

The characteristics of the 'positive' patients who refused the psycho-oncology service referral were evaluated by dichotomizing the recommended patients into an acceptance group and a refusal group and comparing their characteristics and DIT scores.

All statistical analyses were bivariate, and inter-group comparisons of parametric variables, non-parametric variables, and categorical variables were performed between groups using the *t* test, the Mann–Whitney *U* test, and the chi-squared test, respectively. All the tests were two-tailed. All analyses were performed using SPSS 14.0 J for Windows statistical software (SPSS Japan Institute).

Result

Patient characteristics

Five hundred and seventy-four patients visited the outpatient clinic of the Breast and Oncology Division of NCCH during the usual care period, and 491 patients visited during the DISPAC period. As presented in Table 1, the characteristics of the eligible patients in each period were comparable in terms of age, sex, and curable or incurable stage, but not in terms of cancer sites. Fewer breast cancer patients and more gynecological cancer patients were seen during the usual care period than during the DISPAC period.

Usefulness of the DISPAC

During the usual care period, two patients were referred to the psycho-oncology service. Both these patients were diagnosed as having adjustment disorders and received treatment. The proportion

of patients referred for major depression and adjustment disorders during the usual care period was 0.3% (2/574).

During the DISPAC period, 39 patients were referred to the psycho-oncology service as a result of the DISPAC program. Twenty-six patients were diagnosed as having major depression ($n = 5$) or adjustment disorders ($n = 21$) and were treated. Twelve of the other 13 patients did not fulfill the DSM-IV diagnostic criteria for any psychiatric disorders, and the remaining patient was diagnosed as having schizophrenia. The total proportion of patients referred for major depression and adjustment disorders was 5.3% (26/491). The proportion referred for major depression and adjustment disorders during the DISPAC period (5.3%) was significantly higher than that during the usual care period (0.3%; $p < 0.001$).

DISPAC procedure

Figure 1 shows the numbers of patients recorded at each stage of the DISPAC process. Of the 491 subjects, 451 (91.9%) completed the DIT. The amount of time required for the nurse's instructions ranged from 50 to 1200 s, and excluding one patient who required an unusually long time (1200 s), the mean time was 132 ± 58 s. Of the 451 patients who completed the screening, the results for 37.0% (167/451) were positive.

Among the 167 patients with positive screening results, the attending physicians recommended psycho-oncology service consultations for 156 patients (93.4%). Although the reasons why recommendations were not made were not always recorded, in many cases the patients appeared reluctant to discuss psycho-oncology service recommendations. The physicians estimated that the

Table 1. Characteristics of patients before and after the introduction of the Distress Screening Program in Ambulatory Care

	No. of patients (%)		p-Value
	Before introduction of the program	After introduction of the program	
Total patients	574 (100)	491 (100)	
Age (mean \pm SD)	58.3 \pm 11.3	58.0 \pm 11.3	0.621
Female (%)	548 (95.5)	462 (94.1)	0.312
Primary cancer site			0.009
Breast	433 (75.4)	403 (82.1)	
Gynecological	96 (16.7)	43 (8.8)	
Primary unknown	23 (4.0)	22 (4.5)	
Others	22 (3.8)	23 (4.7)	
State			0.519
Stage IV, recurrent or primary unknown	349 (60.8)	289 (58.9)	
Stage I–III	225 (39.2)	202 (41.1)	
Performance status (ECOG) ^a			
0		373 (76.0)	
1		101 (20.6)	
2		11 (2.2)	
3		5 (1.0)	
4		1 (0.2)	

^aPerformance status as defined by eastern cooperating oncology group.

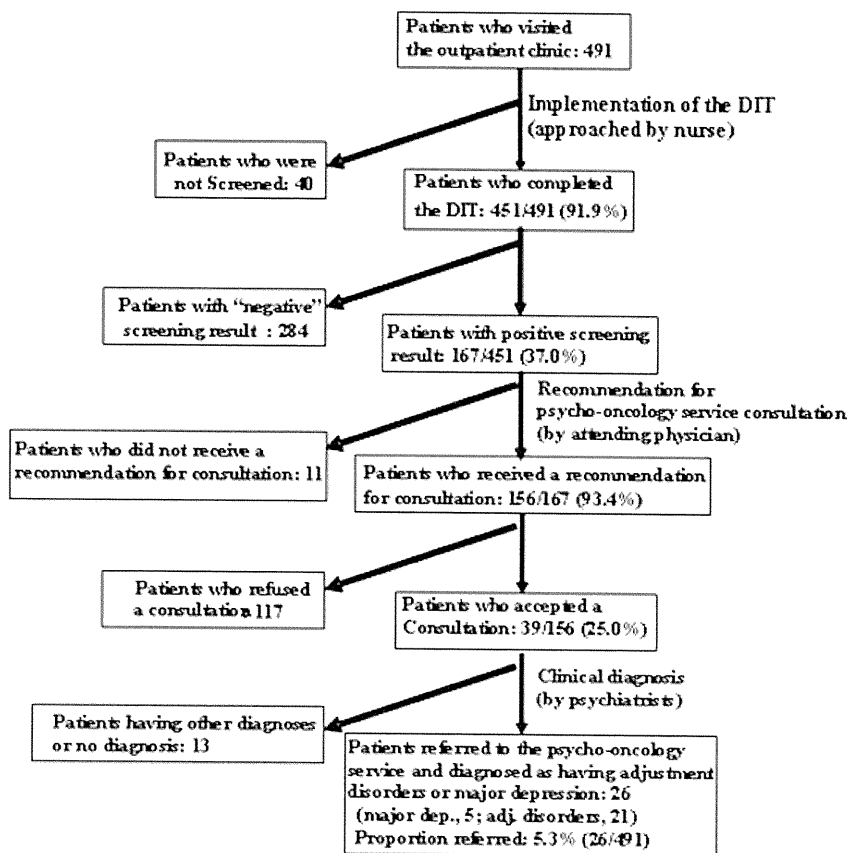


Figure 1. Number of patients recorded at each stage of the screening and referral process

extra consultation time required to recommend patients to the psycho-oncology service was 132 ± 73 s per patient. Among the 156 patients who received recommendations, 39 patients (25.0%) accepted the recommendation. As presented in Table 2, both the distress score ($p = 0.038$) and the impact score ($p = 0.047$) on the DIT were significantly higher in the group that accepted the referral than in the group that refused. No significant differences with regard to age, sex, cancer stage, attending physician, or performance status were observed between the groups.

Discussion

The results of this study demonstrated the usefulness of DISPAC, a clinical psychological screening program for ambulatory cancer patients, as a means of identifying major depression and adjustment disorders in patients with cancer and of initiating appropriate treatment. A large proportion of the patients who visited the outpatient clinic completed the DIT, and most of the patients with positive screening results received recommendations for a referral to the psycho-oncology service from their attending physician. However, a few minutes were required for the nurses and physicians to complete their tasks, and the burden

placed on nurses administering the DIT was considerable. Moreover only one-fourth of the 'positive' patients accepted a psycho-oncology service referral. Our findings suggest that screening and psycho-oncology service referral programs like DISPAC was useful in leading a higher proportion of distressed cancer patients toward psycho-oncology service treatment, but that the DISPAC program has room for improvement with regard to patients accepting referrals and the burden placed on nurses implementing the DIT.

Several reports have shown the usefulness of integrated screening programs for cancer patients in randomized controlled trials. Such programs provided psychological intervention delivered by the cancer nurse or social worker under the supervision of a consultant psychiatrist [23,24] to patients who screened positive. We developed an integrated screening program, the DISPAC program, based on these previous studies, and the present study shows that the DISPAC is useful in real clinical oncology settings. Now, we are planning to disseminate this program to nationwide practices and a DISPAC introduction manual is presently being created.

