

## 乳がんの術後化学療法

## はじめに

本シリーズでは最新の乳がん診療全般について解説します。読者の皆さんから、身近にいる方々にも知識をお伝えください。第11回目のテーマは、術後療法としての「抗がん剤（化学療法）」です。再発乳がんの化学療法については、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。なお、内容の理解を深めてい

ただくために、本シリーズバックナンバーの記事も一部引用していることをご了承ください。

## ◆抗がん剤の歴史

抗がん剤の歴史は第一次世界大戦で使われた毒ガスであるマスタードガスが原点です。からし（マスタード）のようなにおいがするのでマスタードガスと命名されたこのガスは、農薬開発を目的に合成されましたが、ひどい毒性があるため農薬としての開発は中止されました。

しかし、この毒性に注目したドイツ軍やアメリカ軍は毒ガス兵器として研究を続け、戦場で使われるようになりました。

殺人兵器であるマスタードガスに人命を救う抗がん剤としての可能性があることがわかったきっかけは、ある海難事故でした。1943年、マスタードガスを多量に積んだタンカーが沈没する事故がありました。このとき、救助され

た多くの人に白血球減少の症状が現れていました。白血球などの血

球細胞には増殖速度が速いという特徴があるので、当時の研究者は

「マスタードガスが増殖速度の速い白血球を攻撃したので白血球減少が発症した」と考えました。研究者達はさらに「白血球のように増殖の速い細胞にダメージを与えるマスタードガスなら、同様に増殖の速いがん細胞も攻撃するのではないか」と推測し、マスタード

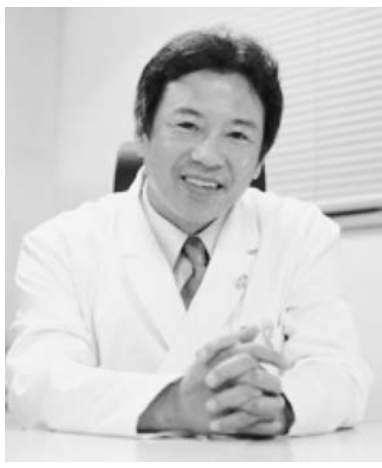
ガスの類似物質を悪性リンパ腫の患者に投与したところ、治療効果が確認されたのです。このマスタードガス類似物質の構造をさらに変化させて副作用を軽減した薬剤こそ「シクロホスファミド（商品名エンドキサン）」であり、現在も乳がんの代表的抗がん剤として多く使用されています。悲しいことですが、抗がん剤の歴史は毒ガス兵器から始まったのです。

## ◆抗がん剤の適応

乳がんの手術を受けても数年後に遠隔転移が起きることがあります。手術により「がん細胞」の大部分はからだから取り除かれますが、浸潤性乳がんの場合には一部の乳がん細胞が全身の血管の中にひそんで残っていることがあります（図1）、この目に見えないがん細胞が増殖して数が増えると再発や転移が起きてしまいます。どんな

小笠原クリニック札幌病院  
附属外来プラザ院長

田口和典氏

日本乳癌学会乳腺指導医・  
乳腺専門医

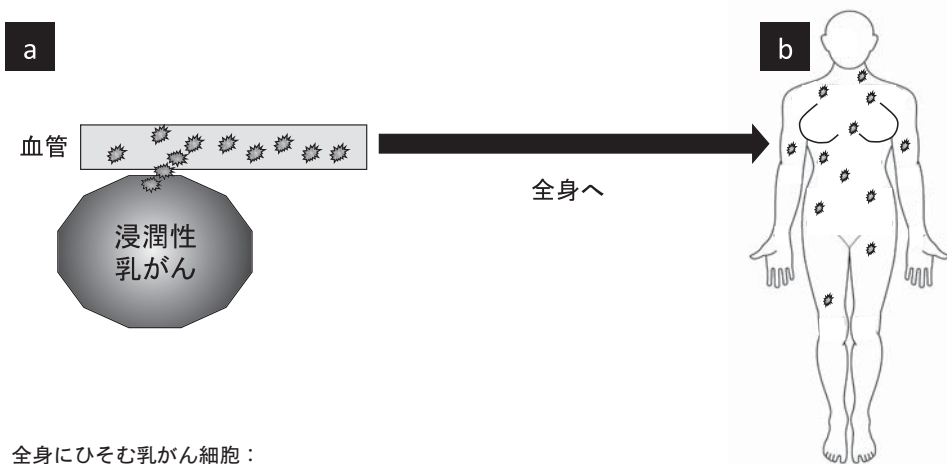



図1 全身にひそむ乳がん細胞：

乳がんの多くを占める浸潤性乳がんでは、手術時すでに全身の血管に乳がん細胞（）が侵入している（a）ため、乳房切除をしても乳房温存手術を行っても血管内にがん細胞が残ってしまう（b）。手術術式で予後を改善することはできないが、適切な薬物療法を行って血管内の乳がん細胞を死滅させることができれば遠隔転移を防ぎ予後が向上する。

