

乳癌治療における心毒性の原因とその対策

渡辺 亨

浜松オンコロジーセンター
センター長



Stephan Zbinden

Swiss Cardiovascular Center,
University Hospital Bern,
Switzerland



乳癌の化学療法における心毒性の発生抑制には、アントラサイクリンの投与回避を

■ 渡辺

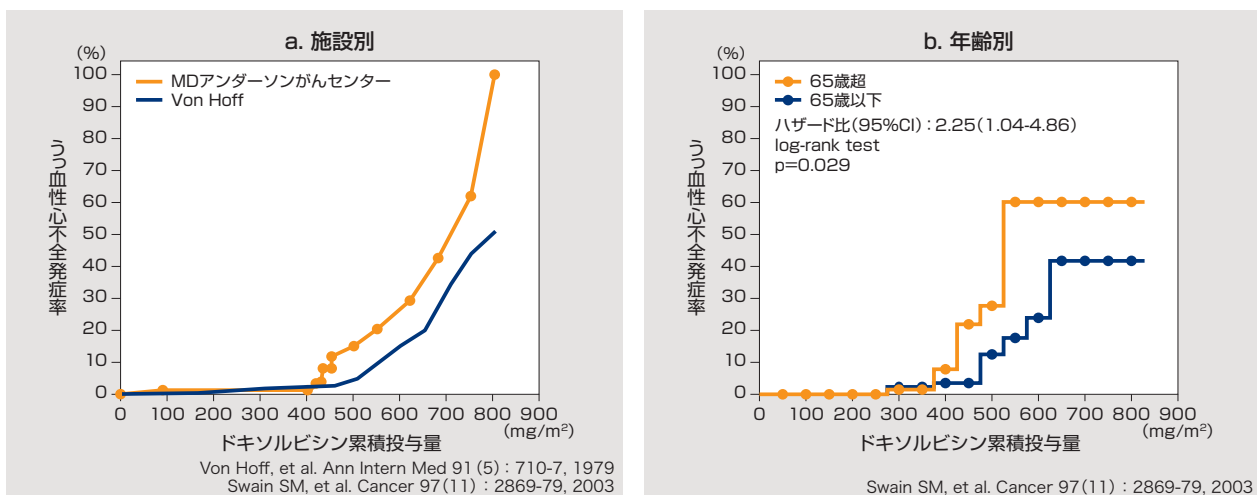
1998年にEBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) が行ったメタアナリシスによって、アントラサイクリンを含むレジメンがCMF (シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU) 療法よりも早期乳癌患者の生存期間を有意に延長させることが示されて以来、乳癌の化学療法においては、アントラサイクリンがキードラッグとして使用されてきました。しかし最近、アントラサイクリンの心毒性が問題となっています。本日は、スイスからお招きしたStephan Zbinden先生に、乳癌の化学療法におけるアントラサイクリンレジメンの是非についてご意見を伺いたいと思います。Zbinden先生は、アントラサイクリンレジメンによる心毒性が問題となった症例を経験されていますか。

■ Zbinden

最近、当施設のICUに重度心不全で入院した女性で、冠動脈造影検査では異常が認められなかったものの、心エコー検査を実施したところ、左室駆出率は約35%で、わずかに左室肥大を認めた症例がありました。本症例には、1980年代後半に乳癌治療として放射線療法とアントラサイクリンレジメンが施行されていました。本症例のように、アントラサイクリンを投与された患者さんでは、心不全の発症率が高くなります。

