

解熱鎮痛剤(坐薬)を治療前に事前投与するレジメを用いている。

b. ステロイドを積極的・予防的に用いた副作用マネジメント

治療レジメがあっても治療効果を上げるためには、副作用を最小限に抑えることが大切である。近年、化学療法による悪心・嘔吐に対するガイドライン(米国: ASCO Guideline, ヨーロッパ: MASCC Guideline)が提唱され、積極的・予防的にステロイドや制吐剤を必要量使用することによって、副作用を劇的に軽減することがわかってきた。実際に抗癌剤の前に点滴する制吐剤としては、吐き気の引き金となる特定の受容体をブロックするセロトニン受容体拮抗剤とステロイド剤が有効である。また、投与後数日間起きる遅発性嘔吐に対しては、デカドロン®などの錠剤を予防的に投与するなど、副作用マネジメント目的の投薬を共通化することによって、当院では、消化器系症状(嘔吐)による緊急入院はほぼ皆無であり、減量・中止した患者も少なかった。また、タキサンのアレルギー予防としては抗ヒスタミン剤処方がある有用であり、paclitaxelの投与前にレスタミンコーワ®50mgの内服を行っている。

c. 骨髄抑制対策(発熱性好中球減少症)は外来全体で方針を決めて対応

化学療法投与から1週間目でGrade 3-4の好中球の減少が認められることが多いが、全身状態が良好であれば、手洗い・うがいを励行してもらうのみで特別な対応をする必要のないことが多い。2002年にNCCNより発熱性好中球減少症(FN)に関しての最新のガイドラインが発表され⁴⁾、我が国にても2003年にFNガイドラインが作成されたことから⁵⁾、これらに従った実地臨床に沿ったFN対策が望まれている。好中球減少時に38℃以上の発熱があっても、感染症重症化のリスクが低い場合⁶⁾には経口抗生物質(シプロキササン®1,200mg/dayなど)の内服にて、たいていの発熱は軽快し予定どおり次回投与が可能である。当院では初回よりシプロキササン®3日間を処方し、患者に携帯してもらい、図2のように熱発時の服薬患者指導を行うこと

にて対応している。救急外来の看護師を中心に対応方法を理解してもらい、文書にて明記することで時間外の対応を統一することができ、過剰な検査や無用な緊急入院、G-CSFの無駄な使用を減らすことが可能であった。これらにより初回より全例外来通院にて施行し、クール途中で経過観察(採血)目的の通院を省略することが可能となっている⁷⁾。

d. 口内炎、静脈炎、末梢神経障害への対策

化学療法は口腔粘膜障害により口内炎を起こし、治るまでに時間がかかることが多い。口内炎については、アズレン含嗽剤(ハチアズレ®)などによりうがいを励行し、口の中を清潔に保つ(プラークコントロール)ことが大切である⁸⁾。また化学療法前に歯の治療を終えたり、口の中を傷つけないような歯磨きを行うなどの予防などは、患者説明(教育)にて対応することができる。

血管外漏出対策や過敏症対策についても外来化学療法室での統一した対応が必要である。点滴の血管保護の工夫として、注射部位は血管を探しやすくするため、開始前に温庵し点滴終了後に冷却を行ったり、静脈留置針については血管漏出の少ない24Gyのサーフロ針などの使用がよいとされる⁹⁾。また当院ではファルモルビン®RTUによる静脈炎(血管炎)対策としてpH補正のためにステロイド(デカドロン®4mg)を混入して点滴する工夫を行っている¹⁰⁾。

また、最近、副作用を抑えるための新規薬剤の治験も進んできており、神経毒性に対してはエビデンスのある予防策・治療法はなく、グルタミン酸大量投与(マーズレン-S® 8-12g)やロキソニン®などの鎮痛剤にて対応していたが、神経毒性の予防・軽減の新薬としてBNP7787が注目され、またpalonosetronは中枢と胃腸の両方の部位で制吐活性を有する新しい5-HT₃受容体拮抗薬(第二世代)として外来化学療法を更により良くするものと期待されている。

e. チェックの強化が必要

安全な治療体制を確保するために外来診察室・薬剤部・外来化学療法室の3部門の連携とチェック機構を強化する必要があるが、近年、各

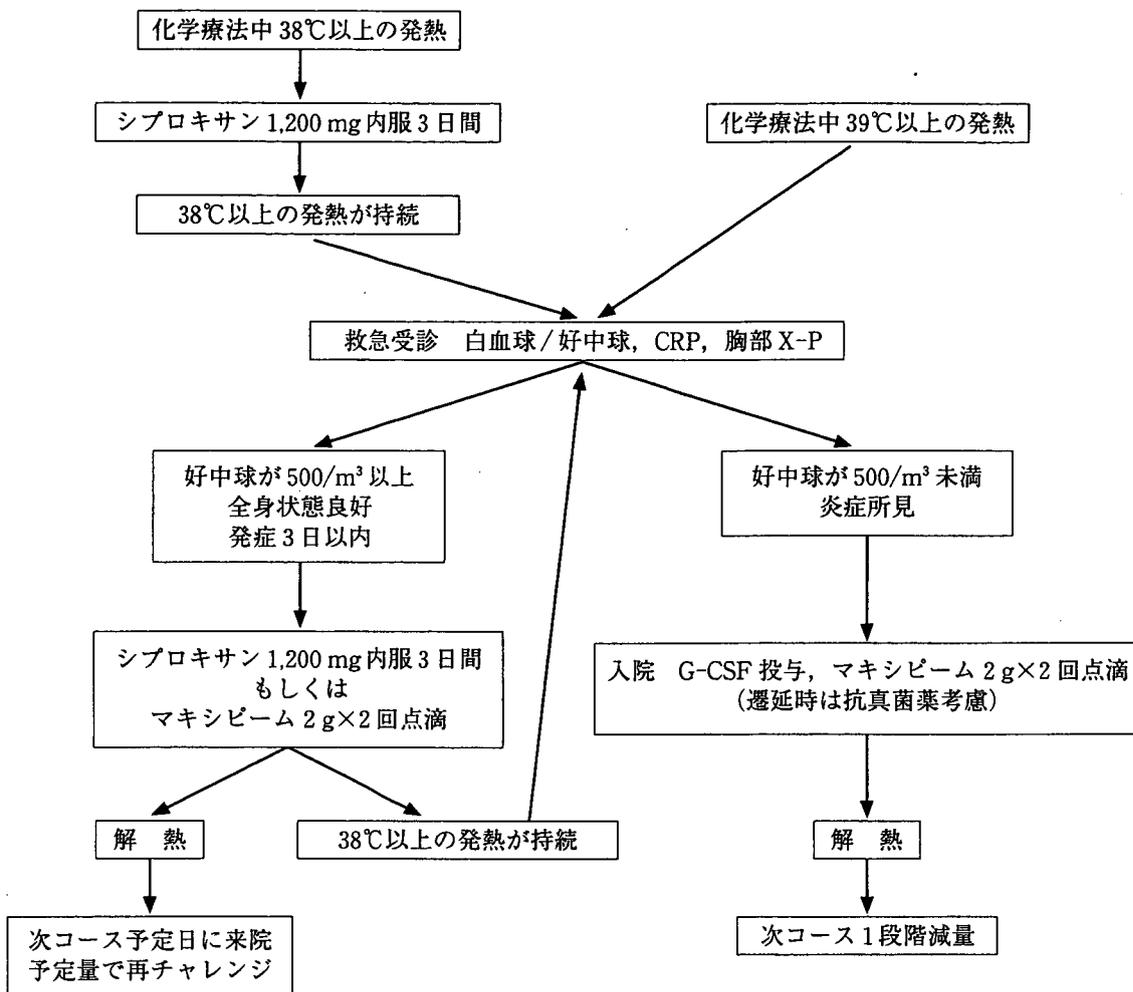


図 2 発熱性好中球減少症に対する治療方針(国立病院機構大阪医療センター)

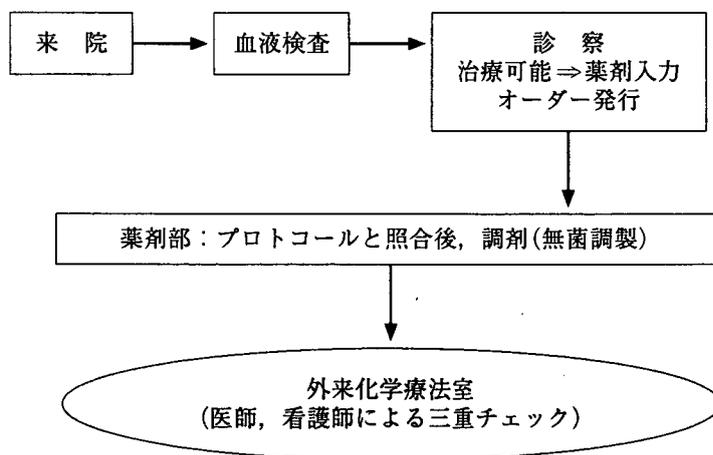


図 3 外来化学療法室における治療体制—外来化学療法の順序—
(国立病院機構大阪医療センター)