手術をしても血液中に入ってしまったがん細胞を取り除くことはできませんが、手術後に「適切な薬剤」を使えば血液中のがん細胞が死滅して遠隔転移を予防する可能性が高まります。ひとたび遠隔転移が起こった場合、全身のがん細胞の数は急激に増加しているの

で、薬物療法を行ってもがん細胞の数を0にするのが難しくなりま

す。このため、手術後の薬剤投与は全身にひそんで残っているがん細胞がまだ少ない時、つまり手術後間もない時期からタイミングよく開始する必要があります。

乳がんの術後に用いられる薬剤には「ホルモン剤」、「抗がん剤」、「分子標的治療薬」の3種類がありますが「適切な薬剤」を選択するためには「がんの性質」を調べることで「不可欠です。かつては「リンパ節転移がある」、「腫瘍が大きい」などの場合に抗がん剤が使用され「進行がん」には抗がん剤」というイメージが定着してしま

した。しかし、様々な研究の結果「抗がん剤がよく効く性質の乳がん」と「抗がん剤があまり効かない性質の乳がん」が

あることがわかってきました。前述したように、がん細胞には増殖速度が速い特徴があり、抗がん剤がよく効く性質の乳がんには増殖速度が特に速い傾向があります。最近、この増殖速度を表す指標としてKi67（ケイアイ67）が注目

されています。Ki67は増殖の盛んな乳がん細胞に認められるタンパクで、Ki67の発現が高いほど増殖が盛んで増殖速度の速い性質の乳がんと考えられ、抗がん剤の有効性が期待されます。抗がん剤はKi67やその他の病理検査による性質（組織学的グレード、ホルモンレセプター発現率、リンパ節転移、脈管侵襲、組織学的浸潤径、HER2発現など）、ときにオンコタイプDXなどによる遺伝子発現も参考にして、抗がん剤が有効であると判断された場合に使用されます。

◆**抗がん剤の静注療法と経口療法**

抗がん剤の投与には注射薬による静注療法と内服薬による経口療法があります。乳がん術後療法としての抗がん剤治療では、血中濃度をコントロールしやすいという理由から点滴による静注療法が中心になりますが、最近経口抗がん剤であるUFTの有用性が注目さ

れています。UFTには脱毛などの毒性が少なく、投与が簡便という大きなメリットがあり、症例によっては静注化学療法と同等の効果がありません。しかし、経口抗がん剤を単独で投与するに際しては、病理結果から判定される乳がんの進行度を慎重に見極めて、静注療法に比べて治療効果が劣らない症例を対象にする必要があります。

◆**多剤併用療法**

現在、術後化学療法に用いられる代表的薬剤にはアンサラサイクリン系抗がん剤（アドリアマイシン、エピルビシンなど）、タキサン系抗がん剤（ドセタキセル、パクリタキセルなど）、シクロホスファミド、フルオロウラシルなどがあります。抗がん剤は種類によってがん細胞を死滅させるメカニズムが異なります。このため、複数の異なる種類の抗がん剤を組み合わせると相乗的な効果が期待でき、これを多剤併用療法といいます。抗がん剤は、がん細胞だけでなく正常細胞にもダメージを与えるため副作用が発現するのですが、優れた治療効果を発揮する多剤併用療法においては組み合わせる各種抗がん剤の投与量を少なく

できるため副作用が軽減するとい  
うメリットもあります。

乳がんの多剤併用療法は、使用  
する抗がん剤の頭文字を組み合わ  
せて表されます。代表的なものには  
「AC療法」・A（アドリアマイシ  
ン）とC（シクロホスファミド）、「  
EC療法」・E（エピルビシン）と  
C（シクロホスファミド）、「CM  
F療法」・C（シクロホスファミド）  
とM（メトトレキサート）とF（フ  
ルオウラシル）、「CAFまたは  
FAC療法」・C（シクロホスファ  
ミド）とA（アドリアマイシン）と  
F（フルオウラシル）、「FEC  
療法」・F（フルオウラシル）と  
E（エピルビシン）とC（シクロホ  
スファミド）、「CEF療法」・C  
（シクロホスファミド）とE（エピ  
ルビシン）とF（フルオウラシ  
ル）、「TAC療法」・T（タキソ  
テール）とA（アドリアマイシン）  
とC（シクロホスファミド）、「TC  
療法」・T（タキソテール）とC  
（シクロホスファミド）などがあ  
り（表1）、各組み合わせの名称、投  
与量、投与期間をまとめた治療計  
画を「レジメン」と呼びます。