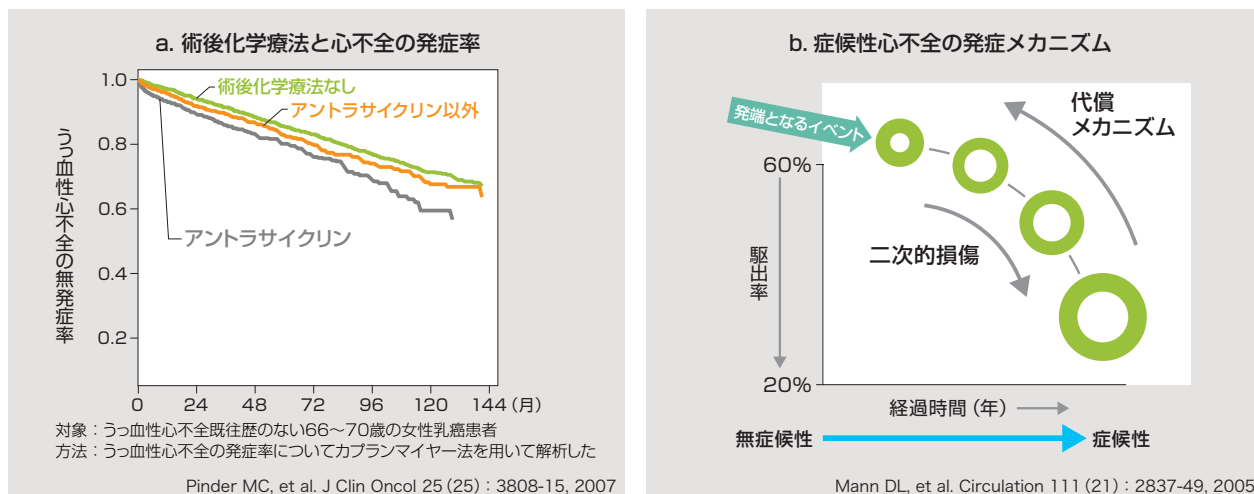
しかし、アントラサイクリンは、心毒性を有する薬剤の中でも最も古くから臨床使用されてきましたので、その理解は比較的進んでいます。アントラサイクリンの心毒性は用量依存性であり、例えば、ドキソルピシンの場合、400~450mg/m²以下での心不全の発症率は約5%ですが、投与量が増えると指数関数的に増加します (図1a)。心毒性の用量依存性は年齢による影響も大きく、65歳超の乳癌患者さんでは、アントラサイクリンの増量により心不全の発症率が大幅に上昇することが示されています (図1b)。

図1：アントラサイクリンによる心不全の発症率



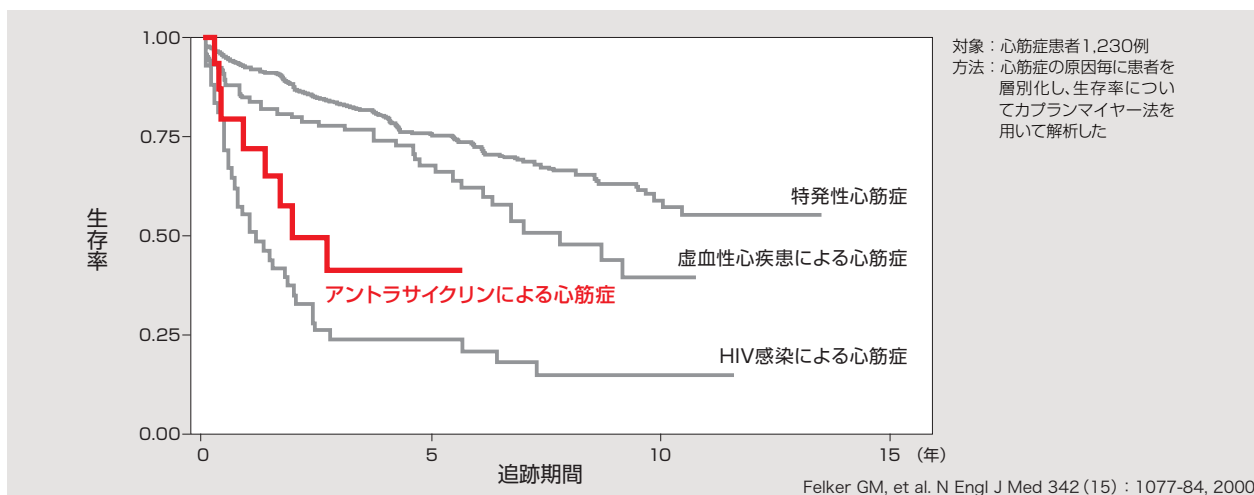
一方、Pinderらは、うつ血性心不全の既往歴がない66～70歳の女性乳癌患者を追跡した結果、アントラサイクリンを投与されている患者群では、化学療法が行われていない患者群、あるいはアントラサイクリン以外の薬剤による化学療法を行っている患者群に比べ、心不全の発症率が時間の経過とともに高くなることを報告しています(図2a)。アントラサイクリンを投与している患者では、アントラサイクリンによる一次的な心毒性に加えて、高血圧、糖尿病などの要因で心臓に二次的な障害が起こり、結果的に代償不全に陥って心臓リモデリングが引き起こされ、最終的に症候性心不全の発症に至ると考えられています(図2b)。

