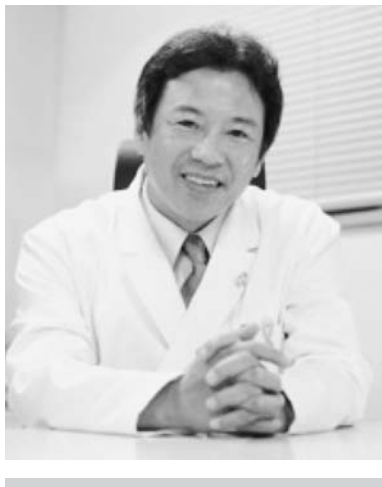


田口和典氏

日本乳癌学会乳腺指導医・
乳腺専門医



プロフィール

北大医学部講師、北大医学部第一外科医局長、北海道社会保険病院外科部長、市立札幌病院乳腺外科科長、北海道がんセンター乳腺外科科長、天使病院乳腺外科科長などを経て、2015年4月より現職。

日本乳癌学会乳腺指導医・乳腺専門医、日本外科学会外科指導医・外科専門医、旭川医科大学非常勤講師（兼務）、医学博士。

疾患と看護

今月の
テーマ

78

乳がんの理解を深めるために⑨

乳がんのホルモン療法

連載

ベッドサイドケアの
質を高める

はじめに

平成27年4月、札幌市南区真駒内に位置する小笠原クリニック札幌病院附属外来プラザに乳腺外科が開設されました。これまで同様、多くの乳腺疾患患者さんのお役に立つよう努める所存です。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

さて、今回のテーマは術後補助療法としての「ホルモン療法」です。再発乳がんのホルモン療法に

ついては、いずれ「乳がんの再発治療」をテーマにする際に解説する予定です。

◆乳がんのホルモン依存性

1800年代前半に Cooper は閉経前婦人の乳がんが月経前に増大し、月経後に縮小することを報告し、乳がんの増殖は卵巣から分泌される女性ホルモン（エストロゲン）に依存しているのではないかと推測されるようになりました。この事実注目したイギリス

人医師 Beatson は1896年に手術不能の進行乳がん患者の卵巣摘出術を行いました。その結果、乳がんが縮小したことから、卵巣が分泌するエストロゲンに乳がんの増殖を促進する作用のあることが初めて臨床的に確認されました。また、若くして卵巣摘出手術を受けた女性の乳がん発症率は健康婦人に比べておよそ1/100と極めて低率であるという調査結果からも、卵巣から分泌されるエストロゲンが乳がんの発生を促進していることがうかがえます。その後、多くの研究により、エストロゲンに発がん性はないが乳腺細胞の増殖を促進することが証明されました。

一般に増殖の盛んな細胞ほど、発がん因子の影響を受けやすいので、多量のエストロゲンで乳腺が増殖した乳房ほど乳がんが発生しやすい環境下にあるといえます。閉経前女性のエストロゲンは主に卵巣から分泌されます。卵巣機能が停止する閉経後には卵巣からのエストロゲン分泌はなくなり、副腎が、皮下脂肪に含まれる「アロマトラーゼ」という酵素により、副腎で作られる男性ホルモン（アンドロゲン）がエストロゲンに変換されます。皮下脂肪が多いほど「アロマトラーゼ」が豊富にあるのでエ

閉経前女性のエストロゲンは主に卵巣から分泌されます。卵巣機能が停止する閉経後には卵巣からのエストロゲン分泌はなくなり、副腎が、皮下脂肪に含まれる「アロマトラーゼ」という酵素により、副腎で作られる男性ホルモン（アンドロゲン）がエストロゲンに変換されます。皮下脂肪が多いほど「アロマトラーゼ」が豊富にあるのでエ

ストロゲンがたくさん作られます。このため、閉経後の肥満は、乳がんのリスクファクターになります。2013年4月に開催されたアメリカ癌研究学会(AACR)にて「運動をする高齢女性のエストロゲンは減少し、乳がんリスクが低下する」ことが報告されました。この研究により、運動による皮下脂肪減少、すなわちアロマターゼ減少によるエストロゲン産生低下のみならず、有酸素運動によるエストロゲン代謝の変化が乳がんリスクを減少させる大きな要因であることがわかりました。

