

◎著者紹介

奥野 清隆 (おくのきよたか)

和歌山県立医科大学卒業後、近畿大学医学部第1外科、大阪大学医学部附属癌研究施設基礎系医員、近畿大学医学部第1外科助手、講師、助教を経て2003年近畿大学医学部外科学教授。2008年近畿大学医学部附属病院副院長、現在に至る。この間1986～1988年米国ワシントン州立大学、フレッドハッチンソン癌研究センター

(シフト)シニア・フェロー

日本外科学会(代議員)、日本臨床外科学会(評議員)、日本外科学系連合学会(評議員)、日本バイオセラピー学会(理事、評議員)、日本癌治療学会(代議員)など、学会、評議員活動等多数
社会活動として、文部科学省 大学設置・学校法人審議会の専門委員、大阪地裁、高裁所属の専門委員、独立行政法人化学技術振興機構研究成果最適展開支援プログラム(ASTEP)専門委員等多数

Q316 乳癌は増えていますか？

乳癌は増加している癌の1つです。

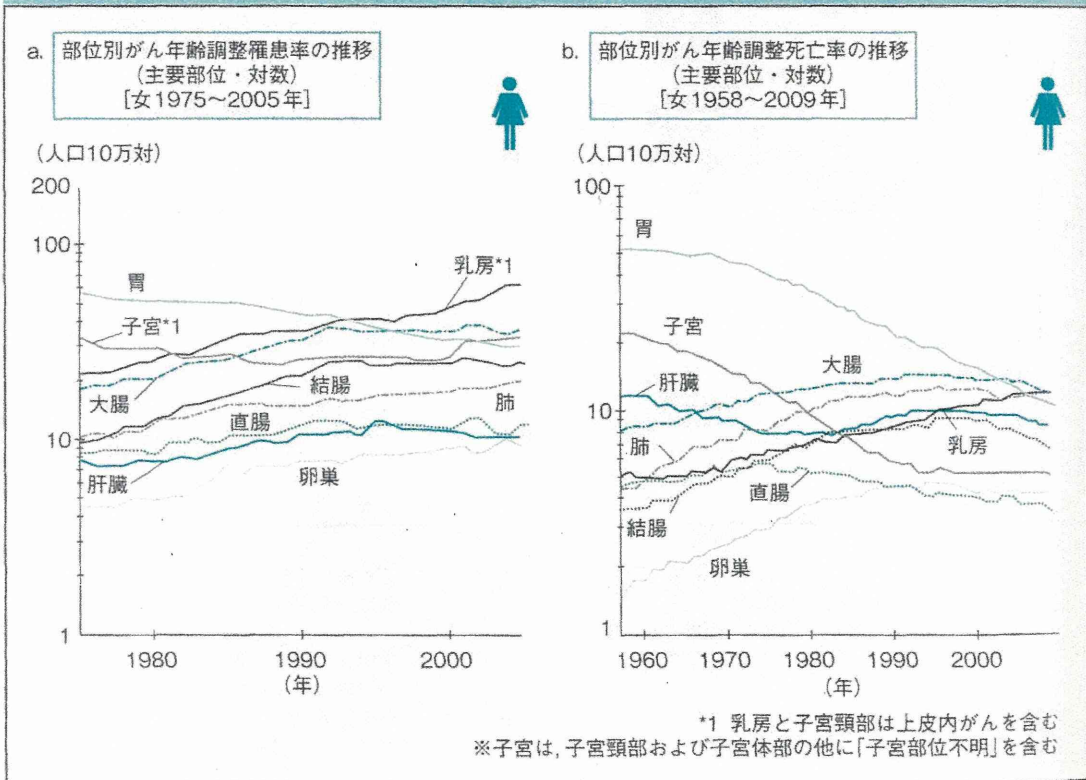
50年前までは乳癌はアメリカやヨーロッパなどの女性が罹かる癌で、日本人の女性にとってはあまり心配する必要のない病気と考えられていました。ところがわが国でも、乳癌は徐々に増加し、現在では女性にとってはもっとも身近な癌ということが出来ます。家族や親戚の人、近所の人、あるいは友人など、自分の知人が乳癌に罹ったという人が今ではわれわれの周りにたくさんいます。

