

I. 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法について

(I-1) はじめに

癌研究会附属病院において施行される自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（大量化学療法）について説明致します。

これまであなたは当院化学療法科において乳がんの治療を受けてこられました。幸い抗がん剤による治療が良く効いたため、治療を始める前と比較してあなたの病気（病気のしこり等）は非常に良く（小さく）なりました。このことは、既にあなたの主治医から色々な検査結果をもとに説明を受けられていると思います。あなたご自身も症状が軽快するなど病気が良くなったことを自覚されているかもしれません。

さて、あなたの病気を更に良くするためには、今後どのような治療方法を選択していったら良いか、慎重に検討する必要があります。もしも今まで続けてきた抗がん剤の効果を更に引き出すとするならば、抗がん剤の投与量を増量して行う大量化学療法が最も有効な治療方法のひとつとして候補に挙がります。この治療法は比較的新しい治療法ですが、現在は健康保険で認められ、多くの施設で行われています。しかし、大量の抗癌剤を使用するため、あなたにとっても負担の大きい治療法であります。

あなたがこの大量化学療法を受けられるかどうかに関して、最初にお話ししたように、3つの大きな原則があります。

- i) あなたがこの大量化学療法を受けられるかどうかは、あなたの自由意志によるものです。
- ii) あなたがこの大量化学療法を受けることに同意しない場合でも、あなたがそのために不利益を受けることはありません。
- iii) あなたがこの大量化学療法を受けることに同意して治療が既に開始されたあとでも、あなたはいつでもこの治療をやめることができます。その場合は、あなたと再度お話し合いの後、他の適切な治療に変更することになります。なお、時期によっては変更不能のこともあります。

以下に自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（大量化学療法）についてお話し致します。

この治療法は、i) 大量化学療法と ii) 自己造血幹細胞移植から成ります。

あなたがもしこの治療を選択された場合に、今後あなたが受けられる治療の計画について以下にご説明します。

(I-2) 現在のあなたの病気はどのような状態なのか？

あなたの病気に対しては、既に今迄に抗がん剤を3種類用いた多剤併用化学療法を何回か繰り返してきました。多くはサイクロフォスファミド、アドリアマイシン、5-フルオロウラシルという3剤による併用療法（CAF療法）で、このとき用いた各抗がん剤の量は通常量（標準量）でした。このため、外来通院にて治療を受けられたにもかかわらず、あまり危険なこともなく、嘔気、嘔吐、脱毛等の副作用はある程度出たかもしれませんが、安全に行うことが出来ました。

この治療の結果、あなたの病気はどんどん良くなり、治療開始直前と比較してあなたの病気（病気のしこり等）は非常に良く（小さく）なりました。通常量の抗がん剤の治療によりあなたの病気はかなり改善してきました。しかし、殆ど病気がなくなってしまったかのようにみえる状態でも、体のどこかに微小ながんが隠れていると考えなくてはなりません。また病気が明らかに残っ

ている場合には、当然何らかの治療を今後も続ける必要があります。あなたの病気に対する基本的な治療方針は全身療法です。すなわち薬物療法が基本となりますが、従来の治療方法では残念ながら完全に治癒させることは非常に難しいと言わざるをえません。たとえば、体調も良く、病気は相当良くなって、わずかにけし粒位の大きさのがんしか残っていない状態では、実際にその病気の重さを測ってみても重さはわずか1mgにも満たないでしょう。しかしこれは、実にはがん細胞100万個分に相当します。直径1cm程度のがんのしこりでは、重さこそ約1gに過ぎませんが、その中にはがん細胞が実に10億個も含まれます。ひとつ残らずがん細胞をやっつけてがんの治癒を目指すには、徹底的な治療が必要です。そこで最近では通常量の何倍もの抗がん剤を用いる大量化学療法という治療が試みられています。

(I-3) 大量化学療法とは？

あなたの病気はかなり良くなりましたが、更に治療をすすめる上でいくつかの選択肢があります。その中でも最大強力な治療法が大量化学療法です。今までの抗がん剤による治療である程度良くなったのだから、抗がん剤の量を更に増加させればより良い効果が得られるだろう、というのがこの治療法の発想です。

