

- 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ひします。

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

survivors and some of them may have been actually cured, these cases have been exceptional. It was thus felt that ABMT-supported chemotherapy should also be applied for patients with minimum tumor residue with no prior chemotherapy. 59 patients with alleged high risk for recurrence have been enrolled in adjuvant ABMT-supported chemotherapy trial, with the longest follow-up period being 137 months. There were 23 patients who had 10 or more positive lymphnodes, and they showed 38.5% 5 year relapse-free survival (RFS), which was in contrast to 10.0% in 30 patients treated with conventional postoperative adjuvant therapy. There were 10 patients who had been treated more than 5 years ago, and their 5 year RFS was 50.0% contrasting to 14.0% in 19 control patients. The chemotherapeutic regimen used in adjuvant was rather modest, since death is least acceptable in these situations.

Key words: autologous bone marrow transplantation, breast cancer chemotherapy, adjuvant chemotherapy

自家骨髄移植, 乳癌化学療法, 乳癌補助化学療法

はじめに

乳癌は元来, 抗癌化学療法に感受性の高いものが多いために, 自家骨髄移植併用の大量化学療法によって治療を求め得る第一目標の固型癌として, 次第に確固たる位置を占めるようになってきている¹⁾⁻³⁾. わが国の乳癌死亡者は過去20年間に倍増して1990年に5,882名となり, 今後もこのまま増え続けて米国並の頻度になるとすれば, 新患者数が年間6万人にも上るという事態になるので, 治療対象数は膨大化し続けることが予測される. したがって, 効果が有望視されるようになった本題の自家骨髄移植併用化学療法の対象となる症例数も今後は急速に増加するものと思われる.

乳癌化学療法における dose intensity の重要性

Ontario Cancer Treatment and Research Foundation の Hryniuk は乳癌化学療法の dose intensity が治療効果に相関することを文献検索から明らかにした⁴⁾⁵⁾. 彼は dose escalation による total dose だけでなく, 投与期間, 投与間隔の重要性を指摘し, trial 毎に relative dose intensity (RDI) を算出して治療効果と比較検討した. 乳癌の代表的なレジメンである CMF (CMFV, CMFVP を含む), CAF (CAF+ α を含む) を文献検索した結果, 再発/進行乳癌での奏効率は RDI に相関し, 実際に投与された量で比較してみると相関はさらに明確になった. さらに, 奏効率を向上させることが生存期間

の延長にも寄与することを明らかにした⁴⁾. 補助療法の場でも多数の文献の検索から, RDI が3年無病生存率と相関することを明らかにした⁵⁾.

再発/進行乳癌に対する自家骨髄移植併用の大量化学療法

東海大学病院で1991年末までに治療した61例の Kaplan-Meier 法による5年生存率は, 従来の方法による場合よりも10%程度の向上が認められ, 治療と判断される例も散見されるようになった¹⁾³⁾. 代表的には脳転移を含む多発性転移を認めた例で, 2種類の腫瘍マーカーの動きが病勢をよく反映し, 治療後10年ほど経過した現在, 治療と判断される例がある. しかしながら, こうした例は例外的で, ほとんどの例では再々発が免れない. 固型癌の ABMT 併用の化学療法で治療を求めらるれば, その対象を advanced/recurrent な bulky tumor ではなく, 化学療法に sensitive な minimum tumor residue (MTR) にするべきである. Boston Dana-Farber Cancer Institute の Frei は化学療法による治療は, active agent の多剤併用と dose escalation とにかかっている, tumor burden と prior chemotherapy とは治療の可能性を否定する最大要因であるとしている. この MTR の状態に持ち込む手段には化学療法と外科的切除とがある. 化学療法による induction で CR ないしはそれに準じた状態になれば, あるいは初回治療時に根治的乳房切除術が施行されるか, 再発時に再発病巣が切除されれば, 結果として MTR の状態が得られたことに

なる。1991年1月から、厚生省がん研究助成金による多施設共同の班研究で cyclophosphamide 1,000 mg/m²+epirubicin 130 mg/m² による induction を3～5回施行し、その後に ABMT 併用下で、cyclophosphamide 6,000 mg/m²+thioTEPA 600 mg/m² による consolidation を施行するレジメンを開始した。これまでの私どものところでの登録例の経験から、このレジメンは一応安全に実施可能なものと判断している。