◆ホルモン療法の歴史

乳がんのホルモン依存性という性質を利用して、外科的ホルモン療法が行われるようになりました。外科的ホルモン療法の始まりは前述のBeaston(1896)による卵巣摘出術であり、卵巣から分泌されるエストロゲンの根絶が目的でした。また、HugginsとBergstein(1951)は副腎から分泌される男性ホルモン(アンドロゲン)がエストロゲンに変換されることに着目し、乳がん患者の副腎摘出術を行いました。さらに、脳下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンが卵巣に作用して、

エストロゲンが分泌されることが説明されるLuitzとOliver-Crona(1952)により性腺刺激ホルモン抑制を目的に下垂体摘除が行われました。しかし、種々のホルモン療法薬剤が開発されたため外科的ホルモン療法は現在ほとんど行われていません。

◆ホルモンレセプター

外科的ホルモン療法を行っても全く効果のない症例もあることが古くから報告されていました。外科的ホルモン療法導入後の研究により、乳がんには、エストロゲンの影響で増殖するホルモン感受性乳がん(ホルモン依存性乳がん)と、エストロゲンとは無関係に増殖するホルモン非感受性乳がん(ホルモン非依存性乳がん)があることがわかりました。ホルモン感受性乳がんはホルモン非感受性乳がんは病理検査により乳がん組織中のホルモンレセプターを調べることで区別されます。ホルモンレセプターを認める(ホルモンレセプター陽性)場合がホルモン感受性乳がんで、エストロゲンはホルモンレセプターに結合して、ホルモン感受性乳がん細胞を増殖させます(図1)。すべての乳がんのうち、およそ7割がホルモン感

受性乳がんであり、現在のホルモン療法はホルモン感受性乳がんに対しておこなわれます。

◆ホルモンレセプターの発現率

乳がんのしこりは乳がん細胞が集まって構成されており、1cmの大きさの乳がんの中には数十億個以上の乳がん細胞があります。病理検査でホルモンレセプター陽性乳がんと診断するために、乳がんを構成する全乳がん細胞の1%以上にホルモンレセプターが存在していることを確認する必要があります(ASCO/CAPガイドライン)。例えば、100億個の乳がん細胞が集まって構成される乳がんの場合、ホルモンレセプター陽性と診断するためには100億個の乳がん細胞の1%以上、つまり1億個以上の乳がん細胞にホルモンレセプターが認められなければな

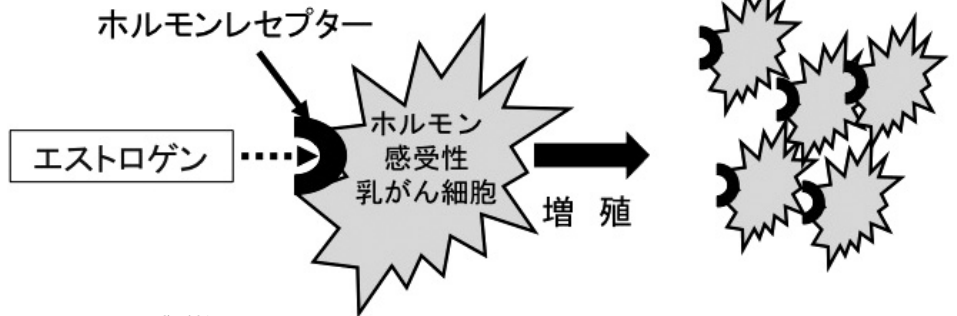
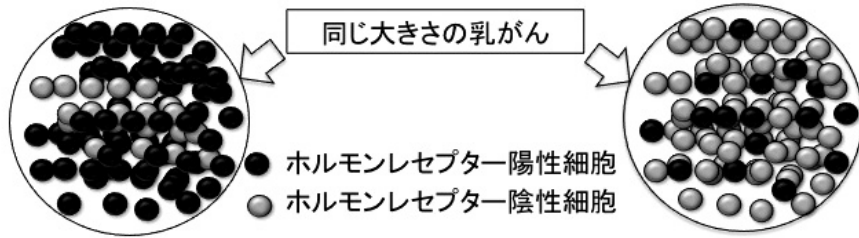


図1 ホルモン感受性乳がん：エストロゲンはホルモンレセプターに結合して、ホルモン感受性乳がん細胞を増殖させる。

りません(ASCO/CAPガイドライン)。このように、ホルモンレセプター陽性と診断されても、乳がんを構成する全ての乳がん細胞にホルモンレセプターが存在するわけではありません。一般に、ホルモンレセプター陽性乳がん細胞が乳がんの中で占める割合(ホルモンレセプター発現率、ホルモンレセプター占有率)が高いほど、

