

患者自己負担額の試算 ～高額療養費制度の有効活用～

戸井 冒頭で岩田先生からお話があったように、トラスズマブにはもう一つ、患者さんの自己負担という問題があると思います。

近藤 トラスズマブは優れた治療薬ですから、薬価基準制度に則って高薬価が付与されているのは当然だと思います。一方、比較的低い負担額で標準的な治療が幅広く提供されるのが、日本の医療保険制度の根本理念です。ところが、現実には治療費についての相談を患者さんから持ちかけられていると聞いていますがいかがですか。

岩田 投与期間が長期にわたる患者さんからの相談が多いですね。

近藤 表8は、トラスズマブを転移性乳癌に使用した場合の診療報酬点数と患者さんの自己負担額です。確かにこの金額は患者さんにとって大きな負担と言えます。

このようなケースに対して、日本の医療保険制度では“高額療養費制度（70歳以上は高額医療費制度）”を適用でき

る仕組みになっています。患者さんがこの制度を利用した場合、自己負担額の一部が償還されます。図6の桃色の部分が償還額で、水色の部分が最終的な自己負担額になります。月次推移でみてみますと、多数該当ですと4ヵ月以降は基準に達することから、自己負担額は4ヵ月目より、約80,000円から44,400円に減額となります。この制度の利用については、患者さん自身の申請が必要ですので、その存在を教えてあげるとよいのではないのでしょうか。

戸井 われわれ臨床医は、もはや患者さんの自己負担額に無頓着ではいけないし、有用な治療を受けていただくために用意されている制度の存在を患者さんに知っていただく努力も惜しんではならないと思います。



近藤氏

まとめ ～適応症例の的確な判断がいつそう重要に

岩田 高額療養費制度を活用した患者さんの自己負担軽減措置についての周知が大切であると同時に、トラスズマブに関してわれわれが適応症例を的確に選定することがますます重要になってくると思います。

戸井 本日は、トラスズマブに乳癌術後補助療法の適応が追加されたことを受け、その有用性と医療経済性の両面について議論して参りました。岩田先生からは、トラスズマブが心障害という留意点を持ちながらも、術後の再発抑制効果が大いに期待できることを、また近藤先生にはトラスズマブの適応追加が医療経済評価の面からも妥当であることを示していただきました。その一方で、患者さんの自己負担という問題からわれわれは高額療養費制度を良く知っておくこと、さらに適応症例を的確に判断する義務が課せられていることを改めて明らかにできたと思います。これを本座談会の結論と致しまして、会を終了したいと存じます。岩田先生、近藤先生、ありがとうございました。

表8 ハーセブチンの治療の場合

ハーセブチン薬価 (150mg: 73,981円、60mg: 30,258円)		
再診料	57点	
入院基本料 (10対1)	1,697点	
注射料 (点滴注射)	95点	
無菌性剤処理加算	50点	
外来化学療法加算	400点	
薬剤費 (4mg/kg・50kg)	10,424点	
(2mg/kg・50kg)	7,398点	
入院治療 (2泊3日)	15,660点	46,980円
外来治療	8,000点	24,000円
1月 (入院3日、外来3回)	39,660点	118,980円

図6 多数該当 (ハーセブチン入院→外来投与例)



【引用文献】

- 1) Smith I, et al. Lancet. 369 (9555): 29-36: 2007.
- 2) Shiroiwa T, et al. Breast Cancer Res Treat 2007 (Early Publication).

乳 癌

Treatment option in elderly patients with breast cancer

山城 大泰 戸井 雅和*

YAMASHIRO Hiroyasu

TOI Masakazu

高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対してはほとんどの臨床試験において対象外であるため十分なエビデンスはない。他の年齢層に対する試験結果から治療の効果予測を行うことは可能であるが、身体の脆弱性、合併症の有無、社会・経済的背景、ADL、期待しうる余命など高齢者に特有な問題をふまえた上で適切な治療法を選択する必要がある。

はじめに

高齢者の乳癌治療では合併症などから標準治療と異なる治療選択がなされ¹⁾「手控えた治療(Undertreatment)」が予後を悪くしていると指摘する報告²⁾もあるが、高齢の乳癌患者に対する治療指針は十分に確立されているとは言えない。高齢者に対する治療では合併症の有無や社会的背景、期待しうる平均的余命など特別な考慮を要する点が多く、一般的なガイドラインに従うだけでは適切な治療を行うことは困難である。