乳癌補助化学療法における自家骨髄移植の併用

これまでに59例の乳癌根治手術例に ABMT 併用の乳癌補助化学療法を施行した⁶⁾。この中でも予後が特に悪いことが知られている腋窩リンパ節転移陽性数が10個以上の症例では、本法による治療例が23例あり、5～8年健存率が38.5%であった。一方、従来の術後補助療法による historical control の30例では10%であった。23例中の10例は5年以上前に治療した例であり、この群の5年健存率は50.0%で、コントロール群19例では14.0%であった。これらの比較では統計学的に有意差が認められた。化学療法のレジメンは当初から適宜改変された。最も多く用いられ補助療法の場合のいわば標準的なレジメンとなったものが、cyclophosphamide 1,600 mg/m²+adriamycin 80 mg/m²+ACNU 3 mg/kg を2回施行する double CAU regimen である。私どもの最長経過観察期間は139カ月で、Antman による文献検索で、世界中でも、乳癌における ABMT 併用補助化学療法施行例として経過観察期間が最長であることが確認されている。ABMT 併用補助化学療法は近年、諸外国でも試みられるようになり、米国では、たとえば Duke を中心にしたグループが経過観察最長58カ月の85例について最近報告しているが⁷⁾、私どもとはレジメンが異なり、dose intensity が強過ぎるためと思われるが、治療関連死が11%あったとしている。補助療法の場合では治療関連死は容認され難く、G-CSF の併用下でどの程度の dose intensity が妥当であるかを今後模索して行く必要がある。私どもは最近、上述の double CAU regimen よりも dose intensity を少し上げて、cyclophosphamide 3,000 mg/m²+thioTEPA 300 mg/m²+epirubicin 80 mg/m² の2度施行という方法を導入した。このレジメンが安全に施行可能であることを確認しつつあるが、治療効果については、補助療法の場合であるだけに今後の長期観察の結果によることになる。

おわりに

乳癌の自家骨髄移植併用の化学療法に関する私どものこれまでのパイロット研究からは、転移/再発乳癌の治療ばかりでなく、補助療法の場合においても、この方法が極めて有望なものと判断され、今後はすでに開始されている多施設共同の臨床研究によって客観的なデータを求めることが大切と思われる。すでに米国では、転移/再発乳癌の治療として、費用を度外視すれば、ABMT 併用化学療法が望ましいものと位置づけられるところまできている。

参考文献

- 1) 田島知郎, 徳田 裕, 三富利夫: 自家骨髄移植法による固型癌の治療成績. 日本臨床, 48: 2134~2139, 1990.
- 2) Antman, K., Bearman, S.I., Davidson, N., de Vries, E., et al.: Dose intensive therapy in breast cancer: Current status. In "New Strategies in Bone Marrow Transplantation (ed. by Champlin, R.E. and Gale, P.) Wiley-Liss, p. 423~436, 1991.
- 3) 田島知郎, 徳田 裕, Antman, K.: 乳癌の自家骨髄移植. 今日の移植, 4: 61~66, 1991.
- 4) Hryniuk, W. and Levine, M.N.: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. J. Clin. Oncol., 4: 1162~1170, 1986.
- 5) Hryniuk, W. and Bush, H.: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol., 2: 1281~1288, 1984.
- 6) 田島知郎, 徳田 裕, 三富利夫: 乳癌補助化学療法への自家骨髄移植の応用. 外科, 52: 702~705, 1990.
- 7) Peters, W.P., Ross, M., Vredenburgh, J., Meisenberg, B., et al.: High-dose alkylating agents and autologous bone marrow support (ABMS) for stage II-III breast cancer involving 10 or more axillary lymph nodes. #59, p.58, Proceedings of ASCO 1992.

司会 先生, ありがとうございます。豊富な症例の解析で我々, 血液をやっている oncologist にとっても

非常にためになるお話ではなかったかと思いますが、どなたかご質問ございませんでしょうか。はい、どうぞ。

手塚 適応にはやはり年齢制限を設けていらっしゃるのでしょうか。

田島 先程の cure が得られたと思われる患者のひとは69歳でした。どうでしょうね。骨髄をとって CFU や有核細胞数をみるとか、CFU-GM を測るなどして大丈夫ならばあまり年齢のことは考えなくてもいいのではないか、この頃、そう感じていますが。一般的には70歳以上は難しいのではないかと思います。

手塚 他の固形癌、例えば胃癌などの適応はどうでしょうか。

田島 少しやってみましたかもうひとつです。やはり胃癌、大腸癌など消化管の腫瘍になりますと、進行した状態では出血したり、感染巣になるなど危険な面がありますね。そのためちょっと躊躇しているのですが、adjuvant としてだったら十分やれると思います。乳癌の場合、結構リンパ節の転移の数でいたい再発の予測がつかますが、胃癌などの場合、わかりにくく、その適応が難しいと思います。これからやらなくてはいけないとは思っていますけれども、固形癌の突破口として乳癌が選ばれているということです。