一般に、使用する抗がん剤の量と治療効果とは多くの場合正比例の関係にあると動物実験ではいわれています。治療効果とは概して病気のしこりを小さくする効果を意味します。この現象はすべての抗がん剤にあてはまるものではありませんし、すべての状況下で認められるものでもありません。しかし使用する抗がん剤と対象となる患者さんを慎重に選別選択すれば、大量化学療法はかなり有効な治療法であり、通常の化学療法よりも治療効果を向上させることが可能となると考えられています。がん化学療法の中でもこの治療方法は現在最も強力な治療方法であり、白血病・悪性リンパ腫・乳がん等をはじめ多くのがんに対して施行され、良好な成績が報告されております。ただし従来の治療方法よりも意味のある改善が得られるか否かは現在までのところ不明です。がんのしこりの量が小さければ小さいほどこの治療法は有効だろうと考えられています。

実際的には、通常用いる量の2～15倍もの大量の抗がん剤を使用します。今回の治療計画では、3日間にわたってサイクロフォスファミド、チオテーパ、カルボプラチンの点滴静注をします。後述のごとく大量化学療法にともない、骨髄が大きくダメージをうけますので、この治療は準無菌的な病室、すなわちクリーンルーム内で行われます。治療前後で最低3週間余りはクリーンルームという特別な個室での治療が必要です。

(I-4) 大量化学療法が適する患者さんは？

この治療に最も適する（恩恵がある）と考えられる患者さんはふた通りの場合があります。すなわち、今迄の化学療法により

i) 病気が消失した人

ii) 病気は残っているが治療前と比較すると半分以下となりかなり小さくなった人です。

i) の場合はいろいろな検査をしても残っている病気を指摘できません。表面上は病気が消失したように見えます（これを専門用語で完全寛解：CRといいます）。しかし肉眼的には、あるいは検査上は病気が全く消失したかのようにみえても、例えば顕微鏡で見れば少数のがん細胞がまだ残存していることもあります。ごく少数のがん細胞が潜在している場合には、現在の医学レベルでは通常の検査で発見するのは不可能です。また潜在しているがん細胞は今までに反復施行したがん化学療法が効かなかったために残存しているので（これを抗がん剤に対する耐性化という）、異なったアプローチをとらない限りこれらのがん細胞をたたくことは出来ません。このた

め、残存している可能性の高いがん細胞を徹底的にたたいて病気の完全治癒を目指すためには大量化学療法が望ましい治療法のひとつと考えられます。

一方、ii) の場合は少なからずまだ病気が残存しています。前述のごとく、このように残存しているがん細胞は通常の治療に対して抵抗性を獲得していると考えられるため、i) の場合と同様、さらにはがん細胞をたたくためには異なったアプローチが必要です。よって、さらに治療効果をたかめ病気の完全治癒を目指す方法のひとつとして大量化学療法に期待がかかります。