本稿では高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対する治療戦略について考察する。

I. 高齢者乳癌の特徴

乳癌学会から報告されている全国乳癌患者登録調査報告2005年次によれば80歳以上の高齢者乳癌は全体の5.8% (80~84歳: 3.8%, 85歳以上:

2%)で65歳以上の乳癌が約半数を占め、80歳以上の患者が20%余りを占める欧米とは疾患の年齢構成が大きく異なるが、ホルモン受容体陽性率が高く、HER2 強陽性率が低くなる³⁾ ことなどは共通している(表1)。高齢者の治療においては合併症の有無や社会的背景、ADL(activity of daily living)、期待しうる余命などを十分考慮して治療法を選択する必要がある。

II. 手術、放射線治療による局所療法

高齢者では手術を受けない、あるいは乳房温存より乳房切除が選択される傾向が指摘されている²⁾が、乳房温存療法はすでに十分に確立された治療法であり⁴⁾、EBCTCG(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)のメタアナリシスでは70歳以上の高齢者でも放射線治療の併用によって局所再発率の低下が認められる⁵⁾。したが

京都大学医学部附属病院乳癌外科 助教 *教授

Key words: 乳癌/高齢者/化学療法/分子標的治療

表1 高齢者乳癌の受容体発現状況 欧米との比較
(文献3, 全国乳癌登録調査報告2005年次より改変)

		年齢			
		55~64	65~74	75~84	≥85
ER 陽性 (%)	San Antonio database	83	87	90	91
	全国乳癌患者登録2005年	71	76	78	75
PgR 陽性 (%)	San Antonio database	57	63	64	66
	全国乳癌患者登録2005年	52	58	60	62
HER2 陽性 (%)	San Antonio database	21	15	14	10
	全国乳癌患者登録2005年	19	13	11	10

って、乳房温存療法の適応に関しては80歳以上の高齢者でも放射線治療の禁忌となるような合併症がなく、分割照射のための通院などが可能であればそれ以下の年齢層の患者と区別する必要はない。

一方で放射線治療から得られる局所制御のメリットは若年患者に比べれば相対的に小さくなる傾向にある。70歳以上のホルモン受容体陽性乳癌患者に対して Tamoxifen を投与した場合は、放射線治療を行わずに同側乳房の再発率は5~10%程度⁶⁾と報告されているが、AI 剤を使用すればさらに再発率は低下することが予想される。また70歳以上のホルモン受容体陽性患者を対象とした試験では、放射線治療を行った方が同側乳房の再発率は低下するが、Tamoxifen 投与下では遠隔再発や生存率に関しては放射線治療の有無による差はないことが報告されている⁷⁾。したがって、切除断端が十分に確保された2 cm 以下、リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性の高齢乳癌患者に対しては補助内分泌療法の投与が行われるのであれば放射線治療の省略が可能かもしれない。

T3, T4 などの大きな原発層や4個以上のリンパ節転移を有する高リスク患者では、乳房切除が選択される。これらの患者では乳房切除後の胸壁照射は局所再発率の減少や生存率の向上に寄与することが知られており⁸⁾、70歳以上の患者に関しても生存率が向上することが報告されている⁹⁾。

III. センチネルリンパ節生検の適応と センチネルリンパ節生検省略の可能性

臨床的に腋窩リンパ節転移が認められる場合は最大限の局所制御を目的とした腋窩リンパ節郭清は、現在もまだ標準的な術式であると考えられる。また、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性の症例では原則的にセンチネルリンパ節生検の適応である。高齢者ではセンチネルリンパ節の同定率が低下することが知られているが、NCCN や ASCO 等のガイドラインによれば80歳以上の高齢者でもセンチネルリンパ節生検をさける特別な理由はない。

一方で80歳以上の高齢者では臨床的に腋窩リンパ節転移が陰性の場合、腋窩リンパ節郭清が腋窩再発の低下や生存率の向上に与える影響はほとんどないことや、仮にセンチネルリンパ節に転移が認められた場合でも多剤併用化学療法を行う可能性がほとんどないことを考えれば、センチネルリンパ節生検自体が不要である可能性がある。

