有用であることが示された。

第二に表 9 に示す通りに治療開始前に軽度腎機能低下を有する症例(eGFR 60-89 mL/min/1.73m²)と血圧高値(130/80mmHg 以上)を有する症例は化学療法により CKD を発症するリスクがあることが明らかとなった。血圧高値に関しては、一般的に高血圧の基準として用いられる 140/90mmHg 以下の数値であっても CKD 発症のリスクがあるという点で重要であると考えられた。130/80mmHg という数値は米国の National Kidney Foundation が高血圧もしくは糖尿病を有する患者における血圧管理目標の上限である(59)。日本腎臓学会の CKD 治療ガイドラインにおいても腎機障害の進行を予防するための血圧管理目標とし

て同等の数値を推奨している(60)。今回の検討においては観察期間内における各症例の血圧高値に対する治療の内容について評価する事ができなかった。実際治療前にどの程度の血圧高値を有すると腎機能に影響を及ぼすか、という点に関してはより詳細な検討が必要であると考えられた。治療前の軽度腎機能低下が治療後の CKD 発症のリスクとなる事も明らかとなった。治療前の腎機能低下に関しては後腹膜リンパ節転移による水腎症が関与していると予想したが、水腎症の有無は CKD 発症に関連する傾向はあったが、統計学的には有意ではなかった。以前に我々は精巣腫瘍で治療前に水腎症に対して尿管ステント留置が必要となった症例は化学療法による eGFR 低下のリスクを有する事を明らかにして報告した(61)。今回の検討結果との差異は水腎症の程度に対する評価の違いや水腎症以外の腎機能低下をきたす要因の存在によるものと考えられた。

第三に非 CKD 群においては化学療法終了後も 1 年後まで腎機能は有意な低下を続ける事が明らかとなった(図 4B)。非 CKD 群の eGFR は中央値で治療前 93.1 mL/min/1.73m² から治療終了 1 年時 85.9 mL/min/1.73m² まで低下していた。このことは治療 1 年後までの期間に適切な治療介入を行う事により治療後の腎機能低下を予防できる可能性を示唆する結果であった。CKD 発症予防として推奨されている血圧のコントロールは介入可能な治療と考えられる。さらに、低マグネシウム血症の存在が化学療法後の腎機能障害に影響を及ぼしているという報告がいくつかあり(62, 63)、マグネシウム補充も治療法として期待される。しかしながら低マグネシウム血症の補正による腎機能改善効果は現時点では明らかでない。

年齢は腎機能障害のリスクである事は良く知られており重要な要素である。我々も eGFR を年齢階層化して治療前後の変化について検討し、高齢になるほど腎機能が低下する傾向は明らかにできた。ただし今回の検討において腎機能評価に用いた eGFR の計算式には年齢も含まれており、加齢による腎機能低下が織り込まれた評価法であるため統計学的検討から年齢を除外した。加えて、今回の検討対象群には精巣腫瘍症例としては非常に高齢となる 70 歳以上の 2 症例が含まれていた。1 症例で血圧高値を認める他は両症例ともに重篤

な合併症を認めず、治療前の腎機能も $83.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と $100.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と良好であった。非典型的な年齢の症例であるが除外せずに検討した結果、化学療法1年後の eGFR はそれぞれ $57.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と $72.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$ まで低下を認めた。低下率は他のより若い症例と同等であった。

最後に本研究の limitation として eGFR 算出の基となる血清クレアチニンの測定法が研究期間中に数度にわたって変更されていること、また症例によっては体格等の要因により eGFR が正確に腎機能を反映できていない可能性があることがあげられる。より正確な腎機能の評価法として、最近では血清シスタチン値及び血清シスタチンに基づいた eGFR の有用性が明らかになりつつある。後者のシスタチンについては、本研究成果を踏まえてシスタチン、尿細管マーカーを含めた前向き研究が現在、筑波大学附属病院で進行中である。

III-5 まとめ

eGFR を用いた腎機能評価を施行した結果、精巣腫瘍に対して化学療法を施行した症例の 23% が治療後に CKD を発症することが明らかとなった。治療1年後までの腎機能低下が著明であり、この期間は腎機能の厳重な経過観察が必要と考えられた。さらに治療前に腎機能障害や血圧高値を有する症例は腎機能障害のリスクがあるため、より厳重な管理が必要と考えられた。

