

図 1 Trastuzumab の作用機序

表 1 Fc γ 受容体の分類

CD 分類	抗原	発現細胞	IgGFc 部分との親和性
CD64	Fc γ R I	単球, マクロファージ	高い
CD32	Fc γ R II IIa/IIb	単球, 好中球, マクロファージ, 好塩基球, 好酸球など	低
CD64	Fc γ R III IIIa	単球, マクロファージ, LGL/NK 細胞	中
	IIIb	好中球	低

LGL: large granular lymphocytes

IgG では多量体が結合することができる。単球やマクロファージ, NK 細胞などに発現する Fc γ R IIa や Fc γ R IIIa は Fc γ 受容体を活性化するが, 多核白血球や単球, マクロファージに発現する Fc γ R IIb は抑制的に作用し, 多核白血球に発現する Fc γ R IIIb は受容体活性化の引き金にはならない。通常これらの受容体の作用によってエフェクター細胞の活性は巧妙に調節されている (表 1)。

II. Fc γ 受容体の遺伝子多型

Fc γ 受容体には多型性があり, それぞれに親和性が異なることが知られている³⁾。

1. Rituximab

Fc γ 受容体は第一染色体の長腕に位置する 8 個の遺伝子によってコードされており, 代表的な多型として Fc γ R IIIa-V158F (158 位のアミノ酸の Valine (V)/Phenylalanine (F) の多型) がある。

B 細胞分化抗原である CD20 分子を標的としたマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体である rituximab の濾胞状リンパ腫 (follicular lymphoma) に対する治療効果に関する検討では, rituximab に対して高い親和性をもつ VV のホモ型では 2 か月後の奏効率 100%, 12 か月後の奏効率は 90% で, VF 型や FF 型 (2 か月後の奏効

率 67%) に比べ優れていたと報告されている⁴⁾。Fc γ R IIa-H131R (131 位のアミノ酸の H (histidine/R (arginine) の多型) では親和性の高い HH ホモ型の奏効率が優っていた⁵⁾。

2. Cetuximab

EGFR (epidermal growth factor receptor) は大腸癌の 70~80% に発現し, 悪性度が高く予後不良であることが知られている。EGFR に対するキメラ抗体である cetuximab は転移性大腸癌に対して irinotecan (CPT-11) との併用あるいは単独で使用されるが, trastuzumab と同様に EGFR を介するシグナル伝達の阻害などの他に ADCC は重要な作用機序の一つである。39 例の転移性大腸癌患者に関する検討では無進行生存率 (PFS: progression-free survival) に関して Fc γ R IIIa-V158F, Fc γ R IIa-H131R はともに独立した因子であった。PFS は Fc γ R IIa の HH ホモ型や HR ヘテロ型と Fc γ R IIIa の FF ホモ型や VF ヘテロ型が Fc γ R IIa の RR ホモ型や Fc γ R IIIa の VV ホモ型のものに比べ優っていた⁶⁾。

3. Trastuzumab

HER2 はヒト乳癌の 20~30% に発現し, 悪性度が高く予後不良であることが知られている。HER2 に対するキメラ抗体である trastuzumab は HER2 陽性乳癌の治療に広く使用されている。

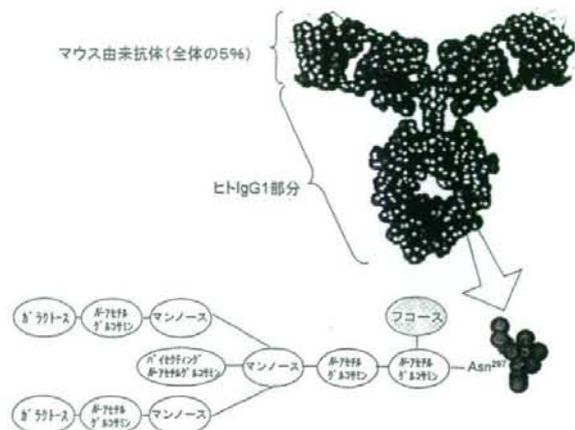


図2 Trastuzumabの基本構造と糖鎖構造

54例の転移性乳癌患者に対する検討ではORR (objective response rate: 奏効率で着効CRおよび有効PR)はFc γ R IIIaのVVホモ型では82%でVFヘテロ型(42%)やFFホモ型(35%)に比べて有意に優っていた。Fc γ R IIa-H131Rに関するORRはHHホモ型(70%)でHRヘテロ型(44%)やRRホモ型(40%)に比べ優っていたが有意ではなかった⁷⁾。これらの知見はFc γ 受容体の遺伝子多型がtrastuzumab治療の効果予測因子として使用できる可能性を示唆している。

Ⅲ. 今後の治療戦略 (Fc γ 受容体の遺伝子多型の研究結果から)

Fc γ 受容体遺伝子多型はFc γ 受容体の親和性に影響し、これがtrastuzumabやrituximab, cetuximabなどの抗体療法におけるADCC活性の強さや抗腫瘍効果に関連しているというこれらの知見は、今後の抗体療法の治療戦略を考える上で重要である。つまり、Fc γ 受容体の遺伝子多型自体は宿主要因であるためこれを改変して治療に応用することは容易ではないが、抗体薬のFc γ 部分を改変してFc γ 受容体への親和性を調節することが可能であるかもしれない。

IgGはFc部分に二つの糖鎖結合部位を有しており、1分子のIgG型抗体のFc領域に二つのN-グリコシド結合糖鎖が結合している。このN-グリコシド結合糖鎖は、マンノシル-キトビオースコア (mannosyl-chitobiose Core) を基本構造とする複合型2本鎖糖鎖であり、非還元末端側ではガラクトース、バイセクティングN-アセチルグルコサミン、シアル酸の有無、還元末端ではフコースの有無について多様性が存在している (図2)。これらの糖鎖はADCC活性の惹起に必須であるが、還元末端のN-アセチルグルコサミンからフコース残基を

除去することにより、ADCC活性が増強することが報告されている^{8,9)}。trastuzumabではFc部位内の297番目のアスパラギン酸に結合しているfucoseを除去したtrastuzumabを使用するとADCC活性が増強することが報告されている¹⁰⁾。trastuzumabのADCCによる抗腫瘍効果の中心的役割を果たしているのはNK細胞と考えられ、NK細胞のFc γ 受容体はFc γ R IIIaのみを発現している比較的ユニークな細胞であるため¹¹⁾に、Fc γ R IIIaへの親和性を高める試みが中心となるが、cetuximabについての検討からFc γ R IIの役割に関しても配慮が必要と推測される。

文 献

- 1) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al: Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 6(4): 443-446, 2000.
- 2) Sondermann P, Kaiser J and Jacob U: Molecular basis for immune complex recognition: a comparison of Fc-receptor structures. *J Mol Biol* 309(3): 737-749, 2001.
- 3) van de Winkel JG and Capel PJ: Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today* 14(5): 215-221, 1993.
- 4) Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc γ R IIIa gene. *Blood* 99(3): 754-758, 2002.
- 5) Weng WK and Levy R: Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 21(21): 3940-3947, 2003.
- 6) Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al: FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 25(24): 3712-3718, 2007.
- 7) Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al: Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26

- (11): 1789-1796, 2008.
- 8) Shields RL, Namenuk AK, Hong K, *et al*: High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc gamma R I, Fc gamma R II, Fc gamma R III, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc gamma R. *J Biol Chem* **276**(9): 6591-6604, 2001.
- 9) Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, *et al*: The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* **278**(5): 3466-3473, 2003.
- 10) Suzuki E, Niwa R, Saji S, *et al*: A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* **13**(6): 1875-1882, 2007.
- 11) Robertson MJ and Ritz J: Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* **76**(12): 2421-2438, 1990.
-

