



茨城県地域臨床 教育センターだより

2018
Vol.27

〒309-1793 茨城県笠間市鯉淵6528 ☎0296-77-1121 平成30年8月1日発行(第27号)

個別化医療としての乳癌薬物療法



教授

穂積 康夫

専門領域 ■ 乳腺・内分泌外科

はじめに

様々な癌医療の現場で個別化医療が提唱されていますが、実地医療として定着しているものは少ないのが現状です。そんな中で、乳癌は遺伝子発現プロファイルで次の5つのサブタイプ、Basal like、HER2 enrich、Luminal-HER2、Luminal B、Luminal Aに分けられ、サブタイプに応じて内分泌療法、抗がん剤療法、分子標的療法を組み合わせて行っており、個別化医療が実臨床に応用され始めていると言えます。

一方、乳癌の薬物療法においては、以前から、内分泌療法や抗HER2療法のようなバイオマーカーを標的とした治療が行われています。

ホルモン受容体と内分泌療法

乳癌は古くから女性ホルモンの関与が示唆され、卵巢摘出術や副腎摘出術などの外科的内分泌療法が行われてきました。1960年代にヒトやラットの組織から核内受容体であるエストロゲン受容体(ER)が発見され、その後抗エストロゲン剤であるタモキシフェンが開発され薬物による内分泌療法が始まりました。タモキシフェンはERにエストロゲンと競合的に結合することにより抗腫瘍効果を発揮します。また、閉経前乳癌に対して薬剤により卵巢機能を抑制するLH-RHアナログ製剤、更に閉経後の副腎におけるエストロゲン産生を行うアロマターゼを抑制するアロマターゼ阻害薬(アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン)が開発されました。近年になりERをダウンレギュレートするフルベストラントやERの別経路であるmTORやCDK4/6を阻害する新しい分子標的薬も開発されています。これらの内分泌療法薬は全てERを標的として作用するため、ERが発現していない乳癌には効果がありません。標的医療あるいは個別化医療の始まりとも言えます。

HER2遺伝子と抗HER2療法

1980年代にヒト上皮成長因子受容体(EGFR)に類似した受容体型チロシンキナーゼがクローニングされ、ヒト

EGFR関連物質2(human EGFR-related 2)の略からHER2と名付けられました。HER2タンパクを過剰発現する乳癌は、かつては予後不良でありましたが、1990年代後半にHER2タンパクを標的としたトラスツズマブが開発され、HER2陽性乳癌に対する治療は大きく改善しました。トラスツズマブはHER2タンパクに結合するモノクローナル抗体で、現在多くの癌腫で行われている分子標的治療薬の先駆けとなった薬剤です。その後抗HER2薬にはベルスツズマブ、タイケルブ、T-DM1などが作られておりHER2陽性乳癌が予後不良と言われたのは過去のものとなりました。

乳癌治療における更なる個別化医療

ここ数年で、乳癌治療において更なる個別化医療を進展させる出来事がありました。

一つ目には、オンコタイプDX検査です。この検査はER陽性乳癌組織内の21遺伝子の発現を調べることで、患者個々の乳癌の生物学的特性を分析する分子診断検査で、再発スコアを決定します。再発スコアは0から100までの数値で表され、低値であれば術後療法に内分泌療法単独で十分であり、高値の時は抗がん剤治療の追加効果が見込めると判断されます。最近再発スコアが11-25の中間リスクの乳癌を対象にした大規模臨床試験の結果が発表され、中間リスク群では抗がん剤の上乗せ効果がないことが証明されました。従来行われていた抗がん剤治療のかなりの部分は不必要として回避されるようになるかもしれません。個々の癌の遺伝子発現を分析することにより治療法を決定するという、個別化医療の実地医療への展開と言えます。

二つ目には、ポリアダノシン5' ニリン酸(ADP)リボースポリメラーゼ(PARP)阻害薬の登場です。詳しいメカニズムは割愛しますが、PARP阻害薬はBRCA遺伝子変異によってDNA損傷応答経路に異常をきたした癌細胞に作用しアポトーシスを誘導します。コンパニオン診断プログラムである「BRCAAnalysis診断システム」により、生殖細胞系のBRCA遺伝子変異ありと診断されたHER2陰性の遺伝性乳癌に対して効果を発揮します。従来と異なる標的に対する治療戦略であり、乳癌診療における更なる個別化医療の発展につながると期待されています。ただし、生体細胞系遺伝子情報を取り扱うため、個人情報の管理には細心の注意が必要となります。