IV. 総括

精巣腫瘍に対する化学療法においては薬剤の選択、治療の実施、副作用への対処が重要である。特に予後不良群では重篤な合併症を生じる事があり治療成績不良の一因となっている。重篤な合併症に対処するための方法の一つとして経験症例数を増やして治療経験を積むことが挙げられている。しかし欧米に比して日本では精巣腫瘍の発生頻度が低く症例の集約は容易ではない。今回の検討では筑波大学を中心とした地域医療ネットワークを用いた精巣腫瘍症例の集約システムの評価を行った。結果としては精巣腫瘍のリスクに応じた症例

の集約システムは有効に機能しており、良好な治療成績の一因となった可能性が示唆された。今後も周辺施設との連携を維持しつつ治療にあたる必要があると考えられた。

抗癌剤治療に伴う合併症に関しては、急性期障害に関する経験が増えその対処も確立しつつある一方で、晩期障害に対する取り組みは十分とは言えない。今回の検討では治療後腎機能が有意に低下する事と治療前の腎機能、血圧高値が悪化因子である事が明らかとなった。血圧高値が因子である事は血圧のコントロールによる腎機能障害予防の可能性を示唆するものと考えられた。

精巣腫瘍で寛解を得た症例は長期余命が期待できる。長期にわたり再発の有無を評価する事は当然であるが各種晩期障害への対処も重要である。経過観察においても地域医療ネットワークを用い、統一見解をもって対処する必要があると考えられた。また腎機能障害予防目的での血圧のコントロールなどの積極的介入に関しても同様に基準を設けて対処していく事が望ましいと考えられた。

V. 謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った筑波大学臨床医学系腎泌尿器外科教授西山博之先生に深甚なる謝意を表します。

また、臨床研究の場において直接の御指導を賜った、筑波大学臨床医学系腎泌尿器外科講師河合弘二先生に深謝いたします。

VI. 参考文献

1. Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. *Int J Androl.* 2007 Aug; 30(4):230-40;
2. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004 Apr; 22(1):2-14.
3. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer.* 2005 Sep 1;116(3):331-9
4. 精巣腫瘍取り扱い規約（第3版）. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 42-52 ページ. 金原出版（東京）2005年
5. Testicular cancer in NCCN guidelines.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
6. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997; 15:594-603.
7. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD et al. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42:820-826.
8. Nakamura T, Miki T. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol.* 2010; 17:148-57.
9. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):497-513
10. Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Aug 4; 102(15):1114-30.
11. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 1991; 9:818-26.

12. Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB. Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet*. 1993; 341:999-1002.
13. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:839-46.
14. Levi F, La Vecchia C, Boyle P, Lucchini F, Negri E. Western and eastern European trends in testicular cancer mortality. *Lancet*. 2001; 357:1853-4.
15. Shintaku I, Satoh M, Okajima E et al. Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38:281-7.
16. Suzumura S, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Oshima A, Ishikawa O. Hospital procedure volume and prognosis with respect to testicular cancer patients: a population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Sci*. 2008; 99:2260-3.
17. Kawai K, Akaza H. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. *Cancer Sci*. 2010; 101:22-8.
18. Kawai K, Hinotsu S, Oikawa T et al. Treatment outcome of metastatic testicular cancer at a single institution in Japan, a country with low incidence of germ cell tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36:723-30.
19. Jones DP, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:724-31.
20. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 2009; 27:5350-5.
21. Ando M, Ohashi K, Akiyama H, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:278-82.
22. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 1;25(28):4370-8.

23. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 41:1-12
24. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
25. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68:228-36.
26. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71:159-66.
27. Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987; 316:1435-1440.
28. Culine S, Kerbrat P, Kramar A et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007; 18: 917-24.
29. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16:1287-93.
30. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2413-2418.
31. Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin regimen is feasible for Japanese patients with advanced germ cell cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33:127-31.
32. Miki T, Mizutani Y, Akaza H et al. Long-term results of first-line sequential high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide chemotherapy with peripheral blood stem cell support for patients with advanced testicular germ cell tumor. *Int J Urol.* 2007; 14:54-9.
33. Hara I, Yamada Y, Kumano M et al. High dose chemotherapy including paclitaxel (T-ICE) combined with peripheral blood stem cell transplantation for male germ cell tumor. Preliminary report. *Int J Urol.* 2005; 12:1074-8.

34. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer*. 2002; 95:1879-85
35. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R et al: Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 108-14.
36. Simpson AB, Paul J, Graham J et al.: Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1998; 78:1061-1066.
37. Kawai K, Akaza H. Bleomycin-induced pulmonary toxicity in chemotherapy for testicular cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2:587-96.
38. Muramaki M, Hara I, Miyake H, Yamada Y, Kawabata G, Kamidono S. Advances in the management of non-seminomatous germ cell tumors during the cisplatin era: a single-institution experience. *Int J Urol*. 2004; 11(9):768-73
39. Kirch C, Blot F, Fizazi K, Raynard B, Theodore C, Nitenberg G. Acute respiratory distress syndrome after chemotherapy for lung metastases from non-seminomatous germ-cell tumors. *Support Care Cancer*. 2003; 11:575-80.
40. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007; 25:247-56.
41. Kawai K, Takaoka E, Naoi M et al. A case of metastatic testicular cancer complicated by tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(10):665-7.
42. Kandori S, Kawai K, Fukuhara Y et al. A case of metastatic testicular cancer complicated by pulmonary hemorrhage due to choriocarcinoma syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2010; 15:611-4.
43. Albany C, Brames MJ, Fausel C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3998-4003.

44. Voss MH, Feldman DR. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) beyond its original indication for salvage treatment of germ cell tumors. *Onkologie*. 2011; 34:410-1.
45. Rashid S, Lim L, Powles T. Treatment of relapsed/refractory germ cell tumours: an equipoise between conventional and high dose therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2012; 13:201-11.
46. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977; 87:293-8.
47. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009 53:982-92
48. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer* 1999 83:866-9
49. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F et al. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1992; 10:574-9.
50. Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol* 1994; 14:81-4.
51. MacLeod PM, Tyrell CJ, Keeling DH. The effect of cisplatin on renal function in patients with testicular tumours. *Clin Radiol* 1988; 39:190-2.
52. Hamilton CR, Bliss JM, Horwich A. The late effects of cis-platinum on renal function. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:185-9.
53. Groth S, Nielsen H, Sørensen JB, et al. Acute and long-term nephrotoxicity of cis-platinum in man. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17:191-6.
54. Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, et al. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:759-66.
55. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:976-84.

56. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010 Apr 10; 375(9722):1296-309.
57. Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K, et al. Estimation of kidney function in cancer patients. *Dan Med Bull.* 2011; 58:A4236.
58. Tsao CK, Moshier E, Seng SM, et al. Impact of the CKD-EPI equation for estimating renal function on eligibility for cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10:15-20.
59. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646-61.
60. Japanese Society of Nephrology. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13:537-66.
61. Ikeda A, Kawai K, Ando S et al. Management of ureteral obstruction in advanced testicular tumor with lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* in press.
62. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C et al. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 61:903-9.
63. Hodgkinson E, Neville-Webbe HL, Coleman RE. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18:710-8.

表1: UICC病期分類

原発腫瘍(T)

pTX: 原発腫瘍の評価が不可能

pT0: 原発腫瘍を認めない

pTis: 精細管内胚細胞腫瘍

pT1: p リンパ管・脈管侵襲を伴わない精巣および精巣上体に限局する腫瘍

pT2: リンパ管・脈管侵襲を伴う精巣および精巣上体に限局する腫瘍、

または精巣上体白膜を越えて進展し鞘膜に浸潤する腫瘍

pT3: リンパ管・脈管侵襲の有無を問わず精索に浸潤する腫瘍

pT4: リンパ管・脈管侵襲の有無を問わず陰嚢壁に浸潤する腫瘍

所属リンパ節(N)

NX: 所属リンパ節の評価が不可能

N0: 所属リンパ節に転移を認めない

N1: 最大径2cm以下の所属リンパ節腫瘍1つに転移を認める、または最大径2cm以下の多発性転移を認める

N2: 最大径が2cmをこえ、5cm以下の単発性または多発性リンパ節転移

N3: 最大径5cm以上の所属リンパ節腫瘍に転移を認める

遠隔転移(M)

MX: 遠隔転移の評価が不可能

M0: 遠隔転移を認めない

M1: 遠隔転移あり

-M1a; 所属リンパ節以外のリンパ節転移または肺への転移

-M1b; 非所属リンパ節および肺以外への遠隔転移

血清腫瘍マーカー(S)