State of the ART

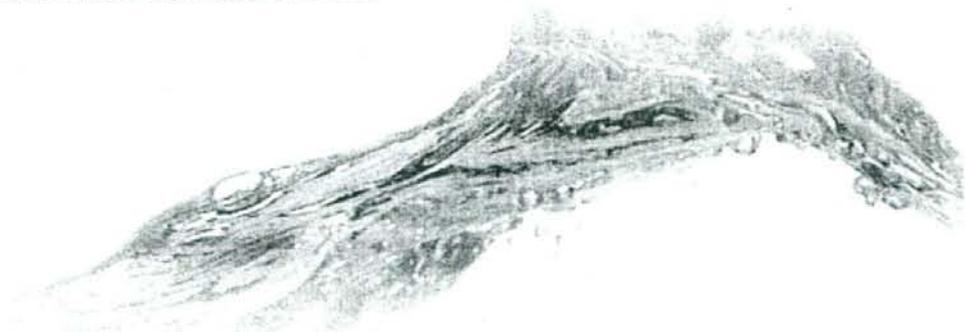
センチネルリンパ節

戸井雅和 (教授), 芳林浩史, 河口浩介, 多久和晴子, 山崎万梨子,
上野貴之, 杉江知治

京都大学大学院医学研究科外科科学講座乳腺外科学分野

ポイント

- 乳房のリンパ管は一連のリンパ網として捉えることが可能で、センチネルリンパ節は多くの場合、腋窩に存在する。
- センチネルリンパ節の同定にはラジオアイソトープ、色素、インドシアニングリーン等が用いられる。標準的な手法によって、高い同定率が得られる。
- したがって、多発性の腫瘍や高齢者の腫瘍も通常の適応と同様に考える傾向にある。
- 傍センチネルリンパ節の転移予測は現在の技術では困難であり、新たな技術開発が必要である。分子病理診断等による検討が行われている。
- 術前薬物療法前のセンチネルリンパ節検索は腫瘍進展の把握と再発リスクの予測において意義がある。
- 化学療法後は同定率が低下し、偽陰性率が増加するという報告があるが、最近の手法を用いた再検討の意義はあるかもしれない。
- センチネルリンパ節を含む芋づる式の傍センチネルリンパ節切除は腋窩転移状況の把握、腋窩郭清の適応を決定する際に有用と考えられる。



はじめに

リンパ節転移陽性乳癌と陰性乳癌は、予後に関して異なる経過を辿る。内分泌療法、化学療法の再発リスク抑制効果は腋窩リンパ節転移の有無によって変わらない¹⁾。腋窩リンパ節転移の検索は再発リスクを知ることに主目的があり、治療内容の選択・決定に関しても考慮されることがある。術前治療を行った場合も治療後の腋窩リンパ節転移の有無と個数は独立した予後因子である。

原発性乳癌腫瘍組織における

遺伝子発現解析では、腋窩リンパ節転移の有無に関わる遺伝子数は意外に少ない²⁾。例えば、エストロゲン受容体 (estrogen receptor : ER) の受容体発現に関与する遺伝子数と比べると50分の1以下である。もちろん、宿主要因が重要な役割を担っている可能性はある。実験的にはNK細胞機能を阻害すると転移は促進される。転移機構に関しては、サイトカイン、ケモカイン等で調整された細胞がniche (microenvironment) を形成、そこに癌細胞が生着し、転移巣を構築するといわれる³⁾。セ

ンチネルリンパ節と原発性乳癌の間でも同様の interaction が存在する可能性がある。そうだとすれば、間質反応を伴ういわゆる転移と、間質反応を伴わない癌細胞の存在は分けて考えたほうがよいことになる。センチネルリンパ節におけるリンパ管新生が、他のリンパ節への転移に関与するという報告もある⁴⁾。

センチネルリンパ節の同定

乳房、および乳房皮膚の大部分

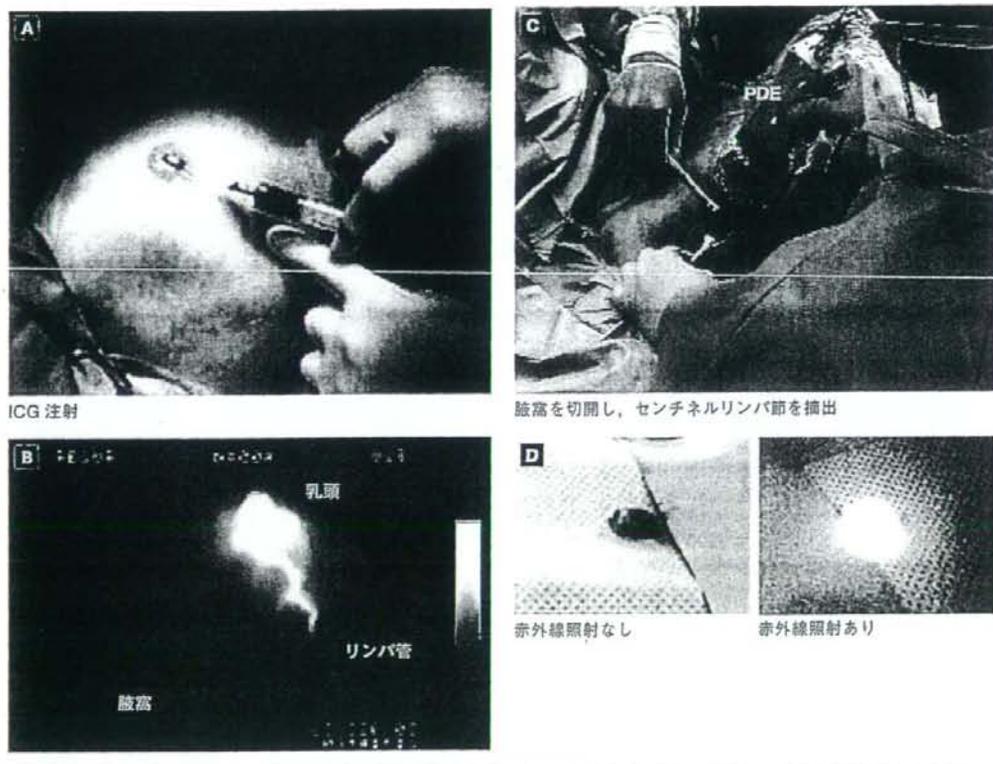


図1 蛍光法を用いたセンチネルリンパ節生検
アイ・エム・アイ株式会社より提供

表1 多発する腫瘍に対するセンチネルリンパ節生検の成績

A multiple cancer に対するセンチネルリンパ節生検							
症例数	種類	Mapping 法	センチネルリンパ節の同定率 (%)	偽陰性率 (%)	報告者	年	文献
127	MC	SA[R]	97.8	7.9	Kim et al	2007	8
30	MC	SD[R] + SA[B]	100	6.2	D'Eredita et al	2006	9
B multicentric cancer, multifocal cancer に対するセンチネルリンパ節生検							
症例数	種類	Mapping 法	センチネルリンパ節の同定率 (%)	偽陰性率 (%)	報告者	年	文献
31	MC(19)+MF(12)	ID[R] or A[R]	100	7.1	Ferrari et al	2006	5
142	MC	SA or ID [B] and/or SA or T or AT [R]	91.6	4.1	Knauer et al	2006	10
42	MC	SA[R] or T + SD[R]	100	NA	Gentilini et al	2006	11
75	MF	T[B] + T[R]	95	8.8	Goyal et al	2004	12
70	MC(44)+MF(26)	T[B]	92(MC+MF), 92(MC),92(MF)	8(MC+MF), 8(MC),8(MF)	Toussimis et al	2003	13

SA : subareola injection, SD : subdermal injection, ID : intradermal injection, T : peritumor injection, AT : subcutaneous above tumor, R : radioisotope, B : blue dye, MC : multicentric cancer, MF : multifocal cancer