60歳あるいは70歳以上のホルモン受容体陽性早期乳癌を対象とした試験では、tamoxifen 投与下の腋窩再発率は郭清の有無にかかわらずきわめて低く、5年間の追跡期間中1~2%程度⁷⁾¹⁰⁾生存率も同等であったと報告されている。したがって、ホルモン受容体陽性かつ臨床的に腋窩リンパ節転移が陰性で、化学療法を行う可能性がほとんどない場合には Tamoxifen あるいは AI 剤の投与を前提にすればセンチネルリンパ節生検自体を省略できる可能性がある。

IV. 薬物療法

ガイドライン、治療決定ツール

薬物療法の決定は、基本的には St Gallen コンセンサス会議の推奨¹¹⁾や NCCN のガイドライン (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインは以下のウェブサイトです。入手可能 www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp) に従って良いと思われるが、患者や腫瘍のさまざまな因子を加味して治療法を決定するツールの一つとして Adjuvant! (<http://www.adjuvantonline.com/>) などが利用可能である。年齢、合併症の有無、内分泌感受性、腫瘍グレード、腫瘍径、リンパ節転移個数を入力することにより無再発生存や全生存のリスク推定値が SEER (surveillance, Epidemiology and End Results) 腫瘍登録データベースを基に検索できる。現時点では HER2 および trastuzumab 療法についての選択肢がないなど今後の改良が必要と思われる。

Oncotype Dx (Genomic health Inc)¹²⁾ は ER 関連 (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), 増殖関連 (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2), その他 (HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1) の計16個の遺伝子と5個の基準遺伝子からなる RT-PCR assay でパラフィン固定のサンプルで検査が可能である。NSABP B-14, B-20 の TAM で治療を受けた内分泌感受性、リンパ節転移陰性症例を検討し、再発スコア (RS: recurrence score) と呼ばれる多変量予後モデルを開発し、RS が年齢や腫瘍径、組織グレードより予後予測において優れていると報告した。また、RS が高い (再発率が高い) 患者では、RS が低い患者に比べ化学療法による利得が大きく、RS が低い群では利得がほとんど得られないことを報告している¹³⁾。

V. 化学療法 Anthracycline, Taxane, Capecitabine

EBCTCG のメタ解析¹⁴⁾ ではすべての患者群に対して anthracycline を含む多剤併用化学療法は利益があることが示されているが、このメタ解析には70歳以上の患者は4%しか含まれておらず、実際には80歳以上の高齢者に対する化学療法の効果を検証したメタ解析は存在しない。また、anthracycline を含む化学療法の利益の程度は年齢が高くなるに従って減少し、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性¹⁴⁾、HER2 陰性乳癌¹⁵⁾ などの臨床病理学的因子を有していれば利得はさらに減少する。

SEER の65歳以上のデータを解析した結果からも、リンパ節転移陰性の場合やリンパ節転移陽性でもホルモン受容体陽性の場合には anthracycline による生存率の向上は認められず、ホルモン受容体陰性、リンパ節転移陽性の場合に効果が認められるとしている¹⁷⁾。

Taxane 系薬剤の臨床試験のメタ解析¹⁸⁾ ではホルモン受容体の発現状況や、リンパ節転移の程度、年齢、閉経状況、投与スケジュールに関係なく taxane 系薬剤の効果があると報告されている。しかしこれらの試験は70歳あるいは75歳以下の患者を対象にしており、80歳以上の高齢者に限定すれば Taxane 系薬剤の検証は不十分である。

したがって、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性の場合には anthracycline や Taxane の適応はほとんどなく、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性であれば Taxane が、ホルモン受容体陰性であれば Anthracycline や Taxane を再発リスクや合併症の有無に応じて選択することになる。

Capecitabine などの経口剤は化学療法が必要と考えられるリスクの高い高齢者の乳癌に比較的好んで使用される傾向にある。1,053例を対象とした市販後調査では70歳以上の患者が12.4%を占めていたが、副作用の発生頻度は70歳以上

であっても他の年齢層の患者等同等であった。65歳以上の転移性乳癌を対象とした試験では2,000 mg/m²/日投与で奏効率34.9%、グレード3～4の有害事象は22%であったが減量が必要であった患者は4%と報告されている¹⁹⁾。Capecitabineの投与量はクレアチニンクリアランスに応じて設定する必要があるため、血液検査でクレアチニン値が正常であっても注意を要する。