Regarding the implementation of the DIT, a large proportion (91.9%) of the patients who visited the outpatient clinic completed the DIT, illustrating the excellent feasibility of the DIT,

Table 2. Comparison between patients who accepted and refused psycho-oncology service referral among the patients who screened 'positive'

	No. of patients		p-Value
	Acceptance (n = 39)	Refusal (n = 117)	
Age (mean ± SD)	52.7 ± 12.6	58.7 ± 13.5	0.651
Sex			0.193
Male	0 (0.0)	7 (6.0)	
Female	39 (100.0)	110 (94.0)	
Attending physician			0.210
a	14 (35.9)	42 (35.9)	
b	0 (0.0)	10 (8.5)	
c	9 (23.1)	13 (11.1)	
d	2 (5.1)	2 (1.7)	
e	6 (15.4)	25 (21.4)	
f	7 (17.9)	20 (17.1)	
g	1 (2.6)	5 (4.3)	
Performance status (ECOG) ^a			0.181
0	24 (61.5)	60 (51.3)	
1	14 (35.9)	46 (39.3)	
2	1 (2.6)	7 (6.0)	
3	0 (0.0)	4 (3.4)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	
Stage			0.569
I–III	13 (33.3)	47 (40.2)	
IV, recurrent, or primary unknown	26 (66.7)	70 (59.8)	
The DIT			
Distress (median)	7	5	0.038
Impact (median)	7	5	0.047

^aPerformance status as defined by eastern cooperative oncology group.

compared with previous reports on other screening measures. A previous study reported that the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was administered to 70% of the ambulatory patients [22]; thus, the completion rate in the present study was higher. The HADS consists of 14 items, whereas the DIT contains only two items. The DIT may also be more applicable, since cancer patients often have multiple physical symptoms and asking too many questions can be a burden to them. The most common reason for non-implementation in the present study was a lack of time; in other words, the patients were immediately called by their physicians upon entering the waiting room, before they could be approached by a nurse.

The amount of time required for the nurse to introduce the DIT was a few minutes for every patient. In this study period, one nurse was mainly assigned to working on this program and approached about 50 patients every day; thus, this process may be a burden for institutions with a limited medical staff. This process could be expedited by administering the DIT with an instruction booklet, and without routine instruction from a nurse, but such a strategy may result in a poorer implementation of the screening program.

Regarding the second stage of the program, although most of the patients with positive screening results were recommended to consult the psycho-oncology service, a relatively small proportion (25.0%) chose to accept the physician's referral.

This seems to imply that a robust patient-derived barrier existed, which impeded the acceptance of psychiatric referrals by distressed patients. Further improvement in overcoming this barrier is needed, but to do so, the reason underlying the patients' rejection of the psycho-oncology referrals must be determined.

We searched for factors related to the acceptance of psycho-oncology referrals and found that both higher distress and impact scores on the DIT were associated with a greater likelihood of accepting a referral. Three previous studies [29,33,34] and the present study showed a positive association between the distress level and the wish for psychosocial support, although one previous study reported a negative result [35]. Another report has suggested that patients whose screening results are positive but who do not actually require help tend to receive false-positive results upon psychological screening [36]. Mildly distressed patients may prefer and be capable of managing their distress in some other manner and thus may decline referrals to psycho-oncology services. However, we could not assess the prevalence of the targeted patients, and it is conceivable that some patients with these disorders remained undiagnosed and untreated. The DISPAC program is a huge step forward in leading severely distressed patients to psycho-oncology service treatment, but some patients may remain 'undiagnosed and untreated' as a result of patient-derived barriers.

Previous studies have reported the proportions of distressed patients who accepted consultations with psychiatrists or other mental health providers, with results varying from 12 to 48% [29,33–35,37]. The underlying reason why some patients wish to have psychological support and others do not is unclear. The stigma attached to the words 'psychiatric' and 'psychological' is considered to be a possible cause of the reluctance of patients to consult mental health services. Few objective studies, however, have been conducted on patient-delivered barriers to providing psychological care for distressed patients, and sufficient thought has not been given to this matter.

There are several limitations to our study. First, this study compared the results of the DISPAC program with available data for usual care. The comparison group was not systematically controlled, and the proportion of cancer sites differed between the groups. Second, this study was performed at a single center, and care is needed when generalizing these results to other oncology settings. Third, although the clinical diagnoses were made according to the DSM-IV criteria, this diagnostic approach is not as robust as a structured diagnostic interview. Thus, an assessment bias may exist because the psychiatrists, psychologist, and nurse who diagnosed the referred patients were associated with this study. Fourth, although we explored the factors related to the patients' refusal of psychiatric referral, the factors that were assessed were limited to those that could be obtained by clinical assessment. Some factors, such as education, income, and physical symptoms, were lacking. Fifth, we showed that the DISPAC program resulted in a higher proportion of referrals to the psycho-oncology service. This is surrogate endpoint, and the change in the patients' outcome, e.g. improvement of the patients' QOL or depressive symptoms, is not clear.

In conclusion, a large proportion of the target population was successfully screened using the DIT and received recommendations to consult the psycho-oncology service. More patients were ultimately diagnosed as having major depression or adjustment disorders and treated, and the usefulness of this program was shown. However, further improvement is needed regarding the feasibility of DISPAC in real clinical oncology settings. Additional efforts are required to minimize the burden placed on nurses and to optimize the acceptance of psycho-oncology service consultations.

Acknowledgements

We would like to express our special gratitude to all the nurses in the outpatient clinic, Dr. Kotaro Hashimoto, Dr. Yoshihisa Matsumoto, and Dr. Yukiko Takahashi, for cooperation of this study and Ms. Kaori Shioda for her research assistance. This work was supported in part by a Grant-in-aid for Cancer Research, Clinical Cancer Research, and Third Term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control, from

the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. There are no financial disclosures from any authors.

References

1. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J *et al.* The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *J Am Med Assoc* 1983;**249**:751–757.
2. Minagawa H, Uchitomi Y, Yamawaki S, Ishitani K. Psychiatric morbidity in terminally ill cancer patients. A prospective study. *Cancer* 1996;**78**:1131–1137.
3. Kugaya A, Akechi T, Okamura H, Mikami I, Uchitomi Y. Correlates of depressed mood in ambulatory head and neck cancer patients. *Psycho-Oncology* 1999;**8**:494–499.
4. Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M *et al.* Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;**61**:131–137.
5. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable non-small cell lung carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 2001;**92**:2609–2622.
6. Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J, Ly KL. Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med* 2002;**16**:81–97.
7. Uchitomi Y, Mikami I, Nagai K, Nishiwaki Y, Akechi T, Okamura H. Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;**21**:69–77.
8. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, Uchitomi Y. Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;**22**:1957–1965.
9. Grassi L, Indelli M, Marzola M *et al.* Depressive symptoms and quality of life in home-care-assisted cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;**12**:300–307.
10. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000;**356**:1326–1327.
11. Prieto JM, Blanch J, Atala J *et al.* Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1907–1917.
12. Henriksson MM, Isometsa ET, Hietanen PS, Aro HM, Lonnqvist JK. Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord* 1995;**36**:11–20.
13. Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, Miller DS, Brown LL, Cross PA. A psychological analysis of cancer patients and their next-of-kin. *Cancer* 1985;**55**:72–76.
14. Akechi T, Okuyama T, Onishi J, Morita T, Furukawa TA. Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005537.
15. Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosom Res* 1999;**47**:131–143.
16. Passik SD, Dugan W, McDonald MV, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998;**16**:1594–1600.
17. McDonald MV, Passik SD, Dugan W, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Nurses' recognition of depression in their patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1999;**26**:593–599.

18. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001;**84**:1011–1015.
19. Magruder KM, Norquist GS, Feil MB, Kopans B, Jacobs D. Who comes to a voluntary depression screening program? *Am J Psychiatry* 1995;**152**:1615–1622.
20. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;**136**:765–776.
21. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1998;**82**:1904–1908.
22. Sharpe M, Strong V, Allen K et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer* 2004;**90**:314–320.
23. Ell K, Xie B, Quon B, Quinn DI, Dwight-Johnson M, Lee PJ. Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**:4488–4496.
24. Strong V, Waters R, Hibberd C et al. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet* 2008;**372**:40–48.
25. Jacobsen PB, Ransom S. Implementation of NCCN distress management guidelines by member institutions. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;**5**:99–103.
26. Kugaya A, Akechi T, Okuyama T et al. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer* 2000;**88**:2817–2823.
27. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T et al. Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer. *Cancer* 2003;**97**:2605–2613.
28. Akizuki N, Yamawaki S, Akechi T, Nakano T, Uchitomi Y. Development of an Impact Thermometer for use in combination with the Distress Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005;**29**:91–99.
29. Shimizu K, Akechi T, Okamura M et al. Usefulness of the nurse-assisted screening and psychiatric referral program. *Cancer* 2005;**103**:1949–1956.
30. Shimizu K, Akizuki N, Akechi T et al. Clinical experience of the modified nurse-assisted screening and psychiatric referral program. *Palliat Support Care* 2008;**6**:29–32.
31. Yamazaki K, Boku N, Shibamoto K et al. The role of the outpatient clinic in chemotherapy for patients with unresectable or recurrent gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;**37**:96–101.
32. Akechi T, Nakano T, Okamura H et al. Psychiatric disorders in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 2001;**31**:188–194.
33. Curry C, Cossich T, Matthews JP, Beresford J, McLachlan SA. Uptake of psychosocial referrals in an outpatient cancer setting: improving service accessibility via the referral process. *Support Care Cancer* 2002;**10**:549–555.
34. Tuinman MA, Gazendam-Donofrio SM, Hoekstra-Weebers JE. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer* 2008;**113**:870–878.
35. Söllner W, Maislinger S, König A, Devries A, Lukas P. Providing psychosocial support for breast cancer patients based on screening for distress within a consultation-liaison service. *Psycho-Oncology* 2004;**13**:893–897.
36. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. Effect of the addition of a 'help' question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *Br Med J* 2005;**331**:884.
37. Ell K, Sanchez K, Vourlekis B et al. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:3052–3060.