は一連のリンパ網からなり、腋窩の特定の数個のリンパ節がそのリンパ網のセンチネルリンパ節として機能すると考えられている⁵⁾。異なる quadrant に注入したプローブは同一のリンパ節、リンパ節群に集積する。これらのセンチネルリンパ節はドレナージの集積点であり、おそらく同時に免疫監視の支点でもありと考えられる。色素や蛋白、コロイド、フチン酸などと同様に癌細胞もセンチネルリンパ節に流入し、転移を形成すると想定される。したがって、リンパ網が密に存在する、かつ感染防御免疫の最重要点でもある、乳頭部、乳輪下に色素やプローブを注入することは理にかなう。センチネルリンパ節の同定率は腫瘍部注入より乳輪部注入のほうが高く⁶⁾、また皮下と皮内注入でセンチネルリンパ節の同定率は変わら

ない。古いデータであるが、腋窩リンパ節転移は陰性で内胸リンパ節転移陽性を示す乳癌は数%である⁷⁾。内胸リンパ節転移陽性症例の多くは腋窩リンパ節転移を有する。一部の乳癌（内側や深部に存在するような乳癌）を除いて、原発性乳癌のセンチネルリンパ節は腋窩に存在すると考えられる。

センチネルリンパ節の同定法としては色素を用いる方法、放射線同位元素+担体を用いる方法、インドシアニングリーン (ICG) を用いた蛍光法 (ICG 蛍光法) 等がある。ICG 蛍光法は多くの場合、色素法と併用する。それぞれ一長一短があるが、比較的最近開発された ICG 蛍光法について触れる。ICG 蛍光法は ICG の蛍光特性を利用した画像診断法である。ICG 蛍光法の原理は ICG が近赤外線

つまり、ICG は血中蛋白と結合し、750 ~ 800nm の近赤外線波長の光で励起され、840nm を中心波長とする強い蛍光を発する¹⁴⁾。ICG 蛍光画像を取得するためのカメラシステムが PDE (photo dynamic eye) であり、ICG 励起光源として中心波長 760nm の発光ダイオード (light emitting diode : LED)、近赤外波長に高い感度を有する二次元電荷結合素子 (charge-coupled device : CCD)、測定対象からの蛍光画像を CCD に結像するためのレンズ、および励起光をカットし蛍光のみ透過する光学フィルターより構成されている¹⁵⁾。方法は皮内または皮下に ICG を注射し、近赤外像を観察するカメラ装置 PDE を用いて ICG の蛍光を皮膚から直接観察して、リンパ管の走行ルートを確認し、センチネルリンパ節を同定

表2 高齢者に対するセンチネルリンパ節生検の成績

対象年齢	症例数	Mapping法	同定率 (%)	偽陰性率 (%)	報告者	年	文献
≥51	367	PT(B or B+R)	77	10	Noguchi et al	2000	17
≥50	590	PT(B or R or B+R)	87.6	8.7	McMasters et al	2000	18
≥50	(529)※	PT(B+R)	84.6	15.1	Tafra et al	2001	19
≥70	241	PT or SD(R)	100	NA	Gennari et al	2004	21
≥70	261	SD or SA(B+R)	97	NA	McMahon et al	2005	22
≥60	2,068	PT or SD or SA or PA(B+R)	92.7	NA	Chagpar et al	2005	23
≥60	40	PT and SD(B+R)	100	11.1	Jinno et al	2005	24

PT: peritumor, SD: subdermal, SA: subareolar, PA: periareolar, B: blue dye, R: radioisotope

※: 全体の症例数

する方法である(図1-A~D)。ICG 蛍光法のメリットは薬液が安価で、放射線同位元素を用いた時のように被曝がなく、取り扱いが簡単である。皮膚切開前にセンチネルリンパ節の部位が同定できるため、腋窩の切開が少なく済むことがある。リンパ管の流れを経時的に直視下に確認できるため、傍センチネルリンパ節の同定が可能である。逆にデメリットはリンパ管を損傷すると薬液が漏れてしまい、全体的に蛍光してしまうこと、無影灯下での観察はできないことがあげられる。Kitaiらは初期の検討で、94%のセンチネルリンパ節の同定率を報告している¹⁶⁾。2007年度に日本乳癌学会および研究会において、ICG 蛍光法に関して発表された症例数は約850例あり、平均同定率は95%(85~100%)であった。このことは放射線同位元素とフチン酸によるセンチネルリンパ節同定率と変わらない成績が実地臨床でも得られていることを示している。

センチネルリンパ節生検の適応の考え方

乳房内に多発する腫瘍は同じ領域に多発する multifocal cancer と2つ以上の領域または5cm以上離れて多発する multicentric cancer の2つに分類され論議されていることが多い。いずれも単発の腫瘍に対するセンチネルリンパ節の同定率または偽陰性率と遜色ない。Touismisらは multifocal cancer, multicentric cancer に関する成績を報告し、センチネルリンパ節の同定率と偽陰性率に差はないと報告している¹³⁾。multifocal cancer と multicentric cancer の定義を改め、領域にかかわらず2cm以上離れて多発する multiple cancer としての成績も報告されているが、その場合もセンチネルリンパ節の同定率、偽陰性率は単発腫瘍の成績と変わらない(表1-A~B)。このことから多発腫瘍はセンチネルリンパ節の非適応にはならない。

高齢者乳癌患者におけるセンチ

ネルリンパ節の同定率は2000年前後の報告では、低い傾向にあった¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。Kragらは年齢が高くなるにつれて乳腺内における脂肪の占める割合が多くなり、colloid が吸収されるため同定率が低下する可能性を指摘している²⁰⁾。しかしながら2004年以降の報告になると60歳代、70歳以上の患者においても92~100%の同定率が報告されており、若年患者の同定率と比較しても遜色ない(表2)^{21) 23) 24)}。トレーサーの注入部位が傍腫瘍領域からリンパ網が豊富な傍乳輪に変わったこと、色素法とラジオアイソトープ法の併用、施行医の経験値が高くなっていくことなどによると思われる。

薬物療法がセンチネルリンパ節の同定にどのような影響を与えるか不明な点が多い。治療に伴う大量の細胞死や炎症等によりリンパ流のダイナミズムが大きく変化する。センチネルリンパ節がセンチネルリンパ節として機能しなくなる。治療中に新たな転移が本来のセンチネルリンパ節以外のリンパ節に生じる、などの可能性があげ

られる。これらは偽陰性の要因となる。ただし、これまでの報告では手技の詳細が記載されているものが少なく、最近の検討の中には高い同定率を報告している研究もある。術前薬物療法後のセンチネルリンパ節検索の意義は最近の標準化された手法を用いて再検討してみる必要があるかもしれない。術前化学療法、トラスツズマブ併用化学療法、内分泌療法それぞれにおいて検討する必要がある。

術前治療に際し、治療前にセンチネルリンパ節生検を行い病態を把握することは、正確な staging、また治療後の腋窩局所療法を考慮する上でも意義があると思われる。われわれは 2002 年よりこのコンセプトを臨床に導入したが、上記の目的に関して多いに有用である。最近では、NCCN などのガイドラインにも記載されている。しかしながら、このコンセプトでは術前の薬物療法により転移が陰性化する症例を転移陽性として取り扱うため、腋窩治療が過剰になる可能性がある。過去のデータに基づいて推計を行うと、過剰治療になる症例と偽陰性症例になる症例の割合はほぼ同じである。