わが国の乳癌の罹患や死亡の数字は、国立がん研究センターがん対策情報センターのホームページ上でみることが出来ます。図316-1はわが国の女性における主要部位の癌の「年齢調整罹患率」および「年齢調整死亡率」の年次推移

を示しています。一般に癌の罹患率や死亡率は年齢による影響を強く受けますので、人口の年齢構成を例えば「世界モデル人口」にそろえて年次比較するのが「年齢調整」という意味です。

わが国における女性の癌の罹患率は、1994年に乳癌が胃癌を抜いて第1位になりました。2004年以降、1年間に新たに乳癌と診断された人の数は50,000人を超え、2005年には50,695人に上ります。これは、およそ16人に1人が乳癌に罹っているという状況です。死亡率では大腸癌、肺癌、胃癌、膵癌に次いで第5位ですが、年齢調整死亡率では第1位となっています。2008年に、乳癌で死亡した人の数は11,797人にも上ります。欧米では、乳癌の死亡率は1990年頃より減少し、罹患率も一部の国では減少し

図316-1 わが国の女性の (a) 部位別がん年齢調整罹患率, (b) 部位別がん年齢調整死亡率の年次推移



(資料：独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター)

てきていますが、わが国ではいずれも増加しつづけています。

日本人の女性に乳癌が増えている理由はいろいろ考えられますが、ライフスタイルの欧米化が関係していると考えられています。例えば肉や脂肪の豊富な食事は、日本人女性の体格を欧

米人なみに向上させ、その結果、乳癌が増えてくる可能性を推測することができます。また、未婚女性の増加、晩婚化や出産数の減少なども乳癌の罹患に関係するとされています。

〔菰池佳史〕

Q317 乳癌になりやすい人は特定できますか？

多くの疫学的研究や基礎的研究によって、乳癌の罹患と関連する因子はいくつかわかっています。

体質と関連する要因としては、早い初経年齢、遅い閉経年齢、出産経験がないまたは少な

い、授乳経験がないまたは少ない、高身長、生下時体重が重い、閉経後の肥満などがあげられます。また血縁者に乳癌に罹患した人がいる、乳腺の良性疾患のある人は乳癌になりやすいことがわかっています。生活習慣や嗜好品・薬物

表317-1 乳癌のリスク因子とリスクの大きさ

リスク因子		リスクの大きさ
女性ホルモンに関するもの		
月経状況	早い初経年齢	13歳以下は16歳以上の1.5倍
	遅い閉経年齢	55歳以上は45歳未満の2倍
出産状況	なし	出産経験なしでは1.2~1.7倍
	初産年齢が高い	30歳以上は30歳未満の2倍
	出産数が少ない	
授乳	授乳経験なし、短い授乳期間	授乳期間が1年短いと4.3%リスク減
ホルモン補充療法	(海外データ)	1.27~1.7倍
体質に関連		
遺伝性乳癌	BRCA1/2異常	70歳までに37~85%と報告
乳癌の既往		2~5倍
乳癌の家族歴	母、姉妹に1人	1.2~2.1倍
(乳癌の85%は家族歴はない)	母、姉妹に2人	3.6~6倍
良性乳腺疾患	一部の良性疾患において	3.67~4.96倍
身長	高身長	リスク増加
肥満	閉経前肥満と閉経前乳癌	体脂肪率が2大きいと0.94~0.97倍
放射線被曝		
	高線量の被曝	リスク増加
	原爆被曝	3倍
生活習慣に関連		
アルコール摂取	一定量以上の摂取	摂取量により異なるが、1.4~1.5倍
喫煙		0.59~1.38倍
運動	適度な運動でリスクが低下	5%程度のリスク軽減
食事	脂肪摂取	閉経後乳癌のリスクに関係する
	大豆製品	予防効果ありとする報告が多くみられる
肥満	閉経後肥満と閉経後乳癌	体脂肪率が2大きいと1.03~1.05倍
夜間勤務		リスクと相関するとの報告がある