解説

化学療法の晩期毒性*

田辺裕子** 清水千佳子**

Key Words : late toxicity, neurotoxicity, cardiotoxicity, gonadal dysfunction, second cancer

はじめに

過去30年で、効果的なスクリーニングと治療によって、血液悪性腫瘍、精巣腫瘍、乳がんなど多くのがん種で、長期生存する集団が増加している。新たにがんと診断された成人患者の60%は、5年以上の生存が期待されている。多剤併用療法や集学的治療が増加しており、化学療法による晩期毒性の対策を必要とする。放射線療法の晩期毒性は治療後6か月以降を指すが、化学療法による晩期毒性の時期を明確に定義するものはない。簡便上、下記に分けて詳細を記す(表1)¹⁾。

・慢性に発症するもの

①神経毒性, ②心毒性, ③肺毒性

・長期生存となるときに問題となるもの

①性腺機能障害(不妊, 骨粗鬆症), ②二次発がん

慢性に発症するもの

1. 神経毒性²⁾

病因: 薬剤の直接作用と、薬物の代謝異常や脳血管障害による間接作用によるものがある。神経細胞を構成する軸索・髄鞘・細胞体などの代謝・維持に必要な産物が不活化されることに起因すると考えられているが、詳細は不明である。中枢, 末梢(運動, 感覚), 自律神経, 聴覚を障害する³⁾。

頻度: 重篤な末梢神経障害は、単剤で3~7%, 多剤併用化学療法で38%⁴⁾。

症状: 末梢神経障害・小脳症状・慢性脳炎様症状・聴覚障害(表2)。

原因薬剤: プラチナ系(シスプラチン, オキサリプラチン, カルボプラチン), 非プラチナ系(ビンカルカロイド, タキサン, メトトレキセート)。

リスク因子: 女性, 糖尿病などの基礎疾患, バクリタキセルなどの神経毒性を有する薬剤の併用・前治療歴。

治療法: 神経症状の改善には投与中止や減量, 神経毒性の少ない薬剤への変更が必要となる。予防・治療薬は確立してしない(表3)⁵⁾。

下記, 原因薬剤別に記す。

(1) プラチナ系

シスプラチンとオキサリプラチンに多く, カルボプラチンでは少ない。

1) シスプラチン

神経障害は、足・手指から始まり、足、腕に広がり、亜急性のしびれ、麻痺を認め、時に痛みを伴う。蓄積投与量が400mg/m²を超えると神経症状が出現しやすい。深部腱反射が消失するが、温痛覚、筋力は保たれる。Dose-intensityによって重度の増悪はないと考えられている。鑑別診断として、腫瘍随伴症候群がある。治療効果より、毒性が上回る場合は、減量や毒性の少ないカルボプラチンなどの薬剤変更を検討する。シスプラチンを中止後も、30%の患者では、数か月増悪

* Late toxicity of chemotherapy.

** Yuko TANABE, M.D. & Chikako SHIMIZU, M.D.: 国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

表1 化学療法別の晩期毒性

薬剤	晩期毒性	総投与量 (mg/m ²)
ドキソルビシン	心毒性	550
シクロフォスファミド	心毒性	>1,550, 連日 3~4 日間
	肺毒性	6,500, 2~3 日
ミトキサントロン	心毒性	160
マイトマイシン	心毒性	70(単剤)
		30(アンスラサイクリンとの併用)
パクリタキセル	神経毒性	1,000
プレオマイシン	肺線維症	360ユニット
	色素沈着	270ユニット
メトトレキサート	肺線維症	
	肝線維化	不明
ビンクリスチン	神経毒性	4 か月以内に16mg
エトポシド	骨髄形成	2,000
イフォスファミド	白質脳症	不明
	肺毒性	2~3 日以内に16g/m ²
	心毒性	20g/m ²
シスプラチン	神経毒性	400~600
	腎毒性	

(文献¹⁾より引用改変)

表2 代表的な化学療法による末梢神経障害のタイプ

●感覚神経障害	サリドマイド プラチナ系 タキサン系 ボルテゾミブ プロカルバジン エトポシド
●感覚運動障害	ビンクリスチン シタラビン
●自律神経障害	ドセタキセル ビンクリスチン
●脳神経障害	ビンクリスチン

(文献¹⁾より引用改変)

し続けるが、たいていの患者は、完全ではないものの改善を認める。毒性予防の目的で、amifostine, ACTHアナログorg2766, diethyldithiocarbamate, vitamin E, glutathione, acetyl-L carnitineなどについて、小規模臨床試験での予防効果の傾向が示されているものもあるが、大規模比較試験で有効性は証明されていない。実験レベルでは、神経成長因子、ニューロトロフィン3, 軸索成長因子などが、シスプラチン誘発神経障害を予防または可逆化させるのに有用と考えられ、臨床試験で検討中である。

2) オキサリプラチン

投与を繰り返すことで症状が増悪する蓄積性

の神経毒性がある。総投与量が680mg/m²を超えるとグレード2~3の神経障害の出現頻度が有意に増加すると報告されている。しばしば寒冷刺激によって誘発される。また、グレードが上がるほど、回復までに時間を要する傾向にある。予防薬として、glutathione, oxcarbazepine, glutamine, calcium+magnesiumなどの検討がなされ、calcium+magnesiumは化学療法の効果を減じることなく、神経障害を軽減する傾向にあるが、現時点では小規模臨床試験での予防効果の傾向が示されているが、大規模比較試験で有効性は証明されていないため予防薬の併用よりも、間歇的投与などの投与方法での工夫が行われているのが現状である。

3) カルボプラチン

幹細胞移植での大量投与時に重篤な神経障害が出現することがある。

(2) 非プラチナ系

1) ビンカルカロイド

ビンクリスチンの神経障害は軸索障害が中心であり、感覚神経、運動神経ともに起こる。糖尿病性神経障害の症状と類似しており、四肢末梢の知覚異常から始まる。これらは、しばしば治療後数週間で起こるが、最初の投与で起こる場合もある。また、治療中断後にも症状を認め

たり、改善前に数か月進行したりする場合もある。深部腱反射が低下するが、アキレス腱で頻度が高い。手足両側の下垂など脱力を認めることもある。1回投与量と累積量に依存する。高齢者、パクリタキセルによる治療歴、末梢神経に対する照射歴、照射時のgranulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)併用時に、重度の神経障害が起こりやすい。効果的な治療法はなく、症状が増悪した場合は、減量・中止により、数か月で改善する。また、自律神経障害も認め、50%の患者では、腹部痙攣、便秘が起こり、腸閉塞に陥る場合もあり、予防的に緩下剤を投与する。視神経障害、嚔声、顔面神経麻痺、聴覚神経障害などの中枢神経障害をきたすこともある。

2) パクリタキセル

感覚神経障害が中心であり、手足の焼けつくようなしびれと反射低下を認める。また、運動神経障害も認め、近位筋優位に影響を及ぼす。グレード3または4の運動神経障害は、2~10%の患者で認める⁶⁾。治療を完遂した患者の半分は、数か月で症状の改善を認める。転移性乳がんの臨床試験⁷⁾で、毎週80mg/m²または、3週ごと175mg/m²で、グレード3/4の神経毒性は、毎週投与で有意に増加した(19% vs. 12%)。予防薬としてamifostine, gabapentin, vitamin E, glutamine, acetyl-L carnitine, BNP 787などの検討がなされているが、現時点では大規模臨床試験による十分なエビデンスがない。