センチネルリンパ節の病理学的転移診断

センチネルリンパ節の病理検索方法に関しては、永久固定標本、迅速凍結標本、免疫染色法、RT-PCR 法など、各研究者の考え方や施設の事情によって、種々の方法が用いられている。日本では多くの施設が slice

sectioning を行っており、通常、2mm 以上の転移は検出可能と考えられる。さらに、step-wise sectioning, serial sectioning により micrometastasis や isolated tumor cells (ITC) の検出が可能になり、サイトケラチンなどの上皮マーカーの免疫染色を追加することで、より詳細な検索が可能になる。ただ、実地臨床上どれほどの転移に関する情報が必要かは議論があり、ITC には転移能力がほとんどないという報告もある。研究的には circulating tumor cell (CTC) の研究とも関連するところであり、重要な検討課題である。迅速診断はさまざまな利点をもたらすが、他方、病理部門の労力、コスト面の負担も小さくなく、また診断の精度の問題もある。Veronesi らは腋窩センチネルリンパ節の術中、術後病理検索における診断の一致率は 83% と述べている²⁵⁾。捺印細胞診も迅速かつ簡単に高い検出感度が報告されているが²⁶⁾、偽陰性、転移径がわからない等の問題がある。RT-PCR 法は免疫染色でも発見できない occult な転移を発見することが可能であり、その手法により発見された転移の有無は予後因子となることも報告されている²⁷⁾。感度は良好であるが、特異度については、サイトケラチンを用いた場合、非腫瘍性の上皮性迷入細胞などが陽性と判定される場合があり、やや劣る²⁸⁾。

非浸潤性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の適応と問題点

非浸潤性乳癌 (ductal carcinoma in situ : DCIS) に腋窩廓清を行った場合のリンパ節転移率は 2% 以下といわれる。非浸潤の診断が確かである場合のセンチネルリンパ節生検の意義は小さいが、微小浸潤巢の有無に関する診断が難しい場合には検索の意義があることになる。DCIS に対するセンチネルリンパ節検索の意義を検討したメタ解析によると、術前に DCIS と診断された症例でセンチネルリンパ節転移陽性は 7.4% あり、術後に DCIS と診断された症例では 3.7% であったと報告されている。術前に針生検で DCIS と診断された症例では、10~30% の頻度で術後の病理学的検索において浸潤癌が発見され、腋窩リンパ節転移を有する症例も含まれている²⁹⁾³⁰⁾。転移の頻度は検索の手法により異なる³¹⁾。術前 DCIS と診断した場合のセンチネルリンパ節生検の適応については、依然として議論がある。ASCO (American Society of Clinical Oncology : アメリカ臨床腫瘍学会) 2005 のガイドラインによると、乳房切除術を行う場合に適応があるとして推奨されている³²⁾。微小浸潤巢を伴う病変の臨床的診断精度を上げる必要があるが、浸潤癌併存リスクの同定は容易でないのも事実である。Intra M らの報告³³⁾によると、854 例の pure DCIS のうち、12 例にセンチネルリンパ節転移があり、そ

のうち7例に径2mm以下の微小転移、5例に macrometastasis、4例に ITC を認めている。このことは術前の病理学的診断の重要性を改めて認識する結果といえる。

センチネルリンパ節における微小転移に関して

微小転移の定義に関して、AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging Manual) 第5版によると micrometastasis は2mm以下の転移とした³⁴⁾。AJCC 第6版では、micrometastasis は0.2mm以上、2mm以下の転移と規定され、0.2mm以下の転移はITCとして区別された。すでに述べたが、その背景には腫瘍の増殖特性とそれを支える間質の反応、特に血管新生に関する考察があり、正常血管からの酸素の拡散距離は100 μ mほどであること、腫瘍径が2mm以上になると通常腫瘍血管の新生を伴う増殖の phase に移行することがあげられる。間質反応を伴わない大部分のITC例の場合とは異なる³⁵⁾⁻³⁷⁾。ITC症例の追加治療の適応に関して統一したものではなく、現時点ではpN0として扱われている。

センチネルリンパ節生検の問題点

センチネルリンパ節生検の同定率は色素法、ラジオアイソトープ法、蛍光法などを組み合わせることにより100%近くにまで達している。偽陰性は重要な検討課題で、現在、さまざまな予測手法の開発研究が行われている。外科的

には、センチネルリンパ節を1個または2個だけ摘出するのではなく、センチネルリンパ節を含む数個のリンパ節を芋づる状に摘出する方法も用いられる。この方法は傍センチネルリンパ節の転移陽性を知るだけでなく、センチネルリンパ節は転移陽性だが傍センチネルリンパ節転移陰性の場合の局所療法を考慮する上で有用である^{38) 39)}。診断精度をどこまで求めるか、特に病理検索の手法についてはある程度標準化が必要である。リンパ節を50 μ m間隔で薄切する場合と300 μ m間隔で行う場合とでは20%近い転移陽性率の違いを生じるが^{40) 41)}、再発率や予後など overall の成績にそれがどこまで影響するか、必ずしも明確でない。昨今、局所療法、全身療法いずれも必要な治療を必要な分だけ行う傾向が一段と強くなっている。過剰な治療を極力避けるためには診断精度もまた高いレベルが求められる。

おわりに

センチネルリンパ節転移に関する情報は、予後予測ならびに治療法の選択と決定において重要であり、局所療法、全身療法の要に位置するといえる。癌の個別化治療の潮流のなか、センチネルリンパ節生検の適応をあらためて検討しなおし、その診断精度の向上や、転移と癌幹細胞の関係といった新たな研究課題に取り組む時期を迎えていると思われる。

●文献

- 1) 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: 1687-1717, 2005
- 2) Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10393-10398, 2003
- 3) Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al: VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 438: 820-827, 2005
- 4) Van den Eynden GG, Vandenbergh MK, van Dam PJ, et al: Increased sentinel lymph node lymphangiogenesis is associated with nonsentinel axillary lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node. *Clin Cancer Res* 13: 5391-5397, 2007
- 5) Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, et al: Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 4: 79, 2006
- 6) Chagger A, Martin RC 3rd, Chao C, et al: Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 139: 614-618: discussion 618-620, 2004
- 7) Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al: Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 1283-1287, 2005
- 8) Kim HJ, Lee JS, Park EH, et al: Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 109: 503-506, 2008
- 9) D'Eredira' G, Giardina C, Ingravallo G, et al: Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. *Breast* 16: 316-322, 2007
- 10) Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al: Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy: a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 24: 3374-3380, 2006
- 11) Gentilini O, Trifiro' G, Soteldo J, et al: Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: The

- experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 32: 507-510, 2006
- 12) Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al: ALMANAC Trialists Group: Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 30: 475-479, 2004
 - 13) Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al: The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 197: 529-535, 2003
 - 14) Yoneya S, Saito T, Komatsu Y, et al: Binding Properties of Indocyanine Green in Human Blood. *IOVS* 39: 1286-1290, 1998
 - 15) 三輪光春: インドシアニングリーン (ICG) 蛍光法の原理と医用応用. *病院* 67: 136-139, 2008
 - 16) Kital T, Inomoto T, Miwa M, et al: Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 12: 211-215, 2005
 - 17) Noguchi M, Motomura K, Imoto S, et al: A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 63: 31-40, 2003
 - 18) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18: 2560-2566, 2000
 - 19) Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 233: 51-59, 2001
 - 20) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al: The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 339: 941-946, 1998
 - 21) Gennari R, Rotmensz N, Perego E, et al: Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 13: 193-196, 2004
 - 22) McMahon LE, Gray RJ, Pockaj BA: Is breast cancer sentinel lymph node mapping valuable for patients in their seventies and beyond? *Am J Surg* 190: 366-370, 2005
 - 23) Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al: Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 138: 56-63, 2005
 - 24) Jinno H, Ikeda T, Asaga S, et al: Increasing age does not affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients. *Am J Surg* 190: 51-54, 2005
 - 25) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349: 1864-1867, 1997
 - 26) Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, et al: Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Ann Surg* 247: 839-842, 2008
 - 27) Masuda N, Tamaki Y, Sakita I, et al: Clinical significance of micrometastases in axillary lymph nodes assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 6: 4176-4185, 2000
 - 28) Manzotti M, Dell'Orto P, Maisonneuve P, et al: Reverse transcription-polymerase chain reaction assay for multiple mRNA markers in the detection of breast cancer metastases in sentinel lymph nodes. *Int J Cancer* 95: 307-312, 2001
 - 29) Arisari B, Ogston SA, Purdie CA, et al: Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 95: 547-554, 2008
 - 30) Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al: Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 67: 513-519, 2001
 - 31) Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al: Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 7: 15-20, 2000
 - 32) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-7720, 2005
 - 33) Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al: Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 247: 315-319, 2008
 - 34) Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al: Breast In: AJCC Cancer Staging Manual: 5th ed. pp 171-180 Lippincott-Raven, New York, 1997
 - 35) Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628-3636, 2002
 - 36) Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al: Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 83: 803-819, 2003
 - 37) Singletary SE, Greene FL, Sobin LH: Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 98: 2740-2741, 2003
 - 38) Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al: How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 113: 30-37, 2008
 - 39) Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol* 96: 554-559, 2007
 - 40) Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al: Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 92: 1378-1384, 2001
 - 41) Turner RR, Chu KU, Qi K, et al: Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 89: 574-581, 2000