SX: 腫瘍マーカー検査が評価不能または実施していない

S0: 腫瘍マーカーレベルが正常範囲内

S1: LDH<1.5N、かつhCG-β<5000mIU/ml、かつAFP<1000ng/ml

S2: LDH=1.5~10xN、またはhCG-β=5000~50000mIU/ml、またはAFP=1000~10000ng/ml

S3: LDH>10xN、またはhCG-β>50000mIU/ml、またはAFP>10000ng/ml

※NはLDH正常値上限

病期

I 期: 転移を認めない。

I A: 精巣および精巣上体に限局する腫瘍(pT1N0M0S0)

I B: 精巣および精巣上体を越えて腫瘍が浸潤(pT2~4N0M0S0)

I S: 原発腫瘍は問わず転移なく血清腫瘍マーカー上昇(anyTN0M0S1~3)

II 期: リンパ節転移があるが、横隔膜より下に留まる

II A: 転移病巣が5cm未満(N1~2M0)

II B: 転移病巣が5cm以上(N3M0)

III 期: 横隔膜より下リンパ節以外にも転移がある。(M1)

III A: 横隔膜より上のリンパ節に転移

III B: 肺に転移

III C: 肝臓・脳・骨など他の臓器に転移

表2: IGCC分類

予後良好	
非セミノーマ	セミノーマ
肺以外の臓器転移がない かつAFP < 1,000ng/ml かつhCG < 5,000IU/L かつLDH < 1.5 × N ※NはLDH正常値上限	肺以外の臓器転移がない かつAFPは正常範囲内 hCG、LDHは問わない
予後中間	
非セミノーマ	セミノーマ
肺以外の臓器転移がない かつ 1,000ng/ml ≤ AFP ≤ 10,000ng/ml または 5,000IU/L ≤ hCG ≤ 50,000IU/L または 1.5 × N ≤ LDH ≤ 10 × N ※NはLDH正常値上限	肺以外の臓器転移がある かつAFPは正常範囲内 hCG、LDHは問わない
予後不良	
非セミノーマ	セミノーマ
肺以外の臓器転移がある またはAFP > 10,000ng/ml またはhCG > 50,000IU/L またはLDH > 10 × N ※NはLDH正常値上限	該当なし

表3:患者背景と化学療法内訳(研究1)

	全体	筑波大学附属病院	基幹病院	
n	86	56	30	
病理組織型				
セミノーマ	23 (27%)	17	6	
非セミノーマ	63 (73%)	39	24	
IGCC分類				
良好	47 (55%)	26	21	
中間	18 (31%)	12	6	
不良	21 (24%)	18	3	
導入化学療法				
BEP	76 (88%)	47	29	
VIP	4 (5%)	4	0	
EP	6 (7%)	5	1	
化学療法後手術(n=35)				
後腹膜リンパ節廓清	22	15	7	
肺部分切除術	13	11	2	
肝部分切除術	1	1	0	
2 nd line以上の化学療法				
2 nd line	TIP	24	24	0
	HDCT	2	2	0
	ジェムシタビンを含む化学療法	3	3	0
3 rd line	イリノテカンを含む化学療法	2	2	0
	TIP/HDCT	4	4	0

BEP: ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン

VIP: エトポシド、イフォスファミド、シスプラチン

TIP: パクリタキセル、イフォスファミド、シスプラチン

HDCT: 大量化学療法

表4: BEPとEPにおけるRDI(研究1)

	全体	筑波大学附属病院	基幹病院	p
BEP (サイクル数)	223	138	85	
3日間以上の延期 (サイクル数)	16	10	6	
RDI				
ブレオマイシン	0.962	0.977	0.942	0.155
エトポシド	0.980	0.978	0.981	0.752
シスプラチン	0.975	0.972	0.981	0.364
EP (サイクル数)	29	25	4	
3日間以上の延期 (サイクル数)	0	0	0	
RDI				
エトポシド	0.991	0.990	1.000	0.628
シスプラチン	0.995	0.994	1.000	0.749

RDI(相対薬物強度): Relative dose intensity

表5: IGCC分類別のRDI(研究1)

	全体	良好群 + 中間群	不良群	p	
サイクル数	252	208	44		
3日間以上の延期 (サイクル数)	16	13	3		
	ブレオマイシン	0.964	0.972	0.927	0.089
RDI	エトポシド	0.980	0.981	0.975	0.502
	シスプラチン	0.977	0.979	0.965	0.262