3) ドセタキセル

感覚・運動神経障害はともに15%以下で、グレード3/4では5%未満である。蓄積投与量に比例し、神経障害が出現するまでの時間は、3週ごと100mg/m²で投与された転移性乳がんの臨床試験において、グレード2以上の神経毒性は、総投与量371mg/m²以上で認める⁸⁾。

4) サリドマイド

治療が長期化すると、75%で末梢神経障害を認める。障害部位が限局的、可逆的である。振戦、めまい、稀ではあるが痙攣など、白質脳症を認めることもある。

5) ボルテゾミブ

末梢神経障害は、有痛性の感覚神経障害が中心で、quality of life(QOL)を低下させるため、

投与調整や中止が必要となる場合がある。グレード3/4の神経障害は、再発症例30%、新規症例18%で認める。神経障害の既往、累積投与量が多い人では増悪しやすい。グレード3/4神経毒性が、週1投与 vs. 週2投与で14~18% vs. 2%であった⁹⁾。

6) メトトレキサート

晩期毒性に、白質脳症があり、数か月から数年単位で出現する。過去の放射線治療歴、もしくは放射線同時照射で起こりやすい。軽度の学習障害から重度の痴呆までさまざまである。薬剤の中止で、安定または改善するが、進行し致命的となる場合もある。効果的な治療法はない。

以上のように、化学療法による神経障害はほとんどが用量依存性である。有効な治療薬や予防法が確立していないため、早期の発見に努め、不可逆的な障害を回避するために化学療法の中止を検討する必要性が生じる場合もある。将来的には、再現性の高い評価法、神経毒性のメカニズムに焦点をあてた治療薬・予防薬のさらなる検討が望まれる。

2. 心毒性

原因：アンスラサイクリンとその関連化合物では、フリーラジカル酸素が産生され、心筋細胞膜の脂質過酸化をひき起こし、空砲形成、心筋が線維組織に置換され、不可逆的な心障害となる。

頻度：アンスラサイクリンによる心筋症(心不全、不整脈、胸痛、心筋梗塞、心筋炎などを含む)の頻度は、総投与量でドキソルビシン450mg/m²、ダウノルビシン900mg/m²、エピルビシン935mg/m²で5%。

症状：疲労感、労作時呼吸困難、起座呼吸、不整脈など。

原因薬剤：広範囲にわたるが、特にアンスラサイクリンとその関連化合物(ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、アンスラキノン、ミトキサントロン)での報告が多い。

リスク因子：使用する薬剤の種類、投与量、スケジュール、年齢、併存する心疾患の有無、縦隔への放射線照射の有無、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常。

表3 Randomised controlled trials for prevention of CIPN

Agent/Author	Number of patients	Findings	Comments
Vitamin E			
Pace 2003	47	CIPN in 31% patients with vitamin E versus 86% without ($P < 0.01$)	Open label ; cisplatin
Argyriou 2005	40	CIPN in 25% patients with vitamin E versus 73.3% without vitamin E ($P = 0.019$)	Open label ; cisplatin, paclitaxel, or combination cisplatin/paclitaxel
Argyriou 2006	35	CIPN in 21% of patients with vitamin E group versus 66% without ($P = 0.026$)	Open label ; cisplatin
Pace 2007	81	Median CIPN score lower in the vitamin E group ($P < 0.05$)	Placebo-controlled ; double-blinded cisplatin ; results based on interim analysis of the first 50 patients, clinical trial ongoing
Calcium/Magnesium			
Nikcevic 2008	104	CIPN occurred in 22% versus 41% by NCI Common Toxicity Criteria ($P = 0.04$) and 28% versus 51% by an oxaliplatin specific neuropathy scale ($P = 0.02$)	Placebo-controlled ; double-blinded oxaliplatin
Glutamine			
Wang 2007	86	Less grade 1-2 (17% versus 39%) and grade 3-4 CIPN after four cycles (5% versus 18%) and six cycles (12% versus 32%)	Open-label ; oxaliplatin ; no differences in chemotherapy response
Glutathione			
Cascinu 2002	52	Significantly less peripheral neuropathy any grade cycles 4 and 8 ($P = 0.04$), as well as less grade 3-4 neuropathy at cycle 8 ($P = 0.01$)	Placebo-controlled ; double-blinded ; oxaliplatin ; no differences in chemotherapy response
Smyth 1997	152	CIPN incidence significantly decreased in treatment arm (31%) versus control (75%) ($P = 0.033$)	Placebo-controlled ; double-blinded ; cisplatin
Cassinu 1995	50	After 15 weeks, 4/24 treatment arm versus 16/18 placebo arm experienced neurotoxicity ($P = 0.0001$)	Placebo-controlled ; double-blinded ; cisplatin
N-acetylcysteine			
Lin 2006	14	5/7 patients in the control group and 0/7 in the treatment group experienced grade 2-4 neuropathy ($P < 0.05$). The incidence of grade 2-4 neuropathy after 12 cycles of chemotherapy was significantly less in the treatment group ($P < 0.05$)	Placebo-controlled ; oxaliplatin
Oxcarbazepine			
Argyriou 2006	40	Incidence of peripheral neuropathy was significantly decreased in treatment arm (31%) versus control arm (75%) ($P = 0.03$)	Open label ; oxaliplatin
Xaliproden			
Cassidy 2006	649	17% of patients receiving xaliproden versus 11% of patients receiving placebo experienced grade 3 CIPN	Placebo-controlled ; double-blinded oxaliplatin ; no differences in chemotherapy response
Amifostine			
Leong 2003	66	Not effective	Placebo-controlled ; double-blinded ; paclitaxel and carboplatin
Hilpert 2005	72	Not effective	Placebo-controlled ; double-blinded ; paclitaxel and carboplatin
Nimodipine			
Cassidy 1998	51	Not effective	Placebo-controlled ; double-blinded ; neurotoxicity scores were significantly lower in placebo patients ($P = 0.002$)

Org 2766									
van der Hoop 1990	55	Vibration perception was maintained on both active arms compared to placebo							Placebo-controlled ; double-blinded cisplatin
Roberts 1997	220	Not effective							Placebo-controlled ; double-blinded ; cisplatin ; may increase the rate and degree of neuropathies ($P > 0.05$)
Koeppen 2004	150	Not effective							Placebo-controlled ; vincristine
rhuLIF									
Davis 2005	117	Not effective							Placebo-controlled ; double-blinded ; combination carboplatin/paclitaxel
Nortriptyline									
Hammack 2002	57	No CIPN benefit observed							Placebo-controlled ; double-blinded ; crossover ; cisplatin
Amitriptyline									
Kautio 2008	44	No CIPN benefit observed							Placebo-controlled ; double-blinded
Gabapentin									
Rao 2007	115	No CIPN benefit observed							Placebo-controlled ; double-blinded ; crossover
Lamotrigine									
Rao 2008	131	No CIPN benefit observed							Placebo-controlled ; double-blinded

CIPN : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (文献⁹⁾より引用改変)

治療法：心筋障害に対する根本治療はなく、対症療法のみ。

(1) アンスラサイクリン

アンスラサイクリン系の抗がん剤は、累積投与量依存性の心筋障害を起こし、重症例は心不全をきたす。成人での初期の報告では、ドキソルビシンの総量として400, 550, 700mg/m²使用し、心毒性はそれぞれ、3, 7, 18%認めた¹⁰⁾。これに基づき、ドキソルビシンは、総投与量550mg/m²未満で中止することが推奨されてきた。エピルビシンでは、総投与量900mg/m²未満を推奨している¹¹⁾。効果を維持しつつ、心毒性のリスクを減じるためのアプローチとして、投与スケジュールの変更やアンスラサイクリン分子の修飾化、dextrazoxane(国内未承認)との併用などがある。

Dextrazoxaneは、ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)様のキレートであり、フリーラジカルに対するコーファクターである鉄を結合することによってアンスラサイクリンによる障害を回避すると言われているが、晩期毒性に対する効果は示されていない。晩期の心不全は、非虚血性拡張型心筋症によるものであり、アンスラサイクリン最終投与後10年以上で起こりうる。抗がん剤の注入速度の検討がなされ、ボラス投与より持続静注で心毒性が軽減したとする報告があるが、十分なエビデンスを得られている手法はない。ドキソルビシンやダウノルビシンのリポソーム結合型では、リポソーム結合のないアンスラサイクリンと同等の効果で、より高い累積投与量を許容し、心不全を軽減したとする報告があるが、さらなる検討を要する。