乳がん治療における新しい標的療法の可能性

戸井 雅和

要約：抗 HER2 療法の臨床導入、分子プロファイルに基づく治療設計、個別化の概念の導入によって、乳がんの治療は変わった。それまでともすれば try and error に頼ってきた新規治療法開発は、標的を定め、対象を選び、標的療法を導入し予後の改善を図る、という治療戦略の有用性が立証されたことにより、標的療法と治療個別化を基本コンセプトとするようになった。さらには、集学的治療の概念の枠組みの中においてもそのコンセプトは十分成立することもわかってきた。標的療法、個別化コンセプトを集学的に用いることで、最大限の抗腫瘍効果を引き出し、毒性を抑制することが可能になってきている。今後も腫瘍特性に基づいた治療法開発の方向性は変わらないと考えるが、治療効果の発現には腫瘍細胞の特性だけでなく、宿主個別の要因が密接に関わることも最近指摘される場所であり、宿主条件を加味した個別化治療戦略というものもさらに求められている。

はじめに

現在、乳がんにはホルモン療法、抗 HER2 療法の 2 つの標的療法が存在する。ホルモン療法は 100 年以上の歴史を有し、ホルモン感受性を有する乳がんの治療成績向上に大きく寄与した。ホルモン感受性はホルモン受容体の有無によって予測され、ホルモン受容体発現陰性腫瘍は基本的にホルモン非感受性である。ホルモン受容体発現が直ちにホルモン療法に対する感受性を反映するわけではないが、受容体発現陰性はホルモン療法非感受性に直結する。もとより感受性、非感受性の予測は表裏一体であるが、現在の評価系では有感受性の予測は容易でない。ホルモン受容体発現による非感受性子測正答率は 90% 以上であるが、感受性有りの予測正答率は概ね 50% である。True-negative 率

を高めることが臨床的有用性に帰結することは抗 HER2 療法においても証明され、HER2 発現による抗 HER2 療法の効果予測精度はホルモン受容体発現によるホルモン療法効果予測精度とよく似ている。

Estrogen 受容体 (ER) と HER2 はともに乳がん initiating cell の初期分化に関わり、遺伝子発現解析においても主要なクラスター因子である。従って、ER と HER2 を中心に治療の個別化、標的療法の開発を考慮するのは自然といえる。ER 陽性原発性乳がんに対するホルモン療法の再発リスク抑制率は 40%-50% である。HER2 陽性原発性乳がんに対する抗 HER2 療法の再発リスク抑制も 40%-50% である。既存の治療法で及ばないところに新規治療法開発の必要性があると考えれば、上述の予測因子分類において false positive を生じた要因の中に治療の標的があると考えられる。当然ながら、ER も HER2 も発現していない乳がんに対しては、違う治療戦略を考えることになる。

1. 化学療法

個別の治療法を考える前に、化学療法の効果と ER/HER2 発現との関係のみておくことは重要である。原発性乳がんに対して、術後あるいは術前にアンストラサイクリンとタキサンを含む化学療法を施行した際にえられる再発抑制効果あるいは病理組織学的抗腫瘍効果は ER/HER2 発現状況によって異なる。図 1 は大雑把なイメージを記したものであるが、総じて ER 陽性乳がんの効果は低く、ER 陰性乳がんでは高い、中でも ER 陰性、HER2 陽性の乳がんに対する化学療法の効果が高い。その要因としては、アンストラサイクリンの標的分子の一つである topoisomerase II の遺伝子増幅がしばしば HER2 遺伝子増幅に伴うこと、ER 陰性

キーワード：乳がん、標的治療、個別化

京都大学 大学院医学研究科 外科学講座乳癌外科学分野 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

e-mail: toi@kuhp.kyoto-u.ac.jp 原稿受領日：2008 年 5 月 20 日、依頼原稿

Title: Novel targeting therapy concept for breast cancer treatment. Author: Masakazu Toi

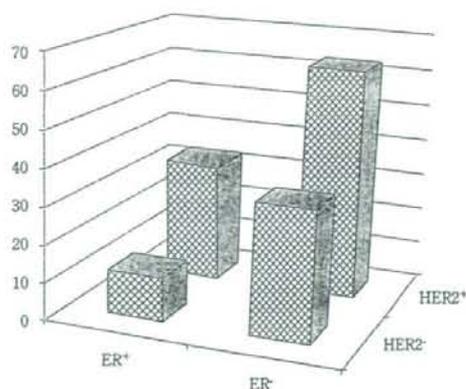


図1 ER/HER2別の化学療法感受性 (アンスラサイクリンベースドセタキセル術前逐次療法) (文献より転載)

の乳がんには細胞増殖が活発な腫瘍が多いこと、年齢の若い症例が相対的に多いことなどがあげられる。次に、アンスラサイクリンとタキサンを逐次的に用いた場合、第1次治療に奏効しない場合の第2次治療の奏効率は低くなる。ER陰性、HER2陽性の乳がんを除くと、第2次治療の奏効率は10%以下になる。このような腫瘍は全体の3割程度であるが、アンスラサイクリン、タキサンに共通する化学療法耐性が存在することを示唆している(1-3)。

2. ER陽性乳がん

ER陽性乳がんの治療はHER2陽性、陰性で分けて考えておく必要がある。HER2陽性の場合には抗HER2療法の併用を考慮する必要がある。化学療法の効果も相対的に高い。HER2陰性の場合、化学療法の効果は低い。従って、ホルモン療法の効果をも高めるか、化学療法の耐性を解除するか、全くコンセプトの異なる新規治療法を導入するかが主要な治療戦略となる。ただ、第3の選択肢が単独で成立することはなかなか困難で、ホルモン療法や化学療法との併用をまず考慮することになると思われる。ホルモン療法の基本コンセプトは腫瘍微小環境における女性ホルモンの濃度低下、機能抑制にある。現在のLH-RHアナログとアロマトーゼ阻害薬によって、腫瘍組織内エストラジオール濃度は98%以上抑制することが可能と考えられている(4,5)。そのような状況においても出現する腫瘍は、エストラジオールに代わる因子、男性ホルモンなどに依存性を有するか、他の増殖因子系、insulin-like growth factor (IGF) やHER関連系依存性などにphenotype switchをしている可能性がある(6,7)。ER陽性の再発乳がんの治療からは、異なるホルモン療法間の交叉耐性は強

くないことが知られており、エストラジオールに対する依存性は何らかの形で維持されると考えられている。従って、ホルモン療法低感受性に見えても、例えばIGF系等を抑制することによって、ホルモン感受性の回復やホルモン療法抵抗性の制御が得られる可能性はある。化学療法耐性の解除に関しては、薬物の腫瘍細胞内濃度を高める方法、細胞生存性シグナルの抑制、細胞死性シグナルの誘導など様々な方法が試されているが、それぞれに女性ホルモンの作用は密接に関わる。その中で、最近の研究から興味深い知見をとりあげれば、術後経口FU剤の長期投与とホルモン療法の併用による再発抑制効果の増強があげられる。メトロニック療法としての側面も有するこの併用療法は、ホルモン感受性を有する乳がんに対する治療戦略のprototypeとして注目に値する。コンセプトの異なる治療法では、血管新生阻害療法の導入が進んでいる。抗VEGF抗体だけでなく種々の阻害薬が臨床的に検討されているが、その際に、ホルモン療法との併用効果と化学療法との併用効果、ふたつの側面をみとく必要がある。短期的に化学療法の効果増強を目指すか、長期的にホルモン療法の効果増強を考えるか、またメトロニックな治療法を想定するかによって、臨床的アプローチも異なる。