手塚 どうもありがとうございました。

司会 その他、ございませんでしょうか。

品田 今日は有益なお話をいただきました。お話のように乳癌に対する自家骨髄移植を外科の先生方は大変興味を持っています。先程発表された西山先生のいる病院の外科部長も、それをやりたいと言って以前やろうとした。しかしやれなかった。出来なかった大きな理由は無菌室ですね。東海大学は立派な無菌室があるということを知っていますが、先生のところでは病室はどのようにやってらっしゃいますか。

田島 最後のがんセンターと共通のプロトコールの場合にはやはり無菌室に入れます。それから、最初のうちはこわごわでしたから無菌室に入れていたのですが、auto の場合しかも G-CSF を併用していますと大丈夫だということで、この頃は、最初のうちは個室で、そのうち大部屋でもマスクをしていればいいだろうということで、慣れてくると怖いもので白血球が100とか200でも1日、2日の我慢だとか言ってやっております。

品田 相談を受けたときも、当院の無菌室は2~3つのベッド数であり、なかなか狭き門であります。したがって血液内科で占めて他は除外されてしまう。発想を転換することが必要です。逆に言う自家骨髄移植であれば、

一般の病棟でもできるように各科が工夫すべきだろう。全部無菌治療室に入れなければならないんだ、という考えは今の世の中、通じないんじゃないかと思ったものですからお聞きしました。

田島 allo より緩くてよろしいかと思いますが、しかし何かあったときには具合が悪いかもしれないですね。

司会 先生、ひとつだけ教えてもらいたいのですが、乳癌は結構骨髄転移、骨髄浸潤がかなりのパーセントであるという論文を見たことがあるのですが、先生方の領域ではいわゆる purging ということは全然考えなくてもよろしいのでしょうか。

田島 確かに乳癌は、普通の手術をしていても血流中に癌細胞が出るとか、骨髄に癌細胞が結構出る。しかし、これが腫瘍の stem cell であるかどうかもうひとつわからないことです。それと、骨髄転移が広範囲の人は私共は避けてますね。一応バックアップとして保存し、万が一のときに使用するということです。それから、乳癌などの固形癌で purging を試している施設がありますが、幹細胞の生きが悪くなることが多いようで心配で、まだ私共はやっておりません。

司会 向山先生はどうですか。

田島 今はやってないと思いますね。

司会 先生、ありがとうございました。ではこれから総合討論をお願いしたいと思います。自家骨髄移植では細胞の保存の問題、あるいは一番の問題は、host の残存腫瘍を、いかにタイミング良く処理するか、また、どういう薬剤を選ぶかということが最も大きな基本になるのではないかと思います。この辺の問題についてはどなたか、西山先生、何かないでしょうか。先生方の領域で、最初のレジメンが全く効かなかったようですが、最後の変更したレジメンにするようになってから結構成績がいいような感じを受けたのですが、薬剤を選ぶにあたってどういうところに注意しているのか、目茶苦茶に選ぶわけにはいかないと思いますが…。

西山 現在私どもが行っているプロトコールは厚生省の「固形がんの集学的治療の研究」班のものです。組織型にもよりますが精巣腫瘍に有効かつ dose intensity を考慮できる薬剤の併用が今後も工夫されていくものと思われま。

司会 やはりレジメンが結構重要ではないかと思えます。田島先生が最初のスライドで dose intensity をお話しされたのですが、先生、dose intensity は、cyclophosphamide の三者併用をやっているようですが、これは三者での dose intensity なのか、それとも一剤一

剤の dose intensity なのか教えて下さい。

田島 結局、なかなかレジメン同士を比較するのは難しいですね。一番基本になる薬剤について、モデル、すなわち比較の元になるものを取り上げて、それに比較して、per week で…。

司会 それは複数であってもいいわけですか。

田島 そうです。それぞれについて出します。そしてそれを平均するのです。

司会 Endoxan だったら Endoxan というようにですか。

田島 はい。そうするとそのときに難しいのは他の薬との比較になります。例えば、mitomycin C は何の何ミリに相当するというようなことを出さないと、そこで合意しにくいので非常に難しいのです。だから乳癌のように割と決まった CMF とか CAF というのがあると、それを元にして例えば prednisolone とか vincristine、あんなものは無視していいからということではいけるんですけどね。だからいくつかの薬でレジメンが違うもの同士は結構難しいと思いますね。強さだけでなく期間も考慮しなければなりません。従って per week に直しているのです。

司会 なるほど。この辺について、脳外科の鷲山先生、薬を選択するにあたって先生方はどんなことを今回特に注意されたのでしょうか。

鷲山 まず通常量での薬の反応を確認します。その薬剤に対して、CR ないし CR に近い位の反応がみられた場合、dose intensity を上げる意義はでてくるのではないのでしょうか。超大量化学療法にはある程度の risk もありますので、その患者さんに対して実績のある薬剤を base にして、更に大量に投与して根治をめざす方向で考えております。