(I-5) 大量化学療法の副作用は？

大きく分けて2種類の副作用が出現します。

ひとつは抗がん剤につきもののいわゆる抗がん剤の副作用です。ただし大量化学療法では文字通り抗がん剤を大量に用いるので、その分だけ副作用の程度も強くなる可能性が大となります。あなたも今迄に抗がん剤の副作用をいくつか経験されたと思います。嘔気・嘔吐・悪心・食欲不振・口内炎・下痢等の消化器症状、脱毛、皮膚・粘膜炎、皮膚の色素沈着、爪の変形・色素沈着、肝障害、腎障害、循環器系の障害、シビレ等の末梢神経障害等ありとあらゆる全身性の副作用が更に増強して出現してくる可能性が大となります。また一番困るのが骨髄抑制です。一般的に、抗がん剤の一番の副作用は骨髄の障害です。骨髄は骨の内側、中味であり、血液を作る工場です。そこでは白血球、赤血球、血小板等の血液細胞をいつも作り出しています。すでにあなたが経験されたように、抗がん剤を使うと一時的に骨髄の障害をきたします。すなわち白血球の数が減り、血小板、赤血球も減少します。普通は通常量の抗がん剤を使用する限り、このような骨髄の障害が問題となることはあまりありません。しかし大量化学療法では治療に用いる抗がん剤の量が通常量の2倍から15倍にもおよぶため、骨髄の障害は通常の抗がん剤によるそれとは比べものにならないほど強くなります。骨髄の中味は空となり、白血球、血小板、赤血球も殆どなくなってしまふような状況になります。もしこのような状況で何もせず、適切な処置、治療をしないと、微生物に対する抵抗力が著しく減少するため、発熱をきたし肺炎や敗血症といった感染症が100%発生します。また血小板も殆どなくなってしまうことから、皮膚・粘膜からの出血、消化管からの出血、また脳や肺など内臓からの出血も発生します。そしてこのような強い副作用によりやがて致命的な状態に陥ります。このような怖い副作用を回避するために行う治療が自己造血幹細胞移植です。(自己造血幹細胞移植については次の項で述べます) なお嘔気・嘔吐などのよくみられる副作用に対しては、強力な吐き気止めの薬を充分量使用していくことになります。

大量化学療法の副作用のもうひとつの特徴は、通常量の抗がん剤では出現しませんが大量使用するときに認められる副作用です。それは心筋障害、高度の肝障害、腎障害などです。このため、大量化学療法開始前にあなたの身体の機能(心・肝・腎機能等)を再チェックして安全性を確認します。このように厳しいチェックや慎重な手順、操作に心掛けても約5%位の患者さんが副作用等で亡くなります。

(I-6) 造血幹細胞及び自己造血幹細胞移植とは？

造血幹細胞というのは血液細胞の元になる卵のような細胞であり、これがどんどん増殖分化することにより、白血球、赤血球、血小板といった血液の細胞が作られます。造血幹細胞は血液の工場である骨髄の中に多く含まれていますが、骨髄の中から抜け出して末梢血を巡回している造血幹細胞もあります。血液細胞の卵のような性格をもったこの造血幹細胞を上手に集めることが出来れば、大量化学療法後の障害された骨髄機能を回復させるのに大いに役立つと考えられます。現実的には、この造血幹細胞をどうやって集めるか？大きく2つ方法があります。ひとつは骨髄血を採取することです。骨髄血の中にはまだ成熟していない未熟な細胞がたくさんあり、その中に造血幹細胞も混じっています。もう一つの方法は末梢の静脈の中を流れている造血幹細胞を集めることです。骨髄血を取るためには手術室で麻酔をかけて行います。

末梢の静脈内を流れる造血幹細胞を採取するためには、ももの付け根の太い静脈にカテーテルを入れ、細胞分離器を用いてこの末梢血幹細胞を採取します。この操作を末梢血幹細胞採取と呼びます。骨髓血の採取と比較して、麻酔も要らず簡単にかつより安全に出来ます。自分の造血幹細胞を予め採取・凍結保存しておき、これを再び解凍して自分の体へ点滴静注で戻すことを「自己造血幹細胞移植」といいます。最近の経験では末梢血幹細胞を移植した方がその後の造血機能の回復が早いので、今では末梢血幹細胞移植の方が主流となってきています。私達の治療計画でも、大量化学療法の後には末梢血幹細胞移植を行います。また、末梢血幹細胞の採取の後には骨髓血も採取してこれをバックアップとして保存しておき、万一の骨髓機能の再生不良に備えます。そして必要に応じてこの骨髓血も点滴静注で戻します。