3. HER2陽性乳がん

HER2陽性乳がんの治療法開発は、抗HER2療法を中心に検討が進められている。これまでのところ、ER陽性であってもホルモン療法の効果増強という側面よりは抗HER2療法の効果増強が優先的に考えられている。ER陽性、ER陰性は本質的に極めて重要であるが、今は未だ、区別しない治療法設計が行われている。抗HER2療法の効果予測に関しては、HER2発現量、他のHER family受容体発現・ヘテロ2量体、HER2リン酸化の多寡、PTEN・PI3K系の異常、異常HER2タンパクの発現、ADCC誘導の有無、抗HER2液性免疫の誘導などの観点から検討が進んでいる(8)。治療法開発もこれらの点に着目して行われており、受容体重合阻害性を有する抗体、低分子HER受容体阻害薬、heat-shock proteinの阻害薬、免疫系の薬剤の併用などが進められている。中でも、HER1/HER2阻害薬lapatinibは、capecitabineとの間に相乗的な生存延長効果を示し、また、抗HER2抗体治療が効きにくい脳転移にも有用性を示しており、原発性乳がんにおける検討が現在行われている。その中では、抗HER2抗体trastuzumabとlapatinibの同時あるいは逐次の併用の有用性が検証されており、それが証明され

れば、今後、新規の抗HER療法は同様な開発戦略をとる可能性が高い。従って、既存の抗HER2療法との併用効果が重要な意味をもつ(9, 10)。

4. ER陰性・HER2陰性乳がん

これまでのところER陰性・HER2陰性乳がんには特異的な治療標的が存在していない。従って、現時点では化学療法が唯一の選択肢である。ER陰性HER2陰性乳がんは多様な亜群を含み、BRCA異常を有する乳がん、basal-likeといわれる乳がん等はこれに属する(11)。原発性乳がんにおける再発様式をみると、術後5年程の比較的早期の再発率は高いが、それ以降の再発は少ない。病理組織学的にはBRCA変異性乳がん、basal-likeの乳がんいずれも悪性度の高い場合が多い。治療標的もまた多彩で、BRCA機能不全に着目した標的治療、HER1、cKIT標的療法、その他Ras、Raf、MEK、AKT、mTOR、SRC、HSP90、cMETなどの阻害療法が臨床試験に入っている。また血管新生の阻害薬、multikinase阻害薬の臨床開発も進んでいる。標準的な標的療法が存在しないため、標的となる腫瘍亜群の同定と治療効果の検証、化学療法との併用の有用性が検討されている。ER陽性乳がん、HER2陽性乳がんとはやや異なる治療戦略が今後とられると考えられる。

5. 治療効果発現における宿主要因

抗HER2抗体の治療効果発現において、ADCC等の免疫系の関与が重要であることは基礎的、臨床的に確かなものになりつつある。その際、FC γ 受容体の

遺伝子多型が抗体治療の効果に関与する可能性が指摘されている(12)。その他にもホルモン療法の効果発現における間質特性も重要であると考えられている。化学療法でも同様の可能性がある。従って、効果に関与する腫瘍間質や免疫特性は治療標的としても重要であると推測できる。この領域の本格的検討はこれからだが、興味深いところである。

おわりに

乳がん治療の現状を、原発性乳がんの治療の観点から概観し、今後の標的療法について論じた。基礎的作業仮説がかなり高い確率で臨床的に検証されるようになってきている。緻密な治療設計によって今後一段の治療成績向上が期待される。

文 献

- 1) Hayes DF, et al. *N Engl J Med.* 2007 Oct 11;357(15):1496-1506.
- 2) Sotiriou C, et al. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jul;7(7):545-553.
- 3) Toi M, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;110(3):531-539.
- 4) Sasano H, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):181-185. Epub 2007 Sep 6.
- 5) Geisler J, et al. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):751-757.
- 6) Sergina NV, et al. *Nature.* 2007 Jan 25;445(7126):437-441. Epub 2007 Jan 7.
- 7) Arpino G, et al. *Endocr Rev.* 2008 Apr;29(2):217-233. Epub 2008 Jan 23.
- 8) Suzuki E, et al. *Cancer Sci.* 2007 Jun;98(6):767-771. Epub 2007 Apr 12.
- 9) Geyer CE, et al. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-2743.
- 10) Hatake K, et al. *Breast Cancer.* 2007;14(2):132-149. Review.
- 11) Sørlie T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
- 12) Musolino A, et al. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1789-1796. Epub 2008 Mar 17.

乳癌 レビュー2009

戸井 雅和 編著

京都大学大学院医学研究科乳腺外科学教授

 メディカルレビュー社

Breast Cancer Review 2009

- 阿部 元 滋賀医科大学乳癌・一般外科講師
石黒 洋 京都大学医学部附属病院外来化学療法部講師
稲本 俊 北野病院乳癌外科部長
上野貴之 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学
金尾昌太郎 京都大学大学院医学研究科核医学画像診断学講座
木村得尚 広島市立広島市民病院形成外科部長
近藤正英 筑波大学大学院人間総合科学研究科保健医療政策学分野講師/
東京都立駒込病院臨床試験科
佐邊壽孝 大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門研究部長
杉江知治 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学
鈴木茂彦 京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座
形成外科学分野教授
高田正泰 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学
竹内 恵 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学
田中文恵 福井赤十字病院外科部長
戸井雅和 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学教授
平岡真寛 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学教授
平野真理子 大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門
富士森英之 京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座
形成外科学分野
堀 泰祐 滋賀県立成人病センター緩和ケア科主任部長
三上芳喜 京都大学大学院医学研究科病理診断学准教授
光森通英 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学講師
身原弘哉 広島市立広島市民病院形成外科副部長
山内智香子 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
山城大泰 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学
吉川清次 ダナファーマー癌研究所メディカルオンコロジー
芳林浩史 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学

(以上, 50音順)

ホルモン療法

サマリー

- ・乳癌はホルモン依存性の腫瘍である。
- ・ホルモン受容体陽性(ER+ and/or PgR+)の乳癌はホルモン療法が適応となる。
- ・閉経前乳癌の治療は、タモキシフェン、LH-RH アゴニストが主体である。
- ・閉経後乳癌の治療は、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェンが主体である。
- ・新規のホルモン療法や分子標的治療薬との併用などが検討されている。

1. ホルモン療法の歴史

乳癌のホルモン療法の歴史は、1896年、Beatsonが卵巣摘出による乳癌の縮小効果を報告したことから始まる(図1)。その後、卵巣照射の実用化とともに、卵巣摘出の頻度は次第に減少していく。しかし、1952年、副腎皮質ホルモンによる代償療法が可能になると、Hugginsにより乳癌・前立腺癌に対し両側副腎摘出が行われ、乳癌のホルモン依存性が再度注目されるようになり、外科的ホルモン療法は確立された治療法となっていく。その後、下垂体摘出なども登場するが、いずれも侵襲が大きく、有害事象も多かった。タモキシフェン、LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone, 黄体化ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、アロマターゼ阻害薬などの登場により、内科的ホルモン療法が発展してくるにつれ、外科的ホルモン療法はその地位を譲ることになるが、卵巣摘出については、腹腔鏡下手術による低侵襲化と即効的