施設の電子カルテの導入により連携がより容易になりつつある。当院の外来化学療法の順序については、図3のように当日診察前に血液検査

を行い、オーダー内容は薬剤部にてプロトコールと照合しチェックを行った後、作業者の安全と無菌的に混合調製するために安全キャビネッ

●リクライニングベッド10台



●薬剤部：無菌室で手術用ガウン着用にて調剤

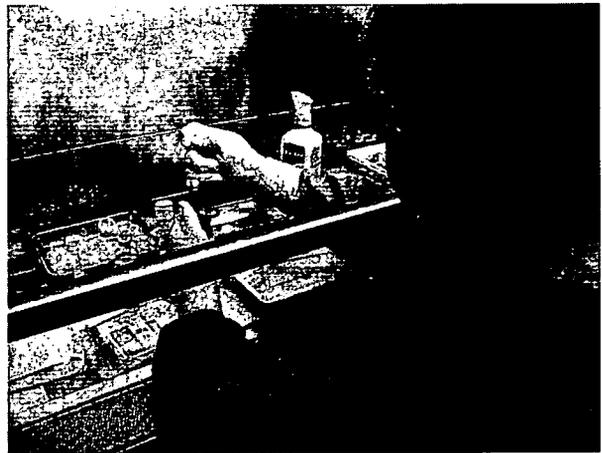


図4 外来化学療法センター(国立病院機構大阪医療センター)

トを用いて調剤している(図4)。更に外来化学療法室にて点滴前に医師、看護師によるトリプルチェックにて安全確認を行うことにしている。米国労働安全衛生局(Occupational Safety and Health Administration)のテクニカルマニュアルでは抗癌剤の安全キャビネットを用いて取り扱うよう明記されている¹¹⁾。また、患者自身にも薬剤の表示内容を確認して自覚してもらうことも一つの方法であろう。

f. ハード面・環境づくり

安全性を一層確保しながら静かな環境でリラックスして治療を受けるために治療室の整備・環境づくりが大切である。安全面では、アナフィラキシーショックの緊急時や血管外漏出に対する薬剤、物品などを備えた救急カートや酸素吸入設備は必要である。アメニティ面では、長

時間にわたる点滴の苦痛を和らげるため、リクライニングベッドを設置したり、専用のテレビや本を置いたり、音楽や照明などの快適な治療環境整備に配慮するのが望ましい(図4)。また、当院のアンケート調査で、外来化学療法室を使用することが患者同士のコミュニケーションに役立っていることがわかってきた。間仕切りカーテンは開放して(75%)、情報交換の場として有効利用され、外来治療の方が快適でより良い(68%)という回答を得た。外来化学療法室を介して情報交換が進み、患者間での支え合いが生まれ、リスク回避につながる相乗効果をもたらしていると考えられる¹²⁾。

g. チーム医療

乳癌治療は手術・薬物療法・放射線治療など専門性をもった多職種がかかわる集学的治療で

化学療法を受ける方へ【副作用について】

☆副作用には個人差がありますが、皆さんに同じように症状があるわけではありません。
副作用が出現した際に、不要な不安を抱くことがないように、あらかじめ説明させていただきます。

治療当日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目以降	相談のめやす
吐き気								嘔吐が続き、 24時間 何も胃に 入らなかったとき
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 吐き気どめの薬は我慢せずに定期的に服用してください ● 食後は頭を高くして横になる ● 熱い食品や脂肪の多い食品は避け、食べ過ぎない ● 無理せず口当たりの良いものを食べる 								
倦怠感(身体のだるさ)								自分の必要な活動が できていないとき
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 活動後に休憩時間をとる ● 治療3日目ごろから軽い運動(散歩など)をする ● リラクゼーションや自分の好きなこととして気を紛らす 								
下痢								1日5回以上の ひどい下痢
<p>【予防策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 自分のパターンがわかったら、早めに下痢どめを服用する 								
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 肛門部の清潔を保つ ● 水分補給 								
口内炎								口内炎の痛みが強くて、 食事がとりにくいとき
<p>【予防策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● うがい ● 柔らかい歯ブラシを使う ● 口内を刺激する香辛料や極端に熱いもの、冷たいものを避ける 								
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 水分を多く含む食品を食べる 								
<p>【予防策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 手洗い・うがいの励行 ● 1日2回の体温測定 ● 日焼けや切り傷、やけどに注意 								
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 発熱時の水分補給 ● 発熱時には安静を保つ 								
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 白血球減少 (感染しやすい) 								
<p>【予防策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 毛染め・パーマは避ける ● 柔らかい歯ブラシを使う 								
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● かつら、帽子、スカーフなどの準備 								
脱毛								38℃以上の発熱 感染の徴候 ※シプロキサンを内服(最後まで 飲みきる)して下さい。 ※服用してもとんどん熱が出る ようならば受診して下さい
<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 脱毛 (10日目以降) 								

*このほかに、以下の副作用があります。

便秘・頭痛・めまい・動悸・血圧の変化・生理不順・関節痛・末梢神経障害・手足の色の黒ずみ・お酒に酔ったかんじなど

図5 外来化学療法のスケジュール・副作用に対する説明ツール(国立病院機構大阪医療センター)

あり、最近、チーム医療の重要性が求められるようになってきている¹³⁾。外来化学療法においても患者とのかかわり合いが要求され、チームを構築しカンファレンスを行いスタッフ間の意思を統一して患者説明を行うことが望ましい。カンファレンスには専門医師に加えて、看護師・薬剤師・放射線診療技師などのスタッフも交え、情報の共有化を図り乳癌患者の治療方針を決めることにより、看護師や薬剤師らが患者説明・指導に役立てることができよう。薬剤師が患者・家族へ薬剤や副作用を説明したり、看護師が副作用対策や生活上の注意点を患者指導(教育)することを求めたい(図5)。また、患者自身に体調の変化や副作用の状況をメモしてもらい各スタッフが確認する方法もあろう。

転移再発乳癌患者は入退院を繰り返す、入院での化学療法を外来に移行することが多いため、外来と入院(病棟)が連携することも大切であり、当院では外来化学療法室看護師を含めたチーム病棟回診を行っている。患者・家族の背景は様々であるため、特に転移再発乳癌患者に対して

は在宅医療と連携し、受けることのできる地域の社会資源を把握し、紹介することも多くなるため、ソーシャルワーカーらと病診連携をとりながら対応していくことも大切である¹⁴⁾。また、高額になりがちな治療費用に対しての医療相談も必要であり、更に化学療法治療中にうつ症状などが出現し精神面でのケアやサポートを要するケースには外来の限られた時間にて問題を解決するために心療内科やリハビリテーションと連携を強くする必要があるだろう。

おわりに

安全で治療効果の高い外来通院型の化学療法を遂行するには、適切な治療レジメを統一して積極的にステロイドを用い、副作用をマネジメントすることが重要である。また、外来化学療法室の整備だけでなく、看護師・薬剤師など多職種のスタッフにチーム医療へ参加してもらい、患者サポート体制を完備していくことが求められる。

■ 文 献

- 1) 渡辺 亨：時代を読む；診療所サイズの外来化学療法が始まる。Mebio Oncology 1: 79-82, 2004.
- 2) 光山昌珠：外来化学療法完遂のポイントー生存率向上に向けて。乳癌治療のコツと落とし穴(霞富士雄編), p232-233, 中山書店, 2004.
- 3) 安藤正志：化学療法。再発乳癌治療ガイドブック(安達 勇ほか編), p156-165, 南江堂, 2002.
- 4) Fever and neutropenia: treatment guidelines for patients with cancer. NCCN Guideline, 2002.
- 5) Masaoka T: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. Clin Infect Dis 39: S49-52, 2004.
- 6) Klastersky J, et al: The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 18: 3038-3051, 2000.
- 7) 増田慎三ほか：発熱性好中球減少症とその対策。乳癌と臨床 21: 14-23, 2006.
- 8) 上谷幸男ほか：癌化学療法における口内炎に対するオーラルライオセラピーの評価。医薬ジャーナル 37: 255-261, 2001.
- 9) 近藤 礎ほか：外来化学療法における10種類の24Gyカテーテル型静脈内留置針の操作性と安全性の評価。癌と化学療法 31: 2005-2008, 2004.
- 10) 増田慎三ほか：FEC療法におけるサポータティブケアの工夫ー血管痛・静脈炎の予防ー。The Medical Oncologist 1(4): 55-62, 2005.
- 11) OSHA Technical Manual: Section VI Chapter 2: Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs.
- 12) 増田慎三：抗癌薬物療法の工夫ー外来通院型治療を中心にー。乳癌診療二頁の秘訣(光山昌珠編), p109-110, 金原出版, 2004.
- 13) 大野真司, 阿比留衣子：乳癌に対するチーム医療。日本臨牀 64: 570-574, 2006.
- 14) 井上賢一ほか：乳がんの外来化学療法と在宅医療の現状と将来。癌と化学療法 33: 595-598, 2006.