ホルモン療法は有効なので、病理検査ではホルモンレセプター発現率（ホルモンレセプター占有率）を厳密に測定します。ホルモンレセプター発現率が50%以上の乳がんをホルモン高度感受性乳がんといい、ホルモンレセプター発現率が1〜49%であるホルモン低感受性乳がんにはホルモン療法の有効性が高まります（図2）。乳が



ホルモン高度感受性乳がん (レセプター発現率 \geq 50%)

ホルモン低感受性乳がん (レセプター発現率1~49%)

図2 ホルモンレセプター発現率：同じ大きさの乳がんであっても、ホルモンレセプター陽性乳がん細胞が占める割合により、ホルモン療法の効果が異なる。

ん手術後のホルモン感受性乳がんでは、まずホルモンレセプター発現率が高いか低いかを確認し、さらに他の病理学的因子も分析してホルモン剤の単独投与を行うかホルモン剤に化学療法を加えるかを検討します。

◆エストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプター

乳がんのホルモンレセプターにはエストロゲンレセプター（ER）とプロゲステロンレセプター（PgR）の2種類があり、ERまたはPgRのいずれか少なくとも一方のレセプターが陽性の場合をホルモンレセプター陽性と判定し、ホルモン療法の適応になります。ホルモン療法の効果を推測するには、ERの発現率が「50%以上」か「1〜49%」であるかを確認することが特に

重要です。ERと同様にPgRを重視するかについてはいまだ結論がでておらず、PgRの意義についてはさらなる検討が必要とされています。

◆ホルモン剤の種類

乳がん手術後の再発予防に使われるホルモン剤は「抗エストロゲン剤」、「LH-RHアゴニスト」、「アロマターゼ阻害剤」が代表です。いずれの薬剤もエストロゲンの働きを抑えて、乳がん細胞の増殖を防ぎます。どの薬を選ぶかについては、閉経前か閉経後か、個人個人の再発の危険性や年齢、患者さんの状態や合併症によって異なります。ホルモン療法は、副作用が比較的少なく身体への負担が軽いという特長がありますが、更年期症状としてのホットフラッシュ（ほてり、のぼせ）を認めることがあります。ホットフラッシュの詳細は後述します。

①抗エストロゲン剤・タモキシフェン（商品名…ノルバデック、タモキシフェンなど）
閉経前、閉経後ともに効果が期待でき、5〜10年間内服します。
【作用機序】タモキシフェンは乳がん細胞にあるホルモンレセプ

ターに結合します。タモキシフェンが結合したホルモンレセプターにはエストロゲンが結合できないので乳がん細胞は増殖しなくなります（図3）。

【注意すべき副作用】タモキシフェン内服中に子宮体がん（子宮内膜がん）の発生頻度がわずかに増加するという報告があります。日本人の乳がん患者さんを対象に行った調査では、タモキシフェンを服用していない方の子宮体がん発症率は0.12%、タモキシフェンを服用した方の子宮体がん発症率は0.26%でした。このため、タモキシフェンを内服する方には、「少なくとも年に1回、可能であれば6ヶ月ごとの子宮体がん検診」がすすめられます。下腹部の痛みや不正性器出血を認めたときにも子宮の精密検査を受けなくてはなりません。その他、頻度は少ないですが、気をつけたい副作用としては深部静脈血栓症、白内障があります。下肢などの局所に痛みや腫れを認めた場合には、深部静脈血栓症が疑われます。また、タモキシフェンを内服してから視力低下やかすみ目を自覚するときは白内障の可能性がります。これらの場合には、専門医による診察が必要です。