でかつ長期の薬剤投与が不要である点から、ある特定の適応のもとに現在でも行われている。

内科的ホルモン療法は、1939年にUlrichにより男性ホルモン(アンドロゲン)が投与されたことから始まる。その後、エストロゲン大量療法なども続くが、いずれも有害事象が多く認められた。1950年代にホルモン受容体が発見され、ホルモン依存性に関する研究が進むなか、1970年代にタモキシフェンが登場する。当初は再発進行乳癌を対象としたものであったが、その後、術後再発抑制効果が証明され広く臨床応用されるようになる。ホルモン受容体陽性乳癌の術後補助療法としてタモキシフェン5年間投与は現在も標準的治療となっている。LH-RHアゴニストは1980年代に開発され、卵巣摘出と同等の再発抑制効果を示している。第1世代のアロマターゼ阻害薬であるAminoglutethimideは、1970年代に臨床で用いられるようになった。初期のものは有害事象が多くみられたが、その後改良を重ね、現在使用されているいわゆる第3世代のものは、タモキシフェンと同等あるいはこれを上回る再発抑制効果を認めており、閉経後乳癌の補助療法において中心的な薬剤となっている。

2. ホルモン依存性

乳癌がホルモン依存性の腫瘍であることはよく知られている。若年期になんらかの理由により卵巣を両側とも切除した女性における乳癌の発生頻度は約100分の1、男性乳癌の発生レベルと同様になる。ヒト乳癌の女性ホルモン依存性はこの事実において端的に表される。前立腺癌の男性ホルモンの役割とよく似る。また、乳癌発生における女性ホルモン、エストラジオール(estradiol; E2)の効果は時期依存性であり、時間依存性である。40歳代で両側卵巣を切除した場合、その後の乳癌発生率は確か

表1 ホルモン療法の歴史

1900	卵巣摘出 (Beatson)	
	卵巣照射 (de Courmelles)	
1950	アンドロゲン剤 (Ulrich)	
	エストロゲン剤 (Haddow)	
	副腎摘出 (Huggins)	乳癌のホルモン依存性の証明
	下垂体摘出 (Luft)	エストロゲン受容体の発見
1970	アロマトラーゼ阻害薬 (第1世代, Cash)	
	抗エストロゲン剤 (タモキシフェン, Cole)	
1980	黄体ホルモン剤 (MPA, Pannuti)	
	LH-RHアゴニスト (William)	抗エストロゲン剤の術後再発予防に関する試験開始
1990	アロマトラーゼ阻害薬 (第3世代)	
	Pure antiestrogen (Howell)	ホルモン療法の再発予防効果に関するメタアナリシス
2000		

に減少するが半分ほどであり、1%のレベルではない。また、エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM) は乳癌の予防に有用であるが、効果には投与期間依存性があり、2年投与と5年投与の比較では5年投与の効果が高い。それ以上の長期投与の効果は現時点ではまだ明らかでない。

3. ホルモン受容体

1) ホルモン受容体の種類と構造

①エストロゲン受容体

エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) は、核内受容体としてエストロゲン依存性に転写を調節する働きが知られているが、細胞膜や細胞質に存在するものもあり、それらの相互作用も注目されている。1996年には新しいERとしてER β が発見され、それまでのERはER α と呼ばれるようになった。ER α とER β は異なる発現制御を受けているが、その構造やE2との親和性は類似している。リガンド非依存性転写調節ドメインであるAF-1、リガンド依存性転写調節ドメインであるAF-2、DNA結合ドメイン、リガンド結合ドメインなどから成る。

ER β は、ER α の作用に拮抗する働きをもつと考えられている。正常乳腺、肺、脳、血管、前立腺などの組織

や乳癌の多くで発現がみられる。しかし、ER β の発現が乳癌の増殖や予後にどのような影響を及ぼすのかということについては、まだ明確にはされていない。

以後、ここでは特に断りのないかぎりERはER α を指すものとする。

②プロゲステロン受容体

プロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR) は、ERにより発現が制御されていると考えられているが、それ自体、細胞増殖への関与が指摘されている。MAPK (mitogen-activated protein kinase) などの活性化を介して、増殖因子を活性化するものと考えられている。

PgRにはPgRA、PgRBの2つのアイソザイムが存在する。*In vitro*で、PgRBは転写活性因子(エフェクター)として働くが、PgRAはPgRB、ERなどの抑制因子(サブプレッサー)として働く。

また、PgRAとPgRBの発現比率が乳癌の進展に関与している可能性が指摘されている。正常乳腺や異型のない増殖性病変では、PgRAとPgRBは同じ細胞に同程度の共発現を認める。しかし、異型乳管過形成 (atypical ductal hyperplasia; ADH) などの異型病変では、PgRAとPgRBのいずれかの発現が優勢であり、非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ; DCIS) や浸潤癌では、特にPgRAの発現が高くなっている。すなわち、PgRA

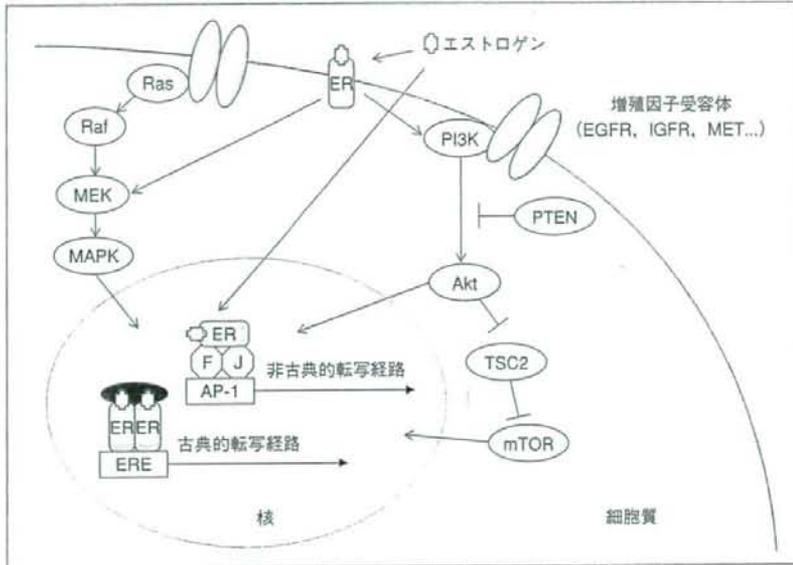


図1 エストロゲン受容体を介した伝達経路と増殖因子シグナル

表2 エストロゲン受容体の評価法
-J-Score

J-Score	陽性細胞占有率	判定
0	0%	陰性
1	1%未満	境界域
2	1%以上10%未満	
3	10%以上	陽性

(文献3)より改変、引用)

とPgRBの発現バランスのコントロールが、早期の発癌の段階で失われることが示唆される。また、PgRAとPgRBの発現比率がタモキシフェンの治療効果にも影響を及ぼすことが報告されているが、詳細は明らかにはなっていない。

2) ホルモン受容体を介した増殖機構

ERを介した、ホルモン依存性増殖機構を図示した(図1)。これまで、①古典的転写経路、②非古典的転写経路、③細胞膜ERを介した経路が存在することが証明されてきている。

エストロゲンは脂溶性ホルモンであるため、細胞膜・核膜を容易に通過する。ERはリガンドであるエストロゲンと結合し、転写調節因子として作用する。古典的経路では、エストロゲンと結合したERは2量体を形成し、特定のプロモーター領域(estrogen responsive element; ERE)に結合、転写共役因子との相互作用で転写活性を調節する。エストロゲンがERと結合すると、coactivatorが複合体を形成し、タモキシフェンが結合するとcorepressorが複合体を形成するといったように、リガンド依存性(AF-2ドメイン)に転写調節が行われる。またERには、上皮増殖因子受容体(epidermal

growth factor receptor; EGFR)などの増殖因子のシグナル下流に存在するMAPKやAktなどからの刺激を受け、リガンド非依存性(AF-1ドメイン)に転写を調節する経路も存在する。

非古典的経路では、ERはエストロゲンと結合したのち、単量体でc-fos/c-junなどの他の転写因子との相互作用を通して、EREを介さずにAP-1あるいはSP-1などの配列に作用する。古典的経路ではERと結合し転写を抑制するタモキシフェンは、この経路では転写を活性化する。したがって、この経路の存在はタモキシフェン抵抗性の原因の1つとなっていると考えられる。