各論 化学療法

手術不能または再発乳癌の最適化学療法

Optimal chemotherapy for advanced and recurrent breast cancer patients

増田慎三

Key words : タキソール (paclitaxel), タキソテール (docetaxel), capecitabine, TS-1, trastuzumab, QOL, bisphosphonate

はじめに

進行再発乳癌の治療は、薬物療法や放射線療法・手術などの各治療オプションを組み合わせることで集学的にチャレンジされるが、完治は難しく予後は不良である。そのため、治療の目的は、もちろん生存期間の延長が第1であるが、症状緩和やQOLの改善維持にも配慮した治療計画が望まれる。

本稿では、進行再発乳癌における化学療法を中心に述べる。

1. 治療の大原則

日本乳癌学会薬物療法ガイドラインや患者用の乳がん診療ガイドラインの概説には、進行再発乳癌の治療指針の大原則として下記のことが記されている。①一部の例外を除いて治療させることができないこと。②副作用が許容できる範囲の量の薬を使って、がんと共存するのが治療の目的、つまり、QOLを重視した治療が行われること。③がんと共存、つまりがんを縮小させなくても大きくはさせないこと、がんを持っていても痛みなどの苦痛を生じさせないことをめざしましょう。④そのうちに、有効な薬が開発されたり、画期的な方法がでてくるかもしれません。医学の世界は日進月歩です。決

して落胆せずにそのときを待ちたいものです。

その観点から、進行再発乳癌の治療指針として参考にされるのが、Hortobagyiのアルゴリズム¹⁾や、HER2発現状況を考慮したNCCN Clinical Practical Guidelines²⁾である。つまり、生命予後に影響しない状況であれば、内分泌療法のように副作用の少ない治療法から開始し、化学療法は病状悪化やホルモン耐性になってから考慮される。

しかし、少ないながらも完全CRが得られ10年生存が得られる症例も散見されること、新規治療法の開発が進んでいること、初期治療の臨床効果が予後を決める(CR>PR>SD>PD)という報告³⁾もみられることから、一律に再発乳癌に対して「不治の病」との印籠を渡し、ガイドラインを適用することは避け、経過を予測しながらの「個別化治療」を心掛ける必要がある。

2. 進行再発乳癌治療法決定のポイント

a. 生物学的マーカー

癌の性質で最も重要な点は、ホルモン感受性の有無(ER/PgR)とHER2発現状況である。それぞれが内分泌療法やtrastuzumab分子標的治療の選択可否を決めるだけでなく、予後や化学療法の効果予測に役立つ。周術期に施行された化学療法の内容や、更に近年広まっている術前

化学療法における各薬剤の治療効果も参考になる。

b. 宿主側因子

年齢・閉経状況・全身機能・PSなどを評価する。特に化学療法の適応に関しては、PSの評価が重要である。もちろん患者の治療への意欲や理解も考慮される。

c. 転移の状況

生命予後に影響する(life-threatening)か否かの決定に、再発までの期間、転移部位の把握も大切である。癌性リンパ管症や多発性肝転移は積極的な治療が急務である。胸膜播種に伴う胸水貯留にはドレナージ、溶骨性骨転移には早期からのbisphosphonate製剤の併用が推奨される。脳転移であれば、脳外科や放射線治療科との連携で、集学的治療が実施される。

d. インフォームド・コンセントにおける患者意思優先

適用した治療が正しかったかどうか、その評価はそれぞれの患者の期待と価値観に適した治療を提案でき、満足してもらえたかどうかによる。患者にとって、わずかな生存期間の延長でもそれが最優先事項である場合もあれば、つらい生存期間の延長よりもQOLを重視する人もいる。たとえ治療効果が低くても、前者の場合は、特に使える可能性のある治療法をうまく順序良く使い切ることがお互いの満足につながる。アンケート調査によると⁴⁾、癌患者は一般健康人や医療従事者と比較して、1%でも治癒率の向上する強力な治療があればそれを受容する傾向が強く、はるかに積極的に化学療法を選択し受容する可能性が高いことが示されている。我々も患者の視点に立った考え方と同時に、正しい情報の提供も必要である。

3. 進行再発乳癌に対する推奨化学療法レジメ

a. 一次化学療法

基本的にはアントラサイクリン系薬剤を含むレジメが推奨される。ドキソルビシンを含むAC, FAC, CAFやエピルビシンを含むCE, FEC, CEF療法がある。一般的に奏効率は50-

60%, 奏効期間は6-12カ月とされる。心毒性の観点から、心機能の定期的なモニタリングが望ましい。安全な総投与量はドキソルビシンで450-500 mg/m², エピルビシンで800-900 mg/m²であることから、投与可能回数や期間には制限を受ける。エピルビシンの方が、心毒性が少ないとされ、頻用される傾向にある。投与量に関しては、長い継続投与と副作用を考慮して、3週間間隔で75 mg/m²前後と周術期に比べ少ない量が適用されることが多いが、HER2陽性の場合には100 mg/m²の高用量の方が奏効率も優れることから、癌の性質や状態に応じた用量設定も大切である。

近年では、周術期にアントラサイクリン系レジメが多く適用されていること、たとえ前投与から期間があいていても、同じく有効なタキサン系薬剤の出現により、再発乳癌の一次治療でアントラサイクリン系レジメを使用することは減少した感がある。

b. 二次化学療法

日本乳癌学会編集の薬物療法ガイドラインには、一次化学療法として使用されたアントラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤のうち、使用されなかったどちらかの薬剤が転移再発乳癌に対する二次化学療法として推奨されると記載されている。基本的にはタキサン系薬剤である、タキソール(paclitaxel: PXL)かタキソテール(docetaxel: DOC)の単独使用が標準的である。PXLかDOCの選択や投与方法については、E1199試験の結果がおおよその指針を示している。E1199試験は術後の化学療法として、AC 4サイクルの後、PXL 80 mg/m²/qw×12, PXL 175 mg/m²/q3w×4, DOC 35 mg/m²/qw×12, DOC 100 mg/m²/q3w×4を比較するランダム化試験であるが、各群において治療効果(DFS)は有意差がなく、毒性プロファイルも考慮して、PXLの場合はweekly投与、DOCの場合は3週に1回の投与方法が推奨される⁵⁾。奏効率はともに30-50%, 奏効期間は6カ月期待できる。

再発乳癌を対象とした投与レジメは、PXLの場合、80 mg/m²の3回投与1回休薬や6回投与2回休薬が一般的である。DOCの場合は、60-

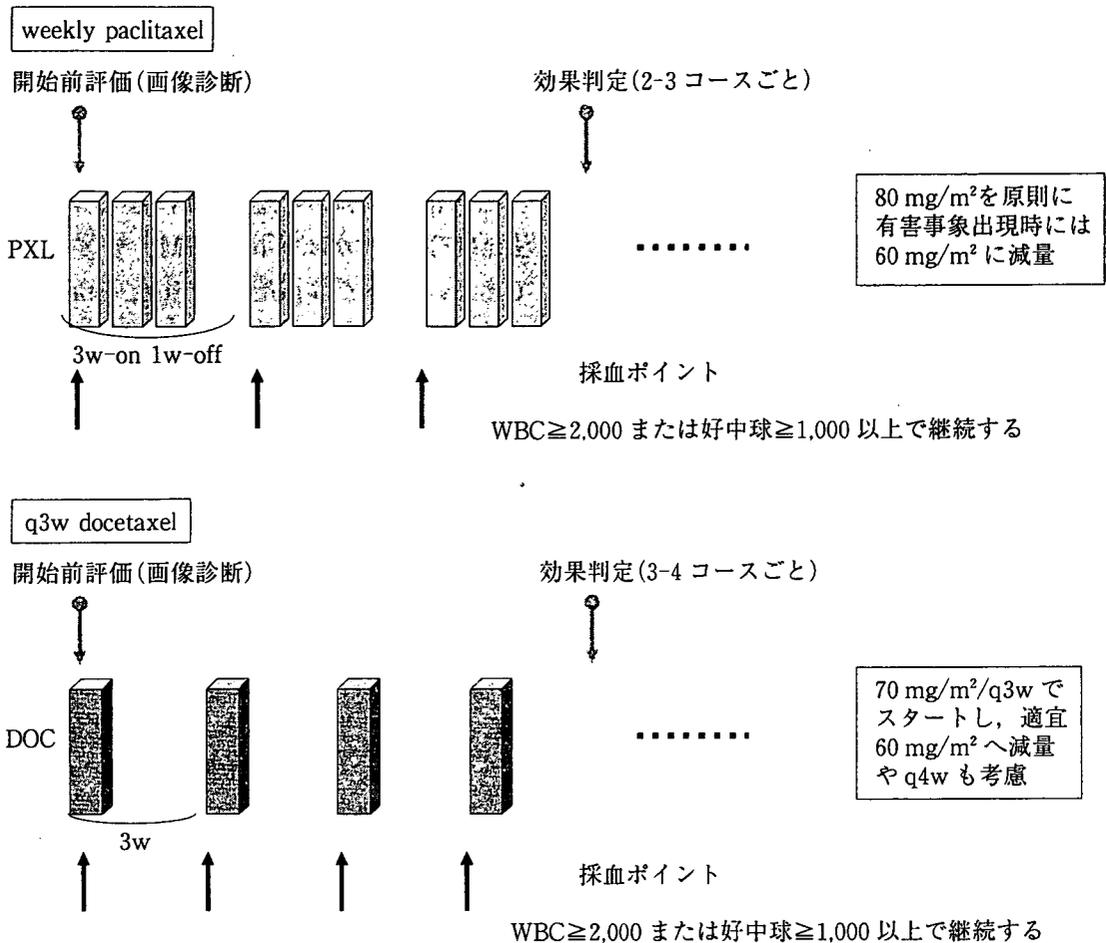


図1 進行再発乳癌におけるタキサン系薬剤の治療計画の実際(大阪医療センター例)