(菰池佳史, 他: 乳がんの疫学と予防 (一次予防). 治療, 93: 1209~1216, 2011. より一部引用・改変)

だけでなく、腫瘍血管を正常化し腫瘍内間質圧を低下させることで併用薬の腫瘍への到達を増加させ効果を高める作用があります。ペバシズマブは、パクリタキセルとの併用で転移再発乳癌に対し承認されています。ペバシズマブの副作用は、高血圧、蛋白尿が比較的高頻度に認められます。まれな副作用としては消化管穿孔、動脈血栓症などがあります。

最後に、今後期待される薬剤として、内分泌療法耐性の解消を期待されるエペロリムス、HER2に結合しHER2だけでなく、HER1、HER3、HER4との二量体形成も阻害するペルツズマブ、トラスツズマブに微小管阻害薬を結合させたT-DM1があります(表363-1)。

[吉波哲大]

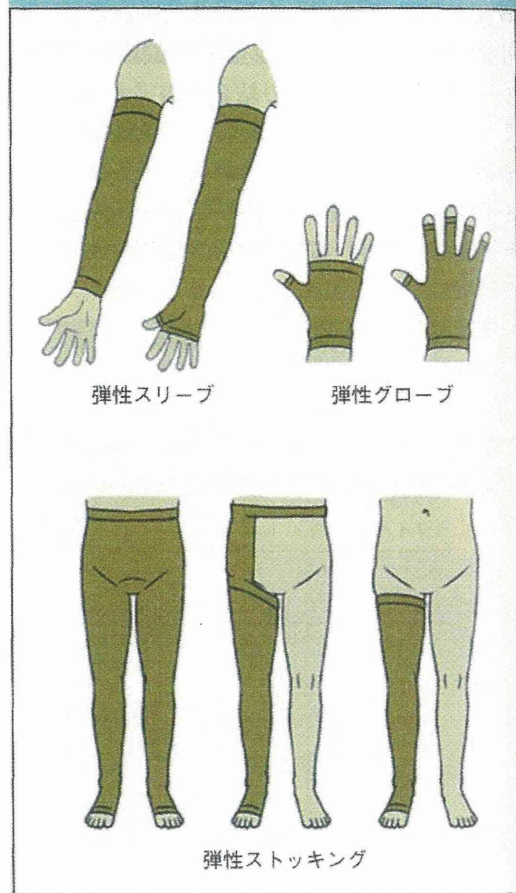
Q364 リンパ浮腫の治療について教えてください

乳癌の手術によって、腋窩のリンパの流れが障害されて生じる「むくみ」を「リンパ浮腫」といいます。国際リンパ学会ではリンパ浮腫の病期を4期に分類していますが、早期に治療を開始するほうが治療効果は高いと考えられます。

リンパ浮腫の治療の基本は複合的療法(複合的理学療法に日常生活指導を加えたもの)です。複合的理学療法(complex physical therapy; CPT)の4本柱は「スキンケア」「用手的リンパドレナージ」「圧迫療法」「圧迫下での運動療法」からなります。乳癌の術後、とくにリンパ節をきれいに取り除く手術をされた人は、手術を受けた側の上肢の皮膚が乾燥しやすく、細菌に対する防御機能が弱くなっています。そのため、清潔を保持し、保湿クリームを塗るなど保湿を心がける必要があります。用手的リンパドレナージは、リンパ管の解剖に基づいて、患部に貯留した組織中のリンパ液を、正常に機能しているリンパ管のほうへ誘導し、症状を改善させる手法です。ゆっくりと円を描くような動きを基本とし、けっして強い刺激を与えてはならないので、専門的知識を備えた医療機関の指導に基づいて行う必要があります。民間でリンパドレナージをうたっているところがありますが、注意が必要です。圧迫療法は弾性着衣を着用する方法が一般的ですが、患肢を外部から適度に圧迫することで、リンパ液の再貯留を防ぎます。2008年より療養費の支給を受けることが