(I-7) 大量化学療法後の治療は？

大量化学療法を行った後の病気の状態として以下の i)、ii) が考えられます。

- i) 表面上は病気が全く消失したと思われる状態 (完全寛解: CR)
- ii) わずかながら病気が残存している状態 (部分寛解: PR)

i) では肉眼的にも、またありとあらゆる臨床検査をしても病気の存在を証明するのは難しいと思われれます。しかし前述のごとく、わずか 1 mg の病気であっても 100 万個のがん細胞から成り立っています。通常の諸検査で発見出来ないといっても、わずかながん細胞が残存している(潜在している)可能性が高いと考えられます。そこで行われるのが「地固め療法」と呼ばれる治療です。表面上はがんが全く消失してしまった状態を更に確固たるものとし、治癒へとつなげる治療です。

ii) では、わずかであっても病気の残存が認められます。病気を根絶するためには継続して治療を行うことが必要となります。このときの治療は、残存病変の再増悪を防ぐとともに更にその病気をやっつける治療という意味で「寛解維持強化療法」とここでは呼びます。

i)、ii) いずれの場合であっても、大量化学療法後における現実的な選択肢としては、図 1 に示したように大きく分けると E か F のふたつになります。

E)放射線療法・ホルモン療法・化学療法

大量化学療法後に明らかな局在性病変が残存しており、それが皮膚、リンパ節、骨などの臓器であれば放射線療法の適応になるかもしれませんが、しかし再発進行乳癌は全身病であるとの認識に基けばこのような局所療法よりは薬物療法の方が合理的と考えられます。

もし、これまでにホルモン療法がなされていないのであれば、まずこれを試しても良いかもしれませんが、あなたの病気のホルモンリセプターが陰性でも 10% の奏効率が期待されるからです。

ホルモン療法が無効の場合には、化学療法を試してみることになるでしょう。ただし大量化学療法後なので、あなたの造血能は以前よりも弱くなっていると思われれます。このため化学療法を施行すると骨髓抑制が予想よりも強目に、かつ長く出現する可能性があります。たとえば白血球が著しく減少した場合には、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) という白血球を増加させる薬を使用します。この薬の効果が充分に出れば、じきに白血球数は元に戻り感染症などの危険性が少なくなります。この薬は白血球が減少している期間を短くする効果はありますが、白血球数の最低値を上昇させる効果は乏しいので感染症の危険性は残ります。またこのように造血能が低下しているかもしれない状況下で G-CSF のような刺激因子を使用しつつ化学療法を継続するという治療は、骨髓に過度の負担をかけるかもしれないのであまり行われていないのが現状です。血小板や赤血球も減少するかもしれません。その時は輸血が必要となります。このような状況を考えると、使用する抗がん剤は、より骨髓抑制作用が少ない薬、あるいは使用する量を通常よりも減量するなどして慎重に行うこととなります。

F) 遺伝子治療

もしも大量化学療法後も化学療法を継続すると仮定すると、まず骨髄抑制が問題となります。あなたの骨髄は大量化学療法後であるため、骨髄機能が以前よりも弱くなっているかもしれません。これを補うために私達は遺伝子治療を考えています。もしこの治療にご興味がある場合には、この説明文の小冊子の後半部分もご通読下さい。

(I-8) 大量化学療法のメリット（利点）とデメリットは？

あなたが大量化学療法を受けられる場合の効果と副作用については前述しました。簡単にまとめると以下のごとくになります。

メリット

- ◇ 病気のしこりを小さくする力（抗腫瘍効果）は強力である。
- ◇ 今迄の治療に対して抵抗性を持っている癌細胞に対しても効果が期待される。
- ◇ 現在残存している病気のしこりが更に小さくなる可能性が高い治療方法である。
- ◇ 病巣が小さいなど好条件下では、他の治療方法よりも長期寛解あるいは治癒に結びつく可能性がより期待される。

デメリット

- ◇ 大量の抗癌剤使用するために副作用も増加、増大し、この治療による致命率は約5%ある。（参考：病状が進行しているハイリスク乳癌例に対する通常の化学療法では3%）
- ◇ 強度の骨髄抑制のためにばい菌が優勢となり、発熱をきたしたり、貧血、出血の危険性がある。
- ◇ 上記の副作用軽減・防止のために種々の薬物を使用したり、輸血をしたりするため、副作用に対する治療に起因する副作用もある。
- ◇ 抗癌剤による一般的にみられる副作用の程度が増強して認められる
- ◇ 大量化学療法に独特な心筋障害、高度の肝障害、腎障害が発生することがある。