最大耐容量は薬剤ごとに規定されているものもあるが、個人差があり、心毒性の初期の兆候を早期に発見するため、モニターが重要である。心エコーなどで左室収縮力を評価し、中等度の左室駆出率の減少を認める場合は、核アンギオ検査が役立つ¹²⁾¹³⁾。心臓MRI、脈拍の変化、トロポニンT・I、brain natriuretic peptide (BNP)によるモニターは、まだ日常診療で使用するのに十分なエビデンスはない。アンスラサイクリンの増量の妥当性を検討する場合の心電図モニターは、2003年the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA),

the American Society of Echocardiography (ASE) で推奨されている。心内膜生検は、アンスラサイクリンによる心毒性の評価において、最も感度や特異度が高いが、生検が侵襲的であり、出血、不整脈、心房穿孔などのリスクがあるため、症例を選択する必要がある。

早期であれば、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、 β 遮断薬、強心剤の併用療法で改善を認めることがあるが、心障害は不可逆性であり、米国ではがんの治癒症例に対しては心臓移植が考慮されている。化学療法の心毒性に対するカルベジロールの心保護作用¹⁴⁾¹⁵⁾、ACE阻害薬の心毒性予防効果に関する報告があるが、今後さらなる大規模試験で確認が必要である。

(2) トラスツズマブ

トラスツズマブ単剤による重篤な心毒性は3~7%に起こる¹⁶⁾。化学療法との併用では心毒性の頻度は高まり、特にドキシソルピシンと併用した場合には27%¹⁷⁾に発生するため、アンスラサイクリンとの併用は原則として禁忌である。トラスツズマブによる心毒性はアンスラサイクリンによる心筋障害とは異なり可逆性であり、薬を中止すると、心機能は改善するとされるが、晩期毒性に関しての十分な情報は蓄積していない。

以上のように、心障害は不可逆的となることが多く、特異的な治療薬がないため、心毒性のある薬剤を用いる場合には、心電図、心エコーなどによって心機能をモニターし、早期発見、早期治療に努めることが重要である。

3. 肺毒性¹⁸⁾

原因：肺細胞または肺胞の血管内皮細胞の直接障害と、それに続くサイトカイン、炎症性細胞の誘導といった、免疫系細胞の賦活化による間接障害の2つの機序が想定されている。

症状：非特異的で、特に慢性期では、乾性咳、微熱、労作時呼吸困難、低酸素血症などを認め、肺病変は時に急速に進行し、呼吸不全や急性呼吸促進症候群に陥ることがある。

原因薬剤：シクロフォスファミド、ブスルファン、ブレオマイシン、ニトロソウレア。

リスク因子：①遺伝子的素因、②年齢、③総投与量、④併用薬、⑤同時または過去の放射線

療法、⑥呼吸器基礎疾患、⑦喫煙、⑧酸素吸入、⑨腎障害。

一般に、骨髄・幹細胞移植時以外は、晩期毒性は頻度が少ない。

診断：呼吸不全を示す鑑別疾患を除外し、症状・身体所見、画像(非特異的)、血液検査(末梢血の白血球数・CRP・赤沈・LDH・KL-6・SP-D上昇、時に、アレルギー機序を反映して、末梢血好酸球数や血清IgE抗体の上昇)をもとに診断。時に開胸生検を行う場合もある。

治療法：薬剤性肺障害の治療の基本は、疑わしい薬剤の中止である。重症度を考慮し、ステロイド剤の使用を検討するが、投与方法に関して定まった見解はない。慣習的にプレドニゾン0.5~1.0mg/kg/dayを4週間投与し、漸減することが多いのが現状である。重症例では、メチルプレドニゾン1g/dayを3日投与(パルス療法)する。非細胞障害性ではステロイド剤が有効なことがあるが、細胞障害性では、治療効果は乏しい。

鑑別疾患：感染症(ウイルス性肺炎、非定形肺炎)、心原性肺水腫、びまん性肺出血、がん性リンパ管症、誤嚥・敗血症による急性呼吸促進症候群など。

注意点：KL-6は過敏性肺炎、放射線性肺炎、ウイルス性肺炎、ニューモシスチス肺炎、一部のレジオネラ肺炎、広範囲の肺結核症、肺胞蛋白症、サルコイドーシス、尿細管性腎炎症候群、肝臓病、悪性疾患(乳がん、肺腺がん)で、SP-Dは喫煙者、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、肺胞蛋白症でも上昇することがある。薬剤リンパ球刺激試験は偽陰性率が高く、薬剤濃度の基準がなく、薬剤自体のリンパ球への作用などの問題もあり、結果の解釈は注意を要する。組織採取や気管支肺胞洗浄は、腫瘍の肺への浸潤や感染症を鑑別したり、リンパ球増多などで、ステロイド剤に対する治療効果を予測するには有用なこともある。薬剤ごとの肺障害の出現パターンに留意することが望ましい。

長期生存となるときに問題となるもの¹⁹⁾

1. 性腺機能障害

原因：(男性)化学療法により、細胞分裂の早

表 4 Effects of different antitumor agents on sperm production in men

Agents (cumulative dose for effect)	Effect
Radiation (2.5 Gy to testis)	Prolonged azoospermia
Chlorambucil (1.4g/m ²)	
Cyclophosphamide (19g/m ²)	
Procarbazine (4 g/m ²)	
Melphalan (140mg/m ²)	
Cisplatin (500mg/m ²)	
BCNU (1 g/m ²)	Azoospermia in adulthood after treatment before puberty
CCNU (500mg/m ²)	Azoospermia likely, but always given with other highly sterilizing agents
Busulfan (600mg/kg)	
Ifosfamide (42g/m ²)	
BCNU (300mg/m ²)	
Nitrogen mustard	
Actinomycin D	
Carboplatin (2 g/m ²)	Prolonged azoospermia not often observed at indicated dose
Doxorubicin (Adriamycin) (770mg/m ²)	Can be additive with above agents in causing prolonged azoospermia, but cause only temporary reductions in sperm count when not combined with above agents
Thiotepa (400mg/m ²)	
Cytosine arabinoside (1 g/m ²)	
Vinblastine (50g/m ²)	
Vincristine (8 g/m ²)	
Amsacrine, bleomycin, dacarbazine, daunorubicin, epirubicin, etoposide, fludarabine, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, methotrexate, mitoxantrone, thioguanine	Only temporary reductions in sperm count at doses used in conventional regimens, but additive effects are possible
Prednisone	Unlikely to affect sperm production
Interferon- α	No effects on sperm production

BCNU : carmustine, CCNU : lomustine

(文献より引用)

い精巣上皮を直接的に障害する。化学療法開始後、2~3 か月で無精子症となるが、幹細胞が障害を受けなければ、造精機能は回復する。

(女性)卵巣組織では、線維化、卵胞の減少・破壊が起こり、無月経が誘発される。無月経に関連する因子として、抗がん剤の種類と総投与量、年齢があげられる。思春期以前よりも思春期以降の方が、化学療法による性腺機能障害を受けやすいとされている。

症状：不妊症、ホットフラッシュや膣乾燥感、気分の変調、抑うつといった更年期症状、骨粗鬆症。

原因薬剤：アルキル化剤、メトトレキサート、フルオロウラシル、タキサン系、ビンブラスチン、ブレオマイシン、エトポシド。

リスク因子：がん種、治療時年齢、性腺機能、抗がん剤の種類、治療プロトコル(表 4, 5)。

治療法：性腺機能障害に対する根本治療はな

く、妊孕性温存について最も確立した方法は精子や受精卵の凍結保存である。精子数が 20×10^6 /ml以上で、40%以上の運動を認めることが条件であるが、体外受精や卵細胞質内精子注入法ではもっと少ない数で受胎可能である。卵子の保存やluteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)アゴニストによる精巣・卵巣機能の保護は、現時点では研究段階である。薬剤誘発不妊の評価として、男性では、精液の解析(量、濃度、運動能、形態学)、ホルモン評価(follicle-stimulating hormone (FSH)、インヒピンB レベル、luteinizing hormone (LH)、全テストステロン)、精巣生検を用いて評価する。女性では卵巣予備能を評価する指標は確立していない。

化学療法による骨粗鬆症に関してはビスホスホネート製剤の投与が有用である。ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸は、アロマターゼ阻害剤(AI)治療に伴う骨量減少を抑制するこ