できるようになりました。図364-1に種々の弾性着衣を示します。圧迫下の運動療法は、筋肉の収縮によるポンプ作用と、圧迫による効果と

図364-1 弾性着衣の種類



が連動して効果的です。ただ、負荷の強い運動は逆効果になるため、ゆっくりとした動きを取り入れた無理のない運動が勧められます。

複合的療法以外の治療としては、外科手術(リンパ管静脈吻合)、間欠的空気ポンプ圧迫法、経皮的電気神経刺激療法、高気圧酸素療法、低出力レーザー療法などの報告がありますが、その有用性については実証されていません。

リンパ浮腫の治療は、患者自身がリンパ浮腫

の原因や対処法をよく理解して、根気強く一生付き合っていく気持ちが必要です。日常生活の留意点として、患肢で重い荷物を持ちつづけないようにする、直射日光を避ける、保湿をしっかり行う、ケガや虫刺されなどの機会を減らす、手指の手入りに気をつけ、深爪を避け、さかむけなどに注意するなどがあげられます。

[菰池佳史]

転移・再発乳癌に対する薬物療法— 5

転移・再発乳癌で使用される化学療法薬の位置づけ ②

ビノレルビン 臨床試験と実際の投与方法・支持療法

- ビノレルビン (vinorelbine) はキョウチクトウ科のニチニチソウの成分から半合成されたビンカアルカロイド誘導体で、その抗腫瘍効果は主として肺非小細胞癌と乳癌に感受性が高く、単剤あるいはタキサン系薬剤などの併用によって、臨床的にも高い有効性が示されている。
- ビノレルビンは細胞が分裂する際に必要な細胞構成成分の1つである微小管に作用して抗腫瘍効果を示す。すなわち、微小管の構成タンパクであるチューブリンの重合を阻害によって細胞周期をG1期にとどめ、細胞分裂を妨げるとされている。微小管はチューブリンの重合と脱重合をくり返し、常に動的平衡状態にある。
- ビノレルビンはチューブリンの重合を阻害し、脱重合を促進する薬剤であり、同じ微小管阻害薬でも重合を促進して脱重合阻害するタキサンや、重合のみ阻害し脱重合には影響しないエリブリンとは作用機序は違っている。このような他の抗癌薬とは異なる作用機序の点からも、特にアンスラサイクリンやタキサンに耐性となった再発乳癌の治療薬として、効果が期待されている。また副作用が比較的軽微であり、他の薬剤との併用や、三次治療以降の化学療法において重要な役割を果たしている。

■ 単剤としてのビノレルビン

- 一次治療としてのビノレルビン単剤のデータは少ない。第Ⅱ相試験の多くのデータはアンスラサイクリン既治療例またはアンスラサイクリンとタキサンの既治療例でのデータとなる。第Ⅱ、Ⅲ相試験における奏効率は13～36%、奏効期間は2.4～6ヵ月と報告されている (表1)。

表1 単剤としてのビノレルビンの効果

報告者	N	Phase	前治療	治療	全奏効率	奏効期間 (月)	全生存期間 (月)
Zelek	40	Ⅱ	A, T	VNR	25%	NR	6
Toi	50	Ⅱ	A, T	VNR	20%	3.8 (TTP)	NR
Jara-Sanches	47	Ⅱ	A, T	VNR	19%	2.4 (TTP)	7.7
Papaldo	33	Ⅱ	A, T	VNR	27%	6	22
Seo	26	Ⅱ	A, T	VNR	19%	3.7	10.4
Martin	126	Ⅲ (R)	A, T	VNR	26%	4	16.4
	126			VNR+Gem	36%	6	15.9
Debled	53	retro	なし	Cape.	NR	NR	15.1
	20			VNR	NR	NR	7.2
Pajk	23	Ⅱ	A, T	Cape.	9%	2.8	9.3
	24			VNR	13%	2.6	11.0

A: アンスラサイクリン, T: タキサン, VNR: ビノレルビン, Gem: ゲムシタビン, Cape.: カベシタビン
TTP: 無増悪期間, NR: not related