75 mg/m²の3週間隔が一般的であるが、奏効状態や副作用の状況を見て、適宜減量や投与間隔の調整を行う。PXLはしびれなどの感覚性神経障害、DOCは浮腫が治療継続阻害因子となるが、ステロイド以外に特に有効な予防策が確立していない。タキサン系も治療継続がポイントとなるため、これらの副作用の早期の把握と適切なマネジメントが必要である。

アントラサイクリン系に比べて嘔吐や倦怠感などの副作用が少なく、効果は同等であることから、タキサン系薬剤が再発の一次治療として選択されることも多い。JCOG9802試験は、再発乳癌の一次治療として、ACX6→PD→DOC×6、(AC-DOC交互)×3→PD→(AC-DOC交互)×3、DOC×6→PD→ACX6の3群比較試験であるが、生存期間において有意差はないものの、若干DOC先行群が良い傾向がみられた。

図1に、進行再発乳癌におけるタキサン系薬

剤の治療計画の実際例を示す。

c. Capecitabine, TS-1

経口5FU系薬剤のフルツロンやUFTの薬効を高める形で開発された、capecitabine(X: Xeloda)は2003年6月に、TS-1は2005年11月に、進行再発乳癌を対象に保険収載された。Xに関しては我が国よりも先行した海外で多くのエビデンスが集積されてきたが、特にタキサン単独とタキサンとの併用(DOC vs DOC+X)を検討した臨床試験の結果は、再発乳癌治療においてTTP(病状増悪までの期間)のみならず生命予後も改善したという意味では注目されるものである^{6,7)}。タキサンを必要とする再発乳癌の場合には、最初からXとの併用で高い奏効率を期待するのも選択肢の一つである。一方、治癒よりもcareを目指す再発乳癌治療においては、脱毛などの副作用の多いタキサン系薬剤よりも、XやTS-1は化学療法⁸⁾の1st lineとして使用する

とよいという考え方も妥当である。X+DOC vs X+PXL vs X→PXLかDOCの比較試験結果も各群で生命予後には差がなく⁸⁾、特に急を要しない再発の場合にはX単剤のup-frontでの使用をサポートするものである。我が国では再発乳癌の1st lineの化学療法として、標準治療としてのタキサン系レジメとTS-1とを比較する試験(SELECT-BC)が2006年開始された。日本乳癌学会のガイドラインにも、capecitabineが第二次化学療法剤の選択肢として妥当なことも明記されている。

実際の投与レジメは、capecitabineは1,657 mg/m²/day分2の3週間投与1週間休薬が現在保険で認可された方法であるが、近々2,500 mg/m²/day分2の2週間投与1週間休薬の海外標準療法が認可される見込みである。手足症候群(HFS)のマネジメントが治療継続の可否を決定することも多く、ビタミンB₆の予防投与や症状出現早期からの尿素系・ステロイド軟膏の処置が重要である。TS-1は、80 mg/m²/day分2の4週間投与2週間休薬が標準で、骨髄抑制や下痢などの消化器症状の出現に注意が必要である。ともにクレアチニンクリアランスによる用量コントロールにも気をつけたい。脱毛・急性期嘔吐などの副作用が少ない点で、アントラサイクリン系やタキサン系に代わってup-frontで用いることも今後多くなろう。

d. Vinorelbine (Navelbine)

2005年5月、乳癌に保険認可を得た。適応はアントラサイクリン系およびタキサン系薬剤既治療の再発例に限定される。再発一次治療で35-50%、二次治療で16-36%の奏効率が得られ、新規薬剤として今後の再発乳癌の予後改善に期待できる。特にHER2陽性乳癌においては、trastuzumabとの併用療法(vinorelbineは20-25 mg/m² day 1 & 8の3週1コース)は、タキサン+trastuzumab併用療法に次ぐ二次治療として十分な効果が期待できるばかりでなく、一次治療での高い奏効率(-75%)の報告から⁹⁾、今後はタキサン系に比較して脱毛などの副作用が少ないvinorelbine+trastuzumab併用療法は、よりup-frontでの使用が十分に期待される。

投与の際には、血管炎の発現に注意するとともに、その危険性があれば積極的に中心静脈へのポート留置を考慮する。

e. 他の治療レジメ

三次治療以降の位置付けになるが、CMF療法、CPT-11(カンプト)、MMCなどが現在使用できる。海外ではgemcitabine, ixabepilone, carboplatinなども使用可能であるが、はっきりとした位置付けはまだ今後の課題である。一部、我が国でも承認に向け、現在試験が進行中である。

4. 分子標的薬剤—trastuzumab—

我が国では2003年に保険適用となった分子標的薬剤であるtrastuzumab(Herceptin)は、約25-30%を占めるHER2陽性乳癌の予後を大きく改善するとともに、その治療体系を大きく変革した¹⁰⁾。HER2陽性の進行再発乳癌においては、trastuzumabを基本に治療法が選択される。臨床的に問題な有害事象は心毒性であり、約5%に心不全が認められるが、定期的な心機能モニタリングなどの注意深い観察で長期の継続投与も可能である。また、初回もしくは2回目投与時にはinfusion reactionも注意すべき副作用である。化学療法とtrastuzumabとの併用療法は骨髄抑制などの有害事象を増強せず、両療法とも標準的用量で併用療法が行える利点がある。更に、化学療法単独で治療を開始するよりも、最初から併用の方が奏効率・生存期間が優れるという臨床試験結果を受け、現在、HER2陽性転移性乳癌の1st line治療は、trastuzumabとタキサン系薬剤の併用が標準である¹¹⁾。アントラサイクリン系との併用は心毒性の増強のため、禁忌である。今後は周術期化学療法の進歩により、少なくなると予想されるが、HER2陽性乳癌で、アントラサイクリン系薬剤が未使用な場合、どのタイミングでアントラサイクリン系薬剤を使用するのがベストであるか、症例ごとの適切な対応が望まれる。

一次治療のtrastuzumab+タキサン併用療法に耐性を示した場合、trastuzumab+vinorelbineやtrastuzumab+capecitabineの併用療法も

良好な成績が報告されている。Trastuzumabは継続しながら、併用薬剤を変更していく方法が推奨されるが、今後、認可が予定されるlapatinibの登場により、この概念は変革が予想される。詳しくは他稿を参照されたい。

腫瘍量の少なく、すぐには生命予後に影響を与えないような再発の状態における、trastuzumabの単独療法の是非、ホルモン感受性も有する場合の内分泌療法との併用に関しても今後エビデンスの蓄積が期待される。またtrastuzumabについては近々に術後療法への適応拡大が我が国でも認可される見込みで、益々HER2陽性乳癌の予後改善が期待できるようになった。周術期でtrastuzumabを使用した後、再発時にtrastuzumabを適用するかどうかについても新たな課題である。

5. 骨転移に対する新しい治療戦略

乳癌骨転移関連事象として、疼痛、病的骨折、脊髄圧迫症状、麻痺、高Ca血症などがあげられる。従来、高Ca血症の治療薬として使用されてきたbisphosphonate製剤は、骨における破骨細胞による骨破壊を予防する作用から、骨転移関連事象の予防や軽減に有用である。ASCOのガイドラインでも骨転移の早い段階からpamidronate 90 mgやzoledronate 4 mgの3-4週ごとの使用を推奨しており、我が国でも溶骨性骨転移に対して承認されている。骨転移患者のQOL改善に非常に期待される薬剤である。これらの薬剤も化学療法剤の有害事象と相互作用がないため、比較的安全に併用しやすい薬剤である。顎骨壊死には注意する必要がある。溶骨性骨転移もしくは有痛性骨転移が認められた際には使用を検討する。また新たに、denosumabという分子標的薬剤の開発治験も世界的に進行中である。

6. 外来化学療法システムとチーム医療、副作用マネージメント

副作用マネージメントの工夫が進んだことや、看護師や薬剤師とのチーム医療が推進されてきたこと、更にDPC医療の導入により、近年従来

の入院を中心とした化学療法から、「外来治療」へ移行が進んだ。進行再発乳癌の化学療法においてはその効果を最大限に引き出すために、各有害事象のマネージメントはもちろん、患者や家族との心身的社会的な面でのかわりも重要で、チーム医療の機能が最も期待される場面でもある。悪心・嘔吐については、ステロイドの適正使用やセロトニン拮抗剤により、かなり改善された。化学療法後の経口による制吐療法の工夫も行われる。白血球減少に伴う発熱(febrile neutropenia)は、多くは発熱時のシプロキササン内服でマネージメントが可能なることを経験し、クール途中での採血検査の省略により、患者負担が減り、更に予防的G-CSF投与の減少により医療経済学的にも改善が進んだ。脱毛については残念ながら得策がまだない。新たな制吐剤の開発、貧血による全身倦怠感の改善を目指したエリスロポエチン製剤の開発適応拡大など、特にQOLを重視する再発乳癌治療において益々期待されている。