#### ◆抗がん剤の投与間隔

抗がん剤治療は3週間に1回と  
か、4週間に1回などのように一

定の間隔をあけて「投与と休薬を  
繰り返す」方法で行い、投薬期間  
と休薬期間を含めたワンセットを

「サイクル」とか「クール」と呼  
びます。例えばTC療法の「3週  
ごと、4サイクル」とは「3週間  
隔でTC療法を4回行う」ことを  
表します。抗がん剤の投与直後  
は、がん細胞と正常細胞の両者が  
ダメージを受けますが、がん細胞  
に比べて抗がん剤に対する耐性が  
強い正常細胞は3週間ほどで回復  
します。そこで、正常細胞がダ  
メージから回復し、かつがん細胞  
が回復する前に次の投与を行いま  
す。これを繰り返すことにより正  
常細胞に致命的なダメージを与え  
ずにがん細胞だけを死滅させるこ  
とが可能になります。

副作用の中でも自覚症状の乏し  
い白血球減少（好中球減少）は、  
2〜3週間で回復しはじめるの  
で、それが投与間隔の基準になり  
ます。通常、白血球3000/μl  
以上、好中球1500〜2000  
/μl以上を目安にして次の投与が  
行われますが、白血球（好中球）  
の回復が遅い時や副作用による体  
調不良の場合などは、投与間隔を  
延ばしたり、抗がん剤の量を調節  
したりします。乳がん術後化学療  
法では、臨床試験により有効性の

高い標準的な投与回数が決まって  
います（表1）。

#### ◆dose—dense（ドーズデンス） 化学療法

抗がん剤の治療中には正常細胞  
のダメージが回復してから次の投  
与が行われるのですが、現在、抗  
がん剤の投与間隔を短縮すること  
で抗腫瘍効果を高めようとする  
「dose—dense（ドーズデンス）  
化学療法」の研究がすすめられて  
います。

実は、乳がん細胞の増殖速度は  
一定ではなく、がん細胞の数が少  
ない時ほど速く、がん細胞が増える  
につれてがん細胞に栄養を補給する  
血液量や酸素が少なくなるため増  
殖速度が遅くなるという傾向があ  
ります（Gompertzianの増殖モデ  
ル）。増殖速度が速いがん細胞ほど  
抗がん剤に対する感受性が高いの  
で、がん細胞の数が少ない時ほど  
抗がん剤がよく効くことになりま  
す。したがって、抗がん剤が効いて  
がん細胞の数が減ると増殖速度が  
速くなるので、次回の抗がん剤投  
与でさらにがん細胞数の減少が期  
待できるようになります。

さて、抗がん剤の効果は単位時  
間当たりの投与量に依存していま  
す。投与量を増やす方法は2つあ

ります。1つ目は単純に「1回の  
投与量を増加させる方法」です。

しかし、これまで行われた臨床試  
験により「1回投与量を増加させ  
ても今後の改善に結びつかない」  
ことがわかりました。2つ目の方  
法は「1回投与量を変えずに、投  
与間隔を短縮する方法」です。投  
与間隔を狭めると、がん細胞が再  
増殖する期間を短くできるだけで  
なく、がん細胞の数が少なく抗が  
ん剤に対する感受性が高いタイミ  
ングで次回投与が可能になるの  
で、抗がん剤の有効性が一層高ま  
ると考えられます。臨床試験とし  
てdose—dense化学療法を行っ  
た一部のレジメン（ドキシソルピシ  
ン・シクロホスファミド・パクリ  
タキセルによる多剤併用療法）で  
は、貧血に対する輸血の頻度が増  
したものの有害事象の増加なく  
「投与間隔を3週間から2週間に  
短縮すると再発・死亡リスクが減  
少する」ことが確認されたので  
（CALGB 9741試験）、他のレジ  
メンにもdose—dense化学療法  
の導入が検討されています。