- 現在再発乳癌に対する一次・二次化学療法にはアンストラサイクリンまたはタキサンがまず推奨されるため、ビノレルピンはアンストラサイクリンおよびタキサン既治療例においてカベシタピン、エリプリンに次いで有力な薬剤と考えられる。

HER2陽性乳癌に対するビノレルピン

- HER2陽性乳癌に対して、トラスツズマブ+ビノレルピン併用療法は忍容性に優れ、効果の高いレジメンの1つと考えられる。BursteinらはHER2陽性再発乳癌54例に対する一次化学療法として、トラスツズマブとビノレルピンの併用療法により、奏効率68%、病勢進行までの期間が5.6ヵ月であることに加えて、38%の患者では1年以病勢進行がみられなかったと報告した¹⁾。
- Bursteinらは、また、HER2陽性進行再発乳癌に対する一次化学療法としてトラスツズマブとビノレルピンの毎週投与と、トラスツズマブとドセタキセルまたはパクリタキセルの毎週投与とを比較したランダム化第II相試験（TRAVIOTA試験）において、ビノレルピンはトラスツズマブ+タキサン併用療法と比較して遜色のない結果であることを報告した²⁾。ただ、本試験は当初250例予定であったが、81例をエントリーしたのみで終了した。
- 同様にHER2陽性進行再発乳癌に対する一次化学療法としてトラスツズマブとビノレルピン（day 1, 8, 3週ごと）と、トラスツズマブとドセタキセル（3週ごと）を比較した第III相試験であるHENTANA試験（Anderssonら）では、トラスツズマブ+ビノレルピンとトラスツズマブ+ドセタキセルの効果に差は認められなかったが、ビノレルピン群では有意に有害事象の発生が少ないという結果であった³⁾。ほかに、タキサン+プラチナ製剤との併用療法などが臨床試験にて行われている。

TRAVIOTA 試験

- HER2陽性転移乳癌に対して、一次化学療法としてのトラスツズマブ+タキサンの治療とトラスツズマブ+ビノレルピンのランダム化比較試験
 - ・ 予定症例数250, エントリー 81
 - ・ 投与方法
 - トラスツズマブ：初回4mg/kg, 2回目以降2mg/kg 毎週投与
 - ビノレルピン：25mg/m² 毎週投与
 - パクリタキセル：80mg/m² 毎週投与
 - ドセタキセル：35mg/m² day 1, 8 15投与 22休薬
 - ・ プライマリーエンドポイント：奏効率
 - ・ セカンダリーエンドポイント：TTP, TTF, 有害事象
 - ・ 結果：奏効率 **(表2)**

表2 TRAVIOTA試験 効果

効果	トラスツズマブ+ビノレルビン (n=41)		トラスツズマブ+タキサン (n=40)	
	No	%	No	%
最良効果				
CR	8	12	2	5
PR	16	39	14	35
SD	7	17	7	18
PD	0	0	10	25
評価できず	13	31	7	18

HERNATA試験

- HER2陽性転移乳癌または手術不能乳癌に対して、一次化学療法としてのトラスツズマブ+ドセタキセルとトラスツズマブ+ビノレルビンのランダム化比較試験

- ・ エントリー症例数 284

- ・ 投与方法

トラスツズマブ：初回8mg/kg, 2回目以降6mg/kg 3週ごと投与

ビノレルビン：30～35mg/m² day1, 8 (3週ごと)

ドセタキセル：100mg/m² 3週ごと投与

- ・ プライマリーエンドポイント：TTP

- ・ セカンダリーエンドポイント：全生存率, TTF, 有害事象

- ・ 結果：

TTP 12.4ヵ月 (ドセタキセル群), 15.3ヵ月 (ビノレルビン群) $P=0.67$

生存期間中央値 35.7ヵ月 (ドセタキセル群), 38.8ヵ月 (ビノレルビン群) $P=0.98$

TTF 5.6ヵ月 (ドセタキセル群), 7.7ヵ月 (ビノレルビン群) $P<0.001$ (図1)