進行再発乳癌で状態が悪化した場合の、スムーズな緩和ケアへの移行においてもチーム医療の果たすべき役割は大きい。

7. 単剤逐次か併用か？

新たな化学療法剤の開発に伴い、治療効果の改善がみられる今、再発乳癌＝不治の病という概念がすべての患者に当てはまるのか？ 症例によっては、比較的腫瘍量の少ない段階では適切なレジメの選択により、救命が得られる場合もあり得るのではないだろうか？ あくまで私見であるが、少なくともその期待をもって特に一次治療は患者の視点で適切な治療を提案する必要がある。最初の治療選択でつまずくと、たとえ別の治療が有効であってもそのスタートラインでは腫瘍量が多くなっていることから、著明な効果を得ることは難しいかもしれない(図2)。また、もし全身状態の悪化があれば、他の有効な治療を行うチャンスを逸してしまう可能性もある。

Docetaxel+capecitabine併用療法が、docetaxel→capecitabine単剤逐次療法に生存期間の

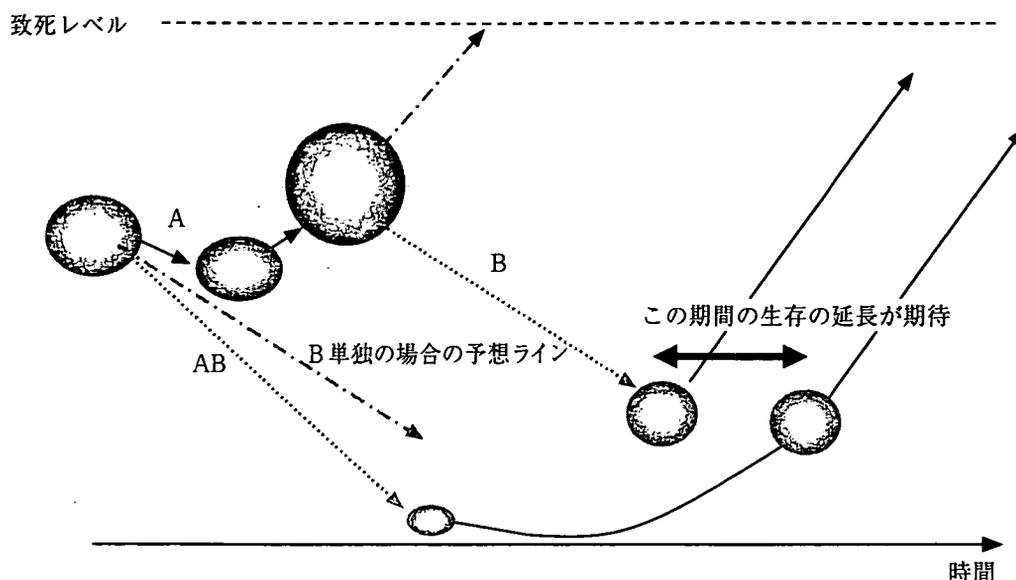


図2 単剤逐次投与か併用療法か？

Aが効果が不十分、Bが効果ありの薬剤、AとBは相加相乗効果があると仮定した場合、Aを先に投与した場合、腫瘍量が多くなってからのBの開始となる。たとえその後で、Bが奏効しても、縮小効果はAB併用に比べると緩やかと仮定した場合、最大の腫瘍縮小効果は先にBが入った併用の方が得られやすい。その分、病態の増悪までの時間が遅れ、生存の延長が期待できると考えられる。

検討において勝るといふデータが2つの臨床試験で確認されている^{6,7)}。上記の観点から考察すると、再発乳癌の治療戦略として、副作用の少ない優しい治療からスタートして順に薬剤を検討するという大原則だけでなく、最初にしっかりと併用療法で腫瘍の縮小を目指し、一定の効果を得た後に、単剤療法で維持するという治療戦略も検討される必要があると思われる。

8. 臨床試験や開発治験

新しい薬の開発治験は、特に限られた治療選択肢しかない進行再発乳癌患者にとって、1つの治療選択肢が増えるメリットがある。実施においては十分な基礎臨床データの吟味と倫理審査委員会の承認は必須である。最初の一次治療から、先のその適応も考慮した治療戦略を立てることも、可能であれば望まれるところと考える。

標準外の治療を過去に行っていたことから治験のチャンスを出すこともあり得る。またより良い治療成績を目指し、併用療法の考案や、副作用軽減を目指した取り組みなど、臨床試験を通して我々は常に工夫していく必要がある。

おわりに

進行再発乳癌の化学療法を中心とした治療の考え方を論述した。周術期薬物療法と違って確固たるエビデンスに基づく治療法の確立は難しい状況である。患者の希望や価値観を尊重しながら、満足のいく結果を引き出すために、いろいろな治療選択肢の中から治療効果とQOLの高いレジメを順次提案する、まさに再発乳癌の治療が乳腺専門医の腕の見せどころといっても過言ではない。

図文 献

- 1) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. N Engl J Med 339: 974-984, 1998.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer version 2, 2006.
- 3) Greenberg PA, et al: Long-term follow-up of patients with complete remission following combina-

- tion chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 2197-2205, 1996.
- 4) Slevin ML, et al: Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *Br Med J* 300: 1458-1460, 1990.
 - 5) Sparano JA, et al: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *Proceeding of San Antonio Breast Cancer Symposium, Abs# 48, 2005.*
 - 6) O'Shaughnessy J, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12): 2812-2823, 2002.
 - 7) Beslija S, et al: Randomized trial of sequence vs. combination of capecitabine(X) and docetaxel(T): XT vs. T followed by X after progression as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer. *Proceeding of ASCO, Abs# 571, 2006.*
 - 8) Soto C, et al: Capecitabine(X) and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: Sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *Proceeding of ASCO, Abs# 570, 2006.*
 - 9) Burstein HJ, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 2722-2730, 2001.
 - 10) Toi M, et al: Trastuzumab: updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 56(Suppl 1): 94-99, 2005.
 - 11) Norton L, et al: Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 127a(Abstr 483), 1999.

乳癌化学療法における最近の進歩

国立病院機構大阪医療センター 増田 慎三

KEY WORDS

- 乳癌化学療法
- 術前化学療法
- EBM
- 臨床試験
- 分子標的治療

はじめに

乳癌の治療は、局所(乳房と領域リンパ節)の病巣をコントロールする手術、放射線治療と全身の病巣をコントロールする薬物療法に大きく分類される。乳癌の根治を求める場合、もちろん局所をコントロールすることも大切であるが、乳癌の生物学的特長として、比較的小さな早期の段階から全身に微小転移を形成しやすいという概念の普及により、薬物療法のウエイトがますます増してきた。

乳癌薬物療法は、内分泌療法、化学療法、トラスツズマブに代表される分子標的治療に大別され、癌の性質に応じて使用適応が判断される。エビデンスに基づいた治療方針の決定が重要で、新しく発表される国内外の大規模臨床試験結果により、常にblush-upし、よりよい治療効果還元することが必要である。本稿では乳癌化学療法における最近の話題を中心に概説する。

I. EBMに基づいた治療レジメンの浸透

乳癌薬物療法のレジメンを決定する際に、乳癌専門医が参考にするガイドラインとして、①St. Gallen Consensus meeting (2005), ②NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline, ③乳癌診療ガイドライン(日本乳癌学会編)などがあげられる。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、乳癌の再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示されている。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案して行われるものであるが、それに示された治療方法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。

Quebecという地域で乳癌治療を行われたn0乳癌1,541人を対象に、1992年に発表されたSt. Gallenのリスク分類に従い、推奨治療を受けたかどうか

Current and future directions for systemic chemotherapy in breast cancer

Norikazu Masuda

で分類して予後を検討したところ、まさしくガイドラインに準拠した患者群のほうが、有意な差をもって予後の改善が得られることが判明した¹⁾。つまりEBMに基づいた治療法の適応が重要であり、近年その考え方が広まってきた。

II. 周術期治療と進行再発乳癌の治療

乳癌患者に化学療法を適応する場合、限られた期間や回数で最大限の再発抑制効果、つまり癌の完全治癒を目指す周術期治療と、一方、完全治癒が難しく、うまく癌の縮小や共存をめざす進行再発期治療に大別され、全く考え方が異なる。

周術期の場合は、副作用の出現による完遂率やDose Intensityの低下は治癒の可能性の低下を示唆するため、患者の意欲を誘発するようなIC(インフォームドコンセント)の工夫や、副作用のマネジメントにより、予定コース数の完遂をめざす。