図2 アントラサイクリンによる心機能障害、心不全(晩期イベント)



心臓は、蛋白質の分解や合成を介してさまざまなストレスに適応する能力を有しています。しかし、アントラサイクリンを投与すると酸化ストレスが増大し、蛋白質の分解が亢進して心筋細胞の形状が変化し、筋原線維の錯綜配列が認められるようになります。心筋細胞には再生能力がないため、その状態が進行すると不可逆性になります。Felkerらは、アントラサイクリンのドキソルビシンによる心筋症は虚血性あるいは特発性心筋症よりも致死率が高く、3年生存率は約50%と非常に低いことを報告しています(図3)。

図3: 各種心筋症の生存期間



- 渡辺 ドキソルビシンを投与された患者さんでは、心筋症を起こすと非常に予後が悪くなるということですね。
- Zbinden 加齢、心血管疾患、糖尿病、高血圧、放射線照射などの因子が加わると、アントラサイクリンによる心毒性の影響を受けやすくなりますので、アントラサイクリンを使用する際には、心機能が低下するリスクをできるだけ回避する必要があります。

■ 渡辺

おっしゃるとおりですね。しかし、乳癌治療を受けている患者さんの心機能を維持するためには、アントラサイクリンの投与を回避することが最も合理的ではないでしょうか。

われわれは第III相試験NSASBC02において、病期I～III A期のリンパ節転移陽性乳癌患者1,060例を対象として、タキサン系薬単独投与とアントラサイクリン投与後のタキサン系薬順次投与の有用性を比較検討しました。対象をACP療法群 [AC療法 (ドキシソルビシン60mg/m²+シクロホスファミド600 mg/m²: 3週毎×4サイクル)→パクリタキセル175mg/m²: 3週毎×4サイクル], ACD療法群 (AC療法→ドセタキセル75mg/m²: 3週毎×4サイクル), PTX療法群 (パクリタキセル175mg/m²: 3週毎×8サイクル), DTX療法群 (ドセタキセル75mg/m²: 3週毎×8サイクル) の4群に無作為に割り付け、「タキサン系薬による治療は、アントラサイクリンを含む治療に対して非劣性を示す」という仮説を証明するため、無病生存期間 (DFS)を主要評価項目とし、アントラサイクリンを含む治療群 (ACP療法群, ACD療法群)とタキサン系薬のみの治療群 (PTX療法群, DTX療法群)を比較しました。

その結果、アントラサイクリンを含む治療群とタキサン系薬のみの治療群でDFSに有意な差は認められず (ハザード比1.26, 95% CI 0.92-1.72, p=0.67), われわれの仮説は証明されました。しかし、HER2陽性乳癌では、アントラサイクリンを含む治療群が優れていました (ハザード比1.63, 95% CI 1.05-2.54)。HER2陰性乳癌では、両群で統計学的な差は認められませんでした (ハザード比1.13, 95% CI 0.85-1.50)。

次に、パクリタキセルを含む治療群 (ACP療法群, PTX療法群)とドセタキセルを含む治療群 (ACD療法群, DTX療法群)で比較したところ、パクリタキセルを含む治療群に比べて、ドセタキセルを含む治療群でDFSに19%の改善がみられましたが、統計学的有意差は認められませんでした (ハザード比0.81, 95% CI 0.64-1.03, p=0.08)。

Grade 3/4の有害事象は、PTX療法群で最も少なかったものの、神経障害はDTX療法群 (4%) に比べPTX療法群 (6%)で多く、DTX療法群では浮腫が11%にみられました。発熱性好中球減少はドセタキセルを含む治療群で頻度が高く、ACD療法群が11%, DTX療法群が8%でした。

本検討結果から、リンパ節転移陽性HER2陰性乳癌には、タキサン系薬の単独投与によっても十分な効果が得られる可能性が示唆されました。今後の乳癌化学療法では、患者さんの予後を改善するために、アントラサイクリンをタキサン系薬に置き換えたレジメンが選択される機会が多くなるものと考えられます。