- Grade 3/4の有害事象はドセタキセル群で有意に多かった。主な有害事象は発熱性好中球減少症 (36.0%, 10.1%), 白血球減少症 (40.3%, 21.0%), 感染症 (25.1%, 13.0%), 発熱 (4.3%, 0%), 末梢神経障害 (30.9%, 3.6%), 爪の変化 (7.9%, 0.7%), 浮腫 (6.5%, 0%) であった。

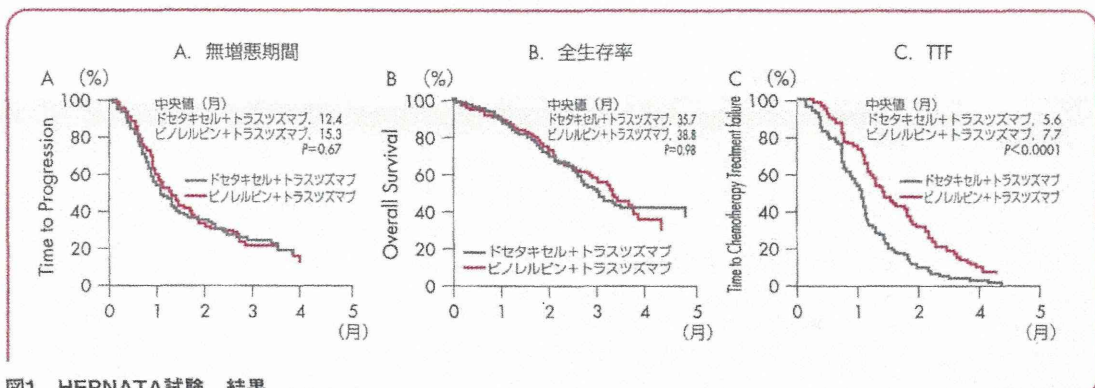


図1 HERNATA試験 結果

(文献3)より引用)

併用療法

- 進行再発乳癌に対する細胞傷害性薬剤投与の原則は単剤投与であるため、分子標的薬以外との併用の適応は限られている。しかしながら、ビノレルビンは多くの薬剤との併用療法の報告があり、反応性の悪い症例では選択肢となり得る。

1 カペシタビンとの併用 (表3)

- ビノレルビンとカペシタビンの併用の試験は多数報告されている。両薬剤は副作用のプロファイルが異なるため忍容性に優れた併用法である。また、基礎的実験ではビノレルビンはDST活性およびTS活性を促進するため、相乗効果が期待できる組み合わせである。
- HER2陰性またはHER2発現を規定しない進行再発乳癌に対する単アーム第II相試験において、一次化学療法としてのビノレルビンとカペシタビンの併用療法は、奏効率77%、病勢進行までの5~8ヵ月生存期間中央値5~8ヵ月、生存期間中央値21~34ヵ月と報告されている。また、二次治療以降では奏効率33~50%、病勢進行までの中央値5~8ヵ月、生存期間中央値11~27ヵ月と報告されている。Zhangらは、アンスラサイクリン、タキサン既治療の進行再発乳癌に対して、ビノレルビンとカペシタビンの併用と順次投与の比較試験を行った⁴⁾。併用群の奏効率は60%、clinical benefit rateは83.3%であったのに対し、順次投与群では40.0%、56.7% (ビノレルビンで33.3%、46.7%、カペシタビンで7.7%、30.8%) と併用群が勝ったが、無増悪期間は7.2ヵ月と7.1ヵ月、全生存期間が23.5ヵ月と21.2ヵ月といずれも有意差はなかった。血液毒性は併用群で多かった。この結果からビノレルビンとカペシタビンの順次投与は比較的病勢が安定している進行再発乳癌の一次化学療法をして考慮できるレジメンであるとしている。
- また、HER2陽性乳癌に対しては、ビノレルビンとカペシタビンとトラスツズマブの併用療法が報告されている。Chanらはトラスツズマブ、カペシタビンおよび経口ビノレルビンの3剤併用レジメンで、奏効率77%、完全奏効率18%という結果を報告した。Tanらは、HER2陽性進行再発乳癌47例に対する一次または二次化学療法の第II相試験 (N0337) において、奏効率67%、完全奏効率11%、生存期間中央値28.5ヵ月であったと報告した⁵⁾。