表5 Effects of different cytotoxic agents on ovarian function

Agent	Prepuberty	Age 20 Y	Age 35 Y	Age 45 Y
CUMULATIVE DOSES TO CAUSE PERMANENT OVARIAN FAILURE				
Cyclophosphamide	>48 g	20-50g	6-10g	5 g
Melphalan	—	>240mg/m ²	>510mg/m ²	340mg/m ²
Busulfan	600mg/m ²	<600mg/m ²	<600mg/m ²	—
Chlorambucil	> 3 g	>1.5g	> 1 g	1 g
Mitomycin C	—	—	≥30g	≥30g
Radiation	12 Gy	7 Gy	3 Gy	< 2 Gy
INCIDENCE OF PERMANENT OVARIAN FAILURE				
Cyclophosphamide(7.4g/m ²)	0 %	0 %	60%	—
Radiation (pelvic) (4-5 Gy)	<10%	40%	90%	95%
Radiation (total body irradiation) (10Gy)	40%	75%	100%	100%

(文献¹⁾より引用)

とが知られている。「ZO-FAST」試験²⁰⁾では、欧州、アジア太平洋地域、中南米、エジプトの閉経後女性で、AI剤レトロゾールによる術後補助療法を行う1,065人の患者を対象とし、主要エンドポイントは、腰椎(L1~L4)骨塩量の変化、副次エンドポイントは36か月での骨折発生率、病気再発までの期間、全生存、安全性とし、骨量が減少してからゾレドロン酸を投与するよりも、AI治療開始時からの投与が有意に効果的であることを示した。米国でも同様の試験「Z-FAST」が行われている。

抗がん剤治療後も生殖機能を保持したい患者では、効果が同等で性腺毒性が少ない薬剤の選択を常に心がけ、永久的に性腺機能異常をひき起こす薬剤を用いた化学療法は避けるべきである。性腺毒性のある治療を行うすべての男性に、精液バンクのオプションの話をするのが望ましい。女性では、卵子バンクは現時点では実用化されていないため、アルキル化剤をなるべく避けるなど、薬剤の変更や、がん種によっては、治療開始時期を延期する、治療を行わないなどの選択肢も念頭に、治療を選択する。がん腫や病期によって長期生存の可能性は異なるため、がんの予後とともに妊孕性の温存の希望があるかどうか、妊孕性温存の方法について患者とオープンに議論できる環境を用意することが最も重要である。

2. 二次発がん

原因：DNA複製が困難となり、発がん物質が生じることによる。

頻度：2003年米国での報告は、全がん種で16%²¹⁾。薬剤別では、シクロフォスファミドで1%、メクロレタミンで4~6%。

原因薬剤：古い世代のアルキル化剤であるメクロレタミン、メルファラン、ニトロソウレア、ブスルファン、クロラムブシル、新世代のシクロフォスファミド、イフォスファミド、プラチナ剤。

治療法：*de novo*発症の白血病に比較し、治療抵抗性で、通常治療のために同種骨髄移植が必要である。

化学療法後の二次性の原発性悪性疾患は、1970年ごろ、Kyle²²⁾らが多発性骨髄腫の治療後に発症した急性骨髄性白血病の症例を報告している。化学療法後の固形腫瘍の二次発生に関して、シクロフォスファミドと膀胱がんとの関係は知られているが、そのほかに関しては、十分な検討がなされていない。白血病と骨髄異形成症候群は2つの代表的な発症様式である。一つはアルキル化剤に典型的な、曝露後5~9年ごろみられるもので、骨髄異形成症候群を経て発症し、染色体の5番と7番に異常を伴う。もう一つはアンシラサイクリン系とエトポシドなどのトポイソメラーゼ阻害剤に典型的な、曝露後2~5年ごろにみられるもので、骨髄異形成症候群を経ずに発症し、多くはFrench-American-British (FAB) 分類のM4, M5で11q23異常を伴う。いずれも*de novo*発症の白血病に比較し、治療抵抗性で、同種骨髄移植が必要となることが多い。乳がんの補助療法の報告では、二次性白血病と骨髄異形成症候群発症のリスクは、約0.5~1%と考えられている。

おわりに

以上, 化学療法による主な晩期毒性を記した。分子標的薬を中心とした新しい治療薬による毒性は臨床データが少ないため, 晩期毒性は明らかではない。新規分子標的薬の単剤使用や, 殺細胞性抗がん剤との併用療法によって, 未知の重篤な晩期毒性を生じる可能性も考えられ, 長期成績の報告に留意する必要があるが, 過小評価されている可能性もあるので注意を要する。

文 献

- 1) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.
- 2) Keim-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. J Neurol 1998 ; 245 : 695-708.
- 3) Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Eur J Cancer 2002 ; 38 : 1832-7.
- 4) Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Ann Oncol 2000 ; 11 : 509-13.
- 5) Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : prevention and treatment strategies. Eur J Cancer 2008 ; 44 : 1507-15.
- 6) Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1633-42.
- 7) Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. CALGB 9840 : Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC [abstract]. J Clin Oncol 2004 ; 22 Suppl : 512.
- 8) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer : high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2654-66.
- 9) Palumbo AP, Bringhen S, Rossi D, et al. A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients [abstract]. J Clin Oncol 2009 ; 27 Suppl : abstr 8515.
- 10) Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. Am J Med 1977 ; 62 : 200-8.
- 11) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity : an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 3502-8.
- 12) Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. Br J Cancer 2002 ; 86 : 1697-700.
- 13) Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, et al. Doxorubicin cardiotoxicity : Assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. Ann Intern Med 1981 ; 94 : 430-5.
- 14) Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006 ; 48 : 2258-62.
- 15) Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 7685-96.
- 16) Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 1215-21.
- 17) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over-expresses HER2. N Engl J Med 2001 ; 344 : 783-92.
- 18) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会 . 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン (第 1 版). 東京 : メディカルレビュー社 ; 2006. p. 4-20.
- 19) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2917-31.
- 20) Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective Inhibition of Aromatase Inhibitor-associated

- Bone Loss by Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole ZO-FAST Study Results. *Cancer* 2008 ; 112 : 1001-10.
- 21) Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. Bethesda : National Cancer Institute ; 2006.
- 22) Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med* 1970 ; 283 : 1121-5.

* * *

治療薬解説

ラパチニブ

坂東裕子*

abstract

HER2過剰発現を有する再発・転移性乳癌治療薬として1998年に米国で、2001年に本邦で抗HER2抗体であるトラスツズマブ (trastuzumab, ハーセプチン®) が承認された。HER2陽性進行再発乳癌の生存期間の延長効果、さらに術後補助療法への適応拡大による再発抑制・生存率の向上が示されており、トラスツズマブの導入は当初の予想を上回る臨床効果と低い毒性から乳癌の治療戦略に大きなインパクトを与えた。そして2009年、新たな抗HER2治療薬としてラパチニブ (lapatinib, タイケルブ®) がカペシタビン (capecitabine, ゼローダ®) との併用において進行再発乳癌の治療に承認された。ラパチニブはHER1およびHER2のチロシンキナーゼ阻害剤である。作用機序はトラスツズマブと異なり、トラスツズマブ不応性のHER2陽性乳癌にも治療効果が期待できる。基礎的背景に基づいた分子標的治療などの新規薬剤と従来の治療法を有効に活用することにより、さらに高い治療効果、低い毒性の治療法が実現されよう。今後新たな治療戦略の構築が望まれる。本稿ではこのたび乳癌に対して適応承認されたラパチニブについて概説する。

I HER2

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2:EGFR2) はヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する膜貫通型受容体で、ヒト乳癌の15~20%において蛋白の過剰発現や遺伝子増幅が認められる。HER2を過剰発現している乳癌 (HER2陽性乳癌) は増殖が速い傾向があり、乳癌の予後不良因子となりえること、また内分泌療法や化学療法の効果予測因子としての意義が報告されている^{1), 2)}。2005年以降、St. Gallenコンセンサス会議やNCCN

のガイドラインにおいてHER2の過剰発現は乳癌の再発リスク評価の一要因とされている。

II トラスツズマブ

トラスツズマブ (trastuzumab, ハーセプチン®) はHER2受容体の細胞外ドメインに対して作成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り、テラーメイド医療のさきがけとして広く用いられてきた。