以上の経路はいずれもゲノムのシグナル伝達経路であり、反応には時間を要する。それに対し、以下に述べる

細胞膜 ER を介した経路は非ゲノムのシグナル伝達経路であり、エストロゲン刺激に対し迅速に反応する。Membrane-initiated steroid signaling (MISS) と呼ばれるこの経路では、細胞膜 ER と結合したエストロゲンは、EGFR/ErbB-2, IGFR1 (insulin-like growth factor receptor 1), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) などの膜型シグナル伝達分子とのクロストークにより、MAPK や Akt を活性化する。それにより増殖因子シグナル伝達は急速に活性化され、アポトーシス抑制や細胞増殖が起こる。MAPK や Akt はまた前述のようにリガンド非依存性に ER を刺激し、細胞膜 ER (MISS) や非古典的経路へのシフトを起こすとともに増殖因子を刺激する。一方、EGFR (HER1) や erbB-2 (HER2) の過剰発現は ER の非ゲノムのシグナル伝達 (MISS) を増強する。ホルモン療法に対する耐性獲得は、この EGFR/erbB-2 などの増殖

因子シグナルの増強と MISS へのシフトが関与していると考えられている。

3) ホルモン受容体の検索

ホルモン受容体の検索は、ホルモン療法の治療効果予測に必須の検査である。ホルモン療法の適応は、ER and/ or PgR 陽性の乳癌とされている。以前は DCC (dextran coated charcoal) 法や EIA (enzyme immune assay) 法などの生化学的方法による検索が行われていた。しかし、これらの方法では、乳癌組織全体を均質化し測定するため、間質組織や良性乳腺組織の混在により測定結果に影響を受けやすく、ER 陽性細胞数が少数である場合に陰性となる可能性が高い。したがって、現在では免疫組織化学的 (immunohistochemistry: IHC) 検索が主流となっている。

IHC 法では、ER あるいは PgR の核の染色の状況に

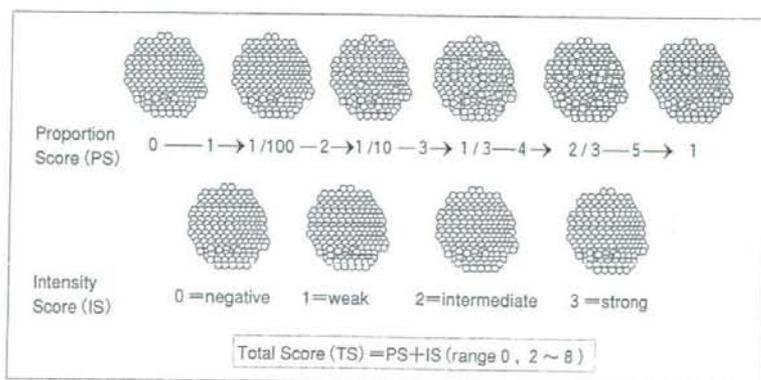


図2 エストロゲン受容体の評価法—Allred score

(文献3)より引用)

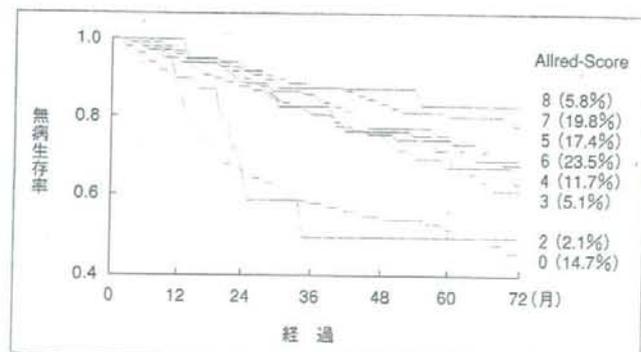


図3 Allred score とホルモン療法の治療効果

(文献2)より引用)

より判定を行う。ところが、陽性・陰性の判定基準については、国際的に統一されたものがないのが実情である。

わが国では、染色強度は考慮に入れず、染色細胞占有率のみで判定を行う J-Score が提唱されている(表2)。それに対して、1998年に Allred らが提唱した、いわゆる Allred score は、染色強度と占有率の両者を考慮に入れ評価するため、より細分化されている(図2)。スコア3以上でホルモン療法が奏効すると報告されている(図3)。アロマターゼ阻害薬は、比較的スコアの低いものでも治療効果を認めることが報告されているため、こうした薬剤の適応を決定するうえでも注目を集めている。

4. 乳癌におけるエストロゲン動態

閉経前後の乳癌におけるエストロゲンの動態について図示した(図4)。閉経前では、視床下部からの LH-RH、下垂体からの FSH の刺激を受け、卵巣でエストラジオール(E2)が産生される。その後、血中に放出されたエストロゲンが、乳癌組織に作用する。閉経後には、卵巣からのエストロゲン産生が減少し、主に副腎由来のアンドロゲンが血中に放出される。アンドロゲンは組織局所で

アロマターゼなどの酵素により E2 に変換され、乳癌細胞に作用する。アロマターゼは、乳癌組織局所で発現が亢進していることが指摘されている。

閉経前乳癌では、生物学的活性の高いエストロゲンが血中に放出され、そのまま標的組織に作用する。したがっ

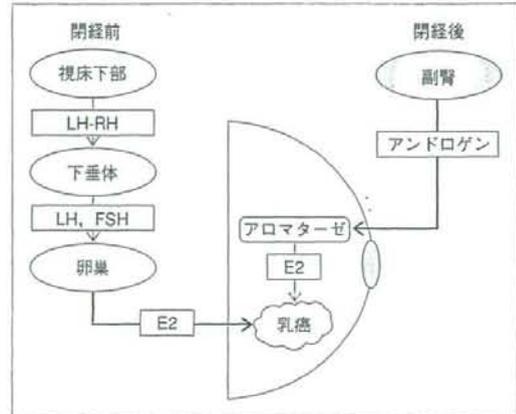


図4 エストロゲンの体内動態
LH-RH：黄体化ホルモン放出ホルモン、FSH：卵巣刺激ホルモン、E2：エストラジオール

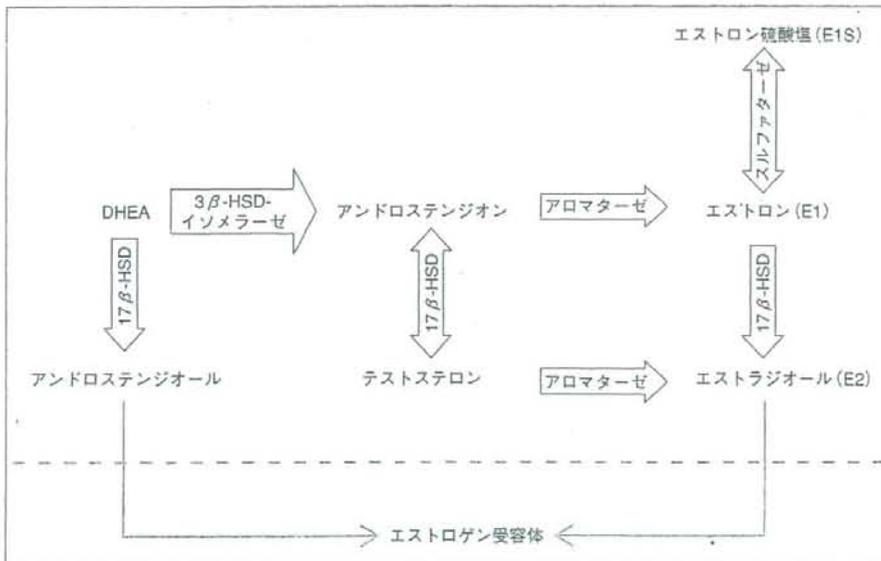


図5 局所でのエストロゲン産生
DHEA：dehydroepiandrosterone