RDI(相対薬物強度): Relative dose intensity

表6: IGCC分類別の症例数と治療成績に関する諸家の報告

報告者 (年)	IGCCCG (1997)	van Dijk (2006)	Murakami (2004)	Shintaku (2008)	Kawai (2006)	Inai (2014)	
						全症例	筑波大学
患者数	5862	1775*	61*	296	74	86	56
治療年	1975 -1990	1989 -2001	1990 -2001	1990 -2001	1981 -2003	2000 -2010	2000 -2010
IGCC分類							
良好群	3507 (60%)	1087 (61%)	8 (17%)	119 (40%)	40 (54%)	47 (55%)	26 (46%)
中間群	1523 (26%)	232 (13%)	24 (52%)	111 (38%)	20 (27%)	18 (31%)	12 (21%)
不良群	832 (14%)	456 (26%)	14 (30%)	66 (22%)	14 (19%)	21 (24%)	18 (32%)
1年当たりの 不良群症例数	-	-	1.27	0.85**	0.63	-	1.8
5年非再発生存率							
良好群	NS 85% SE 82%	-	-	NS 96% SE 78%	90%	85%	-
中間群	NS 75% SE 67%	-	-	NS 71% SE 80%	70%	89%	-
不良群	41%	-	-	52%	64%	70%	-
5年全生存率							
良好群	NS 92% SE 86%	94%	88%	NS 94% SE 90%	-	97%	-
中間群	NS 80% SE 72%	83%	77%	NS 81% SE 80%	-	93%	-
不良群	48%	71%	71%	61%	-	84%	-

* 非セミノーマのみを対象

** 7施設の平均値として算出

NS; non-seminoma(非セミノーマ)、SE; seminoma(セミノーマ)

表7:患者背景(研究2)

		n (%)
症例		96
観察期間(月)	中央値	70
	範囲	15.4-341.9
年齢	中央値	31
	範囲	17-73
BMI (kg/m ²)	中央値	21.5
	範囲	16-44
喫煙	あり	57 (60.6)
	なし	37 (39.4)
	不明	2
水腎症	あり	17 (17.7)
	なし	79 (82.3)
血圧高値	あり	28 (29.5)
	なし	67 (70.5)
	不明	1
病理所見	セミノーマ	29 (30.2)
	非セミノーマ	67 (69.8)
IGCC分類	良好	49 (51.0)
	中間	22 (22.9)
	不良	25 (26.0)
治療前 eGFR (ml/min/1.73m ²)	中央値	98.3
	範囲	43.8-216.0
	≤59	4 (4.2)
	60-89	34 (35.4)
	90≤	58 (60.4)
CDDP累積投与量	<400mg/m ²	74 (74.0)
	400mg/m ² ≤	25 (26.0)
RPLND施行の有無	あり	46 (47.9)
	なし	50 (52.1)

表8: 腎機能障害のリスク因子(単変量解析)(研究2)

因子	eGFR60≤ (n=74)	eGFR<60 (n=22)	p value
IGCC分類 (良好/中間/不良)	35/20/19	13/2/6	0.19
治療前eGFR (<59/60-89/90≤)	1/23/50	3/11/8	<0.01
BMI 22≤ (n=44)	41.9%	61.9%	0.14
喫煙あり (n=57)	58.9%	66.7%	0.81
水腎症あり (n=17)	13.5%	31.8%	0.06
血圧高値あり (n=28)	20.3%	61.9%	<0.01
CDDP累積投与量 400mg/m ² ≤ (n=25)	27.0%	22.7%	0.79
RPLND施行あり (n=46)	51.4%	36.4%	0.24

表9: 腎機能障害のリスク因子(多変量解析)(研究2)

		eGFR60≤ (n=74)	eGFR<60 (n=22)	オッズ比 (95%CI)	p-value
治療前 eGFR	90≤	67.6%	36.3%	1	0.03
	60≤, <90	31.1%	50%	2.63(1.09-6.73)	
	<60	1.4%	13.6%	6.94(1.19-45.28)	
血圧高値	-	79.7%	40.9%	1	<0.01
	+	20.3%	59.1%	4.22(1.45-12.64)	