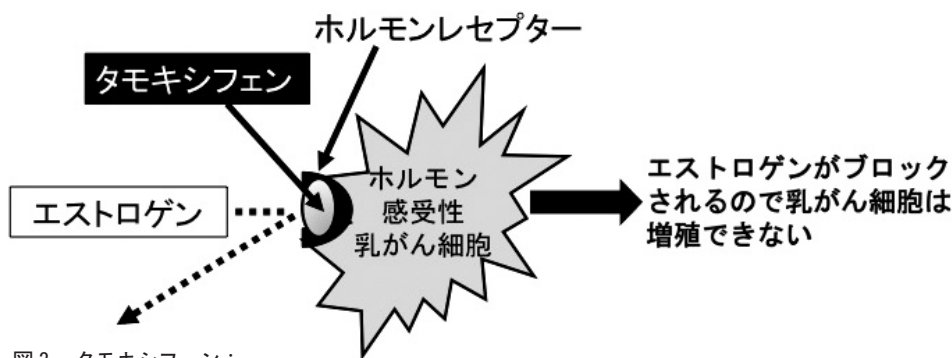


図3 タモキシフェン：
タモキシフェンがホルモンレセプターを占拠するとエストロゲンはホルモンレセプターに結合できなくなる。

②LHRHアゴニスト（商品名：ゾラデックス、リュープリン）
閉経前の方が対象で、投与期間は2～5年間です。経口投与では血中濃度を保つことが困難なため、徐放性製剤として皮下脂肪組織内に一定期間毎（4週もしくは12週毎）に投与されます。注射部位は、ゾラデックスは下腹部皮

下、リュープリンでは腹部、上腕部、臀部のいずれかの皮下になります。LHRHアゴニストが単独で投与されることは稀で、病理検査結果や年齢を考慮して、タモキシフェンだけでは効果が不十分と判断される場合にタモキシフェンと併用されるのが一般的です。4週間に1回注射するタイプ（商品名…ゾラデックス、リュープリン）と、12週間に1回注射するタイプ（ゾラデックスLA、リュープリンSR）があります。

【作用機序】下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンが卵巣に作用すると、卵巣からエストロゲンが分泌されます。LHRHアゴニストは下垂体に作用して、性腺刺激ホルモンの分泌を抑制します。その結果、卵巣機能が抑えられてエストロゲンの産生が停止しま

す。下、リュープリンでは腹部、上腕部、臀部のいずれかの皮下になります。LHRHアゴニストが単独で投与されることは稀で、病理検査結果や年齢を考慮して、タモキシフェンだけでは効果が不十分と判断される場合にタモキシフェンと併用されるのが一般的です。4週間に1回注射するタイプ（商品名…ゾラデックス、リュープリン）と、12週間に1回注射するタイプ（ゾラデックスLA、リュープリンSR）があります。

【注意すべき副作用】LHRHアゴニストにより月経は停止します（最初の2～3回は、不正性器出血を認めることがあります）。LHRHアゴニストの治療が終了すると、多くの患者さんで月経が回復します。月経再開は投与終了後1年以内の場合が多いですが、1年以上たってから再開することもあります。なお、40歳代後半～50歳代の方や化学療法を行った方はそのまま閉経してしまう可能性があります。治療後に妊娠を希望される方は、治療前に担当医と充分相談して治療計画を立てることが大切です。LHRHアゴニスト投与初期には関節痛や骨疼痛を認めることがありますが一過性です。

閉経後の方が対象です。5年間内服します。アロマターゼ阻害剤が登場するまでは、閉経後乳がんの術後ホルモン療法の標準治療は抗エストロゲン剤（タモキシフェン）でした。しかし、海外で行わ

れた大規模比較試験により、アロマターゼ阻害剤はタモキシフェンよりも再発抑制効果が高いことが証明されたため、現在では閉経後ホルモン感受性乳がんの標準的治療はアロマターゼ阻害剤です。海外では「アロマターゼ阻害剤だけを内服」するグループと「アロマターゼ阻害剤とタモキシフェンを併用して内服」するグループの比較試験も行われましたが、「アロマターゼ阻害剤だけを内服」するグループの再発がより少ないことがわかったため、アロマターゼ阻害剤とタモキシフェンを併用することはありません。

【作用機序】閉経すると皮下脂肪に多く含まれる酵素「アロマターゼ」が、副腎で作られる男性ホルモン（アンドロゲン）をエストロゲンに変換させます。アロマターゼ阻害剤は「アロマターゼ」の働きを抑えることにより、副腎で作られるアンドロゲンがエストロゲンに変換されるのを妨げます。このため、体の中のエストロゲンが減少して乳がん細胞の増殖が抑制されます。

【注意すべき副作用】アロマターゼ阻害剤により、関節のこわばりや軽度の関節痛を認めることがあります。これらの症状は手指にみ

られることが多く、膝や腰、肩、頸部にみられることもあります。

関節のこわばりや痛みを確実に解消する方法はありませんが、ストレッチや関節をゆっくり動かす運動が有効なことがあります。手指のこわばりは朝起きたときに強いのですが、ぬるま湯をためた洗面器の中で手指を曲げたり伸ばしたりする運動により症状が軽減する場合があります。関節にはホルモンレセプターが存在し、エストロゲンが関節内のレセプターに結合することにより、関節はスムーズに動きます。アロマトラーゼ阻害剤を投与すると関節内のホルモンレセプターに結合できるエストロゲンが減少するので関節のこわばりや痛みが発現すると考えられています。