VI. 分子標的治療

TrastuzumabはHER2(human epidermal growth factor receptor 2)を標的とする分子標的治療薬である。日本でもようやく術後補助療法での使用が認められた。Trastuzumabに関する、術後補助療法での大規模臨床試験(HERA, NSABP B-31, Intergroup N9831, BCIRG 006, FinHer)が行われている(表2)^{20)~22)}。個々の試験で症例の選択基準に差があるためNB31やN9831試験ではリンパ節転移陽性患者の割合が高いが、いずれの試験でもtrastuzumabの有効性が認められNCCNのガイドラインでもHER2陽性乳癌の術後補助療法に組み入れられている。

日本国内の市販後調査の成績では1,142例を追跡し、このうち65歳以上の患者はこのうち12.8%であった。主な副作用は発熱32.1%、悪寒12%、嘔気7.2%、嘔吐6.5%、白血球減少5.4%、呼吸困

難3.7%、心不全0.9%、高血圧・血圧上昇0.5%、心不全・うっ血性心不全0.35%などが報告されている。高齢者ではもともと心機能が低下していることがあるため、80歳以上の高齢者でもHER2強陽性の場合には補助療法でtrastuzumabを使用する場合は、投与前および投与期間中の心機能の適切な観察が必要であると思われる。

VII. 内分泌療法

術前、術後内分泌療法

EBCTCGのメタ解析の結果から¹⁶⁾70歳以上のホルモン受容体陽性乳癌患者にtamoxifenを5年投与した場合再発を51%抑制し、死亡を37%抑制することが報告されている。高齢者では服薬コンプライアンスが低下することが知られているため、服薬できているかどうかのチェックが必要であるが、高齢者は「医師に対して遠慮して」服薬できていないことを隠すことがある。またADLが低下している高齢者では血栓症のリスクが高くなることも注意が必要である。

閉経後女性に対するアロマターゼ阻害剤(AI)はTamoxifenと比較して年次再発率を30%程度低下させることが知られており、有用性が確立しているが、薬剤費の問題や有害事象の観点からERとPgRが共に高発現の場合はTAMを選択する意見も多い。(St Gallen 2007)各AI剤の試験結果を見ると、それぞれの試験に参加した患者

表2 Trastuzumabの臨床試験

臨床試験	症例数	レジメン	HR for DFS (95% CI) p-value	CHF発生率(%)		心関連死(例数)	
				コントロール群	試験群	コントロール群	試験群
NSABP B-31+ NCCTG N9831	3,351	AC→P vs AC→PH	0.48 (0.39-0.59) <0.0001	0.8	4.1 (p<0.001)	1	0
		HERA		3,387	CTx only vs CTx→H	0.54 (0.43-0.67) <0.0001	0
BCIRG 006	3,222	AC→T vs AC→TH or TCH	0.49 (0.37-0.65) <0.0001 0.61 (0.47-0.79) <0.0002	0.06	1.73 (p<0.001)	1	0
		FinHer		232	T→FEC, V→FEC vs TH→FEC, VH→FEC	0.42 (0.21-0.83) 0.008	1
					0 (P=NA)		0

AC: Doxorubicin+Cyclophosphamide P: Paclitaxel H: Trastuzumab CTx: Chemotherapy (any regimen)

T: Docetaxel TCH: Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab V: Vinorelbine FEC: 5-FU+Epirubicin+Cyclophosphamide

表3 術後補助療法におけるアロマターゼ阻害剤の主な試験結果の比較

試験名	治療	患者数	患者背景(%)		平均観察期間 (ヵ月)	無病生存率		全生存率	
			HR+	LN+		ハザード比	p値	ハザード比	p値
ATAC	ANA vs TAM vs ANA+TAM	9,366	84	34	68	0.87	0.01	0.97	0.7
BIG 1-98	LET vs TAM	8,028	100	41	51	0.82	0.007	0.91	0.35
IES	TAM→EXE vs TAM	4,724	81	50	55.7	0.76	0.0001	0.85	0.08
ARNO 95	TAM→ANA vs TAM	979	97	26	30.1	0.66	0.049	0.53	0.045
ITA	TAM→ANA vs TAM	448	91	100	64	0.57	0.005	0.56	0.1
MA17	TAM→LET vs TAM→Placebo	5,187	100	46	30	0.58	<0.001	0.82	0.3