#### ◆術後静注抗がん剤とホルモン剤 の投与順序

「静注抗がん剤とホルモン剤の  
併用治療」と「静注抗がん剤終了

表1 本邦における主な乳がん補助化学療法のレジメン

治療法	併用薬	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	投与方法	投与日	投与間隔 サイクル
CMF	シクロホスファミド	100	内服	1日目から14日間	4週間ごと 6サイクル
	メトレキサート	40	点滴	1日目と8日目	
	フルオロウラシル	600	点滴	1日目と8日目	
AC*	アドリアマイシン	60	点滴	1日目	3週間ごと 4サイクル
	シクロホスファミド	600	点滴	1日目	
EC*	エビルピシシ	90	点滴	1日目	3週間ごと 4サイクル
	シクロホスファミド	600	点滴	1日目	
CAF* (またはFAC*)	シクロホスファミド	500	点滴	1日目	3週間ごと 6サイクル
	アドリアマイシン	50	点滴	1日目	
	フルオロウラシル	500	点滴	1日目	
CAF* (内服)	シクロホスファミド	100	内服	1日目から14日間	4週間ごと 6サイクル
	アドリアマイシン	30	点滴	1日目と8日目	
	フルオロウラシル	500	点滴	1日目と8日目	
FEC*	フルオロウラシル	500	点滴	1日目	3週間ごと 6サイクル
	エビルピシシ	60~100	点滴	1日目	
	シクロホスファミド	500	点滴	1日目	
CEF*	シクロホスファミド	75	内服	1日目から14日間	4週間ごと 6サイクル
	エビルピシシ	60	点滴	1日目と8日目	
	フルオロウラシル	500	点滴	1日目と8日目	
TAC**	ドセタキセル (商品名タキソテール)	75	点滴	1日目	3週間ごと 6サイクル
	アドリアマイシン	50	点滴	1日目	
	シクロホスファミド	500	点滴	1日目	
TC***	ドセタキセル (商品名タキソテール)	75	点滴	1日目	3週間ごと 4サイクル
	シクロホスファミド	600	点滴	1日目	
3週ごとドセタキセル*** (商品名タキソテール)		60~75	点滴	1日目	3週間ごと
毎週パクリタキセル*** (商品名タキソール)		80~100	点滴	1日目	毎週

\* アンスラサイクリン系を含む治療法

\*\* アンスラサイクリン系とタキサン系を含む治療法

\*\*\* タキサン系を含む治療法

後にホルモン剤を開始する治療」を比較した欧米の臨床試験によれば、両者の効果に有意な差がないという結果がでています。また、ホルモン剤の副作用である血栓症は、静注抗がん剤との併用により頻度が増すことが知られています。このため、ホルモン剤は静注抗がん剤投与の全サイクルが終了してから開始することが推奨されています。

◆術後静注抗がん剤と放射線療法の順序  
アンスラサイクリン系抗がん剤と放射線療法の併用は皮疹の頻度を増加させ、タキサン系抗がん剤と放射線療法を併用した場合には間質性肺炎が増加する危険があります。また、放射線療法の主な目的は局所再発率を低下させることです。静注抗がん剤治療後に放

射線療法を行っても局所再発率は増加しないことが報告されています。以上より、術後の遠隔転移を防いで生存率向上に寄与する静注抗がん剤投与を放射線療法に先行させることが勧められています。

◆おわりに  
この10数年間で抗がん剤の副作用を抑える薬剤が多数開発されま

した。このため、抗がん剤投与は外来で安全に行えるようになりました。それでも、初めて抗がん剤を受けになる方の中には不安でいっぱいになり、抗がん剤を拒否する方がいらっしゃる。乳がん術後薬物療法の目的は、患者さんの意向を尊重しつつ、再発を防いでずっと快適な生活を送ってもらうことです。抗がん剤に関して誤った認識のある患者さんには正しい知識をもっといただく必要があります。

抗がん剤投与前には投与の必要性・危険性に関する十分な説明が行われますが、抗がん剤が不可避な状況でも拒否する患者さんに対しては「抗がん剤を投与しないと再発の可能性が〇〇%上昇すると予測されます。術後療法としての抗がん剤治療は通常3~6ヶ月間(内服抗がん剤を除く)ですが、再発して抗がん剤を開始するとエンドレスになる可能性があります。副作用がつけられれば、減量投与すれば大丈夫なことも多いです。副作用を抑える薬もたくさんあります。」など、繰り返し時間をかけて説明することが私たち医療スタッフの義務であり、よりよい治療への第一歩になります。次回は「抗がん剤の副作用と対処の仕方」について解説します。