アントラサイクリンとトラスツズマブの併用投与では、心毒性の増強に十分な注意を

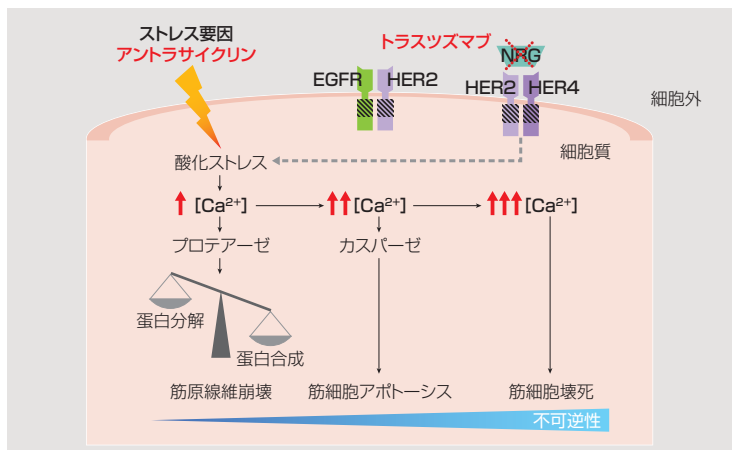
■ 渡辺

乳癌治療においては、トラスツズマブなどの生物製剤が非常に大きな役割を果たしますが、Suterらは、化学療法にトラスツズマブを併用した場合、化学療法単独に比べて心不全あるいは心機能障害の発症率が高くなることを報告しています (NYHA III/IV: 単独療法群3%, 併用療法群16%)。トラスツズマブと心毒性の関係についてご説明いただけますか。

■ Zbinden

トラスツズマブが標的とするHER2受容体は、癌細胞だけでなく、心筋細胞の生存経路にも発現しており、このため化学療法にトラスツズマブを併用すると、心不全の発症率が高くなると考えられています。アントラサイクリンによる酸化ストレスが加わると、細胞膜上のEGFR, ErbB2, ErbB4にリガンドであるEGF, NRG (ニューレグリン) βが結合し (図4),

図4: アントラサイクリンによる酸化ストレスとヒト心筋細胞の生存経路



心筋細胞の生存経路が活性化されますが、トラスツズマブを投与するとトラスツズマブがHER2受容体に結合してしまうので、生存経路が遮断されてしまいます。さらに、アントラサイクリンの投与後には、HER2受容体がアップレギュレートされるため、心臓はアントラサイクリンの影響を受けやすくなります。

■ **渡辺** 化学療法にトラスツズマブを併用したい場合は、心毒性に対してどのように対処したらよいでしょうか。

■ **Zbinden** HERA試験では、化学療法とトラスツズマブを併用する際に休業期間を設けると、重度心不全の発症率が低くなることが示されています。また、Estevaらは、トラスツズマブが1年間投与された転移性乳癌患者173例を追跡した結果、追跡期間中央値が32ヵ月を超えた後、49例に心イベントが認められたことを報告しました。そのうち31例は、トラスツズマブと化学療法併用投与に続くトラスツズマブ単独投与中に心イベントが発現し、残りの18例はトラスツズマブと化学療法併用投与中に発現しました。しかし、興味深いことに、トラスツズマブの投与を中止し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬などを投与すると、3例を除くすべての患者さんで心機能は改善しました。

■ **渡辺** トラスツズマブによる心機能障害は可逆性なのですか。

■ **Zbinden** はい。トラスツズマブによる心機能障害は、治療開始後数週間から数ヵ月以内に発現し、可逆性です。私たちは、ドキソルピシンなどによる不可逆性の心筋障害をタイプI、トラスツズマブなどによる可逆性の心筋機能不全をタイプIIに分類しています(表1)。主な違いは、タイプIでは心筋壊死を来しますが、タイプIIでは心筋壊死を生じないということです。また、タイプIの心筋障害は用量依存性ですが、タイプIIの心筋機能不全は用量とは無関係です。ただし、トラスツズマブによる心機能障害の約20%は不可逆性であることを念頭に置かなければなりません。つまり、タイプIとタイプIIは重複することがあるということです。化学療法とトラスツズマブの併用治療を行う際には、左室駆出率 (LVEF) を測定しながら経過を観察する必要があります。

■ **渡辺** トラスツズマブが投与された患者の約20%に発症するという不可逆性の心機能障害を事前に予測することは可能ですか。

■ **Zbinden** 残念ながら、現時点では予測することは難しいでしょう。ただし、血中トロポニン値を測定することで、心筋損傷の有無を判定することは可能です。通常、LVEFが50%程度あり血中トロポニン値が上昇していない場合は、トラスツズマブの投与を継続します。LVEFが40%未満に低下しなければ、特に問題はありません。