ANA: anastrozole TAM: tamoxifen LET: letrozole EXE: exemestane →: switch ⇨: extended
HR: hormone receptor陽性 LN+: リンパ節転移陽性

背景や有効性には差があり注意が必要である(表3)。現時点でAIの使い分けについて明確な指針はないが、AI同士の直接比較試験として、MA27試験(steroidalとnonsteroidal)、FACE試験(Letrozole対anastrozole)が進行中である。またBIG 1-98の結果が明らかになることにより、AIとtamoxifenのどちらを先行投与すべきかという疑問が解決されると思われる。有害事象に関してはTamoxifenに比べAIでは虚血性心疾患、静脈血栓、子宮内膜癌等は少ないが、骨粗鬆症や骨折のリスクは上昇するため、AIを使用する場

合は骨塩定量を定期的に行い、骨粗鬆症の予防を行う必要がある。

おわりに

高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対しては確立したガイドラインはないものの、他の年齢層に対する試験結果から治療の効果予測を行うことは可能である。身体の脆弱性、合併症の有無、社会・経済的背景、ADL、期待しうる余命など高齢者に特有な問題をふまえた上で適切な治療法を選択する必要がある。

文献

- Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al: Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 23(4): 783-791, 2005.
- Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al: Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 21(19): 3580-3587, 2003.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92(7): 550-556, 2000.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347(16): 1233-1241, 2002.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503): 2087-2106, 2005.
- Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, et al: Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1302-1310, 2006.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Cancer and Leukemia Group B: Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351(10): 971-977, 2004.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19(5): 1539-1569, 2001.
- Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al: Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24(30): 4901-4917, 2006.
- International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 24(3): 337-444, 2006.
- Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18(7): 1133-1144, 2007.
- Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to pre-

- dict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351(27): 2817-2826, 2004.
- 13) Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24(23): 3726-3734, 2006.
 - 14) 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(9472): 1687-1717, 2005.
 - 15) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 371(9606): 29-40, 2008.
 - 16) Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al: Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23(19): 4287-4297, 2005.
 - 17) Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al: Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24(18): 2750-2756, 2006.
 - 18) Laurentis M, Cancello G, D'Agostino D, et al: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26(1): 44-53, 2008.
 - 19) Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al: Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 23(10): 2155-2161, 2005.
 - 20) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1659-1672, 2005.
 - 21) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1673-1684, 2005.
 - 22) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients; BCIRG study. *Breast Cancer Res Treat* 94(suppl 1): S5a, 2005.
 - 23) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354(8): 809-820, 2006.

Trastuzumab と Fc γ

山城 大泰 戸井 雅和*

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(7):1097-1100, July, 2008]Trastuzumab and Fc γ : Hiroyasu Yamashiro and Masakazu Toi (Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Summary

Trastuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). ADCC is considered to be a major mechanism of anti-tumor effect of trastuzumab. The difference in subtype and gene polymorphism of Fc γ receptor of effector cells causes difference in affinity to Fc fragment of antibody and in ADCC activity. Consequently, it may cause the difference of trastuzumab treatment efficacy. These findings suggest the importance of gene polymorphism in strategy of new therapeutic antibody development and predict of treatment efficacy. Key words: Trastuzumab, Polymorphism, Fc γ R, Corresponding author: Hiroyasu Yamashiro, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

要旨 trastuzumab は HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 受容体に対するヒト化抗体で、ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性はその作用機序のなかで非常に重要である。エフェクター細胞の Fc γ 受容体のサブタイプや遺伝子多型によって抗体の Fc 部分に対する親和性が異なり、惹起される ADCC 活性にも差があることが trastuzumab の抗腫瘍効果の差となって現れている可能性がある。これらの知見は今後の治療薬開発や治療効果予測の観点から重要と思われる。

はじめに

trastuzumab は、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 受容体の細胞外ドメインに対して作製されたマウス由来モノクローナル抗体 (4D5) の抗原結合部位をヒト免疫グロブリンの定常部に移植したヒト化抗体である。trastuzumab の作用機序は完全には解明されていないが、① HER2 を介して継続的に生じる細胞増殖シグナルの抑制、② HER2 受容体の細胞内移行および分解の促進、③ 血管内皮成長因子やその他の血管形成因子の減少などの他に④ ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) の関与¹⁾があげられる (図 1)。ADCC 活性の主体をなす NK (natural killer) 細胞は、細胞表面の Fc γ 受容抗体を介して抗体の Fc 部に結合するため、抗体を使用した分子標的治療薬の Fc γ 部分は重要視されている。本稿では trastuzumab を中心に抗体薬の Fc γ と Fc γ 受容体の遺伝子多型の影響について最近の知見を概説する。