進行再発の場合は、もちろん病巣のコントロールを第1にめざすものの、患者の価値観に応じた治療法の選択やQOL重視の考えが優勢になる。副作用で苦しまず、かつ使用できる有効な薬や治療法の選択肢を使い尽くすことができるような治療プランの考察が、早い段階から必要である。近年、再発乳癌に適応が認められた分子標的薬のトラスツマブや新規抗癌剤(カペシタビンやTS-1[®]、ピノレルピン)の登場により、その治療体系は大きく変化した。さらにこのなかで有望な薬剤は、周術期薬物療法への適応拡大の検討もなされている。

III. アンスラサイクリン系レジメン

NCIC CTG MA-5試験²⁾、FASG 05試験³⁾に代表される大規模臨床試験ならびにEBCTCG meta-analysisの最新報告⁴⁾により、アンスラサイクリン系含有レジメンが乳癌周術期抗癌剤治療の標準と位置づけられた。わが国でも抗癌剤適応拡大委員会での検討をうけ、2005年秋には、ドキソルビシン60mg/m²、エピルビシン100mg/m²の用量が保険認可され、国際的な標準用法が導入された。AC(A:ドキソルビシン60mg/m²、C:シクロフォスファミド600mg/m²)療法(3週ごと4サイクル)やFEC(フルオロウラシル:500mg/m²、E:エピルビシン100mg/m²、C:シクロフォスファミド500mg/m²)療法(3週ごと4~6サイクル)が一般的に用いられる。リンパ節転移陰性症例にはAC4サイクルやFEC6サイクルが中心で、リンパ節転移陽性例には次項に示すタキサン系薬剤との逐次投与が標準である。

IV. タキサン系薬剤

周術期薬物療法において、タキサン系薬剤(P:パクリタキセル、D:ドセタキセル)の有用性はいくつかの臨床試験で確認され、近年使用頻度が高まっている。リンパ節転移陽性患者を対象としたCALGB9344、NSABP B28試験では、AC4サイクルに比較して、AC→P(175~225mg/m²:3週ごと)4サイクルの逐次併用療法の有効性が示された⁵⁾⁶⁾。これらの試験結果の解釈の場合、サイクル数の違いが予後改善に結びついたのであるという懸念が指摘

され、MD Anderson Cancer Centerでは、FAC(フルオロウラシル+ドキソルビシン+シクロフォスファミド)8サイクルとP4サイクル→FAC4サイクルの比較試験が実施され、有意差を認めなかったが、パクリタキセルの追加効果の傾向は認められた。

ドセタキセルに関する知見では、まずBCIRG001試験により、TAC(T:ドセタキセル75mg/m²、A:ドキソルビシン50mg/m²、C:シクロフォスファミド500mg/m²)3週ごと6サイクルがFAC(500-50-500mg/m²)に比べ、28%の再発リスク低下、30%の死亡リスク低下を得ることができたことから、その周術期での使用意義が認められた⁷⁾。また、FEC1006サイクルとFEC1003サイクル→D1003サイクルを比較したPACS01試験でも、アンスラサイクリン系とドセタキセルの併用の有用性が示された。サブグループ解析では、閉経後や腋窩リンパ節転移個数が1~3個の群で特に有意差が得られ、閉経前乳癌での差が出なかったことは、FECに比べドセタキセルの卵巣機能抑制効果が少ない可能性などさまざまな議論が尽きない点でもある⁸⁾。

パクリタキセルの投与方法に関しては、MDACC neo-adjuvant trial、CALGB9840 advance trialから、従来の3週ごとよりも、weekly投与することにより、副作用が軽減し、治療完遂率が高くなることと相まって効果の改善が期待されている。わが国ではweekly投与の保険認可が遅れているが、実地臨床の場ではかなり広まっている。ドセタキセルとパクリタキセルの比較については、再発乳癌を対象としたドセタキセル100mg/m²q3wとパクリタキセル175mg/m²q3wの比較試験の結果、

ドセタキセル群で有意にTTP(病状増悪までの期間)が改善した⁹⁾が、ドセタキセル100mg/m²という高用量が認容性の面で問題が残る、わが国での実地臨床への適応は慎重に熟考を要する。2005年のSanAntonio Breast Cancer symposium (SABCS)で報告された、E1199試験は、AC 4 サイクルの後、D q3w × 4, D qw × 12, P q3w × 4, P qw × 12の比較であるが、各群で有意な差を認めなかったものの、毒性などの面も考慮して、Dはq3w, Pはqwの投与方法が望ましいことを示唆している¹⁰⁾。

わが国でもN-SAS BC02試験が行われており、これはリンパ節転移陽性患者を対象に、AC(CE) × 4 → P × 4, AC(CE) × 4 → D × 4, P × 8, D × 8の4群比較試験で、2006年3月でエントリーを終了し、経過観察とともに今後の解析を期待するところである。術後の再発予防治療において、タキサン系薬剤が単独で、アンストラサイクリン系に取って代われるかどうか、さらにドセタキセルとパクリタキセルの直接比較という面から興味深いところである。

さらに2005年のSABCSで報告されたUS oncology 9735試験結果は、早期乳癌においてTC(ドセタキセル+シクロフォスファミド)療法はAC療法に対してDFS(無再発期間)を改善し、さらに悪心嘔吐や心毒性などの有害事象が軽減されることから、今後、アンストラサイクリン系レジメンからタキサン系レジメンを中心とした流れになる可能性も示唆される¹¹⁾。ただこの点に関しては次項で示す術前化学療法におけるトランスレーショナルリサーチの結果などを待ち、十分に検討したうえで実

地臨床に適応すべきと考える。

以上の状況を鑑み、現在、当院における術後化学療法の原則は、n0乳癌ではFEC100 × 6, n+乳癌ではFEC100 × 4 → D q3w × 4 もしくはP qw × 12を標準としている。

V. 術前化学療法

近年の化学療法の進歩は、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の術後における標準的使用とともに、術前化学療法の浸透が重要な点である。術前化学療法の利点は、①腫瘍縮小により切除範囲の縮小化や温存率の向上が期待できる、②早期に微小転移巣に対する全身的な治療を行うことができる、③個々の癌の薬剤感受性を知り、今後の治療方針決定に役立つ、④手術による腫瘍血管系の破壊が生じる前に化学療法が施行できる、といった項目が考えられ、治癒率の向上が期待されている。

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18では、乳癌の標準治療とされるAC療法を用いた術前・術後化学療法が比較検討された。術前化学療法と術後化学療法とでは生存に関する影響に差は認められなかったものの、術前化学療法により癌の完全消失(pCR)が得られた症例では明らかな予後改善効果が認められている¹²⁾。また、AC療法4コース群と、AC療法4コース→D 100mg/m²4コース群を比較したNSABP B-27では、AC療法単独群の奏効率85%、pCR 14%に対し、ドセタキセル追加群で91%、pCR 26%とより高い有効性を示した¹³⁾。これらより、現在、術前化学療法として、アンストラサイクリン系+タキサン

系をベースにpCRがより一層高く得られる薬剤、投与方法が検討されている。

術前化学療法の浸透により、従来は再発乳癌で検討されていた新規の治療法の検証を、術前化学療法の段階で行うチャンスが広がり、よりpureな段階での治療効果の検討や、さらに治療後に癌組織のサンプリングも可能でトランスレーショナルリサーチの進歩にもつながった。

わが国では、Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)が中心となり2002年頃から術前化学療法の臨床試験を推進してきた。JBCRG-01 (FEC100 × 4 → D75 × 4) 研究の中間解析では、pCR 15.6% (near pCRを含めて24.4%)と、海外のいくつかの試験と遜色のない良好な結果が示されている¹⁴⁾。この試験がわが国でもFEC100を外来ベースで安全に施行できる気運を広めたといっても過言ではない。200例強の登録症例の最終結果が待たれるところでもあり、また同グループは、続いて、JBCRG02 (FEC100 × 4 → D100 × 4)、JBCRG03 (D75 × 4 → FEC100 × 4) のプロトコルを実施し、登録をすでに完遂できた。JBCRGグループにおける各施設の術前化学療法の割合は5~56%と、施設間のばらつきはあるものの平均で19.8%と、乳癌患者の5人に1人が術前治療を選択している。術前化学療法はほぼ市民権を得たといっても過言ではなさそうであるが、現在のところ、実施時にはプロトコルに準拠した慎重な適応・遂行と十分なICは重要である。

アンストラサイクリン系とタキサン系の逐次投与で約2割の症例、さらに後述のHER2陽性乳癌ではトラスツマブの併用により約6割の症例でpCRが

期待されることから、今後は究極の乳房温存療法である手術不要な症例をいかに選択するかが重要なポイントであり、各種画像診断を駆使した研究が進んでいる。またさらにpCR率改善を目指して、放射線治療との併用(PRICRA-BC)やカペシタビンとの併用(OOTR-N003)試験などが進行中である。今後トランスレーショナルリサーチにより、各症例の癌の性質に応じた治療レジメンの選択も進展していくものと期待される。

VI. トラスツズマブ

わが国では2003年に保険適応となった分子標的治療薬であるトラスツズマブ(H)は約25~30%を占めるHER2陽性乳癌の予後を大きく改善するとともに、その治療体系を大きく変革した¹⁵⁾。現在は、HER2陽性の転移性乳癌にわが国では適応が限定されるが、近年、その周術期への応用により、予後を改善するという臨床試験結果が続けて報告された。詳細な試験デザインは図1を参照されたいが、NSABP B31、NCCTG N9831試験でトラスツズマブ