■ **渡辺** トラスツズマブによる治療の転帰の予測において、血中トロポニン値は非常に有用なマーカーとなりますか。

■ **Zbinden** 血中トロポニン値の測定により転帰の予測が可能であることを証明した大規模試験はありませんが、血中トロポニン値の上昇が心筋細胞の壊死の指標であることは事実です。今後、血中トロポニン値の測定が高リスクの患者さんを特定する有用な手段になる可能性は十分にあると思います。

表1：タイプI及びタイプIIの心毒性

	タイプI (心筋障害)	タイプII (心筋機能不全)
代表的薬剤	アントラサイクリン	トラスツズマブ
機序	フリーラジカル生成、酸化ストレス/障害	ErbB ₂ シグナル阻害
心組織	超微細構造の異常(例：空胞、壊死)	超微細構造の異常なし
臨床経過/治療反応性	障害は持続的かつ 不可逆的 ； 安定化することもあり	一般的に 可逆的 ； 2～4ヵ月で回復する可能性が高い
用量の影響	蓄積性、用量相関性あり	用量相関性なし

Ewer MS, et al. J Clin Oncol 23 (13) : 2900-2, 2005

生物製剤による心不全の発生抑制には、ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬の追加投与を

- 渡辺 乳癌治療では、トラスツズマブ以外の生物製剤を使用することがあります。日本では最近、抗EGFR抗体であるラパチニブがHER2陽性乳癌の治療薬として承認されたばかりですが、抗VEGF抗体であるベバシズマブについては、まだ乳癌治療薬として承認されていません。そのため、日本では多くの乳癌患者さんが世界の標準治療を受けることができないのが現状です。Zbinden先生は、トラスツズマブ以外の生物製剤と心毒性の関係についてどのようにお考えですか。
- Zbinden 抗VEGF抗体であるベバシズマブは、心機能障害の発生率は約3%と低いのですが、非常に高い確率で高血圧を誘発し、結果として心不全を来すことが問題とされます。ベバシズマブが高血圧を惹起する機序は明らかではありませんが、おそらくNOによる血管拡張を阻害することによると考えられます。ベバシズマブを投与する際には、早期の段階から血圧モニタリングを怠らないようにすべきです。
- 渡辺 血圧測定は、1日2回程度実施すべきでしょうか。
- Zbinden 1日2〜3回の血圧測定が適切です。また、ベバシズマブは血栓塞栓症の発症率も高いので、注意が必要です。
- 渡辺 欧米では、ベバシズマブによる高血圧の第一選択薬として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) が使用されると聞きましたが、実際にはどのような薬剤を使用しているのでしょうか。
- Zbinden ベバシズマブによる高血圧に対しては、まずACE阻害薬を選択しますが、咳嗽や血管性浮腫が出現した場合はARBに切り替えます。ただし、心房細動などの不整脈がみられる患者さんでは、 β 遮断薬で治療を開始します。
- 渡辺 トラスツズマブによる心不全については、どのような薬剤を選択しますか。
- Zbinden ACE阻害薬や β 遮断薬を使用する頻度が高いと思いますが、重症心不全の場合は利尿薬を使用する必要があります。ただし、心不全患者さんに利尿薬を投与すると血中カリウム濃度が低下して、心電図でQT間隔延長と不整脈の発生が認められることがあるので注意が必要です。
- 渡辺 QT間隔延長を来す薬剤は、重度の心機能障害を引き起こす可能性が高いのでしょうか。
- Zbinden 重度の心機能障害を引き起こすというよりも、QT間隔延長が不整脈のリスクを増加させることに注目すべきですね。今日、癌治療の形態は複雑化しています。癌の薬物療法において、心不全などの心機能障害の発症を抑制するためには、腫瘍専門医だけが治療に携わるのではなく、そのメカニズムを解明する科学者、心不全の診断を行う心臓専門医、不整脈に対応するための電気生理学者、画像診断の専門家など、あらゆる分野の専門家の協力が必要です。
- 渡辺 本日は、乳癌治療におけるアントラサイクリンを中心に、心毒性の問題についてZbinden先生にお話を伺いました。癌の薬物療法では、癌を治癒させることも重要ですが、重篤な有害事象の発生を抑制し、患者さんの予後改善を十分に考慮することを忘れてはならないと思います。どうもありがとうございました。