(I-9) 代替療法の可能性と予測される効果

あなたがこれまでお話しした大量化学療法を選択しないとするならば、他にどのような治療方法の可能性があるか？以下に説明致します（図1の治療の流れ参照）。

あなたの病気は非常に良くなりましたが、病気の治療を継続される際には、下に示すいくつかの選択肢があります。

- i) 今までの抗がん剤の治療を継続する（図1のB）。
- ii) ホルモン療法（内分泌療法）に変更する、あるいは今までに行ってきた抗がん剤の治療にホルモン療法を併用する（図1のA）。
- iii) 放射線療法を行う（図1のC）。
- iv) 全ての治療をひとまずここで中断する、あるいは中止する。

上記のi)～iii)の期待される効果と副作用について簡単に申し述べます。

i) の場合にはいずれ抗がん剤が効かなくなる時期がきます（これを抗がん剤に対する耐性化という）。その場合には他の抗がん剤に変更して治療を継続することになります。しかし長期にわたる寛解（病気が良い状態に留まっていること）を保つことは非常に難しいと考えられます。

今までにあなたが受けられた抗がん剤の治療方法は、標準的な治療方法です。この方法によりますと、4割から6割強の患者さんで、病気のしこりを半分以下にすることができます。すなわち言い替えば治療を受けた患者さんの約6割強の人達に病気のしこりが半分以下になる効果が見られることとなります。あなたは幸いこの6割強の人達のグループに入ったわけです。しかしこの治療が効いている期間は大体治療開始から2年前後と思われます。今の治療が効かなくなれば他の抗がん剤に替えて治療を継続しますが、その効果はあなたが今受けている治療効果よりは劣るのが通例です。副作用は、既にあなたが経験されているものです。抗がん剤を使えば使うほど副作用（心臓に対する毒性、腎臓、肝臓への蓄積的毒性など）が増加して行くこともあります。概して今まで経験された副作用が出現したり消えたりすることを今後とも繰り返して行くと思われます。

ii) のホルモン療法は、副作用も少なく病状をコントロールするには良好な治療方法です。しかしこの治療法は、主としてあなたの病気がホルモン療法に感受性がある場合に行われます。ホルモン療法で病気のしこりが半分以下になる効果は30%前後の患者さんに見られます。ホルモン療法の副作用は概して極めて軽いのが特徴です。使用するホルモン剤の種類にもよりますが、抗がん剤と比較するとかなり軽いのが普通です。まず最初に使われるタモキシフェンというホルモン療法剤は、副作用らしい副作用はほとんどありません。よってQOLの面から言えばホルモン療法が一番望ましい治療方法であることは間違いありません。しかしホルモン療法の場合には、しこりを小さくするという効果よりは、病気をそれ以上悪くしない、すなわち安定化の効果を期待するという意味合いが強く、病気を完治させるという効果は少ないと考えられています。がん化学療法とホルモン療法を併用した場合にも早晚治療が効かなくなると考えられます。

iii) の放射線療法は、あなたの病気で、骨やリンパ節の病変では考慮する価値がある場合があります。しかし、あなたの病気が全身的に拡がっている状態では、基本的には放射線療法の適応にはなりません。

(I-10) 費用、今回の大量化学療法ではどれぐらいの費用がかかるのか？

もしあなたが大量化学療法を選択された場合には、大量化学療法などの治療や検査の費用は、健康保険が適用になります。また大量化学療法によって副作用が発生した場合もその対症療法に必要な治療なども健康保険の適用となります。

(I-11) 秘密の保持

あなたの診療に関する全ての記録は当病院において保管され、その秘密は厳しく守られます。しかしあなたの治療の成績がよりよい新しい治療を開発するために必要と考えられる場合は、公開される場合があります。しかし、あなたの個人的なプライバシーに関する事柄については一切公表はされませんのでご安心ください。この点については固くお約束致します。

(I-12) 補償について

今回の大量化学療法に際して、医師、看護婦などの治療スタッフの過失、故意、あるいはその他の原因によって損害が生じることはないことを確信いたしております。しかし万一そのようなことが発生すれば、可能な限り誠意を持って対応したいと考えております。