図1:症例集約のシエーマ

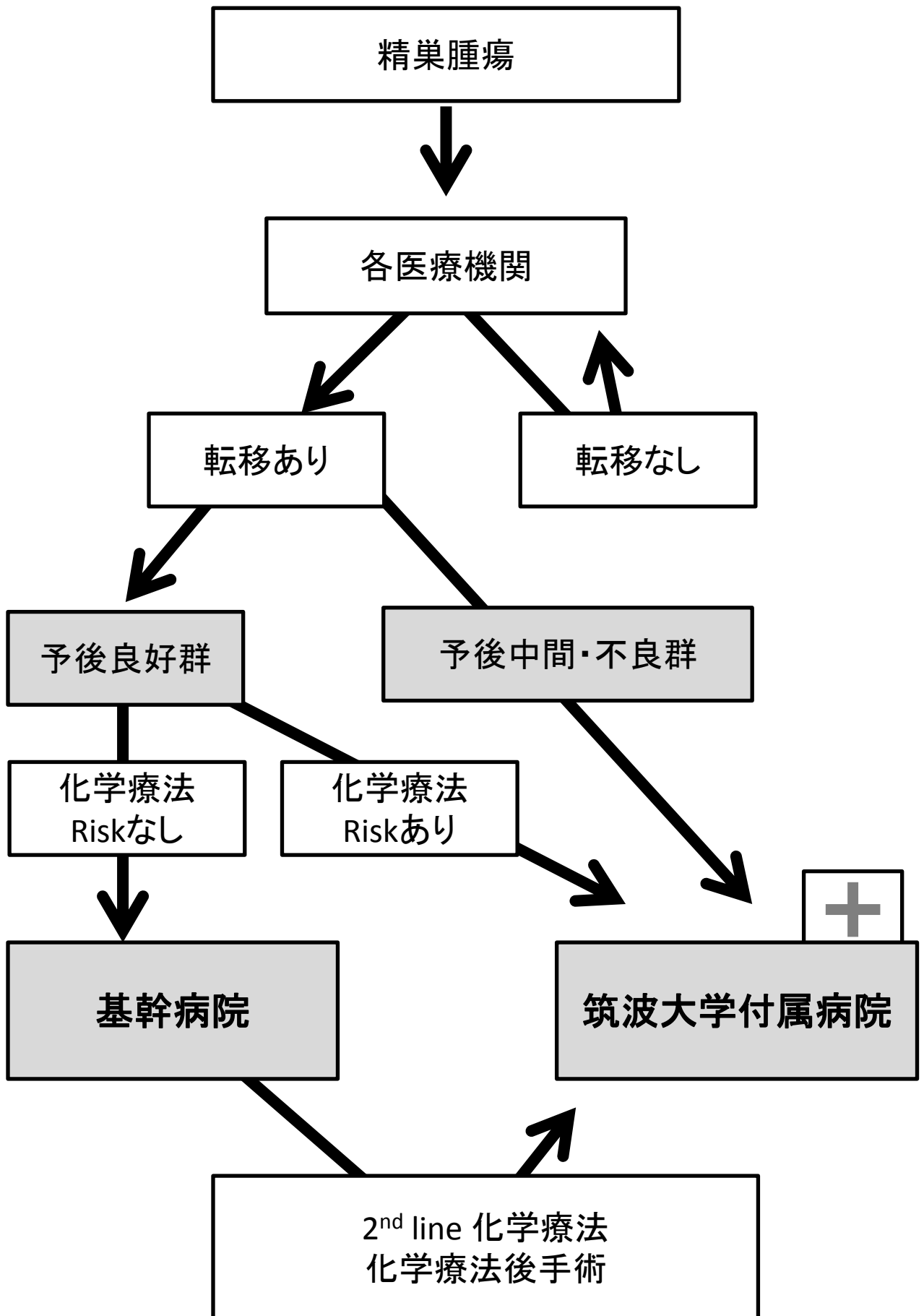
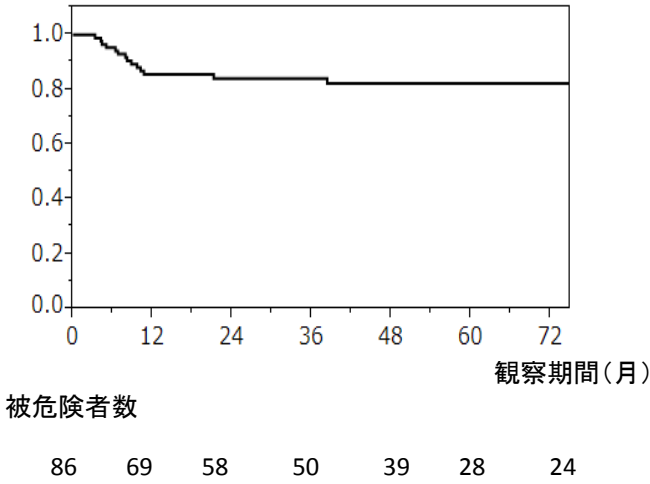
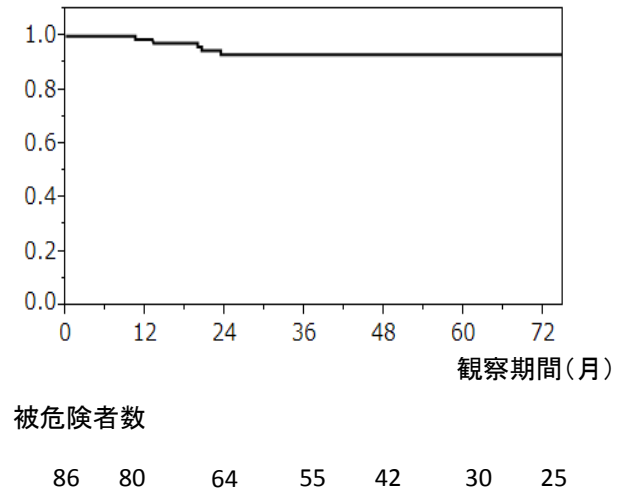