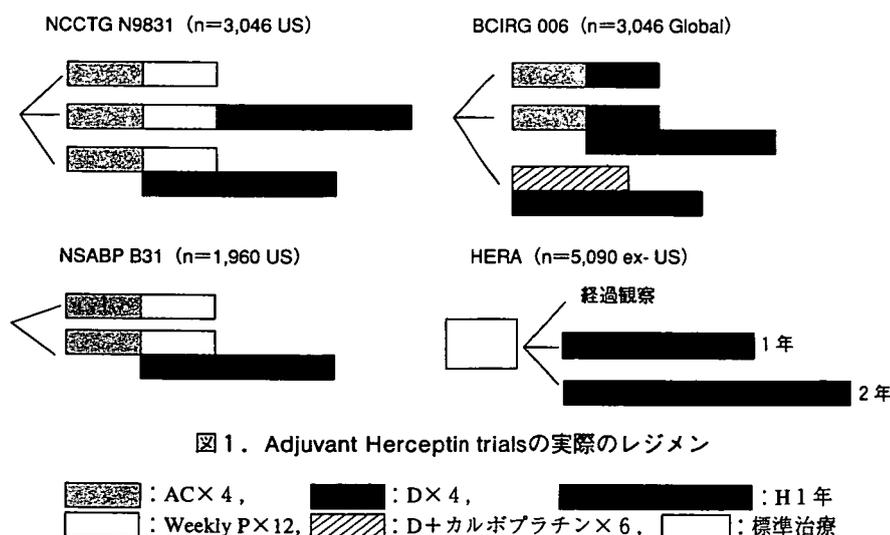
の上乗せ効果として、52%の再発リスク軽減、33%の死亡リスク軽減を得ることができた。さらにHERA studyの中間解析では標準治療の後にトラスツズマブを1年継続したほうが、HR=0.54で8%のDFSを改善した。BCIRG006試験からは、AC-Tの標準治療と比較して、AC-THおよびTC(カルボプラチン)Hのトラスツズマブ併用群の予後改善が示されたのと同時に、Topo II α の増幅例ではアンスラサイクリン系薬剤の使用が重要なことも示唆される報告がある。

また術前化学療法としては、2004年ASCOでBuzdarらによって、HER2陽性乳癌を対象にパクリタキセル療法とFEC療法を逐次併用した治療にトラスツズマブを併用する群と併用しない群の無作為化比較試験について報告され、トラスツズマブを併用する群におけるpCRは65.2%、併用しない群では26.3%と有意差(p=0.016)をもってトラスツズマブの有用性が証明された¹⁶⁾。われわれも臨床研究として症例蓄積中であるが、ほぼ同等の効果が期待できそうである。HER2陽性乳癌においては、

周術期の段階から、トラスツズマブ併用化学療法という新しい治療概念が標準となる日は近そうである。またHER2陽性乳癌は、アンスラサイクリン高感受性やタモキシフェン耐性などの生物学的特性も指摘されており、今後のトランスレーショナルリサーチの進展によりHER2の発現状況により化学療法を中心に薬物療法の治療概念にさらに大きな変化が予想される。

VII. 経口フルオロウラシル系薬剤

従来わが国では、経口フルオロウラシル系薬剤のドキシルリジン(5'DFUR)やテガフル・ウラシルを中心に術後の補助化学療法が展開されてきたが、その薬効を高める形で開発された、カペシタビン(X)は2003年6月に、TS-1[®]は2005年11月に、進行再発乳癌を対象に保険収載された。カペシタビンに関してはわが国よりも先行した海外で多くのエビデンスが集積されてきたが、特にタキサン系薬剤単独とタキサン系薬剤との併用(D vs D+X)を検討した臨床試験の結果は、再発乳癌治療においてTTP(病状増悪までの期間)のみならず生命予後も改善したという意味では注目されるものである¹⁷⁾¹⁸⁾。タキサン系薬剤を必要とする再発乳癌の場合には、最初からカペシタビンとの併用で高い奏効率を期待するのも選択肢の1つである。一方、治癒よりもcareをめざす再発乳癌治療においては、脱毛などの副作用の多いタキサン系薬剤よりも、カペシタビンやTS-1[®]は化学療法of 1st lineとして使用するとよいという考え方も妥当である。X+D vs X+P vs X→PかDの比較試験結果も各



群で生命予後には差がなく¹⁹⁾、特に急を要しない再発の場合にはX単剤のup-frontでの使用をサポートするものである。わが国では再発乳癌の1st lineの化学療法として、標準治療としてのタキサン系レジメンとTS-1[®]とを比較する試験(SELECT-BC)が本年開始された。図2に示すように、治療効果のよい薬剤は徐々に周術期への適応が検討される。

カベシタピンの術後化学療法への応用については、高齢者において、カベシタピン療法とACもしくはCMFと比較するCALGB-49907試験が検証中であり、また、タキサン系薬剤との併用により治療効果を高めることができるかに関しては、US Oncologyグループが、術後の化学療法として、AC×4→D×4とAC×4→(D+X)×4サイクルの比較試験を遂行中であり、結果が期待される。

VIII. ビノレルビン

乳癌においては2005年5月、適応拡大の保険認可を得た。適応はアンスラ

サイクリン系およびタキサン系薬剤既治療の再発例に限定される。再発一次治療で35~50%、二次治療で16~36%の奏効率が得られ、新規薬剤として今後の再発乳癌の予後改善に期待できる。特にHER2陽性乳癌においては、トラスツマブとの併用療法(ビノレルビンは20~25mg/m² day 1 & 8の3週1コース)は、タキサン系薬剤+トラスツマブ併用療法に次ぐ二次治療として十分な効果が期待できるばかりでなく、一次治療での高い奏効率(~75%)の報告から²⁰⁾、今後はタキサン系薬剤に比較して脱毛などの副作用が少ないビノレルビン+トラスツマブ併用療法はよりup-frontでの使用が十分に期待される。

IX. ビスフォスフォネート

乳癌骨転移関連事象として、疼痛、病的骨折、脊髄圧迫症状、麻痺、高Ca血症などがあげられる。従来、高Ca血症の治療薬として使用されてきたビスフォスフォネート製剤は、骨における破骨細胞による骨破壊を予防す

る作用から、骨転移関連事象の予防や軽減に有用である。ASCO(米国臨床腫瘍学会)のガイドラインでも骨転移の早い段階からパミドロネート90mgやゾレドロネート4mgの3~4週ごとの使用を推奨しており、わが国でも溶骨性骨転移に対して保険適応が承認されている。骨転移患者のQOL改善に非常に期待される薬剤である。

さらに世界的には、ビスフォスフォネート製剤の術後薬物療法への応用(骨転移発症予防)を目的とした臨床試験がいくつか進行中である。NSABP B34は標準治療へのクロドロネート併用の意義、AZURE試験は標準治療へのゾレドロネートの併用意義を検討するようにデザインされている。さらに長期間の女性ホルモン抑制を目的とした内分泌療法では、骨塩量低下によるQOL低下も問題で、その予防にも注目した試験も進行中である。たとえば、閉経前内分泌療法としてゴセレリン+アナストロゾールとゴセレリン+タモキシフェンの比較と各群にゾレドロネート併用意義を検討するABC SG12試験がある。これらの結果を受け、将来的には適応の拡大が期待できる治療法であると思われる。

X. 外来化学療法システムとチーム医療、副作用マネージメント

エビデンスに基づいた治療レジメンがわが国でも浸透し、より治療効果の高い化学療法が進歩した背景には、薬剤の開発や大規模臨床試験結果があるのはもちろんであるが、副作用マネージメントの工夫が進んだことや看護師や薬剤師とのチーム医療が推進したこと

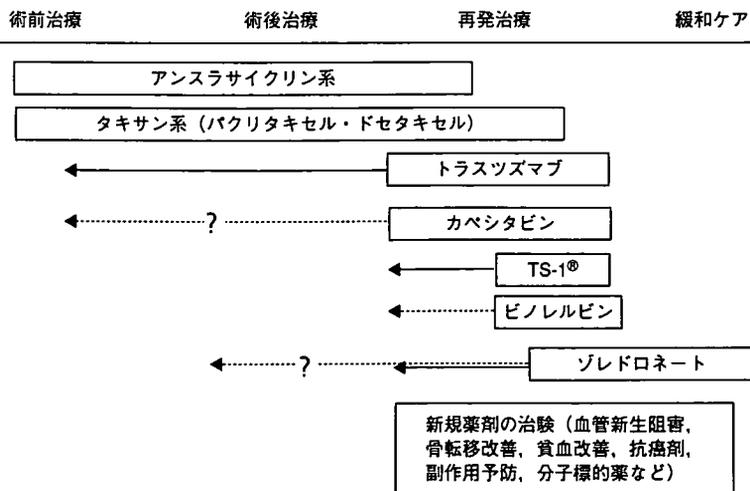


図2. 各化学療法薬剤の位置付けと今後のup-front化

表. 乳癌化学療法は「入院治療から外来治療へ」、その背景と工夫

- ①社会事情
医療費抑制/DPC制度/外来化学療法加算
- ②患者事情
仕事や家庭との両立
乳癌患者の重篤な副作用発生頻度は低い
患者間での支えあい・情報交換(←乳腺専門外来日を設定)
- ③体制整備
外来化学療法センターという“器”
副作用のマネジメントの進歩(経験の蓄積)
チーム医療の構築と推進 → 情報の共有(カンファレンス・回診)
統一したレジメン(化学療法・支持療法)
薬物療法委員会(レジメン登録制)
電子カルテシステム(パス)による実施と有害事象などのスケジュール管理
- ④薬物療法の重要性の啓発
乳癌が女性の癌のなかで最も関心事
マスコミが正しい情報を啓発