また、アロマトラーゼ阻害剤により骨密度が減少することがあります。このため、アロマトラーゼ阻害剤を初めて投与する際には骨密度を測定し、骨密度が低下している場合にはビスホスホネート製剤も併用して骨折や骨粗鬆症を予防する必要があります。骨は一度作られると一生そのままというわけではなく、古くなった骨の部分だけを「破骨細胞」が除去し、次に「骨芽細胞」が除去された部分に

新しい骨をつくります。「破骨細胞」が働き続けると正常な骨まで除去されてしまうので、そうならないようにエストロゲンの命令で「破骨細胞」の機能は古くなった骨の部分除去した時点で停止します。しかし、アロマトラーゼ阻害剤によりエストロゲンが減少すると、「破骨細胞」は機能停止することなく古くなった骨以外の部分も除去し続けるため、骨はもろくなり（骨密度の低下）、骨折や骨粗鬆症が起こりやすくなります。

エストロゲンには悪玉コレステロール(LDL)を肝臓に取り込んで分解を助ける機能もあります。アロマトラーゼ阻害剤投与中はエストロゲンが減少するため、悪玉コレステロール(LDL)の分解が不十分になり、血液中のLDLが増加する可能性があるので注意が必要です。

◆ホルモン療法によるホットフラッシュ

ホルモン療法によるホットフラッシュは血液中の女性ホルモン(エストロゲン)が減少し、体温調節がスムーズに行われなくなるのが原因で起こります。かっと暑くなったり、発汗、胸部から顔面の発赤を認め、時に動悸、不

安、うつ状態、不眠を伴うこともあります。ホルモン療法によるホットフラッシュは軽度のもも含めると半数以上の方に出現しますが、数ヶ月を過ぎる頃から次第に軽減することが多いため、軽度の症状の場合には経過観察でよいでしょう。しかし、日常生活に支障をきたすような強い症状が続く場合にはホルモン療法を続けながら他の薬によって症状を緩和します。抗うつ薬パロキセチン(商品名パキシル)、抗てんかん薬ガバペンチン(商品名ガバペン)、降圧薬クロニジン(商品名カタプレス)などの有効性が報告されていますが、副作用もあるので主治医と充分相談する必要があります。

なお、パロキセチンは抗エストロゲン薬(ノルバデックス、タスオミンなど)の効果を減弱するため、抗エストロゲン薬との併用はできません。加味逍遙散(かみしょうようさん)、当归芍薬散(とうきしやくやくさん)、桂枝茯苓丸(けいしぶくりようがん)などの漢方薬が有効なこともあります。抗エストロゲン薬はアロマトラーゼ阻害薬よりもホットフラッシュの発生頻度が高いので、ホットフラッシュを避けるためにアロマトラーゼ阻害薬を抗エストロゲン

薬に変更することは一般的ではありません。また、健常女性の更年期症状としてのホットフラッシュに対してエストロゲン補充療法を行うことがあります。乳がん患者さんの場合には、再発を増加させる可能性があるで行うべきではありません。

◆ホルモン剤の投与期間

2012年頃まで、タモキシフェンの術後5年間投与は有効であるが、5年以上タモキシフェンを投与することの有効性を示すエビデンスはないとされてきました。しかし、2013年アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)にて、「タモキシフェンを10年間投与されたグループ」は「タモキシフェンを5年間で終了したグループ」に比べ、手術後10年後以降の再発が有意に減少したという研究結果(aTToM臨床試験)が報告されました(図4)。ホルモンレセプター陽性乳がんの全症例にタモキシフェン10年投与が必要かどうかについての結論は出ていませんが、今後は症例に応じてタモキシフェンの至適投与期間が検討されることになると考えられます。アロマトラーゼ阻害剤の標準投与期間は現時点では5年間とされて