更に、標的のない、いわゆるトリプルネガティブ乳癌も、詳しい遺伝子発現プロファイル解析により、いくつかのサブタイプに分けられることが判明しました。近い将来には、それぞれの分子あるいは遺伝子を標的とした治療が確立されるでしょう。乳癌治療が完全な個別化医療になる日も遠くないと思われます。

第11回茨城県地域臨床教育センター講演会

副センター長
教授

沖 明典

専門領域 ■ 婦人科腫瘍疾患

第11回茨城県地域臨床教育センター講演会が平成30年6月15日に当院災害医療センターで開催されました。講師は広尾レディースクリニック院長宗田聡先生です。当院では産科及び分娩を再開して3年目になりますが、こちらの医療センターが近在することや精神科医師が常勤していることもあり、精神的にケアを必要とする妊婦さんの割合が高いことが特徴です。初めに当院での周産期メンタルヘルスの実情について、周産期担当の秋山看護師長から発表のあとで、「これから始める周産期メンタルヘルス」というタイトルで講演いただきました。

内容を抜粋しますと、1980年代から産後うつ病という概念が提唱され、その抽出に用いるエジンバラ産後うつ病質問票 (EPDS) が国内に導入された経緯についての解説がありました。ストレス社会を生きる現代人において、出産・育児は更なるストレスへの適応が必要となる中で、疫学調査によって高頻度の産後うつ病が出現することが明らかとなり、さらに我が国ではこの10年で60人以上が自殺するという深刻な事態であることが紹介され、妊産婦のメンタルヘルスクアの重要性が再認識されているということです。

周産期うつとは、躁病のエピソードがなく、統合失調障害など他の精神疾患の重複のない、「うつ状態」を主とし

た症状が2週間以上持続するものを指しますが、妊娠期に起こる「妊娠うつ」と産後に発症する「産後うつ」に分類されます。妊娠うつは若年妊娠や初回妊娠、配偶者との関係性などがリスクとなりますが、多くは妊娠初期に発症し、薬物治療を行わずに軽快治癒します。「産後うつ」は産後数週から1年以内に発症し、2週間以上うつ状態が持続します。産後に一次的に気分体調が悪くなるマタニティブルーとは異なります。産後うつ病の頻度は国内の調査では13.4%で、産科的因子(流早産、帝王切開、児の病気など)、精神的因子(うつ病や他精神疾患、妊娠うつ、マタニティブルー)、ライフイベントや本人の気質などがリスク因子と言われています。いずれにしても早期発見して治療を行うことが必要で、そのスクリーニングツールとしてEPDSが用いられています。

EPDSは10項目からなる質問票で、各項目が0から4点で成り立っており、該当する項目を点数化することによりスクリーニングを行います。9点以上で産後うつ病の可能性が高いとされます。宗田先生は我が国にEPDSを導入された岡野先生と組んでEPDSについて詳しい解説書を編纂されており、その具体的な導入法、結果の解釈、実際の対応などについて、具体的で分かりやすい解説をしていただきました。そして、まとめとして、現在中心的メンバーとして活躍されている、周産期メンタルヘルス研究会において、「周産期メンタルヘルス・ケアに関する提言」がなされており、今後は産科診療が出産して終了ではなく、他職種と連携しながら産後のケアまで行う必要があるということを強調されて、終演となりました。

本年度から産後うつ予防にむけた「産後2週間健診」も始まったことから、講演には県内他医療機関からの多数の医師・助産師・看護師のみならず茨城県や各町村からも聴衆が詰めかけ、盛況のうちに終了しました。



講演の様子



宗田聡先生(左)

筑波大学
University of Tsukuba

筑波大学附属病院 茨城県地域臨床教育センター

〒309-1793 茨城県笠間市鯉淵6528 ☎0296-77-1121
ホームページ <http://www.hosp.tsukuba.ac.jp/chiiki/cyubyo/>

茨城県