法の必要性を医師のみでなく、医療関係者がチームとして理解し、患者に啓発すること、さらに患者間での正確な情報交換が進んでいることなどが考えられる。

また強力な化学療法により予後の改善は望ましいところであるが、一方でその長期に及ぼす副作用もできるかぎり回避したいところで、たとえば閉経前乳癌における化学療法で誘発される卵巣機能障害は早期の閉経による骨代謝や心血管系、精神面などにおよぼす影響にも注目が必要である。その卵巣機能障害を予防する方法としてLH-RH analogの化学療法との併用などの工夫を検証する臨床試験も進行中である。

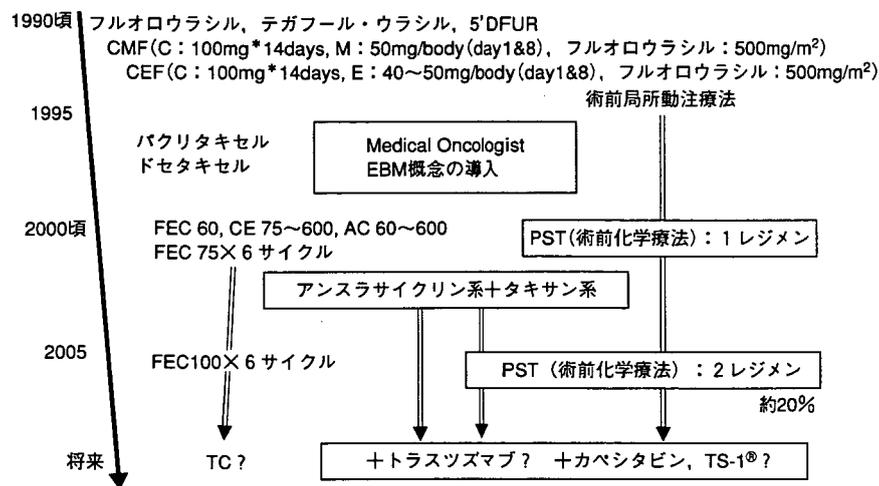


図3. 乳癌の化学療法：近年の進歩

によるところが大きい。また近年、従来の入院を中心とした化学療法から、「外来治療」へ移行が進んだ(表)。

悪心・嘔吐については、ステロイドの適正使用やセロトニン拮抗薬により、かなり改善した。化学療法後の経口による制吐療法の工夫も行われる。白血球減少に伴う発熱(Febrile neutropenia)は、多くは発熱時のシプロフロキサシン内服でマネジメントが可能

なことを経験し、クール途中での採血検査の省略により、患者負担が減り、さらに予防的G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)投与の減少により医療経済学的にも改善が進んだ。脱毛については残念ながら得策がまだないが、特に周術期薬物療法の意義を患者が十分に理解することで、脱毛を理由に最適な化学療法を拒否する患者も以前に比べると激減した。その背景には、薬物療

おわりに

本稿に示したように、乳癌薬物療法に関する考え方はここ10年で大きな変革を遂げた(図3)。新規薬剤の開発、海外の大規模臨床試験結果を適正かつ早急に取り入れたこと、わが国でも臨床試験への医療従事者ならびに患者の理解が浸透し、さらにチーム医療の構築と成熟などの結果と考える。特に化学療法の分野においては、アンストラサイクリン系とタキサン系レジメンの逐次術前化学療法が広まり、HER2陽性乳癌においてはそれにトラスツズマブの併用により、乳房温存率の向上が得られ、薬物療法でpCRが得られた場合の手術省略をも念頭においた集学的治療の取り組みが行われている。術前化学療法から得られた貴重な情報は、トランスレーショナルリサーチの進歩とあいまって、今後のオーダーメイド医療の展開が期待される。

文 献

- 1) Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, et al : Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 22 : 3654 - 3656, 2004
- 2) Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer : update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 23 : 5166 - 5170, 2005
- 3) Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al : Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer : 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 23 : 2686, 2005
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 : 1687, 2005
- 5) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al : Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21 : 976 - 983, 2003
- 6) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al : Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23 : 3686-3696, 2005
- 7) Mrtin M, Pienkowski T, Mackey J, et al : Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352 : 2302-2313, 2005
- 8) Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al : Five years analysis of the PACS01 trial : 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for adjuvant treatment of node positive breast cancer. Proceeding of San Antonio Breast Cancer Symposium. Abs# 27, 2004
- 9) Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al : Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23 : 5542-5551, 2005
- 10) Sparano JA, Wang M, Martino S, et al : Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer : results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Proceeding of San Antonio Breast Cancer Symposium. Abs# 48, 2005
- 11) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al : Final analysis : TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer. Proceeding of San Antonio Breast Cancer Symposium. Abs# 40, 2005
- 12) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al : Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30 : 96-102, 2001
- 13) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al : The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21 : 4165 - 4174, 2003
- 14) Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al : Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12 : 99-103, 2005
- 15) Toi M, Horiguchi K, Bando H, et al : Trastuzumab : updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 56(Suppl.1) : 94-99, 2005
- 16) Buzzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23 : 3676-3685, 2005
- 17) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al : Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer : phase III trial results. *J Clin Oncol* 20 : 2812-2823, 2002
- 18) Beslija S, Obralic N, Basic H, et al : Randomized trial of sequence vs. combination of capecitabine (X) and docetaxel (T) : XT vs. T followed by X after progression as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer. Proceeding of ASCO. Abs# 571, 2006
- 19) Soco C, Torrecillas L, Reyes S, et al : Capecitabine (X) and taxans in patients with anthracycline @pretreated metastatic breast cancer : Sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. Proceeding of ASCO. Abs# 570, 2006
- 20) Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al : Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 2722 - 2730, 2001

特集 乳癌化学療法におけるサポーターケア**発熱性好中球減少症とその対策**増田 慎三*¹ 石飛 真人*¹ 多根井 智紀*¹

Management for the Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients : Masuda N, Ishitobi M, Tanei T (National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Department of Surgery, Breast Oncology Group)

Along with the increasing the administration of intensive iv-infusion chemotherapy in breast cancer patients, and shifting to undergoing in an outpatient center specialized in medical oncology from in the hospital, the management for the febrile neutropenia is more important. The febrile neutropenia is defined as that the patient has single temperature 38°C or greater by mouth and fewer than 500 neutrophils/mm³ or fewer than 1000 neutrophils/mm³ and predicted to decline to fewer than 500/mm³ over the next 48 hours. The most important first step in treatment an infection in a patient with febrile neutropenia is to start antibiotics quickly. We can't wait for blood culture test results because it takes several days to find the germs and site of infection. In about a half of them, we can't identify the germ. According to the guidelines such as the recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan, the first step we must to do is the assessment the patients at a high or low risk for a serious infection. If the patient at a lower risk, namely with single temperature 38°C or greater, without complications, we recommend and coach to be given the ciprofloxacin (Ciproxan[®] ; 1200mg per day) for 3 days. If the temperature 39°C or greater, or if fever does not go away after oral antibiotis for 3 days, the patient have to call doctors. The patient with the netrophil counts fewer than 500/mm³ or high levels of C-reactive protein (CRP), pneumonia in chest X-ray examination is made a diagnosis at high risk. We recommend that the patient have to be in the hospital for treatment with high-dose IV antibiotics. Cefepime (Maxipime[®]) monotherapy at a dose of 2 g every 12 h is effective for the initial treatment of febrile neutropenic patients, and we always choice this method. Although the usefulness of the G-CSF to increase netrophil is controversial, the patients at a high risk always receive G-CSF at the standard dose at the same time of starting the antibiotics. If the fever persists beyond 4 days after antibiotics treatment, we consider whether the treatment plan should be changed to add the antibiotics for MRSA, or the antifungals or antivirals. For the successful management for febrile neutropenia, it is important to build up the multidisiplinary approach for breast cancer patients and to fulfill its function. This successfulness could lead to improve a better cure rate.

Key words : Febrile neutropenia, Risk assessment, Patient education, Multidisiplinary approach, Cefepime (CFPM)

Jpn J Breast Cancer 21(1) : 14~23, 2006

はじめに

乳癌治癒の可能性を得るため、近年、アンスラサイクリン系やタキサン系薬剤を含むレジメが頻用さ

*1 国立病院機構大阪医療センター外科乳腺グループ