図2: 非再発率曲線と生存率曲線(研究1)

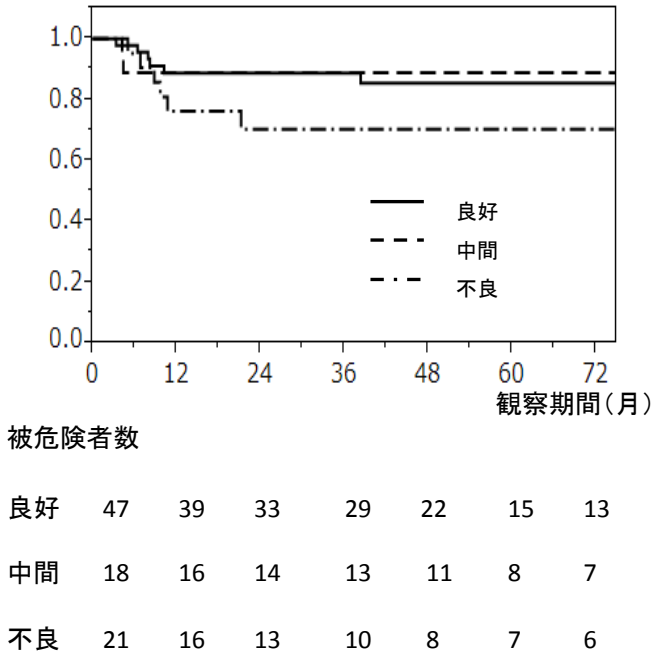
(A) 非再発率



(B) 生存率



(C) 非再発率; IGCC分類別



(D) 生存率; IGCC分類別

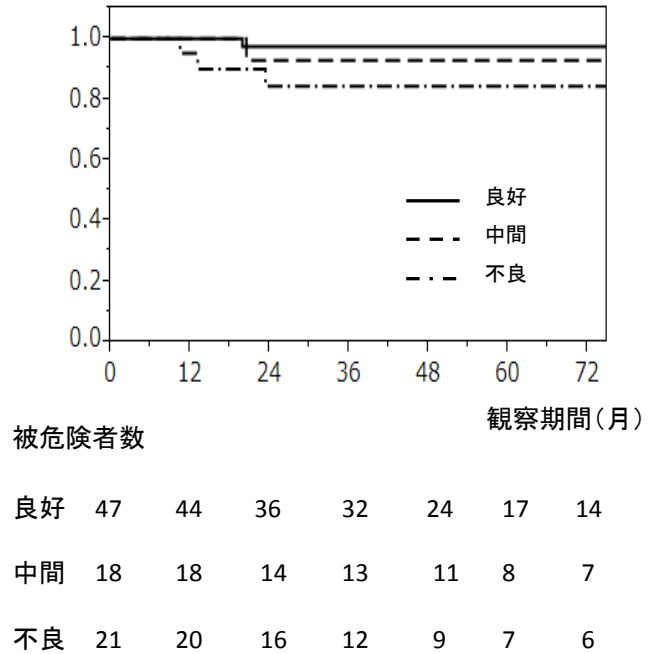


図4: 化学療法前後のeGFRの推移(研究2)