一般的な免疫グロブリン (IgG) 抗体と同様にト

* 筑波大学大学院人間総合科学研究科乳腺甲状腺内分泌外科講師

ラスツズマブの血中半減期は約3週間である。トラスツズマブはヒトIgG由来部分の比率が高いため、患者投与後の異種蛋白としての免疫原性が低減しており、また抗体のFc部分がヒト由来であるため抗体依存性細胞障害作用 (Antigen dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) などのIgG抗体の二次機能が保持されている³⁾。またトラスツズマブがHER2受容体に結合することによる直接的腫瘍細胞増殖抑制作用も前臨床の実験により確認されている。HER2はPI3KやMAPKを含むさまざまなシグナル伝達経路ネットワークを惹起するが、トラスツズマブはこのシグナル伝達経路を抑制し、細胞周期の停止やアポトーシス、血管新生抑制などを誘導すると考えられる。またSRCチロシンキナーゼの阻害とそれに伴うPTENの活性化、Aktの脱リン酸化も報告されている。ADCCと直接的腫瘍細胞増殖抑制作用の2つが主な作用機序であると考えられている。

1 転移性乳癌

進行・転移性乳癌を対象としたトラスツズマブの単剤治療の奏効率は前治療歴やHER2発現の確認方法により差があるが、12~34%と報告されている⁴⁾。多くの基礎研究からトラスツズマブは他の化学療法剤と相加あるいは相乗作用が確認されている。

HER2陽性進行・再発乳癌に対するトラスツズマブと抗癌剤との併用療法では、パクリタキセル (pivotal trial)⁵⁾もしくはドセタキセル (M77001 trial)⁶⁾においてランダム化比較試験により抗腫瘍効果、生存ともに併用群が有意に良好であった。また pivotal trialではパクリタキセル単剤群の66%、M77001 trialではドセタキセル単剤群の44%が後にトラスツズマブの投与を受けていたが病勢進行後にトラスツズマブを追加しても治療開始時から併用した場合の生存期間には及ばなかった。よって生存率の改善を目標にHER2陽性乳癌に対しては早期からのトラスツズマブの併用が標準と考えられるようになった。pivotal trialではAC療法の有効性も示されたが、後述のように心毒性を増強することが示され、現段階ではトラスツズマブとアンスラサイクリン系薬剤の併用は日常診療では禁忌である。また、ピノレルビンやタキサンとプラチナ製剤、カベシタピンなどとの併用療法の有用性も確認されている。

2 アジュバント療法

2005年の米国腫瘍学会においてHER2陽性乳癌症例に対するトラスツズマブの術後補助療法を検討した大規模臨床試験の中間解析が報告されて以来、トラスツズマブを用いたアジュバント治療が一般化されている。化学療法との同時併用、もしくは逐次併用療法が現在では標準であり、治療期間は約1年間である。再発のリスクは36~52%、死亡のリスクは約34%の減少が期待される⁷⁾。

また、臨床試験では術前化学療法での有用性が示されている。42例のHER2陽性乳癌に対して、パクリタキセル4サイクルとFEC (5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) 4サイクルを逐次投与する化学療法と、同化学療法にトラスツズマブを同時投与するレジメンのランダム化比較試験において、化学療法単独では25%であるのに対し、化学療法+トラスツズマブ群で66.7%という高い組織学的完全奏効 (pCR) 率が報告されている。その後、同様の臨床試験でも、化学療法+トラスツズマブのレジメンで54.5%の高いpCR率が報告されている⁸⁾。

本邦では2001年6月よりHER2陽性の進行・再発乳癌を対象に一般臨床で使用が開始され、2008年には術後治療での使用が承認された。

3 トラスツズマブの耐性

トラスツズマブはHER2陽性乳癌の標準治療の中心的役割を担うが、再発乳癌において単剤治療の奏効率は12~34%と報告されている。タキサンやピノレルビンとの併用療法においてより高い奏効率やTime to disease progression (TTP) の改善が認められているが、1st line治療における奏効率は60%前後であり、多くは1年以内に腫瘍の増悪がみられる。トラスツズマブに対する耐性獲得のメカニズムとして以下のようなものが挙げられている。

(1) HER2蛋白とトラスツズマブの結合性の変化

蛋白分解酵素によって分解され血中に放出されたHER2の細胞外ドメイン (HER2-ECD) は乳癌の予後不良因子のひとつといわれる⁹⁾。血中ECDはトラスツズマブと結合することによってトラスツズマブの治療効果を減弱する可能性がある。実際にはトラスツズマブ治療効果によって血中ECDの低下が認められている。また原発巣のHER2陰性、血中

ECD高値 (>15 ng/mL) 転移性乳癌に対するトラスツズマブ+タキサン治療においてクリニカルベネフィット率73%であったとの報告もあり、現在一般的に行われている原発巣における免疫組織学的あるいはFISH法などによりHER2陰性と判定される症例に対しても抗HER2療法が有用である例が存在することを示唆する。

(2) p95HER2

ECDが切断されたHER2はp95HER2とよばれる。p95HER2によりHER2を介したシグナル伝達系はHER1やHER3のリガンドと受容体反応を介さず活性化される可能性がある。p95HER2発現再発進行乳癌はトラスツズマブに抵抗性を示すことが多い。

(3) MUC4の過剰発現¹⁰⁾

MUC4 (membrane-associated glycoprotein mucin-4) は膜型ムチンである。MUC4の過剰発現によりHER2のトラスツズマブ結合部位が被覆され、結合性が低下することにより抗HER2療法抵抗性誘導の要因のひとつと考えられている。

(4) 細胞シグナル伝達の活性化

HER1のホモダイマー、あるいはHER1/HER3のヘテロダイマーを介したシグナル伝達の活性化、Akt活性の増加、PTEN発現レベルの低下¹¹⁾。

(5) p27kip1のダウンレギュレーション¹²⁾

P27kip1の発現は乳癌では異型度、ホルモン受容体陰性と相関している。またp27の減少はcyclin D1やHER2の遺伝子増幅と関連し、発現量が低い腫瘍は内分泌療法下のPFSが不良と報告されている。

(6) IGF-IRを介したシグナル伝達の活性化¹³⁾

IGF-IR (insulin-like growth factor I receptor) はHER2同様PI3K/AktやRas/MAPKシグナル伝達系を介するが、IGF-1の発現している症例ではトラスツズマブ治療の奏効率が低く、IGF-1発現とトラスツズマブ治療抵抗性には関連があると報告されている。

(7) サバイビン¹⁴⁾

サバイビン (survivin) はアポトーシスタンパク阻害因子で、カスパーゼを抑制し抗アポトーシスに作用する。サバイビンの発現は乳癌では予後不良因子のひとつであり、異型度、ホルモン受容体陰性、HER2陽性、VEGF (vascular endothelial growth factor)

陽性、uPA (urokinase plasminogen activator), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) などと相関し、DFSやOS (全生存) と逆相関すると報告されている。

(8) mTOR¹⁵⁾

mTOR (mammalian target of rapamycin) はマクロライド系抗生物質rapamycinの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしている。HER2の発現と、mTORの発現には相関が報告されている。高Akt活性を示す乳癌細胞で、mTOR阻害剤の併用は、作用機序の異なる抗癌薬に対してアポトーシスを伴う細胞障害性を相乗的に誘導しており興味深い。

III ラパチニブ

ラパチニブ (lapatinib, タイケルブ[®]) は、トラスツズマブ同様、HER2タンパク質の活性を阻害する薬剤であり、抗HER2療法であるが、異なるメカニズムを有する (図)。

ラパチニブはHER1 (EGF receptor 1, EGFR, ErbB-1) およびHER2 (ErbB-2) の両受容体の細胞内チロシンキナーゼに対する低分子化合物 (分子量943.48) であり、経口薬剤である。チロシンキナーゼのATP結合部位に可逆的に結合し、チロシンリン酸化を阻害し、その下流シグナル伝達 (Erk1/2, PI3K/Akt) を抑制する。上記のトラスツズマブ抵抗性に挙げられたようなシグナル伝達系に直接作用することはトラスツズマブとの治療反応性の相違の要因と考えられる。HER2過剰発現乳癌における1stもしくは2nd line治療薬として期待されている。

基礎実験ではトラスツズマブとの併用によりHER2過剰発現の細胞に対するアポトーシス作用の増強、タモキシフェンとの相乗作用による腫瘍細胞の増殖抑制効果も報告されている。

EGF-10004試験では67例を対象にラパチニブの第I相臨床試験が行われた¹⁶⁾。カペシタビン併用療法での推奨用量における1,250mg/日の経口投与では血中濃度は3~4時間で最大値を示し、半減期は約