表3 ビノレルビンとカペシタビンの併用療法

報告者	N	Phase	前治療	全奏効率	奏効期間 (月)	全生存期間 (月)
Elghazaly	45	II	1st	64%	9	NR
Ghosn	40	II	1st	55%	12.3	35.8
Ghosn	30	II	1st	70%	10	34
Kohler	30	II	1st, HER (-)	77%	NA	NA
Hess	70	II	1st, 65歳以上	43%	4.3	NA
Stuart	58	II	A	43%	NA	NA
Lorusso	38	II	A and/or T	37%	6.8	11.3
Xu	77	II	2nd	47%	6	NA
Ahn	44	II	A, T	50%	5.3	17
Zhang	60	RII	A, T	60%	7.2	23.5

A: アンスラサイクリン, T: タキサン, NR: not related

2 ゲムシタピンとの併用

- アンスラサイクリンとタキサン既治療例に対して、カペシタピン単剤投与とビノレルピン+ゲムシタピンの併用療法を比較した第Ⅲ相試験において、ビノレルピン+ゲムシタピンの病勢進行までの期間は5.4ヵ月、生存期間中央値は20.4ヵ月、奏効率は28.4%でいずれもカペシタピン単剤療法と同等であった⁶⁾。いずれのオプションも選択可であるものの、経口剤の単剤治療の簡便性からカペシタピンが勧められると報告された。アンスラサイクリン既治療例に対してビノレルピン+ゲムシタピン、ゲムシタピン+シスプラチン、ゲムシタピン+カペシタピンを比較した第Ⅱ相試験では奏効率はそれぞれ39.9%、47.7%、34.7%であった⁷⁾。Grade3/4の血液毒性はビノレルピン+ゲムシタピンの併用療法で高かった。

3 ベバシズマブとの併用

- HER2陽性乳癌に対して、トラスツズマブ+ビノレルピン+ベバシズマブの併用療法の第Ⅱ相試験（一次治療22例、二次治療7例）の報告では、治療開始から1年の時点で無増悪生存が一次治療で36%、二次治療で29%、無増悪期間中央値がそれぞれ9.9ヵ月と7.8ヵ月、奏効率が73%と71%であった。奏効率が高かったものの、Grade3/4の有害事象が予想よりも高く、試験は中止された⁸⁾。

■ ビノレルピン投与の実際

● 単剤投与

25mg/m² day 1, 8 i.v. 3週ごと投与

● トラスツズマブとの併用

ビノレルピン 25mg/m² day 1, 8 i.v. 3週ごと投与

トラスツズマブ 初回8mg/kg, 2回目以降6mg/m² 3週ごと投与 または
初回4mg/m², 2回目以降2mg/m² 毎週投与

■ ビノレルピンの有害作用とその対策

- ビノレルピンはASCOのガイドラインでも嘔気・嘔吐が少ないとされる薬剤であり、また脱毛が少ない薬剤である。dose limiting toxicityは骨髄抑制である。単剤投与におけるGrade3/4の有害事象の頻度を表4に示す。Grade1/2を合わせると、倦怠感は約70%の患者に出現し、また神経毒性から便秘は注意すべき有害事象である。またビノレルピンはvesicant drugに分類され、少量の血管外漏出でも重篤な皮膚障害を起こし得るため、投与に際しては注意が必要である。以下に代表的な有害事象とその対策を記す(表4)。

表4 ビノレルピンのGrade 3/4 有害事象発現頻度

	有害事象	発現頻度
血液毒性	好中球減少症	44～74%
	発熱性好中球減少症	6～12%
	白血球減少症	46～75%
	貧血	5～14%
非血液毒性	脱毛	0～19%
	倦怠感・無力症	3～17%
	嘔気・嘔吐	0～13%
	便秘	2～14%