司会 田島先生、この点についてはいかがでしょうか。

田島 やはり再発の患者は次の治療もやっぱり効かないですよ。ですからその辺になるともうほとんど philosophy の問題で、メニューを幾つか変えますが、second, third になればなるほど response は悪くなります。

司会 先生、もうひとつ簡単な質問ですが、乳癌になったら先生のところをお願いしようかと思っていますが、骨髄移植を2回やるということは、1回取って2つに分けて使うということでしょうか。

田島 はい、だいたいそうです。1回で 600~700 cc とっておけば2回分はだいたい足りります。先生に質問してもよろしゅうございますか。

司会 はい。

田島 purging の問題を先程先生が話されたのですが、熱でうまい具合にいけば乳癌に試してもいいかなという気がします。薬剤は危険ですから、hyperthermia の場合に僕ら素人っぽく考えますと、ある塊がある腫瘍は血流がうまくいってなくて、だからこそ熱があればよく効くというのならわかるのですが、バラバラになった細胞で、なぜそれでも細胞は死にやすいのか、これがわからないので教えて下さい。

司会 熱による殺細胞の機序は、まだ実際のところわからない。現象をつかまえているということで、この辺がまだひとつのネックになっております。時間も過ぎましたが品田先生、何か発言はありますか。

品田 長岡中央病院で保存した温度はマイナス80℃のストッカーでした。昔から冷凍をやっている福岡の隅田幸男博士に言わせると、マイナス20℃くらいの保存が氷としては一番不安定だ。したがって細胞は一見固まっているけれどもどンドンおかしくなっている。したがってマイナス80℃でとっておいて、すぐ使うのならいいと思います。しかし2, 3年、あるいは10年ぐらい経つと、氷としても少し変化しているかもしれないということです。使うものをあまり長くはもたせないで入れた方がいいんじゃないかと、私は思いました。田島先生にお伺いしたいのは、先生のところの移植計画では何ヶ月以内に使うべしということを考えていらっしゃるかどうか？それから保存温度は何度でしょうか。

田島 うちのマイナス196℃で液体窒素の液相内にいれております。ですから2, 3年までは大丈夫でしょうけれど、普通は2, 3週間以内に使っております。それから、マイナス80℃は、隅田先生や九大の原田先生も今マイナス80℃でやっていますよね。

品田 冷蔵庫にストンと入れて、幸運な場合はうまく保存できる場合もあるでしょう。しかし私共が追試した時は、古い冷蔵庫だったこともありますが、解凍後にコロニーが何もできなかったという苦い経験があります。ですから、成功すればハッピーなんですけど、冷蔵庫の中にボンと入れて凍結しても大丈夫という記載には、かなり慎重でなければならぬ。プログラム、フリーザーを用いて凍結する方法と冷蔵庫にストンと入れて急速凍結がありますが、患者の命が懸かっていますから、あまり安易にやっても困るということコメントさせて頂きたいと思います。

司会 はい、どうぞ。

西山 私達は一応導入化学療法をだいたい3週間から

4週間で1回行うことにしておりますので、長期保存でもだいたい3ヶ月くらいの末梢血幹細胞または骨髄の保存期間ということで、投与直前に岸先生にお願いしてCFU-GMを測定してもらい、確認しておりますので、勿論そのような危険性は伴うのかもしれませんが、一応前もってチェックはしております。

司会 それは大事なことだと思いますが…、はい、どうぞ。

鷲山 乳癌に対する自家骨髄移植の際の保険請求はどのようにされていますか。保険でなかなかカバーしきれない部分も結構あって、脳腫瘍では対応に苦慮しております。

田島 今、私共の施設は高度先進医療ということで申し込んでおりますがどうなりますか。ただ保険の方からいうと、どのくらい厳しく、またどの程度の治療なら認めるのかなど保険で幅を広げますと保険財政は大変だと

思いますね。その辺の判断が難しいと思います。

司会 婦人科の高桑先生は何かございませんでしょうか。岸先生、何か聞きたいことなり、問題点ありましたら…。少し時間を延長させて頂きましたが、十分なディスカッションができず残念でした。今日は自家骨髄移植の臨床応用ということで各演者からお話しして頂きました。この自家骨髄移植療法は皆さんもお聞きして理解されたと思いますが、いくつかの問題があるものの、多くの担癌患者さんに今後応用されていく可能性があるということで、この自家骨髄移植の応用が広がっていくのではないかと期待しております。どうも今日は長い間ご静聴ありがとうございました。

司会 司会の森山先生、ならびに田島先生はじめシンポジストの皆様どうもありがとうございました。以上で第482回新潟医学会を終らせて頂きます。ご苦労様でした。