I. ADCC 活性と Fc γ R

ADCC を惹起する能力のない Fc γ 受容体欠損マウスでは trastuzumab や rituximab (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) の抗腫瘍効果が減弱する¹⁾ことから、ADCC 活性の関与はこれらのモノクローナル抗体を用いた治療薬の主要な作用機序の一つであると考えられている。

ADCC 活性は、単球やマクロファージ、NK 細胞などのエフェクター細胞表面の Fc γ 受容体 (Fc γ R) を介して IgG クラスの抗体と結合することにより惹起されるが、Fc γ 受容体には Fc γ R I (CD64)、Fc γ R II (CD32)、Fc γ R III (CD16) の主要な三つのサブクラスが存在する。ヒトでは Fc γ R II、Fc γ R III はさらに Fc γ R IIa と Fc γ R IIb、Fc γ R IIIa と Fc γ R IIIb に分類され、それぞれの受容体は IgG の Fc 部分に対する親和性 (結合力) が異なる²⁾。Fc γ R I は高い親和性をもち IgG の単量体でも結合するが、Fc γ R II、Fc γ R III の親和性は比較的 low、

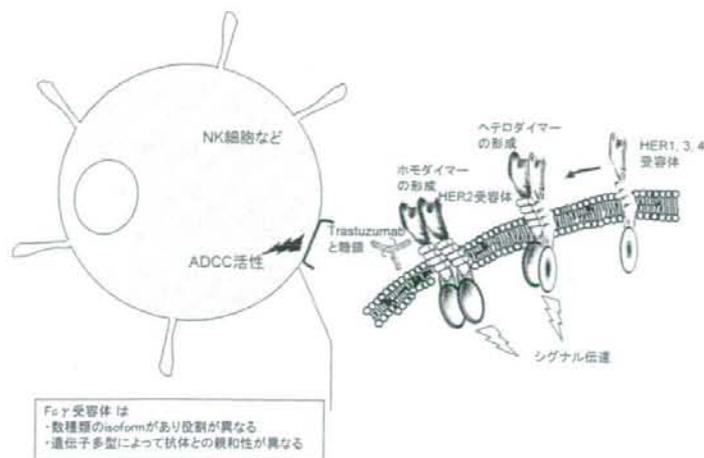


図1 Trastuzumabの作用機序

表1 Fcγ受容体の分類

CD分類	抗原	発現細胞	IgGFc部分との親和性
CD64	FcγR I	単球, マクロファージ	高い
CD32	FcγR 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	FcγR 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FcγRⅡaやFcγRⅢaはFcγ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FcγRⅡbは抑制的に作用し, 多核白血球に発現するFcγRⅢb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. Fcγ受容体の遺伝子多型

Fcγ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

Fcγ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FcγRⅢa-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⁾。FcγRⅡa-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FcγRⅢa-V158F, FcγRⅡa-H131Rはともに独立した因子であった。PFSはFcγRⅡaのHHホモ型やHRヘテロ型とFcγRⅢaのFFホモ型やVFヘテロ型がFcγRⅡaのRRホモ型やFcγRⅢa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。

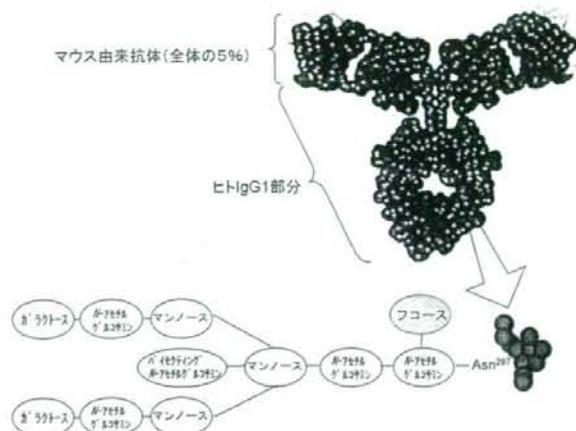


図2 Trastuzumabの基本構造と糖鎖構造

54例の転移性乳癌患者に対する検討ではORR (objective response rate: 奏効率で著効CRおよび有効PR)はFcγR 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。FcγR IIa-H131Rに関しての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Fcγ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 (Fcγ受容体の遺伝子多型の研究結果から)