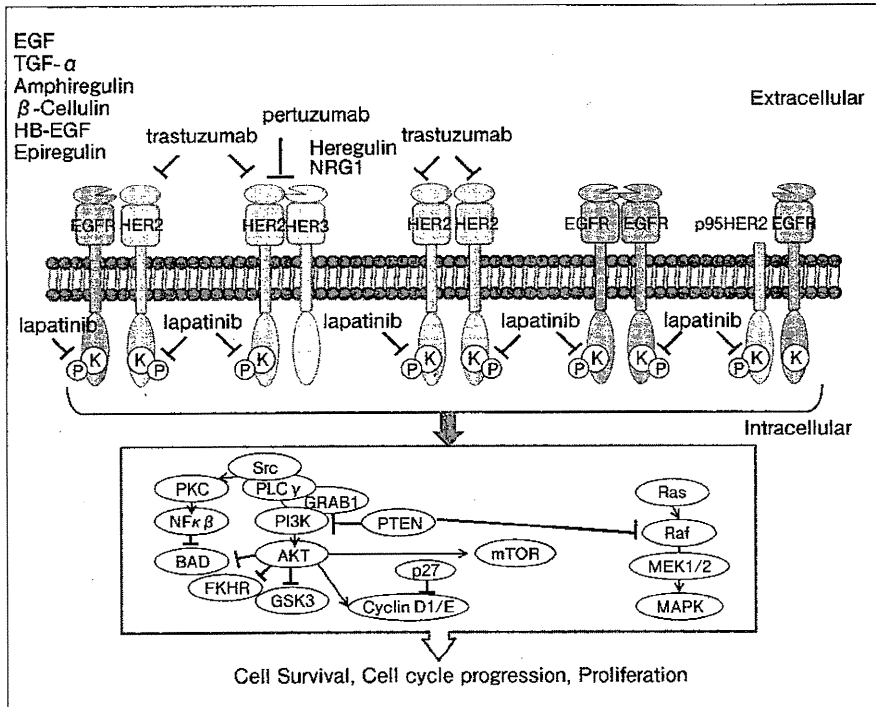


図 EGFR familyを介したシグナル伝達と抗HER2療法の作用部位

24時間である。用量依存性に血中濃度の上昇が認められている。ラパチニブの代謝にはCYP-3A4、-3A5および-2C19が重要である。CYP-3A4阻害剤であるケトコナゾールとラパチニブの併用のファーマコキネティクスではラパチニブの3.6倍の濃度上昇が、CYP-3A4誘導剤のカルバマゼピンとの併用ではラパチニブの濃度低下が報告されている。

1 単剤治療

FISH法によるHER2過剰発現を確認した進行再発乳癌に対する1st line治療としてのラパチニブ(1,500mg or 1,000mg) Phase I/II試験の中間結果が報告されている。130例予定の40例の解析であるが、PR 35%, SD 35%と良好な成績であった¹⁷⁾。

乳癌における単剤試験として第II相臨床試験結果が報告されている。EGF20002ではHER2過剰発現を有し、トラスツマブを含む化学療法不応性の進行再発乳癌に対し1,500mg/日の投与を78例に行った。奏効率は7.7%, 16週以上のSDを14.1%に認めている。EGF20008では前治療としてアンスラサイクリン、タキサン系、カペシタピンの治療歴を有する進行再発乳癌患者を対象とし、コホートAではHER2過剰発現がありトラスツマブ既治療である140例、コ

ホートBではHER2陰性の89症例を対象としている。コホートBにおける奏効率は0%, SD 1.1%であったのに対し、コホートAでは奏効率4.3%, SD 8.6%であった。EGF20002, 20008の付随研究からER陰性、PR陰性、HER2陽性の患者において特に治療効果が期待できる可能性が示唆されている。

日本人を対象に行われた同様の第II相試験が報告されている¹⁸⁾。アンスラサイクリン、タキサン系薬剤の既治療例を対象に1,500mg/日の投与を行った。HER2過剰発現を有するコホートA(45症例)において奏効率を24.4%に認めており高い有効率を示している。

2 併用治療

2006年にラパチニブとカペシタピンの併用療法はトラスツマブ治療抵抗性の進行再発乳癌に対する第III相臨床試験の結果が報告された¹⁹⁾。TTPは併用群27.1週に対しカペシタピン単剤群18.6週と中間解析の時点で併用群で有意に良好であった。この臨床試験は中間解析の時点で併用群の優位性が高かったため、登録が早期に終了されている。有害事象として手足症候群が併用群にやや多く認められたが心機能障害は軽度かつ可逆性であり臨床的に重篤な心

関連有害事象は認められなかった。また注目すべき点として、本試験では脳転移の発症が併用群で低頻度であった。

上記の臨床試験の結果、米国では2007年3月にHER2陽性進行再発乳癌に対し2nd line以降の治療としてカペシタビンとの併用療法を適応症に承認された。

本邦においても2009年にラパチニブとカペシタビンとの併用療法で適応が承認された。

トラスツズマブとラパチニブ併用の第I相臨床試験では免疫染色でHER2 (2+) 以上の発現を認める再発乳癌症例48例に対しラパチニブ1,000mg/日と標準的weeklyスケジュールのトラスツズマブが検討された。27症例の抗腫瘍効果の判定結果では1例のCR (Complete response), 5例のPRおよび10症例のSDを認めた。G4の有害事象は見られなかったが下痢、食欲不振、倦怠感および皮疹が報告されている。2008年のASCOにおいてアンスラサイクリンとタキサン既治療、トラスツズマブの一次治療に対しPDになったHER2陽性転移性乳癌296例を対象としたトラスツズマブとラパチニブの併用試験の成績が報告された。ラパチニブ1,500 mg/日単独群とラパチニブ1,000 mg/日+トラスツズマブ併用群の比較が行われ、プライマリーエンドポイントであるTTPの中央値はL単独群8.4週、L+H併用群が12.0週で併用群が有意に優れていた²⁰⁾。奏効率(完全奏効+部分奏効)は、併用群10.3%、単剤群6.9%であった。有害事象は両群間ではほぼ同様だったが左室駆出分画の低下が併用群で2人、ラパチニブ単剤群で1人に報告されている。

炎症性乳癌に対するラパチニブ (1,500mg/日) + パクリタキセル (80mg/m²/週) 併用療法の第II相臨床試験が行われた²¹⁾。1st line治療として86%の症例に50%以上の腫瘍の縮小効果を報告している。

3 脳転移

分子量の大きい抗体であるトラスツズマブは脳血管関門を通過しにくいと考えられているが、ラパチニブは低分子化合物であるため脳血管関門を通過することが前臨床研究で知られており、中枢神経系転移性病変への効果が期待できる。242例のHER2陽性、トラスツズマブ既治療、放射線治療歴を有する中枢

神経系への転移患者に対する多施設共同第II相試験ではラパチニブの奏効率は6%で、探索的な検討では21%の患者で20%以上の腫瘍容量の減少を認めたと報告されている²²⁾。

4 周期療法

アジュバントの再発予防に関しては、日本からも症例が登録されている8,000例の大規模臨床試験 (ALTTO trial) がスタートしている。ラパチニブ単独、トラスツズマブ単独、ラパチニブとトラスツズマブの同時併用、ラパチニブとトラスツズマブを逐次併用して使う、という4つの治療法を比較検討する試験であり、結果が期待される。また3,000症例を対象にTEACH trialも行われている。

ネオアジュバントの大規模臨床試験としてパクリタキセルとの併用療法においてトラスツズマブとラパチニブを比較するNeo-ALTTO trialやCHERLOB trialが行われている。

経口投与が可能なラパチニブはHER2陽性乳癌におけるトラスツズマブ不応例に対する治療効果、術後治療としての再発予防効果、さらにホルモン治療法との併用においてその有用性が期待されており、さまざまな臨床試験が試みられている。

5 ラパチニブの標準的な使用法

前述のようにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤およびトラスツズマブによる前治療を有するHER2陽性進行再発乳癌に対するラパチニブとカペシタビンの併用療法の有効性が示された。本邦においては、2009年4月に「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」を効能・効果としてカペシタビンとの併用療法において承認された。

標準的な治療法は3週間を1サイクルとし、ラパチニブ (1,250mg/日、連日投与) およびカペシタビン (2,000mg/日、1~14日目投与、15~21日目休薬) を繰り返す。一般的には治療は病勢の増悪もしくは有害事象による中止まで継続する。

6 有害事象

ラパチニブ単剤第I相試験では投与量は500~1,600mg/日が検討されたがG4の有害事象は認められず、G3の下痢、皮疹、腹痛などが報告された。現在の標準的治療法である進行再発乳癌に対するカ