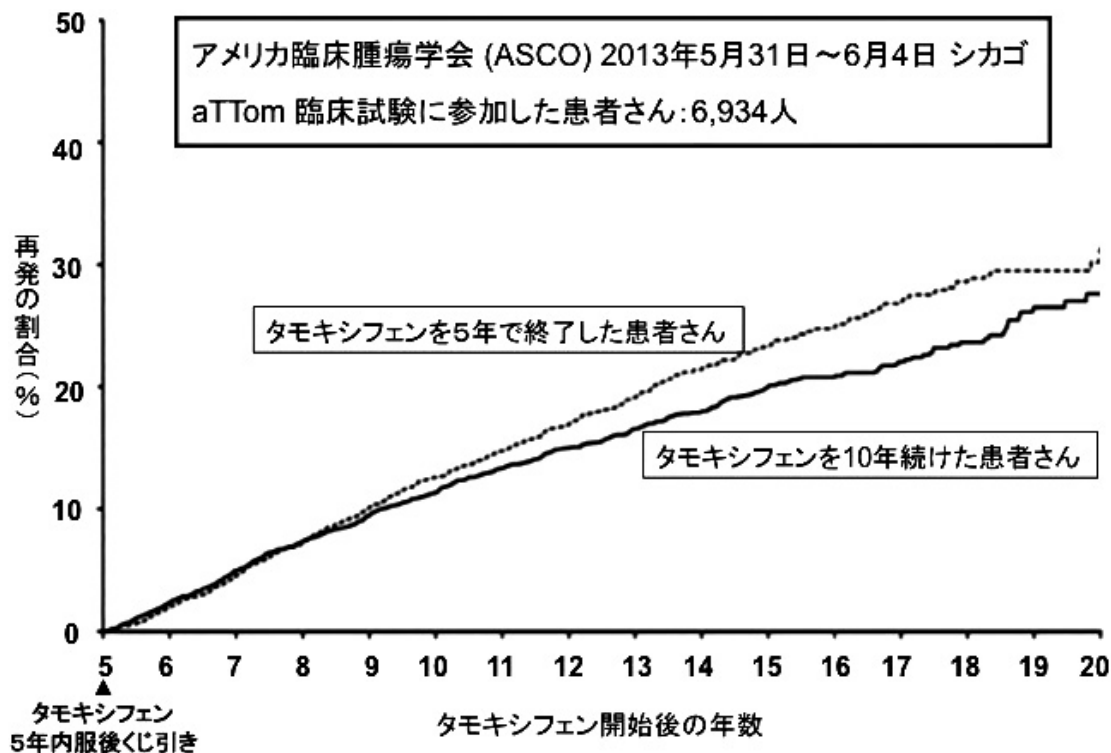


図4 aTTom 臨床試験：
タモキシフェン10年投与により術後10年目以降の予後が改善された。

います。しかし、現在進行中の「アロマトーゼ阻害剤5年間」と「アロマトーゼ阻害剤10年間」を比較する臨床試験 (N/SAS BC05 など) の結果によっては5年間以上の延長投与が至適投与期間になるかもしれません。また、閉経前ホルモン感受性乳がんの方がタモキシフェン内服中に閉経になった場合には①タモキシフェンを2～3年投与されている患者さんに対しては、アロマトーゼ阻害剤に変更し、計5年間投与②タモキシフェンを5年投与されている方には、アロマトーゼ阻害剤に変更し、5年以内で継続投与 (通算で10年以内) などの選択肢があります。

おわりに

2つのお知らせがあります。1つめは、平成27年4月25日、札幌市医師会館で開催した「乳がん市民公開講座 第9回乳がんの理解を深めるために」のご報告です。

今回は106名の方が来聴され、半数が初めて参加した方でした。内容は乳がん検診から、手術、薬物療法まで多岐に渡りました。閉会後に回収したアンケート用紙の中に、最近、乳がんの手術を受け、

間もなく抗がん剤治療が始まる方の感想がありました。抗がん剤治療の副作用や出現時期、対処の仕方などを勉強できたので不安なく抗がん剤治療を受けられそうだと書かれていました。「乳がん市民公開講座 第10回乳がんの理解を深めるために」は平成27年10月10日(土) 13時より札幌市医師会館で開催予定です。

2つめは、NHKBS1「国際報道2015」のキャスター黒木奈々氏の手記「未来のことは未来の私にまかせよう (文藝春秋社)」のご案内です。昨年、胃がんで全摘手術を行い、現在抗がん剤治療を受けながらキャスターを務めている方の闘病記です。私たち医療スタッフにとって考えさせられる内容です。一読をお勧めします。

※乳がん市民公開講座 第10回 乳がんの理解を深めるために

「乳がん市民公開講座 第10回乳がんの理解を深めるために」は平成27年10月10日(土) 13時より札幌市医師会館で開催予定です。