Fcγ受容体遺伝子多型はFcγ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、Fcγ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Fcγ部分を改変してFcγ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-ehitobiose 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Fcγ受容体はFcγR 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、FcγR 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FcγR 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 FcγR 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学講座乳癌外科学分野

ポイント

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。
- ⑦ 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

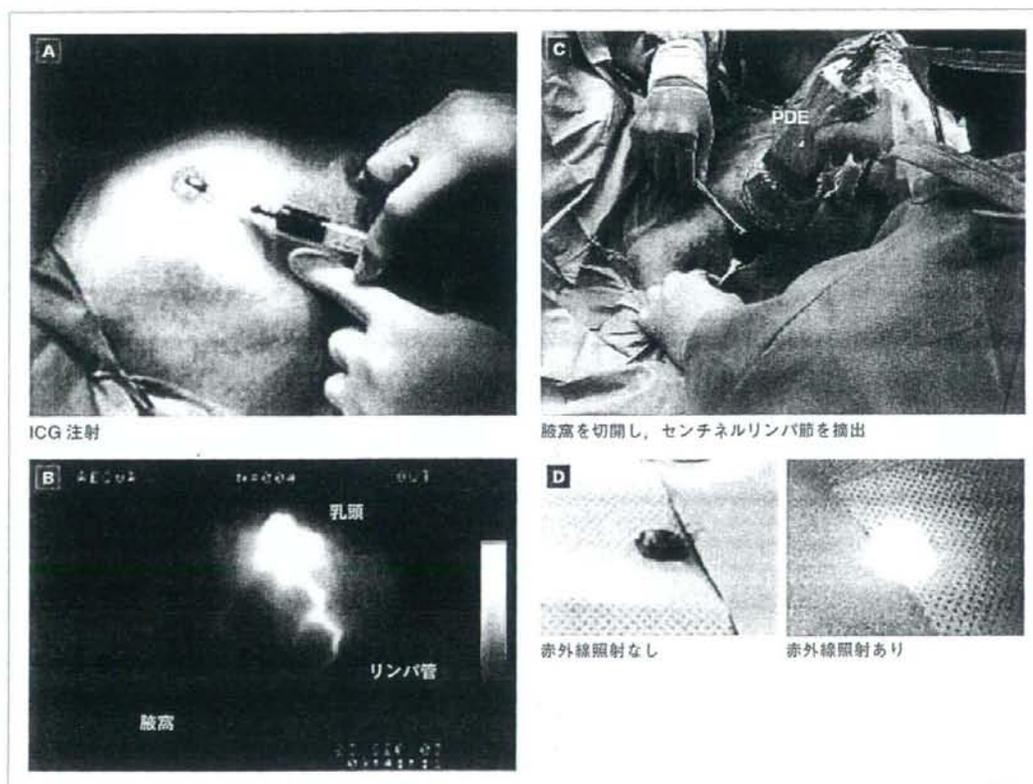


図1 蛍光法を用いたセンチネルリンパ節生検
アイ・エム・アイ株式会社より提供

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ったと考えられる。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る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

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で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、微小浸潤巣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⁾。微小浸潤巣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萃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) Chaggar 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'Erredira' 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, Trifirò 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) Kitai 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) Ansari 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ことである。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予測正答率は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の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リング因子である。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シ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、アンシ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 外科学講座乳腺外科学分野 (〒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

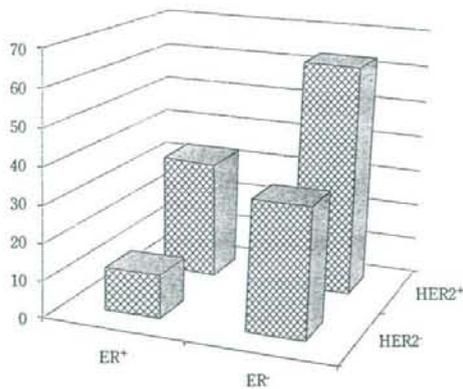


図1 ER/HER2別の化学療法感受性(アンストラサイクリンベースドセタキセル術前逐次療法)(文献3より転載)

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、アンスト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、アンストラサイクリン、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アナログとアロマタ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として注目し得る。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